



Herausragende Masterarbeiten

Autor*in

Matthias Lütgens

Studiengang

Medizinische Physik, M.Sc.

Masterarbeitstitel

**Magnetresonanzspektroskopie zur in-vivo Analyse
von Phosphormetaboliten am Kleintier-MRT**

R
TU
P

Distance and Independent
Studies Center
DISC

Ich versichere, dass ich diese Masterarbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Ort, Datum

Rostock, 17.09.2023

Unterschrift

Matthias Lütgens

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	i
1 Einleitung	1
1.1. Überblick und Stand der Technik der Phosphor-MRS	1
1.1.1 Phosphor im menschlichen Körper	1
1.1.2 Magnetresonanztomografie und -spektroskopie	3
1.1.3 Magnetresonanzspektroskopie an Phosphor	6
1.2 Ziel der Arbeit	7
2 Experimentelle Grundlagen der ³¹P-Spektroskopie	8
2.1 Messtechnik	8
2.2 Lokalisierte Spektroskopie	9
2.2.1 Lokalisierte Spektroskopie mit Sättigungsimpulsen	10
2.2.2 Lokalisierte Spektroskopie mit PRESS und STEAM	11
2.2.3 Lokalisierte Spektroskopie mit ISIS	12
3 Vorüberlegungen und Spulencharakteristik	14
3.1 Charakterisierung der Spule	14
3.2 Impulsparameter	19
3.3 Ausleseparameter	22
3.4 Magnetfeldhomogenisierung mit dem richtigen Shim	25
3.4.1 Methoden zur Magnetfeldhomogenisierung	25
3.4.2 Globales Shimming	27
3.4.3 Lokalisiertes Shimming	29
3.5 Zwischenfazit: Allgemeines zur ³¹ P-Spektroskopie	33
4 Vergleich der Einzelvoxelmesssequenzen	35
4.1 Untersuchungen zur Sensitivität	35
4.2 Untersuchungen zur Selektivität	39
4.3 Zwischenfazit: Die Sequenz der Wahl	44
5 Kleintier-in-vivo Messung an der Beinmuskulatur und am Herzen	45
5.1 Spektroskopie an der Beinmuskulatur	45
5.2 Testmessung zur Maus-Myokard-Spektroskopie	47
5.3 Messablauf und Einstellung der Sequenzparameter	48

6	Zusammenfassung	49
	Literaturverzeichnis	52
	Anhang	55
1	Zusatzinformationen zur Ortscharakteristik	55
2	Zusatzinformationen zur Shim-Koeffizientenbestimmung	58
3	Optimierung von T_R	62
4	Anatomische Bilder des Mausoberschenkels	64
	Angaben zu den in-vivo Messungen	65

1 Einleitung

Mit der Einleitung soll das Interesse des Lesers für die ^{31}P -Spektroskopie geweckt werden. Es werden die Technik der Magnetresonanzspektroskopie und spezifische Aspekte der ^{31}P -Spektroskopie eingeführt. Weiterhin werden in der Einleitung die Ziele dieser Arbeit definiert.

1.1. Überblick und Stand der Technik der Phosphor-MRS

Eine Vielzahl von zellulären Funktionen basieren auf Prozessen, die Energie verbrauchen und somit nur stattfinden können, wenn ausreichend Energie zur Verfügung steht. Diese Energie ist in chemischer Form in Adenosinriphosphat (ATP) gespeichert und kann durch Abspaltung der Phosphatgruppen freigesetzt werden. Existiert ein Missverhältnis zwischen Bereitstellung und Bedarf von ATP, kann dies eine mögliche Ursache für Krankheiten sein.[LIU17] Phosphormetaboliten sind aber nicht nur für den Energiestoffwechsel von hoher Relevanz. Auch am Zellmembranstoffwechsel sind sie beteiligt. Aufgrund der biologisch wichtigen Rolle von Phosphormetaboliten für die Zellphysiologie und -pathologie besteht ein großes Interesse, zerstörungsfrei in-vivo Phosphormetabolitenkonzentrationen zu bestimmen. Als eine geeignete Methode zur Quantifizierung von Phosphorverbindungen können die Magnetresonanztomographie (MRT) und Magnetresonanzspektroskopie (MRS) angesehen werden.[BACK17] Letztere ist Gegenstand dieser Arbeit.

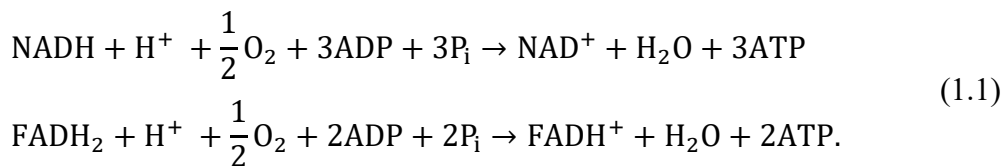
In den folgenden Kapiteln werden einleitend zu dieser Arbeit die Phosphormetaboliten eingeführt, die insbesondere in der MRS beobachtet werden können. Anschließend folgt eine kurze Einführung in die Grundlagen von MRT und MRS, gefolgt von einer Konkretisierung hinsichtlich der Anwendung der MRS zur Beobachtung speziell von Phosphormetaboliten.

1.1.1 Phosphor im menschlichen Körper

Phosphor, eines der häufigsten Minerale im menschlichen Körper, ist an unterschiedlichsten physiologischen Prozessen beteiligt. Der größte Anteil von Phosphor findet sich in Form von Phosphaten in den Zähnen und Knochen.[FOST08] Phosphorverbindungen spielen aber nicht nur für den Stütz- und Bewegungsapparat eine bedeutende Rolle, sondern in allen Zellen. Nicht zuletzt die gut bekannte Desoxyribonukleinsäure (DNS) ist aus Nukleotiden aufgebaut und somit ein Molekül, welches Phosphor enthält.

Analysiert man die ^{31}P -MRS-Spektren aus aktuellen Arbeiten, so sind insbesondere die Metaboliten des Energie- und Zellmembranstoffwechsels anzutreffen.[BACK17] Diese sind Gegenstand aktueller Forschung (siehe Kap. 1.1.3). Aus diesem Grund werden an dieser Stelle die wichtigsten beobachtbaren Phosphormetaboliten eingeführt und deren Funktion skizziert.

Eine Vielzahl an Metaboliten, die durch ^{31}P -MRS untersucht werden, betrifft den bereits einleitend eingeführten Energiestoffwechsel. Den größten Beitrag zur Bereitstellung von ATP, dem Speicher chemischer Energie, liefert dabei die oxidative Phosphorylierung. Diese findet in den Mitochondrien statt. Bei dieser Phosphorylierung wird Adenosindiphosphat (ADP) unter Verbrauch von Energie um eine Phosphatgruppe P_i zu ATP erweitert. Die Energie für diese Reaktion wird durch die Oxidation von Nicotinamadenin Dinukleotid (NADH) und Flavin-Adenin-Dinukleotid (FADH_2), welche vor allem über den Zitratzyklus gewonnen werden, zu Wasser bereitgestellt. Es ergeben sich die stöchiometrischen Gleichungen der Atmungskette [LIU17]:



Ausgangspunkt des Zitratzyklus wiederum ist Acetyl-Coenzym A, das in einer oxydativen Decarboxylierung aus Pyruvat gewonnen wird.[TROM17] Pyruvat entsteht zum Beispiel aus der Glycolyse von Glucose, also letztlich aus dem Weiterverarbeiten der aufgenommenen Nahrung. Es soll hier der Vollständigkeit halber erwähnt werden, dass bereits bei der Glycolyse und dem anschließenden Zitratzyklus ATP als Reaktionsprodukt entsteht, wenn auch im geringeren Ausmaß.

Die gespeicherte Energie des ATP wird durch eine Hydrolysereaktion frei, in der ATP wieder in ADP und einem Phosphatrest P_i aufgespalten wird. Die ATP-Gewinnung korreliert dabei stark mit dem ATP-Verbrauch. Dies hat zur Folge, dass die Konzentration von ATP im Gewebe relativ gering und konstant ist – unabhängig vom Belastungszustand bzw. Energieverbrauch.[LIU17] Um die ATP-Konzentration trotz hoher Belastung konstant zu halten, gibt es einen weiteren wichtigen Pfad, um ATP sehr schnell zur Verfügung zu stellen. Mit Hilfe der Kreatinkinase kann die Phosphatgruppe von Phosphatkreatin (PCr) zu ADP transferiert werden, um so sehr schnell ausreichend ATP bereit zu stellen.[LIU17] Dabei dient PCr als Puffer für die schnelle ATP-Synthese:



Das Resultat ist, dass auch nach Einsetzen einer hohen Belastung oder unter ischämischen Bedingungen die ATP-Konzentration konstant gehalten werden kann. PCr bildet damit ein Energiereservoir, welches nach Ende der Belastung durch die Rückreaktion wieder aufgefüllt wird.[LIU17]

Betrachtet man typische Spektren, aufgenommen mit Hilfe der Phosphor-MRS, sind insbesondere die im beschriebenen Energiestoffwechsel sehr wichtigen Metaboliten ATP, PCr und P_i zu beobachten. Beispielfhaft sei an dieser Stelle auf einige Publikationen mit Abbildungen verwiesen, die Phosphorspektren verschiedener anatomischer Regionen zeigen. Dabei findet die ^{31}P -Spektroskopie vor allem im Bereich des Gehirns [BANK15, DORS21, HATT09, RIET22], zur Untersuchung der Muskulatur [ARGO91, MENO21, MEYE20, RIPL18, WOKK14] sowie am

Herzen Anwendung [HOLL10, TSAM23, WAMP21]. Liu et al. präsentieren zudem beispielhaft ^3P -Spektren der Leber.[LIU17]

Neben den oben aufgeführten Phosphormetaboliten, sind auch weitere Phosphormonoester (PME) und Phosphordiester (PDE) in den ^3P -Spektren zu beobachten. Diese sind Zellmembranmetaboliten [SHI15], deren Resonanzen bei ausreichend großer Magnetfeldstärke in einzelne Resonanzlinien aufspalten [BACK17]. Damit können verschiedene Metaboliten unterschieden werden. Als Monoester treten Phosphocholin (PC) und Phosphoethanolamin (PE) auf. Als Diester sind Glycerophosphocholin (GPC) und Glycerophosphoethanolamin (GPE) in den meisten Spektren zu finden.

Die aufgeführten Phosphorverbindungen sind die prominentesten Vertreter, die mit der ^3P -Spektroskopie untersucht werden. Bevor ein kurzer Einblick über einzelne Aspekte der aktuellen Forschung im Gebiet der ^3P -Spektroskopie gegeben wird, soll vorab die Magnetresonanztomografie und -spektroskopie grundlegend eingeführt werden.

1.1.2 Magnetresonanztomografie und -spektroskopie

Die MRT und MRS sind in einer Vielzahl an Lehrbüchern und Übersichtsartikeln detailreich beschrieben [BERN04, DALE15, KEEV06] und eine ausführliche theoretische Beschreibung ist nicht Ziel dieser Arbeit. Die Einführung in das Gebiet beschränkt sich deshalb auf eine sehr kompakte Beschreibung der wesentlichen Grundlagen. Bei Bedarf erfolgt eine detailliertere Beschreibung einzelner Aspekte in den entsprechenden Teilkapiteln.

Sowohl MRT als auch MRS basieren auf der Kernspinresonanz. Atomkerne mit einem Nettospin besitzen ein mit dem Spin \vec{I} verknüpft magnetisches Moment

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{I}, \quad (1.3)$$

dessen Stärke von dem gyromagnetischen Verhältnis γ , einer atomspezifischen Konstanten, abhängt. Ohne äußeres Magnetfeld sind die quantenmechanischen Kernzustände unabhängig vom Kernspin und damit energetisch entartet. Erst in einem Magnetfeld kommt es zur Zeeman-Aufspaltung der Zustände und somit zur Aufhebung dieser Entartung. Aufgrund der Quantelung des Spins sind die Anzahl der Zustände und die Ausrichtung der Kernspins zum Magnetfeld ebenfalls quantisiert, so dass eine diskrete Menge an Zuständen zu beobachten ist, deren Energie durch das Magnetfeld \vec{B} am Ort des Spins, das magnetische Moment $\vec{\mu}$ und die Ausrichtung zueinander gegeben ist

$$E = -\vec{\mu} \cdot \vec{B}. \quad (1.4)$$

Die Zustände sind dabei nicht gleichbesetzt, sondern folgen der Boltzmann-Verteilung. Die Folge der thermischen Besetzung ist eine Gleichgewichtsmagnetisierung. Durch Absorption elektromagnetischer Strahlung im hochfrequenten Radiowellenspektrum können thermisch unbesetzte Zustände besetzt und so ein Nichtgleich-

gewicht erreicht werden. Die notwendige Frequenz der Photonen ist durch den energetischen Abstand der Zustände bestimmt:

$$\Delta E = \hbar\omega = \hbar\gamma B. \quad (1.5)$$

Diese Frequenz ω wird als Larmorfrequenz bezeichnet. In einem klassischen Bild wird ein angeregter Kernspin mit einem mit der Resonanzfrequenz um die Magnetfeldlinien präzedierenden magnetischen Moment beschrieben. Die Projektion des magnetischen Momentes auf die Feldrichtung des Magnetfeldes wird als Längsmagnetisierung bezeichnet, die dazu senkrechte Komponente als Quermagnetisierung. In dieser Darstellung führt die Quermagnetisierung eine Oszillation um die Magnetfeldlinien aus. Ein solches oszillierendes magnetisches Moment induziert in einer Empfangsspule eine Spannung und somit kann dieses magnetische Moment nachgewiesen werden. Eine Längsmagnetisierung erzeugt hingegen kein Signal.

Die angeregten Zustände werden durch Energietransfer an die Umgebung mit der Zeit entvölkert und das thermische Gleichgewicht wieder hergestellt. Charakterisiert wird dies über die Lebensdauer T_1 der Zustände. Im Bereich der Magnetresonanzphysik wird dieser Energietransfer zwischen den Spins und der Umgebung auch als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet. Als Resultat der Relaxation wird die ursprüngliche, durch die thermische Zustandsbesetzung gegebene Ursprungsmagnetisierung, wieder hergestellt.

Das Messsignal setzt sich im Allgemeinen aus dem emittierten Feld der Summenmagnetisierung einer Vielzahl angeregter Kerne zusammen. Dieses Summensignal wird aber deutlich schneller abklingen als T_1 vorgibt. Dies liegt an zwei Aspekten. Der erste Prozess, der zu einem beschleunigten Signalabfall führt, ist die Wechselwirkung und der Energieaustausch der Kerne untereinander, bekannt als Spin-Spin-Relaxation. Solch ein Energieaustausch führt nicht zu einer Abnahme der Anzahl angeregter Kerne, aber zu einer Störung der Kohärenz der abgestrahlten elektromagnetischen Wellen. Werden elektromagnetische Felder unterschiedlicher Phase addiert, kommt es durch die Überlagerung zu einer Reduktion der Gesamtfeldstärke im Vergleich zur Überlagerung ungestörter, kohärenter Felder. Mit der Zeit werden diese Phasenstörungen immer weiter anwachsen, so dass das Signal zunehmend ausgelöscht wird, obwohl die Ursprungsmagnetisierung noch gar nicht erreicht wurde. Die charakteristische Zeit, in der das Messsignal nach impulsartiger Anregung abklingt, wird mit T_2 bezeichnet.

Die zweite Ursache für einen beschleunigten Signalabfall betrifft die Larmorfrequenz der individuellen Emitter. Aufgrund der unterschiedlichen chemischen Umgebung der adressierten Kerne innerhalb der Moleküle oder minimaler Unterschiede in der molekularen Umgebung, ist das effektiv wirkende Magnetfeld und damit die Resonanzfrequenz (siehe Gl. 1.5) der einzelnen Kerne leicht unterschiedlich. Dies wird als chemische Verschiebung bezeichnet. Die chemische Verschiebung führt nun zu unterschiedlichen Frequenzen der emittierten Strahlung der einzelnen Kerne. Einen analogen Effekt haben Frequenzverschiebungen aufgrund unzureichender Magnetfeldhomogenität oder Suszeptibilitätsvariationen [BERN04,

Seite 127]. Die Überlagerung dieser Felder führt ebenfalls mit zunehmender Zeit zu einer Auslöschung. Zur Beschreibung des Signalabfalls wird eine weitere Zeitkonstante T_2^* verwendet, die sowohl den Einfluss der Spin-Spin-Relaxation als auch den Einfluss unterschiedlicher Resonanzfrequenzen berücksichtigt. Letzterer ist ein „statischer Effekt“, der durch Verwenden eines Rephasierungsimpulses in den bekannten Spin-Echo-Sequenzen eliminiert wird.

Für die Bildgebung, aber auch für lokalisierte spektroskopische Verfahren, muss eine Ortskodierung der einzelnen Emitter erfolgen. Dies wird bei den bekannten Schicht-, Phasen- und Frequenzkodierungen durch Magnetfeldgradienten gewährleistet, die dem konstanten Hauptmagnetfeld zeitweise überlagert werden. Als Resultat dieser Überlagerung wird die Resonanzfrequenz ortsabhängig.

In der Schichtselektion wird ein Gradient bei Einstrahlen der Anregefelder geschaltet. Über die Wahl der Mittenfrequenz und der Begrenzung der Bandbreite der Hochfrequenzimpulse (HF-Impulse) wird nur eine Schicht von Kernen im Messvolumen angeregt. Nur diese tragen zum Signal bei. Bei der Phasen- und Frequenzkodierung wird die Phase der rotierenden Kernspins innerhalb der Schicht manipuliert. Die ortsabhängige Phasenlage der Spins zueinander kann über den Wellenvektor k beschrieben werden und ist von der Gradientenstärke $G(t)$ und der Schaltzeit des Gradienten abhängig [Seite 50 in DALE15]:

$$k = \gamma \int G(t) dt. \quad (1.6)$$

Der Phasenkodiergradient wird zwischen den Anregeimpulsen für eine bestimmte Zeitdauer geschaltet. Für jedes ausgelesene Signal kann in Phasenkodierrichtung so nur ein Wellenvektor k realisiert werden. Bei der Frequenzkodierung hingegen wird der Gradient während der Signalaufnahme geschaltet. Dabei werden die Wellenvektoren gemäß Gl. 1.6 kontinuierlich mit der Auslesezeit variiert, so dass hier alle zu messenden Wellenvektoren durch die Abtastung des Messsignals erfasst werden. Basierend auf diesen grundlegenden Konzepten der Ortskodierung finden sich in der MRT und MRS unterschiedliche Schaltungen von Gradienten und Anregeimpulsen. Diese Sequenzen werden bei Bedarf in den jeweiligen Anwendungskapiteln genauer erläutert.

Grundsätzlich unterscheidet sich nun die Magnetresonanztomographie von der Spektroskopie folgendermaßen: In der Bildgebung werden durch geeignete Gradientenschaltungen und Einstrahlung von Anregeimpulsen Signale erzeugt, aus denen durch Fourier-Analyse die Signalherkunft rekonstruiert wird. Die Relaxationsmechanismen und Anzahldichte der signalgebenden Kerne werden zur Kontrasterzeugung eingesetzt. In der Spektroskopie hingegen werden die Resonanzfrequenzen untersucht, um Aussagen zu dem untersuchten Probensystem treffen zu können. Um dies zu ermöglichen, dürfen bei der Signalerfassung die Resonanzfrequenzen nicht durch eine Überlagerung mit einem Gradientenfeld verfälscht werden. Demzufolge wird in der Spektroskopie üblicherweise nicht auf eine Frequenzkodierung zur Ortskodierung zurückgegriffen.[Seite 162 in DALE15]

1.1.3 Magnetresonanzspektroskopie an Phosphor

Die typischen messbaren Phosphormetaboliten in der ^{31}P -MRS und deren Funktion wurden bereits einleitend in Kap. 1.1.1 umrissen. An dieser Stelle soll nun ein kurzer Überblick über die Phosphorspektroskopie und deren Anwendung gegeben werden.

Konzeptionell unterscheidet sich die Phosphorspektroskopie nicht von der Spektroskopie an H-Atomen. Trotzdem ergeben sich bedeutende Unterschiede, die sich vor allem in der Sensitivität äußern. Das gyromagnetische Verhältnis von Phosphor ist mit $\gamma/2\pi = 17,2515 \text{ MHz/T}$ etwa 2,5-mal kleiner als für Protonen.[HAYN14 Kap. 8, Seite 46]. Mit dem gyromagnetischen Verhältnis ist aber nicht nur die Larmorfrequenz festgelegt. Auch die Nachweisempfindlichkeit hängt von dem gyromagnetischen Verhältnis ab und wird über die relative Sensitivität beschrieben. Die relative Sensitivität ist proportional zur dritten Potenz des gyromagnetischen Verhältnisses, so dass sich für ^{31}P ein Wert von 0,06652 ergibt [HAYN14 Kap. 8, Seite 46]. Dies bedeutet, dass bei gleicher Nuklidanzahl und gleicher Temperatur die Sensitivität gegenüber Protonen 15-mal kleiner ist. Da für Phosphor die relative Häufigkeit des ^{31}P -Isotops bei 100% liegt, muss diese bei Vergleichen zur Protonenspektroskopie nicht berücksichtigt werden.

Neben der relativen Sensitivität ist für die Signalstärke natürlich auch die Menge an Phosphormetaboliten im Probenvolumen entscheidend. Für die Metaboliten des Energiestoffwechsels ATP, PCr und Pi sind beispielsweise Konzentrationen für die menschliche Wadenmuskulatur im Bereich von 40 mM, 10 mM und 5 mM publiziert.[LIU17, KEMP07] Je nach verwendeter Messsequenz (siehe Kap. 2) haben zudem die Relaxationszeiten T_1 und T_2 erheblichen Einfluss auf die Signalstärke. Die Relaxationszeiten unterscheiden sich je nach betrachtetem Metaboliten und sind zudem von dem Magnetfeld \vec{B} abhängig. Bogner et al. haben hierzu Untersuchungen am humanen Wadenmuskel durchgeführt.[BOGN09] In einem 7T-MRT haben sie für die Metaboliten PME, PDE, Pi, PCR und ATP T_1 -Zeiten im Bereich von 1,8 s bis 6 s bestimmt. In Kontrast zur Protonen-MRS wurde zudem eine signifikante Abnahme der T_1 -Zeiten mit steigender Magnetfeldstärke beobachtet. Für die Dephasierungszeiten T_2 wurden am 7T-MRT je nach Phosphormetabolit Werte von 30 ms bis 300 ms gemessen. Hierbei wurde ebenfalls ein signifikanter, aber weniger deutlicher, T_2 -Abfall mit wachsender Magnetfeldstärke festgestellt.

Breite Anwendung der ^{31}P -MRS findet sich bei der Untersuchung des Gehirns, der Skelettmuskulatur, im Bereich der Kardiologie aber auch bei der Leberspektroskopie. In der überwiegenden Mehrheit der Untersuchungen werden Intensitätsverhältnisse verschiedener Metabolitenresonanzen miteinander verglichen. Aufgrund der zahlreichen Einflussparameter wie Relaxationszeiten, Feldinhomogenität und ortsabhängige Spulensensitivität auf die Signalhöhe, wird auf eine direkte absolute Konzentrationsbestimmung häufig verzichtet. Eine weitere oft genutzte Analyseform der Spektren beruht auf der Betrachtung der Resonanzfrequenzen. Wie einleitend bemerkt, ist diese Ausdruck der chemischen Umgebung. Aus Verschiebungen

der Resonanzfrequenzen, hauptsächlich von P_i , kann auf den pH-Wert geschlossen werden.[LIU17]

Die einfachste Form lokalisierte Spektren zu gewinnen, ist die Aufnahme eines einzigen Spektrums, welches einem Voxel zugeordnet werden kann (SVS, eng.: *Single Voxel Spectroscopy*). Da die folgende Arbeit sich auf Anwendungen am Kleintier-MRT beschränkt, indem die untersuchten relevanten anatomischen Strukturen entsprechend klein sind, wird nicht erwartet, dass in vertretbaren Messzeiten Spektren mit Multi-Voxel-Sequenzen mit ausreichendem Signal-Rausch-Verhältnis (SNR, eng.: *signal-to-noise ratio*) gemessen werden können. Demnach wird sich neben nichtlokalisierter Spektroskopiemethoden im Folgenden auf Techniken zur Einzelvoxelspektroskopie beschränkt.

Für die lokalisierte Spektroskopie von Protonen kommt eine Vielzahl an SVS-Sequenzen in Frage. Zu diesen gehören PRESS (eng.: *point resolved spectroscopy*), STEAM (eng.: *stimulated echo acquisition mode*) und ISIS (eng.: *image-selected in vivo spectroscopy*). Insbesondere ISIS-Sequenzen gelten in der ^{31}P -MRS als Sequenz der Wahl.[BACK17, LIU17] Eine detailliertere Beschreibung der Sequenzen folgt in Kap. 2.2. Neben der Möglichkeit gezielt nur Metaboliten in einem Voxel zu adressieren, ist es möglich Signalbeiträge außerhalb des gewünschten Zielvolumens zu unterdrücken und so indirekt eine Lokalisierung trotz Verwenden nichtlokalisierter Spektroskopiemethoden zu erhalten. Diese Methode ist als Outer Volume Suppression (OVS) bekannt und wurde ebenfalls erfolgreich in der ^{31}P -MRS eingesetzt [DESC16].

1.2 Ziel der Arbeit

Diese Masterarbeit hat das Ziel, die ^{31}P -Spektroskopie am Kleintier-7T-MRT zu etablieren. Initial wird die verwendete Oberflächenspule charakterisiert. Dabei wird ein Hauptaugenmerk auf die Ortscharakteristik gelegt. Anschließend werden die untersuchten Effekte im Zusammenhang mit der Wahl der Anregeimpulsleistung und der Ausleseparameter besprochen. Weiterhin werden die verfügbaren Methoden für die Bestimmung der Shim-Parameter getestet und die erreichbaren Linienbreiten abgeschätzt. Anschließend erfolgen Untersuchungen bzgl. verschiedener Sequenzen zur SVS. Hierzu stehen Prototypen für PRESS, STEAM und ISIS zur Verfügung. Als alternatives Verfahren soll die nichtlokalisierte Einzelimpulsspektroskopie mit mehreren Sättigungsimpulsen für die OVS getestet werden. Ein Vergleich hinsichtlich Sensitivität und räumlicher Selektivität soll zeigen, welche Sequenz für die ^{31}P -Spektroskopie am geeignetsten ist.

Nach den Voruntersuchungen, werden die vielversprechendsten Sequenzen für die Spektroskopie an der Maus getestet. Abschließend erfolgt eine Zusammenfassung der Erkenntnisse inklusive einer kurzen Beschreibung einer optimalen Messabfolge für eine erfolgreiche ^{31}P -Spektroskopie.

2 Experimentelle Grundlagen der ^{31}P -Spektroskopie

Dieses Kapitel verfolgt zwei Ziele. Zum einen soll kurz die verwendete Messtechnik vorgestellt werden, zum anderen wird die Funktionsweise der ^{31}P -Spektroskopie sequenzen erläutert, die im Rahmen dieser Arbeit genutzt wurden.

2.1 Messtechnik

Für die MRS stand das 7T-Kleintier-MRT BioSpec 70/30 von Bruker zur Verfügung (siehe Abb. 1). Die maximale Gradientenfeldstärke beträgt 440 mT/m, die Schaltung der Gradienten kann mit einer maximalen Rate von 3440 T/m/s erfolgen.

Für das Aussenden der Anregfelder sowie zum Empfang der Phosphorsignale muss eine spezielle Spule verwendet werden. Hierzu kam eine doppelresonante planare $^1\text{H}/^{31}\text{P}$ -Oberflächenspule von Bruker zum Einsatz. Die Spule hat einen Innendurchmesser von 20 mm und einen Außendurchmesser von 30 mm. Sie kann mit einer maximalen elektrischen Spitzenleistung von 20 W betrieben werden. Die Spule besitzt die Möglichkeit ihre Resonanzfrequenz auf die Resonanz der Kern-

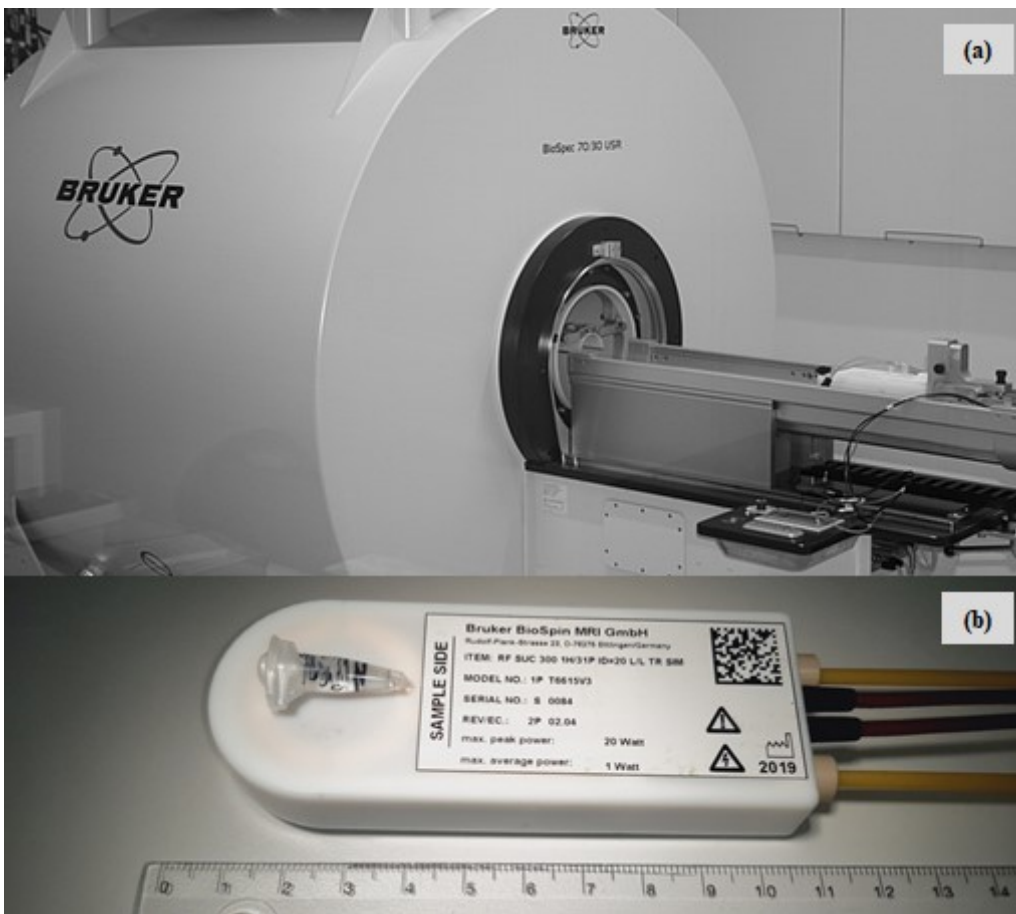


Abb. 1: (a) Kleintier-7T-MRT BioSpec 70/30 von Bruker (Foto bereitgestellt von der Core Facility Kleintierbildung, Universitätsmedizin Rostock), (b) Doppelresonante $^1\text{H}/^{31}\text{P}$ -Oberflächenspule mit einer darauf platzierten Probe

spins abzustimmen (eng.: *tuning*). Eine Anpassung der Impedanz zur Minimierung von Reflexionsverlusten (eng.: *matching*) gibt es nicht.

Für Testmessungen werden verschiedene Phantome genutzt. Für die Charakterisierung der räumlichen Sensitivität der Spule wurde ein Wasserphantom mit einer flexiblen Hülle verwendet, welches sich gut an die Spulenform anlegen ließ. Für das Anfertigen von Phosphorphantomen standen ATP und PCr zur Verfügung. Aus diesen wurden wässrige Lösungen angefertigt. Neben der Hardware sind bei der MRT und MRS die verwendeten Messsequenzen von höchstem Interesse. Im folgenden Kapitel werden diese kurz vorgestellt.

2.2 Lokalisierte Spektroskopie

In der einfachsten Form kann ein Spektrum einer Probe durch eine Anregung des Probenvolumens mit einem Einzelimpuls und anschließendem Empfang des ausgesandten Strahlungsfeldes gemessen werden. Gradientenfelder kommen nicht zum Einsatz. Eine solche Einzelimpulsanregung wird als nichtselektiv beschrieben, da alle Kernspins der Probe angeregt werden können und zum Signal beitragen. Die Einhüllende des emittierten Feldes zerfällt mit der Zeitkonstanten T_2^* . Der Zerfall selbst wird als freier induzierter Zerfall bezeichnet (eng.: *free induction decay*, kurz FID). Eine Fourier-Transformation des zeitabhängigen Signals liefert das Spektrum der Probe. Im einfachsten Fall einer monomolekularen Probe mit nur einer Phosphorgruppe wird eine einfache Resonanzlinie erwartet (siehe Abb. 2).

Die verwendete Spule ist eine Oberflächenspule, deren Empfindlichkeit stark ortsabhängig ist und mit wachsendem Abstand vom Probenort zur Spule zunehmend kleiner wird. Verschärft wird diese Abhängigkeit dadurch, dass die Spule nicht nur zum Signalempfang genutzt wird, sondern auch als HF-Feldsendespule dient. Bei Anregung mit geringer Leistung werden somit die Feldintensitäten der spulennahen Kernspins einen größeren Signalbeitrag liefern, als spulenerne Kernspins. Als Konsequenz ist allein aufgrund der Empfangs- und Sendecharakteristik der Spule ein Lokalisierungseffekt zu beobachten.

Das Probenvolumen mit dem größten Signalbeitrag hängt aber nicht nur von der Empfangs- und Sendecharakteristik der Spule ab. Zu berücksichtigen ist weiterhin, dass bei Einzelimpulsanregungen die Amplitude des emittierten Feldes von der er-

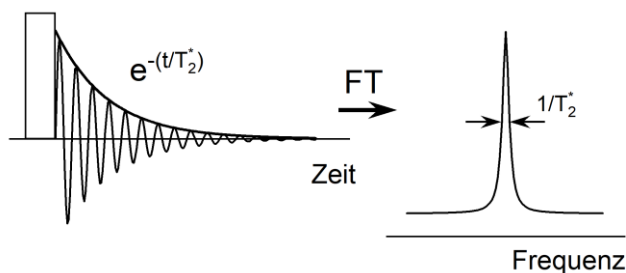


Abb. 2: Einfaches Einzelimpulsexperiment mit Detektion des FID nach Anregung mit einem nichtselektiven Anregeimpuls.

zeugten Quermagnetisierung abhängig ist. Die Quermagnetisierung wird für einen Flipwinkel von 90° maximal. Übersteigt der Flipwinkel die 90° , wird das Signal wieder abnehmen. Somit kann das Signal aus Schichten dicht an der Spulenoberfläche unterdrückt werden während Signalbeiträge aus Probenvolumina in größerer Tiefe angehoben werden, sofern die Sendeleistung der Spule nur ausreichend groß gewählt wird (siehe Kap. 3.1).

Werden die Versuche mit Repetitionszeiten T_R , die im Bereich der Lebensdauer der angeregten Zustände T_1 oder noch darunter sind, wiederholt, reicht die Relaxationszeit zwischen den Impulsen nicht aus, um die Ausgangsmagnetisierung wieder herzustellen. Die Konsequenz ist, dass in diesem Fall nicht etwa eine Anregung von 90° die größte Signalstärke liefert, sondern kleinere Anregungswinkel stärkere Signalbeiträge ergeben können. Der Flipwinkel, der in Abhängigkeit vom Verhältnis von Repetitionszeit zur Lebensdauer das größte Signal liefert, wird als Ernst-Winkel bezeichnet und ergibt sich aus [DALE15, Seite 89]:

$$\alpha_E = \arccos(\exp(-T_R/T_1)). \quad (2.1)$$

Somit hat auch die Wahl der Repetitionszeit Einfluss auf das Lokalisierungsverhalten des Messaufbaus.

Die Lokalisierung anhand der Spulenpositionierung sowie der Wahl von Anregungsimpulsleistung und Sequenztiming ist trotz allem relativ unpräzise und erfordert hohen Charakterisierungsaufwand. Deshalb wurden weitere Verfahren etabliert, um die Signalherkunft präziser festzulegen. Diese werden im Folgenden vorgestellt.

2.2.1 Lokalisierte Spektroskopie mit Sättigungsimpulsen

Mit vorgeschalteten Sättigungsimpulsen können in einem einfachen FID-Experiment (im Folgenden als synonym für Einzelimpulsexperiment genutzt) gezielt Ursprungsorte von der Anregung ausgeschlossen werden (eng.: *outer volume suppression*, kurz OVS). Damit tragen diese Bereiche nicht zur Signalentstehung bei und es kann eine gezielte Lokalisierung vorgenommen werden. Ordnet man mehrere Sättigungsbänder um ein Volumen, so können die Signalbeiträge diesem Zielvolumen zugeordnet werden. Dabei sind je nach Anzahl der Sättigungsimpulse und Orientierung der Bänder verschiedene geometrische Figuren realisierbar.

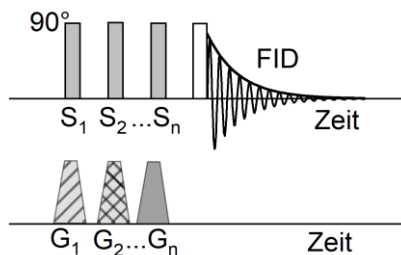


Abb. 3: Schematische Darstellung der Detektion des FID mit vorheriger Anwendung von n Sättigungsvorimpulsen zur lokalen Signalunterdrückung (OVS).

Die Sättigung wird durch vorheriges Einstrahlen von selektiven 90° -Impulsen S_i in Kombination mit der Schaltung von Schichtkodiergradienten G_i erreicht (siehe Abb. 3). Die entstehende Quermagnetisierung in der Schicht wird anschließend durch einen Spoilergradienten dephasiert. Bei der nachfolgenden nichtselektiven Anregung stehen diese magnetischen Momente aus den gesättigten Bereichen dann nicht mehr für die Anregung zur Verfügung.

2.2.2 Lokalisierte Spektroskopie mit PRESS und STEAM

Für die lokalisierte Spektroskopie sind die beiden Einzelsequenzexperimente PRESS und STEAM etabliert. PRESS ist vom Sequenzschema einer TurboSpin-Sequenz mit Turbofaktor 2 nicht unähnlich (siehe Abb. 4). Es werden nach einem 90° -Anregeimpuls zu den Zeiten $T_{E1}/2$ und $T_{E1} + T_{E2}/2$ jeweils ein 180° -Rephasierungsimpuls eingestrahlt. So wird das sogenannte PRESS-Echo zur Zeit $T_{E,PRESS} = T_{E1} + T_{E2}$ erzeugt. Nach dem ersten 90° -Impuls beginnt die präparierte Quermagnetisierung zu dephasieren. Der erste Rephasierungsimpuls führt zu einer Phasenumkehr mit anschließender Echoentstehung nach T_{E1} . Dieses Echo wird allerdings nicht ausgewertet. [KLOS08] Das Echo wird nach vollständiger Rephasierung wieder dephasieren. Ein weiterer Rephasierungsimpuls erzeugt anschließend durch erneute Phasenumkehr das zweite Echo, welches schließlich ausgewertet wird. Die Lokalisierung wird dadurch erreicht, dass alle drei Impulse selektiv sind, d.h. die Frequenzbreite und Mittenfrequenz ist so abgestimmt, dass in Kombination mit einem Feldgradienten jeweils nur einzelne Schichten adressiert werden. Variieren die Gradientenrichtungen, so bilden die drei Schichten in der Überlappung ein Volumen, auf dessen Kernspins alle drei Impulse wirken. Das Resultat ist eine Signalentstehung nur aus diesem Volumen. Die Kernspins aller anderen Volumina werden entweder nicht durch den initialen 90° -Impuls angeregt, oder auf diese Spins wirken nicht beide Rephasierungsimpulse, so dass diese Kernspins nicht zum Echosignal beitragen. [KLOS08] In Abb. 4 sind die gewählten Echozeiten T_{E1} und T_{E2} gleich lang dargestellt. Dies ist aber keine Notwendigkeit.

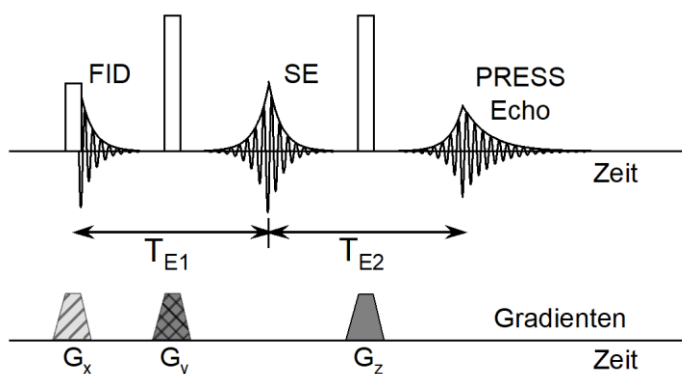


Abb. 4: Schematische Darstellung der PRESS-Sequenz. Durch die Wechselwirkung mit einem 90° -HF-Impuls gefolgt von zwei 180° -HF-Impulsen wird ein PRESS-Echo erzeugt. Die Lokalisierung wird über das Schalten von Gradienten sowie durch Verwenden schichtselektiver HF-Impulse erreicht.

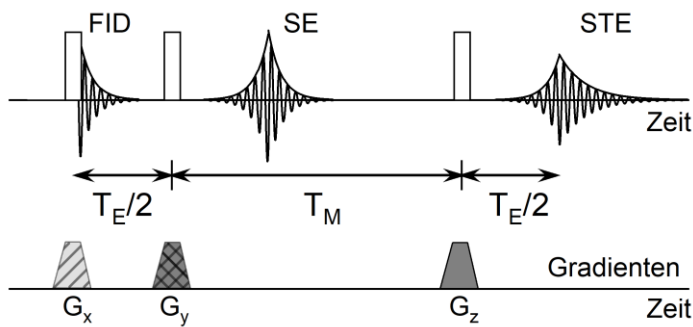


Abb. 5: Schematische Darstellung der STEAM-Sequenz. Durch die Wechselwirkung mit drei schichtselektiven aufeinanderfolgenden 90° -HF-Impulsen bei gleichzeitiger Schaltung von Gradienten wird ein stimuliertes Echosignal aus einem definierten Volumen erzeugt.

Die STEAM-Sequenz ist der oben beschriebenen PRESS-Sequenz ähnlich (siehe Abb. 5). Auch hier wird mit dem ersten 90° -HF-Impuls eine Quermagnetisierung erzeugt, die unmittelbar nach Präparation zu dephasieren beginnt. Mit dem anschließenden 90° -Impuls wird aus der Quermagnetisierung eine Längsmagnetisierung erzeugt. Die Längsmagnetisierung ist keiner Dephasierung ausgesetzt und bleibt bis auf den langlebigen T_1 -Zerfall stabil.[KLOS08] Nach der Zeit T_M wird nun der dritte 90° -HF-Impuls eingestrahlt und wieder eine Quermagnetisierung generiert. Die Kombination aus dem zweiten und dritten Impuls wirkt dabei wie ein 180° -Rephasierungsimpuls, so dass nach einer Wartezeit von $T_E/2$ nach dem dritten Impuls wieder ein Echo zu beobachten ist. Da analog zur PRESS-Sequenz alle drei Impulse selektiv sind, kommt es auch hier zu einem Lokalisierungseffekt und nur das Signal aus dem Überlappungsvolumen aller drei Schichten führt zu dem auszuwertenden stimulierten Echosignal (STE).

Der große Vorteil der STEAM- gegenüber der PRESS-Sequenz ist die reduzierte Zeit, in der das angeregte Spinsystem Dephasierung erfahren kann. Bei STEAM ist dies die einfache Echozeit, während bei PRESS zwei Echos entstehen müssen, also die Zeit bis zum auszuwertenden Echo größer ist. Das führt bei schnell dephasierenden Systemen mit kurzer T_2 -Zeit zu sehr kleinen Signalamplituden. Weiterhin wird für 180° -Flipwinkeldrehungen eine größere elektrische Sendeleistung benötigt und somit das Probensystem stärker erwärmt.[KLOS08]

2.2.3 Lokalisierte Spektroskopie mit ISIS

Bei STEAM und PRESS wird durch Anwenden von selektiven Impulsen bei jedem Sequenzdurchgang ein lokalisiertes Signal erzeugt. Bei ISIS werden hingegen mehrere Sequenzdurchläufe verwendet, um ein lokalisiertes Spektrum zu messen. ISIS basiert dabei auf der selektiven Inversion der Spinpopulation mit einem 180° -Impuls bevor mit einem nichtselektiven Anregeimpuls eine Quermagnetisierung erzeugt wird und anschließend der FID detektiert wird.[ORDI86] Wird in einem zweiten Experiment der Inversionsimpuls weggelassen und die beiden gemessenen

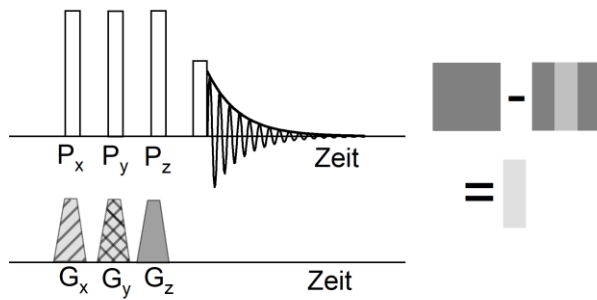


Abb. 6: Schematische Darstellung der ISIS-Sequenz. Vor Anregung des Messvolumens mit einem nichtselektiven 90° -HF-Impuls werden verschiedene schichtselektive 180° -HF-Impulse mit entsprechenden Gradienten geschaltet. Durch geschickte Subtraktion der Signale der einzelnen Messungen wird die Lokalisierung erreicht.

FID-Signale voneinander abgezogen, wird der Signalbeitrag außerhalb der mit dem selektiven Inversionsimpuls adressierten Schicht abgezogen (siehe Abb. 6). Erweitert man dieses Messprinzip um zwei weitere vorgeschaltete Präparationsimpulse, so kann ein Spektrum aus einem dreidimensionalen Volumen gemessen werden. Insgesamt müssen nun aber acht Messungen erfolgen, in dem die Vorimpulse in vorgegebener Weise mal eingestrahlt werden oder ausbleiben. Aus den acht Messungen mit der unterschiedlichen Abfolge von An- und Ausschalten der Präparationsimpulse kann dann das Signal aus dem gewünschten Zielvolumen berechnet werden. Die genaue Schaltfolge wurde zum Beispiel von Ordidge et al. publiziert.[ORDI86]

Diese Methode zeigt keine Abhängigkeit von der T_2 -Zeit der Resonanzen, da nur FID-Signale ausgewertet werden. Es gibt allerdings eine gewisse Abhängigkeit von T_1 , da zwischen den Präparationsimpulsen und der Messwerterfassung eine gewisse Zeit vergeht.

3 Vorüberlegungen und Spulencharakteristik

In diesem Kapitel sollen Voruntersuchungen zu der ^{31}P -Spektroskopie vorgestellt werden, in denen Parameter besprochen werden, die für alle Spektroskopiemethoden gleichermaßen relevant sind. Dies betrifft insbesondere die Ortscharakteristik der verwendeten Oberflächenspule, die Wahl der korrekten Leistung für die Probenanregung sowie die Diskussion von Impulslänge bzw. Bandbreite, die Einstellung verschiedener Ausleseparameter sowie die Homogenisierung des Magnetfeldes zur Minimierung der Linienbreiten der Resonanzen.

3.1 Charakterisierung der Spule

Mit Oberflächenspulen kann, verglichen mit Volumenspulen, dicht an der Spulenoberfläche viel sensitiver gemessen werden. Mit der erhöhten Sensitivität geht jedoch eine starke Inhomogenität des Messfeldes einher. Um abzuschätzen, wie groß die Abhängigkeit des Messsignals von der Distanz zum Spulenkörper ist, wurden orts aufgelöste Messungen an einem homogenen Wasserphantom vorgenommen. Dabei wurde auf eine bildgebende Gradientenechosequenz zurückgegriffen. Diese Sequenz nutzt das einmalige Einstrahlen eines HF-Anregeimpulses und das auszuwertende Signalecho wird nicht durch zusätzliche HF-Impulse, sondern durch das Schalten eines Dephasierungs- und Rephasierungsgradienten erzeugt. Durch das Verwenden eines einzelnen HF-Anregeimpulses ist diese Interaktion analog zu der Messung eines Spektrums durch ein Einzelimpulsexperiment mit einer nichtlokalisierten Anregung und anschließender Auswertung des FID-Signals aus der gesamten Probe.

Weiterhin soll die Sequenz einen möglichst reinen Protonendichtekontrast aufweisen, so dass aufgrund der Probenhomogenität alle Intensitätsunterschiede nur von der Ortsabhängigkeit der Messsensitivität der Spule herrühren. Wie in Kap. 2 geschildert, kann insbesondere eine T_1 -Abhängigkeit die räumliche Signalintensität modulieren. Durch die Wahl einer langen Repetitionszeit T_R und einem kleinen Flipwinkel ist dies ausgeschlossen. Zusammenfassend wurden für die Untersuchung der Ortsabhängigkeit folgende Parameter gewählt:

- a) eine relativ große Repetitionszeit $T_R = 6000$ ms
- b) eine kleine Echozeit $T_E = 4,5$ ms
- c) ein Flipwinkel $\alpha = 30^\circ$.

Die Spulenleistung wurde so gewählt, dass der angegebene Flipwinkel von 30° in einer Schicht möglichst nahe an der Spulenoberfläche erreicht wird. So ist gewährleistet, dass die höchste Signalintensität dicht an der Spule zu erwarten ist und der Signalabfall die typische ortsabhängige Spulensensitivität widerspiegelt. Die Ergebnisse der Untersuchung sind zusammengefasst in Abb. 7 dargestellt. Wie sich die Signalintensität dicht an der Spulenoberfläche bei erhöhter Sendeleistung verhält, wurde in einem Anschlussexperiment genauer untersucht (siehe Abb. 8).

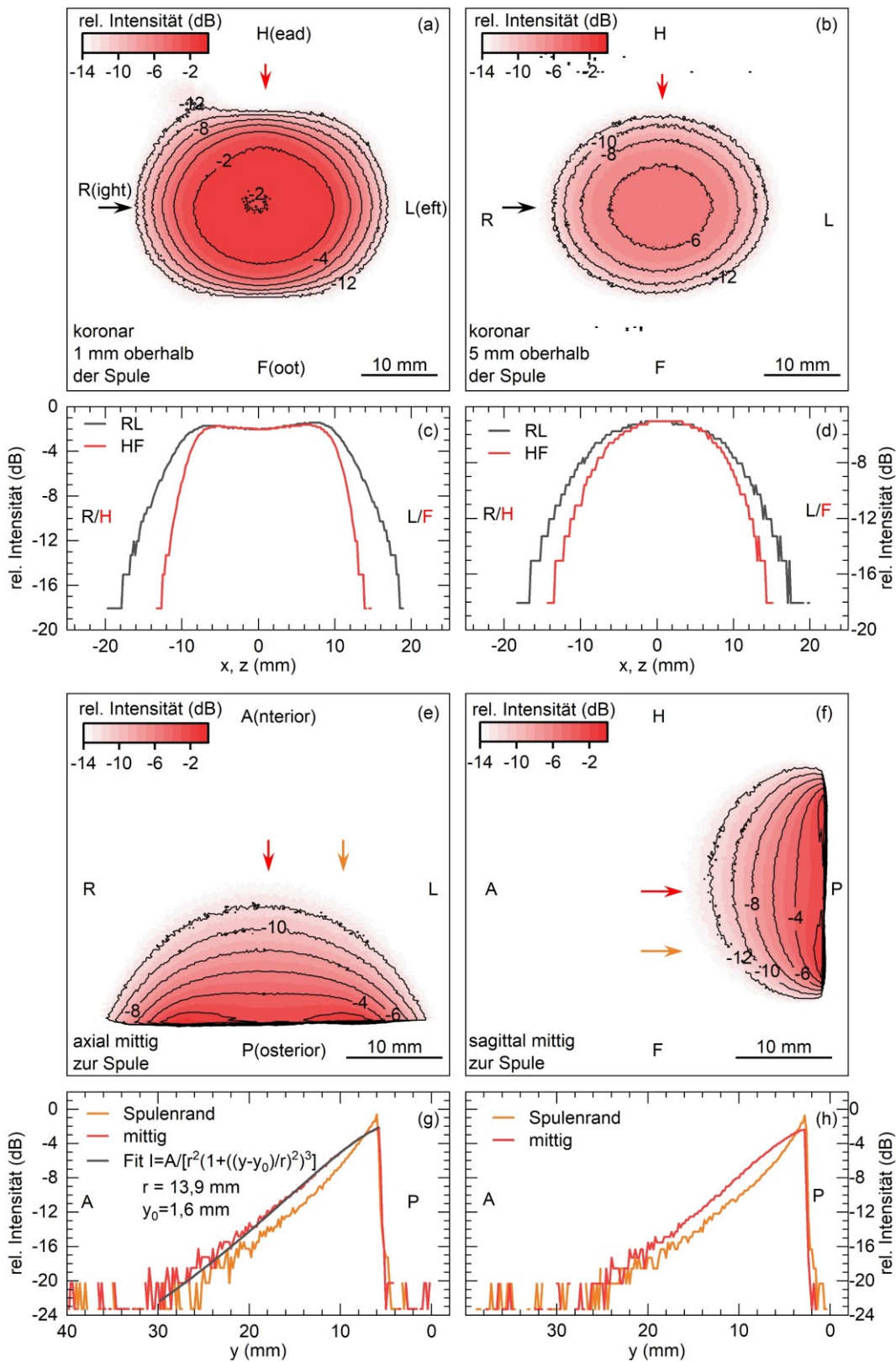


Abb. 7: Protonen-Messsignal einer homogenen Probe: (a) koronarer Schnitt 1 mm und (b) 5 mm oberhalb der Spule, (e) und (f) zeigen axiale und sagittale Schnitte etwa mittig zur Spule. (c), (d), (g) und (h) zeigen Intensitätsprofile, deren Lage durch die Pfeile in den Schnitten angedeutet ist. Zusätzlich ist beispielhaft ein Signalabfall mit einer Modellfunktion angepasst worden (siehe Text). Aus dem Fit hat sich der Spulenradius als Parameter ergeben.

Abb. 7 (a) und (b) zeigen parallele Schichten einer reinen Wasserprobe, die in einer flexiblen Hülle direkt auf der Spule platziert wurde. In (a) ist die Signalintensität in einem Abstand von 1 mm zur Spulenoberfläche, in (b) ist die Intensität in 5 mm Tiefe gezeigt. Die Pixelwerte sind auf den größten Pixelwert des aufgenommenen Schichtstapels normiert. Die Isointensitätslinien verhalten sich annähernd elliptisch wobei die große Halbachse senkrecht zur Gantryachse orientiert ist. Anhand des Linienabstandes fällt auf, dass am Spulenrand die Signalintensität sehr stark abnimmt. Dies ist in den Profilschnitten in (c) und (d) noch einmal deutlicher zu erkennen. Im Zentrum der Spule ist die Signalintensität hingegen relativ homogen und die Intensitätsabweichungen bezogen auf das Messfeldzentrum betragen in einem elliptischen Bereich mit 17 mm entlang der Gantryachse und 19 mm entlang der Horizontalen maximal 0,6 dB und damit 15%. In Schichten mit größerem Abstand zur Spulenoberfläche ist dieses relativ homogene Plateau weniger stark ausgeprägt und die Intensitätsverteilungen ähneln eher einer Glockenkurve. In 5 mm Probentiefe sind die 15% Intensitätsabweichung nur in einem zentralen Bereich von 8,5 mm entlang der Gantryachse und 10 mm senkrecht dazu gewährleistet.

Die Abnahme der Signalintensität mit dem Abstand der Probe von der Spulenoberfläche wurde in axialen (e) und sagittalen (f) Schichten weiter untersucht. Die Teilabbildungen (g) und (h) zeigen Profile aus diesen Schnitten. Zentral im Messfeld bildet die Signalintensität dicht an der Spulenoberfläche einen Bereich aus, in dem das Signal erst relativ wenig abnimmt, bevor die Intensität dann mit zunehmendem Abstand verstärkt abfällt. Der Zerfall der Signalintensität liegt in erster Linie in der ortsabhängigen Magnetfeldstärke der Spule begründet.

Das B_1 -Feld einer Ringspule entlang der Spulenachse senkrecht zur Spulenebene lässt sich analytisch wie folgt beschreiben [KEEV06, WALL90]:

$$B_1(x) = \frac{\mu_0 I r^2}{2(r^2 + y^2)^{3/2}}. \quad (3.1)$$

Gl. 3.1 beschreibt das gemessene Verhalten prinzipiell korrekt (siehe Abb. 7 (g)). Erst bildet sich ein gewisses Plateau mit verringertem Signalverlust, anschließend fällt das Signal beschleunigt ab. Zu beachten ist aber, dass die verwendete Spule nicht nur als Empfangsspule, sondern auch zur Anregung der Probe genutzt wird. Um dies näherungsweise zu berücksichtigen, wurde Gl. 3.1 zum Signalvergleich mit dem mittigen Intensitätsprofil in Abb. 7 (g), quadriert.

Generell lässt sich anhand der Profilschnitte in Abb. 7 (g) und (h) sagen, dass das beschriebene Plateau nur wenig ausgeprägt ist und bei schwacher Anregung (Flipwinkel maximal 30°) das Signal bereits dicht an der Spulenoberfläche stark abnimmt. Signale von Protonen in 5 mm Abstand sind bereits 50-60% kleiner im Vergleich zu Schichten unmittelbar an der Spulenoberfläche, Signale von H-Atomen in 10 mm Abstand sind nur noch mit 15% Signalintensität zu beobachten.

Von Interesse ist auch, wie sich der Intensitätsverlauf verändert, wenn die HF-Impulsleistung gesteigert, und damit der Flipwinkel der Anregung erhöht wird

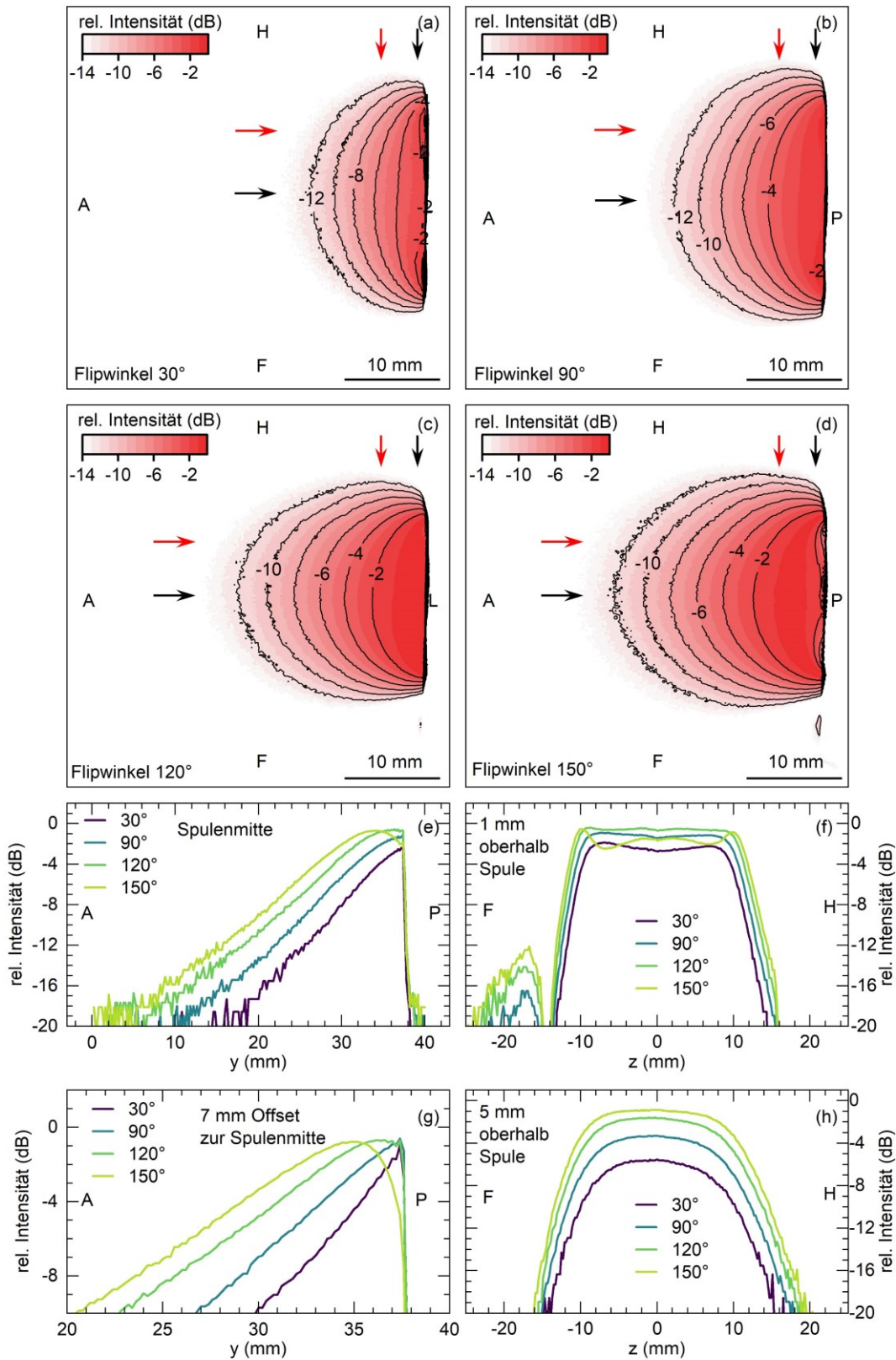


Abb. 8: Protonen-Messsignal einer homogenen Wasserprobe bei unterschiedlicher Anregeleistung: (a)-(d) zeigen sagittale Schnitte etwa mittig der Spule mit angegebenen Flipwinkel. (e)-(h) zeigen Intensitätsprofile, deren Lage mit den Pfeilen angedeutet ist. (e) und (g) zeigen eindeutig einen Signaleinbruch an der Spulenoberfläche bei hoher Anregeimpulsleistung.

(siehe auch Kap. 3.2). Hierzu wurde bei ansonsten gleichen Sequenzparametern die Impulsleistung sukzessive erhöht. Die in Abb. 8 genannten Flipwinkel basieren auf dem, bei der jeweils eingestellten Impulsleistung, erreichten Flipwinkel unmittelbar an der Spulenoberfläche. Abb. 8 (a)-(d) zeigen in sagittalen Schnitten das Intensitätsverhalten der Flipwinkel 30° , 90° , 120° und 150° .

Bis zu einem Flipwinkel von 90° erhöhen sich die Signalintensitäten mit steigender HF-Impulsleistung. Da die gezeigten Intensitätsverläufe normiert sind, kommt dies in der gewählten Darstellung nicht zum Ausdruck. Der Grund für die gesteigerte Signalintensität liegt vor allem in der erhöhten Quermagnetisierung begründet, die durch einen größeren Flipwinkel erreicht wird. Durch die erhöhte Impulsleistung sind auch die Bereiche in größeren Abstand zur Spulenoberfläche stärker angeregt und tragen so stärker zum Gesamtsignal bei. Ab einer gewissen Impulsleistung wird dann aber ein Signaleinbruch dicht an der Spulenoberfläche beobachtet (siehe Profilschnitte in Abb. 8 (e) und (g)).

Der Signaleinbruch liegt darin begründet, dass in unmittelbarer Spulennähe die Anregung mit einem Flipwinkel größer als 90° erfolgt. Dies wird durch eine größere Sendeleistung der Spule erreicht. Genauer wird dieser Zusammenhang im folgenden Kapitel 3.2 erläutert. Deutlicher als im Profil der Spulenmitte (Abb. 8 (e)) wird dies in den Schnitten, die das Intensitätsverhalten in einem lateralen Abstand von 7 mm zur Spulenmitte zeigen (Abb. 8 (g)). Wird die Probe mit einer Leistung angeregt, die einem 150° -Flipwinkel entspricht, verschiebt sich das Signalmaximum um 3 mm weg von der Spulenoberkante. Aus diesen beiden Schnitten wird zudem deutlich, dass bei Anregung mit hohen Impulsleistungen der Intensitätsverlauf nicht konstant über die laterale Spulenausdehnung ist. Dies ist insbesondere in Abb. 8 (f), hellgrüne Kurve, zu sehen. Über die Spulenausdehnung ist das Intensitätsverhalten, im Vergleich zu Anregungen mit geringerer HF-Impulsleistung, relativ inhomogen.

Das beschriebene Verhalten des Signalminimums dicht an der Spulenoberfläche kann mit der Gl. 3.1 qualitativ nicht korrekt beschrieben werden. Hier müssen der Anrege- und Messprozess getrennt betrachtet werden. Wie detaillierter im folgenden Kapitel 3.2 beschrieben, wird aufgrund des ortsabhängigen Magnetfeldes des Anregeimpulses eine Verteilung von Flipwinkeln in der Probe erreicht. Für das messbare magnetische Moment ist aber nur die Quermagnetisierung, also der Sinus der präparierten Magnetisierung, relevant [KEEV06]:

$$\mu_{\perp} \propto \sin \alpha = \sin(\gamma \int B_1(r, t) dt) \quad (3.2)$$

Mit zunehmender Feldstärke wird damit die Quermagnetisierung ein Maximum erreichen und anschließend wieder kleiner werden. Dies wurde in der gezeigten Messung beobachtet. Wird B_1 weiter erhöht, wird die Quermagnetisierung erneut ein Maximum erreichen, usw. Als Resultat sind sogar streifenartige Modulationen der Signalintensität zu erwarten (siehe hierzu Ausführungen im Kap. 1 des Anhangs). Im Messprozess induziert die präparierte Quermagnetisierung in der Messspule eine Spannung. Die Detektionssensitivität ist dann wieder mit der Abstandsabhängigkeit aus Gl. 3.1 zu beschreiben.

3.2 Impulsparameter

Die elektromagnetischen HF-Impulse sind durch eine Vielzahl an Parametern charakterisiert. Zwei wesentliche Parameter sind die spektrale Breite und die Impulsstärke. Ersteres legt ebenfalls die zeitliche Impulslänge fest. Die Impulsstärke wird über die elektrische Leistung, mit der die Spule betrieben wird, vorgegeben.

Die elektrische Leistung in Kombination mit der Impulslänge ist unmittelbar mit dem Flipwinkel verknüpft. Der Flipwinkel α ergibt sich aus dem magnetischen Feld B_1 am Ort des Emitters und seiner Einwirkzeit t_{Puls} [BERN04, Seite 69]:

$$\alpha = \gamma \int B_1(t) dt \xrightarrow{\text{Rechteckimpuls}} \gamma B_1 t_{\text{Puls}}. \quad (3.3)$$

Für einen einfachen Rechteckimpuls berechnet sich der Flipwinkel aus dem Produkt von B_1 und t_{Puls} . Bandbreite und Impulslänge sind über das Bandbreiten-Zeit-Produkt verknüpft, sodass damit die Bandbreite des Impulses bei festem Feld B_1 den Flipwinkel indirekt beeinflusst.

Am Gerät wird allerdings nicht die Feldstärke B_1 vorgegeben, sondern die elektrische Leistung, mit der die Spule betrieben wird. Das magnetische Feld einer Spule ist direkt proportional zum Spulenstrom I . Unter Berücksichtigung, dass die elektrische Leistung quadratisch mit der Stromstärke steigt [GRUB18] ergeben sich die Proportionalität zwischen Flipwinkel und elektrischer Leistung bzw. Impulslänge zu:

$$\alpha \propto \sqrt{P} \text{ und } \alpha \propto t_{\text{Puls}}. \quad (3.4)$$

Eine wesentliche Größe, die vor jeder Messung bestimmt werden muss, ist die Referenzimpulsleistung P_{ref} . Diese wird beschrieben als Impulsleistung für einen Rechteckimpuls der Länge von 1 ms, die eine Anregung von 90° in einer zu wählenden Schicht bewirkt. Für die Protonenbildgebung oder -spektroskopie wird diese durch das Finden des Signalmaximums unter Impulsleistungsvariation mit einer schichtselektiven spektroskopischen Messesequenz bestimmt. Für X-Kerne wäre dieses Vorgehen aufgrund der geringen Signalhöhe und der sich daraus ergebenden großen Messzeit zeitlich insbesondere bei in-vivo Experimenten zu aufwendig. Eine Alternative stellt folgendes Vorgehen dar: In einer Referenzprobe wird mit der oben beschriebenen Methode die Referenzleistung $P_{\text{ref},1\text{H}}$ für die 1H -Kernspins bestimmt. Anschließend erfolgt in einer Messreihe unter Variation der Leistung in Einzelimpulsexperimenten die Bestimmung von 31P -Spektren. Aus den Amplituden der Resonanzen wird dann die optimale Leistung bestimmt, um eine größtmögliche 31P -Intensität zu messen. Anschließend wird die so gewonnene Referenzleistung der 31P -Messung $P_{\text{ref},31\text{P}}$ mit der Referenzleistung von der vorherigen Protonenmessung $P_{\text{ref},1\text{H}}$ verglichen und ein Proportionalitätsfaktor bestimmt:

$$P_{\text{ref},31\text{P}} = f P_{\text{ref},1\text{H}} \quad (3.5)$$

Der so gewonnene Faktor wird dann auch in Folgeexperimenten genutzt, um aus der Referenzleistung für Protonen die Referenzleistung für die Phosphoruntersuchungen rechnerisch abzuschätzen.

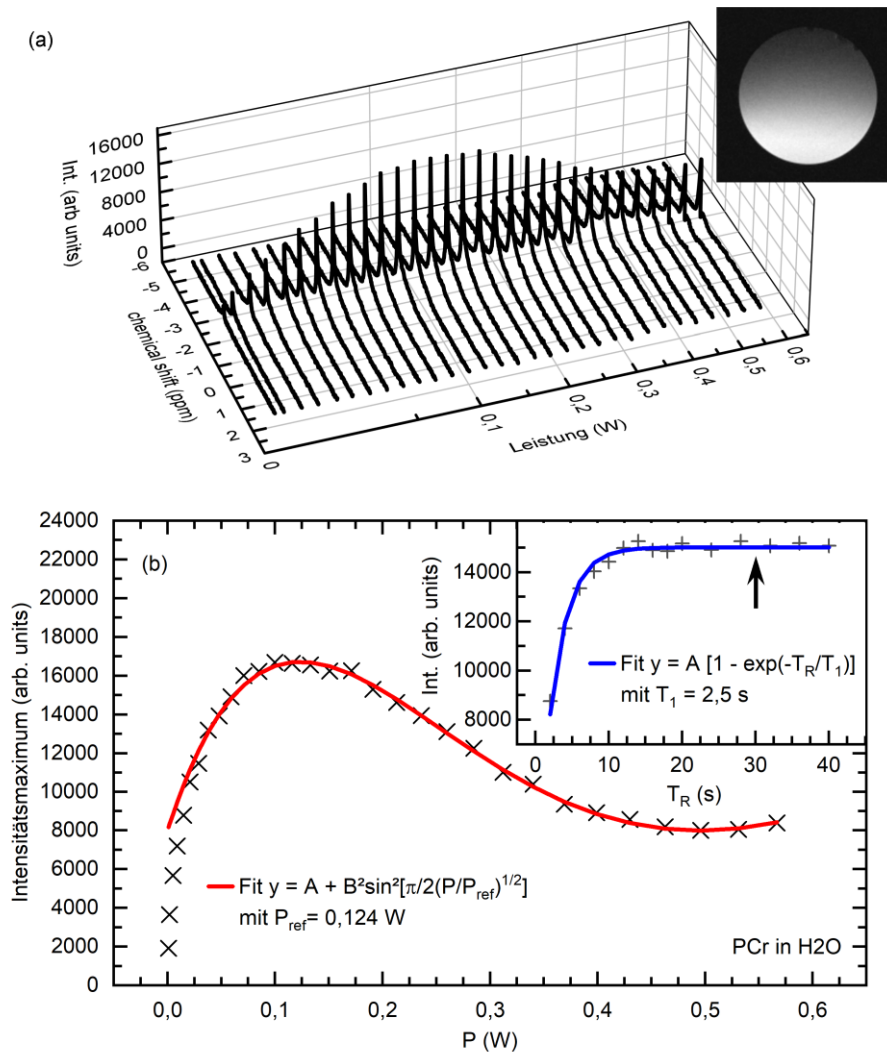


Abb. 9: (a) ^{31}P -Spektren einer wässrigen PCr-Probe aus einem FID-Experiment unter Variation der Leistung P bei konstanter Impulslänge sowie ein Querschnitt der Probe mit Durchmesser von 10 mm. (b) Auswertung der Signalmaxima der ^{31}P -Spektren, aufgenommen mit unterschiedlichen Impulsleistungen P . Im Inset ist die Signalintensität in Abhängigkeit von T_R gezeigt.

Für die Bestimmung des Proportionalitätsfaktors wurde eine hochkonzentrierte PCr-Probe in H_2O -Lösung verwendet. Das Probenröhrchen hatte einen Innendurchmesser von 10 mm und wurde direkt mittig auf der Spule positioniert. Die Referenzleistung für ^1H -Untersuchungen wurde in einer 3 mm dicken Schicht dicht an der Spulenoberfläche bestimmt. Anschließend wurden unter Variation der Leistung eine Reihe von ^{31}P -Spektren gemessen (siehe Abb. 9 (a)). PCr bietet den Vorteil, dass nur eine einzelne Resonanz zu beobachten ist. Um einen Sättigungseffekt aufgrund der relativ langen T_1 -Zeit von Phosphorkernen zu vermeiden, wurde vorab die T_1 -Zeit bestimmt, indem die Repetitionszeit T_R variiert und die Intensität der Phosphorresonanz ausgewertet wurde (siehe Inset in Abb. 9 (b)). Die Messungen zur Bestimmung der Referenzleistung erfolgten dann mit einer Repetitionszeit von 30 s. Die Intensitätsmaxima wurden anschließend in Abhängigkeit von der gewählten Leistung ausgewertet.

Wie in Abb. 9 (b) dargestellt, zeigt die gemessene Intensität der Resonanz ein gestrecktes sinusförmiges Verhalten. Das Signal steigt bis zum Erreichen des Flipwinkels von 90° an. Die entsprechende Leistung ist die gesuchte Referenzleistung $P_{\text{ref},31P}$. Anschließend fällt das Signal bei dem vierfachen der Leistung auf etwa die halbe Signalintensität. Dies entspricht der Gl. 3.4, welche beschreibt, dass der Flipwinkel proportional zur Wurzel der Spulenleistung ist. Somit ist zum Verdoppeln des Flipwinkels eine Vervierfachung der Sendeleistung erforderlich. Das Signal erreicht allerdings keine komplette Auslöschung. Dies kann auf die Ausdehnung der Probe zurückgeführt werden. Die Probe ist mit einem Durchmesser von 10 mm so groß, dass über der Probe eine relevante Verteilung von Flipwinkeln zu beobachten ist (siehe Probenquerschnitt in Abb. 9 (a)). Das impliziert auch, dass keine vollständige Realisierung von 180° -Anregewinkeln in der Probe und damit keine komplette Signalauslöschung erreicht werden kann.

Zur Anpassung des Intensitätsverhaltens in Abhängigkeit von der Leistung P wurde die folgende phänomenologische Gleichung genutzt:

$$I(P_{\text{Ref}}) = A + B^2 \sin^2\left(\pi/2\sqrt{P/P_{\text{ref}}}\right). \quad (3.6)$$

Diese beschreibt das beobachtete periodische Verhalten korrekt und berücksichtigt, dass die Messintensitäten nicht negativ werden können. Durch Anpassung der Gleichung an die Messpunkte wurde eine Referenzleistung $P_{\text{ref},31P}$ von 0,124 W bestimmt. Dies entspricht dem 2,1-fachen der Referenzleistung, die für die 1H-Untersuchungen gemessen wurde. Dieser Faktor findet nun in den Folgemessungen Anwendung.

Neben der Impulsstärke sind die Impulslänge und Bandbreite entscheidende Parameter sowohl in der Bildgebung als auch in der Spektroskopie. Die notwendige Bandbreite des HF-Impulses ergibt sich aus mehreren Randbedingungen:

- a) das Spektrum der anzuregenden Resonanzen
- b) die Voxelgröße bei Verwendung von lokalisierten MRS-Sequenzen
- c) HF-Impulslänge

Die in Kap. 1.1.1 beschriebenen Metaboliten weisen Resonanzen in einem Bereich von ca. 30 ppm auf. Damit ist eine Bandbreite von ca. 3,6 kHz ausreichend, um die Resonanzen mit einem HF-Impuls anzuregen. Über den Kehrwert der Bandbreite ist die Impulslänge festgelegt. Für 3,6 kHz ergibt sich in etwa eine Impulslänge von 0,28 ms. Der genaue Proportionalitätsfaktor zwischen Kehrwert der Bandbreite und Impulslänge ist durch die konkrete Impulsform über das Bandbreiten-Zeit-Produkt gegeben. Generell gilt: je steiler die spektralen Flanken sind, desto größer wird die Impulslänge bei gegebener Bandbreite und umgekehrt.

In der Bildgebung, wie auch in der lokalisierten Spektroskopie, ergibt sich bzgl. der Bandbreite $\Delta\nu_{\text{bw}}$ des Impulses eine weitere Randbedingung, die durch die Festlegung der Schichtdicke Δz in Kombination mit dem Schichtselektionsfeldgradienten G gegeben ist [DALE15, Seite 29]:

$$\Delta v_{\text{bw}} = \frac{\gamma}{2\pi} G \Delta z \quad (3.7)$$

Aus dieser Gleichung ergeben sich aufgrund der limitierten Gradientenfeldstärke maximal wählbare Bandbreiten und damit wiederum über das Bandbreiten-Zeit-Produkt Limitierungen der minimalen Impulslänge.

Weiterhin bieten Resonanzen mit kurzer Dephasierungszeit T_2 nur kurze Messfenster, in denen das abklingende Signal gemessen werden kann. Insbesondere wenn in der lokalisierten Spektroskopie mehrere selektive Impulse eingesetzt werden, müssen bei einigen Sequenztypen möglichst kurze Impulse verwendet werden, damit nach Einstrahlen aller HF-Impulse das Messsignal noch erfasst werden kann. Um dies zu erreichen, muss die Bandbreite der Impulse möglichst groß gewählt werden. Zu berücksichtigen ist weiterhin, dass nach Gl. 3.3 der durch die HF-Impulse realisierte Flipwinkel sowohl von der elektrischen Leistung der Spule als auch von der Impulslänge abhängt. In allen Testmessungen hat sich unabhängig vom Probensystem eine Referenzleistung im Bereich von ca. 0,1 W ergeben. Aufgrund der Limitierung der Spulenleistung auf 20 W, ergibt sich für einen Rechteckimpuls eine theoretische minimale Impulslänge von 0,07 ms. Werden 180° Flipwinkel benötigt, erlaubt dies die Verwendung von Impulsen mit minimal 0,14 ms Länge. Da ein zeitlicher Rechteckimpuls jedoch keine spektrale Selektion erlaubt, sind die Impulslängen lokalisierter Sequenzen entsprechend größer. Zur Optimierung des Signals wurde der Ansatz verfolgt, möglichst den gesamten Leistungsbereich der Spule auszunutzen und die Impulslängen entsprechend zu minimieren. Impulslängen unter 1 ms waren für alle in der Arbeit genutzten Sequenzen und verwendeten Impulsformen immer möglich.

3.3 Ausleseparameter

Das eigentliche Messsignal in der MRT und MRS ist ein hochfrequentes Spannungssignal der Messspule im Frequenzbereich der Larmorfrequenz, das durch die oszillierenden magnetischen Momente der Probe induziert wird. Da nicht die absolute Frequenzlage des Signals für die Auswertung bekannt sein muss, sondern nur deren Frequenzunterschied zu dem Referenzsignal des Impulsgenerators, wird das Signal mit diesem überlagert und nur das tiefpassgefilterte Signal analysiert. Allerdings lässt sich in diesem einfachen Experiment nicht das Vorzeichen der Differenzfrequenzen bestimmen.[TRAF90a] Dieses Problem wird mit Hilfe der Quadraturdetektion gelöst. Bei dieser Art der Detektion wird das empfangene zeitabhängige Spannungssignal der Spule nicht nur mit dem Referenzsignal des Impulsgenerators, sondern in einem zweiten Messkanal, auch mit dem 90° -phasenverschobenen Referenzsignal überlagert. Durch diese Überlagerungen und entsprechende Tiefpassfilterungen entstehen zwei niederfrequente Signalanteile, welche als realer und imaginärer Anteil eines komplexen Signals aufgefasst werden können. Nach Fourier-Transformation ergeben sich entsprechend vier Subspektren. Diese können

durch geeignete Subtraktion in ein reales und imaginäres Spektrum überführt werden.[TRAF90b] In diesen Spektren ist die Lage der Resonanzfrequenzen bereits eindeutig. Nach entsprechender Phasenkorrektur können das reale und imaginäre Spektrum in ein reines Absorptionsspektrum überführt werden.

Sowohl die spektrale Breite bw als auch die Auflösung $\delta\nu$ des gemessenen 31P-Spektrums sind von der Abtastung des zeitlichen Signals abhängig. Die Bandbreite des Signals ist unmittelbar mit der Zeit t_{dwell} zwischen zwei Abtastungspunkten verknüpft. Für die maximale messbare Frequenzkomponente gilt nach dem Nyquist-Shannon-Abtasttheorem:

$$bw = \frac{1}{2t_{\text{dwell}}}. \quad (3.8)$$

Die spektrale Auflösung $\delta\nu$ ist mit der Länge des Abtastfensters T_{read} verbunden:

$$\delta\nu = \frac{1}{2T_{\text{read}}}. \quad (3.9)$$

Der Faktor 2 tritt in Gl. 3.9 auf, da sowohl der reale als auch der imaginäre Signalbestandteil mit jeweils n Punkten abgetastet wird. Diese Abtastung beider Signale bewirkt effektiv eine Erhöhung der spektralen Auflösung. Um diese Auflösungssteigerung auch in den Spektren umzusetzen, werden an die beiden digitalisierten Zeitsignale n Nullen angehängt, bevor diese Fourier-transformiert und phasenkorrigiert addiert werden. Für die Länge des Abtastfensters ergibt sich bei n Abtastungen des realen und imaginären Signals:

$$T_{\text{read}} = 2 n t_{\text{dwell}}. \quad (3.10)$$

Damit ist die Anzahl der Abtastpunkte durch die benötigte Bandbreite und die gewünschte Auflösung bestimmt:

$$n = \frac{bw}{2 \delta\nu}. \quad (3.11)$$

Der Einfluss der Schrittlänge t_{dwell} der Abtastung sowie der zeitlichen Länge des Auslesefensters T_{read} auf die Signalqualität wurde experimentell untersucht. Hierzu wurde ebenfalls eine hochkonzentrierte PCr-Wasserlösung genutzt. Nach Optimierung des Shims, siehe Kap 3.4, wurde das nichtlokalisierte Spektrum mit unterschiedlichen Ausleseparametern bestimmt. Abb. 10 zeigt beispielhaft die FID-Signale und das durch Fourier-Transformation erzeugte Spektrum für eine Parameterkombination.

Unter Variation der Schrittlänge t_{dwell} bzw. der Bandbreite bw sowie der zeitlichen Länge des Auslesefensters T_{read} wurde das Rauschniveau ausgewertet. Die elektronische Signalverstärkung (Receiver Gain) wurde dabei bei allen Messungen konstant gehalten. Um die Rauschniveaus vergleichen zu können, wurden erst alle Spektren auf 1 normiert. Als Maß für das Rauschen wurde die Standardabweichung am Rand des Spektrums, in der keine Intensitäten aufgrund der Resonanz zum Spektrum beitragen, ermittelt.

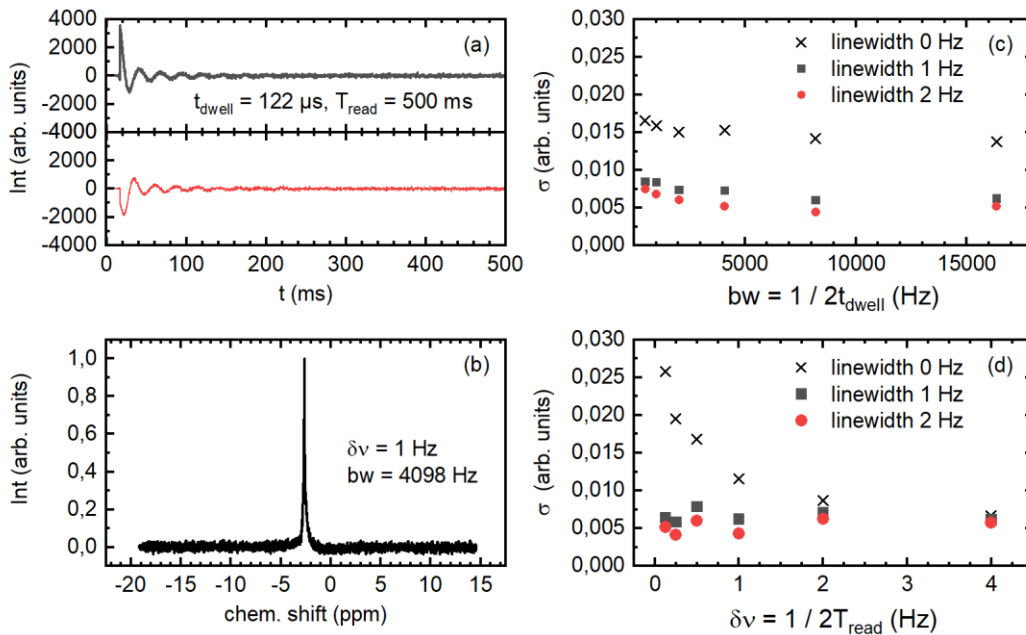


Abb. 10: (a) Reales und imaginäres FID-Signal aus der Quadraturdetektion. (b) ^{31}P -Spektrum der PCR-Resonanz mit $\delta\nu = 1 \text{ Hz}$ und einer Bandbreite $bw = 4098 \text{ Hz}$. (c) Rauschniveau in Abhängigkeit von der gewählten Bandbreite. (d) Rauschniveau in Abhängigkeit von der gewählten Frequenzauflösung. Zusätzlich ist das Rauschniveau nach Anwenden einer Linienverbreiterung gezeigt.

In Abb. 10 (c) ist dargestellt, dass mit zunehmender Bandbreite das Rauschniveau nur wenig variiert. Ausgehend von kleinen Bandbreiten ist anfangs eine minimale Abnahme des Rauschens zu beobachten. Dann bleibt das Rauschniveau konstant. Die durch thermisches Rauschen erwartete Zunahme des Rauschens mit größer werdender Bandbreite konnte im untersuchten Parameterraum nicht beobachtet werden. Die Wahl der Bandbreite ist so im Vergleich zum Einfluss der Länge des Abtastfensters T_{read} weniger von Bedeutung (siehe Abb. 10 (d)). Wichtiger ist hier, dass die Bandbreite groß genug ist, um den interessierenden spektralen Bereich vollständig zu messen. Eine deutliche Rauschreduktion ist zu beobachten, wenn eine künstliche Linienverbreiterung eingeführt wird. Dies wird durch die Überlagerung des FID-Signals mit einer exponentiell abfallenden Funktion erreicht. Diese unterdrückt die signalarmen Beiträge bei höheren Abtastzeiten. Im Spektrum führt dies zu einer Faltung mit einer Lorentz-Funktion. Somit wird eine Art Mittelungseffekt erzielt und das Rauschniveau damit deutlich gesenkt. Interessant ist, dass der größte Effekt bereits bei Verwenden der relativ geringen Linienbreite von 1 Hz zu sehen ist. Eine Verdoppelung der künstlichen Linienbreite auf 2 Hz bringt dahingehend nur wenig Verbesserung. Die zu erwartenden messbaren Linienbreiten liegen ca. eine Größenordnung über der zusätzlich künstlich eingeführten Linienbreite von 1 Hz. Damit ist der einhergehende Auflösungsverlust unbedeutend.

Die Variation der Auflösung hat im Vergleich zur Variation der Bandbreite einen erheblich größeren Einfluss (siehe Abb. 10 (d)). Dabei steigt das Rauschniveau mit steigender Auflösung stark an. Die Zunahme des Rauschens hängt mit dem damit

einhergehenden längeren Signalauslesefenster zusammen. Das Signal klingt innerhalb von wenigen 100 ms vollständig ab. Damit wird bei Vergrößerung des Messfensters vor allem Rauschen gemessen. Nach der Fourier-Transformation führt dies zur Zunahme des Rauschniveaus im Spektrum. Trotzdem ist zu bedenken, dass bei der Wahl einer zu geringen Auflösung die Resonanz ungenügend aufgelöst und so die Resonanz verzerrt wiedergegeben wird. Die Hinzunahme einer zusätzlichen künstlichen Linienverbreiterung hat nur bei den langen Auslesefenstern Relevanz und führt zu einer Rauschniveausenkung. Ist das Auslesefenster eher kurz, führt eine im Vergleich dazu langsam abklingende Exponentialfunktion kaum zu einer Signalunterdrückung und demnach zu keinem deutlichen Absenken des Rauschens.

In den Experimenten zeigte sich, dass die Wahl der Ausleseparameter am Probensystem orientiert werden sollte. In einem idealisierten Probensystem mit möglichst homogenem Magnetfeld B_0 ist die spektrale Breite einer Resonanz durch die Dephasierungszeit T_2 gegeben. In Kap. 1.1.3 sind T_2 -Zeiten für ^{31}P von bis zu 300 ms geschildert. Daraus ergibt sich eine Resonanzbreite von ca. 3 Hz. Die Erfahrungen mit der Protonenspektroskopie zeigen allerdings, dass diese spektralen Breiten aufgrund unzureichender Feldhomogenität nicht erreicht werden (siehe Kap. 3.4), so dass eine spektrale Auflösung von $\delta\nu = 1$ Hz ausreichend ist. Daraus ergibt sich ein Auslesefenster von 500 ms. Des Weiteren sind die Resonanzen in einem Fenster von 30 ppm zu erwarten. Dies entspricht einer Bandbreite von 3,6 kHz sowie einem Abtastabstand von 139 μs . In den folgenden Experimenten wurde nun eine spektrale Auflösung von 1 Hz und eine leicht höhere Bandbreite von 4098 Hz genutzt.

3.4 Magnetfeldhomogenisierung mit dem richtigen Shim

3.4.1 Methoden zur Magnetfeldhomogenisierung

Die Überlegungen zur MRT und MRS beruhen häufig auf der grundsätzlichen Annahme, dass im gesamten Probenvolumen ein homogenes Magnetfeld vorliegt. Ohne Gradientenfelder präzedieren dann die angeregten magnetischen Momente, sofern chemische Verschiebungen nicht berücksichtigt werden, mit der gleichen Larmorfrequenz. Aufgrund der unterschiedlichen Gewebesuszeptibilitäten ist dies aber nicht der Fall. Lokal kann das B_0 -Feld beträchtlich variieren, was zu einer beschleunigten Dephasierung führt. Dieser Effekt ist in der Regel unerwünscht und führt bei bildgebenden Gradientenechoverfahren zu einer drastischen Verkürzung der Zeitspanne, die nach der Anregung für die Echogenerierung und Signalerfassung zur Verfügung steht. In der Spektroskopie hat ein inhomogenes B_0 -Feld stark verbreiterte Resonanzen zur Folge, so dass die Auswertung der Resonanzen zur Metabolitenquantifizierung stark erschwert ist.[JUCH21]

Um die Inhomogenitäten des B_0 -Feldes auszugleichen, werden Shim-Spulen verwendet. Diese Shim-Spulen erzeugen ein zusätzliches Magnetfeld, mit dem das Gesamtmagnetfeld manipuliert und B_0 so homogenisiert werden kann. Dabei wird das

Magnetfeld der Shim-Spulen nach Kugelflächenfunktionen entwickelt. Über Schalten der verbauten Shim-Spulen können die Koeffizienten dieser Entwicklung verändert werden. Die Form der Feldverteilungen für die erste und zweite Ordnung der Kugelflächenfunktionen sind z.B. von Juchem et al. [JUCH21] in Abb. 2 dargestellt. Das Shim-System des hier verwendeten MR-Tomographen kann die Feldfunktionen bis maximal zur zweiten Ordnung manipulieren.

Um die bestmögliche Homogenität des B_0 -Feldes zu erreichen, gibt es nun grundsätzlich zwei unterschiedliche Strategien, die durch das MRT verfügbar sind. Zum einen kann die Protonenresonanz gemessen und die Shim-Koeffizienten so verändert werden, dass die Linienbreite der Resonanz minimiert wird. Dieses Verfahren kann nichtlokalisiert über die gesamte Probe angewandt werden, indem der nicht-lokalisierte FID gemessen wird. Alternativ kann unter Verwenden einer lokalisierten Spektroskopiesequenz die Resonanz in einem definierten Volumen bestimmt und das Magnetfeld lokal homogenisiert werden. Hierzu kommt eine STEAM-Sequenz zum Einsatz. Um ein Optimum zu finden, gibt es neben der manuellen Anpassung der Shim-Koeffizienten zudem die Möglichkeit der automatisierten iterativen Variation der Koeffizienten. Letzteres wird zur Vereinfachung im Folgenden die iterative Methode genannt.

Die zweite Möglichkeit einer Homogenisierung des Magnetfeldes besteht in der Vermessung des B_0 -Feldes und einer anschließenden mathematischen Berechnung der optimalen Shim-Koeffizienten. Hierzu werden in einer 3D-Sequenz zwei Echos mit unterschiedlichen T_E -Zeiten gemessen und die Phasendifferenz bestimmt. Die Phasendifferenz wiederum lässt sich in Abweichungen des B_0 -Feldes überführen [JAYA20]:

$$\Delta\phi = \Delta\omega(T_{E,2} - T_{E,1}) = \Delta T_E \gamma \Delta B_0 \quad (3.12)$$

Anschließend erfolgt die Festlegung des sogenannten Shim-Volumens. Mit dem Shim-Volumen werden die Datenpunkte bestimmt, die für die Kalkulation der Shim-Koeffizienten herangezogen werden. Diese Methode zur Bestimmung der Shim-Koeffizienten wird im Folgenden mit Mapshim-Methode abgekürzt.

Beide Methoden können auch kombiniert eingesetzt werden. D.h. nach Magnetfeldhomogenisierung mit der iterativen Methode kann die Mapshim-Methode angewandt werden und umkehrt. Im Folgenden wurden an einem zylinderförmigen Phantom die iterative Methode, die Mapshim-Methode sowie Kombinationen beider Verfahren ausprobiert. Unabhängig von der Methode, erfolgte die Festlegung der Shim-Koeffizienten immer anhand des Protonensignals. Die Qualität des Shimmens wurde anschließend anhand der erreichten Linienbreiten des Phosphorsignals für eine homogene wässrige PCr-Lösung beurteilt. Die Linienbreiten wurden dabei nicht durch eine Anpassung einer Lorentzkurve an die Resonanz, sondern durch Ausmessen bestimmt, da insbesondere bei nicht-optimalen Shim asymmetrische Linien zu beobachten waren. Zusätzlich wurde die Sequenz zur Feldmessung aus der Mapshim-Methode genutzt, um das resultierende Magnetfeld zu bestimmen.

3.4.2 Globales Shimming

In einem ersten Experiment wurde angenommen, dass mit einer nichtlokalisierten FID-Sequenz Spektren gemessen werden sollen. Der Vorteil der nichtlokalisierten Spektroskopie liegt in dem maximalen Untersuchungsvolumen und entsprechend großem Signal. Lokalisierungseffekte mit solch einer Sequenz sind nur aufgrund der Ortscharakteristik der Spule zu erwarten (siehe Kap. 3.1). Abb. 11 zeigt die Feldverteilungen nach Anwendung verschiedener Shim-Strategien und die sich daraus ergebenden Spektren. Ohne Verwenden eines Shims ergibt sich eine große Feldinhomogenität im gesamten Probenvolumen (siehe Abb. 11 (a), (e)). Die gemessene Breite der PCr-Resonanz beträgt trotz eines chemisch homogenen Probenvolumens 54,7 Hz. Durch Verwenden der iterativen Methode ergibt sich eine Linienbreite von 6,9 Hz. Die entsprechende Feldverteilung in Abb. 11 (b) und (f) zeigt, dass im Zentrum des Phantoms das Magnetfeld deutlich homogenisiert wurde. Bei flächig anliegenden Proben ist zu erwarten, dass der am besten homogenisierte Bereich an der zur Spule zugewandten Probenseite liegt. Dies ist bedingt durch die Dominanz des von dort stammenden Signalbetrags. Hier wurde aber eine Probe mit kreisförmigem Querschnitt gewählt. Damit befinden sich die meisten Protonen nicht unmittelbar an der Spulenoberfläche, sondern in größerer Tiefe. Das nichtlokalisierte FID-Signal zum Shimmen ist von diesen Emitttern dominiert. Die Optimierung der Resonanzlinienbreite führt automatisch dazu, dass der Bereich der größten Homogenisierung so in Richtung Phantomzentrum verschoben ist.

Zum Vergleich wurde die resultierende Feldverteilung nach Verwendung der Mapshim-Methode gemessen. Dabei wird nicht die komplette B_0 -Karte für die Berechnung herangezogen, sondern durch die Festlegung des sogenannten Shim-Volumens ein Teilbereich ausgewählt. In Abb. 11 (c) und (g) ist die Feldverteilung gezeigt, die auf ein zylindrisches Shim-Volumen von 9 mm Durchmesser und einer Zylinderhöhe von 20 mm beruht. Dieses Shim-Volumen wurde mittig in der zylinderförmigen Probe positioniert und ist durch eine blaue Umrandung in der Abbildung kenntlich gemacht. Obwohl das Magnetfeld deutlich homogenisiert ist, zeigt das dazugehörige Spektrum eine ähnliche Resonanzbreite, wie bei Verzicht auf jeglicher Homogenisierung.

Wird die Feldverteilung in Form von Schnitten genauer betrachtet (Abb. 11 (d) und (h)), fallen Unterschiede nur in den axialen Schnitten auf. Hier gibt es erkennbare Abweichungen in der Feldverteilung zwischen iterativer Bestimmung der Shim-Koeffizienten und der Anwendung der Mapshim-Methode. Die Unterschiede zwischen den homogenisierten Feldern sind allerdings viel geringer verglichen mit der Ausgangsfeldverteilung. Trotzdem ist die Resonanz nach Anwenden der Mapshim-Methode stark verbreitert. Hier wird deutlich, dass die Linienbreite sehr sensitiv auf geringe Inhomogenitäten reagiert. Aus dieser Messung wird ersichtlich, dass eine scheinbar homogene B_0 -Karte zwar eine notwendige Bedingung für eine schmalbandige Resonanz ist, ohne tiefere Analyse aber nicht automatisch Resonanzen geringerer Linienbreite erwartet werden können.

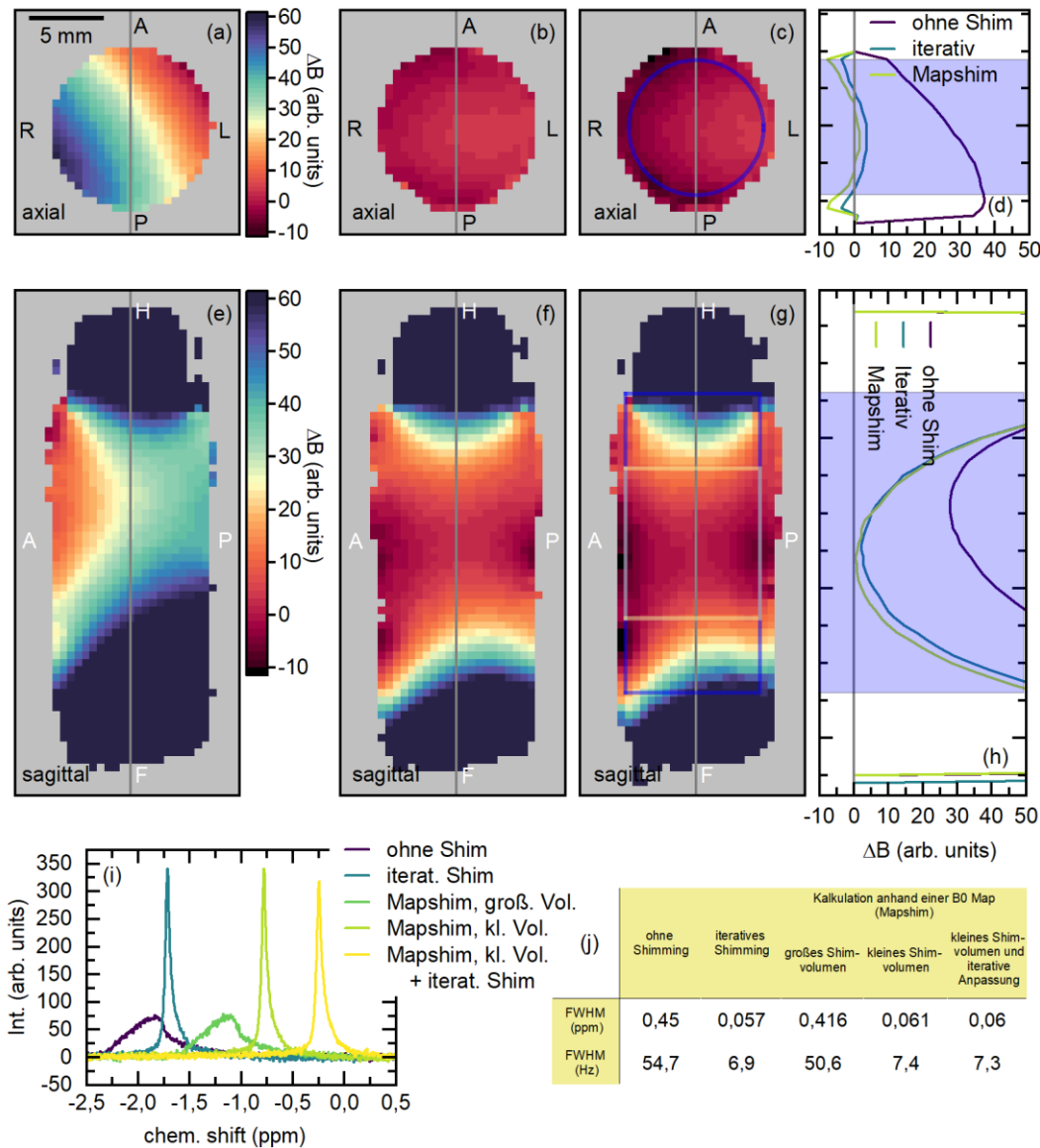


Abb. 11: Auswirkungen der Methoden zur Bestimmung der Shim-Koeffizienten auf die Linienbreite der PCr-Resonanz gemessen mit nichtlokalisierter Einzelimpulsspektroskopie in einer homogenen zylindrischen Probe. (a) Axiale Feldverteilung in einem zentralen Schnitt ohne Shimming. (b) und (c) Feldverteilungen mit iterativer Shim-Koeffizientenbestimmung bzw. nach Berechnung aus der B_0 -Kartierung mit großem Shim-Volumen (blau). In (d) sind zentrale Profile dargestellt. (e)-(h) analoge Daten für zentrale sagittale Schnitte. (i) Spektren der Resonanzen ohne Shimming, mit iterativen Shimming, nach Shim-Kalkulation mit großen und kleinem Shim-Volumen, sowie einer Kombination aus Kalkulation und anschließender iterativer Shim-Bestimmung. Die Spektren sind zur besseren Visualisierung verschoben dargestellt. (j) Linienbreiten (FWHM) der gemessenen Resonanzen.

Soll die Mapshim-Methode zur Reduktion der Linienbreite verwendet werden, muss das Shim-Volumen angepasst werden. Hierzu wurde im Folgenden die Höhe des zylindrischen Shim-Volumens halbiert. Das verkleinerte Shim-Volumen ist durch eine orange Umrandung in Abb. 11 (g) kenntlich gemacht. Die resultierende

gemessene Feldverteilung ist im Anhang Abb. 23 (d) und (h) dargestellt. Im Zentrum des Phantoms, also dem Messbereich, der am stärksten zum Signal beiträgt, konnte die Feldverteilung im Vergleich zu dem großen Shim-Volumen stärker homogenisiert werden. Mit diesem verkleinerten Shim-Volumen ergibt sich eine Linienbreite aus der nichtlokalisierten spektroskopischen Messung von 7,4 Hz, vergleichbar zur Messung nach Verwenden der iterativen Methode.

Im Rahmen der Arbeit wurde die iterative Methode nur für die Bestimmung der linearen Shim-Koeffizienten genutzt. Bei Anwendung der Mapshim-Methode wurden sowohl die linearen, als auch die Koeffizienten zweiter Ordnung berechnet. Es hat sich jedoch herausgestellt, dass die Koeffizienten zweiter Ordnung nur wenig Auswirkung auf die gemessenen Linienbreiten haben.

Zusätzlich wurde zur Bestimmung der Shim-Koeffizienten eine Kombination der vorangegangenen Methoden getestet. Dabei wurden mit der Mapshim-Methode die Shim-Koeffizienten bis zur zweiten Ordnung berechnet. Als Shim-Volumen wurde das zuvor beschriebene Shim-Volumen mit halber Höhe verwendet (Abb. 11 (g), orange Markierung). Davon ausgehend wurden zur weiteren Linienbreitenreduktion die linearen Koeffizienten iterativ variiert. Das resultierende Spektrum ist in Abb. 11 (i) gelb dargestellt. Die Linienbreite konnte mit 7,3 Hz durch dieses Verfahren nur wenig verringert werden.

3.4.3 Lokalisiertes Shimming

In weiteren Experimenten wurden nun die oben beschriebenen Techniken für die Anwendung der lokalisierten Spektroskopie genutzt. Anders als in den ersten Messungen wurden die Spektren eines definierten Voxels, im folgenden Messvoxel genannt, mit einer ISIS-Sequenz gemessen. Die gewählte Standardgröße des Messvoxels in der Messreihe beträgt $6 \times 6 \times 8 \text{ mm}^3$. Um die Auswirkung der Voxelgröße auf die Linienbreite zu untersuchen, wurde zusätzlich das Spektrum aus einem $3 \times 3 \times 4 \text{ mm}^3$ großen Voxel untersucht. Bei Verwenden der lokalisierten Variante des iterativen Verfahrens zur Bestimmung der Shim-Koeffizienten kommen nun lokalisierte Spektren des Shim-Volumens zum Einsatz. Der Mittelpunkt des Shim-Volumens wurde identisch zu dem Mittelpunkt des Messvoxels gewählt und die Kantenlängen des Shim-Voxels um 1 mm größer als die Kanten des Messvoxels eingestellt. Betrachtet wurden weiterhin zwei Szenarien: (i) ein mittig im Probenvolumen positionierter Messvoxel und (ii) ein Messvoxel, welcher um 8 mm entlang der Gantryachse verschoben, und somit dezentral zur Spulenmitte positioniert war. Die Ergebnisse sind in den Abb. 12 und Abb. 13 dargestellt.

Liegt das Messvoxel mittig im Phantom und im Zentrum des Messfeldes der Spule, ergaben sich bei der Betrachtung der Feldverteilungen (siehe Abb. 12 (a)-(h)) kaum Unterschiede hinsichtlich der Wahl des Verfahrens zur Shim-Koeffizientenbestimmung. Sowohl das iterative Verfahren als auch die Mapshim-Methode führten zu einer deutlichen Homogenisierung des Magnetfeldes im Messvoxel. Die Kombination der Mapshim-Methode und des iterativen Ansatzes führte nur zu geringen Ver-

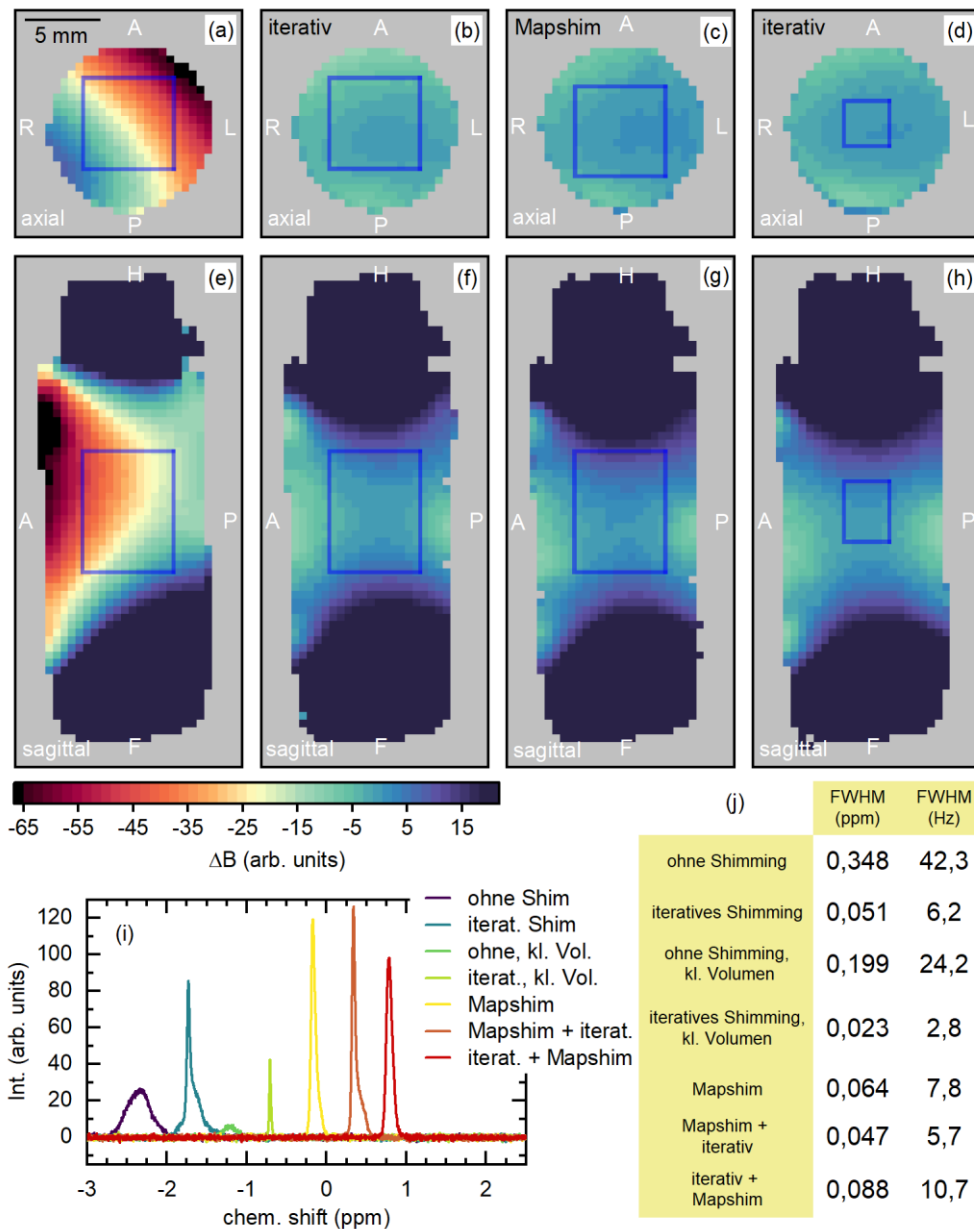


Abb. 12: Feldverteilung und Linienbreiten einer PCr-Resonanz gemessen mit lokalisierter ISIS-Spektroskopie an einer homogenen wässrigen PCr-Lösung mit zylinderförmigen Probenvolumen. Das Messvolumen (blau) ist zentral in der Probe positioniert. Es sind folgende axiale und sagittale Feldverteilungen gezeigt: (a) und (e) zentrale Schnitte ohne Shimming, (b) und (f) nach iterativer Shim-Koeffizientenbestimmung, (c) und (g) nach Shim-Koeffizientenbestimmung anhand einer B_0 -Karte, (d) und (h) nach iterative Shim-Koeffizientenbestimmung in einem verkleinerten Volumen. Zusätzlich sind in (i) die gemessenen Spektren nach Anwendung der verschiedenen Shim-Methoden gezeigt und die zugehörigen Linienbreiten (FWHM) in (j) dargestellt. Die Spektren sind zur besseren Visualisierung verschoben dargestellt.

änderungen in der gemessenen Feldverteilung (siehe auch Abb. 24 im Anhang). Werden die Linienbreiten der PCr-Resonanzen analysiert, ergeben sich jedoch deutlichere Unterschiede. Durch das lokalisierte iterative Shimming auf das Mess-

voxel ergibt sich mit 6,2 Hz eine 10%-geringere Linienbreite im Vergleich zu der nichtlokalisierten Spektroskopie mit iterativer Shim-Koeffizientenbestimmung. Dies liegt vermutlich daran, dass zum einen die räumliche Eingrenzung des Signals zur Shim-Koeffizientenanpassung zu einem lokal homogeneren Magnetfeld führt und zum anderen bei der Phosphormessung auch nur das lokalisierte Signal aus diesem Gebiet erfasst wird. Bei FID-Messungen tragen alle Phosphor-Atome zum Signal bei, allerdings gewichtet mit der Sensitivität entsprechend der Ortscharakteristik der Spule. Wie in Abb. 11 bereits gezeigt wurde, ist eine gleichmäßige Homogenisierung über das komplette Einzugsgebiet der Spule nicht möglich. Wird das Messvoxel weiter verkleinert, zeigt sich nochmals eine geringere Linienbreite. Dies wurde beispielhaft an einem Messvoxel mit halbierten Kantenlängen untersucht. Die Linienbreite war mit 2,8 Hz weniger als halb so groß wie die des größer gewählten Standardvoxels (hell grünes Spektrum in Abb. 12 (i)). Aufgrund des kleineren Messvolumens musste jedoch auf Signalintensität verzichtet werden. Dies kann zum Teil durch die geringere Linienbreite kompensiert werden. In dem betrachteten Beispiel wurde das Volumen des Messvoxels um den Faktor 8 reduziert, die beobachtete Signalthöhe hatte sich daraufhin nur halbiert.

Bei den Versuchen mit der Mapshim-Methode wurde ein zylindrisches Shim-Volumen mit Durchmesser von 9 mm und Zylinderhöhe von 10 mm verwendet. Dieses wurde so positioniert, dass das Messvoxel sich zentral im Shim-Volumen befand. Die resultierende Linienbreite von 7,8 Hz weicht nur 5% von der Linienbreite des entsprechenden FID-Experimentes (7,4 Hz) ab. Im Vergleich zur lokalisierten iterativen Methode (6,2 Hz) ist die Linienbreite etwas größer. Sowohl bei der nichtlokalisierten als auch bei der lokalisierten Methode lieferte damit die iterative Koeffizientenbestimmung geringere Linienbreiten im Vergleich zur Mapshim-Methode. Bei Verwenden der Mapshim-Methode ließ sich die Linienbreite durch eine anschließende iterative Optimierung der linearen Koeffizienten verbessern. Hier konnte mit 5,7 Hz eine signifikante Linienbreitenverringerng beobachtet werden. Der umgekehrte Fall, erst das iterative Verfahren zur Bestimmung der Koeffizienten zu nutzen und anschließend die Mapshim-Methode zur weiteren Optimierung zu verwenden, hat mit 10,7 Hz zu einer signifikanten Zunahme der Linienbreite geführt. Die Feldverteilungen für die kombinierten Methoden der Koeffizientenbestimmung sind im Anhang Abb. 24 dargestellt.

Der Methodenvergleich zeigt, dass die iterative Optimierung auf Grundlage der Linienbreitenminimierung der Mapshim-Methode vorzuziehen ist. Die kombinierte Methode beginnend mit einer B_0 -Karten-basierten Berechnung und anschließender iterativen Optimierung kann eine weitere Verbesserung bewirken. In umgekehrter Reihenfolge, erst iteratives Verfahren und anschließende Anwendung der Mapshim-Methode, wird keine weitere Verbesserung erzielt.

Deutlicher zeigt sich die Situation für den Fall eines Messvoxels, welcher mit 8 mm dezentral zur Spule positioniert ist. In Abb. 13 sind für die unterschiedlichen Shim-Methoden die resultierenden Feldverteilungen gezeigt. Ergänzende Feldverteilungen für kombinierte Methoden zur Bestimmung der Shim-Koeffizienten sind im

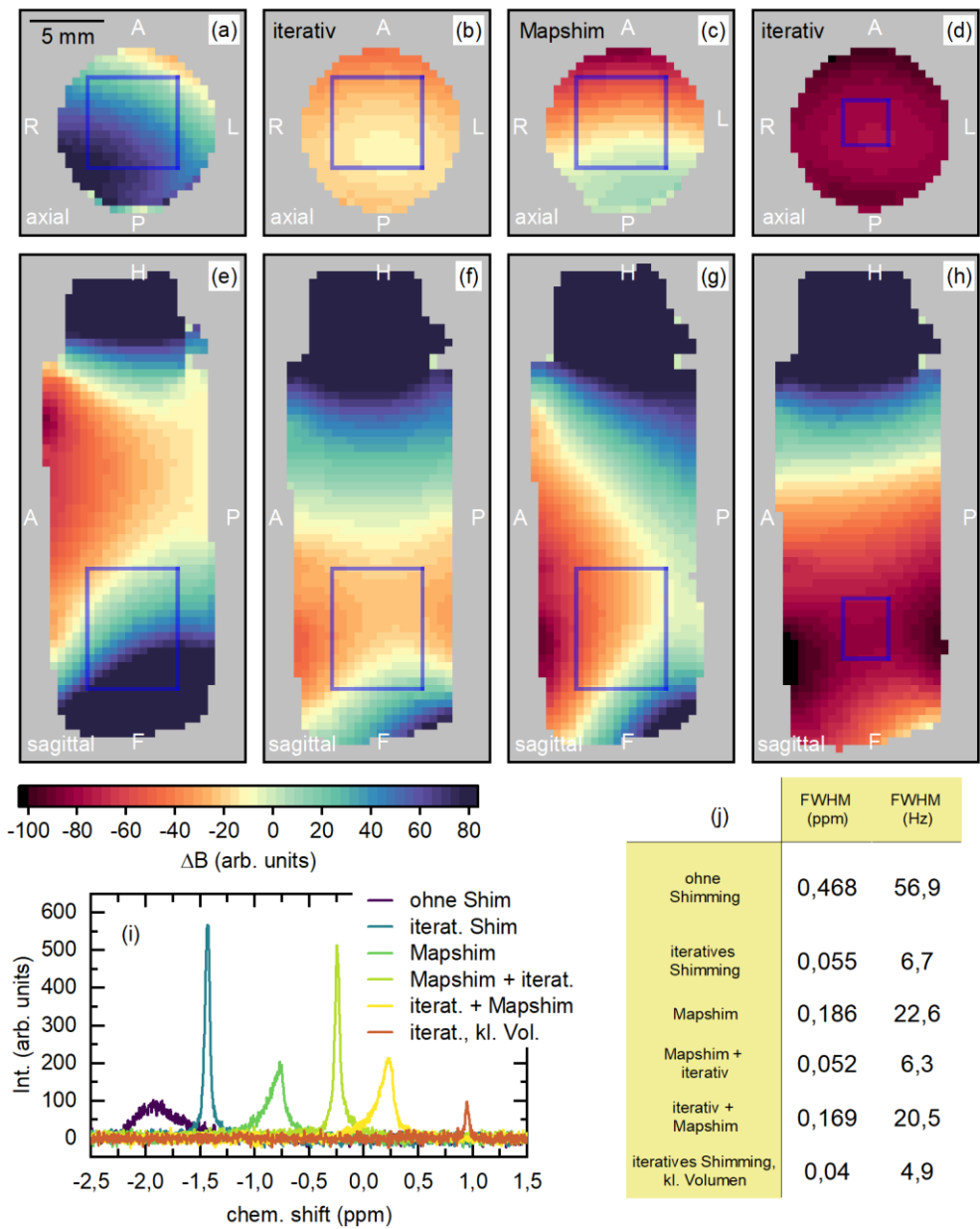


Abb. 13: Feldverteilung und Linienbreiten einer PCr-Resonanz gemessen mit lokalisierter ISIS-Spektroskopie an einer homogenen wässrigen PCr-Lösung mit zylinderförmigen Probenvolumen. Das Messvoxel (blau) ist entlang der Gantryachse verschoben positioniert. Es sind axiale und sagittale Feldverteilungen gezeigt: (a) und (e) zentrale Schnitte ohne Shimming, (b) und (f) nach iterativer Shim-Koeffizientenbestimmung, (c) und (g) nach Shim-Koeffizientenbestimmung anhand einer B_0 -Karte, (d) und (h) nach iterative Shim-Koeffizientenbestimmung in einem verkleinerten Volumen. Zusätzlich sind in (i) die gemessenen Spektren nach Anwendung der verschiedenen Shim-Methoden gezeigt und die zugehörigen Linienbreiten (FWHM) in (j) dargestellt. Die Spektren sind zur besseren Visualisierung verschoben dargestellt.

Anhang in Abb. 25 zu finden. Im Vergleich zu einem zentralen Messvoxel variieren hier die resultierenden Feldverteilungen deutlicher voneinander. Die rein iterativ arbeitenden Methoden führen zu relativ homogenen Magnetfeldern im Bereich des

Messvoxels. Die Reduktion der Voxelgröße führt zu einer geringeren Linienbreite von 4,9 Hz für das Voxel mit halbierten Kantenlängen im Vergleich zu 6,7 Hz für das Voxel mit der definierten Standardgröße. Dieses Verhalten ist analog zur Beobachtung bei zentralem Messvoxel. Die Optimierungssequenz für das kleinere Messvoxel musste allerdings so geändert werden, dass der lineare Koeffizient der z-Komponente des Shim-Magnetfeldes zu Beginn optimiert wurde. Eine anfängliche Variation der x-Komponente führte auch nach mehrfacher Wiederholung in ein lokales Minimum mit einer wenig homogenisierten Feldverteilung (Abb. 25 (k) und (n)). Dies ist insofern naheliegend, da das Messvoxel entlang der Gantryachse, im Allgemeinen auch als z-Achse bezeichnet, verschoben war. Sowohl bei Verwenden der Standardvoxelgröße, als auch bei der reduzierten Voxelgröße, sind die erreichten Linienbreiten etwas größer als bei dem zentral gewählten Messvoxel. Das Shimming funktioniert demnach in Randbereichen des Einzugsbereichs der Oberflächenspule nicht so gut wie im zentralen Bereich.

Die alleinige Nutzung der Mapshim-Methode sowie das Verwenden des iterativen Verfahrens gefolgt von der Mapshim-Methode lieferten bedeutend inhomogenere Feldverteilungen im Bereich des Messvoxels. Die erreichten Linienbreiten lagen mit ca. 20 Hz deutlich unterhalb der Linienbreite ohne jegliches Anwenden eines Shims (56,9 Hz). Im Vergleich zu den möglichen erzielbaren Linienbreiten aus den rein iterativen Koeffizientenbestimmungsverfahren waren diese jedoch um das 3-4-fache größer. Für das Standardvoxel hat sich, wie auch in den Messungen mit dem zentral positionierten Voxel, gezeigt, dass die Mapshim-Methode mit anschließender erneuter iterativer Variation der linearen Koeffizienten das beste Resultat lieferte (6,3 Hz).

3.5 Zwischenfazit: Allgemeines zur ^{31}P -Spektroskopie

An dieser Stelle soll ein erstes Fazit aus den Voruntersuchungen gezogen und grundsätzliche Handlungsweisen für die ^{31}P -Spektroskopie zusammengefasst werden. Die hier zusammengefassten Ergebnisse sind unabhängig von der verwendeten Messsequenz und gelten unter anderem auch für die Spektroskopie anderer Nuklide.

1. Positionierung der Probe

Die Messungen zur Ortscharakteristik zeigen die Ausbildung eines Plateaus im Zentrum der Spule, in der das Signal im Bezug zum Signalursprung homogen ist. Zum Rand der Spule nimmt das Signal stark ab. Des Weiteren wird das Signal zunehmend kleiner je größer der Abstand zur Spulenoberfläche ist. Bei moderater Anregung ist in einer Tiefe von 5 mm bereits mit 50% Signaleinbußen zu rechnen. Daraus kann abgeleitet werden, dass eine zentrale und spulennahe Positionierung für ein möglichst großes Signal notwendig ist. Für die Anwendung am Kleintier bedeutet dies mitunter eine Repositionierung, da die Lage der Zielstrukturen, mit Ausnahme von Hirn und Extremitäten, nicht immer klar von außen abzuschätzen ist. Somit muss die relative Lage des Kleintiers zur Spule korrigiert werden, wenn

diese nicht zentral zur Spule orientiert ist. Weiterhin muss die Maus so axial gedreht werden, dass der Abstand zwischen Spule und Zielanatomien möglichst minimal ist.

2. Referenzleistung

Die Referenzleistung für die ^{31}P -Spektroskopie wird über die Referenzleistung der Protonenmessung festgelegt. Hierzu wurde ein Proportionalitätsfaktor von 2,1 bestimmt. Aufgrund der kurzen T_2 -Zeiten von ^{31}P -Nukliden sollten insbesondere bei STEAM und PRESS die Impulslängen möglichst kurz gewählt werden, um die Echozeit so gering wie möglich zu halten. Dabei darf die Leistungsgrenze der Spule nicht überschritten werden.

3. Ausleseparameter

Die Ausleseparameter haben in Verbindung mit einer künstlich eingefügten Linienverbreiterung von 1 Hz nur geringen Einfluss auf das SNR. Eine Bandbreite von 4098 Hz und eine spektrale Auflösung von 1 Hz liefert eine genügend hohe Auflösung und ausreichende Bandbreite, um die spektralen ^{31}P -Signaturen von Anatomien des Kleintieres zu erfassen. Für Phantome mit geringeren messbaren Linienbreiten muss die Anzahl der Datenpunkte bei gleichbleibender Bandbreite allerdings erhöht werden.

4. Feldhomogenisierung

Entscheidend für ein Spektrum hoher Qualität ist ein homogenes Magnetfeld. Die Inhomogenitäten können durch die Shim-Spulen bis zu einem gewissen Grad ausgeglichen werden. In den Voruntersuchungen hat sich gezeigt, dass Linienbreiten unter 10 Hz in homogenen Proben mit Anwendung iterativer Optimierung leicht zu realisieren waren. Dies galt sowohl bei der nichtlokalisierten, sowie bei der lokalisierten Spektroskopie. Die Anwendung rein auf B_0 -Karten-basierender Koeffizientenbestimmungsverfahren (Mapshim-Verfahren) war nicht immer erfolgreich. Wenn auf diese Methode zurückgegriffen wird, sollte immer eine iterative Optimierung der errechneten Koeffizienten folgen. Generell lässt sich weiterhin aussagen: je kleiner das Messvoxel, desto geringer sind die erreichbaren Linienbreiten. Das Messvoxel sollte zudem möglichst zentral zur Spulenachse liegen. Stark dezentrale Messvoxel können dazu führen, dass der Iterationsprozess in lokale Minima führt. Somit wird das Finden der idealen Shim-Koeffizienten erschwert oder gar unmöglich.

Im Vergleich zu den anderen untersuchten Einflussfaktoren sind die Angaben für den Shim nicht zu verallgemeinern. Dies liegt daran, dass in Kleintieren die zu untersuchenden Volumina weder homogen noch bewegungsfrei vorliegen. Zusätzlich können angrenzende Gewebe oder Gewebssprünge abrupt zu Suszeptibilitätsänderungen führen, welche ein gutes Shimmen verhindert.

4 Vergleich der Einzelvoxelmesssequenzen

Nach der Untersuchung allgemeingültiger Einflussparameter auf die MRS, sollen in diesem Abschnitt konkret die unterschiedlichen Spektroskopiemethoden, Einzelimpulsspektroskopie, STEAM, PRESS und ISIS verglichen werden. Dabei sind zwei Aspekte von besonderem Interesse: die Empfindlichkeit der Methode und die räumliche Selektivität. Ersteres ist entscheidend, da die Messung an Phosphoratomen aufgrund der geringeren Konzentration und relativen Sensitivität im Vergleich zu H-Atomen zwangsweise zu Einbußen im SNR führt. Eine genügend hohe räumliche Selektivität ist wichtig, da nur so Spektren eindeutig anatomischen Strukturen zugeordnet werden können.

4.1 Untersuchungen zur Sensitivität

Die lokalisierten Spektroskopiemethoden STEAM, PRESS und ISIS werden in dem folgenden Experiment in ihrer Sensitivität verglichen. Daneben wird das nichtlokalisierte FID-Signal gemessen und dient als Bezugsgröße. Als Probe wird ein 0,2 ml Mikroreaktionsgefäß (Eppi) verwendet, welches mit einer 200 mM hochkonzentrierten PCr-H₂O-Lösung komplett gefüllt ist. Dabei wurde versucht, die Probe möglichst frei von Luftblasen zu befüllen. Das gewählte Phantom wurde zentral auf der Oberflächenspule positioniert. Aufgrund der, in Relation zum geringen Probenvolumen, großen Probenoberfläche führten Suszeptibilitätseffekte zu einer erschweren Homogenisierung des Magnetfeldes. Das Probenvolumen ist in Abb. 14 (a)-(c) dargestellt. Im sagittalen Schnitt (Abb. 14 (b)) ist am oberen hinteren Rand, trotz sorgfältigen Probenfüllens, eine Luftblase zu erkennen.

Das Messvoxel wird im Folgenden so groß gewählt, dass das komplette Phantom innerhalb des Voxels liegt. Somit ist für alle Spektroskopiemethoden, unabhängig ob lokalisiert oder nicht, das Messvolumen gleich. Für das Finden der Shim-Koeffizienten wird ein lokalisierter iterativer Ansatz verwendet. Dazu wurde das Shim-Volumen über das gesamte Messvolumen positioniert und mehrfach mit der automatisch ablaufenden lokalisierten Shim-Routine die Linienbreite iterativ minimiert. Aus der ³¹P-FID-Messung ergab sich eine minimale Linienbreite von 11 Hz. Damit war diese Linienbreite im Vergleich zu den Linienbreiten aus den Messungen am größeren Phantom in Kap. 3.4 etwas größer.

Für den Vergleich der Sensitivität wurden Prototypen der folgenden Sequenzen herangezogen: eine Einzelimpulsmessung, PRESS, STEAM und ISIS. Es wurden die in den Sequenzprototypen hinterlegten Standardimpulsformen gewählt. Für die breitbandige nichtlokalisierte Anregung bei der Einzelimpuls- und der ISIS-Messung wird ein Block-Impuls verwendet. Für die lokalisierten Impulse kommt eine von Bruker vorgegebene Impulsform zum Einsatz, dessen Steilheit der spektralen Flanken über den Parameter „*Sharpness*“ in 10 Stufen eingestellt werden kann. Diese Impulsform ist der Standard in den Sequenzen PRESS und STEAM so-

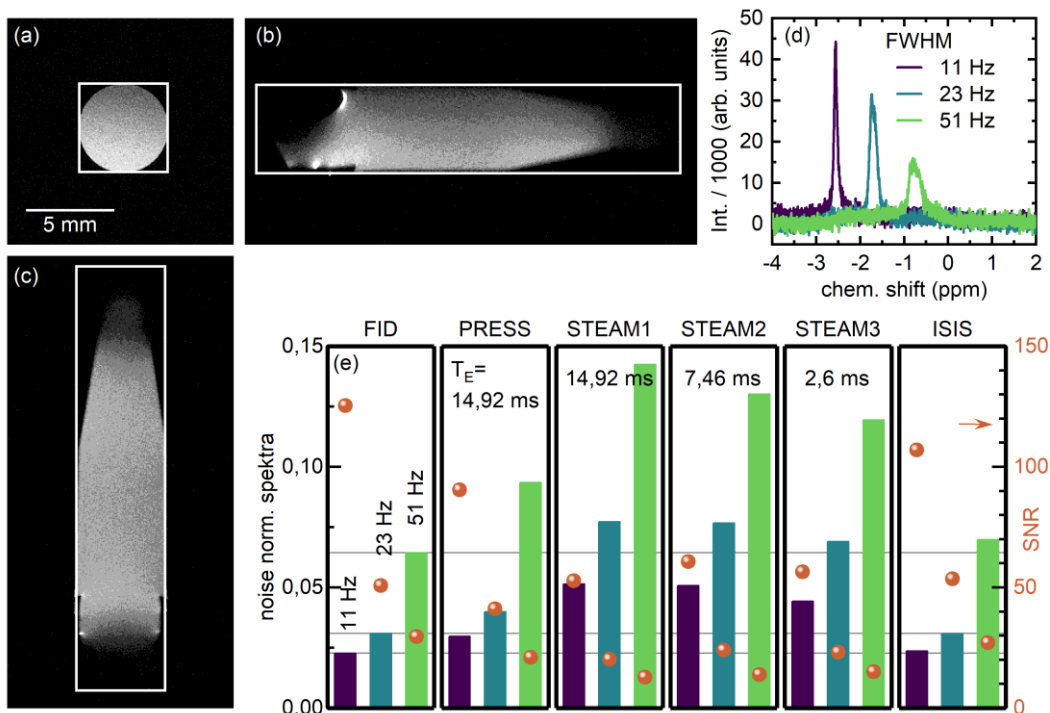


Abb. 14: Vergleich der Sensitivität zwischen Einzelimpulsmessung (FID), STEAM, PRESS und ISIS. (a)-(c) Protonenbildgebung der wässrigen 200 mM PCr-Lösung in einem 0,2 ml Mikroreaktionsgefäß mit eingezeichnetem Messvoxel. (d) 31P-Spektren aus dem nichtlokalisierten Einzelimpulsexperiment mit unterschiedlichen Linienbreiten. Die Resonanzen sind jeweils um 1 ppm verschoben dargestellt. (e) Rauschen normierter Spektren sowie das SNR (orange) für verschiedene Sequenzen für die Resonanzen mit unterschiedlich starker Dephasierung.

wie für den Inversionsimpuls in der ISIS-Sequenz. Die Impulsform ist ähnlich der weit verbreiteten hermiteschen Impulse, wird jedoch nach dem sogenannten SLR-Algorithmus berechnet.[ONG23] Standardmäßig wird für die *Sharpness* der Wert 3 verwendet. Impulse mit steileren spektralen Flanken erlauben zwar eine höhere räumliche Selektivität, sind aber auch aufgrund des größeren Zeit-Bandbreiten-Produktes entsprechend zeitlich länger.

Sowohl die 90°- also auch die 180°-Impulse wurden möglichst intensiv gewählt, um die Impulslänge zu minimieren ohne jedoch die maximale Leistung der Oberflächenspule zu überschreiten. Dafür ergaben sich die in Tabelle 1 dargestellten Impulslängen. Die in den Sequenzen STEAM, PRESS und ISIS vorgegebenen Spoiler wurden ebenfalls nicht modifiziert. Für die PRESS-Sequenz ergab sich eine minimale Echozeit $T_E = 14,92$ ms. Die gesamte Echozeit wurde symmetrisch auf die beiden Echozeiten T_{E1} und T_{E2} aufgeteilt. Für die STEAM-Sequenz sind bedeutend kürzere Echozeiten möglich. Dies ergibt sich aus der ausschließlichen Verwendung von 90°-Impulsen sowie der Drehung der Magnetisierung aus der M_{xy} -Ebene nach dem zweiten Impuls. Um diesen Effekt auf die Signalstärke zu berücksichtigen, wurden STEAM-Sequenzen mit drei T_E -Zeiten verwendet. Im Vergleich zur PRESS-Sequenz wurde zum einen eine zu PRESS identische Echozeit, zum anderen eine minimierte Echozeit von $T_E = 2,62$ ms, und zum dritten eine Echo-

Tabelle 1: Gegenüberstellung der genutzten Parameter für den Vergleich der Sensitivität unterschiedlicher 3IP-Spektroskopiesequenzen

Parameter	FID	STEAM	PRESS	ISIS
T_{Mess} (s)	192	192	192	192
Mittelungen	64	64	64	8
T_{R} (ms)	3000	3000	3000	3000
T_{E} (ms)	-	(1) 14,92 (2) 7,46 (3) 2,6	14,92 (mit $T_{\text{E}}=T_{\text{E}1}+T_{\text{E}2}$ und $T_{\text{E}1}=T_{\text{E}2}$)	-
Impulsform	block pulse (90°)	calc pulse (90°/90°/90°)	calc pulse (90°/180°/180°)	block pulse (90°)/ calc pulse (180°)
Impulslänge (ms)	0,07	0,3	0,3 / 0,8	0,07 / 2,14

zeit von 7,46 ms verwendet. Die letzte Echozeit entspricht der in der PRESS-Sequenz gewählten Echozeit $T_{\text{E}1} = T_{\text{E}2}$.

Als Repetitionszeit T_{R} wurden 3 s gewählt. Diese ist etwa 25% größer, als die im Experiment in Kap. 3.2 bestimmte Lebensdauer von $T_1 = 2,5$ s. Die Wahl begründet sich in der Überlegung, wie das Verhältnis zwischen Anzahl der Messwiederholungen und Repetitionszeit T_{R} bei gegebener Messzeit zu wählen ist, um ein optimales SNR zu erhalten. Die Ableitung hierzu ist in Kap. 3 im Anhang skizziert. Aus den gewählten 64 Wiederholungen der Messung ergibt sich eine Gesamtmesszeit von 192 s. Da die ISIS-Sequenz aufgrund ihres Designs bereits für einen Durchlauf acht Einzelmessungen benötigt (siehe Kap. 2.2.3), werden hier nur acht Mittelungen verwendet. Somit ergibt sich für alle Messungen die identische Messzeit.

Der Vergleich der Sensitivität wurde über zwei Arten der Auswertung vorgenommen. Zum einen wurde anhand von normierten Messdaten das Rauschen verglichen, zum anderen wurde das SNR bestimmt. Im ersten Ansatz wurde die Normierung der Daten anhand des Signalmaximums vorgenommen. Da die Daten mitunter stark verrauscht waren, wurden die Messdaten vor Bestimmung des Signalmaximums geglättet. Somit wurde verhindert, dass die Daten bei der Normierung aufgrund eines Intensitätsausreißers fehlnormiert werden. Der so bestimmte Normierungsfaktor wurde dann auf das nicht-geglättete Originalspektrum angewandt. Anhand der normierten Spektren wurde das Rauschen in Form der Standardabweichung in einem spektralen Bereich bestimmt, in dem der Einfluss der Resonanz vernachlässigbar ist (-10 ppm bis -16 ppm).

Für das SNR wurde die Fläche unter der Resonanz im Bereich $\Delta\nu = \nu_0 \pm 1$ ppm bestimmt. Auf eine Glättung wurde bei der Bestimmung der Fläche verzichtet, da bei einem gleichverteilten Rauschen sowohl Ausreißer nach oben als auch nach unten zu erwarten sind. Diese sollten sich bei einer Flächenbestimmung herausmitteln. Die Fläche wurde anschließend durch die Linienbreite dividiert. Dieser Quotient aus Fläche und Resonanzlinienbreite entspricht der mittleren Signalstärke. Das Rauschen wurde in Form der Standardabweichung aus dem Originalspektren im Bereich von -10 ppm bis -16 ppm bestimmt. Aus mittlerer Signalstärke und Rau-

schen konnte das SNR abgeleitet werden. Beide Auswertungsansätze charakterisieren im Wesentlichen das Signalniveau. Möglichst intensive, sich vom Untergrund abhebende Resonanzen sind für den Vergleich von Intensitätsverhältnissen von großem Vorteil. Hierdurch werden zum einen Beiträge einfach erkannt und zum anderen liefern Fit-Routinen robustere Ergebnisse.

Sowohl bei Betrachtung des Rauschens als auch des SNR ergibt sich folgende Reihenfolge hinsichtlich der Sensitivität. Das geringste Rauschen und höchste SNR ergibt sich für das Signal aus der Einzelimpulsmessung (FID). Es folgen ISIS, PRESS und mit dem höchsten Rauschen sowie geringsten SNR die STEAM-Messungen. Dabei sind die Unterschiede im Rauschen mit 4% und im SNR mit 14% zwischen der Einzelimpulsmessung und der ISIS-Messung relativ gering. Deutlicher sind die Unterschiede zu PRESS und vor allem zu STEAM. Im Vergleich zur FID-Messung ist das SNR für die PRESS-Messung um 28% reduziert. Die STEAM-Messungen liegen im Mittel sogar 55% unterhalb des SNR der FID-Messung. Für das Rauschen gilt, dass dieses für die PRESS-Messung 31% größer als das Rauschen in der FID-Messung ausfällt, für die STEAM-Messung ergibt sich im Mittel eine Erhöhung des Rauschens um 114%.

In den Untersuchungen zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen FID, ISIS und PRESS-Messung im Vergleich zur STEAM-Sequenz. Diese beruhen darauf, dass bei STEAM nach dem ersten 90° -Anregeimpuls ein Spoiler-Gradient die Magnetisierung isotrop in der xy-Ebene verteilt. Beim darauffolgenden 90° -Impuls wird die y-Komponente dieser isotropen Verteilung magnetischer Momente in die z-Achse gedreht und damit ein Signalverlust von 50% bewirkt.[KEEV06] Dieser Signalverlust zeigt sich deutlich im vorgestellten Resultat: Gegenüber der FID-Messung ist das Rauschen der STEAM-Messung mehr als verdoppelt und das SNR mehr als halbiert. Gegenüber der PRESS-Sequenz bietet die STEAM-Sequenz den Vorteil, sehr geringe Echozeiten T_E verwenden zu können. Damit lässt sich ein Teil des Signalverlustes kompensieren. Dieser Effekt wurde durch Variation der Echozeit in der STEAM-Sequenz untersucht. Es zeigte sich, dass eine Reduktion von T_E , von ursprünglich 14,92 ms auf 2,62 ms, mit einer Reduktion des Rauschens um 14% und einer Steigerung des SNR um 7% einherging. Obwohl der Effekt auf das Rauschen und das SNR messbar war, konnte der bereits geschilderte Signalverlust nicht vollständig kompensiert werden.

Im Vergleich zur STEAM-Sequenz ist der Unterschied von FID und ISIS zur PRESS-Sequenz deutlich geringer. Die Unterschiede sind hauptsächlich in der Dephasierung der Magnetisierung begründet. Bei der FID- sowie der ISIS-Sequenz wird das Signal direkt nach einer 90° -Anregung gemessen, während bei PRESS ein Echo-Signal aufgezeichnet wird. Da nach der ersten 90° -Anregung noch zwei weitere Impulse folgen bis das Echo entsteht, ist die Amplitude des Echsignals mit der Echozeit T_E über den Faktor $\exp(-T_E/T_2)$ gewichtet.

Die bisher diskutierten Werte beziehen sich auf Signale mit minimaler Linienbreite, die in einem möglichst homogenen Magnetfeld gemessen wurden. In Tiermodellen ist die Homogenisierung des Magnetfeldes zur Minimierung von Linienbreiten eine

Herausforderung. Linienbreiten von nahe 10 Hz, wie sie im verwendeten Phantom erreicht wurden, sind oft nicht messbar. Aus diesem Grund wurde die Sensitivität der verschiedenen Spektroskopiesequenzen auch in Systemen mit größerer Linienbreite untersucht. Hierzu wurde der Shim dejustiert und Linienbreiten im FID-Spektrum von 23 Hz und 51 Hz realisiert. Anschließend erfolgten Messungen mit der STEAM, PRESS und ISIS-Sequenz.

Grundsätzlich ergibt sich für schneller dephasierende Systeme ein ähnliches Bild. Sowohl bei Betrachtung des Rauschens als auch beim SNR, ist die Einzelimpulsspektroskopie die sensitivste Methode, dicht gefolgt von ISIS und anschließend PRESS. STEAM ist hingegen die Sequenz mit dem größten Rauschen und geringsten SNR. Bei allen betrachteten Sequenzen nimmt das Rauschen mit zunehmender Linienbreite zu, wohingegen das SNR abnimmt. Hier wird deutlich, dass eine unzureichende Homogenisierung direkte Konsequenzen für das SNR hat.

Aus den beschriebenen Untersuchungen ergibt sich für das weitere Vorgehen die Möglichkeit der Selektion hinsichtlich der Sensitivität: PRESS und STEAM waren bei allen drei Shim-Einstellungen und den daraus resultierenden Linienbreiten signifikant unterhalb der erreichbaren Sensitivität der Einzelimpulsspektroskopie oder der ISIS-Sequenz. Da die letzten beiden Methoden von der Herangehensweise vergleichbar sind, sind die Ergebnisse aus der Einzelimpulsspektroskopie ähnlich im Vergleich zur ISIS-Methode. Auch bei ISIS wird der FID nach einer 90° -Anregung gemessen. Der einzige Unterschied ist, dass vor dieser Anregung durch 180° -Impulse die Ausgangssituation, also M_z , moduliert wird. Durch geeignete Addition der Signale können so Signalbeiträge außerhalb des Messvoxels unterdrückt werden. Damit ergibt sich eine minimale Abhängigkeit von der T_1 -Zeit. Da diese im Vergleich zu der Impulsfolgenlänge deutlich größer ist, sollte hier kaum ein Effekt zu erwarten sein.

Für die Untersuchung der Phosphorsequenzen werden im Folgenden nur noch die Einzelimpulsspektroskopie sowie ISIS diskutiert. STEAM und PRESS werden aufgrund der geringeren Sensitivität für die weitere Anwendung ausgeschlossen.

4.2 Untersuchungen zur Selektivität

Nachdem die Spektroskopiesequenzen im vorherigen Abschnitt hinsichtlich der Sensitivität untersucht wurden, werden in diesem Abschnitt Untersuchungen bzgl. der Selektivität vorgenommen. Dabei werden die PRESS- und STEAM-Sequenzen aufgrund der deutlich geringeren Sensitivität nicht weiter diskutiert. Die Selektivitätsuntersuchungen sollen zeigen, inwiefern die Methoden geeignet sind, räumlich unterschiedliche Regionen, die potentiell zum Signal beitragen könnten, zu diskriminieren. Dabei wird auf zwei räumlich getrennte Phantome zurückgegriffen, die anhand der spektralen Signaturen klar voneinander separiert werden können.

Die Spektren sind in Abb. 15 dargestellt. Das schwarze Spektrum zeigt die 31P -Resonanz eines PCr-Phantoms. Die Banden des zweiten Phantoms, bestehend aus einer wässrigen ATP-Lösung, sind rot dargestellt. Die drei Phosphat-Gruppen von

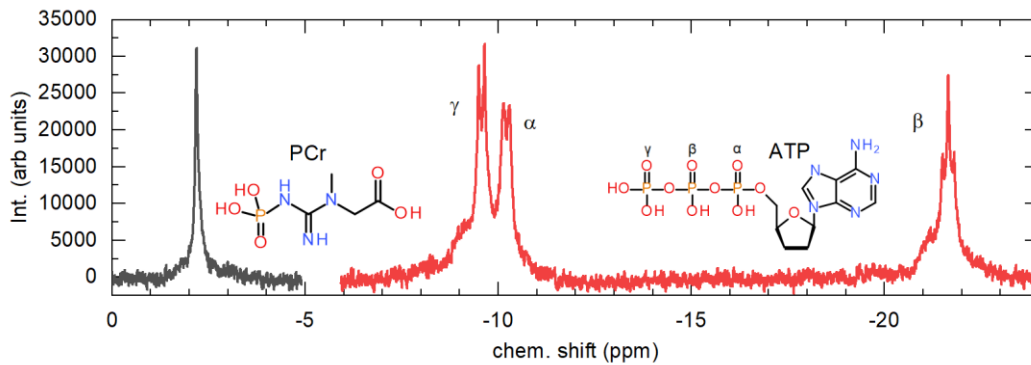


Abb. 15: Spektrale Signaturen der PCr-Lösung und der ATP-Lösung. Die Abbildung zeigt Teilspektren. Jedes der beiden Teilspektren wurde mit einem auf die entsprechende Probe optimierten Shim gemessen.

ATP führen zu drei Banden, die spektral klar voneinander getrennt sind. Dies liegt an den unterschiedlichen Positionen der Phosphoratome im Molekül und den daraus resultierenden Wechselwirkungen. Verglichen mit der PCr-Resonanz ist die größte chemische Verschiebung mit der β -Gruppe verknüpft, die mittig in der Triphosphat-Kette des ATP lokalisiert ist. Die geringste Verschiebung zur PCr-Resonanz weist der außenliegende γ -Phosphatrest auf, während die innenliegende α -Gruppe spektral zwischen der β - und γ -Resonanz liegt. Die Position der Banden ist stark vom pH-Wert abhängig.[PETT88] Unter sauren Bedingungen ist insbesondere der Abstand zwischen den Resonanzen der α - und der γ -Gruppe sehr gering. Je nach Anzahl der benachbarten Phosphoratome zeigt sich zudem aufgrund der ^{31}P - ^{31}P -Spin-Spin-Kopplung [HEER99] eine Aufspaltung der Banden in ein Dublett (Bande der α - und γ -Gruppe) oder ein Triplet (Bande der β -Gruppe).

Die Selektivität wird daran beurteilt, wie gut eines der beiden Signale (PCr- oder ATP-Signal) unterdrückt werden kann. Da die Signale räumlich getrennt sind, ist die Selektivität ein Maß für die Fähigkeit, Signale aus einem klar definierten Messvolumen zu detektieren, ohne dass Signalbeiträge aus der Umgebung das Spektrum verfälschen. Es werden nur die Einzelimpulstechnik FID sowie ISIS verglichen. ISIS ist eine lokalisierte Technik, in der ein Messvolumen festgelegt wird. Um die räumliche Selektivität der Einzelimpulstechnik über das durch die Spulencharakteristik vorgegebene Maß zu erhöhen, können Bereiche, die nicht erfasst werden sollen, über vorgeschaltete 90° -Impulse gesättigt werden (siehe Kap. 2.2.1). So kann indirekt ein Messvolumen definiert werden. Die hier verwendeten Phantome bestehen aus 0,5 ml Mikroreaktionsgefäßen, die möglichst dicht zueinander zentral auf der Spule platziert wurden. Aufgrund des Verschlussdeckels konnten diese allerdings nur mit einem gewissen Abstand zueinander auf der Spule angeordnet werden. Bei der FID-Messung konnte mit einer sagittalen 9 mm Sättigungsschicht das ATP-Phantom vollständig überdeckt werden. Aufgrund des erwähnten Abstandes der Proben, gelang es leicht die Sättigungsschicht so zu positionieren, dass die Schicht keine Überlappung mit dem PCr-Phantom aufwies. Für die ISIS-Sequenz wurde das Messvolumen so positioniert, dass die PCr-Probe vollständig innerhalb des Voxels lokalisiert war.

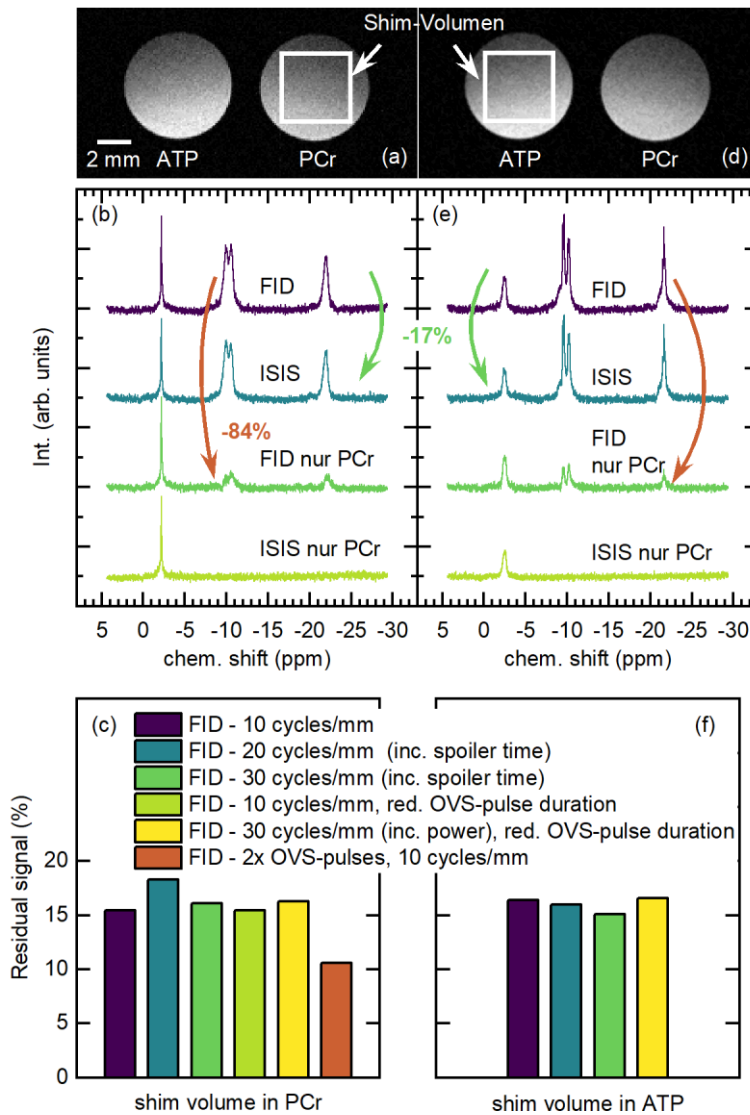


Abb. 16: Vergleich der Selektivität zwischen FID-Messungen mit OVS und ISIS mit unterschiedlichen Shim-Bedingungen. (a), (d) zeigen axiale Schnitte mit dem verwendeten Shim-Volumen. (b) und (e) zeigen FID- und ISIS-Spektren. Die oberen FID- und ISIS-Spektren sind vom gesamten Probensystem aufgenommen worden, die unteren Spektren zeigen die Spektren des PCr-Probenanteils bei Anwendung von OVS für die FID-Messung und das ISIS-Spektrum mit einem auf PCr lokalisierten Voxel. In (c) und (f) ist für verschiedene Parameter der Anteil des Restsignals von ATP in den PCr-Spektren gezeigt.

Bei dieser Anordnung der Proben zeigte sich, dass ein globales Shimmen über beide Phantome hinweg nicht möglich war. Indem ausschließlich die PCr-Probe für das lokalisierte Shimmen genutzt wurde, konnte für die PCr-Resonanz eine Linienbreite von 11 Hz erreicht werden. Hierzu wurde ein $4 \times 4 \times 15 \text{ mm}^3$ großes Shim-Volumen so im Phantom positioniert, dass die Randbereiche während der Shim-Optimierung nicht zum Signal beitrugen. Ein analoges Vorgehen des Shimmens mit einem Voxel in der benachbarten ATP-Probe ergab für die PCr-Resonanz eine Linienbreite von ca. 60 Hz. Die entsprechenden Shim-Volumina sind in Abb. 16 (a) und (d) in einem axialen Schnitt angedeutet. Die Sequenzparameter für die FID-

und ISIS-Sequenz wurden identisch zu den Messungen in Kap. 4.1 Tabelle 1 gewählt. Als Sättigungsimpuls wurde ein 90° -sech-Impuls mit 4 ms Länge aus dem hinterlegten Protokoll verwendet.

Die resultierenden Spektren sind in Abb. 16 (b) und (e) dargestellt. Die beiden oberen Spektren zeigen für die unterschiedlichen Shim-Volumina das Einzelimpulsspektrum ohne OVS sowie das ISIS-Spektrum mit einem Messvoxel, welches beide Phantome beinhaltet. Die unterschiedlichen Shim-Bedingungen sind klar an den Linienbreiten erkennbar. Insbesondere bei den Banden der ATP-Phosphatkette ist die Linienaufspaltung aufgrund der Spin-Spin-Kopplung nur zu erkennen, wenn das Shim-Volumen im ATP-Phantom positioniert war. Quantitativ ergab sich beim Vergleich der Signalintensitäten zwischen der Einzelimpulsmessung und der ISIS-Messung eine gemittelte Reduktion von 17% bezogen auf die Flächen unterhalb der Resonanzen sowie 11% bei der Betrachtung der Intensitätsmaxima. Da die Signalreduktion unabhängig vom gewählten Shim-Volumen war, konnte keine Abhängigkeit des Signalverlustes von der Linienbreite beobachtet werden.

Die beiden unteren Spektren in Abb. 16 (b) und (e) zeigen das Ergebnis nach Nutzung lokalisierter Sequenzen. Zum einen wurde in der Einzelimpulsmessung ein Sättigungsimpuls zur Unterdrückung des ATP-Anteils verwendet. Zum anderen wurde bei Verwenden der ISIS-Sequenz das Messvoxel so verkleinert, dass nur noch die PCR-Probe innerhalb des Messvoxels lokalisiert war. Hier zeigt sich, dass im ISIS-Spektrum keine Signalanteile der ATP-Banden zu sehen sind. Für die Einzelimpulsspektren lässt sich eine Signalreduktion der ATP-Beiträge feststellen. Allerdings sind deutliche wahrnehmbare Restsignale der ATP-Signaturen über dem Rauschniveau zu erkennen, die auch quantifiziert werden können. Hierzu wurden die Spektren auf die PCR-Resonanz der FID-Messung ohne OVS normiert. Anschließend wurde die Reduktion des parasitären ATP-Signals anhand des Quotienten der Summe der Flächen unter den drei ATP-Banden bestimmt. Im Mittel ergab sich eine Signalunterdrückung mit OVS von 84% auf $16\% \pm 2\%$. Die Effizienz der Unterdrückung war unabhängig von den Shim-Bedingungen (siehe Vergleich Abb. 16 (c) und (f)) und damit unabhängig von der Linienbreite.

Damit das ATP-Phantom bei der FID-Messung nach der 90° -Sättigungsanregung nicht mehr zum Signal beiträgt, wird dem HF-Impuls ein Spoilergradient nachgeschaltet. Dieser Gradient dient zur Dephasierung der Magnetisierung in der xy-Ebene. Die Spoiling-Effektivität ist über die Gradientenstärke und die Wirkdauer festgelegt und wird in Zyklen der transversalen Magnetisierung je Schichtbreite angegeben. Der Standardwert beträgt hier 10 Zyklen/mm. Dieser Parameter wurde durch Verdopplung und Verdreifachung der Wirkdauer des Spoilergradienten auf 20 bzw. 30 erhöht. Alternativ wurde die Restsignalstärke nach Erhöhung der Gradientenstärke bei kurzer Wirkzeit untersucht. Keiner der untersuchten Parameter führte zu einer signifikanten Veränderung der Signalunterdrückung. Dass die Signalunterdrückung keine höheren Werte erreicht, kann der Feldinhomogenität aufgrund der Nutzung einer Oberflächenspule geschuldet sein. Für eine Sättigung von ungewollten Signalbeiträgen müssen Flipwinkel von 90° erreicht werden. Wird

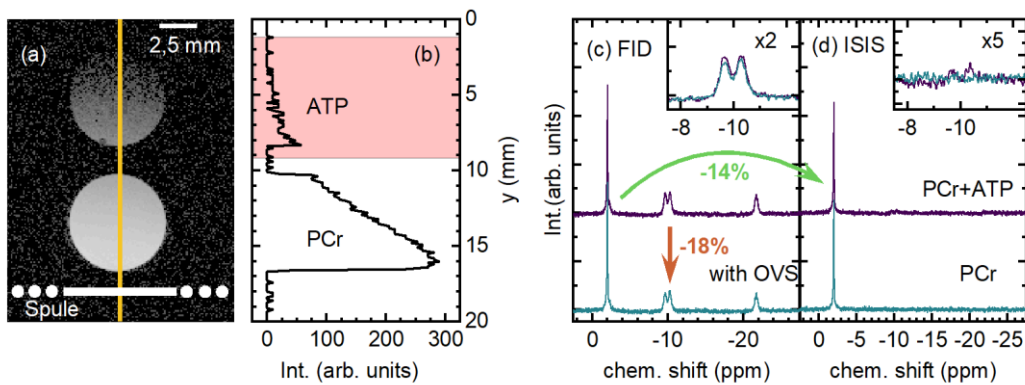


Abb. 17: Vergleich der Selektivität zwischen FID-Messungen mit OVS und ISIS bei Phantomen mit unterschiedlichem Abstand zur Spule. (a) und (b) zeigen die Phantompositionierung mit einem Intensitätsschnitt. (c) und (d) zeigen FID- und ISIS-Spektren des gesamten Probensystems (violett, oben) und mit Signalunterdrückung des ATP-Beitrags (FID mit OVS, ISIS mit Voxel nur über PCr-Phantom).

dies aufgrund zu geringer oder zu hoher Feldstärken nicht erreicht, bleibt eine longitudinale Restmagnetisierung, die zum Signal beitragen kann.[LUO01] Einen Hinweis darauf, dass die räumliche Feldinhomogenität der Oberflächenspule der Grund für die unvollständige Sättigung sein kann, liefert die Verwendung von zwei identischen nacheinander folgenden Sättigungsimpulsen. Nach der Anwendung beider Sättigungsimpulse war das verbleibende Restsignal ca. 6% geringer.

Um die Vermutung der unvollständigen Sättigung aufgrund des Nichterreichens des 90° -Anregungswinkels zu bestätigen, wurden die beiden Phantome übereinander auf der Spule positioniert. Damit besitzt das ATP-Phantom einen deutlich größeren Abstand zur Oberflächenspule, während sich das PCr-Phantom direkt auf der Spulenoberfläche befindet. Abb. 17 (a) zeigt die beiden Phantome. Aufgrund der großen Intensitätsunterschiede, zu sehen im Schnitt in Abb. 17 (b), wurde die Grauwertskala logarithmiert. In Abb. 17 (c) und (d) sind die Spektren von FID- und ISIS-Messungen gezeigt. Violett sind die Spektren beider Phantome dargestellt, d.h. ohne Anwenden von OVS bzw. im Fall der ISIS-Messung mit einem Voxel, der beide Phantom einschließt. Die unteren Spektren zeigen das Resultat der FID-Messung nach Anwenden einer OVS-Schicht positioniert über dem ATP-Phantom bzw. das ISIS-Spektrum bei Begrenzung des Messvolumens auf das PCr-Phantom.

Analog zur vorherigen Messung war die Intensität der PCr-Resonanz im ISIS-Spektrum etwas geringer als im FID-Spektrum. Der Intensitätsunterschied betrug 14%. Interessant ist der Vergleich der ATP-Beiträge. Hierzu sind in den Insets von Abb. 17 die Teilspektren mit den Banden der α - und γ -Resonanzen vergrößert dargestellt. In den FID-Spektren sind die ATP-Anteile deutlich zu erkennen (Abb. 17 (c)) Durch Anwenden von OVS ließ sich das ATP-Signal um 18% reduzieren. Damit ist die Signalunterdrückung weniger effektiv als die gemessenen 84% bei nebeneinander positionierten Phantomen. In den ISIS-Spektren sind die ATP-Signaturen kaum zu erkennen, obwohl das obere Spektrum in Abb. 17 (d) die Messung aus einem Messvoxel zeigt, welcher beide Phantome einschließt.

Sowohl der geringe Signalbeitrag von ATP in dem ISIS-Spektrum sowie die wenig effektive Signalunterdrückung im FID-Spektrum mit OVS, lassen sich mit der Ortscharakteristik der Oberflächenspulen erklären. Ordidge et al. haben gezeigt, dass die Signalstärke in ISIS-Sequenzen stark vom Anrenewinkel des Inversionsimpulses abhängt.[ORDI86] Nur bei 180°-Flipwinkeln ist das Signal maximal. Dieser Winkel wird durch den großen Abstand zur Spule im ATP-Phantom nicht erreicht. Dies erklärt das geringe ATP-Signal in der ISIS-Messung trotz eines Messvoxels, welcher beide Phantome einschließt. Die Effizienz der OVS bei der Einzelimpulsspektroskopie ist hingegen abhängig davon, dass in den Sättigungsschichten ein 90°-Anrenewinkel erreicht wird. Auch die 90°-Flipwinkel bei der OVS werden durch die Abnahme der Magnetfeldstärke mit zunehmendem Abstand zur Spule nicht erreicht.

4.3 Zwischenfazit: Die Sequenz der Wahl

Als Resultat der vorangegangenen Untersuchungen zur Sensitivität und räumlichen Selektivität ergeben sich für die Phosphor-Spektroskopie die folgenden Aussagen: Sequenzen, die auf der Detektion von Signalechos beruhen, sind mit einer deutlich geringeren Sensitivität verknüpft im Vergleich zu Sequenzen, die den freien induzierten Zerfall detektieren. Dies liegt vor allem an den schnellen Dephasierungszeiten der $^3\text{1P}$ -Anregungen. Wie in der Literatur beschrieben, ist unter den untersuchten Echo-Sequenzen die STEAM-Sequenz im Vergleich zur PRESS nochmals mit einer Signalmindering verknüpft [KEEV06]. Trotz Minimierung der Echozeit ließ sich dieser Signalverlust der STEAM-Sequenz gegenüber der PRESS-Sequenz nicht komplett kompensieren.

Für spulennah positionierte Proben ist die Signalstärke der Einzelimpulsmessung etwas größer als die Signalstärke der ISIS-Sequenz. In größerer Proben-tiefe ist die FID-Sequenz jedoch deutlich sensitiver als die ISIS-Sequenz. Der Selektivitätsvergleich zwischen der Einzelimpulsmessung und ISIS hat gezeigt, dass in den ISIS-Spektren deutlich geringere parasitäre Signalanteile zu beobachten sind. Eine Kontamination mit Signalbeiträgen außerhalb des Messvoxels war oberhalb des Rauschniveaus nicht zu beobachten. Werden hingegen Sättigungsschichten in Kombination mit der Einzelimpulsspektroskopie verwendet, waren bei allen Untersuchungen Signalanteile zu beobachten, die eindeutig nicht dem Messvoxel zugeschrieben werden konnten. Die unvollständige Sättigung äußerer Volumenanteile bei Anwendung von OVS sowie die Signalabnahme bei spulernen Proben bei der ISIS-Sequenz, sind auf die mangelnde Realisierung der gewünschten Anrenewinkel zurückzuführen. Dies ist der Ortsabhängigkeit des Magnetfeldes bei Nutzung von Oberflächenspulen geschuldet. Durch Untersuchungen zur Sensitivität und Selektivität muss konstatiert werden, dass die ISIS-Sequenz zumindest bei spulernen Messvolumina die höchstmögliche Signalstärke bei niedriger Kontamination verspricht.

5 Kleintier-in-vivo Messung an der Beinmuskulatur und am Herzen

Die im Kapitel 4 diskutierten Sequenzen der Einzelimpulsspektroskopie mit Sättigungsimpulsen (FID mit OVS) sowie die ISIS-Sequenz sollen im Folgenden an zwei Anatomien der Maus, dem Oberschenkelmuskel und dem Herzmuskel, angewandt und deren Eignung für in-vivo Messungen diskutiert werden.

5.1 Spektroskopie an der Beinmuskulatur

Für die Untersuchung des Energiestoffwechsels der Muskulatur, ist die non-invasive ^{31}P -MRS, die älteste genutzte MRS-Methode.[MEYE20] Damit ist der Einsatz von ^{31}P -MRS auch am Mausmodell naheliegend. Die Methode kann zur Erforschung von Auswirkungen verschiedener Verhaltensweisen und Krankheitsbilder auf den Energieumsatz in der Muskulatur genutzt werden. Der größte und am leichtesten zugängliche Muskel ist der Quadriceps des Mausoberschenkels, an dem im Folgenden die ^{31}P -Spektroskopie durchgeführt wurde. Hierzu wurde die auf der Seite liegende Maus in das Isozentrum des MRT gebracht und die Oberflächenspule auf den Oberschenkel aufgesetzt. Abb. 18 zeigt die Darstellung des Oberschenkelmuskels mit der Definition des Messvoxels für die ISIS-Messung wie auch die Festlegung der Sättigungsschichten. Im sagittalen Schnitt sind drei Sättigungsschichten

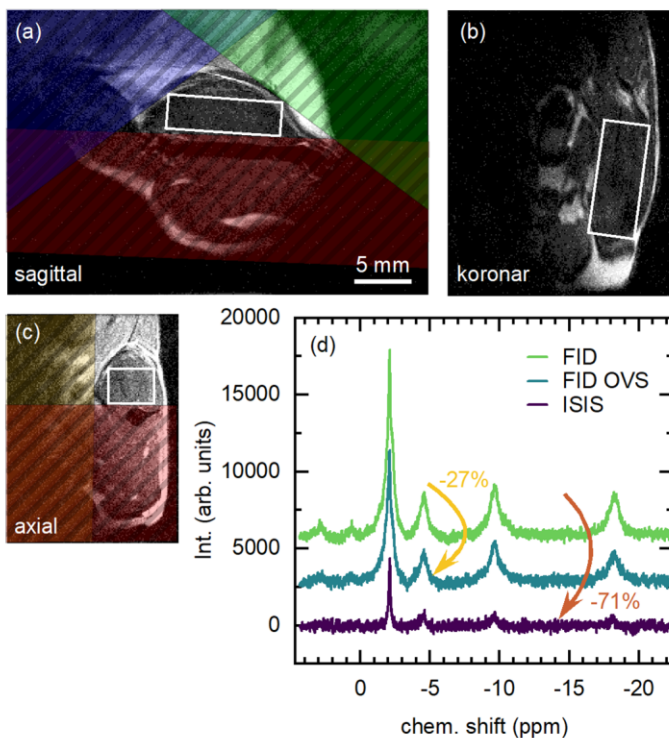


Abb. 18: ^{31}P -Spektroskopie am Quadriceps femoris des Mausbeines. (a)-(c) gleichskalierte axiale, sagittale und koronare Abbildung des rechten Oberschenkels mit Definition des Messvoxels und der Sättigungsschichten. (d) ^{31}P -Spektrum aus der FID-, FID mit OVS- und ISIS-Messung.

zu sehen. Die vierte Schicht ist im axialen Schnitt eingezeichnet und soll Signalanteile aus dem angrenzenden Becken unterdrücken.

Das Messvolumen der ISIS-Sequenz hat ein Volumen von $3 \times 4 \times 10 = 120 \text{ mm}^3$ und ist damit 40% kleiner als das 0,2 ml Phantom aus Kap. 4. Akki et al. haben im Muskelgewebe der Maus PCr-Konzentrationen von ca. $20 \text{ } \mu\text{mol/g}$ gemessen.[AKKI12] Damit ist die PCr-Konzentration im Mausmodell erheblich geringer als in den verwendeten Phantomen. Das Messvolumen und die Konzentration lassen eine Reduktion von ca. 94% des Signals erwarten, welches bei den Messungen zur Sensitivität mit der verwendeten 200 mM PCr-H₂O-Lösung beobachtet wurde. Aus den vorangestellten Untersuchungen in Kap. 4 wurde die Auflösung von 1 Hz und die Bandbreite von 4098 Hz übernommen. Die Referenzleistung wurde entsprechend des gewonnenen Umrechnungsfaktors aus Kap. 3.2 auf Grundlage der Referenzleistung des 1H-Signals errechnet. Die Festlegung der Shim-Koeffizienten erfolgte mit der automatisierten Iteration der Shim-Koeffizienten zur Linienbreitenminimierung anhand des lokalisierten 1H-Signals aus dem Messvolumen. Um die geringere Signalstärke teilweise zu kompensieren, wurde die Anzahl der Mittelungen vervierfacht. Die resultierende Gesamtmesszeit von 12,8 min sollte auch in Kombination mit dem Anfertigen von anatomischen Bildern vertretbar sein. In Abb. 18 (d) sind die gewonnenen FID- und ISIS-Spektren gezeigt.

Der Vergleich der Spektren zeigt die intensivsten Banden im FID-Spektrum ohne OVS. Das FID-Spektrum mit OVS, also der Unterdrückung von Bereichen außerhalb des Quadriceps, zeigt 27% geringere Intensitätsmaxima. Die Intensitäten des ISIS-Spektrums sind 71% kleiner als die des reinen FID-Spektrums. Weiterhin sind die Linienbreiten der FID-Messung (Linienbreite der PCr-Resonanz 50 Hz) und der FID mit OVS-Messung (43 Hz) signifikant größer verglichen mit den entsprechenden Linienbreiten der ISIS-Messung (15 Hz). Sowohl die Linienbreiten- als auch die Intensitätsunterschiede sind auf die Selektivitätseigenschaften der Messsequenzen zurückzuführen. Da nur das Messvolumen (mit 1 mm Aufmaß) in die Shim-Prozedur eingeschlossen ist, führen Signalbeiträge aus anderen Bereichen mit weit inhomogenerem Magnetfeld zu einer Linienbreitenzunahme. Zusätzlich erhöhen Signale aus diesen Bereichen die Signalstärke. Beides erklärt die Unterschiede zwischen dem ISIS- und dem FID-Spektrum. Aufgrund der geringeren Signalintensität in der ISIS-Messung ist die Peakhöhenbestimmung der ATP-Resonanzen nur ungenau möglich. Der nur geringe Unterschied zwischen den FID-Messungen mit und ohne OVS deutet darauf hin, dass die Signalunterdrückung wenig effektiv ist.

Sollen Spektren eindeutig einer Anatomie zugeordnet werden, muss trotz der geringeren Signalintensitäten auf die ISIS-Sequenz zurückgegriffen werden. Nur so kann das Spektrum dem definierten Messvolumen zugeschrieben werden. Sind die Unterschiede in den Signaturen der ³¹P-Spektren zwischen Tieren mit unterschiedlichem physiologischem oder pathologischem Zustand groß genug, können unter Umständen FID-Sequenzen trotz Signalanteilen aus Bereichen außerhalb der Zielstruktur genutzt werden und Aussagen aus Vergleichen von Spektren getätigt werden.

5.2 Testmessung zur Maus-Myokard-Spektroskopie

Eine spezielle Herausforderung am Kleintier ist die Spektroskopie des Herzmuskels. Neben dem kleinen Messvolumen ist vor allem die starke Bewegung des Herzens auf zwei Zeitskalen zu beachten. Zum einen hebt und senkt sich der Brustkorb durch die Atmung. Damit verbunden ändert sich die Position des Herzens kontinuierlich. Zum anderen führt die Kontraktion und Entspannung des Herzmuskels zu einer Eigenbewegung des Herzens. Trotz Narkose beträgt der Herzschlag von Mäusen ca. 90 Schläge pro Minute. Die Homogenisierung des Magnetfeldes am Ort des Herzens ist weiterhin erschwert durch Suszeptibilitätseffekte aufgrund angrenzender stark unterschiedlicher Strukturen, wie z.B. die Luft der Lunge oder die Knochenstrukturen des Brustkorbes. Der Blutfluss durch die großen Herzgefäße, Vorhöfe und Ventrikel beeinflusst die Messungen ebenfalls negativ. Die genannten Effekte führen zu einer erhöhten Dephasierung, was die Messung von hochaufgelösten Spektren des Myokards behindert. Als Folge der genannten Einflüsse ließ sich keine spektrale Breite unterhalb von 50 Hz realisieren.

Um genügend Signal aus dem Myokard zu empfangen, muss das Messvolumen möglichst groß gewählt werden. Damit ist eine Fokussierung auf einzelne Bereiche des Herzens, wie Vorder- oder Rückwand oder Septum, unter Ausschluss der Hohlräume nicht möglich. In Abb. 19 ist ein Beispielspektrum des Herzens gezeigt. Dieses Spektrum wurde mit der Einzelimpulsspektroskopie ($n = 64$, $T_R = 2,5$ s) unter Umrandung von Sättigungsimpulsen aufgenommen. Dabei zeigte sich, dass eine Triggerung sowohl auf die Atem- als auch auf die Herzbewegung deutlich bessere Ergebnisse lieferte. Die im Vergleich zur Einzelimpulsmessung selektivere ISIS-Sequenz war in diesem Fall wenig erfolgreich. Dies ist darauf zurückzuführen, dass ISIS aufgrund der Differenzbildung anfällig für Bewegungsartefakte [LIU17] und die Signalintensität eng mit dem Anregungswinkel verknüpft ist [ORDI86]. Infolge des ortsabhängigen Spulenmagnetfeldes und der Lage des Herzens im Brustkorb kann vermutet werden, dass die idealen Anregungswinkel nicht erreicht wurden. Aufgrund der Schwierigkeiten hinsichtlich der Shim-Koeffizientenbestimmung wurde die ^{31}P -MRS aus Zeitgründen auf einen Testdurchlauf beschränkt.

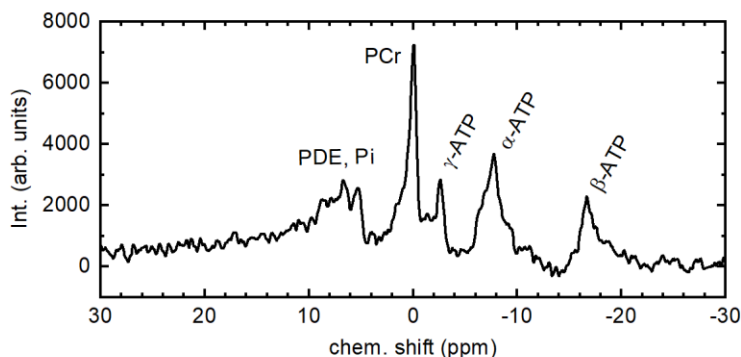


Abb. 19: In-vivo ^{31}P -Spektrum am Mauserzen aus einer FID mit OVS-Messung mit Atmungs- und EKG-Triggerung.

5.3 Messablauf und Einstellung der Sequenzparameter

Auf Grundlage der Ergebnisse der vorherigen Kapitel soll an dieser Stelle eine Messabfolge mit den wesentlichen Parametern zur Messung von in-vivo ^31P -Spektren beschrieben werden. Zu berücksichtigen ist, dass typischerweise ca. 2h Messzeit zur Verfügung stehen.

Um das bestmögliche Signal der zu messenden Anatomie zu erhalten ist es, aufgrund der starken Abstandsabhängigkeit der Oberflächenspule, unabdingbar diese möglichst zentral und dicht an der Spule zu platzieren. Demzufolge ist die Lage der Maus anzupassen und je nach Anforderung eine Bauch-, Rücken- oder Seitenlage zu wählen. Nach Positionierung der Maus im Isozentrum des MRT erfolgt das Anpassen der Resonanzfrequenz für den Wasserstoff- und Phosphor-Kanal der Spule. Anschließend wird anhand der Topogramme, parallel zur Spule eine Schicht definiert, die zur Referenzleistungsmessung herangezogen wird. Über den Umrechnungsfaktor 2,1 wird die Referenzleistung für den Phosphorkanal aus der Referenzleistung der Protonenmessung abgeschätzt. Anschließend erfolgen die anatomischen Aufnahmen zur Festlegung der Messgeometrie. Hier wurden T_2 -gewichtete RARE-Sequenzen genutzt. Je nach Fragestellung sind auch T_1 -gewichtete FLASH-Sequenzen möglich. Es wurde deutlich, dass zu diesem Zeitpunkt ein Festlegen der Shim-Koeffizienten anhand des nichtlokalisierten Protonensignals mittels iterativer Linienbreitenminimierung für die Bildgebung ausreichend war.

Anschließend erfolgt die Vorbereitung für die Spektroskopie. Die Sequenz der ersten Wahl ist aufgrund der Sensitivität und räumlichen Selektivität die ISIS-Sequenz. Für tieferliegende Schichten und insbesondere bei Messungen, die durch Bewegungsartefakte beeinflusst sind, kann auf FID-Messungen mit Sättigungsimpulsen zurückgegriffen werden. Hier sind jedoch Signalbeiträge aus Bereichen außerhalb der Zielstruktur zu erwarten.

Aufgrund der geringen Signalstärke sollte das Messvolumen möglichst groß gewählt werden und die gesamte interessierende Anatomie einschließen. Das Unterteilen in mehrere Voxel kann aufgrund geringer Signalintensitäten nicht empfohlen werden. Je nach Sequenz wird anhand der anatomischen Schnittbilder entweder das Messvolumen oder die Lage der Sättigungsschichten festgelegt. Für das Homogenisieren des Magnetfeldes in der Messregion war das lokalisierte iterative Verfahren am robustesten. Bei Nutzen von ISIS kann das Messvolumen mit etwas Aufmaß für die Shim-Routine verwendet werden. Wird auf eine FID-Sequenz zurückgegriffen, so muss hierfür extra ein Shim-Volumen definiert werden. Dabei sollte das Shim-Volumen die Zielanatomie möglichst einschließen und sich nicht über Knochen- oder Luftstrukturen erstrecken, um Suszeptibilitätseffekte zu vermeiden. Als geeignete Kombination aus rauscharmer Detektion und ausreichender spektraler Auflösung zeigten sich eine Bandbreite von 4098 Hz und eine spektrale Auflösung von 1 Hz. Die Impulslängen sollten unter Ausnutzen der Leistungsgrenze der Spule minimiert werden. Für die Repetitionszeit wurden 3 s gewählt. Die Anzahl der Wiederholungen muss unter Berücksichtigung der Gesamtmesszeit gewählt werden.

6 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Frage nachgegangen, welche Sequenzen für die ^3P -Spektroskopie an Kleintieren genutzt werden können und wie die einstellbaren Parameter dieser Sequenzen zu wählen sind, um eine möglichst hohe Signalintensität zu erhalten. Hierzu stand eine entsprechende Oberflächenspule für ein 7T-MRT sowie verschiedene Sequenzprototypen zur Verfügung. In einer Vielzahl an Versuchsreihen wurden folgende Erkenntnisse gewonnen.

Aus den Untersuchungen zur Ortsabhängigkeit konnte die Abstandskarakteristik zwischen Spule und Probe mittels einfacher Protonenbildgebung untersucht werden. Es zeigte sich das für einfache Ringspulen erwartete Abstandsverhalten. Es konnte gezeigt werden, dass bei moderater Anregung bereits in einer Tiefe von 5 mm ein Signalabfall von 50% zu beobachten ist. Bei Variation der Anregeimpulsleistung zeigte sich weiterhin die zu erwartende Proportionalität des Anregewinkels zur Wurzel der Impulsleistung. Bei Betrachtung der Signalintensität in Abhängigkeit von der Impulsleistung hat sich folglich ein gestrecktes sinusförmiges Verhalten ergeben. Aus der Auswertung der Signalmaxima konnte die Referenzleistung für ein ^3P -Signal berechnet werden. Aus dieser wurde ein Faktor zur einfachen Umrechnung zwischen der probenspezifisch bestimmten Referenzleistung für das Protonensignal und der Phosphorreferenzleistung abgeleitet. Bei der Analyse der Signalintensitäten fiel allerdings auf, dass diese nicht wie theoretisch zu erwarten auf Null zurückfallen, auch wenn das Vierfache der Referenzleistung genutzt wird. Die Abweichung lässt sich mit folgendem Umstand erklären: um ein Auslösen des Signals zu beobachten, muss die gesamte Probe im Einzugsgebiet der Spule derart angeregt werden, dass ein Flipwinkel von 180° erreicht wird. Mit solch einer Anregung existiert keine signalgebende Quermagnetisierung. Da für die Bestimmung der Referenzleistung eine ausgedehnte Probe verwendet wurde, ist aufgrund der charakteristischen Ortsabhängigkeit des Spulenmagnetfeldes keine homogene Anregung im Probenvolumen zu beobachten. Dieser Effekt verhindert eine komplette Signalunterdrückung.

Um den Einfluss der Ausleseparameter auf das Rauschen zu untersuchen, wurden Bandbreite und Auflösung der Signalabtastung variiert. Die Bandbreite und Auflösung sind verknüpft mit dem Abtastintervall und der zeitlichen Länge des Abtastfensters. Der Einfluss der Bandbreite auf das Rauschen war relativ gering. Eine wie in der Literatur beschriebene Zunahme konnte nicht gefunden werden [BACK21]. Allerdings war das Rauschen klar abhängig von der Länge des Abtastzeitfensters. Die Untersuchung der Impulsparameter wie Impulslänge, Form und Bandbreite wurde nur theoretisch angeschnitten. Eine experimentelle Untersuchung des Einflusses auf die Signalqualität sollte in weiterführenden Arbeiten näher analysiert werden.

Weiterhin wurden in der Arbeit die Methoden zur Festlegung der Shim-Parameter eingehend getestet. Aufgrund der individuellen Unterschiede ist dies reproduzier-

bar an Kleintieren nur sehr schwierig zu leisten. Somit haben sich die durchgeführten Untersuchungen auf statische homogene Probensystem beschränkt. Um den Einfluss von Materialgrenzen auf das Homogenisierungsverhalten systematischer zu untersuchen und optimierte Vorgehensweisen abzuleiten, könnte dies zukünftig ausgebaut werden. In den bisherigen Analysen wurden erfolgreich zwei Ansätze getestet: Das Finden optimaler Shim-Koeffizienten durch iterative Variation der Shim-Koeffizienten und Bewertung der resultierenden Linienbreite sowie das Mapshim-Verfahren, bei dem die Koeffizienten für ein optimales Korrekturfeld anhand des ausgemessenen Magnetfeldes berechnet werden.

Mit beiden Ansätzen konnten Linienbreiten kleiner als 10 Hz erreicht werden. Eine weitere Reduktion konnte durch eine Verkleinerung des Messvoxels erzielt werden. Letzteres ist allerdings mit einem reduzierten Messsignal verknüpft. Dem B_0 -Karten basierenden Verfahren (Mapshim-Methode) muss immer eine auf Iteration der Koeffizienten basierende Optimierung folgen. Unter dem Aspekt, dass einfach umzusetzende, robuste und messzeitschonende Verfahren zu bevorzugen sind, ist das iterative Verfahren zur Koeffizientenbestimmung dem Mapshim-Verfahren vorzuziehen. Dieses kann auch mit einer Triggerung auf Atem- und Herzbewegungen verwendet werden. In einer weitergehenden Untersuchung konnte allerdings gezeigt werden, dass bei stark dezentraler Positionierung der Probe Iterationsverfahren dazu tendieren, in lokale Minima zu konvergieren. Nur durch Änderung der Reihenfolge der zu variierenden Entwicklungskoeffizienten im Iterationsprozess konnte eine Homogenisierung erzielt werden.

Nach Diskussion der allgemeinen Sequenzparameter wurden konkrete Sequenzen hinsichtlich der Sensitivität untersucht. Ziel war es jene Sequenzen herauszufiltern, die ein größtmögliches Signal erwarten lassen. Dabei konnte eine klare Abstufung hinsichtlich der Sensitivität verschiedener Methoden gefunden werden. Als nachteilig haben sich die Echo-Sequenzen PRESS und STEAM ergeben. Im direkten Vergleich dieser beiden Sequenzen hat sich gezeigt, dass STEAM mit klaren Signaleinbußen gegenüber PRESS verbunden ist.

Mit größerer Signalintensität verbunden sind die Sequenzen, die den freien induzierten Zerfall detektieren. Dies entspricht den dokumentierten Erfahrungen aus der Literatur, in der für die 31P-Spektroskopie von der Bevorzugung der ISIS-Sequenz berichtet wird.[BACK17] Fraglich bleibt an dieser Stelle, ob dies auch für Anwendungen gilt, bei denen Volumina gemessen werden sollen, die einen größeren Abstand zur Oberflächenspule haben. Ordidge et al. haben gezeigt, dass die Intensität des ISIS-Signals stark von den Anregewinkeln der Inversionsimpulse abhängt.[ORDI86] Aufgrund der Tiefencharakteristik von Oberflächenspulen kann dies mit zunehmendem Schichtabstand zur Oberflächenspule zu großen Signaleinbußen führen. Somit muss genauer untersucht werden, ob die mit zunehmender Proben-tiefe einhergehenden Signalverluste bei ISIS-Sequenzen, verglichen mit der reinen Einzelimpulsspektroskopie, zu groß werden, um mit ISIS in vertretbaren Messzeiten Spektren aufzunehmen.

Neben der Sensitivität wurde die räumliche Selektivität von ISIS und FID mit OVS untersucht. Hier gibt es bei oberflächennahen Volumina deutliche Vorteile auf Seiten der ISIS-Sequenz. Trotz Verwenden von OVS sind bei der Einzelimpulsspektroskopie deutlich sichtbar parasitäre Signalanteile vorhanden. Der Grund liegt womöglich auch hier in der Abstrahlcharakteristik der Oberflächenspule begründet, die keine homogene Anregung größerer Volumina ermöglicht. Für eine vollständige Signalunterdrückung sind aber Flipwinkel von 90° nötig. Werden diese nicht erreicht, können aus unerwünschten Volumina Signalbeiträge stammen. Solche parasitären Signale waren bei der Verwendung von ISIS nicht zu beobachten.

Die Arbeit schließt mit der Anwendung von Einzelimpulsmessungen mit OVS sowie ISIS am Mausoberschenkel und einem Ausblick zur Messung von Spektren am Mausherzen. Mit beiden Methoden konnten ^{31}P -Spektren des Oberschenkelmuskels in einer angemessenen Messzeit detektiert werden. Es zeigte sich, dass verglichen mit den Resonanzen der ISIS-Spektren, die Resonanzen der FID-Spektren zwar intensiver aber auch deutlich breiter sind. Dies lässt sich damit erklären, dass die FID-Spektren Signalanteile beinhalten, die von Regionen außerhalb der Zielanatomie stammen, in denen das Magnetfeld entsprechend inhomogener ist. Für in-vivo Messungen an der Beinmuskulatur ist deshalb die ISIS-Sequenz mit den besseren Selektivitätseigenschaften zu bevorzugen.

Bei einer ersten Anwendung am Herzen zeigten ISIS-Spektren jedoch sehr geringe Signalstärken. Das Verwenden von FID mit OVS, wie es von Deschodt-Arsac et al. verwendet wird,[DESC16] führt zu deutlich intensiveren Resonanzen. Allerdings ist zu befürchten, dass es ähnlich der Messungen an der Beinmuskulatur zu einer hohen Beimengung von Signalanteilen aus dem umgebenden Gewebe kommt. Um dies zu quantifizieren, sind zusätzliche Untersuchungen erforderlich.

Zum Schluss sollen noch stichpunktartig weitere Anknüpfungspunkte aufgezählt werden, die die bisherigen Erkenntnisse ergänzen können:

- Der Einfluss der Impulsform und Impulslänge ist bisher nicht experimentell untersucht worden. Um insbesondere den Einfluss der Impulsform auf die räumliche Selektivität zu untersuchen, sollte ein Phantom mit unmittelbar aneinandergrenzenden unterschiedlichen Geweben genutzt werden.
- Die Wahl der Anzahl von Wiederholungen und der Repetitionszeit basiert auf einer theoretischen Überlegung, die im Anhang gezeigt ist. Eine experimentelle Überprüfung fehlt bisher und kann durch einfache Parametervariation und Auswertung des SNR erfolgen.
- Bisher wurde die unzureichende Signalunterdrückung der OVS mit der Tiefenabhängigkeit der Anregefelder begründet. Dieses sollte durch Proben mit unterschiedlichen Abständen zur Spule verifiziert werden.

Literaturverzeichnis

- [AKKI12] Akki A et al.: Skeletal muscle ATP kinetics are impaired in frail mice. *Age (Dordr)*. 2014; 36(1):21-30.
- [ARGO91] Argov Z, Bank WJ. Phosphorus magnetic resonance spectroscopy (31P MRS) in neuromuscular disorders. *Ann Neurol*. 1991; 30(1):90-7.
- [BACK17] Backens, M: Technik der Protonen- und Phosphor-MR-Spektroskopie. *Radiologe*. 2017; 57(6).
- [BACK21] Backens, M; Kolem, H: Kernspintomografie und Kernspinspektroskopie. Studienbrief MPT0018. Medizinische Physik. 6. Überarbeitete Auflage 2021
- [BANK15] van de Bank, BL et al.: Optimized 31P MRS in the human brain at 7 T with a dedicated RF coil setup. *NMR Biomed*. 2015; 28(11):1570-8.
- [BERN04] Bernstein, Matt A.; King, Kevin F.; Zhou, Xiaohong Joe.: *Handbook of MRI Pulse Sequences*, Academic Press, 2004.
- [BOGN09] Bogner, W. et al.: Assessment of 31P Relaxation Times in the Human Calf Muscle: A Comparison between 3 T and 7 T In Vivo. *Magn Reson Med*. 2009; 62(3).
- [DALE15] Dale, Brian M.; Brown, Mark A.; Semelka, Richard C.: *MRI: Basic Principles and Applications*, 5th Edition. John Wiley & Sons, Ltd. 2015
- [DESC16] Deschodt-Arsac, Veronique et al.: Energy Deregulation Precedes Alteration in Heart Energy Balance in Young Spontaneously Hypertensive Rats: A Non Invasive In Vivo 31P-MR Spectroscopy FollowUp Study. *PLoS ONE*. 2016; 11(9)
- [DORS21] Dorst, J et al.: Comparison of four 31P single-voxel MRS sequences in the human brain at 9.4 T. *Magn Reson Med*. 2021;85(6):3010-3026.
- [FOST08] Foster, B. L. et al.: Phosphate: Known and potential roles during development and regeneration of teeth and supporting structures. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2008; 84(4).
- [GRUB18] Gruber, B. et al.: RF coils: A practical guide for nonphysicists. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2018; 48.
- [HATT09] Hattingen, Elke et al.: Phosphorus and proton magnetic resonance spectroscopy demonstrates mitochondrial dysfunction in early and advanced Parkinson's disease. *Brain*. 2009; 132(12).
- [HAYN14] Haynes, W. M. et al.: *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, Taylor & Francis Group, 2014.

- [HEER99] Heerschap, A et al.: Introduction to in vivo ^{31}P magnetic resonance spectroscopy of (human) skeletal muscle. *Proc Nutr Soc.* 1999; 58(4).
- [HOLL10] Holloway, Cameron and Clarke, Kieran: Is MR spectroscopy of the heart ready for humans? *Heart Lung Circ.* 2010; 19(3).
- [JAYA20] Jayatilake, M. et al.: Comparison of FASTMAP and B_0 Field Map Shimming at 4T: Magnetic Field Mapping Using a Gradient-Echo Pulse Sequence. *Journal of Electromagnetic Analysis and Applications.* 2020; 12, 115-130.
- [JUCH21] Juchem, C et al. B_0 shimming for in vivo magnetic resonance spectroscopy: Experts' consensus recommendations. *NMR in Biomedicine.* 2021; 34:e4350.
- [KEEV06] Keevil, Stephann F. Spatial localization in nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Phys Med Biol.* 2006; 51(16).
- [KEMP07] Kemp, Graham J et al.: Absolute quantification of phosphorus metabolite concentrations in human muscle in vivo by ^{31}P MRS: a quantitative review. *NMR Biomed.* 2007; 20(6).
- [KLOS08] Klose, U.: Measurement sequences for single voxel proton MR spectroscopy. *Eur J Radiol* 2008; 67.
- [LIU17] Liu, Yuchi; Gu, Yunning; Yu, Xin: Assessing tissue metabolism by phosphorous-31 magnetic resonance spectroscopy and imaging: a methodology review. *Quant Imaging Med Surg* 2017; 7(6).
- [LUO01] Luo, Y.; et al.: BISTRO: An outer-volume suppression method that tolerates RF field inhomogeneity. *Magn. Reson. Med.* 2001; 45: 1095-1102.
- [MENO21] Menon, RG et al.: Dynamic ^{31}P -MRI and ^{31}P -MRS of lower leg muscles in heart failure patients. *Sci Rep.* 2021;11(1):7412.
- [MEYE20] Meyerspeer, M et al.: ^{31}P magnetic resonance spectroscopy in skeletal muscle: Experts' consensus recommendations. *NMR Biomed.* 2020;34(5):e4246.
- [ONG23] Ong, Fraank et al.: SLfRank: Shinnar-Le-Roux Pulse Design With Reduced Energy and Accurate Phase Profiles Using Rank Factorization. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 2023: 42(5).
- [ORDI86] Ordidge, R.J.; Connelly, A.; Lohman, J. A. N.: Image-Selected in Viva Spectroscopy (ISIS). A New Technique for Spatially Selective NMR Spectroscopy. *J Magn Reson* 1986; 66.
- [PETT88] Pettegrew, J.W. et al.: Considerations for brain pH assessment by ^{31}P NMR. *Magn. Reson. Imaging* 1988; 66(2).

- [RIET22] Rietzler, Andreas et al.: Energy metabolism measured by ^{31}P magnetic resonance spectroscopy in the healthy human brain. *J Neuro-radiol.* 2022; 49(5).
- [RIPL18] Riples, Eika M et al.: Reduced skeletal muscle phosphocreatine concentration in type 2 diabetic patients: a quantitative image-based phosphorus- ^{31}P MR spectroscopy study. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2018; 315(2).
- [SHI15] Shi, XF et al.: Decreased brain PME/PDE ratio in bipolar disorder: a preliminary (^{31}P) P magnetic resonance spectroscopy study. *Bipolar Disord.* 2015;17(7).
- [TRAF90a] Traficante, D.: Phase-Sensitive Detection. Part I: Phase, Gates, Phase-Sensitive Detectors, Mixers, and the Rotating Frame. *Concepts Magn. Reson.* 1990; 2: 151-167.
- [TRAF90b] Traficante, D.: Phase-Sensitive Detection. Phase-Sensitive Detetion. Part II: Quadrature Phase Detection. *Concepts Magn. Reson.* 1990;.2: 181-195.
- [TROM17] Trommer, W. et al.: Biochemie und Biophysik. Studienbrief MPT0002. Medizinische Physik. 6. Überarbeitete und ergänzte Auflage 2017
- [TSAM23] Tsampasian V et al.: Phosphorus Magnetic Resonance Spectroscopy (^{31}P MRS) and Cardiovascular Disease: The Importance of Energy. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(1):174.
- [WALL90] Wallner BK, Edelman RR et al.: Signal normalization in surface-coil MR imaging. *Am J Neuroradiol* 1990; 11
- [WAMP21] Wampl, S et al.: Investigating the effect of trigger delay on cardiac ^{31}P MRS signals. *Sci. Rep.* 2021; 11, 9268.
- [WOKK14] Wokke, B H et al.: Muscle MRS detects elevated PDE/ATP ratios prior to fatty infiltration in Becker muscular dystrophy. *NMR Biomed.* 2014; 27(11).

Anhang

1 Zusatzinformationen zur Ortscharakteristik

In Kap. 3.1 ist bereits ausführlich auf die Ortsabhängigkeit des Spulenmagnetfeldes eingegangen worden. Die dort gezeigten Abbildungen zeigen die Intensitätsverhältnisse in logarithmischer Darstellung. An dieser Stelle sollen die Messdaten zur Untersuchung der Ortsabhängigkeit noch einmal auf einer linearen Skala präsentiert werden, da so einige Unterschiede deutlicher zu sehen sind. Abb. 20 zeigt hierzu die identischen Daten der Abb. 8. Mit unterschiedlichen Anregeintensitäten wurden mit einem Gradientenecho mit Protonendichtekontrast die sagittalen Schnitte eines ausgedehnten Wasserphantoms gemessen. In dieser Darstellung zeigt sich die erhöhte Sensitivität in größerer Proben­tiefe. Während bei niedrigen Anregewinkel die Signalintensität bereits bei kleinem Abstand zur Spuleno­berfläche beginnt abzunehmen, wird bei wachsender Anregeleistung erst ein ausgedehntes Plateau gebildet. Deutlicher als in der logarithmischen Darstellung wird zudem, dass die Signalintensität dicht an der Spuleno­berfläche ab einem gewissen Anregegrad auch wieder abnimmt. Dies ist auf Anregewinkel zurückzuführen, die größer als 90° sind und so mit einer abnehmenden Quermagnetisierung verbunden sind.

Gemäß den Gleichungen 3.1 und 3.2 lässt sich der einstellbare Flipwinkel bei Verwendung einer kreisförmigen Leiterschleife in Abhängigkeit von der Stromstärke I , der Impulslänge t und dem Radius R der Schleife betrachten. Daraus lässt sich ableiten, welche Flipwinkel in dem Abstand x/R entlang der Spulenachse realisiert werden. Zum besseren Verständnis zeigen Abb. 21 und Abb. 22 hierzu theoretische Kurven.

In Abb. 21 (a) sind für unterschiedliche Anregeparameter It/R die Flipwinkel in Abhängigkeit von der Proben­tiefe dargestellt. Mit zunehmender Spulentiefe nimmt die Magnetfeldstärke ab. Daher wird bei Verwenden einer Spulenleistung, mit der unmittelbar an der Spuleno­berfläche ein Flipwinkel von 90° realisiert werden kann, in größerer Proben­tiefe ein kleiner werdender Flipwinkel erreicht.

In Abb. 21 (b) ist in Abhängigkeit vom Probenabstand x/R aufgetragen, welcher Parameter It/R notwendig ist, um die Flipwinkel zu realisieren, die zu einem Signalmaximum führen. Dies ist für die ungeradzah­li­gen Vielfachen $(2n + 1)$ von 90° der Fall. In einer erweiterten Abbildung (Abb. 22) ist der Sinus der Flipwinkel gezeigt. In dieser Darstellung sind nicht nur die Flipwinkelrealisierungen dargestellt, die zu lokalen Maxima führen, sondern auch alle Signalstärken zwischen diesen Maxima sind ableitbar. Aus diesen Abbildungen wird deutlich, dass bei starken Anregefeldern bzw. Feldern die lange wirken können, Streifenmuster in Abbildungen zu erwarten sind. Dies kommt daher, dass mehrere Anregewinkel durchlaufen werden, die für ein lokales Signalmaximum verantwortlich sind. Zwischen diesen Maxima gibt es immer wieder punktuelle Realisierungen von Anregewinkeln, die ein Signalminimum bewirken. Für den realen Bildeindruck ist darauf hinzuweisen, dass

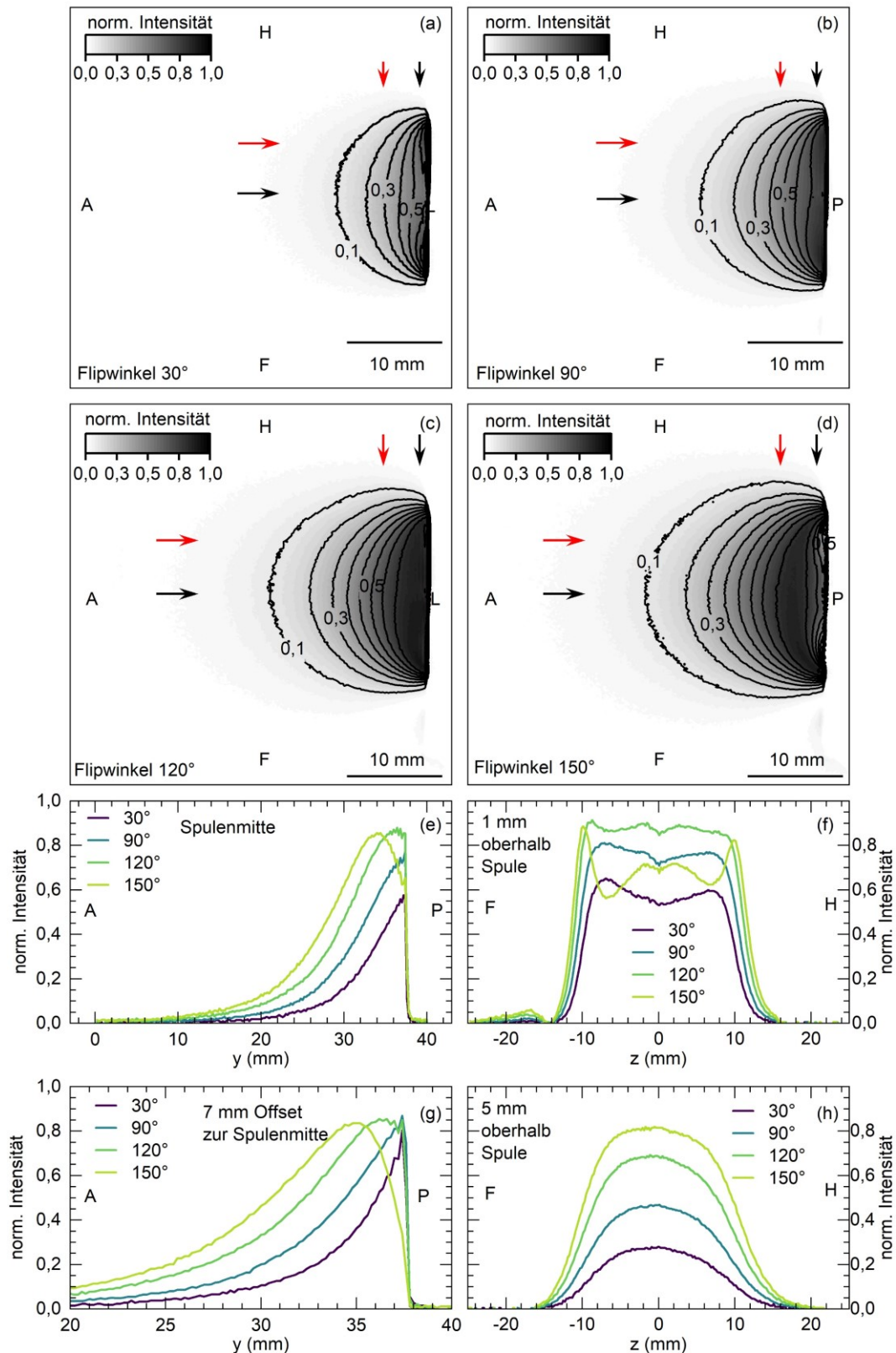


Abb. 20: Protonen-Messsignal einer homogenen Probe bei unterschiedlicher Anregeleistung: (a)-(d) zeigen sagittale Schnitte etwa mittig zur Spule mit angegebenen Flipwinkel. (e)-(h) zeigen Intensitätsprofile, deren Lage durch die Pfeile in den Schnitten angedeutet ist. Die Kurven in (g) und (e) zeigen eindeutig den Signaleinbruch an der Spulenoberfläche bei hoher Anregeleistung.

in dieser Betrachtung nur der Anregeprozess diskutiert wurde. Die Bildintensität ist allerdings neben der punktuell realisierten Quermagnetisierung auch von dem ortsabhängigen Verhalten des Spulenmagnetfeldes im Detektionsprozess abhängig. Daraus ergibt sich mit zunehmendem Abstand ein schwächer werdender Kontrast der Intensitätsmaxima und -minima.

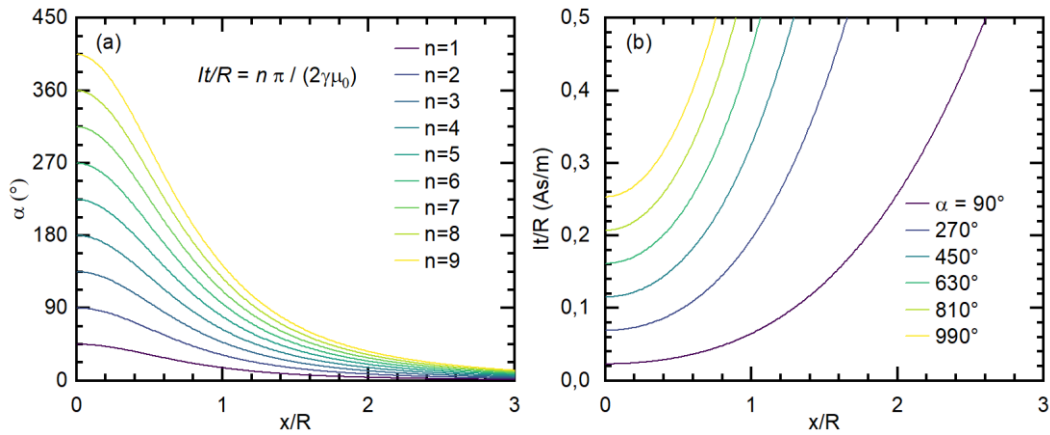


Abb. 21: (a) Realisierte Flipwinkel in Abhängigkeit von der Entfernung zur Spulenoberfläche für verschiedene charakteristische Anregungen It/R mit $\gamma/2\pi = 17,2515$ MHz/T (b) Benötigte Anregung It/R zur Realisierung ausgewählter Flipwinkel in Abhängigkeit von der Entfernung zur Spulenoberfläche.

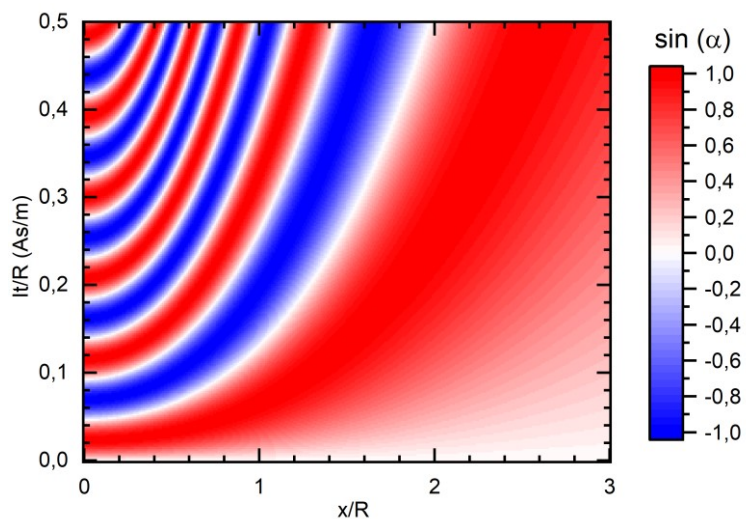


Abb. 22: Erzeugte Anregungsverteilung der Quermagnetisierung gemäß Gl. 3.2. Sowohl in blauen wie in roten Bereichen sind Quermagnetisierungen realisiert, die maximal zum Signal beitragen können. Dazwischen treten Signalminima auf (weiß).

2 Zusatzinformationen zur Shim-Koeffizientenbestimmung

Ergänzend zu den Abbildungen in Kap. 3.4 sind in den folgenden Abbildungen die Feldverteilungen gezeigt, die dort diskutiert, aber aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht gezeigt worden sind. Abb. 23 zeigt ergänzend zu Abb. 11 die Feldverteilung nach Verwenden des kleineren zylindrischen Shim-Volumens von 9 mm Durchmesser und 10 mm Höhe. Die Lage der Shim-Volumina sind in den Abbildungen angedeutet. Die Feldverteilung weicht nur wenig von der Feldverteilung ab, die unter Verwendung des größeren Shim-Volumens gemessen wurde.

In den Abb. 24 und Abb. 25 sind die Feldverteilungen nach Shim-Koeffizientenbestimmung bei Verwendung lokalisierter Spektroskopie gezeigt. Im Vergleich zu Abb. 12 sind in Abb. 24 die Feldverteilungen für die kombinierte Anwendung von verschiedenen Methoden zur Shim-Koeffizientenbestimmung gezeigt. Dabei wurden Feldverteilungen gemessen für den Fall, dass nach Anwenden der Mapshim-Methode eine iterative Bestimmung der Koeffizienten folgte und umgekehrt, nach dem iterativen Verfahren die Mapshim-Methode angewandt wurde. Der Unterschied zu den nicht kombinierten Methoden liegt darin, dass bei Anwendung des

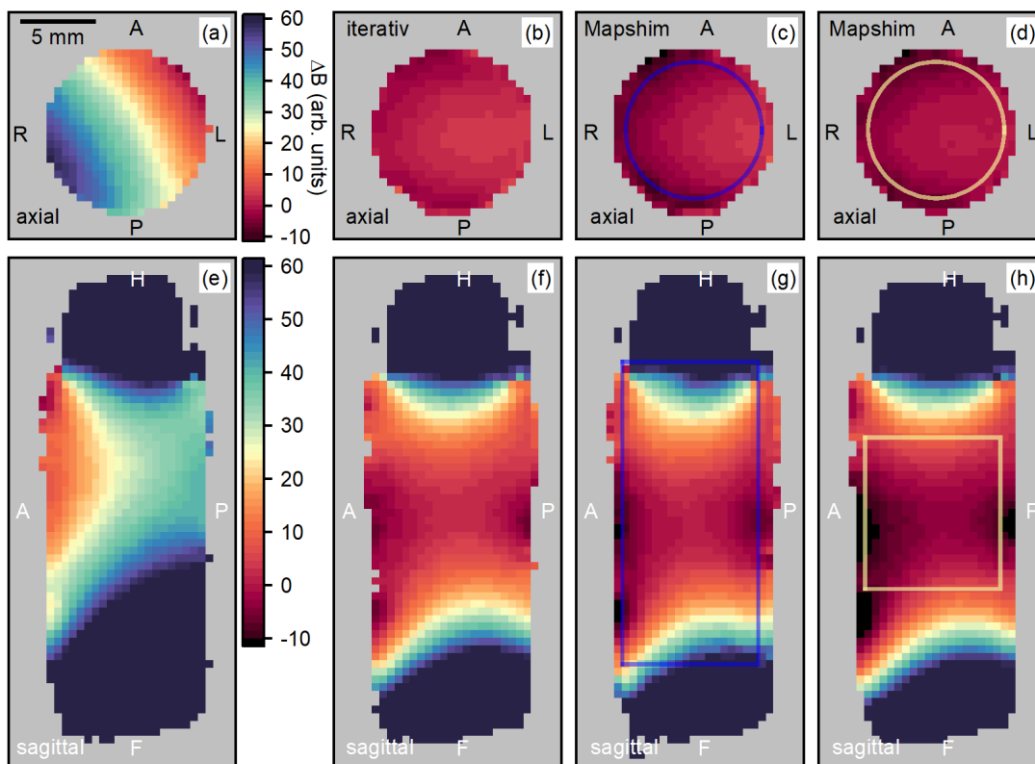


Abb. 23: Feldverteilungen nach Anwendung verschiedener Methoden zur Shim-Koeffizientenbestimmung für die nichtlokalierte Einzelimpulsspektroskopie mit Messung des FIDs. (a), (e) ohne Shimming. (b), (f) nach iterativer globaler Koeffizientenbestimmung, (c), (g) Berechnung der Koeffizienten aus der B_0 -Karte unter Verwenden eines zylindrischen Shim-Volumens von 9 mm Durchmesser und 20 mm Länge (blau), (d), (h) analog mit Verwendung eines Shim-Volumens von 9 mm Durchmesser und 10 mm Länge (orange).

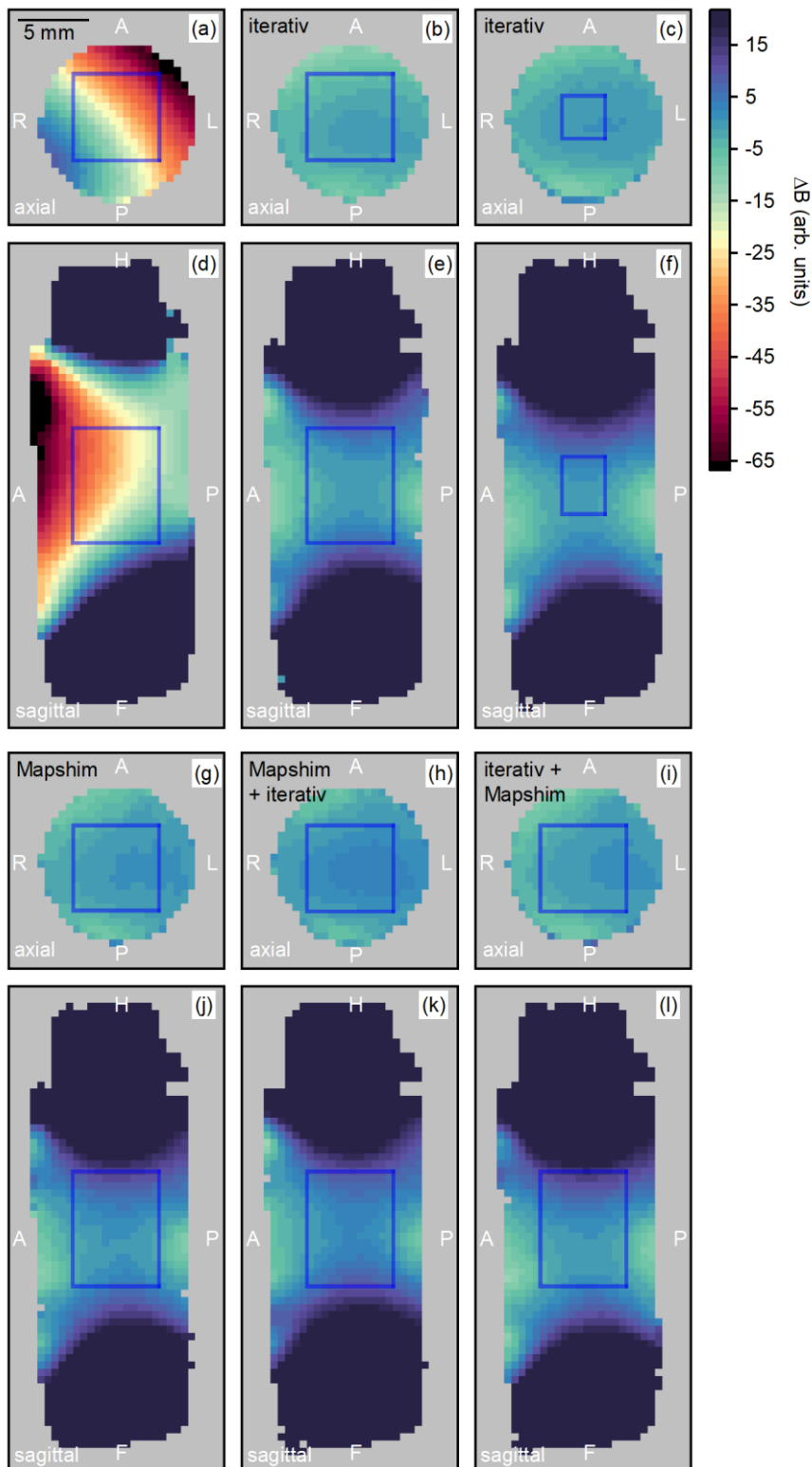


Abb. 24: Axiale und sagittale Feldverteilungen nach Anwenden verschiedener Methoden zur Shim-Koeffizientenbestimmung für die lokalisierte Spektroskopie in einem zentralen Voxel (a), (d) ohne Shimming, (b), (e) nach iterativer lokaler Koeffizientenbestimmung, (c), (f) analoges Vorgehen mit kleinerem Voxel. (g), (j) Berechnung aus der B_0 -Karte, (h), (k) analog mit anschließender iterativer Optimierung, (i), (l) Berechnung der Koeffizienten aus der B_0 -Karte nach vorheriger iterativer Optimierung.

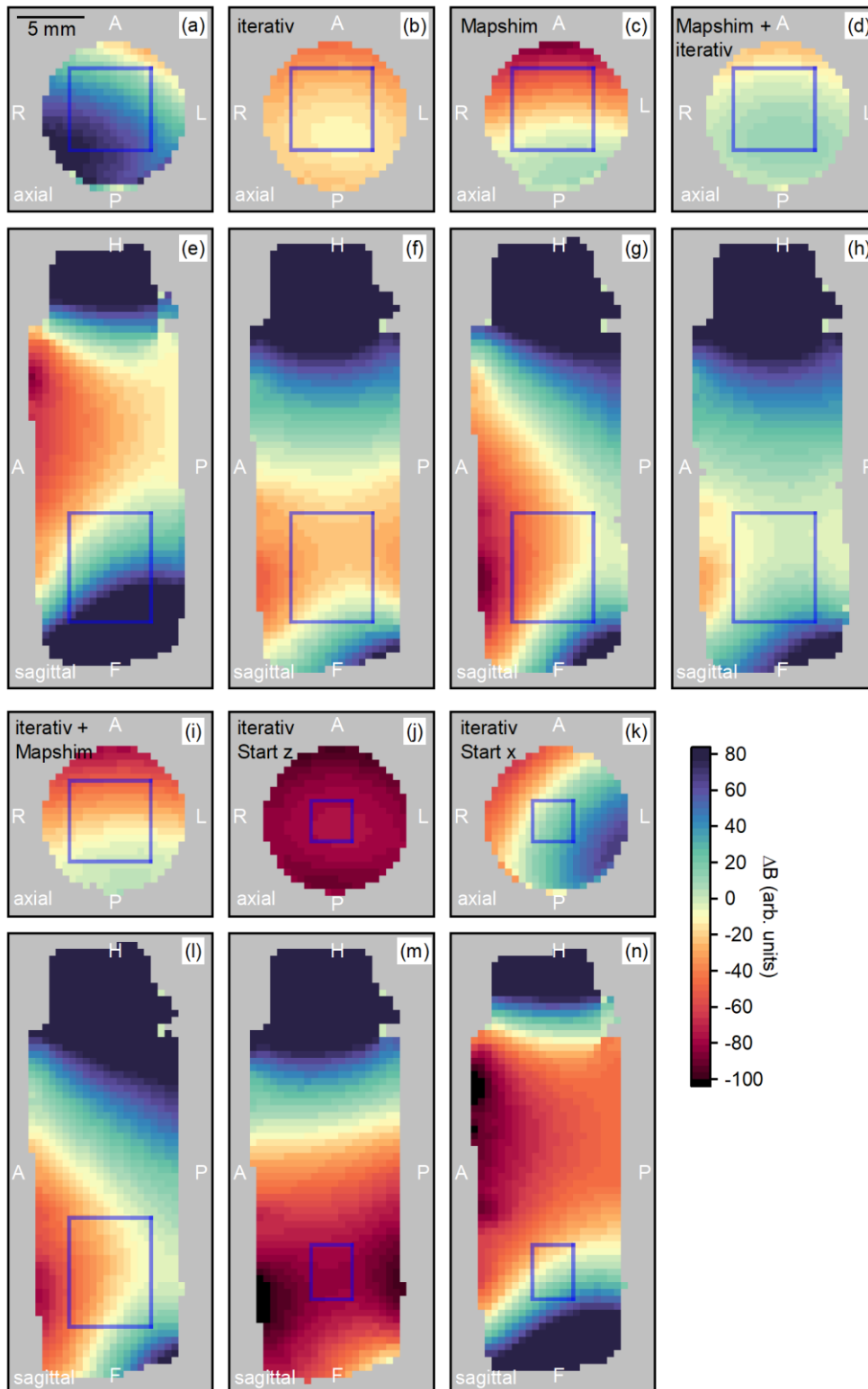


Abb. 25: Axiales und sagittales Feld nach Anwenden verschiedener Methoden zur Shim-Koeffizientenbestimmung für die lokalisierte Spektroskopie in einem dezentralen Voxel (a), (e) ohne Shimming. (b), (f) nach iterat. lokalisierter Koeffizientenbestimmung, (c), (g) Berechnung aus der B_0 -Karte, (d), (h) analog mit anschließender iterat. Optimierung, (i), (l) Berechnung der Koeffizienten aus der B_0 -Karte nach iterat. Optimierung. (j), (m) nach iterat. lokalisierter Bestimmung mit Beginn der z-Komponente und (k), (n) analog mit Beginn der x-Komp. mit kleinerem Voxel.

ersten Schrittes die Startwerte für den zweiten Schritt festgelegt werden. So kann ein besseres Endergebnis nach Anwendung beider Schritte vermutet werden.

In Abb. 25 sind ergänzend zu den Verteilungen aus Abb. 13 die fehlenden Daten für die kombinierten Methoden der Shim-Koeffizientenbestimmung bei Verwenden eines dezentralen Messvoxels dargestellt. Zusätzlich ist die Feldverteilung für die Verwendung eines kleinen Voxels gezeigt. Hier wurden die Shim-Koeffizienten mit iterativer Optimierung anhand der Linienbreite bestimmt und mit Variation der x-Komponente begonnen. Wie bereits in Kap. 3.4 beschrieben, musste die Reihenfolge in der iterativen Variation der Shim-Koeffizienten verändert werden, um ein zufriedenstellendes Ergebnis zu erhalten. Standardmäßig wird in der Routine mit der x-Komponente begonnen. Das Ergebnis zeigte allerdings, dass dies zu keiner sinnvollen Feldverteilung führte.

3 Optimierung von T_R

Die Signalstärke bei vorgegebener Relaxationszeit T_1 hängt von der Repetitionszeit T_R ab:

$$S \propto \left(1 - \exp\left(-\frac{T_R}{T_1}\right)\right). \quad (\text{A3.1})$$

Das SNR steigt mit dem Signal linear an. Gleichzeitig hängt das SNR von der Anzahl der Messungen $N = T_{\text{Mess}}/T_R$ ab und steigt mit der Wurzel der Wiederholungen. Damit ergibt sich für das SNR:

$$\text{SNR} \propto \sqrt{\frac{T_{\text{mess}}}{T_R}} \left(1 - \exp\left(-\frac{T_R}{T_1}\right)\right). \quad (\text{A3.2})$$

Es stellt sich nun die Frage, wie für eine feste Messzeit T_{Mess} und eine vom Probensystem vorgegebene Relaxationszeit T_1 die Parameter T_R und die Anzahl der Wiederholungen zu wählen sind, um das SNR möglichst zu maximieren. Dies entspricht der Suche nach dem Extrempunkt von Gl. A3.2. In Abb. 26 (a) ist das Verhalten des SNR in Abhängigkeit von der Repetitionszeit T_R und der Messzeit T_{Mess} gezeigt. Sowohl T_{Mess} als auch T_R sind dabei in Einheiten der Relaxationszeit T_1 dargestellt. Für eine fixe Messzeit ergibt sich immer eine Abhängigkeit von der Repetitionszeit T_R wie sie in Abb. 26 (b) gezeigt ist. Das Maximum dieser Kurve lässt sich aus Gl. A3.2 ableiten:

$$T_{R,\text{opt}} = -T_1 W_{-1}\left(-\frac{1}{2\sqrt{e}}\right) - \frac{T_1}{2} \approx 1.25643 T_1. \quad (\text{A3.3})$$

W_{-1} ist hier der zweite Ast der Lambertsche W-Funktion, die Umkehrfunktion von

$$f(x) = x e^x. \quad (\text{A3.4})$$

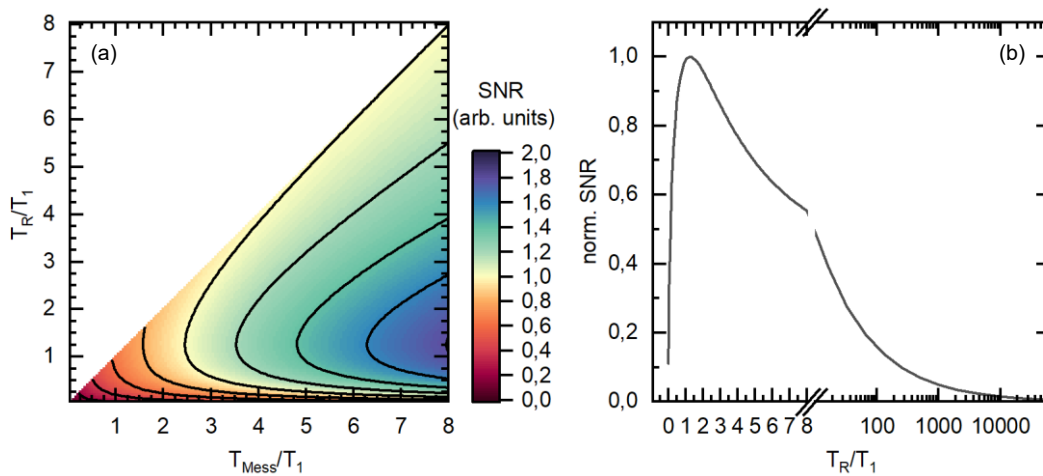


Abb. 26: (a) SNR in Abhängigkeit von der Messzeit T_{Mess} und der Repetitionszeit T_R . (b) Für eine feste Messzeit T_{Mess} ergibt sich ein charakteristischer Verlauf.

Damit erhält man folgende Regel: T_R sollte 1,25-mal der T_1 -Zeit gewählt werden. Ansonsten sollte, anstelle einer weiteren Erhöhung von T_R , die zur Verfügung stehende Messzeit für Wiederholungen genutzt werden.

4 Anatomische Bilder des Mausoberschenkels

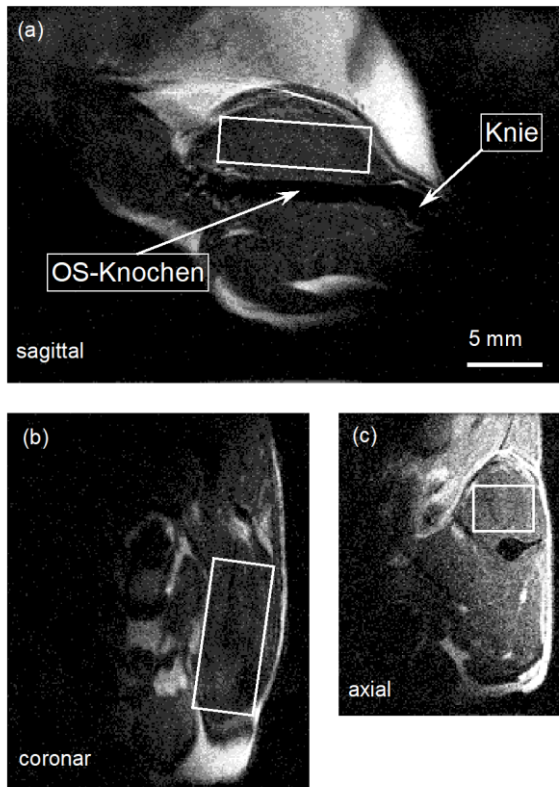


Abb. 27: Gleichskalierte anatomische Bilder des Oberschenkels einer Maus aufgenommen mit einer T_2 -RARE-Sequenz mit Turbofaktor 8. Die anatomischen Bilder wurden zur Definition des Messvoxels bzw. zur Lokalisierung der Sättigungsschichten verwendet.

In Kap. 5.1 sind die ^{31}P -Spektren von der Untersuchung am Quadriceps femoris des Mausoberschenkels gezeigt. Die dort gezeigten anatomischen Bilder dienen der Visualisierung des Messvolumens. Demzufolge ist ein Großteil der Anatomie abgedeckt, um die Definition der Sättigungsschichten anzudeuten. In Abb. 27 sind die identischen Schnitte ohne Sättigungsschichten gezeigt und so ist die Anatomie besser sichtbar.

Angaben zu den in-vivo Messungen

Alle Tätigkeiten, die den Umgang mit den Versuchstieren erforderten, wurden von Mitarbeitern der Core Facility Multimodale Kleintierbildung vorgenommen. Dies beinhaltete die Vorbereitung, Überwachung, Narkose und Nachsorge der Tiere. Die in-vivo MRT-Messungen wurden im Rahmen der Ausbildungsanzeige (LALLF M-V/TSD/7221.3-2-039/14) durchgeführt. Die Rolle von Hr. Lütgens beschränkte sich hierbei auf die Erstellung von Vorschlägen für eine Sequenzreihenfolge und Messparametern.