

Entwicklung, Realisierung und Vergleich neuer Verfahren zur funktionellen MR-Bildgebung

Zur Erlangung des akademischen Grades eines
DOKTORS DER NATURWISSENSCHAFTEN
von der Fakultät für Physik der Universität (TH)
Karlsruhe
genehmigte

DISSERTATION

von

Dipl. Phys. Martin Büchert
aus Zürich/Schweiz

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Mai 1997
Hauptreferent: Prof. Dr. E. Dormann
Korreferent: Prof. Dr. J. Hennig

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	MR-Bildgebung	3
2.1	Grundprinzip der Kernspinresonanz	3
2.2	Ortskodierung	5
2.3	Bildrekonstruktion	6
2.3.1	Schnelle Bildrekonstruktionsverfahren	6
2.3.2	Phasenkodierschemen	7
2.4	Fundamentale Methoden der Signalgenerierung	10
2.4.1	Spinecho	10
2.4.2	Gradientenecho	11
2.4.3	EPI	12
2.4.4	RARE	13
2.5	Kontrastmechanismen	16
2.5.1	Suszeptibilität	16
2.5.2	Fluß	17
2.5.3	Diffusion	18
2.5.4	Chemische Verschiebung	19
2.6	Kodierung funktioneller Parameter im MR-Signal	19
2.6.1	Fluß- und Diffusionsgewichtung	21
2.6.2	BOLD-Effekt - Suszeptibilität	22
2.7	Matrixformalismus	24
2.8	Aufnahmemodalitäten	29
2.8.1	Zeitreihen - Filmdarstellung	29
2.8.2	fMRI Experimente	29
3	Experimenteller Aufbau	33
3.1	MR-Tomographen	33
3.2	Auswerteprogramme	36

4	Methodische Entwicklungen und Implementationen	38
4.1	Die RARE-Sequenz	38
4.1.1	T_2 -Bestimmung	40
4.1.2	Amplituden- und Phasenkorrektur	41
4.1.3	Die hochauflösende RARE-Sequenz	43
4.2	Die flußsensitive RARE-Sequenz	43
4.3	Diffusionsgewichtete RARE-Sequenz	45
4.4	T_2^* -gewichtete RARE-Sequenz	46
5	Experimentelle Parametermessungen	49
5.1	Phantom- und Probandenstudien	49
5.1.1	Die RARE-Sequenz	49
5.1.2	T_2 -Bestimmung	53
5.1.3	Fluß	54
5.1.4	Diffusion	56
6	Messungen an Patienten	64
6.1	T_2 -gewichtete RARE-Bildgebung	64
6.1.1	Cholangio-Pankreatikographie	64
6.1.2	RARE-Myelographie und CSF-Flußmessung	67
6.2	Hochauflösende RARE-Bildgebung	70
6.3	Diffusionsgewichtete RARE-Bildgebung	71
7	Anwendung T_2^*-gewichteter Methoden für fMRI	73
7.1	RARE	73
7.2	Vergleich anderer Methoden	75
7.2.1	Studie zur Auslesebandbreite bei GE-Sequenzen für fMRI	75
7.2.2	EPI	80
7.2.3	Vergleichsstudie einer GE- und einer EPI-Methode für fMRI	81
7.3	Vergleich fMRI mit RARE, EPI und GE	86
8	Zusammenfassung	89
	Abbildungsverzeichnis	91
	Tabellenverzeichnis	92
	Literaturverzeichnis	95
A	Glossar	103

1. Einleitung

Neben den röntgenologischen Verfahren und der Ultraschall-Sonographie hat sich die Magnetresonanztomographie (MRT) in den letzten Jahren als bildgebende Diagnosemethode etabliert. Durch die vielfältigen Möglichkeiten der MR-Technik wurden neben bekannten, neue spezielle Anwendungsgebiete erschlossen. Als Ergänzung der reinen Bildgebung finden zunehmend sogenannte funktionelle Untersuchungen Anwendung. Dabei werden neben den anatomischen Gewebescharakteristika ausgewählte physiologische Parameter im MR-Signal kodiert und visuell dargestellt. Eine der interessantesten Möglichkeiten ist die Darstellung kortikaler¹ Aktivität während der Signalverarbeitung im menschlichen Gehirn. Dies ist die funktionelle Bildgebung im engeren Sinne. Funktionelle Methoden im weiteren Sinne stellen nicht nur eine Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten im klinischen Alltag dar, sondern sind auch wertvolles Handwerkszeug der klinischen Forschung. Darüberhinaus werden sie als nicht invasive Verfahren zur Aufklärung des funktionellen Zusammenspiels verschiedener anatomischer Strukturen in der Grundlagenforschung der Neurologie, Psychologie und anderer medizinischer Teildisziplinen eingesetzt.

Die MR-Bildgebung zu diagnostischen Zwecken ist inzwischen weit verbreitet. Die maximale Dauer einer Untersuchung hängt neben der Fragestellung ganz entscheidend von der Belastbarkeit des Patienten ab. Generell ist eine möglichst kurze Untersuchungszeit anzustreben. Dazu sind schnelle MR-Sequenzen unabdingbar. Die Verfügbarkeit von schnellen bildgebenden MR-Methoden erlaubt ferner die Akquisition einer größeren und damit aussagekräftigeren Datenmenge innerhalb der gleichen Untersuchungszeit konventioneller Methoden. Störende Bildartefakte, wie sie in konventionellen MR-Sequenzen durch unkontrollierbare Bewegungen, wie physiologischen Fluß

¹Wie in vielen anderen wissenschaftlichen Teilgebieten hat sich auch in der Kernspintomographie ein eigenes Fachvokabular entwickelt. Dominierend sind Begriffe der englischen Sprache, für die es teilweise keine oder nur unzureichende Entsprechungen im Deutschen gibt. Soweit möglich wurden deutsche Übersetzungen verwendet. Für verwendete Fachvokabeln und in der Kernspintomographie übliche Abkürzungen wurde im Anhang ein Glossar angelegt. Entsprechendes gilt für nicht allgemein bekannte medizinische Fachtermini.

oder Patienteneigenbewegungen verursacht werden, spielen für schnelle MR-Methoden eine sehr untergeordnete Rolle. Dadurch lassen sich ganz neue Anwendungsgebiete erschließen.

Das von Hennig entwickelte Prinzip der RARE-Bildgebung [Hennig, 86] ist eine solche schnelle Methode. Ziel dieser Arbeit war die Anpassung, Optimierung und Implementation der Einzelschuß-RARE Sequenz auf verschiedenen MR-Tomographen der neuesten Generation. Die Bandbreite umfaßt ein offenes Niederfeldsystem (0,29 T), ein weit verbreitetes Standardgerät (1 T) und ein leistungsfähiges System (1.5 T) am oberen Ende der Leistungsskala klinischer Systeme. Darauf aufbauend wurden verschiedene Varianten und Weiterentwicklungen der RARE-Methode ausgearbeitet, mit dem Ziel spezieller Anwendungen in der klinischen Routine und in der Forschung. Neben der reinen Bildgebung wurden mehrere funktionelle MR-Verfahren entwickelt und implementiert. In Zusammenarbeit mit den verschiedenen medizinischen Abteilungen der Universitätsklinik Freiburg wurden mit diesen Methoden Anwendungen in der Diagnostik entwickelt und am Patienten erprobt.

Die Messung von Gehirnaktivität mit MR-Methoden hat seit ihrer Einführung zu Beginn dieses Jahrzehnts eine rasche Entwicklung durchgemacht. Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine auf dem RARE-Prinzip basierende Sequenz implementiert. Die Leistungsfähigkeit zweier weiterer Methoden konnte erstmals in einer Untersuchung auf einem klinischen Routinegerät direkt miteinander verglichen werden.

Die Grundlagen der auf der Wechselwirkung von elektromagnetischen Wellen und Atomkernen beruhenden MR-Bildgebung werden in dieser Einleitung nachfolgenden Kapitel vorgestellt. Es werden die unterschiedlichen Mechanismen der Bildgenerierung und die physikalischen Prinzipien insbesondere der funktionellen Magnetresonanztomographie eingeführt. In Kapitel 3 wird der apparative Aufbau, mit dem die Experimente durchgeführt wurden und die zur Steuerung und Auswertung verwendeten Computerprogramme beschrieben. Die eigenen methodischen Entwicklungen und Implementationen dieser Verfahren werden in Kapitel 4 dargestellt. Es schließt sich in Kapitel 5 die Beschreibung der experimentellen Evaluation der Methoden in Phantom- und Probandenmessungen an. Der letzte Schritt in der Entwicklung einer diagnostischen Methode, die klinische Anwendung, wird in Kapitel 6 anhand einiger Beispiele aufgezeigt.

Das Thema von Kapitel 7 ist die Anwendung und der Vergleich verschiedener MR-Methoden zur Messung der Gehirnaktivität bei Stimulation. Es werden zwei Standardverfahren miteinander verglichen und einer in Kapitel 4 beschriebenen Methode gegenübergestellt.

Das abschließende 8. Kapitel faßt die verschiedenen Ergebnisse zusammen.

2. MR-Bildgebung

Die Magnetresonanztomographie ist im Gegensatz zu anderen Bildgebungsverfahren wie Röntgen, Computertomographie oder Ultraschall kein wellenoptisch abbildendes Verfahren. Vielmehr beruht die Signalgenerierung auf der physikalischen Eigenschaft eines nicht verschwindenden magnetischen Moments bestimmter Atomkerne und dem komplexen Zusammenspiel von Magnetfeldern und Hochfrequenzpulsen. Dabei wird der Kontrast der MR-Bilder durch zahlreiche unterschiedliche Faktoren beeinflusst. Dies ermöglicht ein breites Spektrum an sehr unterschiedlichen MR-Methoden, wie sie heute schon existieren. Die Entwicklung ist dabei noch nicht an einem Endpunkt angekommen.

Im folgenden sollen nur die für diese Arbeit wichtigsten Aspekte des Kernresonanzeffektes und der MR-Bildgebung eingeführt werden. Für detailliertere theoretische Betrachtungen und die ausführliche Beschreibung von inzwischen weit verbreiteten Methoden sei auf Standardpublikationen verwiesen [Abraham, 61][Stark, 92].

2.1 Grundprinzip der Kernspinresonanz

1895 sagte H.A.Lorentz die Aufspaltung von Emissions- und Absorptionslinien von Atomen in einem starken Magnetfeld voraus. Zeeman bestätigte dies bald darauf experimentell [Zeeman, 97]. Die Ergebnisse wurden 1924 mit Hilfe der Hypothese des Kernspins von Pauli richtig interpretiert [Pauli, 24]. 1938 gelang Rabi der Nachweis der Resonanzabsorption hochfrequenter Strahlung bei spintragenden Kernen im magnetischen Wechselfeld [Rabi, 38]. Die Eigenschaft Kernspin und seine Wechselwirkung mit elektromagnetischen Feldern war damit eingeführt.

Kernspinresonanz kann nur bei Kernen mit Spinquantenzahlen I ungleich Null beobachtet werden. Dazu gehören Protonen, die in der diagnostischen Magnetresonanztomographie aufgrund ihrer großen natürlichen Häufigkeit im menschlichen Körper die wichtigste Rolle spielen. Protonen besitzen einen intrinsischen Drehimpuls von $\hbar I$ oder einen Spin $I = 1/2$ und ein sich daraus

ergebendes magnetisches Dipolmoment $\vec{\mu} = \gamma\hbar\vec{I}$ ($\gamma = \mu_k g_l / \hbar$ Gyromagnetisches Verhältnis, μ_k Kernmagneton, g_l Kern-g-Faktor). In einem externen magnetischen Feld \vec{B} hat dieses Dipolmoment die potentielle Energie

$$H = -\vec{\mu}\vec{B}. \quad (2.1)$$

In der quantenmechanischen Beschreibung kann ein Teilchen seine Energie nicht kontinuierlich sondern nur in diskreten Schritten ändern. Diese Energieniveaus erhält man als Erwartungswerte von Operatoren, welche die klassischen physikalischen Größen ersetzen. Die Amplitude des Kernspins mit der Spinquantenzahl I hat die Eigenwerte des Operators I^2

$$\langle \mathbf{I}^2 \rangle = I(I + 1). \quad (2.2)$$

Die Komponente parallel zum Magnetfeld hat die Eigenwerte m des Operators I_z

$$\langle \mathbf{I}_z \rangle = m(-I \leq m \leq I). \quad (2.3)$$

Daraus folgen für einen Atomkern mit der Quantenzahl I in einem Magnetfeld $\vec{B} = (0, 0, B_z) = B_z$, $2I + 1$ diskrete Energiezustände

$$\langle \mathbf{H} \rangle = E_m = -\gamma\hbar B_z m. \quad (2.4)$$

Für Protonen mit $I=1/2$ sind dies 2 Energieniveaus. Findet ein Energieübergang statt, ist dies immer entweder mit der Emission oder Absorption eines Photons der Energie

$$\hbar\omega = E_{m-1} - E_m = \gamma\hbar B_z \quad (2.5)$$

verbunden.

In Materie ist statt eines einzelnen Atomkerns ein großes Ensemble zu betrachten. Die Besetzung der Energieniveaus aus Gleichung 2.4 wird durch die Boltzmannstatistik beschrieben :

$$N_{m-1}/N_m = e^{-\gamma\hbar B_z/kT}. \quad (2.6)$$

k ist die Boltzmannkonstante ($k = 1.38 \times 10^{-23}$ Ws/K). Daraus ergibt sich ein Überschuss an Spins, die parallel zu B_z ausgerichtet sind. In einem Magnetfeld von 1.5 T beträgt dieser Überschuss 0.002%. Die zugehörige makroskopische Magnetisierung des Spinensembles kann durch Superposition der individuellen magnetischen Momente berechnet werden :

$$M = \sum_i N_i \mu_i. \quad (2.7)$$

In einem äußeren Magnetfeld führt die Magnetisierung M eine Präzessionsbewegung mit der Frequenz $\omega_L = \gamma B$ (Larmorfrequenz) um die Achse, der durch B gegebenen Richtung durch. Magnetresonanz kann nur detektiert werden, wenn relativ zum äußeren Magnetfeld transversale Magnetisierung erzeugt wird. Nur sie ist zeitabhängig und kann nach dem Faradayschen Gesetz in einer Empfangsspule eine Spannung induzieren. Transversale Magnetisierung kann durch Einschalten eines kleinen synchron zu M rotierenden Hochfrequenzfeldes B_1 erzeugt werden. Ist die Richtung von B_1 senkrecht zu B_0 , so wird M aus seinem Grundzustand gedreht. Der Winkel α (Flipwinkel) dieser Rotation hängt von der Dauer τ und der Amplitude B_1 des Hochfrequenzpulses ab

$$\alpha = \gamma B_1 \tau. \quad (2.8)$$

Die Magnetisierung M kehrt nach einer endlichen Zeit in den ursprünglichen Grundzustand zurück. Die dabei induzierte Spannung ist die eigentliche Meßgröße der Magnetresonanztomographie [Bloch, 46/2]. Die von Bloch 1946 aufgestellten Bewegungsgleichungen [Bloch, 46] beschreiben die zeitliche Entwicklung von M . Dabei führte er die phänomenologischen Zeitkonstanten T_1 und T_2 ein.

T_1 beschreibt die Rückkehr der longitudinalen Magnetisierung in ihren Gleichgewichtszustand. Der ursächliche Prozeß ist die Wechselwirkung der Spins mit dem umgebenden Gitter und wird deshalb als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet. Die Interaktion der Spins untereinander, die Spin-Spin-Relaxation wird durch T_2 charakterisiert. Sie beschreibt die Aufhebung der Phasenkohärenz der Spins in der Ebene senkrecht zu B_0 durch lokale Magnetfeldfluktuationen, verursacht durch unterschiedliche mikroskopische Umgebungen. Die Folge ist der Zerfall der transversalen Magnetisierung. In der Realität wird der T_2 -Zerfall durch makroskopische Feldinhomogenitäten von B_0 noch verstärkt. Die Effekte werden zusammengefaßt und durch ein effektives T_2 , jetzt T_2^* genannt charakterisiert :

$$1/T_2^* = 1/T_2 + \gamma \Delta B_0. \quad (2.9)$$

2.2 Ortskodierung

Den verschiedenen Verfahren zur Ortskodierung liegt ein Grundprinzip zugrunde. Die Resonanzfrequenz ω der Kerne im Meßobjekt hängt von der magnetischen Feldstärke B_0 ab. Variiert das externe Feld mit dem Ort, so variiert auch die Resonanzfrequenz mit dem Ort :

$$\omega(\vec{r}, t) = \gamma \vec{B}(\vec{r}, t). \quad (2.10)$$

Umgekehrt bedeutet dies, daß eine bestimmte Resonanzfrequenz $\omega(\vec{r})$ mit Kenntnis des ortsvarianten Magnetfeldes $\vec{B}(\vec{r}, t)$ auf einen Ort \vec{r} im Meßobjekt abgebildet werden kann. Ein ortsvariantes Magnetfeld $\vec{B}(\vec{r}, t)$ wird durch Superposition des statischen Feldes B_0 mit Magnetfeldgradienten $\vec{G}(\vec{r}, t)$ erzeugt. Die Abbildung der (t, \vec{k}) - auf die (ω, \vec{r}) -Domäne geschieht durch die Fouriertransformation :

$$S(\vec{k}) = \int \int \int N(\vec{r}) e^{-i\vec{k}(t)\vec{r}} d^3r \quad (2.11)$$

mit

$$\vec{k}(t) = \gamma \int_0^t \vec{G}(\vec{r}, t') dt'. \quad (2.12)$$

$S(\vec{k})$ ist das gemessene Signal an der Position \vec{k} im Frequenzraum des Bildes oder im sogenannten k-Raum. $N(\vec{r})$ repräsentiert die durch die Relaxationszeiten gewichtete Protonenspindichte am Ort \vec{r} des Meßobjektes. Aus Gleichung 2.11 wird ersichtlich, daß sich durch geeignete Wahl von $\vec{G}(\vec{r}, t)$ jeder Punkt des k-Raumes abtasten läßt. In der bildgebenden Magnetresonanztomographie beschreibt $\vec{G}(\vec{r}, t)$ die ortskodierenden Gradienten. Im einzelnen sind dies die senkrecht aufeinanderstehenden Scheibenselektions-, Lese- und Phasenkodiergradienten.

2.3 Bildrekonstruktion

Die Verknüpfung von k-Raum und Bildraum wird durch Gleichung 2.11 beschrieben. Abbildung 2.1 zeigt die Repräsentation eines Datensatzes in beiden Domänen.

Da MR-Daten nur auf diskreten Punkten definiert sind, läßt sich die allgemeine Fouriertransformation (FT) durch die diskrete Fouriertransformation (DFT) und schließlich durch die schnelle FT (FFT, fast FT) ersetzen. Besonders effektiv wird die FFT für Datenmengen mit 2^N Datenpunkten. Daraus ergeben sich die in der MR-Bildgebung üblichen Matrizengrößen von 128^2 , 256^2 und 512^2 .

2.3.1 Schnelle Bildrekonstruktionsverfahren

Betrachtet man die Fouriertransformierte

$$F(y) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int f(x) e^{ixy} dx \quad (2.13)$$

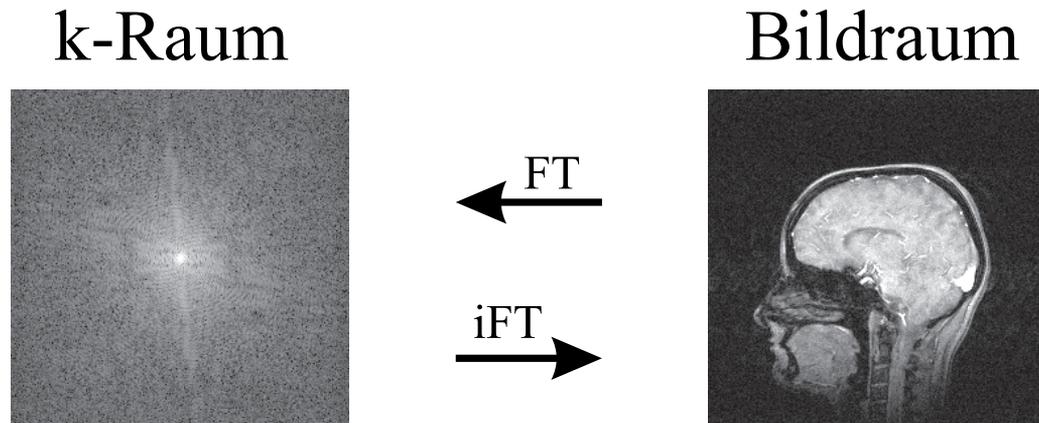


Abbildung 2.1: k-Raum - Bildraum

Die Verknüpfung des k-Raums, in dem die Meßsignale oder Rohdaten akquiriert werden, und des Bildraums, in dem dem menschlichen Auge die Bildinformation zugänglich gemacht wird.

einer Funktion $f(x)$ mit $Im(f(x)) = 0$, so ergibt sich

$$F(y) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int f(x) \cos(xy) dx - i \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int f(x) \sin(xy) dx \quad (2.14)$$

$$= R(y) + I(y) \quad (2.15)$$

mit $R(y) = Re(F(y))$ und $I(y) = Im(f(y))$.

Daraus folgt direkt die Symmetrieeigenschaft

$$R(y) + I(y) = R(-y) - I(-y). \quad (2.16)$$

Dies bedeutet, daß die Fouriertransformierte einer rein realen Funktion symmetrisch bezüglich des Realteils und antisymmetrisch bezüglich des Imaginärteils ist. Diese Symmetriebetrachtung ist die Grundlage des sogenannten Halffourierverfahrens. Die Hälfte des k-Raumes wird gemessen und die andere Hälfte entsprechend ergänzt. Auf diese Weise wird die Aufnahmezeit nahezu halbiert. Während die räumliche Auflösung gleich bleibt, wird das Signal-zu-Rausch Verhältnis um den Faktor $\sqrt{2}$ reduziert. Ein anderes Verfahren ist das sogenannte Zerofilling, welches jedoch einen Verlust an Auflösung zur Folge hat. Im folgenden wurde weitgehend das Halffourierverfahren verwendet.

2.3.2 Phasenkodierschemen

Die inneren Zeilen des k-Raums repräsentieren die niederen Frequenzen und damit die groben und flächigen Strukturen. Sie sind damit bestimmend für

den Gesamtkontrast des Bildes. In den äußeren Pixeln des Frequenzraumes sind dagegen die hohen Frequenzen lokalisiert. Sie enthalten überwiegend Information über Bilddetails wie z.B. Kanteninformationen. Die Reihenfolge der Abtastung des k -Raumes ist grundsätzlich nicht vorgegeben. Da die Komponenten des MR-Signals unterschiedlich schnell zerfallen, ist für Einzelschußmethoden der Weg, wie der k -Raum bei der Messung durchschritten wird, kontrastbeeinflussend. Das Zerfallen des Signals hat die Wirkung eines Tiefpaßfilters. Bei der zeilenweisen Abtastung, wie sie in der medizinischen Bildgebung vorwiegend benutzt wird, ist ein freier Parameter die Reihenfolge, in der die Zeilen akquiriert werden. Für die Standardbildgebung wird im allgemeinen ein lineares Phasenkodierschema benutzt. Hier kann durch die Lage des Phasenkodiernullpunktes die kontrastbestimmende Komponente des Signals ausgewählt werden. Der Phasenkodiernullpunkt ist die Stelle, an der der Phasenkodiergradient gerade den Wert Null hat. Das Prinzip ist in Abbildung 2.2 abgebildet.

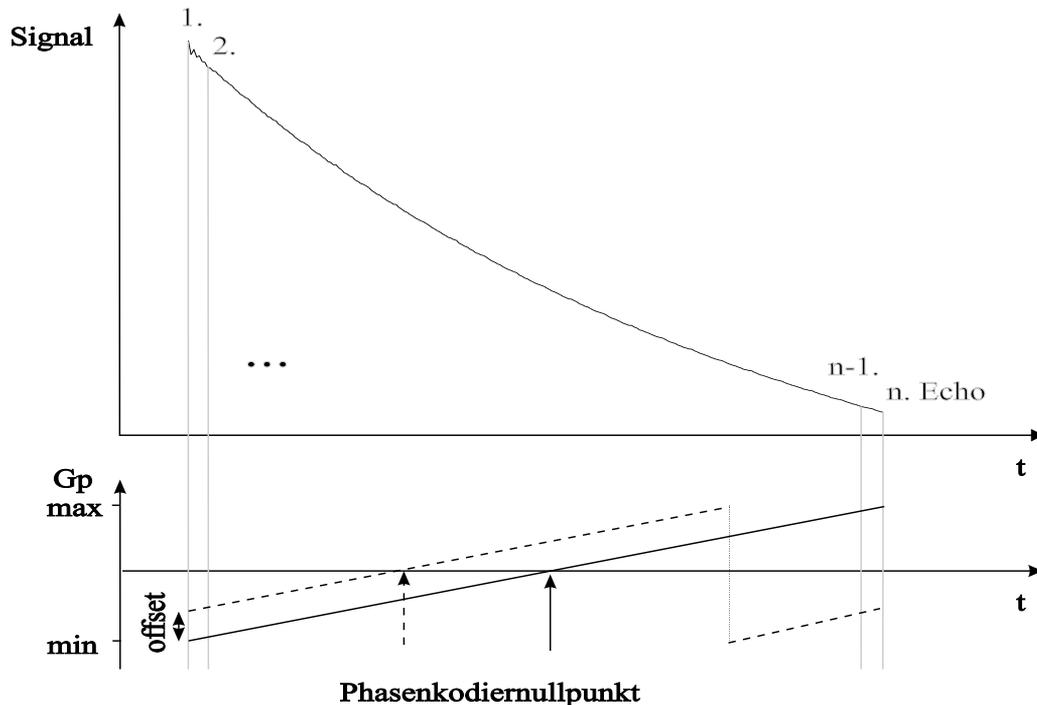


Abbildung 2.2: Der Phasenkodiernullpunkt

Der Phasenkodiernullpunkt und damit der Akquisitionszeitpunkt der zentralen k -Raumzeilen kann durch einen Gradientenoffset verschoben werden.

Ein alternierendes Phasenkodierschema, das sogenannte zentrierte Phasenkodierschema (Centered-phase-encoding, CPE) läßt sich, wie in Abbildung 2.3 dargestellt, aus der linearen Phasenkodierung ableiten. Der Zeitpunkt der Akquisition einer Zeile hängt dabei nur vom Abstand zum Zentrum des k -Raums ab.

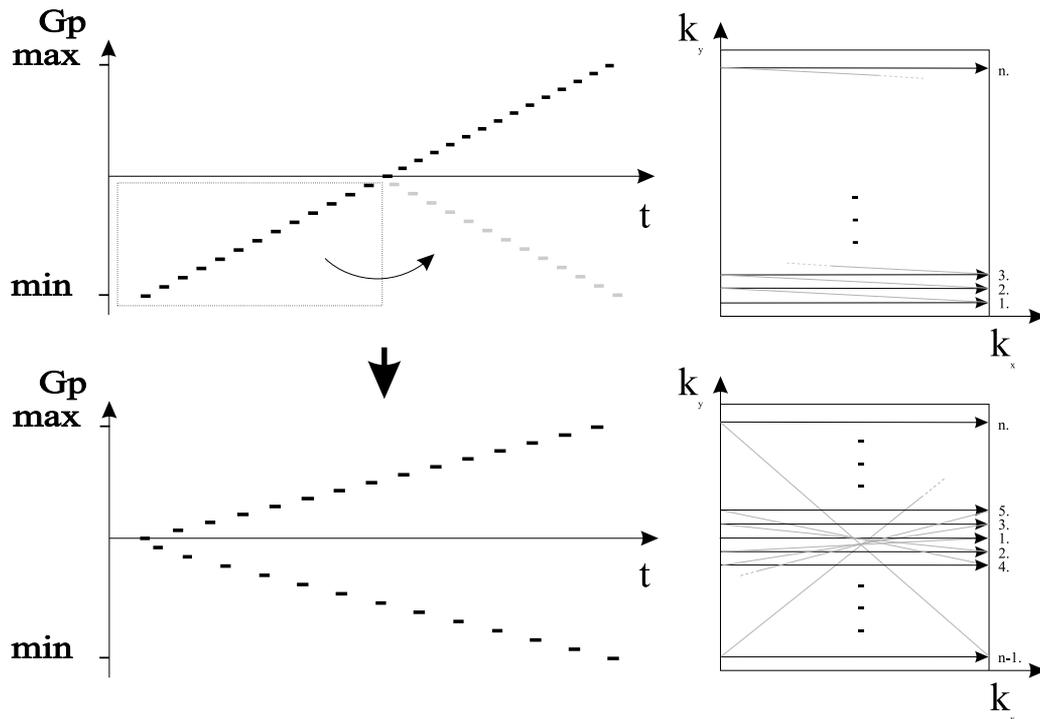


Abbildung 2.3: Zentriertes Phasenkodierschema

Aus dem oben dargestellten linearen Phasenkodierschema geht durch Spiegelung einer Hälfte und anschließender Verschachtelung mit der anderen Hälfte das sogenannte zentrierte Phasenkodierschema unten hervor.

Die ideale Bildgebungsmethode in Verbindung mit den in Kapitel 2.6 beschriebenen Spinpräparationsexperimenten sollte für sich genommen einen reinen Protonendichtekontrast ergeben. Die im folgenden verwendeten Einzelschuß-RARE-Sequenzen (Kapitel 2.4.4) zeigen mit einem konventionellen Phasenkodierschema einen stark T_2 -gewichteten Kontrast. Dieser Kontrast wird minimiert, indem die kleinsten Phasenkodiergradienten zu Beginn des Experimentes benutzt werden. Dies leistet das CPE-Schema. Es bietet ein maximales Signal-zu-Rausch Verhältnis bei minimalem T_2 -Kontrast, der sich entscheidend in Richtung von Geweben mit kürzeren T_2 -Zeiten verschieben

läßt. Der Nachteil ist, daß im k -Raum aufeinanderfolgende Zeilen im Vergleich zum linearen Schema einen zeitlich doppelt so großen Abstand haben. Dies verursacht eine doppelt so große Linienverbreiterung in Phasenkodierrichtung. Im Bild wird dies als typische Verschmierung in Phasenkodierrichtung sichtbar.

2.4 Fundamentale Methoden der Signalgenerierung

Bis zu diesem Punkt wurde die Anregung von Kernspins und die Rückkehr in ihren Gleichgewichtszustand beschrieben. Letzteres ist mit dem Aussenden und Zerfall eines Signals verbunden. Dies wird als freier Induktionszerfall (Free Induction Decay, kurz FID) bezeichnet. In Abbildung 2.4 sind die zwei Prinzipien dargestellt, um aus dem abfallenden Signal weitere Informationen über die gemessenen Proben zu erhalten. Dazu ist die Generierung eines Echos notwendig, das heißt die mit der Zeit dephasierten Spins müssen wieder in Kohärenz gebracht werden.

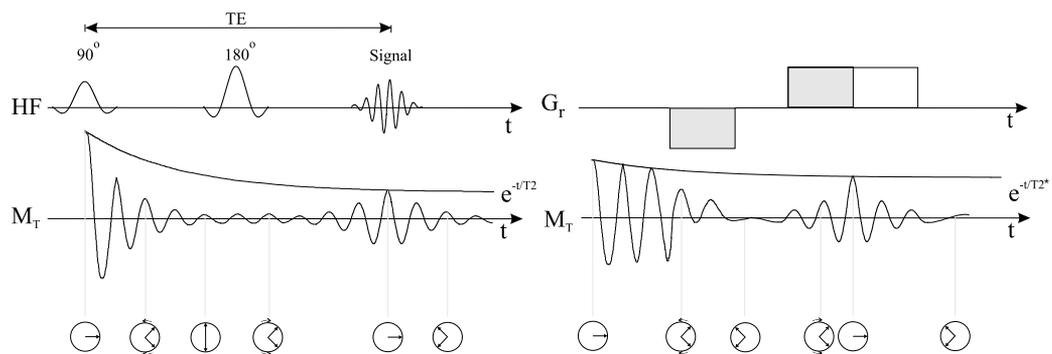


Abbildung 2.4: Spinecho (rechts) und Gradientenecho (links)

Oben ist das Prinzip der Echogenerierung mit Hochfrequenz- bzw. Magnetfeldgradientenpuls dargestellt. Die jeweilige Entwicklung der Spinphasen ist unten und die resultierende Magnetisierung in der Mitte abgebildet.

2.4.1 Spinecho

Ein 90° HF-Puls erzeugt transversale Magnetisierung. Durch einen 180° Refokussierungspuls nach der Zeit $TE/2$ werden die Phasen und die Präzessionsrichtungen der Kernspins invertiert. Zum Zeitpunkt TE , der Echozeit,

sind die Spins wieder in Phase. Ihre Signale überlagern sich konstruktiv zu einem Spinecho (SE). Diese Refokussierung kann mehrfach wiederholt werden, solange das Spinensemble den Grundzustand nicht wieder erreicht hat. Die Signalamplitude der Echos ist durch den T_2 -Zerfall

$$S(t) = S_0 e^{-TE/T_2} \quad (2.17)$$

beschrieben. Das Schema einer Spinechosequenz mit Gradienten zur Ortskodierung ist in Abbildung 2.5 aufgezeichnet. Für jede Zeile wird das Intervall TR mit dem entsprechenden Wert des Phasenkodiergradienten G_p wiederholt.

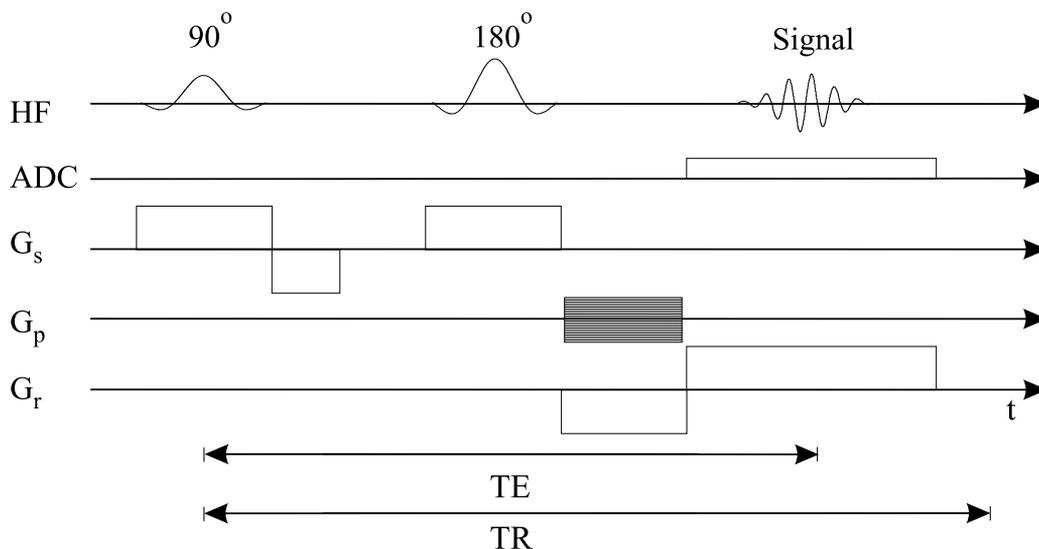


Abbildung 2.5: Zeitdiagramm einer Spinechosequenz

Es bezeichnen G_s den Scheibenselektionsgradienten, G_p den Phasenkodiergradienten, G_r den Auslesegradienten (engl. read), ADC das Datenakquisitionintervall und HF die Hochfrequenzpulse. TE ist die Echozeit und TR die Repetitionszeit.

2.4.2 Gradientenecho

Die zweite Methode besteht in der Generierung eines sogenannten Gradientenechos (GE). Nach der Anregung präzedieren die Spins unter Wirkung eines zusätzlichen Gradienten. Schließlich wird durch Gradienteninversion die Wirkung des Gradienten und damit die Präzessionsrichtung der Spins umgekehrt. Es entsteht zum Zeitpunkt TE , an dem die dephasierende Wirkung der

Gradienten sich aufhebt ein Signalecho. Gradientenechos kompensieren im Gegensatz zu Spinechos Feldinhomogenitäten und ähnliche Einflüsse nicht. Der Zerfall der Signalamplitude wird deshalb durch den T_2^* -Zerfall nach

$$S(t) = S_0 e^{-TE/T_2^*} \quad (2.18)$$

beschrieben. Abbildung 2.6 zeigt die Reihenfolge der Gradientenschaltungen für eine Gradientenechosequenz. Auch die GE-Sequenz ist in dieser Form eine Sequenz mit Mehrfachanregung, da für jede Zeile das Intervall TR mit dem entsprechenden Wert des Phasenkodiergradienten G_p wiederholt wird.

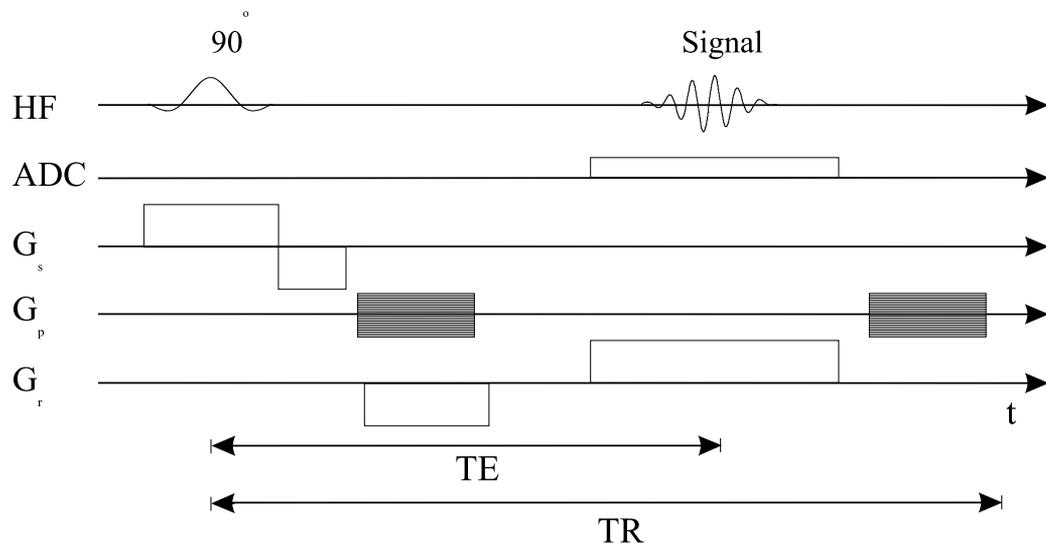


Abbildung 2.6: Zeitdiagramm einer Gradientenechosequenz

Der Phasengradient G_p wird nach der Datenaufnahme durch einen zweiten Gradienten gleicher Stärke und umgekehrtem Vorzeichen kompensiert.

2.4.3 EPI

Die oben beschriebenen Verfahren haben als Techniken mit mehreren Anregungen den Nachteil langer Meßzeiten. Die von Mansfield [Mansfield, 77] entwickelte Echo-Planar-Methode (EPI Echo-Planar-Imaging) verkürzt die Aufnahmezeiten dagegen drastisch. EPI ist das älteste der schnellen MR-Verfahren. Nach einer scheibenselektiven Anregung der Spins wird ohne weitere Anregung durch den oszillierenden Lesegradienten ein Zug von Gradientenechos generiert. Kurze starke Gradientenpulse, sogenannte Blips, bewegen

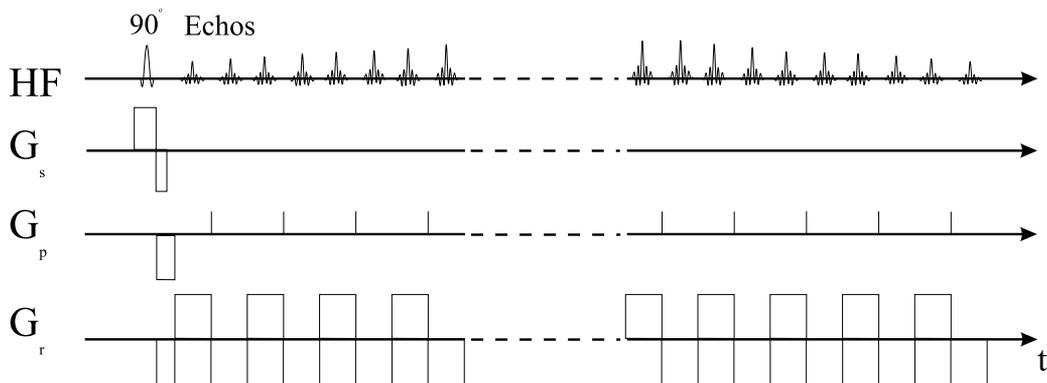


Abbildung 2.7: Gradientenecho EPI-Sequenz

Nach der Anregung wird durch den Lesegradienten eine Folge von Gradientenechos generiert. Kurz Gradientenpuls (Blips) in Phasenkodierrichtung sorgen für die räumliche Auflösung in der zweiten Richtung.

die k -Raumtrajektorie zwischen den Echos um jeweils eine Zeile weiter, wodurch der k -Raum komplett abgetastet wird. Da die zur Verfügung stehende Zeit durch den T_2^* -Zerfall des Signals begrenzt ist, muß dies sehr schnell geschehen ($\leq 120ms$). Daraus folgt, daß die technischen Anforderungen an die Stärke und die Schaltgeschwindigkeit des Gradientensystem um einiges höher sind als für Techniken mit mehreren Anregungen. Dies ist der Grund warum diese Technik bis vor kurzem speziellen, dafür gebauten Tomographen vorbehalten war. Eine Zwischenstufe, ursprünglich als hybrid bezeichnet, stellen Sequenzen dar, bei denen nach einer Anregung mehrere Echos, jedoch nicht das gesamte Bild, akquiriert wird. So kann eine 128×128 Matrix mit acht Anregungen und jeweils 16 Echos aufgenommen werden.

2.4.4 RARE

RARE (**R**apid **A**cquisition with **R**elaxation **E**nhancement) wurde 1984 von Hennig [Hennig, 84] entwickelt. Das Ziel war ursprünglich eine schnelle Lokalisierungsmethode und eine effiziente Methode zur Darstellung von Läsionen mit langem T_2 . Inzwischen hat sich ein sehr viel breiteres Anwendungsspektrum herauskristallisiert. Statt eines oszillierenden Lesegradienten wie bei EPI wird eine Folge von refokussierenden HF-Pulsen zur Echogenerierung

verwendet. Dies hat den Vorteil, daß die Lebensdauer der transversalen Ma-

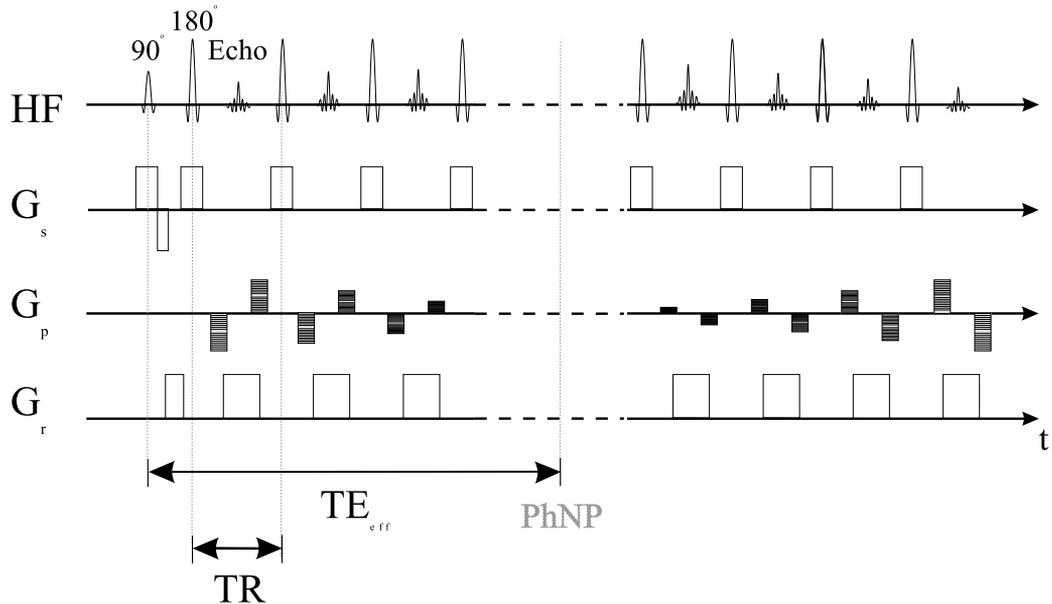


Abbildung 2.8: Einzelschuß-RARE-Sequenz

Nach der Anregung mit einem 90° Puls erfolgt in konsekutiv wiederholten TR -Intervallen die Datenakquisition. $PhNP$ bezeichnet die Lage des Phasenkodiernullpunktes und TE_{eff} die resultierende effektive Echozeit.

gnetisierung von T_2^* auf T_2 verlängert wird. Ein Nachteil ist die hohe Energiedeposition in der Probe. Die Ursache ist die Verwendung vieler aufeinanderfolgender HF-Pulse, deren Energie im Gewebe absorbiert wird.

Eine konventionelle Multiechosequenz benutzt einen 90° -Anregungspuls und eine Serie von 180° -Refokussierungspulsen. Die Realität muß ohne die aus der Theorie bekannten perfekten HF-Refokussierungspulse mit exaktem Flipwinkel von 180° über das gesamte Anregungsprofil auskommen. In der Folge wurde nach Auswegen gesucht, um die daraus entstehenden Ungenauigkeiten zu kompensieren. Es wurde das Carr-Purcell-Meiboom-Gill (CPMG) Schema [Carr, 54][Meiboom, 77] entwickelt, in dem alle Refokussierungspulse die gleiche Phase, orthogonal zur Phase des Anregungspulses haben. Ferner ist die zeitliche Abfolge so gewählt, daß die Zeit zwischen Anregung und erster Refokussierung genau halb so lange ist, wie die Zeit zwischen aufeinanderfolgenden Refokussierungspulsen. Generell lassen sich alle auftretenden Echos in zwei Gruppen aufteilen. Alle Echos generiert auf Echowegen, auf denen die Magnetisierung eine ungerade Anzahl an Refokussierungsperioden in der

transversalen Ebene verbracht hat, addieren sich kohärent zu einem Echo ungerader Parität. Analog bildet sich ein Echo gerader Parität. Für $\alpha = 180^\circ$ verschwindet eine Gruppe und nur reine Spinechos werden erzeugt. Für Refokussierungswinkel ungleich 180° findet eine Signalüberlagerung beider Gruppen statt. Es ist offensichtlich, daß neben den Relaxationskonstanten der Refokussierungswinkel α einen starken Einfluß auf die Signalamplitude hat. Diese Abhängigkeit ist in [Hennig, 91] ausführlich behandelt.

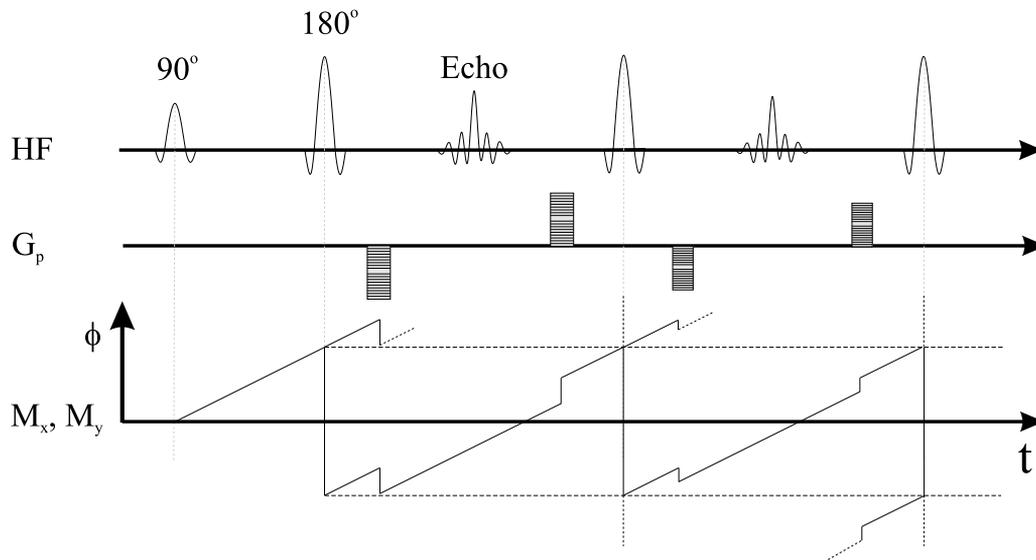


Abbildung 2.9: Kompensation des Phasenkodiergradienten

Der Phasenkodiergradient wird vor dem nachfolgenden Refokussierungspuls vollständig kompensiert. Es erfolgt die kohärente Überlagerung von direkten und stimulierten Echos.

Wird eine Multiechosequenz zur Bildgebung verwendet, muß die Wirkung zeitlich veränderlicher Gradientenfelder mit berücksichtigt werden. Es ergibt sich zur Erfüllung der CPMG-Bedingung neben der oben angegebenen Phasenbedingung noch folgende notwendige und hinreichende Bedingung für die Gradienten:

Die durch Gradienten verursachte Spindephasierung zwischen zwei aufeinanderfolgenden Refokussierungspulsen muß exakt doppelt so groß sein, wie die Dephasierung zwischen dem Anregungspuls und dem ersten Refokussierungspuls.

Für Gradienten in Scheiben- und Leserichtung ist die Bedingung leicht erfüllbar. Für den Phasenkodiergradienten mit unterschiedlichen Amplituden ist

die Bedingung erfüllt, wenn die Phasenkodiergradienten zwischen Refokussierungspuls und Signalauslese geschaltet werden und nach der Akquisition, noch vor dem nächsten Refokussierungspuls wieder kompensiert werden. Abbildung 2.9 zeigt die Kompensation des Phasenkodiergradienten im Phasenschema. Die RARE-Sequenz stellt die konsequente Verwirklichung der genannten Bedingungen dar. Die höhere Signalintensität, vor allem späterer Echos und die Erzeugung artefaktfreier Bilder, sind die wichtigsten sich gegenseitig bedingenden Vorteile dieser Sequenz.

Als RARE- oder Turbofaktor wird die Anzahl der ausgelesenen Echos nach einer Anregung bezeichnet. Während eine konventionelle Spinechosequenz mit einem Echo pro Anregungspuls den einen Extremfall darstellt, ist die Einzelschuß-RARE Sequenz, bei der nach nur einer Anregung alle benötigten Echos ausgelesen werden, der andere. Entsprechend zu EPI gibt es Zwischenstufen, bei denen nach einer Anregung mehrere Echos jedoch nicht das gesamte Bild akquiriert werden. Das Grundprinzip der RARE-Sequenz ist inzwischen unter mehreren verschiedenen Namen (Fast-Spin-Echo, Fast Acquisition Interleaved Spin Echo, Turbo-Spin-Echo) verbreitet.

2.5 Kontrastmechanismen

Die MR-Signalintensität ist abhängig von Gewebe-, Meß- und Geräteparametern. Ein gutes Signal-zu-Rausch-Verhältnis garantiert noch keine hohe Bildqualität. Gleich wichtig ist der Gewebekontrast. Das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis zweier Gewebetypen A und B ist definiert als

$$K/R = (S/R)_A - (S/R)_B. \quad (2.19)$$

Es ist eine Funktion der Pulssequenz, ihrer Parameter, der Gewebeparameter und physiologischer Vorgänge. Im Folgenden werden die grundsätzlichen Kontrastmechanismen und ihre Bedeutung für die Bildgebung vorgestellt.

2.5.1 Suszeptibilität

Die Magnetisierung \vec{M} ist proportional zum äußeren Magnetfeld \vec{B}_0

$$\vec{M} \propto \chi \vec{B}_0. \quad (2.20)$$

Die magnetische Suszeptibilität χ ist positiv für ferromagnetische und negativ für diamagnetische Stoffe. Als Folge der heterogenen Zusammensetzung der Meßobjekte in der MR-Tomographie folgt eine Ortsabhängigkeit der Suszeptibilität. Daraus können zwischen unterschiedlichen Geweben lokale Magnetfeldgradienten in der Größenordnung einiger ppm entstehen. Da

sie sich mit den Ortskodierungsgradienten untrennbar überlagern, führt dies zu räumlichen Fehlregistrationen. χ liegt für die meisten diamagnetischen Stoffe in der Größenordnung von -10^{-5} . Solche Bildartefakte treten daher in der Regel erst bei Feldstärken von $\vec{B}_0 > 1T$ signifikant in Erscheinung. Ein Beispiel wie Suszeptibilitätseffekte für die Bildgebung konstruktiv benutzt werden können, wird in Kapitel 2.6.2 anhand des BOLD-Effektes gegeben.

2.5.2 Fluß

Der signalmindernde Einfluß von sich bewegenden Spins wurde schon in den Anfängen der Magnetresonanzforschung erkannt [Hahn, 50]. Der Präzessionswinkel der transversalen Magnetisierung angeregter Spins ist von ω abhängig

$$\phi = \int_0^t \omega dt = \int_0^t \gamma B_0 dt = \phi_0. \quad (2.21)$$

Wird B_0 durch Gradientenfelder $G(r)$ überlagert und damit ortsabhängig, so gilt

$$\phi = \int_0^t (\gamma B_0 + \gamma G(r)r) dt = \phi_0 + \Delta\phi(G(r), t). \quad (2.22)$$

$\Delta\phi(G(r), t)$ ist die zusätzlich auftretende Phase und ist von der Gradientenstärke am jeweiligen Ort und der Wirkdauer abhängig. Die Phase der transversalen Magnetisierung von sich mit der Geschwindigkeit v bewegenden Spins ist im Vergleich zu statischen verschoben. Diese Phasenverschiebung kann in erster Näherung durch Einsetzen von $r = vt$ in Gleichung 2.22 berechnet werden

$$\Delta\phi = \gamma \int_0^t v(t)tG(t)dt. \quad (2.23)$$

Keine zusätzliche Dephasierung findet für $v = 0$, für $G = 0$ statt oder falls die Richtung von v und G senkrecht aufeinander stehen. In diesen Fällen besteht der Effekt nur in einer einfachen Phasenverschiebung und wirkt sich nicht auf die Signalamplitude aus.

Gehen wir von idealisiertem laminarem Fluß (CSF-Fluß, Blutfluß) aus, gilt Gleichung 2.23. Die fließenden Spins bewegen sich mit gleichbleibender und gleichgerichteter Geschwindigkeit. Durch geeigneten Einsatz von Gradienten können deshalb Signaldephasierungen kompensiert oder zur Messung des Flusses verstärkt werden.

Die beschriebenen Phaseneffekte sind Grundlage mehrerer MR-Techniken zur qualitativen und quantitativen Messung von Fluß und anderen physiologischen Bewegungsvorgängen. Es seien Phasenkontrast [Moran, 82], Fast-Fourier-Flow [Hennig, 88/3] und Interferenzmethoden [Hennig, 90] als Beispiele genannt.

2.5.3 Diffusion

Als Ergebnis mikroskopischer zufälliger translatorischer Bewegungen einzelner Teilchen, Wärmebewegung oder Brownsche Molekularbewegung genannt, finden in vielen Körpern Diffusionsprozesse statt. Dies trifft auch für biologische Systeme wie den menschlichen Organismus zu.

Da Diffusion wie Fluß auf der Bewegung von Teilchen beruht, ist das Signal dem selben Mechanismus unterworfen. Gleichung 2.23 gilt entsprechend. Allerdings handelt es sich bei Diffusionsprozessen um sehr viel geringere Geschwindigkeiten als bei den bereits beschriebenen Flußprozessen. Auch bewegen sich die Spins im Gegensatz zu laminarem Fluß unabhängig voneinander mit verschiedenen Richtungen und Geschwindigkeiten. Die Phasen der Spins sind in diesem Fall unterschiedlich und interferieren destruktiv miteinander. Tragen nur Diffusion und Mikrozirkulation zu diesem Effekt bei, ist der Mittelwert der Dephasierung gleich Null. Die Folge der Wechselwirkung ist ein Signalverlust.

Diese zusätzliche Signalabschwächung wurde von Carr und Purcell [Carr, 54] für den Fall eines linearen Diffusionsgradienten untersucht. Verallgemeinert ergibt sich

$$S = S_0 e^{-bD}. \quad (2.24)$$

S_0 ist die Signalstärke ohne Diffusionsgradient, D der materialabhängige Diffusionskoeffizient. Im Faktor

$$b = \int_0^{TE} \mathbf{k}^2(t) dt \quad \text{mit} \quad \mathbf{k}(t) = \int_0^t \mathbf{G}(t') dt', \quad (2.25)$$

der Diffusionsgewichtung ist die Abhängigkeit von der Stärke, Dauer und Reihenfolge der Gradientenpulse zusammengefaßt. Gleichung 2.24 zeigt, daß Diffusionsdämpfung bei der Verwendung von Gradientenpulsen unvermeidlich ist. Die Größenordnung des Effektes bei den üblichen MR-Methoden ist jedoch durch die verwendeten geringen Gradientenstärken und -dauern im Allgemeinen vernachlässigbar. Die Verstärkung des Effektes zur gezielten Untersuchung von Diffusionsprozessen ist Gegenstand des Abschnittes 2.6.1.

2.5.4 Chemische Verschiebung

Die Resonanzfrequenz eines Kernspins hängt nach Gleichung 2.10 von der Stärke des Magnetfeldes, in dem er sich befindet, ab. Das Magnetfeld setzt sich aus dem Hauptmagnetfeld und überlagerten Gradientenfeldern zusammen. Das effektiv wirksame Magnetfeld im Atomkern ist zusätzlich von der magnetischen Abschirmung der Moleküle durch ihre Elektronenorbitale beeinflusst. Diese sind, je nach Molekül, in dem das Atom eingebaut ist, unterschiedlich. Der Effekt äußert sich in unterschiedlichen Resonanzfrequenzen einzelner Metaboliten eines Isotops. Er überlagert sich mit den Phasenunterschieden der Ortskodierung. Das Ergebnis ist ein MR-Bild, bestehend aus Überlagerungen verschiedener, leicht gegeneinander verschobener Metabolitenbilder.

In der MR-Bildgebung ist allein die chemische Verschiebung von Wasser und Fett von Bedeutung. Andere Metabolite sind wegen ihrer geringen Konzentration vernachlässigbar. Der Frequenzabstand zwischen Wasser- und Fettsignal beträgt 145 Hz bei 1 T und 225 Hz bei 1.5 T Hauptfeldstärke. Daraus können sich abhängig von der verwendeten Sequenz räumliche Dislokationen, sogenannte chemische Verschiebungsartefakte (Chemical Shift Artefakte), von bis zu einigen Pixeln ergeben. Die richtige Interpretation der Bilder wird dadurch erschwert oder gar unmöglich.

Diese Artefakte lassen sich durch Erhöhen der Auslesebandbreite reduzieren. Da sich dadurch aber auch das Rauschen erhöht, ist dies nur bis zu einem gewissen Grad sinnvoll. In Abschnitt 7.2.1 wird dies anhand einer Gradientenechosequenz untersucht. Eine andere Methode zur Unterdrückung chemischer Verschiebungsartefakte ist die selektive Anregung und Sättigung des Fett- oder Wassersignals durch frequenzselektive HF-Pulse.

2.6 Kodierung funktioneller Parameter im MR-Signal

In Abschnitt 2.5 wurde gezeigt, daß neben den eigentlichen Gewebeeigenschaften wie Protonenspindichte und den Relaxationszeiten auch physiologische Vorgänge Einfluß auf die MR-Signalintensität haben. In der konventionellen MR-Bildgebung sind diese zusätzlichen Einflüsse unerwünscht, da sie zu Bildartefakten führen, wodurch die Bildinterpretation erschwert und/oder verfälscht wird. Es wurden deshalb Methoden zur Unterdrückung oder Kompensation dieser Effekte entwickelt.

Die Möglichkeit diese Effekte in den Dienst der Messung ihnen zugrundeliegender physiologischer Mechanismen zu stellen, erweiterte die Rolle der

MR-Bildgebung in den letzten Jahren entscheidend. Es wurde der Begriff der funktionellen MR-Bildgebung geprägt. Darunter ist in weiterem Sinne jegliche Bildgebung, die physiologische Vorgänge mittels MR-Bildgebung darstellt, zu verstehen. In den letzten Jahren wurde der Begriff im speziellen für der Abbildung kortikaler Funktionen verwendet und ist unter der englischen Abkürzung fMRI (functional Magnetic Resonance Imaging) bekannt.

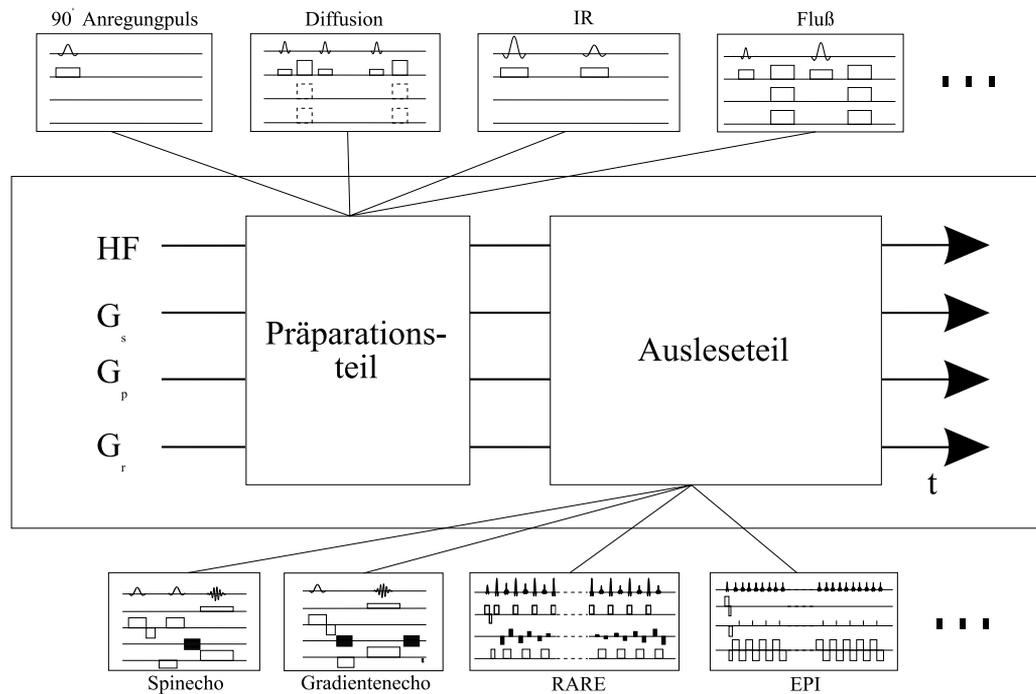


Abbildung 2.10: Verallgemeinertes Spinpräparationsexperiment
Eine MR-Pulssequenz als Kombination von Spinpräparations- und Ausleseteil.

Haase demonstrierte das Prinzip der Spinpräparation erstmals an GE-Sequenzen [Haase, 90]. Verallgemeinert läßt sich eine MR-Sequenz aus einem Präparationsexperiment und dem eigentlichen Akquisitionsteil bestehend ansehen. Abbildung 2.10 zeigt wie sich auf diese Weise vergleichbar einem Baukastensystem aus einem Spinpräparationsteil und der eigentlichen Meßsequenz eine MR-Sequenz aufbauen läßt. Im einfachsten Fall besteht die Präparation nur aus einem 90° Anregungspuls. Es werden im folgenden Präparationsexperimente für diffusions-, fluß- und perfusionsensitive Sequenzen beschrieben.

2.6.1 Fluß- und Diffusionsgewichtung

Gleichung 2.24 gibt die diffusionsbedingte Abschwächung eines MR-Signals an. Ein während der Echozeit TE anliegender konstanter Gradient der Stärke G ergibt für eine Spinechosequenz

$$b = 1/12\gamma^2 G^2 TE^3. \quad (2.26)$$

Einen großen Fortschritt stellt die von Stejskal [Stejskal, 65/2] und Tanner [Stejskal, 65] eingeführte Methode mit gepulsten Gradienten dar. Sie ersetzen den konstanten Gradienten durch zwei gleichförmige Diffusionsgradienten vor und nach dem Refokussierungspuls. Die Wirkungen der Gradienten auf statische Spins kompensieren sich gegenseitig; Sie sind transparent. Für bewegte Spins ergibt sich wie in Abbildung 2.11 dargestellt eine Nettophasenverschiebung ungleich Null. Sie läßt sich mit der Gleichung 2.23 berechnen. Für die Stejskal-Tanner Sequenz ist der b-Wert

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3). \quad (2.27)$$

δ ist die Gradientendauer und Δ der Abstand der beiden Diffusionsgradienten. Abbildung 2.12 zeigt die Größen des flußsensitiven Präparationsexperimentes. Eingesetzt in Gleichung 2.24 errechnet sich die Signalamplitude zu

$$S = S_0 \times e^{-\gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) D}. \quad (2.28)$$

Werden die Diffusionsgradienten statt in alle drei Raumrichtungen nur in einer geschaltet, so läßt sich selektiv eines der Diagonalelemente des Diffusionstensors messen. Mit solchen Sequenzen läßt sich anisotrope Diffusion, wie sie in den Myelinfasern der weißen Gehirnmasse vorkommt, nachweisen.

Wird die Gradientenstärke sehr viel kleiner gewählt und damit die Bewegungsempfindlichkeit an die Geschwindigkeit des Blutflusses oder des CSF-Flusses angepaßt, kann diese Methode direkt zur Flußmessung verwendet werden.

Die maximale Amplitude der Gradienten ist durch technische Gegebenheiten limitiert. Sollen hohe b-Faktoren und damit eine starke Diffusionsgewichtung erreicht werden, muß die Dauer δ der Diffusionsgradienten erhöht

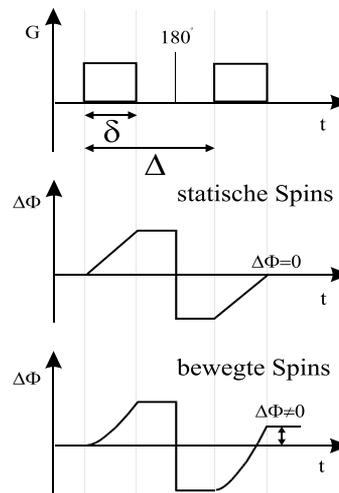


Abbildung 2.11:

werden. Für Multiecho-Sequenzen ist das eine praktikable Vorgehensweise. Für Einzelschuß-Sequenzen liegen die resultierenden langen effektiven Echozeiten in einem Bereich, in dem das Signal schon signifikant zerfallen ist. Das erreichbare Signal-zu-Rausch Verhältnis ist sehr beschränkt.

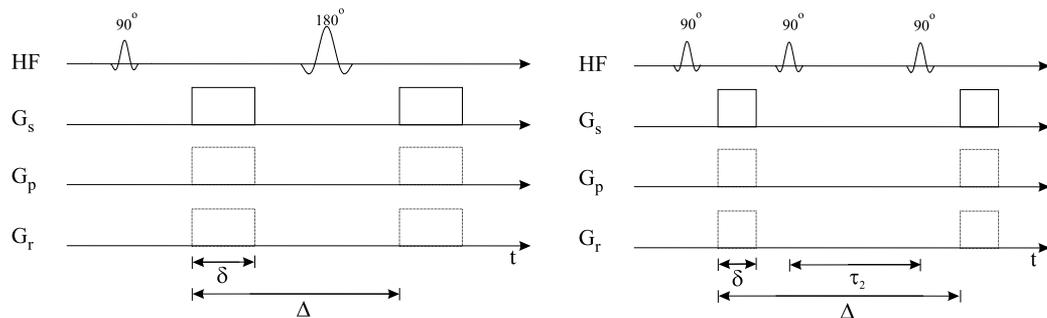


Abbildung 2.12: Bewegungssensitive Präparationsexperimente

Während links die Signalerzeugung auf den Spinechopfaden beruht, sind es rechts die stimulierten Echos, welche durch Spoilergradienten im Ausleseteil selektiert werden können, die das Signal bilden.

Schon Hahn [Hahn, 50] zeigte, daß bei der Verwendung von drei HF-Pulsen neben dem Spinecho auch ein, von ihm sogenanntes stimuliertes Echo entsteht. Das Bemerkenswerte am stimulierten Echo ist die zeitliche Entwicklung der dazu beitragenden Magnetisierung. Am Ende des zweiten 90° Pulses wird die Hälfte der transversalen Magnetisierung in longitudinale Magnetisierung überführt. Während des τ_2 -Abschnittes unterliegt diese Magnetisierung der T_1 und nicht wie das Spinecho der T_2 Relaxation. Da in biologischem Gewebe T_1 normalerweise sehr viel länger als T_2 ist, können mit dieser Methode auch noch bei hohen effektiven Echozeiten gute S/N Verhältnisse erreicht werden. Besonders wichtig ist dies für Substanzen mit kurzem T_2 .

Tanner benutzte das stimulierte Echo erstmals für MR-Diffusionsmessungen [Tanner, 70]. Abbildung 2.12 zeigt rechts das Diffusionspräparationsexperiment mit stimuliertem Echo. Die Gleichungen 2.27 und 2.28 haben auch für diese Sequenz Gültigkeit. Zusätzliche Spoilergradienten unterdrücken einzelne Echowege.

2.6.2 BOLD-Effekt - Suszeptibilität

Die Suszeptibilitäten von deoxygeniertem und oxygeniertem Blut haben verschiedene Vorzeichen. Entsprechend der dadurch verursachten und in Abbildung 2.13 dargestellten lokalen Feldgradienten dephasieren in der Umgebung

von deoxygeniertem Blut die Spins schneller, als in der Umgebung von oxy-

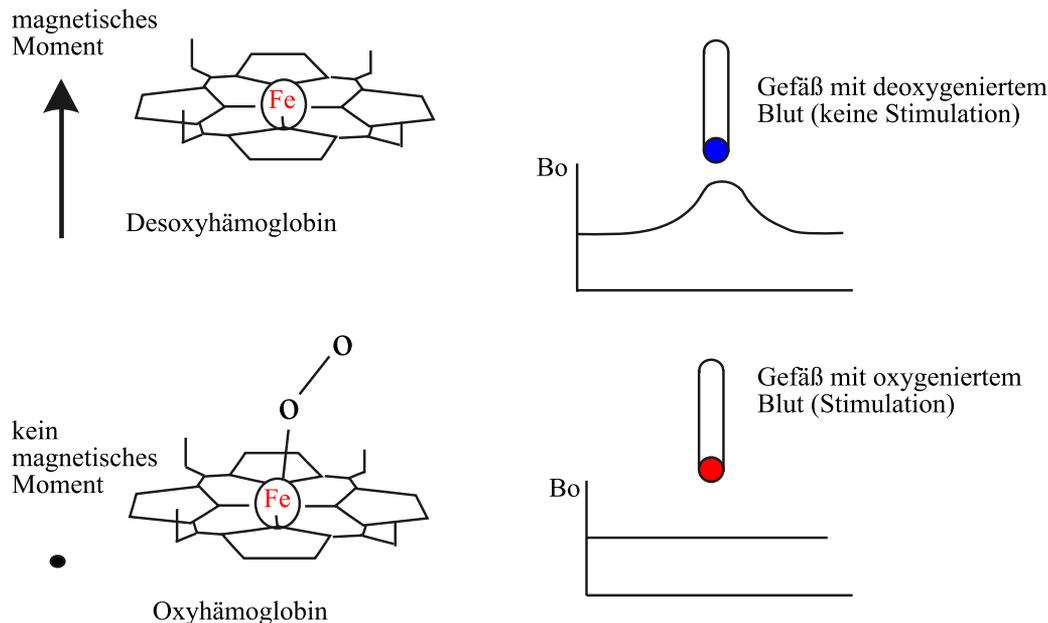


Abbildung 2.13: Magnetische Eigenschaften des Hämoglobins

Links ist die Bindung des Sauerstoffs an den Eisenkern des Hämoglobins und rechts die Auswirkung der dadurch veränderten magnetischen Eigenschaften dargestellt. Die Suszeptibilität von Oxyhämoglobin ist kleiner Null ($\chi < 0$), die von Deoxyhämoglobin größer Null ($\chi > 0$).

geniertem Blut. Kortikale Aktivität ist mit einem gesteigerten Energieverbrauch verbunden. Die Energieversorgung der Nervenzellen geschieht über Sauerstoff verbrauchende Stoffwechselprozesse (Glykolyse) in den Mitochondrien der Zellen. Der Sauerstoffnachschub findet über das Blut statt. Der an den Eisenkernen des Hämoglobins gebundene Sauerstoff wird abgespalten. Um die Energieversorgung sicherzustellen, geht eine kortikale Aktivierung mit einer Hyperperfusion einher. Der Blutsauerstoffgehalt und damit die magnetischen Eigenschaften sind durch ein komplexes dynamisches Zusammenspiel zwischen Hyperperfusion und Sauerstoffverbrauch bestimmt. Die sich dadurch ergebenden unterschiedlichen Bildkontraste wurden erstmals von Ogawa [Ogawa, 90] beschrieben und BOLD-Kontrast (blood oxygen level dependent contrast) genannt. Trotz der rasanten Entwicklung der darauf aufbauenden funktionellen Bildgebung in den letzten Jahren sind immer noch biochemische Details des Effektes unklar oder umstritten. Der Nachweis des

BOLD-Effektes mit MR-Methoden ist mit suszeptibilitätssensitiven Sequenzen möglich.

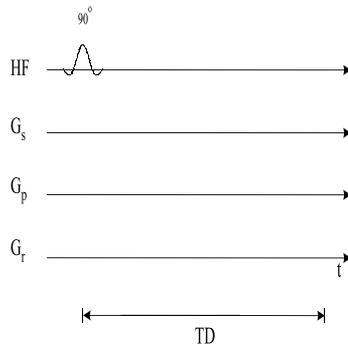


Abbildung 2.14:

Wie in Kapitel 2.5.1 beschrieben führen die in Abbildung 2.13 gezeigten lokalen Magnetfeldgradienten zu chemischen Verschiebungseffekten. Durch lokale Störung des Magnetfeldes resultieren unterschiedliche Larmorfrequenzen. Die Kohärenz der Spins geht verloren, sie dephasieren. Es ergibt sich eine Verkürzung der T_2^* -Relaxationszeit. MR-Techniken, die diesen dynamischen Suszeptibilitätseffekt nicht kompensieren können, zeigen in den entsprechenden Bereichen des Bildes Signalminderungen oder Auslöschungen.

Dazu gehören Gradientenechosequenzen. Sie zeigen aufgrund der Signalgenerierung eine inhärente Suszeptibilitätsgewichtung. Gradientenechosequenzen können mit Echozeiten in der Größenordnung von T_2^* -Zeiten des Gehirnparenchyms direkt für funktionelle Experimente verwendet werden. Im Gegensatz dazu sind Spinechosequenzen nicht empfindlich für Suszeptibilitätsgradienten, da durch Bildung des Spinechos die beschriebenen feldabhängigen Spindephasierungen kompensiert werden. Abbildung 2.14 zeigt ein Spinpräparationsexperiment durch das auch diese suszeptibilitätsgewichtet werden können. Durch ein um TD verlängertes Intervall zwischen dem Anregungsimpuls und dem Refokussierungsimpuls erfolgt die Akquisition des Signals nicht im Echomaximum, sondern bei $2TE - T_2^*$ auf der ansteigenden Flanke des Spinechos. Auf diese Weise kann, wie in Abschnitt 6.1 gezeigt wird, eine Einzelschuß-RARE Sequenz suszeptibilitätsgewichtet und für fMRI Messungen benutzt werden.

2.7 Matrixformalismus

In der MR-Spektroskopie wird zur Beschreibung der zeitlichen Entwicklung eines Spinensembles, repräsentiert durch einen resultierenden Gesamtspin, meist die Blochsche Gleichung angewendet. Dies ist für ein bildgebendes MR-Experiment jedoch keine angemessene Beschreibung, da sich das Spinsystem nahezu während der gesamten Dauer des Experimentes und vorallem zum Zeitpunkt der Refokussierungspulse in einem Zustand vollständiger Dephasierung befindet. Eine kurze temporäre Kohärenz ist nur zum Echozeitpunkt gegeben. Die Beschreibung eines dephasierten Spinensembles mittels einer Vektorenschar wird schnell unanschaulich und numerisch

nicht mehr handhabbar. Die Entwicklung des Matrix- oder Extended-Phase-Graph-Formalismus [Crawley, 50] [Woessner, 61] [Hennig, 91] [Hennig, 91/2] ermöglicht die genaue Berechnung der Gesamtmagnetisierung einer Mehrpulssequenz. Ferner ist damit die Möglichkeit einer qualitativen Darstellung der zeitlichen Entwicklung des Spinsystems gegeben.

Der Effekt eines HF-Pulses der Phase x auf die reine Magnetisierung von M_x , M_y und M_z kann als einfache Rotation um die x -Achse mit dem Flipwinkel α behandelt werden. Die Magnetisierungen M_x^+ , M_y^+ und M_z^+ direkt nach dem HF-Puls sind gegeben durch

$$M_x^+ = M_x \quad (2.29)$$

$$M_y^+ = M_y \cos(\alpha) - M_z \sin(\alpha) \quad (2.30)$$

und

$$M_z^+ = M_y \sin(\alpha) + M_z \cos(\alpha). \quad (2.31)$$

Definieren wir nun die komplexe und die dazu komplex konjugierte Magnetisierung F und F^*

$$F = M_x + iM_y \quad (2.32)$$

$$F^* = M_x - iM_y, \quad (2.33)$$

so ergibt sich durch formale Substitutionen und einfache trigonometrische Umformungen aus den Gleichungen (2.29) bis (2.31)

$$F^+ = F \cos^2(\alpha/2) + F^* \sin^2(\alpha/2) - iM_z \sin(\alpha) \quad (2.34)$$

und

$$M_z^+ = M_z \cos(\alpha) - 1/2 \times i(F - F^*) \sin(\alpha). \quad (2.35)$$

Für ein Mehrpulsexperiment, wie in Abbildung 2.15 dargestellt, nennen wir F kurz vor dem HF-Puls F_1 . Zu diesem Zeitpunkt ist die Population in F_1 gleich 1, die vektorielle Summe der Magnetisierungen jedoch gleich Null. Direkt nach dem HF-Pulse ist $F_1 = \sin(\alpha)$ oder für einen 90° Puls gleich 1. Da F_1^* der komplex konjugierte Vektor zu F_1 ist, läßt er sich aus diesem durch Inversion der y -Komponenten der einzelnen Vektoren gewinnen. Diese Transformation wird durch einen 180° Refokussierungspuls bewirkt. Ganz allgemein bewirkt, wie im erweiterten Phasendiagramm zu sehen ist,

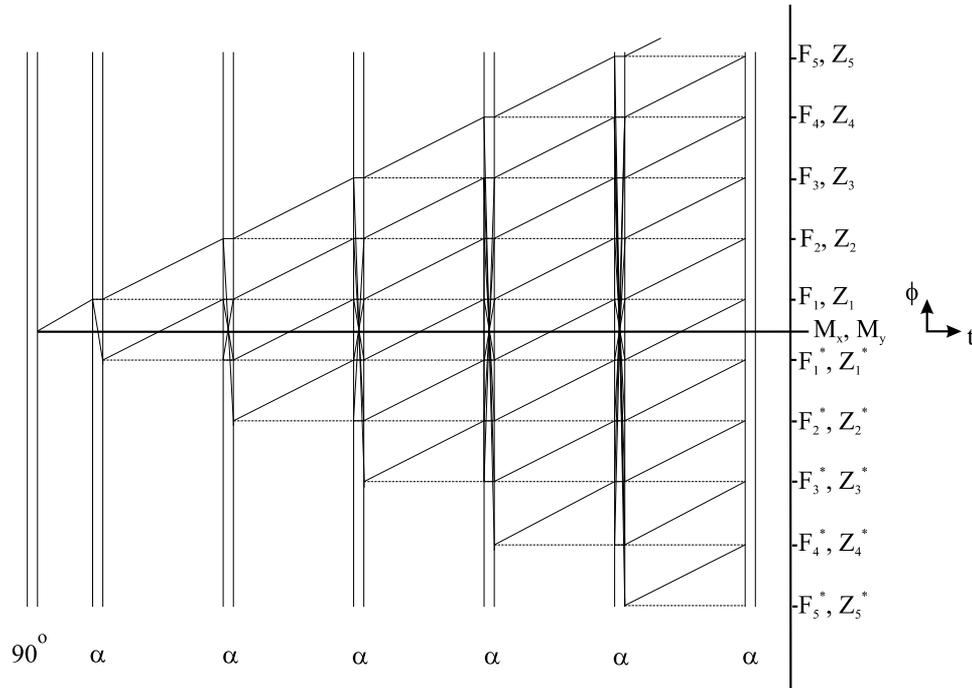


Abbildung 2.15: Erweitertes Phasendiagramm

Es repräsentiert die zeitliche Entwicklung eines Spinsystems während eines Multiechoexperimentes mit beliebigem Flipwinkel α . Die gestrichelten Linien sind die Entwicklungswege der longitudinalen z -Magnetisierungen. Ein MR-Signal wird nur zwischen den HF-Pulsen an den Schnittpunkten mit der horizontalen Grundlinie erzeugt.

ein HF-Puls die Aufspaltung bereits existierender Magnetisierung in drei weiterführende Pfade. Diese Kohärenzpfade sind ein Teil unberührter transversaler Magnetisierung, ein invertierter Anteil und ein Teil longitudinaler Magnetisierung. Daneben erzeugt jeder HF-Puls, also auch ein Refokussierungspuls neue transversale Magnetisierung. Die Nomenklatur für die generierte z -Magnetisierung ist entsprechend Z_1 und Z_1^* . Sie führen im weiteren Verlauf des Experimentes zu stimulierten Echos, wie in Abbildung 2.16b dargestellt. Die weitere Entwicklung des Spinsystems führt zu Zuständen F_n, F_n^*, Z_n, Z_n^* , die sich aus den Gleichungen (2.29) bis (2.33) zu

$$F_n = \int_{\omega-\Delta\omega}^{\omega+\Delta\omega} (M_x \cos(\omega \times t_{en}) + M_y \sin(\omega \times t_{en})) d\omega \quad (2.36)$$

Für ein beliebiges n verknüpft $(T_1)_n$ die vier möglichen Zustände F_n, F_n^*, Z_n und Z_n^* vor und nach einem HF-Pulse mit dem Flipwinkel α

$$T_1 = \begin{bmatrix} \cos^2\alpha/2 & \sin^2\alpha/2 & \sin\alpha & 0 \\ \sin^2\alpha/2 & \cos^2\alpha/2 & 0 & \sin\alpha \\ 1/2\sin\alpha & -1/2\sin\alpha & \cos\alpha & 0 \\ -1/2\sin\alpha & 1/2\sin\alpha & 0 & \cos\alpha \end{bmatrix}.$$

Die Transformationsregeln gelten so, daß

- für alle n alle F_n zu F_{n+1} und
- für alle $n > 1$ alle F_n^* zu F_{n-1}^* werden,
- F_1^* zu F_1 wird und
- alle Z_n und Z_n^* unverändert bleiben.

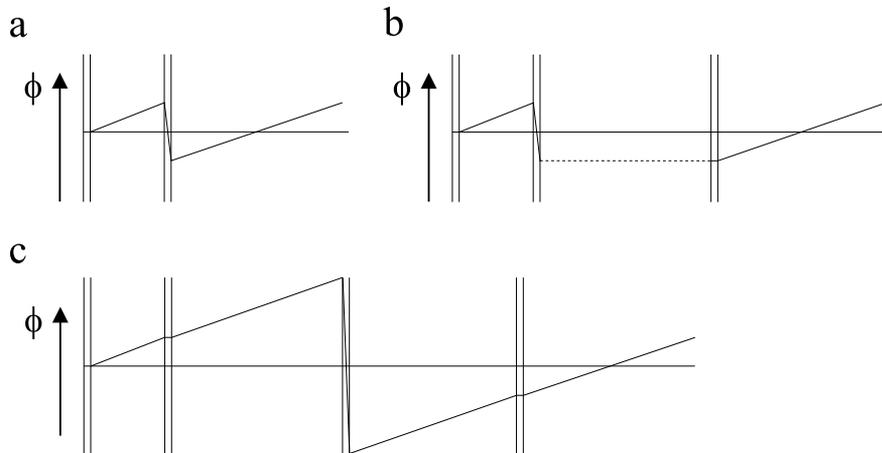


Abbildung 2.16: Echowege

Beispiele möglicher Wege der Magnetisierung, die zur Bildung primärer Echos (a), stimulierte Echos (b) und indirekter Echos (c) führen.

Um Relaxationsprozesse zu berücksichtigen, müssen alle transversalen Komponenten mit e^{-2Te/T_2} multipliziert werden. $2Te$ ist die Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Echos. Longitudinale Relaxation wird als Zerfall aller z -Komponenten mit e^{-2Te/T_1} plus einem Term $M_0(1 - e^{-2Te/T_1})$, der M_z generiert, beschrieben. Da die beobachtbare transversale Magnetisierung nur auf F_1^* zurückzuführen ist, errechnet sich die Amplitude des n -ten Echos zu

$$E_n = F_1^* e^{-Te/T_2}. \quad (2.41)$$

Der beschriebene Algorithmus berücksichtigt nicht nur das primäre und stimulierte Echo sondern auch alle indirekten Echos, welche auf einem der vielen Pfade durch einen Graphen wie dem in Abbildung 2.15 zu einer Echoformation führen. In Abbildung 2.16 sind die unterschiedlichen Wege, die zu direkten, stimulierten und indirekten Echos führen, noch einmal gesondert herausgegriffen.

2.8 **Aufnahmemodalitäten**

Ein MR-Untersuchung besteht sowohl in der klinischen Routine als auch in der Forschung aus mehreren hintereinander ausgeführten Messungen. Am Beginn wird eine aus drei orthogonalen Schichten bestehende Übersichtsmessung (engl. scout oder localizer) durchgeführt. Mit diesen Bildern werden die Scheibenlagen für nachfolgende Messungen bestimmt. In der normalen, zweidimensionalen MR-Bildgebung werden entweder einzelne Scheiben oder, falls es sich um eine Mehrscheibensequenz handelt, ein Paket paralleler Scheiben aufgenommen.

2.8.1 **Zeitreihen - Filmdarstellung**

Sollen dynamische Vorgänge, wie Fluß dargestellt werden, so kann mit entsprechenden Sequenzen eine Zeitreihe aufgenommen werden. Eine Zeitreihe besteht aus mehreren Bildern. Die Zeitabstände sind entweder durch Triggerung mit einem physiologischen Signal dem zu untersuchenden Vorgang angepaßt oder konstant. Es besteht die Möglichkeit, die Messung mit dem EKG, dem Puls, der Atmung des Patienten oder einem beliebigem externen Triggersignal zu synchronisieren. Werden die Bilder hintereinander wie ein Film (Moviedarstellung) abgespielt, erschließt sich die Dynamik des untersuchten Prozesses unmittelbar. Eine weitergehende Nachbearbeitung mit der Berechnung von Differenzbildern, Signal-Zeitkurven für einzelne Pixel oder Pixelgruppen und statistischer Analysen ermöglichen eine quantitative Auswertung der Messungen.

2.8.2 **fMRI Experimente**

Die Signalunterschiede im Kortex zwischen Aktivierung und Ruhephase sind, abhängig von der Magnetfeldstärke, der Art des Stimulus und vielen anderen Faktoren, in der Größenordnung des Rauschens. Deshalb ist die Aufnahme vieler Bilder mit anschließender Mittelung für ein signifikantes Resultat notwendig. Während das Signal proportional mit der Anzahl der Bilder n

zunimmt, wächst das stochastische Rauschen nur mit \sqrt{n} . Daraus folgt, daß das Signal-zu-Rausch Verhältnis mit \sqrt{n} zunimmt. Die wichtige Größe ist nicht nur das Signal-zu-Rausch Verhältnis sondern das Kontrast-zu-Rausch Verhältnis. Es ist für ein Einzeldifferenzbild definiert durch

$$C/N = S/N_{stim} - S/N_{ruhe} \quad (2.42)$$

und erhöht sich durch Mittelung über n_{stim} bzw. n_{ruhe} zu

$$C/N = \sqrt{n_{stim}}S/N_{stim} - \sqrt{n_{ruhe}}S/N_{ruhe}. \quad (2.43)$$

Abbildung 2.17 zeigt als Beispiel eine Serie von 64 nacheinander aufgenommener Bilder. Das links dargestellte Stimulationsprotokoll besteht aus abwechselnd 8 Bildern ohne und 8 Bildern mit Stimulus. Rechts sind die Zeitverläufe von Pixelgruppen eines stimulierten und eines Kontrollareals aufgetragen. Als weitere Möglichkeiten sogenannte Aktivierungskarten zu berechnen seien noch der Student's t-Test und der ihm verwandte Z-Score Algorithmus genannt. Zur Visualisierung werden den Signifikanzen eine Grauwert- oder Farbskala zugeordnet. Die Aktivierungskarten können dann zur besseren Lokalisierung der Effekte hochaufgelösten anatomischen Datensätzen überlagert werden. Werden aus einem anatomischen 3D-Datensatz die einzelnen Komponenten segmentiert und darauf die Aktivierungskarten abgebildet, ergibt sich eine räumliche Visualisierung wie in Abbildung 2.18 gezeigt [Büchert, 97]. Mit dieser Darstellungsart können funktionelle Ergebnisse verschiedener Methoden (MR, EEG, MEG, PET) gleichzeitig dargestellt und verglichen werden.

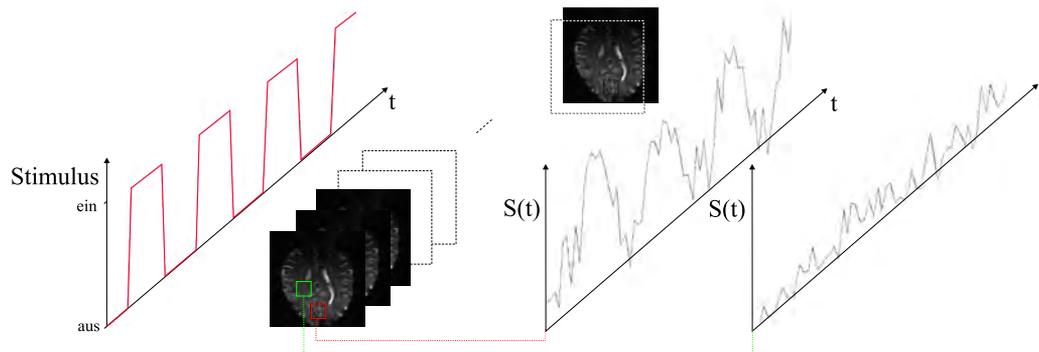


Abbildung 2.17: fMRI Experiment

Von r.n.l. ist der zeitliche Verlauf des Stimulus, die nacheinander aufgenommene Serie von MR-Bildern und die Signal-Zeit-Verläufe eines stimulierten und eines Kontrollareals dargestellt.

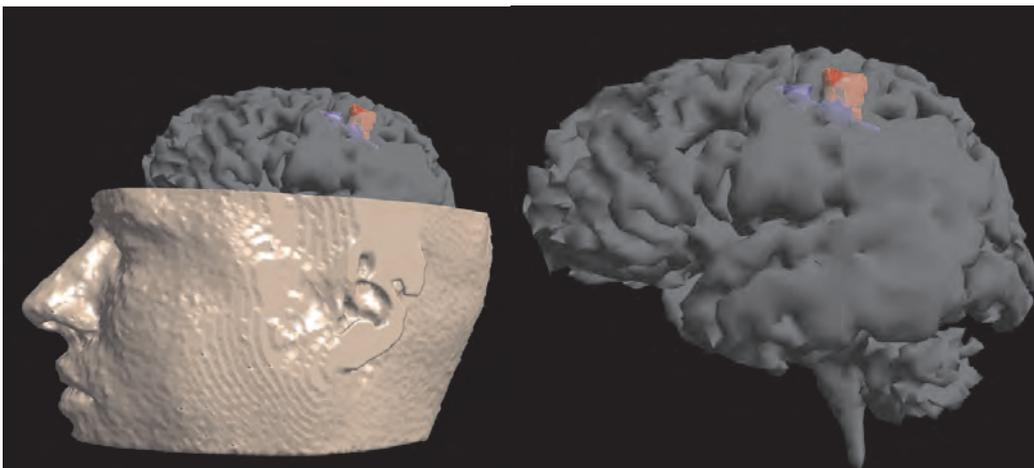


Abbildung 2.18: 3D-Visualisierung von fMRI-Daten

Die sensomotorische Aktivierung nach elektrischer Stimulation des Mediannervs wurde dem aus einem anatomischen 3D-MR-Datensatz segmentierten Gehirn des Probanden überlagert. Der Pfeil gibt die Quellenlokalisierung des, aus entsprechenden EEG-Messungen berechneten Dipols an.

3. Experimenteller Aufbau

3.1 MR-Tomographen

Die Arbeit wurde an verschiedenen Geräten des Universitätsklinikums Freiburg durchgeführt. Es sind dies in chronologischer Reihenfolge ihrer Verfügbarkeit

- Siemens IMPACT (Installation 4.93),
- Siemens VISION (Installation 4.95) und
- Siemens OPEN (Installation 3.95).

Während das Niederfeldsystem mit einer konventionellen Spule ausgestattet ist, verfügen die beiden erstgenannten Geräte über eine supraleitende Spule aus einer Niob/Titan Legierung. In der folgenden Tabelle sind die Kennwerte der drei Kernspintomographen aufgelistet. Neben den Herstellerspezifikationen wurden die tatsächlich gemessenen Werte der Stärke des Hauptmagnetfeldes aufgeführt.

Gerät	Magnet	Bauform	B_{0soll} [T]	B_{0ist} [T]	ω_{0ist} [MHz]	G_{max} [mT/m]	t_{ramp} [μ s]
IMPACT	supral.	Röhre	1	0.9	40.46	15	600
VISION	supral.	Röhre	1.5	1.49	63.63	25	600(\leq 300)
OPEN	resistiv	offen	0.23	0.19	8.255	10	600

Tabelle 3.1: Die verwendeten MR-Tomographen

Es bezeichnet B_{0soll} die Sollfeldstärke nach Herstellerangabe, B_{0ist} die Istfeldstärke, ω_{0ist} die Protonenresonanzfrequenz, G_{max} die maximale Gradientenstärke und t_{ramp} die minimale Gradientenanstiegszeit bis zum Maximalwert.

Alle Geräte stammen vom selben Hersteller. Sie verfügen daher über eine ähnliche Grundstruktur der funktionellen Elemente. In Abbildung 3.1 ist stellvertretend das Gesamtschema des VISION Systems dargestellt.

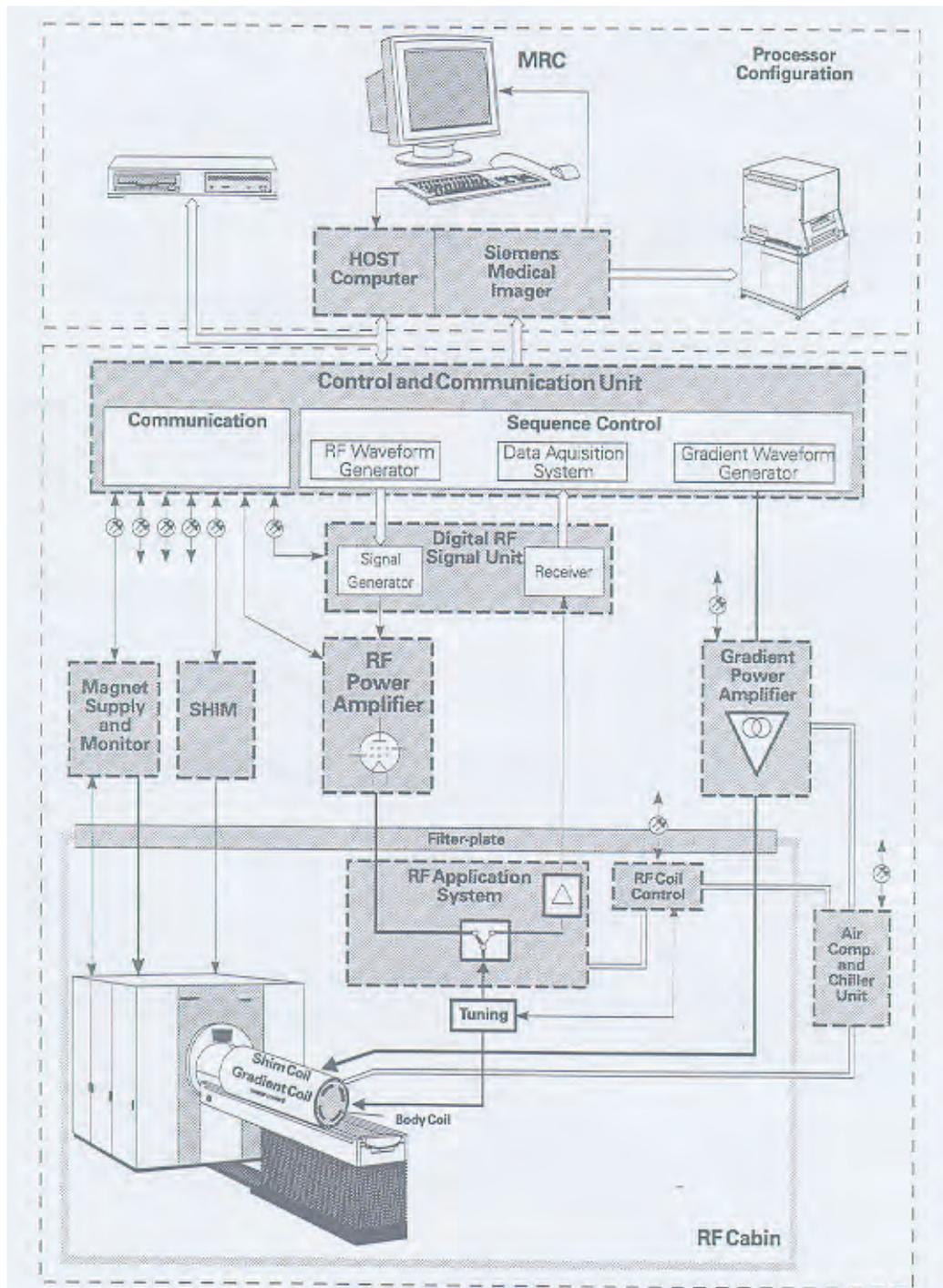


Abbildung 3.1: Funktionsschema des MR-Systems VISION

Im oberen Teil ist der Steuerrechner und darunter die Steuerelektronik dargestellt. Der untere Teil zeigt, eingeschlossen in einem Faradayschen Käfig, welcher identisch mit dem Untersuchungsraum ist, den Magneten, die Gradienten- sowie Send- und Empfangsspulen [Siemens, 95/3].

Die Steuerung erfolgt über eine Workstation (SUN SPARC 2 bzw. 10). Auf diesem Rechner läuft die Steuer- und Auswertesoftware NUMARIS/3. Die Programmierung der Sequenzen erfolgt auf UNIX-Ebene mit dem Programm Pargen (PARAmeter GENerator) [Siemens, 95]. Eine Sequenzdatei, kurz Sequenz genannt, definiert eine Methode und besteht aus Kommandos der SCL (Sequence Control Language). Sie erfüllt folgende Aufgaben :

- Definition des zeitlichen Ablaufs,
- Definition der Eingabemöglichkeiten des Benutzers beim Aufruf der Sequenz unter NUMARIS,
- Berechnung der Gradientenamplituden,
- Berechnung der Hochfrequenzpulse,
- Übergabe der Meßparameter an die Steuerung und dem
- Aufruf der Signalverarbeitungsroutinen.

Die Bildrekonstruktions- und Nachverarbeitungsroutinen sind in SPL (Signal Processing Language) [Siemens, 95/2] geschrieben und werden von der Sequenz aufgerufen. SPL ist eine Teilmenge der C Programmiersprache, erweitert durch eine Programmbibliothek mit digitalen Signalverarbeitungsroutinen. Der eingeschränkte Befehlssatz und die eingeschränkte Anzahl an Variablentypen wirft bei der Implementation neuer Methoden immer wieder grundsätzliche Probleme auf. Im Extremfall kann eine Methode deshalb nicht implementiert werden. Diese Erfahrung wurde während dieser Arbeit mehrfach gemacht. Teilweise konnte nach der Erweiterung der Funktionalität in einer neuen Softwareversion manches Problem doch gelöst werden.

Die Tomographen sind mit einem digitalen Synthesizer ausgestattet, um eine sehr gute Phasenkohärenz und Frequenzstabilität zu gewährleisten. Die Meßsignale werden über einen 16 bit Analog-Digital-Wandler (ADC) aufgenommen.

Neben dem zirkular polarisierten Ganzkörperresonator stehen für die MR-Untersuchungen unterschiedlicher Körperregionen speziell angepaßte austauschbare Spulen zur Verfügung. Sie dienen als reine Empfangsspulen im Kreuzspulenbetrieb mit der Körperspule. Im Gegensatz dazu hat die Kopfspule gleichzeitig die Funktion einer Sende- und Empfangsspule. Für die Phantomstudien in dieser Arbeit wurde die Kopfspule verwendet. Für die Probanden- und Patientenuntersuchungen wurde abhängig von der zu untersuchenden Körperregion die Kopf-, Hals-, eine Oberflächenarray-, die Rücken- oder die Ganzkörperspule verwendet.

Die Arbeit wurde auf dem 1T Gerät begonnen. Nach Inbetriebnahme des 1.5T Systems wurden die Methoden übertragen und den neuen Leistungsmöglichkeiten entsprechend angepaßt. Neben der höheren Feldstärke ist vor allem das stärkere und schnellere Gradientensystem von Bedeutung. Eine maximale Gradientenstärke von 25 mT/m, die in einer minimalen Anstiegszeit von 600 ms geschaltet werden kann, ermöglichte eine weitere Optimierung der Schnellbildverfahren. Die Diffusionssequenzen, welche essentiell auf starke und schnelle Gradienten angewiesen sind, konnten überhaupt erst auf diesem System verwirklicht werden. Da für Diffusionsmessung das Integral des Diffusionsgradienten maßgebend für die Diffusionsgewichtung ist, spielt für das Sequenzdesign neben der maximalen Gradientenstärke auch die maximal mögliche Dauer dieses Gradienten eine Rolle. Die Geräte sind mit einer automatischen Überlastsicherung ausgestattet, die bei zu langer Dauer eines Gradienten die Messung abbrechen. Für das Visionsystem wurden die Grenzwerte experimentell bestimmt. Es zeigte sich, daß ein einzelner Gradientenpuls mit der maximalen Stärke von 25 mT/m nur eine begrenzte zeitliche Dauer haben kann. Diese Dauer reduziert sich, wenn in kurzer zeitlicher Abfolge mehrere Gradienten entsprechender Amplitude geschaltet werden. Für den Routinebetrieb wurden die Sequenzen deshalb vorbeugend so ausgelegt, daß eine maximale Gradientenstärke von 19 mT/m nicht überschritten wird.

Das Niederfeldsystem stellt ganz andere Anforderungen. Die Sequenzen mußten auf das vergleichsweise schwache und langsame Gradientensystem angepaßt werden. Da ein Reihe von Patienten mit klaustrophobischen Ängsten zu kämpfen hat, ist es problematisch oder gar unmöglich sie in röhrenförmigen MR-Geräten zu untersuchen. Da diese Patienten ebenso wie Kinder deshalb zunehmend in diesem offenen System untersucht werden, sind gerade auch hier schnelle Methoden wichtig.

3.2 Auswerteprogramme

Für die konventionelle Bildgebung stellt NUMARIS alle notwendigen Nachverarbeitungs-routinen zur Verfügung. Nicht so für die neuen im Rahmen dieser Arbeit implementierten Methoden. Es wurden deshalb verschiedene Nachverarbeitungs-routinen als C-Programme unter Einschluß einer SPL-Programm-bibliothek und als Makros in der MATLAB-Umgebung [MATLAB, 92] entwickelt.

Die Berechnungs-routinen zur Quantifizierung von Diffusionsmessungen und die Visualisierung der Ergebnisse als Kurven und Diffusionskarten wurden in MATLAB realisiert.

Zur schnellen Berechnung von Aktivierungskarten am Tomographen direkt nach der Messung wurden die in Kapitel 2.8.2 genannten Methoden Student's t-Test und Z-Score Algorithmus implementiert [Scheffler, 95].

Die Routinen zur Visualisierung von Zeitverläufen, von Aktivierungsexperimenten und Flußmessungen wurden in MATLAB entwickelt und realisiert.

+v

4. Methodische Entwicklungen und Implementationen

Der Entwicklungsweg einer MR-Methode spannt sich von der Berechnung und Programmierung der Sequenz über Messungen an Phantomen und Probanden schließlich zur klinischen Erprobung am Patienten. Sind all diese Schritte erfolgreich verlaufen, führt der Weg im Idealfall weiter in die klinische Routine. Nachdem die Grundlagen der Kernspinresonanz und die apparativen Möglichkeiten dargelegt wurden, wird nun die Realisierung der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Sequenzen beschrieben.

4.1 Die RARE-Sequenz

Die Notwendigkeit schneller Methoden zur Aufnahme von MR-Bildern wurde bereits in der Einleitung angesprochen. Der Grund für die Probleme bei der schnellen Akquisition von MR-Bildern liegt darin, daß ein zweidimensionales Bild aus einem intrinsisch nur eindimensionalen Signal generiert werden soll. Die in Kapitel 2.4.4 vorgestellte RARE-Sequenz ist einer der möglichen Wege dies zu tun. Das in Abbildung 2.8 dargestellte Schema gilt genau dann, wenn die CPMG-Bedingung eingehalten wird. Für die Siemens Tomographen wurde eine solche Einzelschuß-RARE Sequenz implementiert. Die Realisation ist in Abbildung 4.1 dargestellt. Die in die klinische Routine übernommenen Sequenzen haben ein $TR = 15.6ms$ am Niederfeldsystem und $TR = 9.9ms$ an den beiden anderen Geräten. Die Auslesebandbreite beträgt 142 Hz/Pixel. Mit einem linearen Phasenkodierschema mit mittigem Phasenkodiernullpunkt ergibt sich für eine typische Bildgröße von 128×128 Bildpunkten eine effektive Echozeit von $TE_{eff} = 998ms$ bzw. $TE_{eff} = 634ms$. Diese langen effektiven Echozeiten erlauben eine extrem selektive Bildgebung von Protonen in Flüssigkeiten. Die Signalintensität einer aquatischen Flüssigkeit mit einem $T_2 = 1400ms$ ist für $TE_{eff} = 634ms$ bei etwa 64% ihres ur-

sprünglichen Wertes, während das Signal von Gewebe mit einem $T_2 = 50ms$ auf 0.0003% reduziert ist.

Da freie Flüssigkeiten im menschlichen Körper relativ rar sind, kann die Methode durch Verzicht auf die Scheibenselektion oder durch Verwendung sehr dicker Scheiben zu einem projektiven Verfahren modifiziert werden. Das resultierende Bild ist eine Superposition aller im Abbildungsfenster in Scheibenrichtung nebeneinander lokalisierter Strukturen. Durch die Variation des

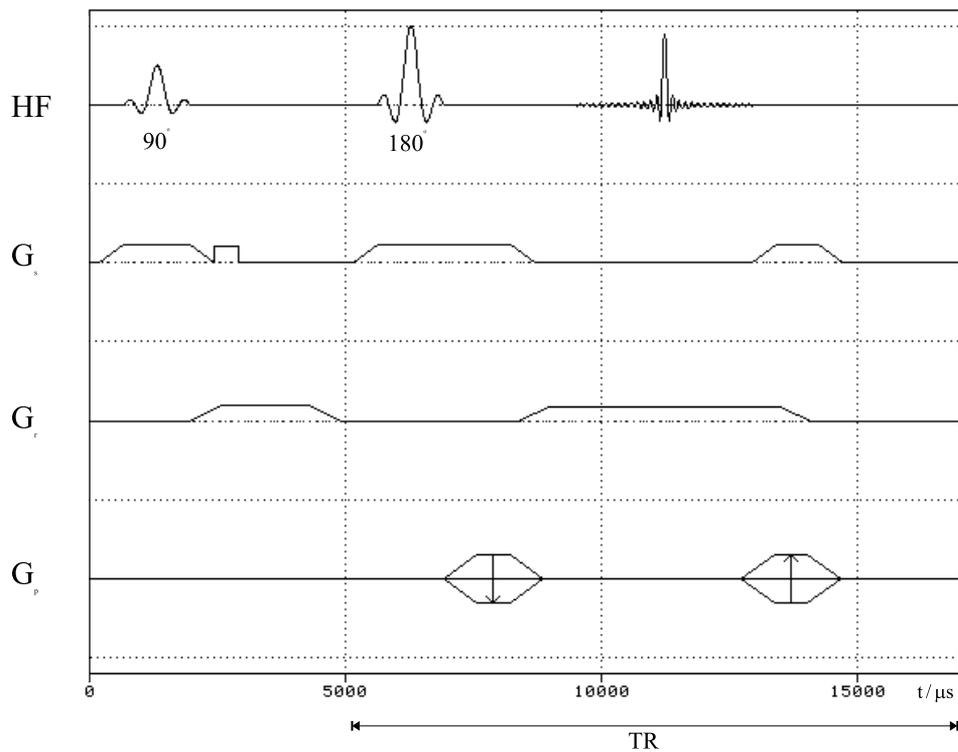


Abbildung 4.1: RARE-Sequenz

Blickwinkels bei mehreren Aufnahmen, erhält man sehr einen guten Eindruck von der räumlichen Verteilung der signalgebenden Bestandteile. Es lässt sich auf diese Weise ein quasi 3D-Verfahren realisieren. Die gleichzeitige Betrachtung zweier mit leicht verschiedener Scheibenlage aufgenommener Bilder mit einer Polarisationsbrille oder nach entsprechender Farbkodierung der Bilder mit einer rot-grün Brille sollte ebenfalls einen räumlichen Eindruck vermitteln. Dies wurde im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht durchgeführt. Die

nicht scheibenselektive Modifikation wurde auf allen drei Geräten verwirklicht.

Im Vergleich zu einem vollaufgelösten Bild wurde durch die Verwendung des Halbfourier- oder Zerofillingalgorithmus die Akquisitionszeit auf knapp die Hälfte reduziert.

Wesentlich kürzere Repetitionszeiten TR in der Größenordnung von $5ms$ und entsprechende kürzere effektive Echozeiten wurden für Phantommessungen realisiert.

Es wurden optimierte Sinc-Pulse als Anregungs- und Refokussierungspulse verwendet. Der zeitliche Ablauf und die Gradienten der Sequenz wurden so gewählt, daß die CPMG-Bedingung erfüllt wird. Die Sequenzen wurden mit der Möglichkeit der EKG-Triggerung ausgestattet, wodurch die im Kapitel Anwendungen beschriebene Darstellung dynamischer Prozesse möglich wurde.

4.1.1 T_2 -Bestimmung

Da die Echoamplituden durch die T_2 -Relaxationskonstante beschrieben werden, bietet sich die RARE-Sequenz als einfach zu handhabende und schnell-

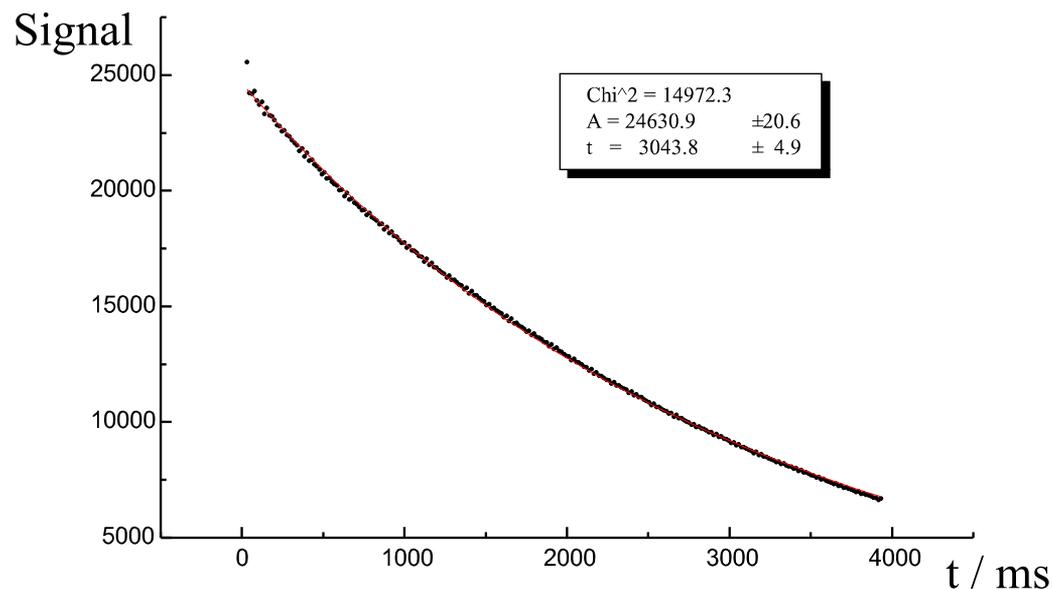


Abbildung 4.2: T_2 -Bestimmung

Mit einer Einzelschuß-RARE Sequenz aufgenommener Echozug einer Acetonprobe. Die Fitkurve beschreibt den Verlauf der Echomaxima sehr gut.

le Methode zur Bestimmung von T_2 -Zeiten an. Dazu wird eine Einzelschuß-RARE Sequenz mit $\alpha = 180^\circ$ so modifiziert, daß keine Phasenkodierung statt findet. Das Resultat ist eine Folge von Echos deren Amplitudenmaxima den T_2 -Zerfall beschreiben. Die Parametrisierung der Einhüllenden dieser Echofolge nach Gleichung 2.41 durch einen monoexponentiellen Fit kann zur Bestimmung der T_2 -Relaxationskonstante der untersuchten Substanz benutzt werden. Abbildung 4.2 zeigt 128 konsekutive Echos und die durch einen exponentiellen χ^2 -Fit gewonnene Näherungskurve. Auf die beschriebene Weise lassen sich jedoch nur die T_2 -Relaxationszeiten reiner Substanzen bestimmen. Dies trifft für Phantome oder die selektive Aufnahme des CSF zu. Werden Substanzen mit unterschiedlichen T_2 -Zeiten abgebildet, wird der Verlauf der Echoamplituden durch die Überlagerung mehrerer Exponentialfunktionen bestimmt. Ein monoexponentieller Fit ist dann unzureichend.

4.1.2 Amplituden- und Phasenkorrektur

Durch Phasen- und Amplitudenfluktuationen der ersten Echos der Einzelschuß-RARE Sequenzen mit zentrierter Phasenkodierung treten im rekonstruierten Bild in Phasenrichtung störende Streifenartefakte auf. Die Ursache ist in der Methode der Signalgenerierung begründet. Aus den unterschiedlichen in Abbildung 2.15 aufgezeigten Wege der einzelnen Signale ergeben sich nach der Überlagerung verschieden große resultierende Signalamplituden. Der Effekt wird für spätere Echos immer kleiner.

Speck [Speck, 96] zeigte, daß sich durch Korrektur der Phasen- und Amplitudenwerte mittels einer einfachen Zwei-Punkt-Approximation die Bildqualität deutlich steigern läßt.

In Abbildung 4.3 ist das Funktionsschema des ursprünglichen Algorithmus und die Weiterentwicklung dargestellt. Die Korrektur beruht auf der Messung eines Referenzechozuges ohne Phasenkodierung mit den Echoamplituden $A_{ref}(l)$ und den Phasenwerten $\phi_{ref}(l)$. Der Index l steht für die Zeile der Matrix. Auf den Index der Spalte wird der Übersichtlichkeit wegen verzichtet. Nun wird durch die Wahl zweier Referenzpunkte des Echozuges I_0 und T_2 bestimmt. Damit lassen sich unter Annahme eines exponentiellen Signalzerfalls Skalierungsfaktoren berechnen. Anschließend werden die Amplitudenwerte jeder Zeile des Bildes mit diesen Skalierungswerten gewichtet. Zur Korrektur der Phasenwerte wird die mittlere Phase der Echomaxima und danach die Differenzen zu diesem Mittelwert errechnet. Alle Phasenwerte einer Zeile des Bildes werden anschließend um diese Differenzen korrigiert.

Für Phantommessungen mit reinen Substanzen, wie zum Beispiel Wasser liefert diese Korrektur gute Ergebnisse. Es zeigte sich jedoch, daß der Referenzechozug für am Vision Gerät gewonnene Daten des Gehirns nur un-

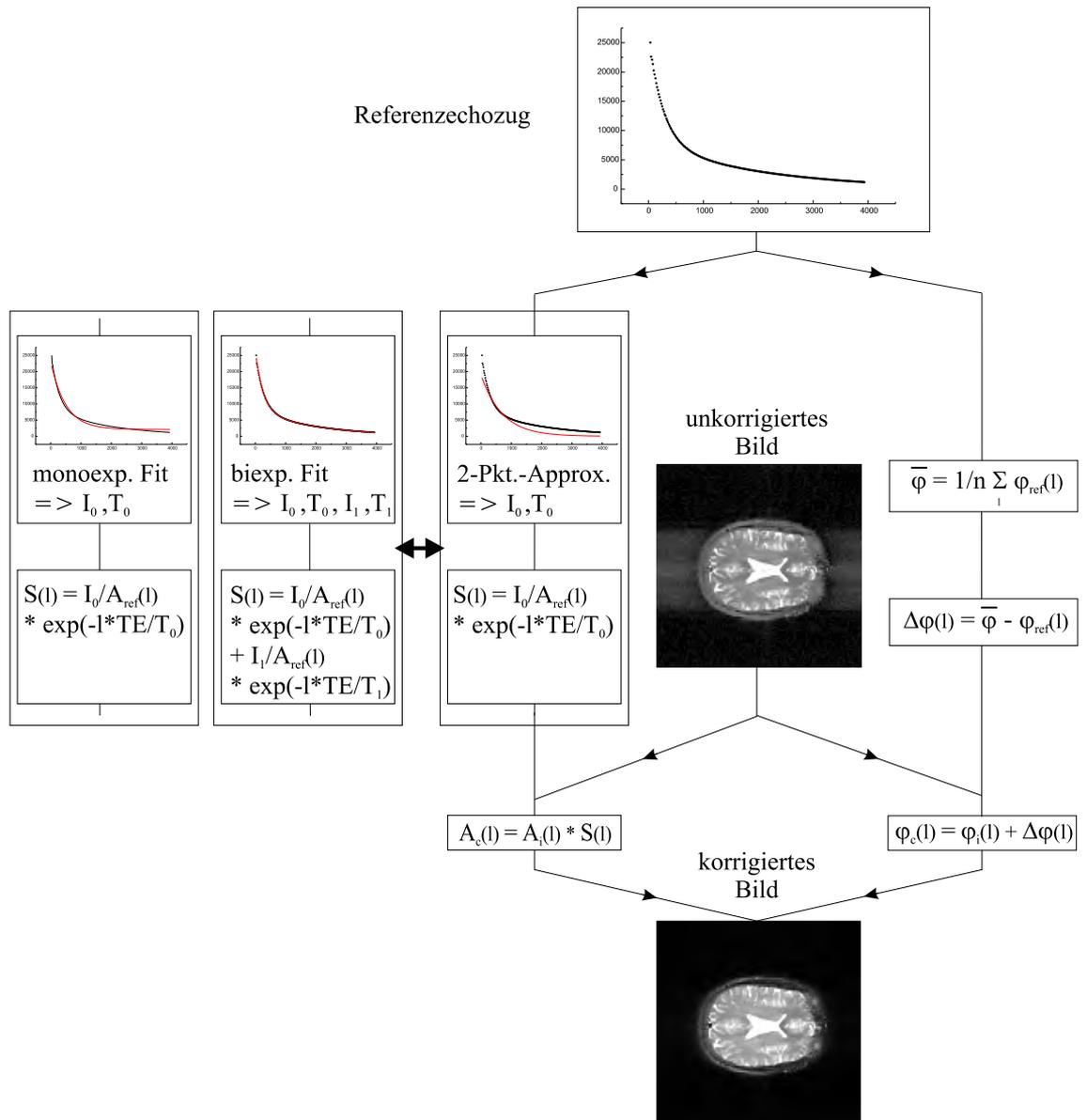


Abbildung 4.3: Amplituden- und Phasenkorrektur

Neben der Zwei-Punkt-Approximation ist die Parametrisierung des Referenzechozuges durch einen mono- bzw. biexponentiellen Fit möglich. Der Index *ref* beschreibt die Daten des Referenzechozuges und *i* die Bilddaten. Im abgebildeten Beispiel wurde das Bild nach einem biexponentiellen Fit amplituden- und phasenkorrigiert.

zureichend durch die Parameter I_0 und T_2 der Zwei-Punkt-Approximation beschrieben wird.

Der Algorithmus wurde im Rahmen dieser Arbeit durch die Beschreibung der Meßwerte mit Parametern aus einem monoexponentiellen bzw. biexponentiellen Fit erweitert. Die verwendete Fitroutine beruht auf dem Levenberg-Marquardt Algorithmus mit quadratischer Interpolation. Schon die Parametrisierung der Daten des Referenzzuges durch den monoexponentiellen Fit zeigt eine Verbesserung. Aber erst eine biexponentielle Kurve vermag die Daten gut zu beschreiben. Die Näherung durch einen biexponentiellen Zerfall deutet auf eine Zusammensetzung des Meßobjektes aus mindestens zwei Bestandteilen mit unterschiedlichen T_2 -Zerfallszeiten hin. Für das menschliche Gehirn lassen sie sich als die Spinalflüssigkeit mit einem $T_2 > 1900ms$ und das Gehirnparenchym mit T_2 -Werten um $100ms$ identifizieren. Die signifikante Verbesserung der Bildqualität durch die so erzielte Reduzierung der Artefakte ist im korrigierten Bild deutlich zu sehen.

4.1.3 Die hochauflösende RARE-Sequenz

Die detaillierte transversale Darstellung des Spinalkanals, dessen Durchmesser in der Größenordnung einiger Zentimeter ist, erfordert bei entsprechendem Aufnahmezeitraum eine Matrixgröße, die über die normalerweise verwendeten 128^2 bzw. 256^2 Bildgrößen hinausgeht. Auf dem 1.5 T Tomographen wurde eine Modifikation der in Abschnitt 4.1 vorgestellten RARE-Sequenz implementiert. Mit ihr ist es möglich 512×512 große Aufnahmen bei einem Abbildungsfenster von $200mm$ zu machen. Für $TR = 9.9ms$ folgt eine effektive Echozeit von $TE_{eff} = 2500ms$. Damit eignet sich diese Sequenz nur für die Darstellung von Substanzen mit extrem hohen T_2 -Zeiten, wie zum Beispiel die Spinalflüssigkeit. Die Gesamtakquisitionszeit einer Scheibe ist $7s$.

4.2 Die flußsensitive RARE-Sequenz

Abbildung 4.4 zeigt die Kombination eines flußempfindlichen Präparationsexperimentes mit einer RARE-Sequenz als Akquisitionsteil. Die zur Verfügung stehende geringere Gradientenstärke des Niederfeldsystem verhinderte die Realisation dieser Sequenz auf diesem Gerät. Die Studien wurden mit folgenden Parametersätzen durchgeführt :

$$1.0T \text{ Gerät: } TR = 12.6ms, PhNP = 40.Echo, TE_{eff} = 516.6ms + 2 \times t_{fill},$$

$$1.5T \text{ Gerät: } TR = 9.92ms, PhNP = 64.Echo, TE_{eff} = 643.5ms + 2 \times t_{fill},$$

und $G_D = 15mT/m$, $\delta = 2.64ms$, $\Delta = 4.88ms + t_{fill}$.

Mit t_{fill} kann über eine Eingabe im Menü der Bedienungssoftware die Flußempfindlichkeit den jeweiligen Gegebenheiten angepaßt werden.

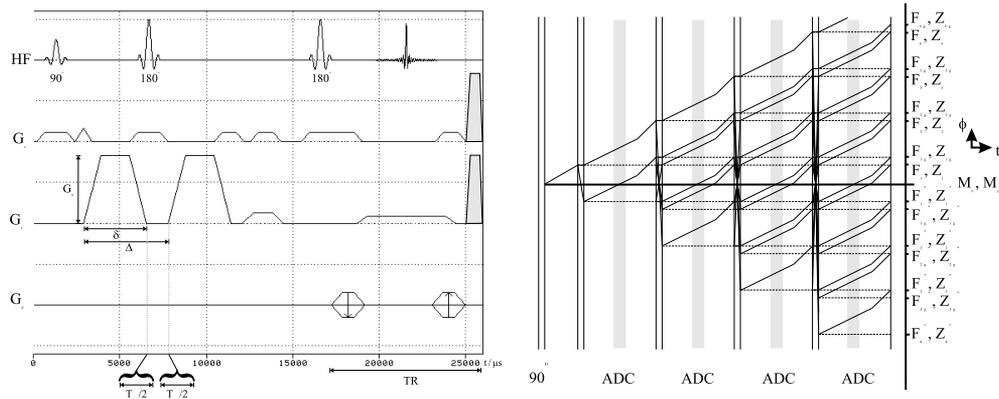


Abbildung 4.4: Flußsensitive RARE-Sequenz

Links ist das gesamte Schema und rechts das erweiterte Phasendiagramm des Ausleseteils der flußsensitiven RARE-Sequenz dargestellt. Die Hälfte der Signalechos wird durch die grauen Spoilergradienten aus dem Akquisitionsfenster (ADC) geschoben.

Nach Gleichung 2.27 ergeben sich damit abhängig von t_{fill} b-Faktoren von 0.45 bis $> 250s/mm^2$. Der exponentielle Zerfall des Signals beschränkt den Wert auf ein sinnvolles Intervall der b-Werte bis $50s/mm^2$. Zur Selektion einer der beiden in Kapitel 2.4.4 beschriebenen Echogruppen sind sogenannte Spoilergradienten eingefügt. Ihre Stärke muß mindestens die Hälfte des Integrals des Lesegradients betragen, um eine Signalgruppe wirksam zu unterdrücken.

Die Aufnahme von Zeitverläufen über einen EKG-Zyklus ist durch den Einbau der Triggermöglichkeit mit variablem Abstand zur R-Zacke des EKG gegeben. Die Automatisierung einer solchen Messung ist durch programmtechnische Gegebenheiten der benutzten Tomographen bis zum Abschluß dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Das bedeutet, daß zum Beispiel 20 Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb eines EKG-Zyklus einzeln gestartet werden müssen.

Der erweiterte Phasendiagramm Algorithmus ist nicht nur auf Sequenzen mit einem konstanten Gradienten sondern auch für Experimente mit beliebigem Präparationsteil geeignet. Die in der flußsensitiven RARE-Sequenz verwendeten zusätzlichen Gradienten führen zu einer Modifikation des Diagramms,

wie in Abbildung 4.4 rechts dargestellt. Da sich die Wirkung der Gradienten in jedem Zwischenraum aufeinanderfolgender HF-Pulse kompensiert, bleibt nach entsprechender Wahl der Matrizen die Berechnung der Magnetisierungen nach Gleichung 2.40 weiter gültig. Zur Berechnung der Echoamplituden muß jedoch ein zusätzlicher Dämpfungsterm wie in Abschnitt 2.6.1 beschrieben berücksichtigt werden.

4.3 Diffusionsgewichtete RARE-Sequenz

Für Diffusionsmessungen sind wesentlich höhere b-Faktoren notwendig als für die Messung des CSF-Flusses. Die Erhöhung der Gradientenwerte und Verlängerung von δ und Δ ist nur begrenzt möglich. Limitierend wirken sich

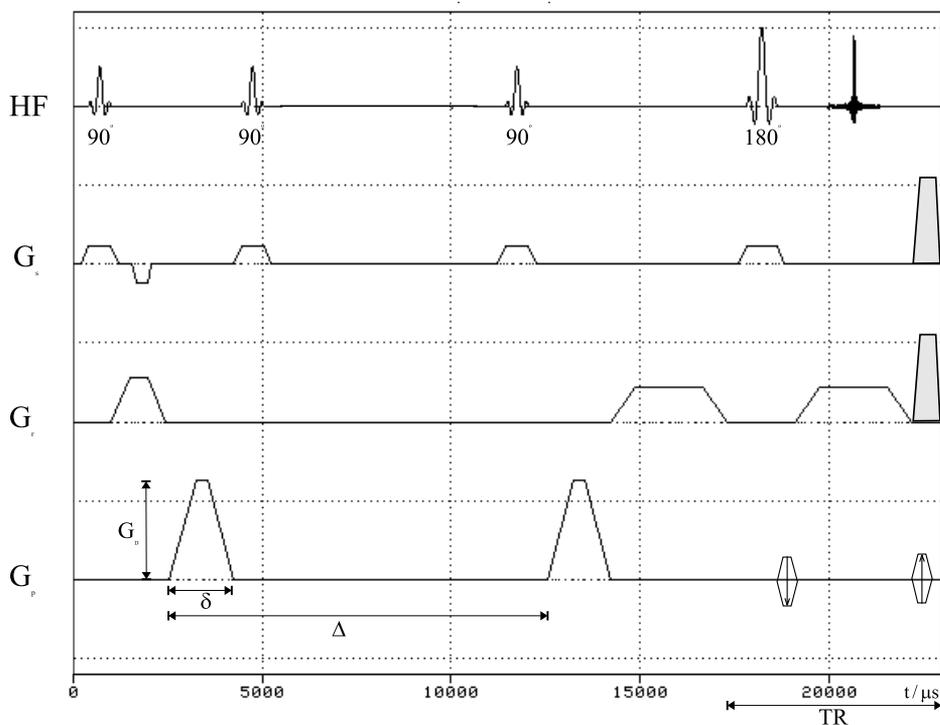


Abbildung 4.5: Diffusionssensitive RARE-Sequenz

In Phasenrichtung sind die beiden zusätzlichen Diffusionsgradienten der Stärke G_D geschaltet. Die Spoilergradienten sind grau unterlegt.

die maximal mögliche Gradientenstärke des Tomographen, der Signalzerfall

und praktische Gegebenheiten aus. Unter den letzten Punkt fällt die weitere Reduktion der verfügbaren Gradientenstärke, sollen beliebige im Raum gekippte Scheiben möglich sein.

Aus diesen Gründen wurde für die diffusionsgewichtete Einzelschuß-RARE Sequenz ein Präparationsteil zur Erzeugung stimulierter Echos gewählt, wie er in Abschnitt 2.6.1 beschrieben wurde. Abbildung 4.5 zeigt die komplette Sequenz, wie sie auf dem 1.5 T Tomographen implementiert wurde. Der Zeitablauf wurde so variabel gehalten, daß δ und Δ über Menüs eingestellt und damit die Diffusionsgewichtung bestimmt werden kann. Es werden folgende Parameter verwendet :

$$1.5T \text{ Gerät: } TR = 4.88ms, TE_{eff} = 13.96ms + 2 \times t_{fall}.$$

Der Refokussierungsflipwinkel beträgt $\alpha = 130^\circ$. Die Steuersoftware des Tomographen läßt es nicht zu, die Stärke der Diffusionsgradienten durch den Benutzer über ein Menü zu variieren. Deshalb erfolgt die Einstellung der Diffusionsgewichtung über die variablen Zeitintervalle δ und Δ . Mit einem festen $G_D = 19mT/m$ in einer Raumrichtung läßt sich mit $\delta = 1ms$ bis $28ms$ und $\Delta = 4ms$ bis $40ms$ eine Diffusionsgewichtung von $b = 0.1s/mm^2$ bis $620s/mm^2$ erreichen. Werden die Diffusionsgradienten für alle drei Raumrichtungen gleichzeitig appliziert, so ergibt sich eine Diffusionsgewichtung von $b = 0.3s/mm^2$ bis $1860s/mm^2$. Durch das weitere Erhöhen von δ und Δ ist es möglich noch größere b -Werte zu erreichen. Da dadurch das TE_{eff} größer als die Relaxationszeiten der zu untersuchenden Gewebe wird, wäre das Signal bis zum Auslesezeitpunkt jedoch schon zerfallen. Entsprechend der in den vorherigen Abschnitten beschriebenen flußsensitiven RARE-Sequenz wird durch zusätzliche Spoilergradienten eine Echogruppe selektiert. Das CPE Schema wurde für die Phasenkodierung benutzt. Die dadurch auftretenden Artefakte wurden durch den in Kapitel 4.1.2 beschriebenen Algorithmus zur Amplituden- und Phasenkorrektur reduziert.

4.4 T_2^* -gewichtete RARE-Sequenz

Das Kontrastverhalten einer RARE-Sequenz zur Aufnahme kortikaler Aktivität muß so gewählt werden, daß Gehirnparenchym abgebildet wird. Der Abstand zwischen dem Anregungspuls und dem ersten Refokussierungspuls ist über das Zeitintervall TD variabel gehalten. Für die Messung kortikaler Aktivität wird diese Zeit so gewählt, daß die Akquisition des Echos mit dem Phasenkodiernullpunkt gerade nach einem Zeitraum, der T_2^* des Gehirnparenchym entspricht, nach der Anregung erfolgt. Aufgrund der zusätzlichen Zeit zwischen Anregung und erster Refokussierung ist die CPMG-Bedingung

nicht mehr erfüllt. Es würde eine inkohärente Signalüberlagerung der beiden in Abschnitt 2.4.4 beschriebenen Echogruppen erfolgen. Bildartefakte wären die Konsequenz. Um das zu vermeiden, werden starke Spoilergradienten geschaltet, um nur eine der Echogruppen zu selektieren. Die Stärke der Spoilergradienten beträgt 22mT/m bei einer Dauer von $560\ \mu\text{s}$. Um beliebige doppeloblique Schichten zu messen, ist es nicht möglich, die maximale technische Gradientenstärke für die Spoilergradienten zu benutzen. Das

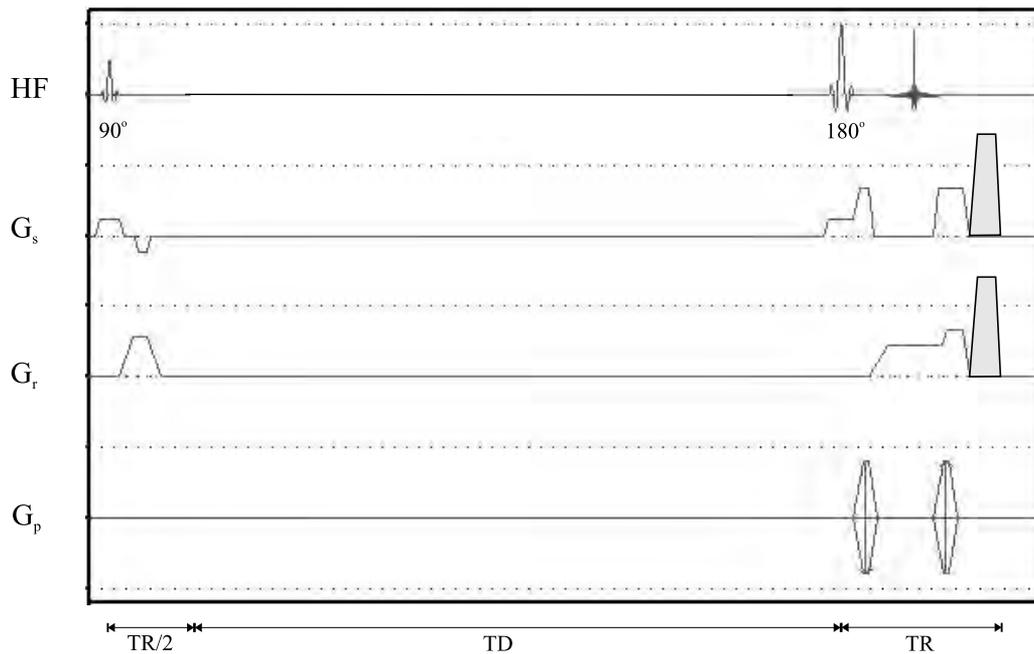


Abbildung 4.6: T_2^* -gewichtete RARE-Sequenz

Es wurde ein zusätzliches Zeitintervall T_D eingefügt. Die Spoilergradienten sind grau unterlegt.

Signal-zu-Rausch Verhältnis wird durch Verwendung des zentrierten Phasenkodierschemas und einer kurzen Repetitionszeit TR optimiert. Abbildung 4.7 zeigt den Amplituden- und Phasenverlauf einer nicht phasenkodierten Messung am Probanden. Die Signalschwankungen in den ersten Echos sind für die typischen Streifenartefakte in Phasenrichtung bei Verwendung des zentrierten Phasenkodierschemas verantwortlich. Zur Korrektur wurde der in Abschnitt 4.1.2 beschriebene Algorithmus implementiert. Es werden folgende Parameter verwendet :

$$1.5T \text{ Gerät: } TR = 4.5\text{ms}, PhNP = 1.\text{Echo}, TE_{eff} = 4.5\text{ms} + TD.$$

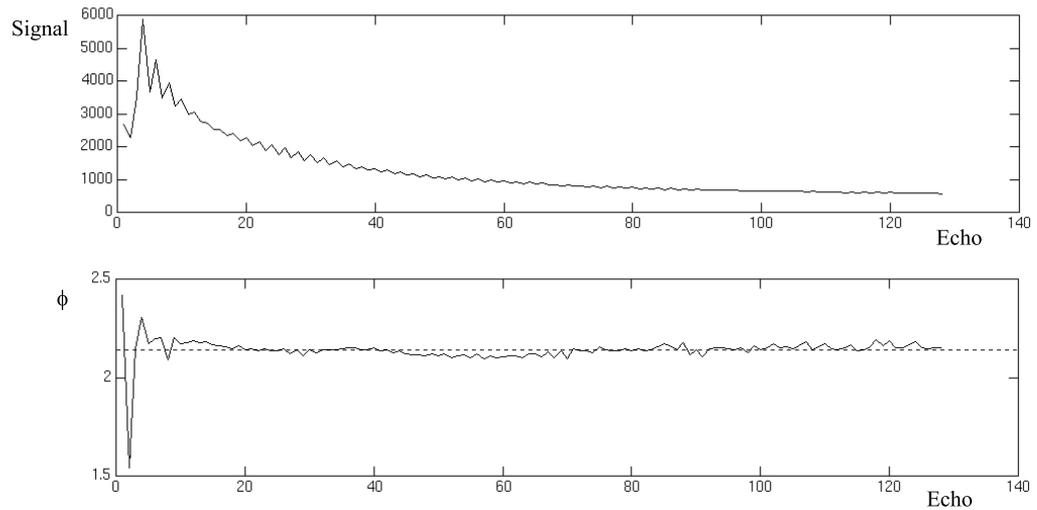


Abbildung 4.7:

Oben ist der Amplituden- und unten der Phasenverlauf einer nicht phasenkodierten Messung mit der suszeptibilitätsgewichteten RARE-Sequenz dargestellt.

Für eine 128×128 Matrix und ein $TE_{eff} = 50ms$ ergibt dies eine Aufnahmezeit von 626ms pro Einzelbild.

5. Experimentelle Parametermessungen

Nach der Entwicklung und Programmierung einer neuen MR-Methode folgt die Erprobung und Optimierung durch Messungen an Phantomen und Probanden. Für die im vorhergehenden Kapitel beschriebenen Sequenzen werden im Folgenden die entsprechenden Untersuchungen und Ergebnisse dargestellt.

5.1 Phantom- und Probandenstudien

5.1.1 Die RARE-Sequenz

Sequenzen mit vielen kurz aufeinander folgenden 180° Pulsen, wie es die RARE-Sequenz ist, können insbesondere bei Hochfeldsystemen zu Erwärmungsproblemen im Körper führen. Der Grund dafür liegt in der quadratisch zur Resonanzfrequenz ansteigenden Senderleistung für einen HF-Puls gleichen Flipwinkels. Gleichzeitig nimmt die dielektrische Absorption von HF-Wellen durch den Körper annähernd exponentiell zu. Für die in dieser Arbeit verwendeten Tomographen sind solche Überlegungen nur für das 1.5T Gerät von Bedeutung. Die eingebaute HF-Überwachung läßt Messungen mit zu hohen HF-Leistungen nicht zu. Durch Reduktion des Refokussierungsflipwinkels α können die Messungen in einem solchen Fall doch durchgeführt werden. Das Signalverhalten in Abhängigkeit des Flipwinkels der in Kapitel 4.1 beschriebenen RARE-Sequenz wurde aus diesem Grunde mit nominell eingestellten Flipwinkeln von 10° bis 180° untersucht. Abbildung 5.1 zeigt den Signalverlauf eines Phantomexperiments. Die Theorie sagt für einen Echozug mit konstantem Flipwinkel α einen $\sin(\alpha/2)$ Verlauf der Echoamplituden voraus. Entgegen den theoretischen Erwartungen liegt das Signalmaximum unterhalb von $\alpha = 180^\circ$. Die Ursachen dafür liegen in den nicht idealen HF-Pulsen, die im Gegensatz zur Theorie in der Realität verwendet werden, und in apparativen Ungenauigkeiten. Dadurch ergibt sich eine Diskrepanz zwischen nominell eingestelltem Flipwinkel und dem tatsächlich erzeugten. Die

theoretische Kurve zeigt die gute Übereinstimmung der Meßwerte mit dem $\sin(\alpha/2)$ Verlauf. Der Bildkontrast sollte sich für kleine Refokussierungsflipwinkel durch das Auftreten eines zusätzlichen T_1 -Zerfallsterms ändern. Für lange T_2 -Zeiten ist in den meisten Fällen T_1 jedoch zumindest annähernd gleich T_2 . Deshalb sind in der Praxis nur unwesentliche Änderungen des Bildkontrastes zu beobachten. Um die HF-Einstrahlung bei möglichst maximaler Signalstärke zu minimieren, wurden alle folgenden Messungen mit einem nominellen Flipwinkel von 130° durchgeführt. Nach Abbildung 5.1 wird dabei annähernd die maximale Signalintensität erreicht. In den Routineuntersuchungen ist seit dieser Maßnahme kein Abbruch einer Messung durch die HF-Überwachung mehr aufgetreten, wobei sich die Bildqualität nicht signifikant veränderte.

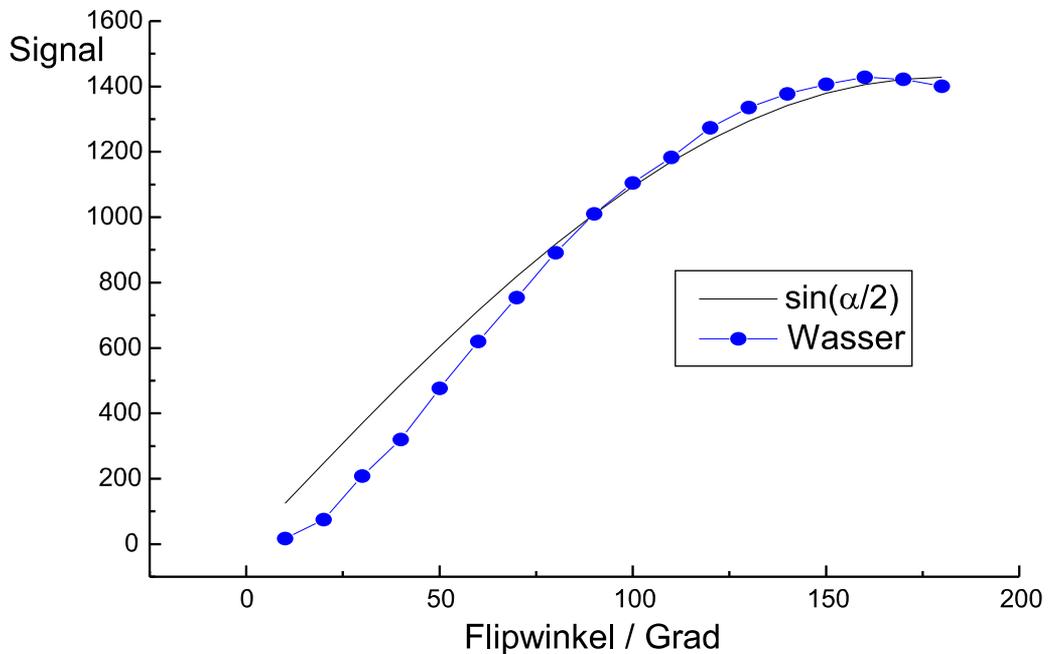


Abbildung 5.1: Flipwinkelvariation

Es ist die mittlere Signalintensität eines Wasserphantoms in Abhängigkeit des Refokussierungsflipwinkels aufgetragen. Die Daten sind Mittelwerte aus jeweils 500 Pixeln. Zum Vergleich ist der theoretisch erwartete $\sin(\alpha/2)$ Verlauf geplottet.

Für funktionelle Messungen muß eine Serie von MR-Bildern aufgenommen werden. Wird eine nachfolgende Messung gestartet bevor die Magnetisierung vollkommen relaxiert ist, kommt es zu Sättigungseffekten. Die Folge ist eine Signalabnahme. Dieser Effekt wurde in einer Meßreihe untersucht, bei der

jeweils 10 Messungen im Abstand Δt hintereinander durchgeführt wurden. Für die in Kapitel 4.1 beschriebene RARE-Sequenz mit $TR = 9.9ms$ sind die mittleren Signalintensitäten in Abbildung 5.2 über Δt aufgetragen. Für die minimale Wiederholzeit von 4.5 s, die der Akquisitionszeit eines Bildes entspricht, ergibt sich eine Signalabnahme von 50%. Für $\Delta t \geq 12s$ steigt die Signalintensität auf über 90% an und nähert sich stetig dem Maximalwert. Ist für ein Experiment eine gute Zeitauflösung wichtig, muß zwischen der Signalstärke und der Zeitauflösung abgewogen werden. Ist die Zeitauflösung nicht von Bedeutung, so ist ein $\Delta t \geq 12s$ zu wählen.

Die hohe Stabilität der RARE-Sequenz wird durch die sehr kleinen Abweichungen der Signalintensitäten bei wiederholten Messungen demonstriert. Die Standardabweichungen der in Abbildung 5.2 aufgetragenen Meßwerte liegt in der Größenordnung von 1%. Dies entspricht dem Bereich des Hintergrundrauschens. Dieses robuste Verhalten gegen statische Feldinhomogenitäten konnte ebenso bei den kontrastmodifizierten RARE-Varianten bestätigt werden. Die Ursache dafür ist die Signalgenerierung durch Refokussierungspulse.

Entsprechende Messungen der Signalabhängigkeit vom Flipwinkel und von Δt sowie der Reproduzierbarkeit wurden für alle modifizierten RARE-Sequenzen durchgeführt. Die Ergebnisse stimmen mit den oben beschriebenen überein.

Die Verfügbarkeit von drei Kernspintomographen mit gleicher Steuersoftware an der Universitätsklinik Freiburg ermöglichte den direkten Vergleich der RARE-Sequenz bei unterschiedlichen Hauptfeldstärken. Durch Messungen mit identischen Phantomen und Probanden wurden Signal-zu-Rausch Werte für B gleich 0.19, 0.9 und 1,49 T ermittelt. Dabei wurden Sequenzen mit identischen Sequenzparametern verwendet. Für ein $TR = 15.6ms$ und dem Phasenkodiernullpunkt im 64. Echo ergibt sich ein $TE_{eff} = 998ms$. In Abbildung 5.3 links sind die Signal-zu-Rausch Werte für ein Wasserphantom aufgetragen. Die Kurve zeigt den theoretisch erwarteten zu B linear proportionalen Verlauf. Die für CSF an Probanden gemessenen Werte in Abbildung 5.3 rechts bestätigen ebenfalls die gute Übereinstimmung mit dem theoretisch erwarteten Verlauf. Im Vergleich zu Gradienten- und Spinechosequenzen, deren Kurven nicht abgebildet sind, ist ein sehr viel steilerer Verlauf der S/N vs. B Geraden zu bemerken. Während für das Signal der extrem T_2 -gewichteten RARE-Sequenz die Abhängigkeit von T_1 vernachlässigbar ist, wirkt der zusätzliche T_1 -Term bei Gradienten- und Spinechosequenzen dem Signalgewinn durch die Magnetfelderhöhung entgegen.

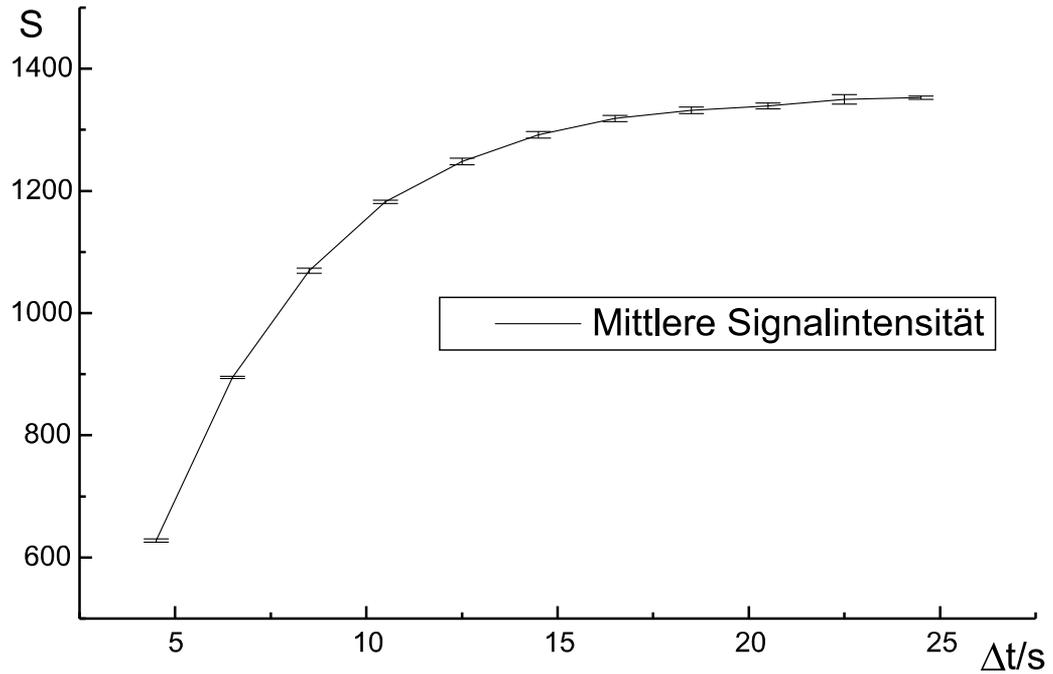


Abbildung 5.2: Stabilitätsmessung und Δt -Variation

Es ist die mittlere Signalintensität von 10 im Abstand von Δt aufgenommenen Messungen über Δt aufgetragen. Die Fehlerbalken geben die Standardabweichung an.

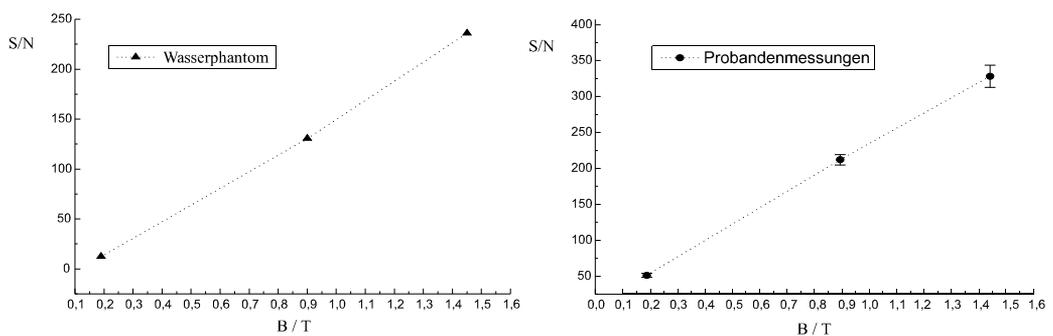


Abbildung 5.3: S/N vs. B

Links die in Phantommessungen mit Wasser, rechts die in Probandenmessungen ermittelten S/N-Werte für CSF in Abhängigkeit von der Hauptmagnetfeldstärke.

5.1.2 T_2 -Bestimmung

Mit der in Abschnitt 4.1.1 beschriebenen Sequenz wurden die T_2 -Relaxationszeiten für verschiedene Flüssigkeiten in Abhängigkeit der Magnetfeldstärke bestimmt. Die als Standardphantom bezeichnete Flüssigkeit

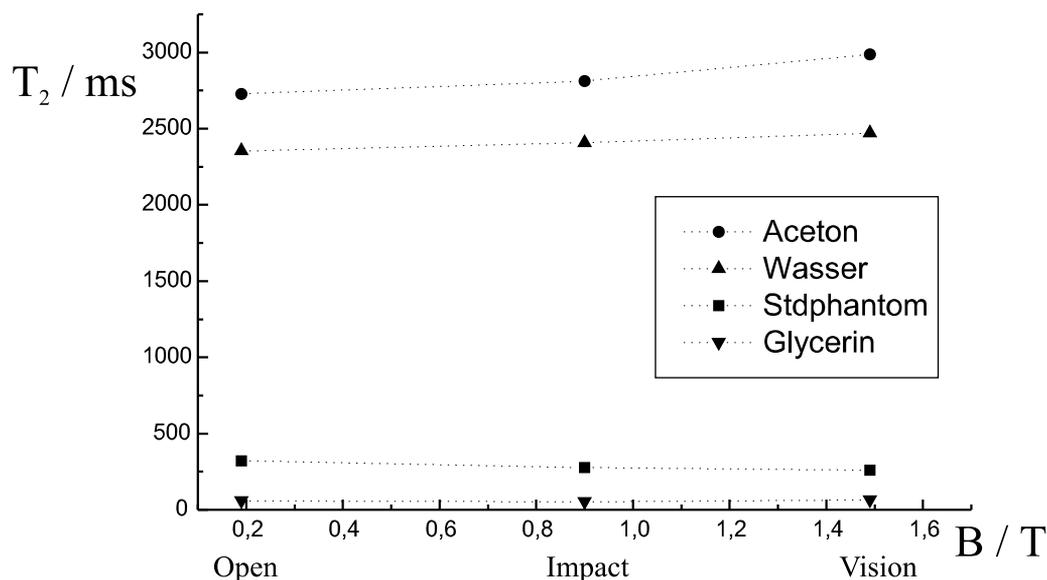


Abbildung 5.4: T_2 vs. B

T_2 -Werte in Abhängigkeit der Feldstärke von Aceton, Glycerin, Wasser und dem Standardphantom.

hat folgende Zusammensetzung : 1000g H_2O , 1.25g $NiSO_4 \times 6H_2O$, 5g $NaCl$. Das $NiSO_4$ und $NaCl$ bewirkt eine Erniedrigung der T_1 - und T_2 -Relaxationszeiten von Wasser. Das Standardphantom wurde vom Gerätehersteller speziell für Kalibrierungsmessungen und Qualitätskontrollen entwickelt und soll ein vom B -Feld unabhängiges T_2 besitzen. Abbildung 4.2 zeigt exemplarisch den Echowertverlauf und die daran angepaßte Fitkurve von Aceton.

RARE Experiment	Aceton	Wasser	Glycerin
T_2 / ms	2813.4	2406.5	59.6

Tabelle 5.1:

Auflistung experimentell gemessener T_2 -Relaxationszeiten.

In Abbildung 5.4 sind die Ergebnisse für Aceton, Wasser, das Standardphantom und Glycerin bei den drei Feldstärken aufgetragen. Es zeigt sich bei allen Proben wie erwartet keine signifikante Abhängigkeit des T_2 -Wertes von der Feldstärke.

Nach der in Kapitel 4.1.2 beschriebenen Methode wurden für in vivo Messungen an Probanden die T_2 -Zeiten von CSF durch einen biexponentiellen Fit bestimmt. In Abhängigkeit vom Probanden wurden Werte von 1600 bis 2100 ms ermittelt. Im Vergleich mit Werten aus der Literatur von 1500 ms [Thomsen, 87] liegen die Ergebnisse generell höher. Dies ist größtenteils auf die unterschiedlichen verwendeten MR-Techniken zurückzuführen. Nur in den Messungen mit der extrem T_2 -gewichteten RARE-Sequenz wird nur das Signal des CSF selektiert. Andere Signalbestandteile sind schon zerfallen.

5.1.3 Fluß

Durch extreme T_2 -Gewichtung der Sequenz ist die selektive Darstellung der Spinalflüssigkeit (CSF - Cerebrospinal fluid), von Urin und der Gallenflüssigkeit möglich. Durch Messungen an Probanden wurden die in Kapitel 4.1 aufgeführten Echozeiten und Lage der Phasenkodiernullpunkte zur Darstellung dieser Flüssigkeiten für die verschiedenen Feldstärken verifiziert. Fließende Spins erfahren wie in Kapitel 2.6.1 beschrieben unter einem Gradienten eine Dephasierung. Im flußgewichteten MR-Bild wirkt sich diese Dephasierung im Vergleich zu einem nicht flußgewichteten Bild als Signalauslöschung aus. Zur Identifikation von Fluß mit dieser Methode ist es deshalb notwendig auch ein nicht flußgewichtetes Bild aufzunehmen.

In Probandenmessungen wurde die Sensitivität der in Kapitel 4.2 beschriebenen flußempfindlichen RARE-Sequenz den Gegebenheiten zur Abbildung der CSF-Bewegung angepaßt. Die maximale Geschwindigkeitsamplitude liegt in der Größenordnung von 15-20 mm/s. Diese Maximalwerte treten in den Foramina und bei pathologischen Engstellen auf. Wie zahlreiche Probandenmessungen bestätigten ist die interindividuelle Variation sehr groß. Deshalb muß die Flußsensitivität für jede Untersuchung entsprechend angepaßt werden. Für die Messungen wurde abhängig von der Körperregion die Kopf-, Hals- oder Rückenspule verwendet. Abbildung 5.5 zeigt eine sagittale Aufnahme einer in Leserichtung flußsensitiven Serie. Die Leserichtung ist in diesem Fall die Körperlängsachse. Rechts sind die Signal-Zeit-Verläufe einzelner Bildpunkte des im Bild links eingezeichneten Bildausschnittes dargestellt. In den über zwei Herzzyklen aufgetragenen Kurven ist deutlich der pulsatile Fluß des CSF von den Seitenventrikeln durch das Foramen Monroi in den III. Ventrikel zu sehen. Die Phase des Durchflusses erstreckt sich jeweils über die Dauer von drei Aufnahmen. Während dieser Zeit nimmt die Signalintensität

durch die Dephasierung der fließenden Spins deutlich ab, um danach wieder zum ursprünglichen Wert zurückzukehren.

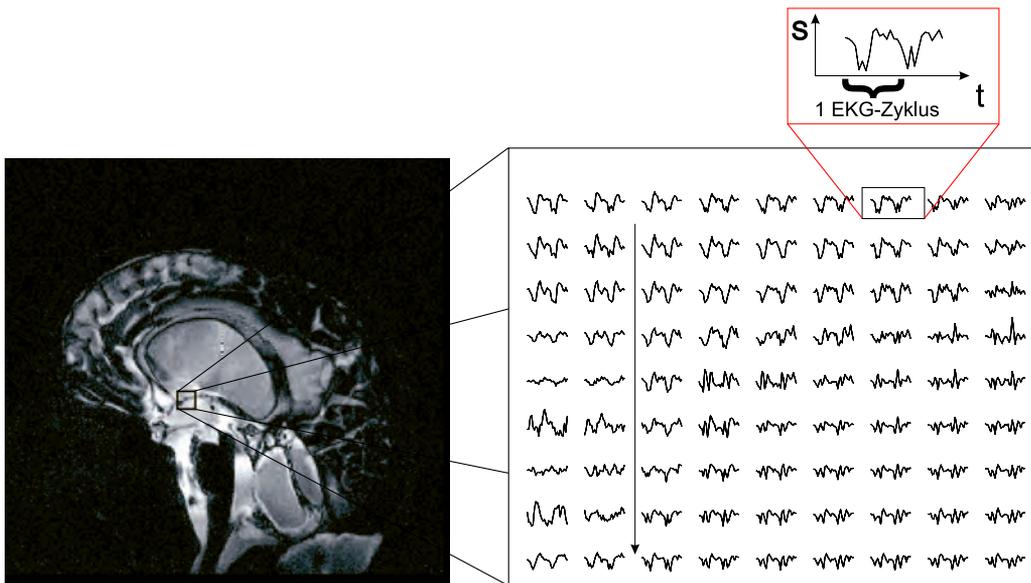


Abbildung 5.5: CSF-Fluß im III. Ventrikel

Links ist eine sagittale in Leserichtung (G_r) flußsensitive RARE-Aufnahme zu sehen. Rechts sind für den 9×9 großen Bildausschnitt die Signal-Zeit-Verläufe der einzelnen Pixel über zwei EKG-Zyklen aufgetragen. Die pulsatile Bewegung des CSF im Seitenventrikel und durch das Foramen Monroi ist deutlich zu erkennen.

In Abbildung 5.6 ist eine Serie von projektiven flußgewichteten RARE-Bildern des Kopfes zu sehen. Es wurden sequentiell 60 Messungen durchgeführt. Um Ansichten aus allen Richtungen zu bekommen, wurde die Orientierung in 6° Schritten von Aufnahme zu Aufnahme inkrementiert. Da es sich um Projektionen handelt, würde es aufgrund der Symmetrie für eine nicht funktionelle Messung ausreichen, nur den Bereich von 0° bis 180° zu messen. Der Bereich von 180° bis 360° kann dann durch Spiegelung der bereits aufgenommenen Daten gewonnen werden. Dies ist für funktionelle Messungen nicht mehr gültig. Die Symmetrie wird durch den sich auch zeitlich ändernden Informationsgehalt der Bilder gebrochen.

Die dargestellte Serie ist mit einer in Leserichtung flußsensitiven RARE-Sequenz aufgenommen worden. Es wurde der gesamte Bereich von 0° bis 360° gemessen. Als Film sequentiell präsentiert, erhält man den räumlichen Eindruck eines sich drehenden Kopfes. Der pulsatile CSF-Fluß ist besonders im IV. Ventrikel und dem dargestellten oberen Teil des Spinalkanals gut zu

sehen. Durch die Ansicht aus verschiedenen Blickwinkeln wird die komplexe räumliche Struktur des Ventrikelsystems deutlich. Durch das Fehlen von überlagernden Signalen anderer Gewebe sind auch noch feinste durch Liquor aufgefüllte Furchen des Gehirns sichtbar. Weder anatomische Zeichnungen, andere bildgebende Verfahren noch ein echtes anatomisches Präparat können diese Kombination an Informationen vermitteln.

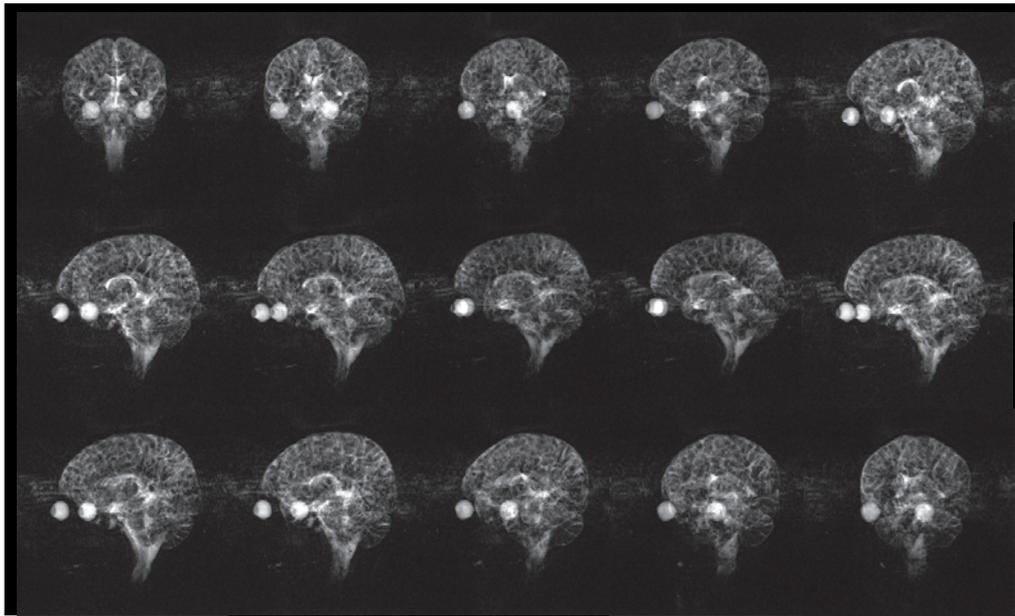


Abbildung 5.6: Projektionen des Ventrikelsystems

15 von 60 Bildern einer Serie flußsensitiver stark T_2 gewichteter projektiver RARE-Aufnahmen des Kopfes. Die Orientierung der dargestellten Aufnahmen ist von Bild zu Bild um 12° gedreht.

5.1.4 Diffusion

Die Funktion der in Kapitel 4.3 beschriebenen RARE-Sequenz wurde in Phantommessungen evaluiert. Dazu wurden die in Abschnitt 5.1.2 beschriebenen Phantome mit unterschiedlichen Diffusionskonstanten D verwendet. Die Phantome wurden gleichzeitig gemessen.

Ausgehend von einem Bild ohne Diffusionsgewichtung wurde eine Serie mit zunehmenden b-Faktoren gemessen. In der Regel besteht eine Serie aus 5-8 Bildern, die in einer Gesamtmeßzeit von unter 60s akquiriert werden.

Die Auswertung der Bilder wurde mit einem selbstgeschriebenen MATLAB-Programm durchgeführt. Damit können nach Gleichung 2.28 für einzelne Pixel oder Bildregionen durch lineare Extrapolation die Diffusionskoeffizienten D bestimmt werden. Werden die Diffusionskoeffizienten für alle Pixel berechnet und grauwertkodiert wieder als Bild dargestellt, erhält man sogenannte Diffusionskarten. Abbildung 5.7 zeigt die Bestimmung der D -Werte der Phantommessung. Die Meßwerte lassen sich gut durch eine Gerade beschreiben.

$D / *10^{-3}mm^2/s$	Experiment	Literatur		
	RARE	[Le Bihan, 86]	[Thomsen, 87]	[Brockstedt, 96]
Wasser	2.24 ± 0.40	2.35 ± 0.10	2.46 – 2.78	2.21 ± 0.03
Aceton	4.73 ± 0.53	4.47 ± 0.22	4.98 – 5.11	4.55 ± 0.04

Tabelle 5.2:

Aufistung experimentell gemessener Diffusionskoeffizienten und Literaturwerte.

Tabelle 5.2 listet die Ergebnisse im Vergleich mit Literaturwerten für Wasser und Aceton auf. Die Werte liegen im Rahmen der mit anderen MR-Methoden gewonnenen Ergebnisse [Le Bihan, 86][Thomsen, 87]. Die Variationsbreite der einzelnen Pixelwerte wird in Abbildung 5.8 dargestellt. Die Signale der sich signalstark darstellenden Bestandteile wie Wasser, Aceton oder das Standardphantom weisen für innerhalb der Phantome liegende Bildbereiche eine Standardabweichung in der Größenordnung von 1 – 7% auf. Dieser Wert liegt für signalschwächere Substanzen wie Glycerin in der Größenordnung von 25%. An den Rändern der Phantome können durch Suszeptibilitätseffekte Signalveränderungen auftreten, die eine zuverlässige Bestimmung des Diffusionskoeffizienten erschweren oder verhindern.

Nach den Phantommessungen wurde die diffusionsgewichtete RARE-Sequenz in Probandenmessungen getestet. Der Ablauf und die Auswertung entspricht dem der Phantomexperimente. In Abbildung 5.11 ist ein aus einer Serie von sieben RARE-Bildern mit ansteigenden b -Faktoren berechnetes Effektbild zu sehen. Als externe Referenz wurde ein Acetonphantom neben dem Kopf des Probanden plaziert. Für CSF, die weiße und die graue Hirnmasse sind in Abbildung 5.10 die Meßwerte und die jeweilige Interpolationsgerade zur Bestimmung der Diffusionskoeffizienten dargestellt. Die Meßwerte lassen sich gut durch eine Gerade beschreiben. Tabelle 5.3 stellt die Ergebnisse Literaturwerten gegenüber. Die Werte sind mit den durch andere MR-Methoden gewonnenen Daten gut verträglich.

Sind die Diffusionsgradienten bei verschiedenen Aufnahmen in unterschiedliche Richtungen wirksam, so läßt sich eine anisotrope Diffusion nachweisen. Dies

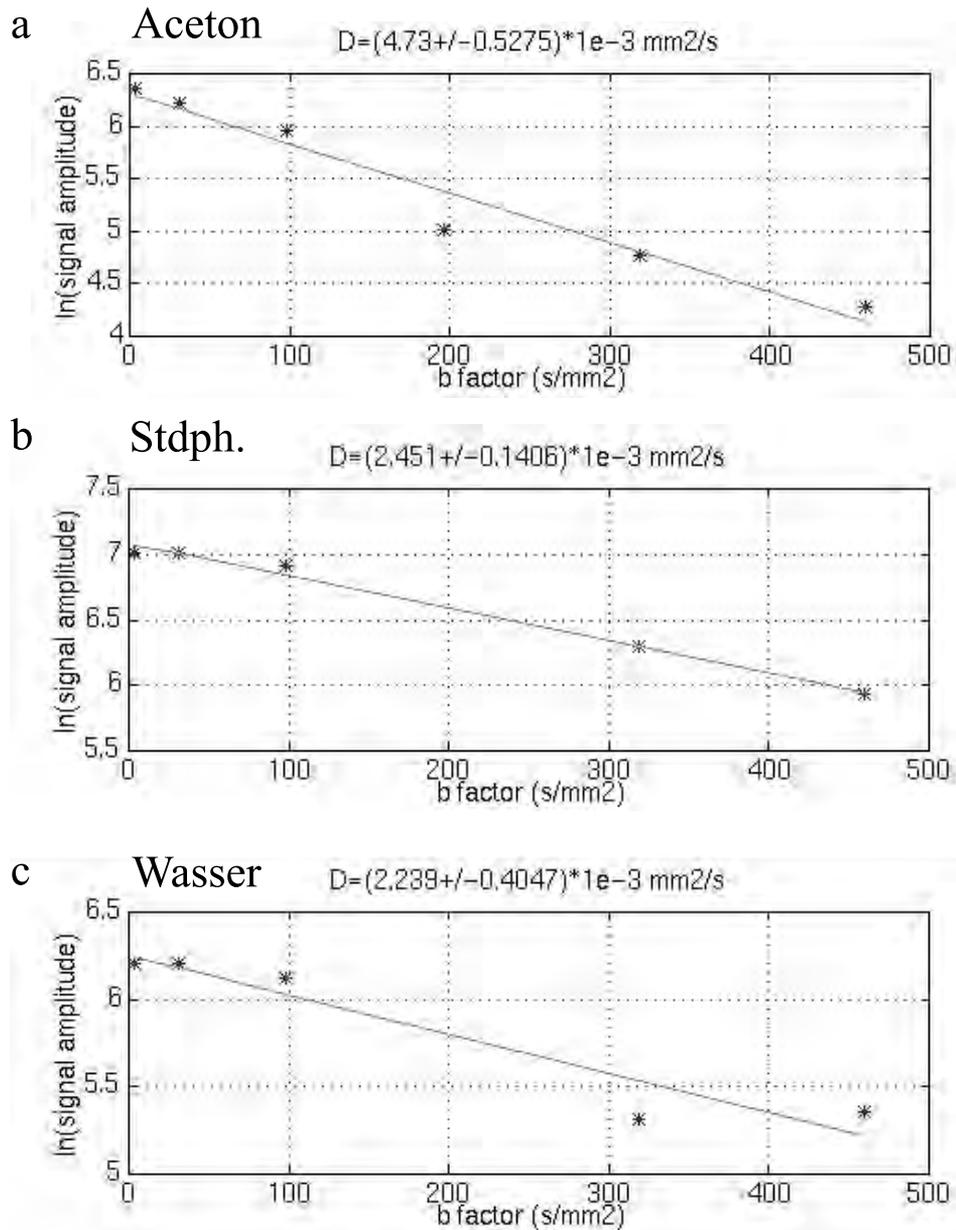


Abbildung 5.7: Phantommessung

Abhängig von der Diffusionsgewichtung b ist $\ln(S)$ aufgetragen. Aus der Steigung der interpolierten Gerade wurde der Diffusionskoeffizient D für **a** Aceton, **b** das Standardphantom und **c** Wasser bestimmt.

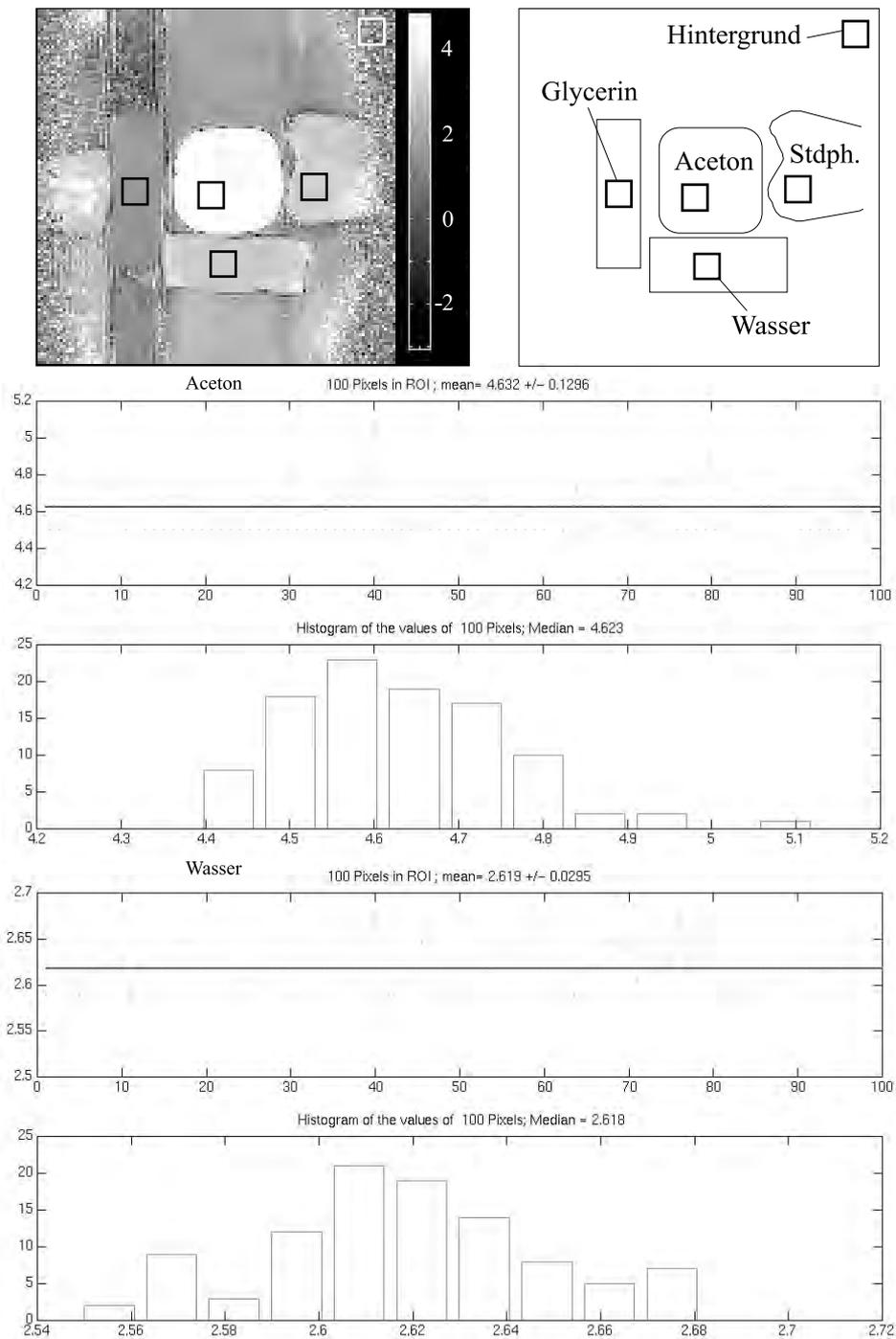


Abbildung 5.8: Diffusionskarte I.

Aus einem Phantomexperiment mit 8 Aufnahmen unterschiedlicher Diffusionsgewichtung wurde eine Diffusionskarte berechnet. Darunter und in Abbildung 5.9 sind die Verteilungen der Meßwerte der markierten Bildausschnitte aufgetragen.

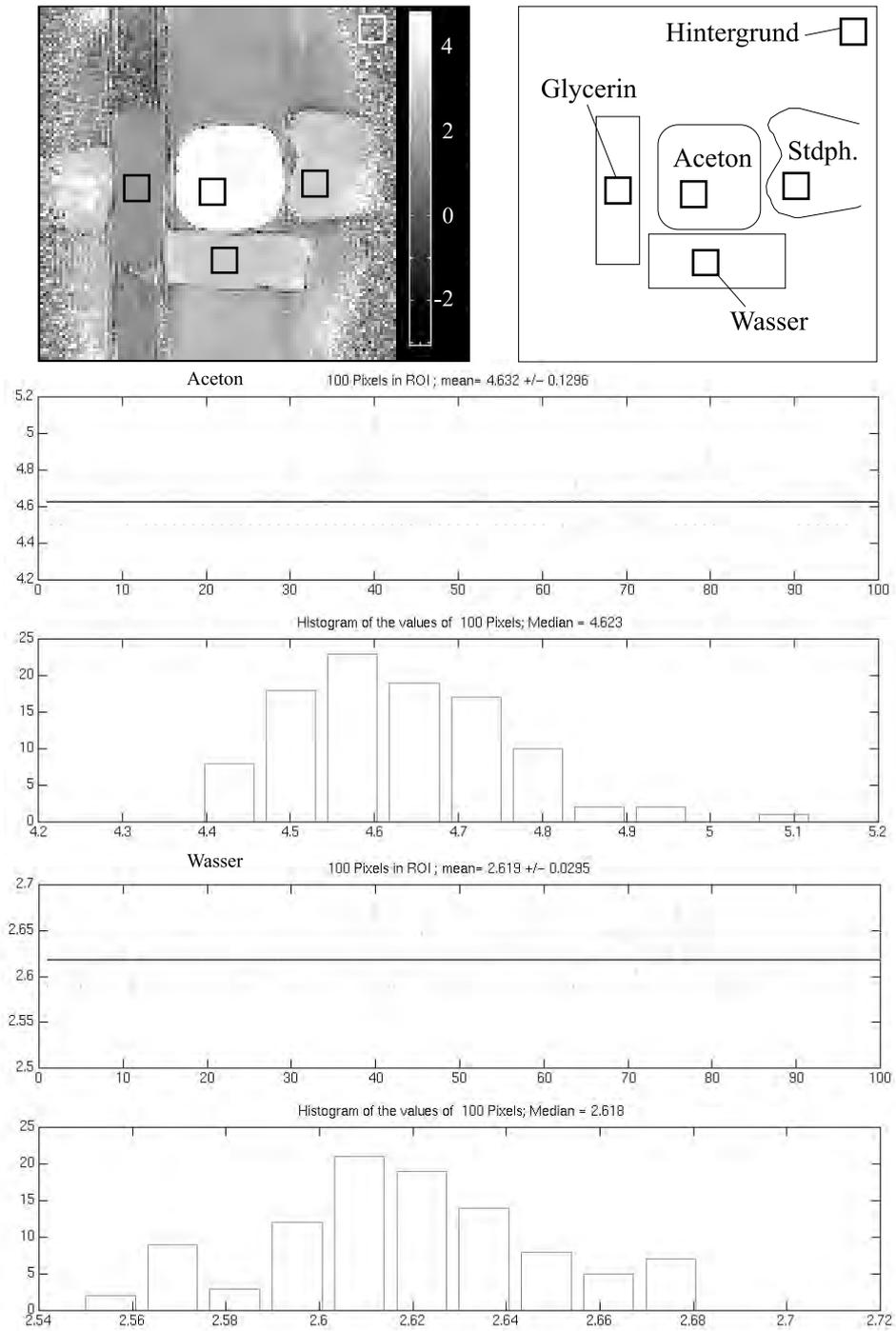


Abbildung 5.9: Diffusionskarte II. Erklärung in Abbildung 5.8.

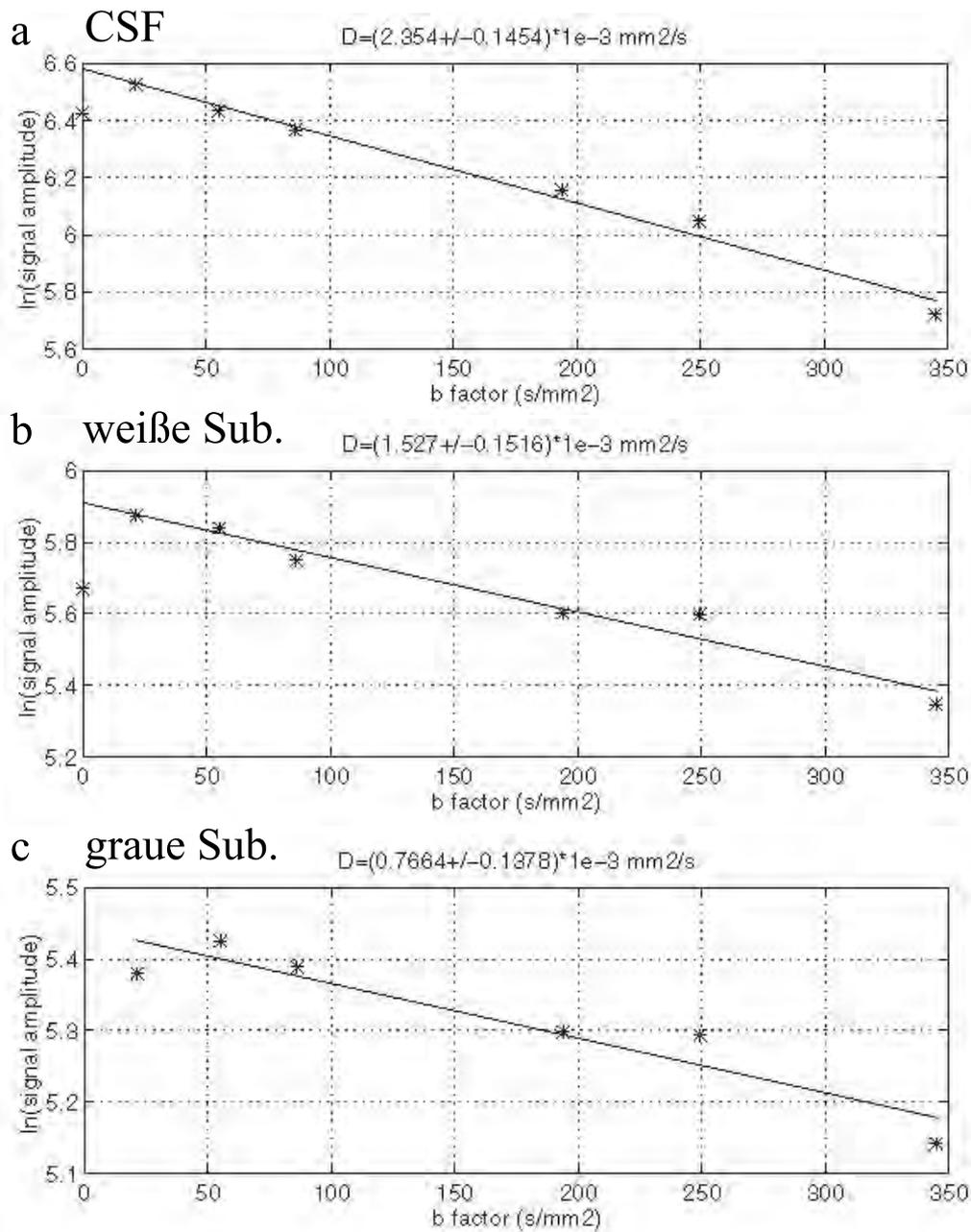


Abbildung 5.10: Diffusionsmessung am Probanden

Von oben nach unten sind die Diffusionskurven von **a** CSF, **b** der weißen und **c** der grauen Hirnmasse dargestellt. Durch lineare Interpolation wurden die Diffusionskonstanten bestimmt.

ist beispielsweise in den parallel verlaufenden Myelinfasern des Hirnstamms der Fall. In Richtung der Fasern kann ein Stoffaustausch relativ unbehindert stattfinden. Quer zu den Fasern ist er dagegen behindert. Abbildung 5.12 zeigt Aufnahmen mit in unterschiedlichen Richtungen wirksamen Diffusionsgradienten. Während für eine Diffusionsgewichtung parallel zu den Fasern in Scheibenrichtung die annähernd freie Diffusion zu einer Signalabnahme führt, ist dies bei einer Diffusionsgewichtung senkrecht dazu nicht zu beobachten.

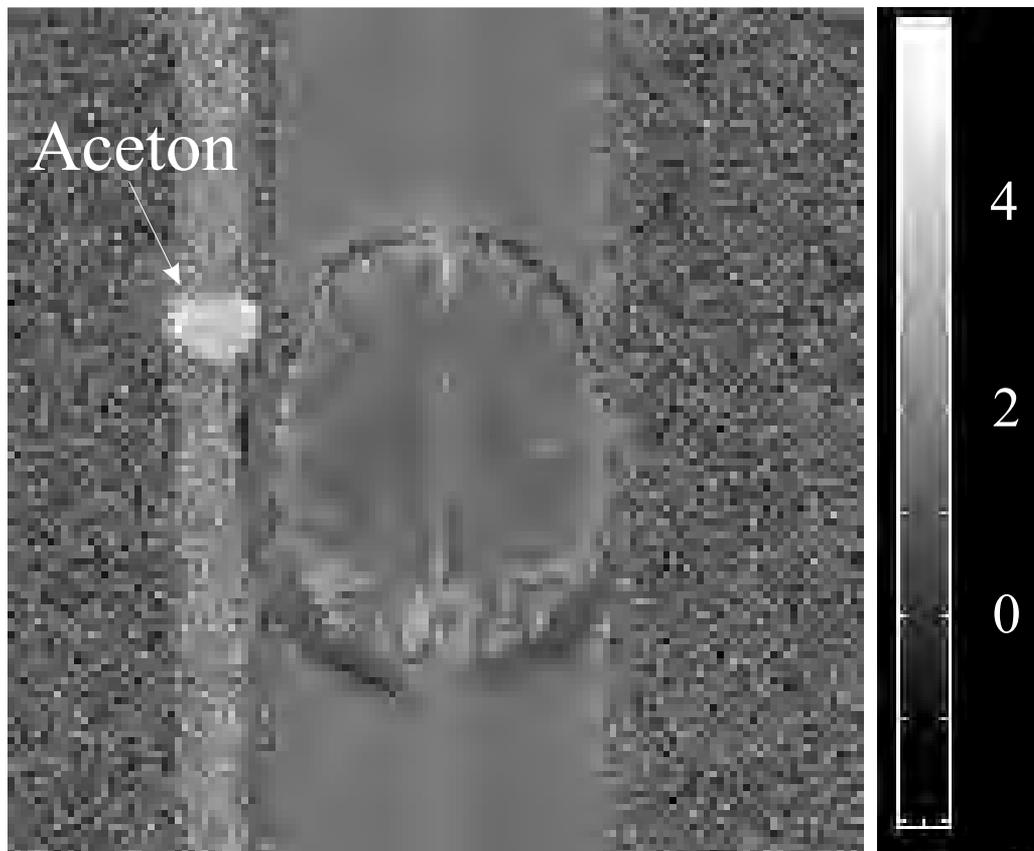


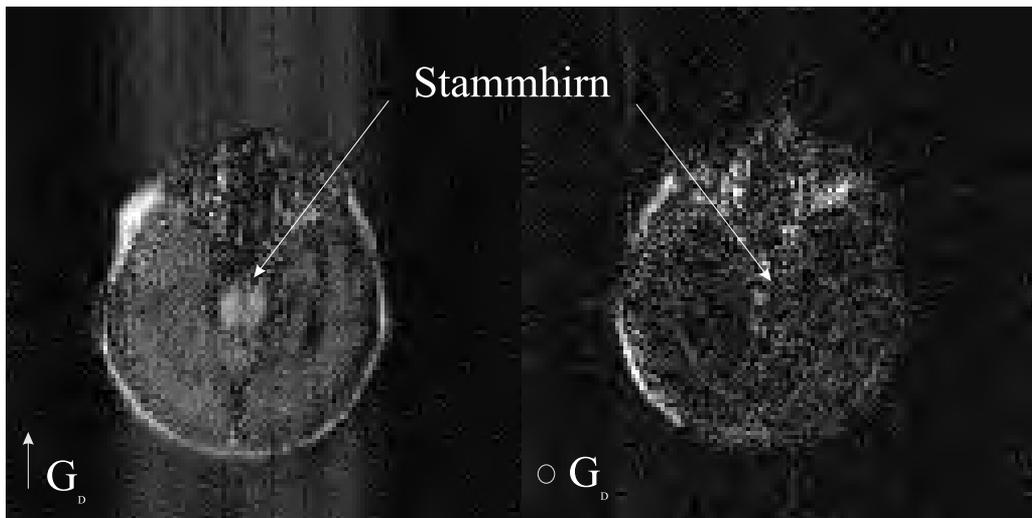
Abbildung 5.11:

Ein aus sieben unterschiedlich diffusionsgewichteten RARE-Bildern berechnetes Effektbild. Neben dem Kopf des Probanden wurde als externe Referenz ein kleines Acetonphantom platziert.

$D / *10^{-3}mm^2/s$	Experiment	Literatur		
	RARE	[Le Bihan, 86]	[Le Bihan, 92]	[Tien, 94]
CSF	2.35 ± 0.15	2.5 ± 0.2	2.94 ± 0.05	3.2 ± 0.7
graue Substanz	1.53 ± 0.15	2.0 ± 0.1	0.76 ± 0.03	1.2 ± 0.2
weiße Substanz	0.77 ± 0.14	1.7 ± 0.1	1.07 ± 0.06	1.5 ± 0.5

Tabelle 5.3:

Auflistung experimentell gemessener Diffusionskoeffizienten und Literaturwerte.

**Abbildung 5.12:** Anisotropie der Diffusion im Hirnstamm

Zwei diffusionsgewichtete RARE-Aufnahmen einer transversalen Scheibe in Höhe des Hirnstamms. Die Diffusionsgradienten sind links in Phasen- und rechts in Scheibenrichtung wirksam.

6. Messungen an Patienten

Nachdem die Methoden am Phantom und an Probanden erprobt wurden, sind in Zusammenarbeit mit den klinischen Abteilungen der Universitätsklinik Freiburg verschiedene Anwendungen entwickelt worden. Im folgenden werden die jeweiligen Anwendungen anhand von Beispielen aufgezeigt und soweit existent mit anderen diagnostischen Verfahren verglichen.

6.1 T_2 -gewichtete RARE-Bildgebung

Die Anwendung der extrem stark T_2 -gewichteten RARE-Sequenz lässt sich einmal in den abdominalen Bereich und in Bereiche der mit CSF gefüllten Räume unterteilen.

6.1.1 Cholangio-Pankreatikographie

Die Darstellung der Gallenwege und des Pankreasgangs sind bisher eine Domäne der endoskopischen retrograden Cholangio-Pankreatikographie (ERCP). Sie erfordert jedoch einen hohen apparativen und personellen Aufwand. Neben der Strahlenbelastung besteht für den Patienten aufgrund des Eingriffs ein gewisses Risiko. Die untersuchungsbedingte Letalität wird mit 1% angegeben [Bilbao, 76]. Bei Verlegung des Zugangsweges (Magenausgangsstenosen, postoperative Bedingungen) ist eine ERCP-Untersuchung nicht möglich. In Zusammenarbeit mit Jörg Laubenberger [Laubenberger, 95/2] wurde die RARE-Cholangio-Pankreatikographie entwickelt. Dazu wurden die in Kapitel 4.1 beschriebenen RARE-Sequenzen verwendet. Die Untersuchungen wurden mit der Ganzkörperspule durchgeführt. Sie erlaubt ein maximales Abbildungsfenster von 500mm. Mit der projektiven Sequenz stellen sich bei einer abdominalen Untersuchung neben den Gallenwegen auch die ableitenden Harnwege und der liquorgefüllte Durasack dar. Je nach Füllung von Magen, Dünn- und Dickdarm kommen auch diese zur Darstellung. Um diese Überlagerung zu eliminieren, hat sich die Wahl einer dicken Scheibe von 80-120mm als vorteilhaft erwiesen. Damit können die Gallenwege bzw. der

Duktus pankreatikus weitgehend überlagerungsfrei dargestellt werden. Die räumlich komplexen Strukturen könnten durch projektive Aufnahmen mit unterschiedlichen Scheibenlagen, wie in Kapitel 5 demonstriert, sichtbar gemacht werden.

Nebenbei hat sich die RARE-Aufnahme ohne Scheibenselektion als schnelle Alternative zum üblichen Topogramm bewährt, da eine Pathologie der flüssigkeitsgefüllten Räume sofort erkennbar wird. Zur Vermeidung von Bewegungsartefakten wurden die Untersuchungen stets in Atemstillstand durchgeführt. Die kurze Dauer der Einzelakquisition von unter 5s ist für Patienten gut tolerabel. In einer ersten Studie wurden 10 gesunde Probanden und 10 Patienten mit obstruktiven Erkrankungen der Gallenwege bzw. des Duktus pankreatikus untersucht [Laubenberger, 94]. Eine erweiterte Studie umfaßte 30 Probanden und 30 Patienten [Laubenberger, 95]. Bei allen untersuchten Patienten konnte ein diagnostisch verwertbares RARE-Cholangio-Pankreatikogramm aufgenommen werden. In Fällen bei denen eine ERCP nicht möglich war, stellten die RARE-Bilder die einzige Möglichkeit dar, den Pankreasgang sichtbar zu machen. In Abbildung 6.1 sind vier Beispiele dargestellt. Neben dem räumlichen Eindruck werden auch noch feinste Verästelungen abgebildet.

Durch eine Folge von mehreren sequentiellen Aufnahmen konnte die relativ langsame, tonisch ablaufende Kontraktion des distalen Duktus choledochus und die Bewegung und der Fluß durch die Papille abgebildet werden. Zwei Bilder einer solchen Sequenz sind in Abbildung 6.2 gezeigt.

Inzwischen ist die RARE-Cholangio-Pankreatikographie fester Bestandteil der klinischen Routine. Ein entscheidender Schritt zur Erschließung der oben beschriebenen Anwendungen im Abdomen ist die Reduktion der Akquisitionszeit eines einzelnen Bildes auf die Dauer, die ein Patient den Atem anhalten kann. Dies ist in der Regel 10-15s. Atemstillstandsmessungen haben damit das unzuverlässigere Triggern auf Atmung (Gating) verdrängt. In der normalen Bildgebung erlaubt die schnelle RARE-Sequenz auch die Untersuchung von unkooperativen Patienten.

Als nichtinvasives und sehr schnelles Verfahren zur Darstellung der Gallenwege und des Pankreasgangs stellt die RARE-Cholangio-Pankreatikographie eine echte Alternative zur bisherigen Standardmethode ERCP dar. Neben der Erstuntersuchung sind insbesondere Kontrolluntersuchungen mit dieser Technik sehr einfach, schnell und risikofrei für den Patienten durchzuführen. Während sich ein erster Ansatz [Wallner, 91], mittels Magnetresonanz diese Aufgabe zu lösen, nicht durchsetzen konnte, zeigen die letzten 2 Jahre eine breite Akzeptanz gegenüber der RARE-Cholangio-Pankreatikographie. Inzwischen wurden von allen Herstellern entsprechende Methoden auf ihren Tomographen implementiert.

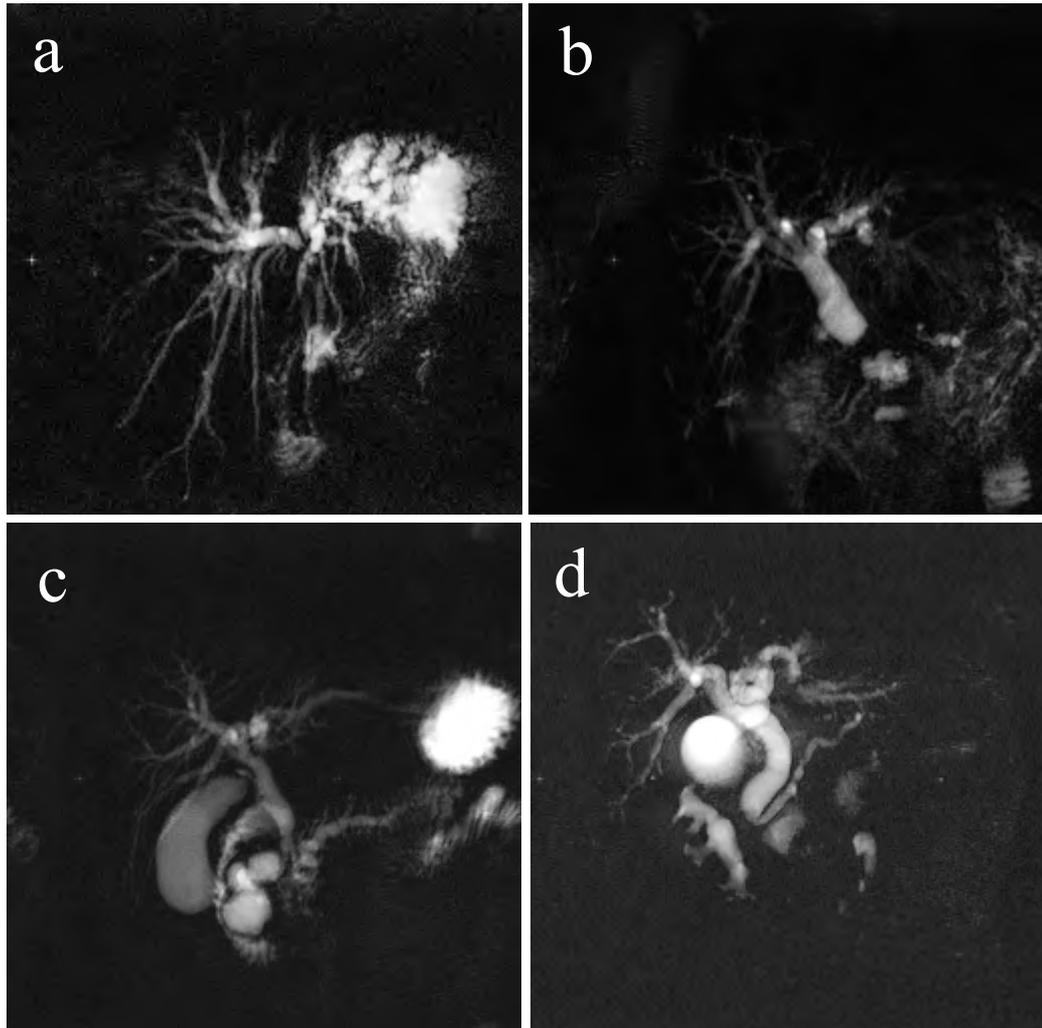


Abbildung 6.1: RARE Cholangio-Pankreatikographie

Es sind vier Aufnahmen verschiedener Patienten abgebildet: **a** chronische Pancreatitis, **b** Normalbefund, **c** Papillenkarzinom, **d** Gallenaufstau.

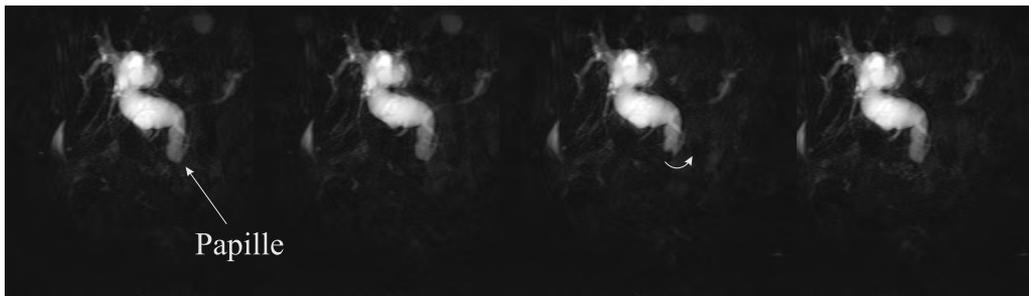


Abbildung 6.2: RARE Cholangio-Pankreatikographie Serie
Vier Bilder einer aus 24 Aufnahmen bestehenden Serie von RARE-Bildern.

6.1.2 RARE-Myelographie und CSF-Flußmessung

Die RARE-Myelographie wurde von Hennig [Hennig, 86/2] als schnelle und effiziente Methode zur Visualisierung des Spinalkanals eingeführt. Die in Kapitel 4.1 und 4.2 beschriebenen Methoden wurden in Kooperation mit Ulrich Hubbe und Miro Orszagh zur Darstellung der mit Spinalflüssigkeit gefüllten Räume und für funktionelle CSF-Flußmessungen [Büchert, 94] verwendet. Es wurde ein festes Meßprotokoll ausgearbeitet, welches inzwischen in der Routine bei allen Patienten, bei denen die Untersuchung der Spinalräume und das CSF-Flußverhalten relevant ist, durchgeführt wird. Dies ist beispielsweise der Fall bei Syringomyelie, Hydrocephalus, generell bei allen raumfordernden Läsionen und intraspinalen Zysten. Das Kontrastverhalten erlaubt dabei auch die Unterscheidung zwischen normaler Spinalflüssigkeit und Einblutungen in Zysten oder verdicktem Inhalt von Zysten. Abbildung 6.3 zeigt einen Hydrocephalus Patienten. Es ist eine sagittale und eine koronare Scheibe jeweils als normale und als flußgewichtete RARE-Aufnahme abgebildet. In der sagittalen Schichtführung läßt sich zwischen Groß- und Kleinhirn ein abgeschlossener Bereich mit einer Einblutung erkennen. Während die Funktion des Shunts nicht zu erkennen ist, lassen sich in den flußsensitiven Bildern die kommunizierenden von den abgeschlossenen Regionen klar unterscheiden. Abbildung 6.4 zeigt postoperative Bilder einer Patientin mit mehreren Zysten am unteren Ende des Spinalkanals. Die operativ geschaffene Kommunikation zum Spinalkanal war in der dorsal gelegenen Zyste erfolgreich während sich bei den anderen Zysten keine Kommunikation zeigt.

Bisher wurden Untersuchungen zur Dynamik des Liquors mit konventioneller Myelographie [Di Chiro, 66] oder mit RIHSA-zisternographischen Methoden [Di Chiro, 64] durchgeführt. Beide Verfahren sind stark invasiv, ver-

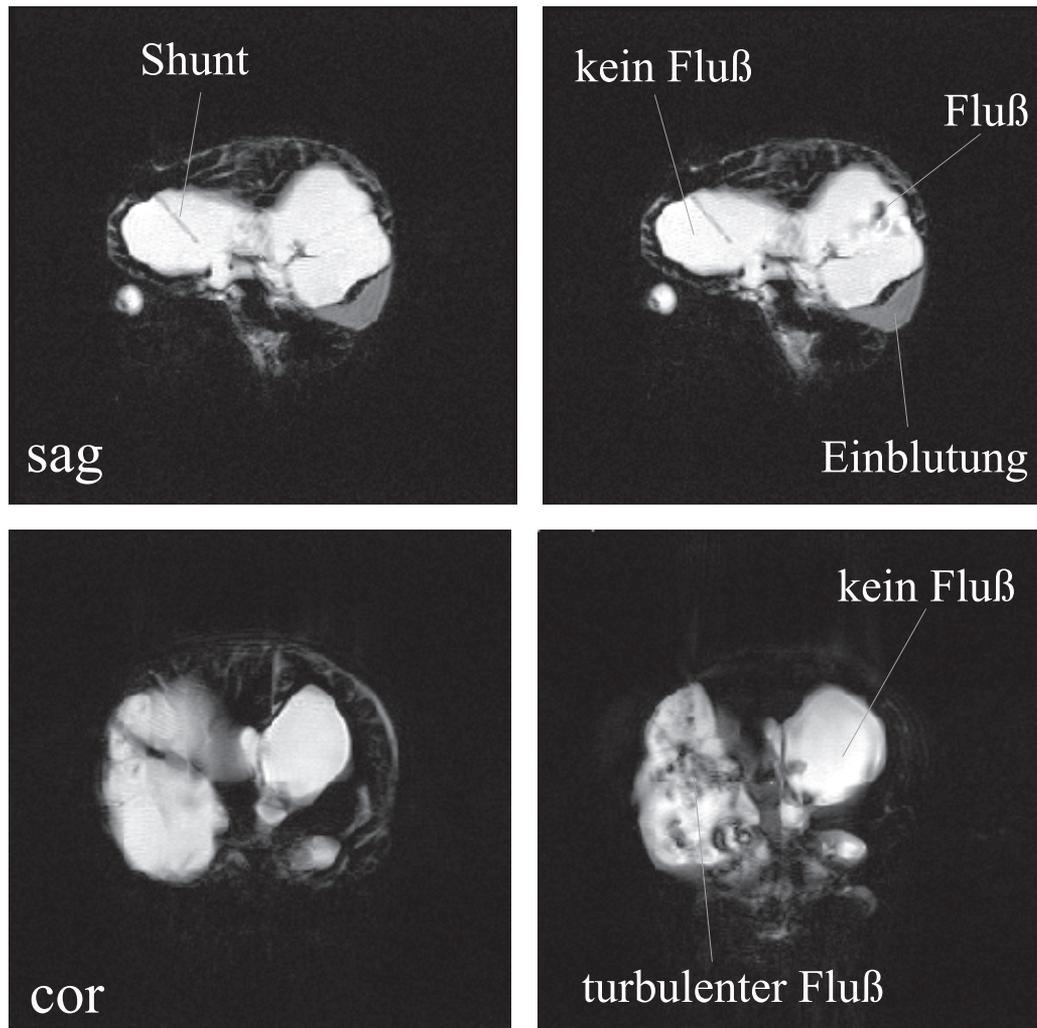


Abbildung 6.3: CSF-Fluß: Hydrocephalus Patient
Rechts ist jeweils eine Aufnahme ohne und links mit Flußgewichtung zu sehen.

langen die Gabe von Röntgenkontrastmittel oder radioaktiv markierten Substanzen und sind mit einer Strahlenbelastung für den Patienten verbunden. Alternative MR-Methoden mit Ausnahme der interferographischen DOPE-Technik [Hennig, 90] basieren auf dem Phasenkontrastprinzip [Greitz, 93] und sind deshalb nicht in der Lage den Fluß unmittelbar ohne weitere Nachbearbeitung der Bilder sichtbar zu machen. In der Praxis zeigt sich, daß



Abbildung 6.4: CSF-Fluß in mehreren sakralen Zysten

ein Verfahren einfach zu handhaben und das Ergebnis ohne großen zusätzlichen Aufwand erreichbar sein muß. Die CSF-Fluß-RARE Methode stellt die Information unmittelbar in einer leicht fassbaren optischen Weise ohne zusätzlichen Aufwand dar. Eine Quantifizierung des Flusses würde die Bedienung signifikant verkomplizieren und eine Nachverarbeitung der Bilder erfordern. Für die meisten klinischen Fragestellungen ist eine qualitative Aussage vollkommen ausreichend. Es geht darum abzuklären, ob überhaupt Fluß vorhanden ist, den Fluß an einer pathologischen Stelle mit einer gesunden zu vergleichen oder um Vergleiche ein und derselben Stelle in der zeitlichen Entwicklung zum Beispiel prä- und postoperativ. Die genannten Aufgaben werden durch die entwickelte flußsensitive RARE-Sequenz sehr gut gelöst. Die Weiterentwicklung des Verfahrens in Richtung Quantifizierung wurde deshalb nicht verfolgt.

6.2 Hochauflösende RARE-Bildgebung

Eine Anwendung der hochauflösten RARE-Bildgebung ist die quantitative Darstellung der Dimensionen des Spinalraumes. Dabei werden an gesunden und pathologischen Stellen Transversalschnitte durch den Spinalkanal gelegt. Die Dicke der Scheiben liegt im Bereich von $3 - 8\text{mm}$ bei einem Abbildungsfenster von $200 - 300\text{mm}$. Die kurze Akquisitionszeit erlaubt die Durchführung der Messungen ohne EKG-Triggerung. Dadurch wird die Gesamtuntersuchungszeit für den Patienten kurz gehalten. Das Ausmessen der mit Liquor gefüllten Bereiche erlaubt eine geometrische Quantifizierung des Spinalraums. Dies ist insbesondere bei raumfordernden Prozessen von Interesse, die eine Verengung des Spinalraumes und/oder die Kompression von Nervenwurzeln zur Folge haben können.

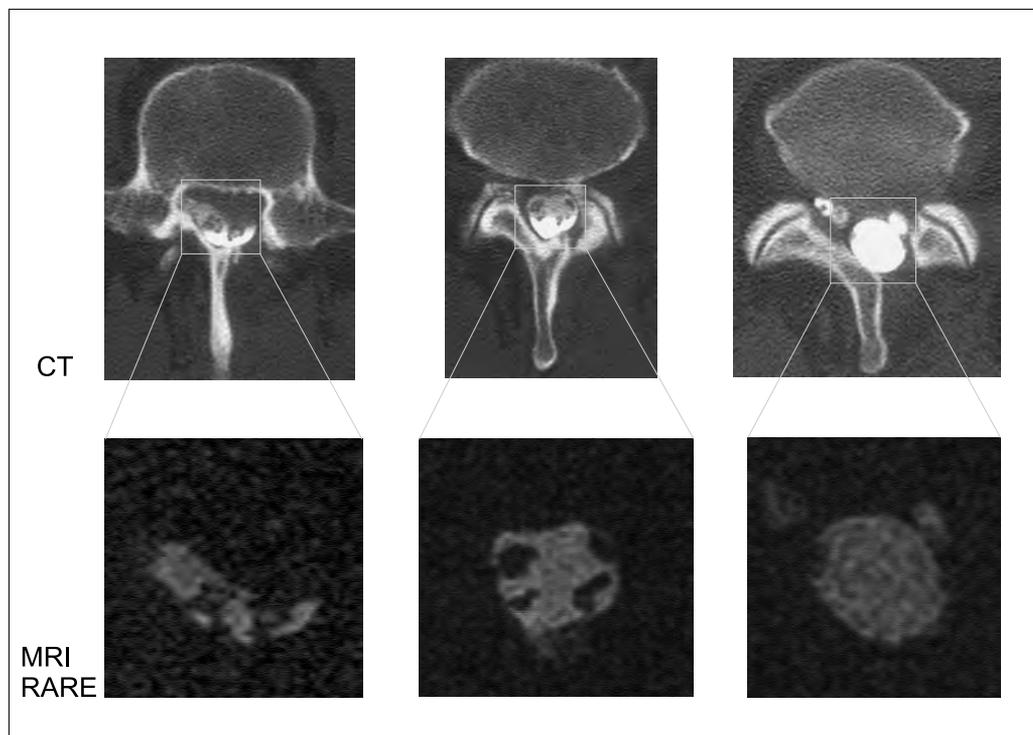


Abbildung 6.5: Vergleich CT und MR

Es sind bei identischer Schichtführung Transversalschnitte des Spinalkanals dargestellt. Es ist der interessierende Ausschnitt der MR-Bilder herausvergrößert.

Obwohl die im Vergleich zu einem 256^2 langen Echozug zusätzlich akqui-

rierten Echos schon sehr kleine Amplituden haben, zeigte sich in der Praxis ein signifikanter Informationsgewinn der hochaufgelösten Bilder. Die selektive Abbildung des CSF erlaubt auch bei einem relativ kleinen Signal-zu-Rausch Verhältnis die zuverlässige Quantifizierung der Größe des abgebildeten Bereichs. In einer in Kooperation mit der Abteilung Neuroradiologie des Uniklinikums Freiburg durchgeführten Studie [Hubbe, 97] wurde die RARE-Methode mit postmyelographischer Computertomographie (PMCT) verglichen. PMCT stellt bis heute das Goldstandardverfahren für die quantitative Darstellung der Dimensionen des Spinalraumes dar. Die Kontrastmittelgabe und die Strahlenexposition machen PMCT jedoch zu einem stark invasiven Verfahren mit all seinen Komplikationsmöglichkeiten.

Ein Problem bisher verwendeter MR-Methoden zur Quantifizierung des Spinalraumes sind die verschiedenen auftretenden Artefakte, relativ große Scheibendicken und eine geringe räumliche Auflösung innerhalb der Scheibenebene. Es wurden 10 Patienten mit Spinalstenosen untersucht. Die Schichtführung und Dicke wurde für MR und CT gleich gewählt. Abbildung 6.5 zeigt Ausschnittsvergrößerungen von Transversalschnitten des Spinalkanals. In allen Fällen stimmte die Quantifizierung beider Methoden überein. Damit konnte gezeigt werden, daß mit der nicht invasiven hochauflösenden RARE-Technik die Quantifizierung des Spinalraumes mindestens so gut wie mit der PMCT-Methode möglich ist.

6.3 Diffusionsgewichtete RARE-Bildgebung

Die Magnetresonanztomographie ist im Augenblick die einzige nicht invasive Methode zur in vivo Messung von Diffusion. Als eines der möglichen Anwendungsgebiete zeichnet sich die sehr frühe Erkennung von zerebralen Infarkten ab [Moseley, 90]. In den ersten Stunden nach einem Infarkt ist dieser mit der konventionellen MR-Bildgebung nicht oder sehr schwer nachweisbar. Drastisch verringerte Diffusionskoeffizienten im Bereich des Infarktes lassen sich mit diffusionsgewichteten MR-Methoden dagegen schon sehr früh bestimmen. Mit der in Kapitel 4.3 beschriebenen Sequenz wurden Untersuchungen an Patienten mit Verdacht auf einen zerebralen Infarkt durchgeführt. Abbildung 6.6 zeigt vier Bilder einer Serie von diffusionsgewichteten RARE-Aufnahmen. Das Infarktareal zeichnet sich dabei mit zunehmendem b-Faktor immer deutlicher vom umgebenden Gewebe ab.

Da gerade bei Patienten mit frischen Infarkten jede Minute der Diagnostik bis zur Entscheidung der weiteren Behandlung zählt, ist die kurze Akquisitionszeit der RARE-Sequenz im Vergleich zu konventionellen Spinecho- oder Gradientenechosequenzen von Bedeutung. Im Vergleich zu einer diffusions-

gewichteten EPI Sequenz, zeichnet sich die RARE-Methode durch ortstreue Abbildungseigenschaften und die Realisierbarkeit auch auf nicht EPI-fähigen Tomographen aus.



Abbildung 6.6: Diffusionsgewichtete RARE-Sequenz
Von links nach rechts ist ein transversaler Schnitt mit zunehmender Diffusionsgewichtung dargestellt. Das Infarktareal zeichnet sich immer deutlicher ab.

7. Anwendung T_2^* -gewichteter Methoden für fMRI

Die in diesem Kapitel beschriebenen Experimente wurden mit folgenden Stimulationsparadigmen durchgeführt:

- einfache visuelle Stimulation mit abwechselnd blinkenden Leuchtdioden ($10Hz$) einer schachbrettförmig aufgebauten LED-Anzeige oder sogenannten Goggles. Unter Goggles versteht man eine Brille, deren Gläser durch eine LED-Matrix ersetzt sind,
- motorische Stimulation mit Paradigmen vom einfachen Faustschluß bis zu komplexen Fingerbewegungen mit Stimulationsraten um $2Hz$,
- motorische Stimulation durch Lippenbewegung,
- sensomotorische Stimulation durch elektrische Stimulation des Medianerv über dem Handgelenk.

Eine Ruhephase ohne Stimulation diente als Referenz. Zur Vermeidung von Bewegungen während und zwischen den Messungen wurde der Kopf der Probanden oder Patienten mit einer sich der individuellen Kopfform anpassenenden Vakuummatraze in der Kopfspule gelagert. Diese Lagerungsweise führte zu einer signifikanten Verbesserung im Vergleich zur herkömmlichen Fixierung mittels zweier gepolsterter Backen rechts und links des Kopfes.

Zur Demonstration der prinzipiellen Machbarkeit wurden auf dem $1T$ Gerät Gradientenechoexperimente durchgeführt. Alle anderen Experimente insbesondere RARE- und EPI-Messungen wurden am $1.5T$ Tomographen durchgeführt.

7.1 RARE

Mit der in Kapitel 4.4 beschriebenen RARE-Sequenz wurden funktionelle Experimente an Probanden durchgeführt. Es wurde die eingangs beschriebe-

ne visuelle Stimulation mit einer schachbrettförmigen LED-Anzeige mit 10 Hz benutzt. Die Sequenzparameter sind

1.5T Gerät: $TR = 4.5ms$, $TD = 60ms$, $TE_{eff} = 64.5ms$, $\alpha = 90^\circ$.

Es wurde das zentrierte Phasenkodierschema mit dem Phasenkodiernullpunkt im ersten Echo verwendet. Die daraus resultierenden Streifenartefakte wurden mit dem in Abschnitt 4.1.2 beschriebenen Algorithmus korrigiert. Die geometrischen Daten sind

Abbildungsfenster= $256mm$, Scheibendicke= $4mm$ und 128^2 Matrixgröße.

Die resultierende Voxelgröße ist $2 \times 2 \times 4mm^3$. Die Scheibenlage wird transversal gekippt nach koronar, parallel zum Corpus Callosum gewählt, wie in Abbildung 7.1 a abgebildet. Eine Serie besteht aus 48 konsekutiven Aufnahmen, abwechselnd 8 ohne und 8 mit Stimulation. Der Abstand der einzelnen Aufnahmen ist drei Sekunden. Dies ergibt eine Akquisitionszeit von 144s für eine Serie. In Abbildung 7.1 b-c ist die T_1 -gewichtete Spinechoaufnahme, eines der aufgenommenen RARE-Bilder und das aus dem Datensatz berechnete t-Test Effektbild der untersuchten Schicht zu sehen. Im Effektbild werden die Signifikanzniveaus auf eine Grauwertskala abgebildet. Alle in dieser Arbeit abgebildeten Effektbilder sind original Effektbilder und nicht durch Schwellwertbildung, Filterung, Ausschnittswahl oder andere Prozeduren nachbearbeitet.

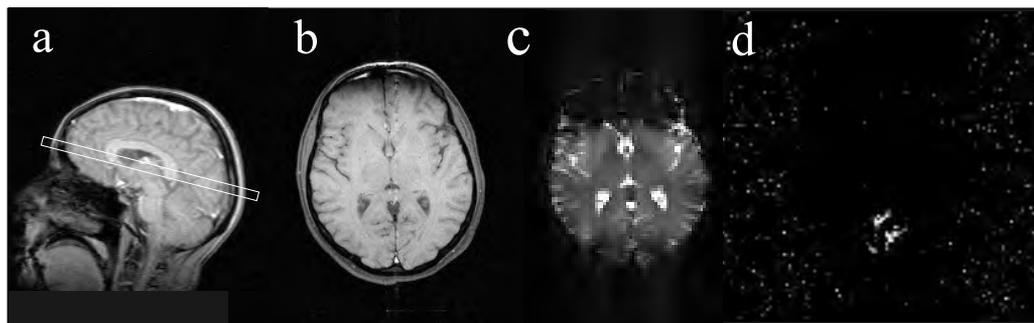


Abbildung 7.1: RARE fMRI-Experiment

Es ist **a** das sagittale Übersichtsbild mit eingezeichneter Scheibenlage, **b** die T_1 -gewichtete anatomische Aufnahme, **c** ein funktionelles RARE-Bild und **d** das berechnete t-Test Effektbild.

Das t-Test Effektbild, welches den Kontrastunterschied der beiden Bildgruppen ohne und mit Stimulation repräsentiert, zeigt eine deutliche Aktivierung

im primären visuellen Kortex entlang des Sulcus Calcarinus. Die verzögerte Hämodynamische Reaktion des Organismus auf den Stimulus läßt sich in einer zeitlichen Verschiebung der Kontrastveränderung im Vergleich zum Stimulationsparadigma ablesen. Für die verwendeten Parameter wird eine Verschiebung um 2 Bilder, entsprechend 6s, beobachtet. Dies muß bei der Berechnung der Effektbilder berücksichtigt werden. Da erst nach dem zweiten Bild die Sättigung den Gleichgewichtszustand erreicht, werden die ersten beiden Bilder mit deutlich erhöhter Signalintensität für die Berechnung des Effektbildes nicht berücksichtigt. Vergleichende Untersuchungen der RARE-Sequenz mit anderen fMRI-Methoden werden in Abschnitt 7.3 beschrieben. Es sind auch funktionelle Mehrscheibenexperimente mit der beschriebenen RARE-Sequenz möglich. Da die Scheiben nacheinander aufgenommen werden ist darauf zu achten, daß benachbarte Scheiben nicht direkt nacheinander akquiriert werden. In diesem Fall kann es durch überlappende Scheibenprofile der HF-Pulse zu Sättigungseffekten kommen. Eine geschachtelte Reihenfolge der Scheiben verhindert dies. Die maximal mögliche zeitliche Auflösung für eine einzelne Scheibe sinkt je nach Anzahl der Scheiben.

7.2 Vergleich anderer Methoden

7.2.1 Studie zur Auslesebandbreite bei GE-Sequenzen für fMRI

Für die ersten funktionellen Experimente mit dem 1.5T Gerät wurde eine vom Hersteller mitgelieferte Gradientenechosequenz [Haase, 86](Abbildung 7.2) benutzt. Die zusätzlichen Gradienten in Scheiben- und Leserichtung bewirken eine Bewegungskompensation erster Ordnung.

Es zeigten sich starke, durch den Effekt der chemischen Verschiebung verursachte Artefakte. Der Effekt ist in einer Phantommessung in Abbildung 7.3 A deutlich zu sehen. In der obersten Reihe ist eine RARE-Aufnahme zu sehen, die die tatsächliche Lage der Phantome angibt. Das erste Bild darunter zeigt ein Experiment mit der Gradientenechosequenz. Das Acetonphantom ist deutlich fehllokalisiert. In der funktionellen Bildgebung kann sich durch die chemische Verschiebung das Fettsignal der Haut in Bereiche des zu untersuchenden Kortex verschieben. In Spalte C ist als Beispiel der primäre motorische Kortex (PMC) eingezeichnet. Eine höhere Auslesebandbreite (BW; engl. bandwidth) würde diese Problem verringern. Der Nachteil ist, daß das S/N-Verhältnis mit $1/\sqrt{BW}$ abfällt. Dies hat direkte Auswirkung auf das Effekt-zu-Rausch-Verhältnis und damit auf das Ergebnis der funktionellen Messung, die Aktivierungsbilder. Es stellt sich nun die Frage inwieweit die

Auslesebandbreite auf Kosten von Signal-zu-Rausch und Effekt-zu-Rausch erhöht werden kann und diese trotzdem noch sinnvolle Werte erbringen. Zur Untersuchung dieses Zusammenhangs wurde eine Versuchsreihe mit vier verschiedenen Auslesebandbreiten durchgeführt [Büchert, 96/4].

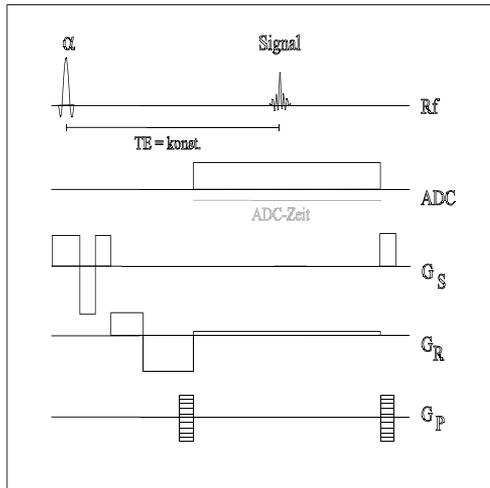


Abbildung 7.2:

$90ms$, $TE = 56ms$, $\alpha = 25^\circ$, $FOV = 256mm$, Scheibendicke = $4mm$, Matrixgröße 128×128 .

Die funktionellen Experimente wurden für jeden Probanden mit jeweils einem der eingangs beschriebenen Stimulationsparadigmen direkt nacheinander mit den vier Auslesebandbreiten durchgeführt. Der Einfluß der ADC-Zeitdauer, welche die Bandbreite bestimmt, ist in den vier unteren Bildern von Abbildung 7.3 C wie in den Phantommessungen deutlich zu sehen. Die Helligkeit der Bilder ist überhöht, um die Artefakte durch die chemische Verschiebung deutlich hervorzuheben. Es ist zu sehen, wie das unter der Haut liegende Fett-signal als helle Ringstruktur mit abnehmender Bandbreite in Phasenrichtung zunehmend verschoben erscheint. Die Signale der anderen Bestandteile werden dagegen an ihrem tatsächlichen Ort abgebildet. Zum direkten Vergleich sind in Abbildung 7.3 C oben die Lokalisationen der Artefakte bei den vier Auslesebandbreiten im Vergleich zur ursprünglichen Lage farblich eingezeichnet. Es ist deutlich zu sehen, wie in diesem Fall die Artefakte sich dem Bereich des primären Motorkortex überlagern. Abbildung 7.3 D zeigt unten die zur entsprechenden Bandbreite gehörigen Aktivierungsbilder. Die Aktivierungsmuster zeigen, daß auch bei höheren Bandbreiten eine kortikale Aktivierung deutlich zu sehen ist. Die Form und Lage des aktivierten Areals ist auf allen vier Bildern sehr ähnlich.

Die GE-Sequenz wurde in der Weise modifiziert, daß die ADC-Zeit, während der Daten akquiriert werden, variiert und gleichzeitig die Echozeit durch Einfügen von entsprechenden Pausen konstant gehalten wurde. Der letzte Punkt soll verhindern, daß durch unterschiedliche Echozeiten der Kontrast beeinflußt wird. Für die Probandenmessungen, wurden neben der ursprünglichen Auslesebandbreite von $19Hz/Pixel$ folgende Werte verwendet: 26 , 39 und $78Hz/Pixel$. Alle weiteren Parameter waren für alle Messungen identisch: $TR =$

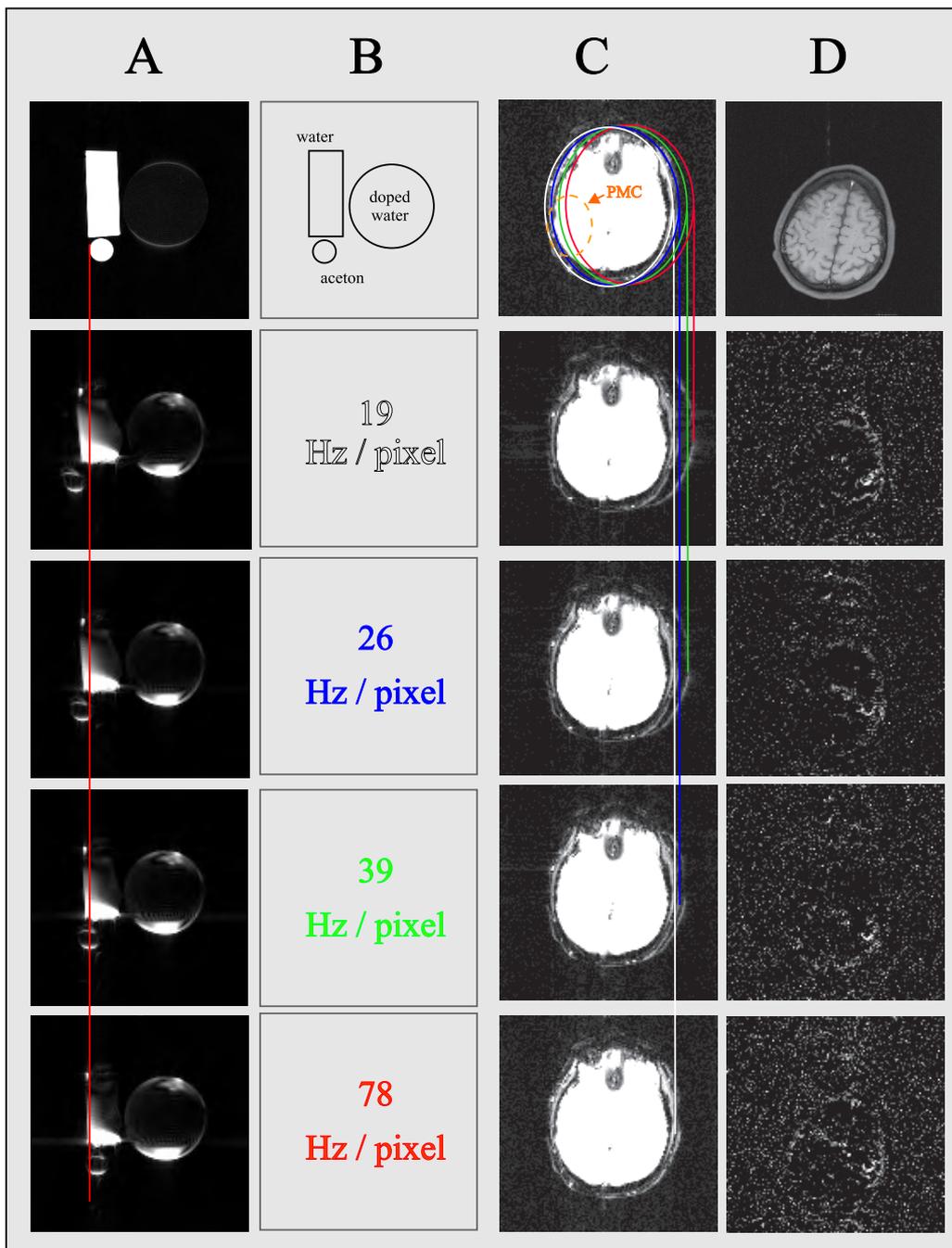


Abbildung 7.3: Chemische Verschiebung

A zeigt Messungen mit Phantomen. B illustriert die tatsächliche Anordnung der Phantome von Spalte A und für die Reihen 2-5 die verwendete Auslesebandbreite. In C sind Bilder funktioneller Messungen dargestellt. Die Bildintensitäten sind zur Darstellung der Artefakte überhöht. D zeigt eine anatomische Aufnahme und darunter die zugehörigen Z-Score Effektbilder des funktionellen Experiments.

leere Seite

Zur weiteren Auswertung wurden die Signalintensitäten ausgewählter Regionen bestimmt. In Abbildung 7.4 sind links die über fünf Probanden gemittelten Signal-zu-Rauschwerte aufgetragen. Aus den berechneten Z-Score Effektbildern wurde das Effekt-zu-Rausch Verhältnis (E/N) bestimmt. E ist die Differenz der Signalintensitäten der Bilder mit und ohne Stimulation einer stimulierten Region. N wird entsprechend für eine ebenso große Region mit Rauschen berechnet. Abbildung 7.4 rechts zeigt die über die Probanden gemittelten Werte. Die Zunahme der experimentellen Signal-zu-Rausch Werte mit abnehmender Bandbreite erreicht nicht den theoretisch berechneten $1/\sqrt{BW}$ Verlauf. Der Grund dafür ist am wahrscheinlichsten eine Zunahme an Suszeptibilitätseffekten bei kleineren Bandbreiten. Für kleine Bandbreiten hat es den Anschein, als ob die experimentellen Daten den theoretischen Erwartungen folgen, wenn auch auf einem niedrigeren Niveau. Für höhere Bandbreiten nimmt das S/N langsamer ab. Eine genauere quantitative Ana-

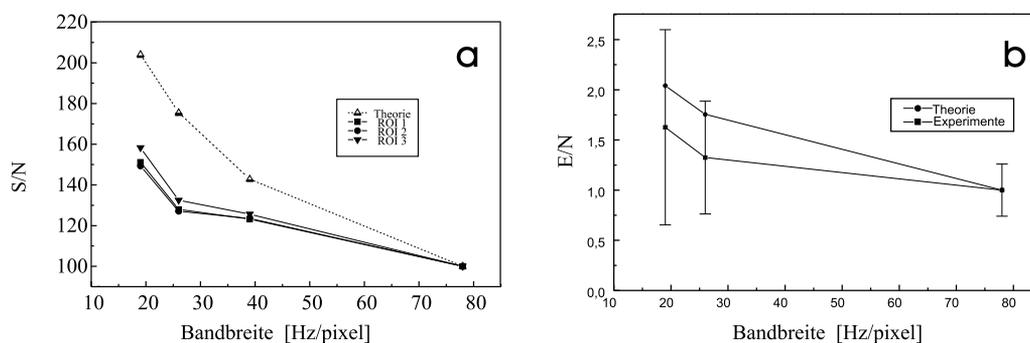


Abbildung 7.4: Bandbreitenvariation

In **a** ist das S/N und in **b** das E/N in Abhängigkeit von der verwendeten Bandbreite aufgetragen. Die Werte beider Diagramme sind auf den Wert für 79 Hz/Pixel skaliert.

lyse des S/N und E/N-Verhaltens erfordert weitergehende Untersuchungen mit einer größeren Anzahl an Messungen. Dabei gilt es auch die inter- und intrapersonelle Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bei gleichem TE und TR zu untersuchen. Als Folge der beschriebenen Ergebnisse stellt eine Auslesebandbreite im Bereich von 20 – 40 Hz/Pixel einen guten Kompromiß dar. Die ursprüngliche GE-Sequenz wurde deshalb bei weiteren Experimenten durch die mit einer Auslesebandbreite von 39 Hz/Pixel modifizierte Version ersetzt.

7.2.2 EPI

Durch die Nachrüstung des $1.5T$ Systems mit einem sogenannten EPI-Booster, der Gradientenanstiegszeiten von unter $300\mu s$ auf $15mT/m$ erlaubt, war die Voraussetzung zur Anwendung der EPI-Technik gegeben. Es wurde eine Gradientenecho-EPI-Sequenz implementiert [Heid, 96]. Abbildung 7.5 zeigt das Sequenzschema. Der eigentlichen Sequenz geht ein Spinpräparationssteil zur Unterdrückung des Fettsignals voraus. Das sogenannte Navigator-echo dient bei der Bildrekonstruktion der Korrektur von Phasenfehlern.

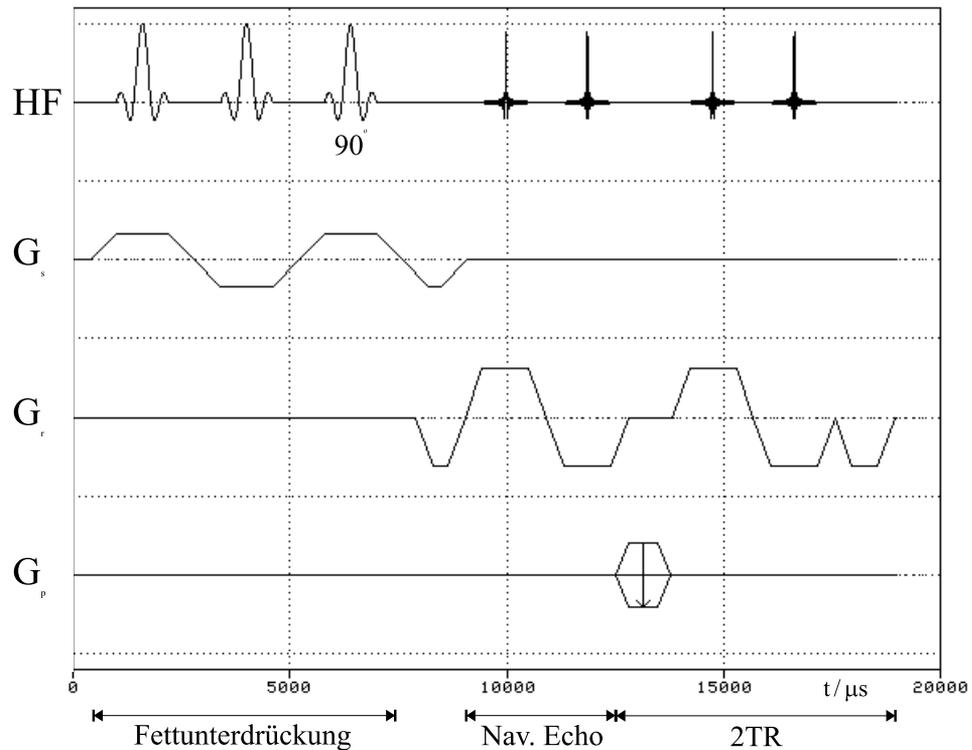


Abbildung 7.5: Gradientenecho-EPI

Die eigentliche Sequenz besteht aus dem Anregungsteil mit dem 90° Puls und dem Ausleseteil. Im $2TR$ langen Ausleseteil werden bei jedem Durchgang zwei Zeilen akquiriert.

Bisher wurden funktionelle MR-Untersuchungen entweder mit Gradienten-

tenechosequenzen oder mit EPI-Sequenzen durchgeführt. Der Grund liegt darin, daß kommerzielle EPI-MR-Tomographen resonante Gradientensysteme verwendeten und deshalb nicht in der Lage waren adäquate Gradientenechobilder zu erzeugen. Umgekehrt waren die klinischen MR-Systeme aufgrund der beschränkten Leistungsfähigkeit ihrer Gradientensysteme nicht in der Lage EPI-Sequenzen auszuführen. Es gibt Vergleichsstudien an Hochfeldforschungstomographen [Hu, 95] oder Tomographen mit speziell gebauten Gradientensystemen [Siewert, 95]. Im Rahmen dieser Arbeit wurde erstmals eine vergleichende Untersuchung an einem kommerziellen Mittelfeldsystem, welches auch in der klinischen Routine benutzt wird, durchgeführt.

7.2.3 Vergleichsstudie einer GE- und einer EPI-Methode für fMRI

Das Ziel dieser ersten Studie [Büchert, 96/1][Büchert, 96/2] war der Vergleich funktioneller MR-Messungen mit einer Gradientenechosequenz und einer GE-EPI-Sequenz. Es wurden beide Methoden direkt nacheinander am gleichen Probanden mit identischem Stimulationsparadigma durchgeführt. Insgesamt wurden 14 rechtshändige Probanden (11 Männer, 3 Frauen) im Alter von 20 bis 36 Jahren untersucht. Um eine Abhängigkeit der Ergebnisse vom Stimulationsparadigma zu untersuchen, wurden unterschiedliche, am Anfang des Kapitels beschriebene Stimulationsparadigmen verwendet.

Ein EPI-Experiment besteht aus 64 Messungen mehrerer Scheiben, abwechselnd 8 ohne und 8 mit Stimulation. Der Abstand zwischen dem Start aufeinanderfolgender Messungen ist 3s, während eine einzelne EPI-Messung 2.5s dauert. Dies ergibt eine Akquisitionszeit von 192s pro fMRI-Datensatz. Nach Berechnung von t-Test Effektbildern, wurde eine Scheibe mit ausgeprägter Stimulation für die nachfolgende Gradientenechountersuchung ausgewählt.

Ein GE-Experiment besteht aus 18 direkt aufeinanderfolgenden Messungen, abwechselnd 3 ohne und 3 mit Stimulation. Eine einzelne Messung dauert 14s. Dies ergibt eine Akquisitionszeit von 252s pro fMRI-Datensatz. Mit der Übersichtaufnahme und der Messung eines korrespondierenden anatomischen Datensatzes liegt die Gesamtuntersuchungszeit pro Proband in der Größenordnung von 20 Minuten.

Es wurde die in Kapitel 7.2.1 beschriebene Gradientenechosequenz mit einer Auslesebandbreite von $39\text{Hz}/\text{Pixel}$ verwendet. Die Sequenzparameter waren $TR = 100\text{ms}$, $TE = 49\text{ms}$ und $\alpha = 25^\circ$. Die EPI-Sequenz wurde mit folgenden Parametern verwendet: $TR = 1.76\text{ms}$, $TE = 70\text{ms}$ und $\alpha = 90^\circ$. Die geometrischen Parameter waren für beide Sequenzen identisch. Bei einer Matrixgröße von 128×128 wurde ein Aufnahme Fenster von 256mm abge-

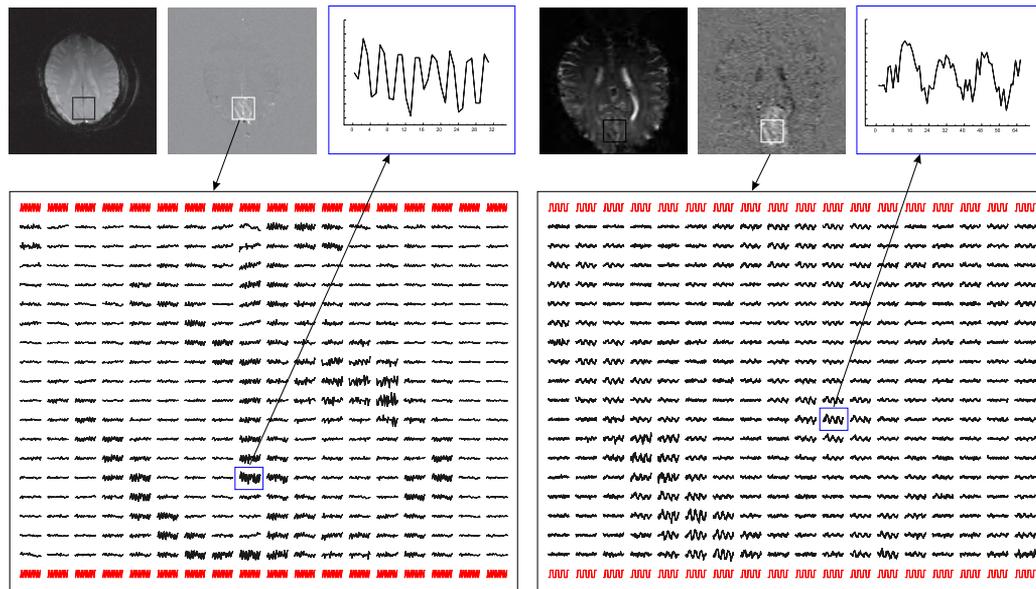


Abbildung 7.6: Vergleich GE - EPI

deckt. Die Scheibendicke betrug 4mm . Daraus resultiert eine Voxelgröße von $2 \times 2 \times 4\text{mm}^3$.

Aus den fMRI Datensätzen wurden t-Test Effektbilder berechnet. Für den quantitativen Vergleich wurden für ausgewählte Regionen Signal- und Effektzur-Rausch Werte berechnet. Diese Werte wurden auf die Anzahl der gemessenen Bilder pro Datensatz skaliert.

Die Effektbilder und die Zeitverläufe für einzelne Bildregionen einer Untersuchung mit visueller Stimulation sind in Abbildung 7.7 zu sehen. Während sich eine gute Übereinstimmung der jeweils oben und unten abgebildeten Stimulationsschemen mit den gemessenen Signal-Zeit-Verläufen für den Bildausschnitt aus dem visuellen Kortex zeigt, sind in den anderen Regionen nur unregelmäßige Signalfuktuationen zu beobachten. Der Bildausschnitt des CSF zeigt für die EPI-Sequenz einen Abfall der Fluktuationen. Die Ursache dieses bei verschiedenen Probanden beobachteten Effekts ist unklar. Er könnte mit der pulsatilen Eigenbewegung des Liquors zusammenhängen. Die Matrix der Zeitverläufe des visuellen Kortex in Abbildung 7.6 demonstriert die gute Übereinstimmung der aktivierten Areale beider Methoden. Unterschiedlich sind die schärfer abgebildeten Strukturen im GE-Experiment im Vergleich zu den homogener wirkenden stimulierten Arealen des EPI-Datensatzes. Ähnliche Beobachtungen wurden in nachfolgenden Studien gemacht [Duyn, 96].

Im Gegensatz zu dem erwarteten Verhalten wurden in den GE-Experimenten kaum oder keine zusätzlich aktivierten Signale von Gefäßen gefunden. Scharfe Strukturen in GE-Bildern, die von Gefäßen stammen könnten, sind auch in den EPI-Messungen zu sehen. Hier sind sie verschmierter und erscheinen dadurch mehr parenchymatösen Ursprungs. Eine Ursache der unterschiedlichen Repräsentationseigenschaften von GE und EPI könnten die unterschiedlichen ADC-Zeiten sein. Sie verursachen auch die unterschiedliche Sensitivität für Artefakte durch chemische Verschiebung, wodurch ebenfalls Signalfuktuationen verursacht werden können.

Die unterschiedliche zeitliche Auflösung beider Methoden zeigen die Signalverläufe einzelner Bildpixel. Wie schon in anderen Experimenten beobachtet, sind die Zeitverläufe des EPI-Datensatzes im Vergleich zum Stimulationsparadigma verschoben. Die Ursache ist die verzögerte hämodynamische Antwort des Organismus auf die Stimulation. Für die verwendeten Meßparameter ergibt sich, wie in Abbildung 7.6 zu sehen ist, eine Verschiebung um 2 Bilder. Dies ist bei der Auswertung der Daten zu berücksichtigen. Aufgrund der längeren Akquisitionszeit von 14s pro Bild ist dieser Effekt mit der GE-Sequenz nicht zu beobachten.

Die Effekt-zu-Rausch Werte pro Bild von Experimenten mit 14 Probanden sind in Abbildung 7.8 aufgetragen. Zu Vergleichszwecken wurden die Werte auf den jeweiligen GE-Werte skaliert, der deshalb immer gleich 1 ist. Die Ergebnisse der EPI-Daten liegen im Bereich von 0.07 bis 0.3. Als Mittelwert aller Messungen ergibt sich 0.20. Angesichts der vielen Einflußgrößen, die im Untersuchungsobjekt, im Meßaufbau, in der Versuchsdurchführung und in der Auswertung begründet sind, ist die geringe Variationsbreite der Ergebnisse bemerkenswert. Im Rahmen der kleinen absoluten Anzahl an Probanden wurde keine signifikante Abhängigkeit der Ergebnisse vom Stimulationsparadigma beobachtet. Werden die tatsächlichen Akquisitionszeiten berücksichtigt, ergibt sich ein Verhältnis von 1 : 0.78 (GE:EPI).

Bei der Interpretation der Ergebnisse muß berücksichtigt werden, daß alle Messungen mit kooperativen Probanden durchgeführt wurden. Unter weniger kontrollierten Bedingungen, wie sie bei der Untersuchung von Patienten der Fall sind, wird das Signal- und damit das Effekt-zu-Rausch Verhältnis durch Bewegungsartefakte für GE-Bilder sehr viel schneller schlechter als für EPI-Messungen. Die deutliche Steigerung der experimentellen Schwierigkeiten bei der Durchführung solcher funktioneller Untersuchungen an Patienten zeigte sich in einigen im Anschluß an diese Studie durchgeführten Messungen. Dabei spielt einmal die psychologische Ausnahmesituation, in der sich viele Patienten befinden, und die Kommunikation zwischen Patient und der die Untersuchung durchführenden Person eine wichtige Rolle.

Die EPI-Technik hat den Vorteil einer kürzeren Akquisitionszeit. Deshalb

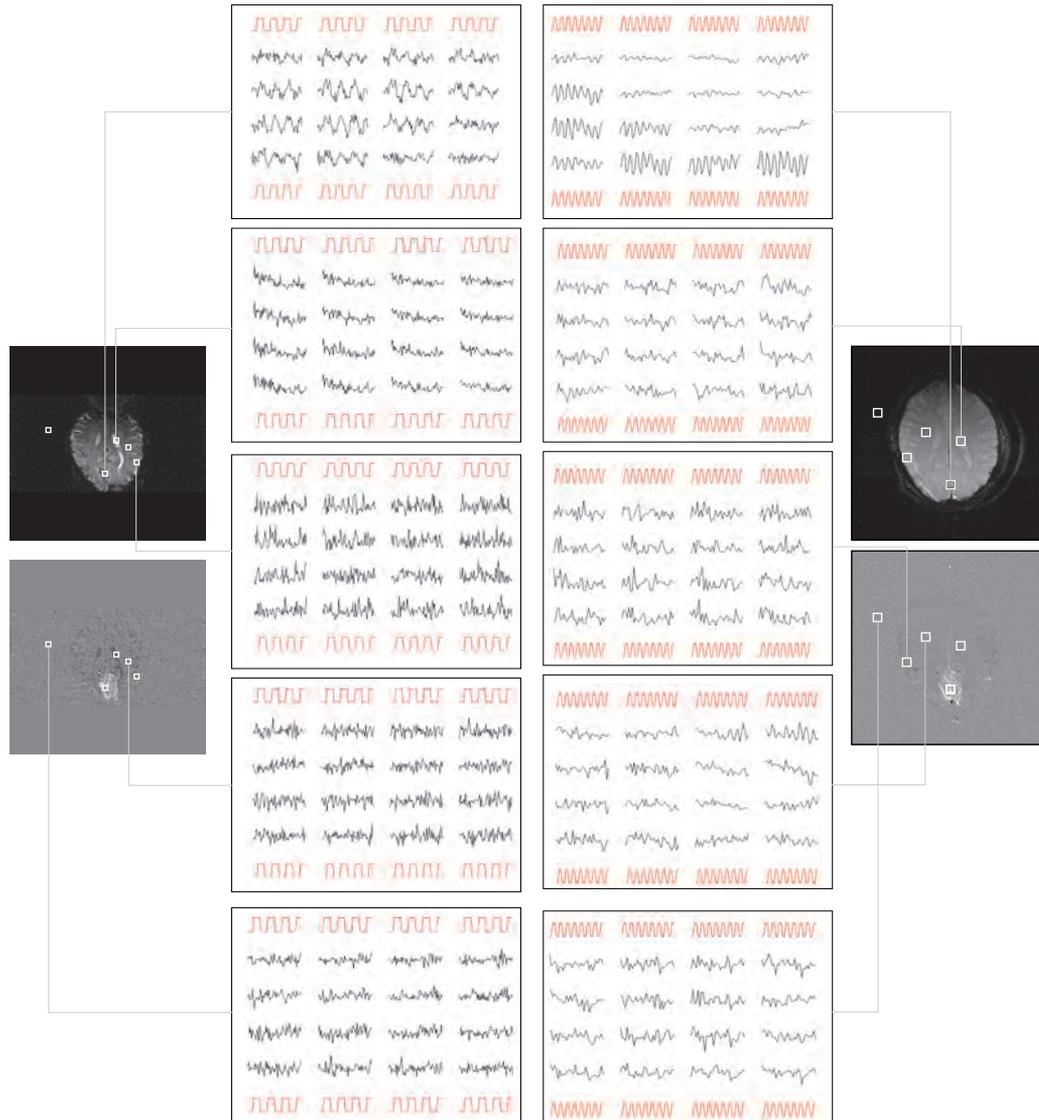


Abbildung 7.7: Signalvergleich verschiedener Gewebe

Es sind für verschiedene Bildausschnitte die Signal-Zeit-Verläufe eines funktionellen EPI- (links) und eine GE-Experiments (rechts) dargestellt. Die Bildausschnitte sind von oben nach unten Teile des visuellen Kortex, CSF, weiße Gehirnmasse, graue Gehirnmasse und das Hintergrundsignal. Seitlich ist mit den eingezeichneten Bildausschnitten jeweils ein Bild aus der Serie und darunter das berechnete Effektbild abgebildet.

spielen Artefakte in Leserichtung bei EPI-Sequenzen keine Rolle. Generell ergibt sich daraus auch eine geringere Anfälligkeit für Bewegungsartefakte und eine höhere Zeitauflösung. Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit mehrere Scheiben gleichzeitig zu messen. Dies ist besonders für Studien mit neuen komplexen Stimulationsparadigmen, die mehrere verschiedenen Regionen des Gehirns gleichzeitig aktivieren, von Bedeutung. Mit zunehmender Scheibenzahl nimmt allerdings die zeitliche Auflösung ab. Eine hohe Anfälligkeit für Artefakte durch Frequenzverschiebungen und Phasenfehler sind die Folge der bei EPI verwendeten geringen effektiven Bandbreite in Phasenrichtung. Die beschriebenen Untersuchungen wurden mit einer GE-EPI-Sequenz durchgeführt und erlauben keine Rückschlüsse auf SE-EPI-Sequenzen.

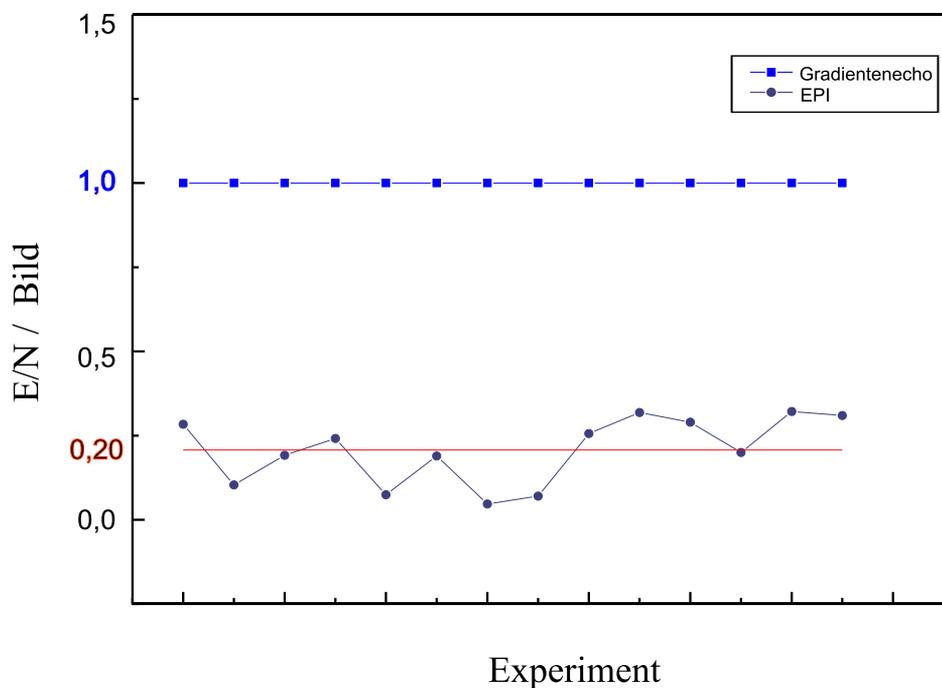


Abbildung 7.8: E/N Vergleich: GE - EPI

Die GE-Technik bietet den Vorteil einer prinzipiell möglichen höheren räumlichen Auflösung und dem unter kontrollierten Bedingungen höheren Effekt-zu-Rausch Verhältnis. Ein wichtiger Punkt ist die ortstreue Abbildung der GE-Sequenzen. Die bei EPI-Messungen auftretenden Verzerrungen durch Suszeptibilitätseffekte müssen für eine genaue anatomische Lokalisation durch Korrekturalgorithmen kompensiert werden [Otte, 97]. Sie stellen eine weitere Quelle für mögliche Bildverfälschungen dar. Bis heute hat sich noch kein

stabil funktionierendes Verfahren zur Korrektur dieser Verzerrungen durchgesetzt. Der Vorteil, daß Untersuchungen mit GE-Sequenzen auf jedem Standardgerät möglich sind, verliert angesichts der sich zunehmend verbreitenden MR-Tomographen, die beide Methoden ermöglichen, zunehmend an Gewicht. Bei der Wahl der Methode, sei es in der klinischen Routine oder in der Erforschung der Funktionsweise des Gehirns in der Neurologie, sind die oben aufgeführten Punkte gegeneinander abzuwägen.

7.3 Vergleich fMRI mit RARE, EPI und GE

Auf die bereits im Vergleich von EPI- und Gradientenechosequenz in Kapitel 7.2.3 erörterten Eigenschaften dieser Methoden wird im folgenden nicht weiter eingegangen. Da die T_2^* -gewichtete RARE-Sequenz erst nach der vergleichenden Untersuchung von EPI und Gradientenecho implementiert wurde, konnte im Rahmen dieser Arbeit ein quantitativer Vergleich aller drei Methoden nicht mehr durchgeführt werden.

Für den qualitativen Vergleich der drei fMRI-Techniken RARE, EPI und GE wurden funktionelle Untersuchungen an Probanden durchgeführt. In einer Sitzung werden mit identischen Stimulationsparadigmen an einer Versuchsperson direkt nacheinander mit den drei Sequenzen funktionelle Bildserien aufgenommen. Als erstes wird die EPI-Sequenz mit 8 Scheiben benutzt. Nach einer Zwischenauswertung mit dem Z-Score Algorithmus wird eine Scheibe mit guter Aktivierung für die weiteren Messungen selektiert. Die Geometrie und Lage dieser Schicht sowie die Matrixgröße ist für die nachfolgenden GE- und RARE-Messungen identisch zu der des EPI-Experiments. Die Sequenzparameter entsprechen den in Abschnitt 7.1 und 7.2.3 beschriebenen. Der Abstand der einzelnen Bilder für die RARE- und EPI-Messungen beträgt 3s und 15s für die GE-Sequenz. Während die GE-Messung aus 18 Aufnahmen, abwechselnd 3 ohne und 3 mit Stimulation besteht, werden bei der RARE- und EPI-Untersuchung jeweils 48 Bilder, abwechselnd 8 ohne und 8 mit Stimulation akquiriert. Die minimale Gesamtuntersuchungszeit des beschriebenen Protokolls beträgt einschließlich der Akquisition eines anatomischen Datensatzes 15 Minuten.

Die Bilder einer Probandenmessung sind in Abbildung 7.9 abgebildet. Im unkorrigierten RARE-Bild sind die typischen Streifenartefakte der zentrierten Phasenkodierung zu sehen. Im Frontalbereich, im Übergang zur Stirnhöhle zeigt das RARE-Bild ähnliche Suszeptibilitätsartefakte wie die EPI-Bilder. Im Gegensatz zu diesen gibt es jedoch keine, das ganze Bild einnehmenden Verzerrungen. Die Projektion der Effektbilder auf anatomische hochaufgelöste MR-Bilder erfordert deshalb auch keine geometrische Korrektur. Alle

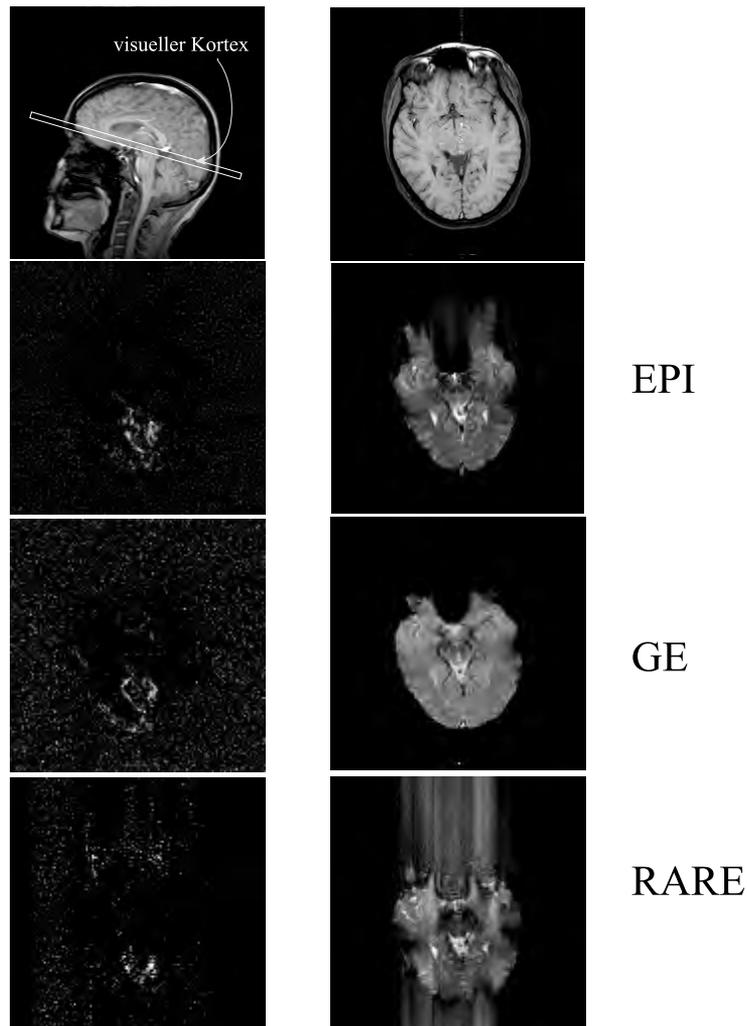


Abbildung 7.9: Vergleich verschiedener fMRI-Techniken

Es sind die Bilder eines fMRI Experimentes mit drei verschiedenen MR-Techniken dargestellt. Rechts ist jeweils eine Aufnahme der funktionellen Serie und links das entsprechende t-Test Effektbild zu sehen. Die obere Reihe zeigt links die Schichtführung im Übersichtsbild und rechts das T_1 -gewichtete anatomische Bild der untersuchten Schicht.

drei Verfahren stellen die Aktivierung im primären visuellen Kortex dar. Die Aktivierungsmuster zeigen eine ähnliche Grundstruktur, sind für die RARE-Sequenz jedoch schärfer und nicht so flächig.

Die auch mit den anderen RARE-Sequenzen und in Phantommessungen gemachte Beobachtung einer hohen Stabilität und geringen Artefaktanfälligkeit bestätigte sich auch in den funktionellen RARE-Experimenten mit Probanden. Die durch das zentrierte Phasenkodierschema verursachten Artefakte können durch den in Kapitel 4.1.2 beschriebenen Algorithmus kompensiert werden. Ohne diese Korrektur sind die Bilder durch Streifenartefakte überdeckt. Die Effektbilder zeigen trotzdem ein gutes Ergebnis, wenn auch mit einem etwas geringeren Effekt-zu-Rausch Verhältnis. Die kurze Akquisitionszeit der RARE-Methode erlaubt eine deutlich bessere Zeitauflösung als die Gradientenechosequenz. Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit mehrere Scheiben zu untersuchen. In Bezug auf Akquisitionszeit und Mehrscheibenfähigkeit ist die EPI-Methode jedoch leistungsfähiger. Durch Verwendung der schnellen Gradienten des EPI-Boosters ist sicher noch eine weitere Optimierung in diesen Punkten möglich. Mit den beschriebenen Eigenschaften ist die Sequenz im Gegensatz zur EPI-Technik auf jedem klinischen Tomographen verwendbar.

Die verlockenden Vorteile der hohen Zeitauflösung und Mehrscheibenfähigkeit der EPI-Sequenz führen zunehmend dazu, daß funktionelle MR-Studien mit EPI-Sequenzen durchgeführt werden. Die Nachteile der schlechten geometrischen Abbildungseigenschaften dürfen jedoch nicht ignoriert werden. Insbesondere solange, wie keine effizienten und bewährten Methoden zur zuverlässigen Korrektur dieser Artefakte zur Verfügung stehen.

Letztendlich muß sich jeder Anwender über die Vor- und Nachteile dieser Techniken bewußt sein und unter Berücksichtigung der geforderten Zeit- und Ortsauflösung sowie entsprechend der gestellten Aufgabe die Vor- und Nachteile der Methoden gegeneinander abwägen.

8. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Entwicklung, Implementation und Erprobung magnetresonanztomographischer Methoden.

Das Ziel ist die Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten im klinischen Routinebetrieb und die Bereitstellung geeigneter funktioneller MR-Methoden für die Forschung.

Zu Beginn der Arbeit existierten auf den benutzten MR-Tomographen keine Methoden zur Aufnahme extrem T2-gewichteter MR-Bilder. Aufbauend auf den von Hennig entwickelten Schnellbildverfahren wurden zuerst auf dem $1T$ Gerät, später auch auf dem $1.5T$ Tomographen und dem offenen Niederfeldgerät die RARE-Sequenz implementiert und optimiert.

Mit einer nicht phasenkodierten Variante der RARE-Sequenz wurden in vitro und in vivo die Spin-Spin-Relaxationskonstanten verschiedener Flüssigkeiten bestimmt.

Der hohe Kontrast für reine Körperflüssigkeiten führte zur Entwicklung der RARE-Cholangiographie. Die projektive Darstellung gibt dabei die Möglichkeit auch gekrümmte flüssigkeitsgefüllte Strukturen abzubilden. Im Gegensatz zu echten 3D-Verfahren entfällt bei einer projektiven Aufnahmetechnik eine rechen- und damit zeitaufwendige Nachbearbeitung der Daten. Die kurzen Aufnahmezeiten ermöglichen die Aufnahme im Atemstillstand, woraus eine deutliche Reduzierung von Bewegungsartefakten resultiert. Die entwickelte RARE-Cholangio-Pankreatikographie hat in den letzten beiden Jahren weltweit einen festen Platz in der klinischen Routine eingenommen.

Durch die Entwicklung einer flußgewichteten RARE-Sequenz wurde neben der Darstellung der mit Liquor gefüllten Strukturen im Gehirn und im Spinalkanal auch erstmals die nicht invasive Untersuchung ihres Flußverhaltens möglich. Die entwickelte Methode ist in der Lage den Fluß unmittelbar ohne rechenintensive Nachbearbeitung der Daten darzustellen. Sie stellt eine echte Alternative zu den konventionellen strahlenbelastenden Methoden dar.

Die selektive Darstellung stark T2-gewichteter Substanzen ermöglicht in Kombination mit der projektiven Aufnahmetechnik und der Kodierung funktioneller Parameter nicht nur neue Einblicke in den Aufbau sondern auch in

die Dynamik verschiedener Prozesse innerhalb der dargestellten Objekte. Die Entwicklung einer hochauflösenden RARE-Modifikation ermöglicht die quantitative Darstellung der Dimensionen des Spinalraumes. Es konnte gezeigt werden, daß mit dieser Methode mindestens eine so große Genauigkeit erreicht werden kann, wie mit dem bisherigen Goldstandardverfahren, der postmyelographischen Computertomographie. Im Gegensatz zu diesem wird der Patient bei der neuen MR-Methode keiner Strahlenbelastung ausgesetzt. Es wurde eine diffusionsgewichtete RARE-Sequenz entwickelt. Mit qualitativen Messungen am Phantom, an Probanden und in der klinischen Anwendung an Patienten wurde die Funktionalität demonstriert. Die Magnetresonanztomographie stellt die einzige nicht invasive Methode zu Bestimmung der Diffusionskoeffizienten im lebenden Organismus dar. Den kürzeren Meßzeiten, insbesondere bei Mehrscheibenuntersuchungen von Echoplanarsequenzen stehen die ortstreuen Abbildungseigenschaften der RARE-Methode gegenüber.

Zur Durchführung funktioneller Experimente wurde eine schnelle suszeptibilitätsgewichtete RARE-Sequenz implementiert und in Probandenmessungen erprobt. Die durch das verwendete zentrierte Phasenkodierschema verursachten Bildartefakte konnten durch die Weiterentwicklung einer Amplituden- und Phasenkorrektur wirksam unterdrückt werden.

In einer Studie zur Auslesebandbreite wurde eine konventionelle Gradientenechosequenz optimiert. In der nachfolgenden Studie konnte erstmals an einem klinischen Routinegerät in funktionellen Untersuchungen an Probanden die Gradientenechosequenz mit einer EPI-Methode verglichen werden. Die Experimente mit den beiden Methoden wurden jeweils in einer Untersuchung am gleichen Probanden unter sonst identischen Bedingungen direkt hintereinander durchgeführt. Weiterführende Experimente stellten den beiden Methoden die suszeptibilitätsgewichtete RARE-Sequenz gegenüber. Es wurden qualitativ die Vor- und Nachteile der drei Methoden aufgezeigt.

Abbildungsverzeichnis

2.1	k-Raum - Bildraum	7
2.2	Der Phasenkodiernullpunkt	8
2.3	Zentriertes Phasenkodierschema	9
2.4	Spinecho und Gradientenecho	10
2.5	Zeitdiagramm einer Spinechosequenz	11
2.6	Zeitdiagramm einer Gradientenechosequenz	12
2.7	Gradientenecho EPI-Sequenz	13
2.8	Einzelanschuss-RARE-Sequenz	14
2.9	Kompensation des Phasenkodiergradienten	15
2.10	Verallgemeinertes Spinpräparationsexperiment	20
2.11	Spindephasierung bewegter und statischer Spins	21
2.12	Bewegungssensitive Präparationsexperimente	22
2.13	Magnetische Eigenschaften des Hämoglobins	23
2.14	Suszeptibilitätsgewichtetes Präparationsexperiment	24
2.15	Erweitertes Phasendiagramm	26
2.16	Echowege	28
2.17	fMRI Experiment	31
2.18	3D-Visualisierung von fMRI-Daten	31
3.1	Funktionsschema des MR-Systems VISION	34
4.1	RARE-Sequenz	39
4.2	T_2 -Bestimmung	40
4.3	Amplituden- und Phasenkorrektur	42
4.4	Flußsensitive RARE-Sequenz	44
4.5	Diffusionssensitive RARE-Sequenz	45
4.6	T_2^* -gewichtete RARE-Sequenz	47
4.7	Amplituden- und Phasenmaxima	48
5.1	Flipwinkelvariation	50
5.2	Stabilitätsmessung und Δt -Variation	52
5.3	S/N vs. B	52

5.4	T_2 vs. B	53
5.5	CSF-Fluß im III. Ventrikel	55
5.6	Projektionen des Ventrikelsystems	56
5.7	Phantommessung	58
5.8	Diffusionskarte I.	59
5.9	Diffusionskarte II	60
5.10	Diffusionsmessung am Probanden	61
5.11	Diffusionseffektbild	62
5.12	Anisotropie der Diffusion im Hirnstamm	63
6.1	RARE Cholangio-Pankreatikographie	66
6.2	RARE Cholangio-Pankreatikographie Serie	67
6.3	CSF-Fluß: Hydrocephalus Patient	68
6.4	CSF-Fluß in mehreren sakralen Zysten	69
6.5	Vergleich CT und MR	70
6.6	Diffusionsgewichtete RARE-Sequenz	72
7.1	RARE fMRI-Experiment	74
7.2	Gradientenechosequenz für fMRI	76
7.3	Chemische Verschiebung	77
7.4	Bandbreitenvariation	79
7.5	Gradientenecho-EPI	80
7.6	Vergleich GE - EPI	82
7.7	Signalvergleich verschiedener Gewebe	84
7.8	E/N Vergleich: GE - EPI	85
7.9	Vergleich verschiedener fMRI-Techniken	87

Tabellenverzeichnis

3.1	Die verwendeten MR-Tomographen	33
5.1	T_2 -Relaxationszeiten	53
5.2	In vitro Diffusionskoeffizienten	57
5.3	In vivo Diffusionskoeffizienten	63

Literaturverzeichnis

- [Abraham, 61] Abraham A., The principles of nuclear magnetism. Oxford University Press (1961).
- [Bilbao, 76] Bilbao M.K., Dotter C.T., Lee T.G., Katon R.M., Complications of retrograde cholangiopancreatography (ERCP): a study of 10.000 cases. *Gastroenterology* **70**, 314-320 (1976).
- [Bloch, 46] F. Bloch, Nuclear Induction. *Phys. Rev.* **70**, 460-474 (1946).
- [Bloch, 46/2] F. Bloch, W. W. Hansen, M. Packard, The nuclear induction experiment. *Phys. Rev.* **70**, 474ff. (1946).
- [Brockstedt, 96] Brockstedt S., Thomsen C. Wirestam R., Holtas S., Stahlberg F., Evaluation of a Motion-Compensated Fast Spin Echo Pulse Sequence for Diffusion MRI. *MAG*MA Sup. to IV / II* , 259-260 (1996).
- [Büchert, 94] M. Büchert, J. Hennig, B. Kiefer, H. Kolem, Direct Visualization of CSF-flow Using Motion Sensitized Single Shot RARE-Myelography. *Proc., SMR, 2th Annual Meeting 1994 I*, 147 (1994).
- [Büchert, 96/1] M.Büchert, S. Ziyeh, J. Hennig, O. Heid, E. Müller, COMPARISON OF FUNCTIONAL MRI WITH FLASH AND EPI ON A 1.5 T MR-SYSTEM. *MAG*MA Sup. to IV / II* , 186 (1996).
- [Büchert, 96/2] M.Büchert, S. Ziyeh, J. Hennig, O. Heid, E. Müller, COMPARISON OF FUNCTIONAL MRI WITH FLASH AND EPI ON A 1.5 T MR-SYSTEM. *NeuroImage* **3**, No. 3, June 1996, Part 2, S15 (1996).

- [Büchert, 96/3] M.Büchert, S. Ziyeh, J. Hennig, O. Heid, E. Müller, Comparison of functional MRI with Fash and EPI on a 1.5 T MR-System. *Proc., ISMRM, 4th Annual Meeting 1996 III*, 1791 (1996).
- [Büchert, 96/4] M.Büchert, S. Ziyeh, J. Hennig, O. Heid, E. Müller, The Effect of the sampling Bandwidth on the S/N of Gradient Echo fMRI with long echo times. *Proc., ISMRM, 4th Annual Meeting 1996 III*, 1832 (1996).
- [Büchert, 97] M.Büchert, A.Schreiber, Ch.Grimm, R.Kristeva-Feige, M.Otte, H.J. Huppertz, J. Hennig, T. Mergner, C.H.Lücking, Comparison of fMRI and High Resolution EEG Imaging with Electric Sensomotoric Stimulation of the Median Nerve. *Proc., ISMRM, 5th Annual Meeting 1997*, 703 (1997).
- [Carr, 54] Carr HY, Purcell EM, Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. *Phys. Rev.* **94**, 630-638 (1954).
- [Di Chiro, 66] Di Chiro G., Observations on the circulation of the cerebrospinal fluid. *Acta Radiol. (Diagn.)* **5**, 988-1002 (1966).
- [Di Chiro, 64] Di Chiro G., Movement of the cerebrospinal fluid in human beings. *Nature* **204**, 290-291 (1964).
- [Crawley, 50] Crawley A. P., Henkelman R. M. , Errors in T_2 Estimation using Multislice Multiple-Echo Imaging. *Magn. Reson. Med.* **4**, 34-47 (1987).
- [Duyn, 96] J.H. Duyn, N.R. Ramsey, V.S. Mattay, C.T. W. Moonen, P. van Gelderen, R.H. Sexton, K.A. Tallent, D.R. Weinberger, J.A. Frank, Vascular effects in EPI and FLASH functional MRI at 1.5 T. *NeuroImage* **3**, No. 3, June 1996, Part 2, S18 (1996).
- [Fellner, 96] C. Fellner, J. Schlaier, E. Müller, P. Held, A. Brawanski, F. Fellner , Functional MRI of the Motor Cortex on a Conventional MR Scanner: Comparison of FLASH and EPI Techniques. *NeuroImage* **3**, No. 3, June 1996, Part 2, S21 (1996).

- [Greitz, 93] Greitz D., Franck A., Nordell B., ON THE PULSATILE NATURE OF INTRACRANIAL AND SPINAL CSF-CIRCULATION DEMONSTRATED BY MR IMAGING. *Acta Radiologica* **34**, 321-328 (1993).
- [Haase, 86] A. Haase, J. Frahm, W. Hänicke, K.D. Merboldt, FLASH imaging. Rapid NMR imaging using low flip angle pulses. *J. Magn. Res.* **67**, 257-266 (1986).
- [Haase, 90] A. Haase, Snapshot FLASH MRI: applications to T1, T2 and chemical shift imaging. *Magn. Reson. Med.* **13**, 77-89 (1990).
- [Hahn, 50] E. L. Hahn, Spin Echoes. *Phys. Rev.* **80**, 580-594 (1950).
- [Heid, 96] O. Heid, Persönliche Kommunikation. (1996).
- [Hennig, 84] Hennig, J. et. al. . Ein neues Schnellbildverfahren für die Kernspintomographie. *Radiologe* **24**, 579-580 (1984).
- [Hennig, 86] J. Hennig, A. Nauerth, H. Friedburg, RARE-Imaging: A fast method for clinical MR. *Magn. Res. Med.* **27**, 823-833 (1986).
- [Hennig, 86/2] J. Hennig, H.Friedburg, B.Ströbel, Rapid approach to MR myelography without contrast agents. *J. Comput. Assist. Tomogr.* **10**, 375-378 (1986).
- [Hennig, 87] Friedburg H., Hennig J., Frankenschmidt A., RARE-MR-Urographie: Ein schnelles nicht-tomographisches Aufnahmeverfahren zu Darstellung der ableitenden Harnwege mittels magnetischer Kernresonanz. *Radiologe* **27**, 45-47 (1987).
- [Hennig, 87/2] Friedburg H., Hennig J., Schumacher M., RARE-MR-Myelographie in der klinischen Routine. *Fortschr. Fortschr. Rntgenstr.* **146**, 584-590 (1987).
- [Hennig, 88] Hennig, J. Multiecho Imaging Sequences with Low Refocusing Flip Angles. *J. Magn. Reson.* **78**, 397-407 (1988).
- [Hennig, 88/2] Hennig J., Friedburg H., CLINICAL APPLICATIONS AND METHODOLOGICAL DEVELOPMENTS OF THE RARE TECHNIQUE. *Magn. Reson. Imag.* **6**, 391-395 (1988).

- [Hennig, 88/3] Hennig J., M. Mueri, P. Brunner, Friedburg, H., Quantitative flow measurements with the Fast Fourier Flow technique. *Radiology* **166**, 237-240 (1988).
- [Hennig, 90] Hennig J., Ott D., Adam Th., Friedburg, H., MEASUREMENT OF THE CSF FLOW USING AN INTERFERROGRAPHIC MR TECHNIQUE BASED ON THE RARE-FAST IMAGING SEQUENCE. *Magn. Reson. Imag.* **8**, 543-556 (1990).
- [Hennig, 91] J. Hennig, Echoes - How to generate, recognize, use or avoid them in MR-imaging sequences. Part 1: Fundamental and not so fundamental properties of spin echoes. *Concepts in Magn. Res.* **3**, 125-143 (1991).
- [Hennig, 91/2] J. Hennig, Echoes - How to generate, recognize, use or avoid them in MR-imaging sequences. Part 2: Echoes in Imaging Sequences. *Concepts in Magn. Res.* **3**, 179-192 (1991).
- [Hu, 95] Xiaoping Hu, et al., *Int. J. of Imaging Systems and Technology* **6**, 184-190 (1995).
- [Hubbe, 96] U. Hubbe, M. Büchert, J. Hennig, Flow Encoding Single Shot RARE-Myelography: Clinical Experiences in Spinal Pathology. *Proc., ISMRM, 4th Annual Meeting 1996 III*, 644. (1996).
- [Hubbe, 97] U. Hubbe, M. Orszagh, M. Büchert, M. Schumacher, J. Hennig, Quantitative Analysis of Spinal CSF-Space: High Resolution RARE-Sequences compared to Post-myelographic CT. *Proc., ISMRM, 5th Annual Meeting 1997*, 2102 (1997).
- [Krestel, 90] Krestel E. (Editor), *Imaging systems for medical diagnostics*. Siemens-Aktienges., [Abt. Verl.] (1990).
- [Laubenberger, 94] J. Laubenberger, M. Büchert, B. Schneider, U. Blum, J. Hennig, M. Langer, Breathhold Projection Magnetic Resonance-Cholangio-Pancreaticography (MRCP): a New Method for the Examination of the Bile and Pancreatic Ducts. *Proc., SMR, 2th Annual Meeting 1994 I*, 296 (1994).

- [Laubenberger, 95] J. Laubenberger, M. Büchert, B. Schneider, U. Blum, J. Hennig, M. Langer, Breath-Hold Projection Magnetic Resonance-Cholangio-Pancreaticography (MRCP): a New Method for the Examination of the Bile and Pancreatic Ducts. *Magn. Res. Med.* **33**, 18-23 (1995).
- [Laubenberger, 95/2] J. Laubenberger, M. Büchert, B. Schneider, J. Hennig, M. Langer, RARE-MR-Cholangio-Pancreaticography: clinical results and technical improvements. *Advanced magnetic resonance: MRI of the abdomen and the pelvis* München, Book of Abstracts, 64 (1995).
- [Le Bihan, 86] Le Bihan D., Breton E., Lallemand D., Grenier P., Cabanis E., Laval-Jeantet M., MR Imaging of Intravoxel Incoherent Motions: Application to Diffusion and Perfusion in Neurologic Disorders. *Radiology* **161**, 401-407 (1986).
- [Le Bihan, 92] Le Bihan D., Turner R., Douek P., Patronas N., Diffusion MR imaging: clinical applications. [Review]. *American Journal of Roentgenology* **159**, 591-599 (1992).
- [Mansfield, 77] P. Mansfield, A.A. Maudsley, Planar spin imaging by NMR. *J. Magn. Res.* **27**, 101-119 (1977).
- [MATLAB, 92] MATLAB Reference Guide, The MATH Works Inc.. (1992).
- [Meiboom, 77] S. Meiboom, D. Gill, Modified Spin-Echo Method for Measuring Nuclear Relaxation Times. *Rev. Sci. Instrum.* **29**, 688-691 (1958).
- [Moran, 82] Moran P. R., A flow velocity zeugmatographic interlace for NMR imaging in humans. *Magn. Res. Med.* **1**, 197-209 (1982).
- [Moseley, 90] Moseley M.E., Kucharczyk J., Mintorovitch J., Cohen Y., Kurhanewicz J., Derugin N., Asgari H., Norman D., Diffusion weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T_2 -weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *Am. J. NeuroRad.* **11**, 423-429 (1990).

- [Ogawa, 90] Ogawa S., Lee T., Nayak A.S., Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance imaging of rodent brain at high magnetic fields. *Magn. Res. Med.* **14**, 68-78 (1990).
- [Orszagh, 96] M. Orszagh, M. Büchert, J. Hennig, Flow Encoding Single Shot RARE-Myelography: Clinical Experiences in Cerebral Pathology. *Proc., ISMRM, 4th Annual Meeting 1996 III*, 646 (1996).
- [Otte, 97] M. Otte, A. Schreiber, M. Büchert, K. Schmider, J. Hennig, T. Mergner, C.H. Lücking, Spatial Registration of funktional and Morphological MR Images. *Proc., ISMRM, 5th Annual Meeting 1997*, 2018 (1997).
- [Pauli, 24] Pauli W., *Naturwiss.* **12**, 741 (1924).
- [Rabi, 38] Rabi I.I., Milman S., Kusch P., Zacharias J.R., The Magnetic Moments of $3Li^6, 3Li^7, 9F^{19}$. *Phys. Rev.* **53**, 495 (1938).
- [Rinck, 85] Rinck P.A., Meindl S., Higer H.P., Bieler E.U., Pfannenstiel P., Brain Tumors: Detection and Typing by Use of CPMG Sequences and in vivo T2 Measurements. *Radio-logy* **157**, 103-106 (1985).
- [Scheffler, 95] K. Scheffler, Persönliche Kommunikation. (1995).
- [Siemens, 95] Siemens AG B Med, PARGEN Users's Guide, Funtional Description and Operating Instructions, V 2.1. Siemens AG, Erlangen, 1995.
- [Siemens, 95/2] Siemens AG B Med, SPL User's Guide, V 1.1. Siemens AG, Erlangen, 1995.
- [Siemens, 95/3] Siemens AG B Med, MAGNETOM VISION, System Manual; M2-050.064.02 English Med-Technik. Siemens AG, Erlangen, 1995.
- [Siewert, 95] Bettina Siewert, Benjamin Martin Bly, Gottfried Schlaug, David G. Darby, Venkatesan Thangaraj, Steven warach, Robert R. Edelman, Comparison of the BOLD- and EPISTAR-Technique for Functional Brain Imaging by Using Signal Detection Theory. *Magn. Reson. Med.* **36**, 249-255 (1996).

- [Sigmund, 91] G. Sigmund, B. Stöver, L.B. Zimmerhackl, A. Frankenschmidt, E. Nitzsche, J.U. Leititis, F.E. Struwe, J. Hennig, RARE-MR-Urography in the diagnosis of upper urinary tract malformations in children. *Pediatr. Radiol.* **21**, 416-419 (1991).
- [Speck, 96] O. Speck, K. Il'yasov, J. Hennig, Correction of artifacts in DWI and BOLD single shot RARE images with centered phase encoding. *MAG*MA Sup. to IV / II*, 71 (1996).
- [Stark, 92] Stark, D., Bradley W., Magnetic Resonance Imaging Vol. I + II. Mosby Year Book, New York, 1992.
- [Stejskal, 65] Stejskal E.O., Tanner J. E., Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *The J. of Chem. Phys.* **42**, 288-292 (1965).
- [Stejskal, 65/2] Stejskal E.O., Use of Spin Echoes in a Pulsed Magnetic-Field Gradient to Study Anisotropic, Restricted Diffusion and Flow. *The J. of Chem. Phys.* **43**, 3597-3603 (1965).
- [Tanner, 70] J. E. Tanner, Use of the Stimulated Echo in NMR Diffusion Studies. *The J. of Chem. Phys.* **52/5**, 2523-2526 (1970).
- [Thomsen, 87] Thomsen C., Henriksen O., Ring P., IN VIVO MEASUREMENT OF WATER SELF DIFFUSION IN THE HUMAN BRAIN BY MAGNETIC RESONANCE IMAGING. *Acta Radiol.* **28**, 353-361 (1987).
- [Tien, 94] Tien R.D., Felsberg G.J., Friedman H., Brown M., MacFall J., MR imaging of high-grade cerebral gliomas: value of diffusion-weighted echoplanar pulse sequences. *American Journal of Roentgenology* **162**, 671-677 (1994).
- [Wallner, 91] Wallner B.K., Schumacher K.A., Weidenmaier W., Friedrich J.M., Dilated biliary tract: evaluation with MR cholangiography with T2-weighted CE-FAST sequence. *Radiology* **168**, 328-330 (1991).
- [Woessner, 61] Woessner D. E., Effects of Diffusion in Nuclear Magnetic Resonance Spin-Echo Experiments. *J. Chem. Phys.* **34**, 2057-2061 (1961).

- [Zeeman, 97] Zeeman P., On the Influence of Magnetism on the Nature of Light Emitted by a Substance. *Phil. Mag.* **43**, 226 (1897).

A. Glossar

Abdomen, abdominal	- Der Bauch, den Bauch betreffend.
ADC	- A pparent D iffusion C oefficient; Scheinbarer Diffusionskoeffizient. Er setzt sich zusammen aus Beiträgen der tatsächlichen Diffusion und der Mikroperfusion.
ADC	- A nalog D igital C onverter. In Sequenzschemen die Zeit während der Daten akquiriert werden.
Bewegungskompensation	- Gradientenanordnung, die die unterschiedliche Dephasierung von bewegten und ruhenden Spins kompensiert. Es sind keine störenden Flußeffekte im Bild zu sehen.
Blip-Puls	- Kurzer starker Gradientenpuls. Blip-Pulse finden in EPI-Sequenzen Anwendung.
BOLD	- B lood O xygen L evel D eendent contrast ⇒ <i>Kapitel 2.6.2</i> .
Cholangio- Pankreatikographie	- Röntgenkontrastdarstellung der Gallenwege und des Gangsystems der Bauchspeicheldrüse.
Corpus Callosum	- Der Balken. Die beiden Großhirnrinden verbindende Masse markhaltiger, quer verlaufender Nervenfasern.
CPE	- C enter p hase E ncoding, zentriertes alternierendes Phasenkodierschema. ⇒ <i>Kapitel 2.3.2</i> .
CPMG	- Nach ihren Entwicklern C arr- P urcell- M eiboom- G ill benannte Bedingung an bestimmte MR-Methoden. ⇒ <i>Kapitel 2.4.4</i> .
CSF	- C erebrospinal F luid, Spinalflüssigkeit, Liquor, Flüssigkeit, die das Gehirn umgibt.
distal	- Weiter entfernt von der Körpermitte bzw. vom Zentralnervensystem.
DOPE	- Akronym für d ouble p hase e ncoding.
dorsal	- Zum Rücken hin gelegen oder gerichtet.
Ductus choledochus	- Der 6-8 cm lange Hauptgallengang.
Ductus pancreaticus	- Der Ausführungsgang der Bauchspeicheldrüse.

Durasack	- Die äußere straffe mit CSF gefüllte Hüllhaut die das Rückenmark umgibt.
EKG	- Elektrokardiogramm , Herzstromkurve. Wird zur Triggierung von MR-Messungen verwendet.
EPI	- Echo Planar Imaging , sehr schnelle Gradientenecho MR-Methode.
FLASH	- Fast Low Angle Shot Imaging , Gradientenechosequenz.
fMRI	- Functional Magnetic Resonance Imaging ; funktionelle Magnetresonanzbildgebung.
Foramen	- Öffnung, hier die Verbindungsöffnungen der Ventrikel. Im einzelnen Foramen Monroi, Foramen Luschkae, Foramen Magendii.
GE	- Gradientenecho .
Gradient	- Hier: zeitlich und räumlich variables zusätzliches Magnetfeld. Es wird dem permanenten Hauptmagnetfeld überlagert. Die drei Raumrichtungen werden durch G_s - Scheibenselektionsgradient G_p - Phasenkodiergradient G_r - Lesegradient (read) abgedeckt.
Halffourier	- Bildrekonstruktionsverfahren. \Rightarrow <i>Kapitel 2.3.1</i> .
HF-Puls	- Hochfrequenzpuls. In Sequenzschemen wird damit die Zeile bezeichnet in der die zeitliche Folge der HF-Pulse aufgetragen ist.
invasiv	- Eindringend; Diagnostik unter Verletzung der Körperintegrität.
Hydrocephalus	- Wasserkopf. Dauerhafte Ausweitung der Liquorräume.
Kortex	- Rindenbereich, im engeren Sinne die Großhirnrinde, die v.a. bedingt-reflektorische und analysatorische Funktionen ausübt.
k-Raum	- Mathematischer Raum der gemessenen MR-Daten. Im Gegensatz zum Orts- oder Frequenzraum mit dem er durch die Fouriertransformation eindeutig verknüpft ist.
k-Raumtrajektorie	- Linie die während der Aufnahme den Weg durch den k-Raum beschreibt.
kortikal	- Die Hirnrinde betreffend bzw. darin gelegen.
Läsion	- Störung einer Funktion oder des Gewebegefüges im lebenden Organismus.
Letalität	- Zahl der Todesfälle.
Liquor	\Rightarrow CSF
Magnetresonanz	- Kernspinresonanz

Matrix	- Hier: Bildgröße in Pixeln.
Mediannerv	- Motorisch sensibler Nerv im Unterarm.
Metaboliten	- Jede im biologischen Stoffwechsel auftretende niedrigmolekulare Substanz.
multi shot sequence	- MR-Methoden die, im Gegensatz zu Einzelschuß Methoden mehrere Anregungen der Kernspins benutzen um die Daten für ein Bild zu messen.
Myelinfasern	- Nervenfasern im Gehirn.
Myelographie	- Diagnostische Methode zur Darstellung des Spinalkanals und seines Inhaltes.
Obstruktion	- Totaler Verschuß eines Hohlorgans, Gangs oder Gefäßes.
Pankreasgang	- ⇒ Ductus pancreaticus
Parenchym	- Spezifisches Gewebe eines Organs, z. B. Hirngewebe.
pathologisch	- Krankhaft.
Phantom	- Objekt an dem in der Entwicklungs- und Erprobungsphase einer neuen MR-Methode die Messungen durchgeführt werden. Es handelt sich dabei meist um einen flüssigkeitsgefüllten Behälter.
PhNP	- Ph asenkodier NP unkt. Punkt an dem der Phasenkodiergradient den Wert Null hat.
PSF	- Die P oint S pread F unction ist die Funktion mit der ein ideales Bild eines punktförmigen Objektes multipliziert werden muß, um sein aktuelles Bild zu erhalten.
R-Zacke	- Erste positive Zacke einer normalen Herzstromkurve (EKG).
RARE	- R apid A cquisition with R elaxation E nhancement ; Andere Namen verschiedener Hersteller für nach dem Rareprinzip funktionierende Sequenzen sind: Fast Spin Echo (FSE), Fast Acquisition Interleaved Spin Echo (FAISE) und Turbo Spin Echo (TSE).
retrograd	- Von hinten her bzw. entgegen der natürlichen Flußrichtung.
RIHSA	- R adio- i odinated h uman s erum a lbumin, mit ¹³¹ J markiertes Albumin.
sakral	- Die Kreuzbeinregion betreffend.
Sequenz	- MR-Methode, definiert durch die zeitliche Abfolge von Hochfrequenz- und Gradientenpulsen, Ausleseintervallen, Datenverarbeitungsroutinen und anderen Steuerbefehlen.
Shunt	- Natürlich oder künstlich, operativ angelegter Nebenweg. Im Gehirn ein Kunststoffröhrchen mit Steuerventil zum kontrollierten CSF-Abfluß bei Überdruck.

single shot sequence	- MR-Methoden mit nur einer Anregung der Kernspins und anschließender Akquisition der Daten.
Spinalflüßigkeit	⇒ CSF
Spoilergradienten	Starke Gradienten zur Selektion bzw. Unterdrückung bestimmter Signalanteile. ⇒ <i>Kapitel 4.2.</i>
Stenose	- Angeborene oder erworbene dauerhafte Einengung eines Kanals.
Sulcus Calcarinus	- Tiefer Spalt des Hinterhauptlappens des Großhirns.
Syringomyelie	- Ein Krankheit des Rückenmarks, als deren Folgen die Zerstörung von Rückenmarksgewebe und die Ausbildung langgestreckter Höhlen- und Spaltenbildung in der grauen Substanz resultieren.
T_1	- Longitudinale Relaxationszeit. ⇒ <i>Kapitel 2.1.</i>
T_2	- Transversale Relaxationszeit. ⇒ <i>Kapitel 2.1.</i>
T_2^*	- Effektive transversale Relaxationszeit. ⇒ <i>Kapitel 2.1.</i>
TE	- Echozeit, i. a. die Zeitspanne zwischen Anregung und dem Auslesen des Echos. ⇒ <i>Kapitel 2.4.</i>
TR	- Repetitionszeit. Die Zeitspanne von einer bis zur nächsten Anregung. Für Einzelschußsequenzen die Zeit von einem bis zum nächsten Echo. ⇒ <i>Kapitel 2.4.</i>
Urographie	- Diagnostische Methode zur Darstellung der ableitenden Harnwege.
Ventrikel	- CSF gefüllte Hirnkammern. Es gibt die beiden Seitenventrikel, den III. und den IV. Ventrikel.
Voxel	- Aus Pixel abgeleitet Bezeichnung für Volumenelement.
zerebral	Das Gehirn betreffend.
Zerofilling	- Bildrekonstruktionsverfahren. ⇒ <i>Kapitel 2.3.1.</i>
Zisternographie	- Röntgenkontrastdarstellung nach Injektion eines positiven oder negativen Kontrastmittels in die Liquorräume.
Zyste	- Durch eine Gewebekapsel abgeschlossener Gewebshohlraum mit flüssigem Inhalt.

Danksagung

Ich möchte der physikalischen Arbeitsgruppe an der Radiologischen Klinik des Universitätsklinikums Freiburg für die freundliche Aufnahme und die nicht selbstverständliche Atmosphäre innerhalb und außerhalb der Klinik danken.

Mein spezieller Dank gilt :

- Herrn Prof. Dr. Jürgen Hennig für die Betreuung, das Vertrauen und die Vermittlung wertvollen Wissens und Erfahrungen für den weiteren Lebensweg.
- Herrn Prof. Dr. E. Dormann für die Vertretung der Arbeit vor der Fakultät für Physik der Universität Karlsruhe.
- Herrn Prof. Dr. Langer für die Aufnahme in die Radiologische Klinik.
- Oli, Thorsten, Dominik, Thomas, Harald, Simone, Kamil, Claudia, den Ralfs, Michael, Falk und Clemens für die Zusammenarbeit, den fachlichen Austausch und das Lösen so mancher Probleme.
- Dr. Hubbe, Dr. Orszagh, Dr. Ziyhe, Dr. Spreer, PD Dr. Kristeva-Feige, Prof. Dr. Greenlee und Dr. Laubenberger, die mir nicht nur in medizinischen Fragen hilfreich zur Seite standen sondern mich auch in gemeinsamen Studien freundschaftlich begleiteten.
- Dr. Klaus Scheffler vom Universitätsspital Basel für die Zusammenarbeit bei der Implementation der in Kapitel 3.2 beschriebenen Auswerterroutinen und als hilfsbereitem Ratgeber.
- Dr. Oliver Heid für die Überlassung der in Kapitel 7.2.2 verwendeten EPI-Sequenz.
- allen geduligen Probanden. Neben den oben erwähnten Mitgliedern der Arbeitsgruppe gilt der Dank Lorenz, Marion, Stefan, Kirsten, Stephan, Claudia, Ellen, Doris, Larry, Christina, Axel, ... und allen ungenannten jedoch nicht vergessenen.
- den Mitarbeitern der Firma Siemens, Herrn Faller und Herrn Richter die immer wieder halfen kleine und große Probleme technischer Natur aus der Welt zu schaffen.

Schließen möchte ich mit einem besonders herzlichen Dank an meine liebe Mutter, die mich beständig unterstützt hat. Ihr persönliches Schicksal war mit ausschlaggebend den Weg in die medizinische Physik einzuschlagen.

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten	Martin Büchert Lehenerstr. 154 D-79106 Freiburg im Breisgau geboren am 18.02.1966 in Zürich/Schweiz ledig
Schulbildung	1972-1976 Grundschule in Pforzheim-Dillweißenstein 1976-1982 Inselrealschule in Pforzheim Mittlere Reife : 1982 1982-1985 Heinrich-Wieland-Gymnasium in Pforzheim Fachgebundene Hochschulreife : 1985
Hochschulausbildung	10/86-3/93 Studium der Physik an der Universität Karlsruhe (TH) Diplom in Physik : 1993 1/91- 4/92 Diplomarbeit in Karlsruhe und am CERN (Laboratoire européen de physique des particules), Genève / Suisse 8/92 International summer school on elementary particle theory, Dubna / Russia seit 4/93 Doktorarbeit in Freiburg am Klinikum der Albert-Ludwigs-Universität
Praktische Tätigkeiten	7/85-9/86 Grundwehrdienst in Limburg/Lahn und in Karlsruhe 5/90-12/90 wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Mechanische Verfahrenstechnik und Mechanik als Programmierer auf HP 1000 und Apple Macintosh 1/91-3/93 wissenschaftl. Hilfskraft am Institut für Experimentelle Kernphysik als Programmierer und als Betreuer von Versuchen des Kernphysikalischen Praktikums
Sonstiges	
Fremdsprachen	Englisch -sehr gut- Französisch -Grundkenntnisse-
EDV	Fortran, Pascal, C, Basic, SQL/SPL, Messenger Unix/Ultirx/Irix, VMS, MV/S, MS-DOS

Mehrjährige aktive Mitarbeit in lokalen und internationalen Umweltschutzorganisationen in den Bereichen Organisation, Weiterbildung und Öffentlichkeitsarbeit.

Publikationsliste

Publikationen - Vorträge - Kongreßbeiträge

- M. Büchert, J. Hennig, B. Kiefer, H. Kolem, Direct Visualization of CSF-flow Using Motion Sensitized Single Shot RARE-Myelography. *Proc., SMR, 2th Annual Meeting 1994 I*, 147 (1994).
- M.Büchert, S. Ziyeh, J. Hennig, O. Heid, E. Müller, COMPARISON OF FUNCTIONAL MRI WITH FLASH AND EPI ON A 1.5 T MR-SYSTEM. *MAG*MA Sup. to IV / II*, 186 (1996).
- M.Büchert, S. Ziyeh, J. Hennig, O. Heid, E. Müller, COMPARISON OF FUNCTIONAL MRI WITH FLASH AND EPI ON A 1.5 T MR-SYSTEM. *NeuroImage* **3**, No. 3, June 1996, Part 2, S15 (1996).
- M.Büchert, S. Ziyeh, J. Hennig, O. Heid, E. Müller, Comparison of functional MRI with Fash and EPI on a 1.5 T MR-System. *Proc., ISMRM, 4th Annual Meeting 1996 III*, 1791 (1996).
- M.Büchert, S. Ziyeh, J. Hennig, O. Heid, E. Müller, The Effect of the sampling Bandwidth on the S/N of Gradient Echo fMRI with long echo times. *Proc., ISMRM, 4th Annual Meeting 1996 III*, 1832 (1996).
- M. Büchert, Methoden zur funktionellen Bildgebung am VISION. 1. Symposium zur funktionellen Bildgebung cerebraler Prozesse, Freiburg 11/1996
- M.Büchert, A.Schreiber, Ch.Grimm, R.Kristeva-Feige, M.Otte, H.J. Huppertz, J. Hennig, T. Mergner, C.H.Lücking, Comparison of fMRI and High Resolution EEG Imaging with Electric Sensomotoric Stimulation of the Median Nerve. *Proc., ISMRM, 5th Annual Meeting 1997*, 703 (1997).
- M. Büchert, Verfahren zur funktionellen MR-Bildgebung. Universität Karlsruhe (TH), Karlsruhe 5.2.1997.
- H. Fischer, M. Büchert, J. Hennig, Assesing the dynamics of fMRI data using Self-Organizing Map clustering. *Proc., ISMRM, 5th Annual Meeting 1997*, 1660 (1997).
- Ch. Grimm, A. Schreiber, D. Jäger, M. Büchert, H.J. Huppertz, M. Otte, T. Müller, T. Ball, R. Kristeva-Feige, J. Hennig, C.H. Lücking, Comparison of functional MRI and EEG results in non-invasive investigation of the somatonsensory cortex. *Proc., ISMRM, 5th Annual Meeting 1997*, 704 (1997).

- J. Hennig, M. Büchert, J. Laubenberger, H. Rumpel, E. Martin, Single Shot 3D RARE: A Fast Method for Volumetric Acquisition. *Proc. SMR, 13th Annual Meeting 1995, Vol. I, p. 635*.
- U. Hubbe, M. Büchert, M. Orszagh, J. Hennig, M. Schumacher Realtime demonstration of pulsatile CSF-Flow using flow-encoding single shot RARE-MRI European Congress of Radiology Wien 5-10.März.1995 als Publikation angenommen in: *European Radiology*
- U. Hubbe, M. Büchert, M. Orszagh, J. Hennig, M. Schumacher Die Quantifizierung der Geometrie des Subarachnoidalraums und des Myelons im Wandel der bildgebenden Verfahren: neue MR-Verfahren im Vergleich mit postmyelographischer CT und Myelographie 76. Deutscher Röntgenkongreß Wiesbaden 24.5.95
- U. Hubbe, M. Büchert, J. Hennig, Flow Encoding Single Shot RARE-Myelography: Clinical Experiences in Spinal Pathology. *Proc., ISMRM, 4th Annual Meeting 1996 III, 644.* (1996).
- U. Hubbe, M. Orszagh, M. Büchert, M. Schumacher, J. Hennig, Quantitative Analysis of Spinal CSF-Space: High Resolution RARE-Sequences compared to Postmyelographic CT. *Proc., ISMRM, 5th Annual Meeting 1997, 2102* (1997).
- J. Laubenberger, M. Büchert, B. Schneider, U. Blum, J. Hennig, M. Langer, Breathhold Projection Magnetic Resonance-Cholangio-Pancreaticography (MRCP): a New Method for the Examination of the Bile and Pancreatic Ducts. *Proc., SMR, 2th Annual Meeting 1994 I, 296* (1994).
- J. Laubenberger, M. Büchert, B. Schneider, U. Blum, J. Hennig, M. Langer, Breath-Hold Projection Magnetic Resonance-Cholangio-Pancreaticography (MRCP): a New Method for the Examination of the Bile and Pancreatic Ducts. *Magn. Res. Med.* **33**, 18-23 (1995).
- J. Laubenberger, M. Büchert, B. Schneider, J. Hennig, M. Langer, RARE-MR-Cholangio-Pancreaticography: clinical results and technical improvements. *Advanced magnetic resonance: MRI of the abdomen and the pelvis* München, Book of Abstracts, 64 (1995).
- M. Orszagh, J. Hennig, M. Büchert, U. Hubbe, M. Schumacher Dynamische Darstellung des pulsatilen Liquorflusses mit flußkodierten single-shot RARE Sequenzen Würzburg, Sept. 1995, Jahrestagung der Deutsch-sterreich-Schweiz-Neuroradiologischen Gesellschaft

- M. Orszagh , J. Hennig, M. Büchert, U. Hubbe, M. Schumacher Dynamische Darstellung des pulsatilen Liquorflusses mit flußkodierte single-shot RARE Sequenzen Berlin, May 1995, European Congress of Neurosurgery
- M. Orszagh , J. Hennig, M. Büchert, U. Hubbe, M. Schumacher Dynamische Darstellung des pulsatilen Liquorflusses mit flußkodierte single-shot RARE Sequenzen unter besonderer Berücksichtigung von NPH Patienten Bansk Bystrica (Slowakei), Nov. 1995, Neurochirurgisch-Neuroradiologisches Seminar
- M. Orszagh, M. Büchert, J. Hennig, Flow Encoding Single Shot RARE-Myelography: Clinical Experiences in Cerebral Pathology. *Proc., ISMRM, 4th Annual Meeting 1996 III*, 646 (1996).
- M. Otte, A. Schreiber, M. Büchert, K. Schmider, J. Hennig, T. Mergner, C.H. Lücking, Spatial Registration of Functional and Morphological MR Images. *Proc., ISMRM, 5th Annual Meeting 1997*, 2018 (1997).
- S. Peschl, R. Strecker, M. Büchert, T. Krause, J. Hennig, MEASUREMENT OF HEART WALL MOTION WITH MR INTERFEROGRAPHY. *Proc., ISMRM, 4th Annual Meeting 1996, VOL. III*, p. 296.
- S. Peschl, R. Strecker, M. Büchert, T. Krause, J. Hennig, MEASUREMENT OF HEART WALL MOTION WITH MR INTERFEROGRAPHY. *MAG*MA, Supplement to Vol. IV No. II 6/96*, p.198.
- A. Schreiber, S. Ziyeh, U. Hubbe, J. Spreer, M. Büchert, R. Scheremet, Functional MRI in Patients with Intracerebral Tumors Affecting the Sensorimotor Area. *Proc., ISMRM, 5th Annual Meeting 1997*, 519 (1997).