

# **Diffusionsgewichtete Helium-3 Magnetresonanztomographie zur Untersuchung der Lunge**

Dissertation

zur Erlangung des Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

am Fachbereich Physik  
der Johannes Gutenberg-Universität  
in Mainz

Vorgelegt von

Andreas Emmerich Morbach

Mainz, den 19. Mai 2006



Gewidmet meiner Großmutter Margarethe Röthemeier



# Abstrakt

Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (MRT) mit dem hyperpolarisierten Edelgas-Isotop  $^3\text{He}$  ist ein neues Verfahren zur Untersuchung von Erkrankungen der Atemwege und der Lunge. Die Diffusionsbewegung der  $^3\text{He}$ -Atome in den Luftwegen der Lunge wird durch deren Wände begrenzt, wobei diese Einschränkung sowohl von den Dimensionen der Atemwege als auch von den Messparametern abhängt. Man misst daher einen scheinbaren Diffusionskoeffizienten (Apparent Diffusion Coefficient, ADC) der kleiner ist als der Diffusionskoeffizient bei freier Diffusion. Der ADC gestattet somit eine qualitative Abschätzung der Größe der Luftwege und deren krankhafte Veränderung, ohne eine direkte Abbildung der Luftwege selbst. Eine dreidimensionale Abbildung der räumlichen Verteilung von Lungenschädigungen wird dadurch möglich.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, ein tieferes physikalisch fundiertes Verständnis der  $^3\text{He}$ -Diffusionsmessung zu ermöglichen und die Methode der diffusionsgewichteten  $^3\text{He}$ -MRT hin zur Erfassung des kompletten  $^3\text{He}$ -Diffusionstensors weiterzuentwickeln. Dazu wurde systematisch im Rahmen von Phantom- und tierexperimentellen Studien sowie Patientenmessungen untersucht, inwieweit unterschiedliche Einflussfaktoren das Ergebnis der ADC-Messung beeinflussen.

So konnte beispielsweise nachgewiesen werden, dass residuale Luftströmungen am Ende der Einatmung keinen Einfluss auf den ADC-Wert haben. Durch Simulationsrechnungen konnte gezeigt werden, in welchem Maße sich die durch den Anregungspuls hervorgerufene Abnahme der Polarisation des  $^3\text{He}$ -Gases auf den gemessenen ADC-Wert auswirkt. In einer Studie an lungengesunden Probanden und Patienten konnte die Wiederholbarkeit der ADC-Messung untersucht werden, aber auch der Einfluss von Gravitationseffekten. Diese Ergebnisse ermöglichen genauere Angaben über systematische und statistische Messfehler, sowie über Grenzwerte zwischen normalem und krankhaft verändertem Lungengewebe.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die bestehende diffusionsgewichtete Bildgebung methodisch zur Erfassung des kompletten Diffusionstensors von  $^3\text{He}$  in der Lunge weiterentwickelt. Dies war wichtig, da entlang der Luftwege weitestgehend freie Diffusion vorherrscht, während senkrecht zu den Luftwegen die Diffusion eingeschränkt ist. Mit Hilfe von Simulationsrechnungen wurde der kritische Einfluss von Rauschen in den MRT-Bildern auf die Qualität der Messergebnisse untersucht. Diese neue Methodik wurde zunächst an einem Phantom bestehend aus einem Bündel aus Glaskapillaren, deren innerer Durchmesser mit dem des menschlichen Azinus übereinstimmt, validiert. Es ergab sich eine gute Übereinstimmung zwischen theoretischen Berechnungen und experimentellen Ergebnissen. In ersten Messungen am Menschen konnten so unterschiedliche Anisotropiewerte zwischen lungengesunden Probanden und Patienten gefunden werden. Es zeigte sich eine Tendenz zu isotroper Diffusion bei Patienten mit einem Lungenemphysem.

Zusammenfassend tragen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu einem besseren Verständnis der ADC-Messmethode bei und helfen zukünftige Studien aufgrund des tieferen Verständnisses der die  $^3\text{He}$  Messung beeinflussenden Faktoren besser zu planen.



# Abstract

Diffusion weighted magnetic resonance imaging (MRI) with the hyperpolarized noble gas isotope  $^3\text{He}$  is a new method to study diseases of the airways and of the lung.

Diffusive motion of the  $^3\text{He}$  atoms in the pulmonary airways is restricted by their walls, whereas this restriction depends both on the dimensions as well as on the parameters of the MRI measurement. Therefore, an apparent diffusion coefficient (ADC) is conventionally used to describe the results in patients. The ADC is smaller than the free diffusion coefficient for  $^3\text{He}$ . The ADC allows for a qualitative estimation of the dimension of airways and the alteration of their diameter in case of airway or lung disease without a direct depiction of the airways. Thus, a three dimensional visualization of lung diseases is feasible.

It was the aim of this work to obtain a deeper and physically based understanding of the  $^3\text{He}$  diffusion measurement and to further develop the method of the diffusion weighted  $^3\text{He}$  MRI. Therefore, different factors that might influence the ADC measurement have been examined systematically by means of phantom- and animal studies as well as measurements on human subjects. We found that residual gas flow at the end of inspiration does not influence the ADC values. By means of simulated calculations it was demonstrated that the influence of  $^3\text{He}$  depolarization introduced by radiofrequency excitation pulses of the MRI measurement is negligible.

In a clinical trial on lung-healthy volunteers and patients the repeatability of the ADC measurement was examined. Furthermore, the influence of gravitation on the size of the airways and, thus, on the ADC values could be demonstrated. These measurements make possible more precise specifications of systematical and statistical measurement errors and thresholds between normal and pathologically altered lung tissue.

With the first measurement of the complete diffusion tensor of  $^3\text{He}$  in the lung the MRI of lung disease was significantly further developed. This improvement is important because diffusion is expected to be anisotropic in the lung. Free diffusion is expected to occur along the airways whereas the diffusion perpendicular to the airways is restricted. By means of mathematical simulations the critical influence of noise in MRI diffusion data has been studied and compared with results obtained in-vivo. This new method has been validated on a phantom consisting of a bundle of glass capillaries with inner diameters equal to that of the human acinus. The experimental results were in good agreement with theoretical calculations. First measurements on human subjects showed different  $^3\text{He}$  anisotropy in lung-healthy volunteers and patients. A tendency towards a more isotropic diffusion in patients with emphysema of the lung was found.

In conclusion the results of this work contribute to a better understanding of the ADC measurement method and help to improve future patient studies by the deeper understanding of influencing factors on the  $^3\text{He}$  diffusion measurements.





# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>i</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>ix</b>
<b>Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole.....</b>	<b>xi</b>
<b>1 EINFÜHRUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>2 GRUNDLAGEN .....</b>	<b>5</b>
2.1 Einführung in die Magnetresonanztomographie .....	5
2.1.1 Das magnetische Moment des Atomkerns als Ursprung des Signals in der MRT ..	5
2.1.2 Anregung und Relaxation .....	9
2.1.3 Bildgebung .....	11
2.1.4 Räumliche Orientierung .....	14
2.2 Probleme bei der Bildgebung der Lunge mit der konventionellen Magnetresonanztomographie .....	16
2.3 Helium-3 als gasförmiges Kontrastmittel .....	17
2.3.1 Eigenschaften von <sup>3</sup> He.....	18
2.3.2 Hyperpolarisation von <sup>3</sup> He .....	19
2.3.3 MR-Bildgebung mit hyperpolarisierten Gasen.....	21
2.3.4 Applikation des Heliums .....	26
2.4 Die Lunge .....	28
2.4.1 Anatomische und physiologische Eigenschaften der Lunge .....	29
2.4.2 Vergleich zwischen klinischer Verfahren zur Untersuchung der Lunge und der Magnetresonanztomographie mit Helium-3 .....	33
2.5 Diffusionsmessung von <sup>3</sup> He in der Lunge.....	38
2.5.1 Einführung in die Diffusion.....	39

2.5.2	Der Diffusionstensor .....	40
2.5.3	Prinzip der Diffusionsmessung in der MRT .....	42
2.5.4	Übersicht über die Ergebnisse von bisherigen Untersuchungen der Diffusionsmessung in der MRT .....	49
2.6	Rauschen in MR-Bildern.....	53
2.6.1	Physikalische Ursachen des Rauschens.....	53
2.6.2	Mathematische Beschreibung des Rauschens und Methoden zur quantitativen Bestimmung aus den MR-Bildern .....	54
	2.6.2.1 Mittelwert-Methode zur Bestimmung des Rauschens .....	56
	2.6.2.2 Standardabweichungs-Methode zur Bestimmung des Rauschens .....	56
	2.6.2.3 Quadratsummen-Methode zur Bestimmung des Rauschens .....	57
2.6.3	Korrektur der Signalintensitäten.....	57
	2.6.3.1 Methode nach Miller .....	58
	2.6.3.2 Methode nach Gudbjartsson.....	59
<b>3</b>	<b>AUSWIRKUNGEN DES RAUSCHENS AUF DIE BESTIMMUNG DES DIFFUSIONSKOEFFIZIENTEN .....</b>	<b>62</b>
3.1	Auswirkung des Rauschens auf die Berechnung des ADC-Wertes .....	62
	3.1.1 Rauschkorrektur bei realen Bildern und die Auswirkungen auf den ADC-Wert ..	63
	3.1.2 Berechnung eines Schwellenwertes.....	65
3.2	Einfluss des Digitalisierungsrauschens auf die Berechnung des ADC-Wertes .....	66
3.3	Optimierung des Signal-Rausch-Verhältnisses .....	70
<b>4</b>	<b>PROGRAMM ZUR AUSWERTUNG DER <sup>3</sup>HE MESSUNGEN.....</b>	<b>72</b>
4.1	Anforderungen an die Auswertesoftware.....	72
4.2	Funktionsumfang der Auswertesoftware .....	74
4.3	Erweiterungsmöglichkeiten.....	78
<b>5</b>	<b>UNTERSUCHUNG MÖGLICHER EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE ADC-MESSUNG .</b>	<b>81</b>
5.1	Material und Methoden .....	82

5.2	Residuale Gasströme und Bewegung des schlagenden Herzens.....	84
5.3	Änderung der Atemgaszusammensetzung während einer Atemanhaltephase .....	89
5.4	Liegezeit im Tomographen .....	94
5.5	Applikationsmethode .....	97
5.6	Gradienten zur Ortskodierung.....	99
5.7	Schichtposition in kranio-kaudaler Richtung.....	110
5.8	Signalabnahme durch Anregungspulse .....	111
5.9	Übersteuerung des Analog-Digital-Wandlers .....	114
5.10	Mittelung über mehrere Akquisitionen .....	117
5.11	Gasverteilung in den Luftwegen der Lunge.....	118
5.12	Dauer des Diffusionswichtungsgradienten und Vergleich mit theoretischem Modell .....	122
<b>6</b>	<b>WIEDERHOLBARKEIT DER DIFFUSIONSMESSUNG .....</b>	<b>126</b>
6.1	Einleitung .....	126
6.2	Material und Methoden .....	127
6.2.1	Allgemeiner Messaufbau .....	127
6.2.2	Bildanalyse .....	128
6.2.3	Auswahl der Probanden und Patienten.....	129
6.2.4	Berechnung der Wiederholbarkeit.....	131
	6.2.4.1 Methode 1a: ROI-basierte Auswertung; Variation des mittleren ADC-Wertes zwischen zwei Messungen .....	131
	6.2.4.2 Methode 1b: ROI-basierte Auswertung; Variation des mittleren ADC-Wertes beim Verschieben der ROI-Position innerhalb derselben Messung.....	132
	6.2.4.3 Methode 2: Globale Histogramm-basierte Auswertung.....	133
	6.2.4.4 Berechnung der Variation .....	133
6.3	Ergebnisse .....	136
6.4	Diskussion .....	145

6.5	Ausblick .....	146
<b>7</b>	<b>MESSUNG DES DIFFUSIONSTENSORS VON <math>^3\text{He}</math> IN DER LUNGE.....</b>	<b>148</b>
7.1	Einleitung .....	148
7.2	Methodik zur Bestimmung des Diffusionstensors .....	150
7.3	Überprüfung der Tensor-Messmethode mithilfe eines Glaskapillar-Phantoms.....	158
7.3.1	Material und Methoden .....	159
7.3.2	Ergebnisse.....	161
7.3.3	Diskussion .....	162
7.4	Einfluss des Rauschens auf das Ergebnis der Tensormessung .....	163
7.4.1	Simulation verrauschter Tensormessungen .....	164
7.4.2	Auswertung und Ergebnisse .....	167
7.5	Optimierung der Tensor-Mess-Sequenz.....	180
7.6	Messung des Diffusionstensors an Probanden und Patienten .....	191
<b>8</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>203</b>
<b>9</b>	<b>AUSBLICK.....</b>	<b>208</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>211</b>

## Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Koordinatensystem und Schichtorientierung in der MRT</i> .....	15
<i>Abbildung 2: Konventionelle MR-Aufnahme einer gesunden Lunge auf der Basis von Wasserstoff</i> .....	16
<i>Abbildung 3: Berechnete Abnahme der Magnetisierung durch Anregungspulse (Kosinus-Verlust)</i> .....	25
<i>Abbildung 4: Aststruktur der oberen Luftwege</i> .....	30
<i>Abbildung 5: Aufbau eines menschlichen Azinus</i> .....	31
<i>Abbildung 6: Grafische Darstellung des zentrilobulären - und panlobulären Emphysems, die beiden häufigsten Emphysemformen in der Lunge</i> .....	38
<i>Abbildung 7: Zweidimensionale grafische Darstellung der eingeschränkten Diffusion in einem Luftweg</i> .....	41
<i>Abbildung 8: Ellipsoid-Darstellung des Diffusionstensors</i> .....	42
<i>Abbildung 9: Zeitlicher Verlauf des Gradienten zur Diffusionswichtung</i> .....	43
<i>Abbildung 10: Beispiel für eine Diffusionsmessung an einem gesunden Probanden</i> .....	47
<i>Abbildung 11: Sequenzschema zur Messung eines diffusionsgewichteten Bildes</i> .....	48
<i>Abbildung 12: Abhängigkeit des ADC-Wertes von vom Durchmesser eines zylinderförmigen Luftraumes</i> .....	52
<i>Abbildung 13: Rice-Verteilungen für verschiedene Signal-zu-Rausch Verhältnisse <math>S/\sigma</math></i> .....	55
<i>Abbildung 14: Verteilung der nach Gudbjartsson korrigierten Signalintensitäten</i> .....	60
<i>Abbildung 15: Verteilung der ADC-Werte bei zwei Messungen an einer Glaszelle zur Veranschaulichung der Auswirkungen des Rundens der Signalintensität auf ganze Zahlen</i> .....	69
<i>Abbildung 16: Variation der Mediane der ADC-Werte gemessen mit 5 Sekunden Pause nach Inspiration und 85 s bzw. 13 min nach Herzstillstand gegenüber der Vergleichsmessung, durchgeführt am schlagenden Herz und gestartet etwa eine Sekunde nach Ende der Inspiration (Erklärung des Boxplot-Diagramms)</i> .....	88
<i>Abbildung 17: Variation der Mediane der ADC-Werte zwischen zwei aufeinander folgenden Messungen an gesunden Probanden</i> .....	94
<i>Abbildung 18: Variation der Mediane der ADC-Werte gegenüber einer Referenz-Messung für eine Serie von Messungen an einem gesunden Probanden</i> .....	96
<i>Abbildung 19: Zeitlicher Verlauf der Gradienten zur Schichtselektion und zur Frequenzkodierung</i> .....	100
<i>Abbildung 20: Zwei hintereinander geschaltete Gradienten zur Diffusionswichtung zur Verdeutlichung der Addition von b-Werten</i> .....	104
<i>Abbildung 21: Ergebnis des Quadrats des inneren Integrals zur Berechnung des b-Wertes bei zwei</i>	

## Abbildungsverzeichnis

---

<i>hintereinander geschalteten Gradienten</i> .....	105
<i>Abbildung 22: Abhängigkeit des ADC-Wertes von der kranio-kaudalen Schichtposition</i> .....	110
<i>Abbildung 23: Ergebnis einer Simulation zur Untersuchung der Abhängigkeit des ADC-Wertes vom Anregungswinkel</i> .....	112
<i>Abbildung 24: Simulation der Abhängigkeit des ADC-Wertes vom Anregungswinkel für die Tensor-Sequenz mit 6 diffusionsgewichteten Bildern und einem Referenzbild</i> .....	113
<i>Abbildung 25: Referenzbilder einer Serie von Diffusions-Messungen mit zunehmender Übersteuerung des Analog-Digital-Wandlers</i> .....	116
<i>Abbildung 26: ADC-Parameterbilder bei einer Serie von Diffusions-Aufnahmen mit zunehmender Übersteuerung des Analog-Digital-Wandlers</i> .....	116
<i>Abbildung 27: Verteilung der Anregungswinkel in der Lunge und im Beutel gemessen bei zwei Probanden</i> .....	119
<i>Abbildung 28: Veranschaulichung des effektiven Durchmessers eines Zylinders, dessen Normale gegenüber der Achse der Diffusionsrichtung um einen Winkel <math>\phi</math> verkippt ist</i> .....	124
<i>Abbildung 29: Positionierung der transversalen Schichten der ADC-Messung bei der Untersuchung der Wiederholbarkeit anhand einer koronaren Aufnahme der Lungenmorphologie</i> .....	127
<i>Abbildung 30: ADC-Parameterbild von zwei nacheinander durchgeführten Messungen an einem lungengesunden Probanden zur Veranschaulichung der ROI-Positionierung</i> .....	129
<i>Abbildung 31: Verschiebung der ROI-Position innerhalb derselben Messung</i> .....	133
<i>Abbildung 32: Gemessene Variation des globalen Medians der ADC-Werte in Abhängigkeit vom SNR</i> .....	135
<i>Abbildung 33: Verteilung der Ergebnisse der beiden ROI-basierten Auswertungsmethoden 1a und 1b für den erfahrenen Auswerter</i> .....	137
<i>Abbildung 34: Variation der Parameter aus der Histogramm-basierten Auswertung</i> .....	139
<i>Abbildung 35: Bland-Altman Diagramm des Medians der ADC-Werte für alle Messungen an Patienten, Probanden und Glasszellen</i> .....	142
<i>Abbildung 36: Abhängigkeit der Wiederholbarkeit vom SNR für simulierte Daten</i> .....	144
<i>Abbildung 37: Direkte Visualisierung des Diffusionstensors</i> .....	153
<i>Abbildung 38: Verlauf der Tensor-Parameter für eine Serie von 62 simulierten Tensoren</i> .....	157
<i>Abbildung 39: Bündel aus ca. 130 Glas-Kapillaren</i> .....	159
<i>Abbildung 40: Versuchsaufbau zur Messung der Diffusion in den Kapillaren</i> .....	160
<i>Abbildung 41: Schichtpositionierung am Kapillarbündel</i> .....	161
<i>Abbildung 42: Eigenvektoren zum größten Eigenwert für jedes Voxel</i> .....	162
<i>Abbildung 43: Darstellung der simulierten diffusionsgewichteten Bilder zur Untersuchung der Rauschabhängigkeit der Tensormessung</i> .....	165

Abbildung 44: Zunahme der Standardabweichung des Rauschens über die 46 simulierten Serien.....	167
Abbildung 45: Abhängigkeit des größten Eigenwertes $\lambda_1$ vom Signal-Rausch-Verhältnis .....	169
Abbildung 46: Abhängigkeit des kleinsten Eigenwertes $\lambda_3$ vom Signal-Rausch-Verhältnis.....	170
Abbildung 47: Verteilung der berechneten Eigenwerte in Abhängigkeit des Signal-Rausch-Verhältnisses am Beispiel eines isotropen Tensors .....	171
Abbildung 48: Verteilung der berechneten Eigenwerte in Abhängigkeit des Signal-Rausch-Verhältnisses am Beispiel eines anisotropen Tensors .....	172
Abbildung 49: Verteilung der Werte für den Parameter spherical measure $c_s$ in Abhängigkeit des Signal-Rausch-Verhältnisses am Beispiel eines isotropen Tensors .....	173
Abbildung 50: Verteilung der Werte für den Parameter Lattice-Index LI in Abhängigkeit des Signal-Rausch-Verhältnisses am Beispiel eines isotropen Tensors .....	174
Abbildung 51: Verteilung der Werte für den Parameter spherical measure $c_s$ in Abhängigkeit des Signal-Rausch-Verhältnisses am Beispiel eines anisotropen Tensors .....	175
Abbildung 52: Verteilung der Werte für den Parameter Lattice-Index LI in Abhängigkeit des Signal-Rausch-Verhältnisses am Beispiel eines anisotropen Tensors .....	175
Abbildung 53: Abhängigkeit des Medians der berechneten Parameter vom Signal-Rausch-Verhältnis für einen isotropen Tensor .....	176
Abbildung 54: Abhängigkeit des Medians der berechneten Parameter vom Signal-Rausch-Verhältnis für einen anisotropen Tensor .....	177
Abbildung 55: Abhängigkeit der Breite der Verteilung der berechneten Parameter vom Signal-Rausch-Verhältnis für einen isotropen Tensor .....	178
Abbildung 56: Abhängigkeit der Breite der Verteilung der berechneten Parameter vom Signal-Rausch-Verhältnis für einen anisotropen Tensor .....	179
Abbildung 57: Abhängigkeit des Signal-Rausch-Verhältnisses von der Bandbreite.....	182
Abbildung 58: Abhängigkeit des Signal-Rausch-Verhältnisses von dem Zeitpunkt des Echos innerhalb der Auslesezeit .....	183
Abbildung 59: Zeitlicher Verlauf der Amplituden der beiden Anregungspulse .....	185
Abbildung 60: Aufnahmen zur Messung des Schichtprofils an einer Zelle mit $^3\text{He}$ -Gas mit verschiedenen Anregungspulsen .....	186
Abbildung 61: Schichtprofil des alten und des neuen Anregungspulses gemessen an Glaszellen gefüllt mit hyperpolarisiertem $^3\text{He}$ -Gas.....	186
Abbildung 62: Verteilung des Anregungswinkels bei einer Messung mit dem alten sincförmigen Anregungspuls an einer Glaszelle .....	187
Abbildung 63: Verteilung des Anregungswinkels bei einer Messung mit dem neuen gaußförmigen	

<i>Anregungspuls an einer Glaszelle</i> .....	187
<i>Abbildung 64: Sequenzschema der optimierten Diffusionstensor-Sequenz</i> .....	190
<i>Abbildung 65: Übersicht über die im Rahmen der Tensormessung bei den Untersuchungspersonen gemessenen ADC-Parameterbilder</i> .....	192
<i>Abbildung 66: Vergleich der ADC-Werte der herkömmlichen Diffusions-Messung bei den im Rahmen der Tensormessung untersuchten Personen</i> .....	193
<i>Abbildung 67: Verteilung der Eigenwerte bei der Tensormessung</i> .....	194
<i>Abbildung 68: Verteilung der Parameter linear measure (<math>c_l</math>), planar measure (<math>c_p</math>) und spherical measure (<math>c_s</math>)</i> .195	
<i>Abbildung 69: Verteilung der Parameter Anisotropy und Lattice-Index, LI</i> .....	196
<i>Abbildung 70: Verteilung der Parameter <math>A_{major}</math> und <math>A_{\sigma}</math></i> .....	197
<i>Abbildung 71: Verteilung der Parameter Fractional Anisotropy (FA), Relative Anisotropy (RF) und Volumen Ratio (VR)</i> .....	198
<i>Abbildung 72: Verteilung der Parameter <math>A_{xyz}</math>, <math>A_{ratio}</math> und <math>A_{ratio, m2}</math></i> .....	199



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	<i>Größe der unteren Luftwege in der Lunge beim Menschen sowie ihre Anzahl und der ungefähre Anteil am Gesamtvolumen bezogen auf 5000 ml.....</i>	<i>32</i>
Tabelle 2:	<i>Signalabnahme bei einem <math>b</math>-Wert von <math>3,89 \text{ s/cm}^2</math> für Lufträume unterschiedlicher Größe.....</i>	<i>45</i>
Tabelle 3:	<i>Literaturergebnisse zur Bestimmung des Diffusionskoeffizienten von <math>^3\text{He}</math> nach unterschiedlichen Methoden.....</i>	<i>51</i>
Tabelle 4:	<i>Auswirkung der Rauschkorrektur auf reale Daten.....</i>	<i>65</i>
Tabelle 5:	<i>Mögliche Anzahl von Paaren ganzer Zahlen, die zu einem ADC-Wert von annähernd <math>0,17 \text{ cm}^2/\text{s}</math> bei einer Diffusionswichtung von <math>b = 3,89 \text{ s/cm}^2</math> führen.....</i>	<i>67</i>
Tabelle 6:	<i>Übersicht über die Ergebnisse der durchgeführten Messungen zur Bestimmung des Einflusses von residualen Strömen sowie des schlagenden Herzens auf den ADC-Wert.....</i>	<i>87</i>
Tabelle 7:	<i>Konzentration der Gas-Komponenten in den Alveolen nach der Inhalation von <math>300 \text{ ml } ^3\text{He}</math> bei einer totalen Lungenkapazität von <math>5000 \text{ ml}</math>.....</i>	<i>91</i>
Tabelle 8:	<i>Ergebnis der Messung des Diffusionskoeffizienten in Atemluft eines gesunden Probanden (männlich, 32 Jahre) nach 30 s Atemhaltephase und nach Hyperventilationsphase.....</i>	<i>93</i>
Tabelle 9:	<i>Abweichung des ADC-Wertes zwischen den beiden Applikationsmethoden mithilfe eines Beutels und einer Applikator-Einheit.....</i>	<i>98</i>
Tabelle 10:	<i><math>b</math>-Werte der Ortskodierungsgradienten für verschiedene Auflösungen.....</i>	<i>103</i>
Tabelle 11:	<i>Das theoretisch zu erwartende Verhältnis sowie das Verhältnis von gemessener und korrigierter Signalintensität bei Variation der Größe des Messfeldes bzw. der Schichtdicke.....</i>	<i>108</i>
Tabelle 12:	<i>Gemessene ADC-Werte bei Variation der Größe des Messfeldes und der Schichtdicke.....</i>	<i>109</i>
Tabelle 13:	<i>Mess-Serie zur Untersuchung des Einflusses der Übersteuerung des Analog-Digital-Wandlers auf das Ergebnis der ADC-Messung.....</i>	<i>115</i>
Tabelle 14:	<i>ADC-Werte bei Messungen mit jeweils drei Akquisitionen.....</i>	<i>118</i>
Tabelle 15:	<i>Einstellungen und Ergebnisse der Messung des Anregungswinkels in der Lunge und im Beutel.....</i>	<i>120</i>
Tabelle 16:	<i>Vergleich der normierten und korrigierten Signalintensitäten gemessen in der Lunge und in einem Beutel.....</i>	<i>121</i>
Tabelle 17:	<i>Vergleich des in Glaskapillaren gemessenen ADC-Wertes mit dem nach Yablonskiy theoretisch berechneten Wert für unterschiedlich lange Diffusionswichtungsgradienten.....</i>	<i>123</i>
Tabelle 18:	<i>Übersicht über die zur Bestimmung der Wiederholbarkeit untersuchten Personen.....</i>	<i>130</i>
Tabelle 19:	<i>Übersicht über den Anteil der Messungen, bei denen die zweite Messung um eine bestimmte</i>	

	<i>Anzahl an Bildpunkten gegenüber der ersten Messung verschoben wurde.....</i>	<i>132</i>
<i>Tabelle 20:</i>	<i>Ergebnis der Variation des mittleren ADC-Wertes in einer ROI zwischen zwei Messungen .....</i>	<i>137</i>
<i>Tabelle 21:</i>	<i>Ergebnis der Variation des mittleren ADC-Wertes in einer ROI beim Verschieben der ROI-Position innerhalb derselben Messung.....</i>	<i>138</i>
<i>Tabelle 22:</i>	<i>Vergleich der Variation zwischen zwei Messungen beim Verschieben der ROI-Position für beide Auswerter.....</i>	<i>138</i>
<i>Tabelle 23:</i>	<i>Ergebnisse der globalen Histogramm-basierten Auswertungsmethode.....</i>	<i>140</i>
<i>Tabelle 24:</i>	<i>Medianwerte der Inter-Subjekt Variabilität .....</i>	<i>141</i>
<i>Tabelle 25:</i>	<i>Ergebnisse der ANOVA-Analyse.....</i>	<i>141</i>
<i>Tabelle 26:</i>	<i>Die Reihenfolge der Bilder sowie die Amplituden der Gradienten zur Diffusionswichtung in den drei Raumrichtungen bei der Tensormessung. ....</i>	<i>151</i>
<i>Tabelle 27:</i>	<i>Parameter zur Darstellung der Eigenschaften des Diffusionstensors.....</i>	<i>154</i>
<i>Tabelle 28:</i>	<i>Eigenwerte der 12 in der Simulation verwendeten Tensoren und Drehwinkel, um die die Tensoren rotiert wurden sowie eine Beschreibung der Form des Tensors.....</i>	<i>166</i>
<i>Tabelle 29:</i>	<i>Die Reihenfolge der Bilder sowie die Amplituden der Gradienten zur Diffusionswichtung in den drei Raumrichtungen bei der optimierten Tensor-Mess-Sequenz.....</i>	<i>188</i>
<i>Tabelle 30:</i>	<i>Übersicht über die mit der Tensor-Mess-Sequenz untersuchten Personen .....</i>	<i>191</i>
<i>Tabelle 31:</i>	<i>Übersicht über die Ergebnisse der Tensormessung an Probanden und Patienten.....</i>	<i>200</i>

## Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

$\alpha$	Anregungswinkel (Flip-Winkel) [ $^{\circ}$ ]
$ADC$	Scheinbarer Diffusionskoeffizient bei eingeschränkter Diffusion, Apparent Diffusion Coefficient, [ $cm^2/s$ ]
$\overline{ADC}_{3 \times 3}$	Diffusionstensor
$b$	Stärke der Diffusionswichtung [ $s/cm^2$ ]
$\vec{B}_0$	Statisches Grundmagnetfeld des Tomographen [ $T$ ]
$\vec{B}_1$	Hochfrequenzfeld zur Auslenkung der Magnetisierung (Anregungspuls oder HF-Puls) [ $T$ ]
$d$	Schichtdicke [ $mm$ ]
$D$	Diffusionskoeffizient für die freie nicht eingeschränkte Diffusion [ $cm^2/s$ ]
$\gamma$	Gyromagnetisches Verhältnis [ $rad / T / s$ ]
$G$	Gradientenamplitude oder -stärke [ $T/m$ ]
$\hbar$	Planck'sches Wirkungsquantum geteilt durch $2\pi$ [ $J s$ ]
$I$	Spinquantenzahl
$\vec{J}$	Spin
$k_B$	Boltzmannkonstante [ $J/K$ ]
$M$	Magnitude (=Absolutbetrag)
$m$	Masse [ $kg$ ]
$\vec{M}_0$	Makroskopische Magnetisierung [ $A/m$ ]
$M_T, M_{x,y}$	Transversal- bzw. Querkomponente der Magnetisierung [ $A/m$ ]
$n_{\pm}$	Besetzungszahlwahrscheinlichkeit
$N_{\pm}$	Besetzungszahl
$P$	Polarisationsgrad
$pd$	Pulsdauer [ $\mu s$ ]
$PG_i$	Puffergaskomponente
$P_{O_2}$	Sauerstoffpartialdruck [ $Pa$ ]
$S$	Signalintensität in den Magnitudenbildern [ $au$ ]
$\sigma$	Standardabweichung einer Gauß-Verteilung
$T$	Absolute Temperatur [ $K$ ]
$T_1$	Longitudinale Relaxationszeit [ $s$ ]
$T_2$	Transversale Relaxationszeit [ $s$ ]

## Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

---

$T_E$	<i>Echozeit [s]</i>
$T_R$	<i>Dauer zwischen zwei Anregungspulsen, Repetition Time [ms]</i>
$T_A$	<i>Aufnahmezeit einer MR-Sequenz, Acquisition Time [ms]</i>
$V$	<i>Wahrscheinlichkeitsverteilung</i>
$\omega_0$	<i>Larmor-Frequenz [rad/s]</i>
CF	<i>Zystische Fibrose</i>
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
CT	<i>Computer-Tomographie, Computed Tomography</i>
DTI	<i>Diffusion Tensor Imaging</i>
EI	<i>Emphysema Index</i>
FEV <sub>1</sub>	<i>Forced Expiratory Volume in one Second</i>
FFT	<i>Fast Fourier Transformation</i>
FoV	<i>Größe des Messfeldes, Field Of View [mm]</i>
HF-Puls	<i>Hochfrequenzpuls oder Anregungspuls</i>
HRCT	<i>Hochauflösendes CT, High Resolution Computed Tomography</i>
IQR	<i>Inter-Quartile-Range, Differenz zwischen 75 %- und 25 %-Perzentile</i>
MEF 75 %	<i>Maximum Expiratory Flow at 75 % of Vital Capacity</i>
MLD	<i>Mean Lung Density</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomograph oder Magnetresonanztomographie</i>
PET	<i>Positronenemissionstomographie</i>
rFoV	<i>Rectangular Field Of View, gibt das Verhältnis der Seitenlänge des Messfeldes an</i>
ROI	<i>Region Of Interest</i>
SNR	<i>Signal-Rausch-Verhältnis, Signal-to-Noise-Ratio</i>
SPECT	<i>Single-Photon-Emissionscomputertomographie</i>
TLC	<i>Gesamtes Lungenvolumen, Total Lung Capacity</i>
VC	<i>Vitalkapazität, Vital Capacity</i>
$\alpha 1$	<i><math>\alpha 1</math>-Antitrypsin Mangel</i>

# 1 Einführung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) eröffnet durch den Einsatz hyperpolarisierter Edelgase als exogene (von außen in den Körper eingeführt) Kontrastmittel neue Chancen für die Lungendiagnostik. Diese ist gesundheitsökonomisch von enormer Bedeutung, da in den Industrienationen die Anzahl der Lungenerkrankungen sowie die dadurch verursachten Sterbefälle immer weiter zunehmen. In Europa sind 8 % der aus Krankenhäusern entlassenen Patienten an Erkrankungen der Atemwege behandelt worden<sup>1</sup> und 10 % der über 65-Jährigen sterben an solchen Erkrankungen<sup>2</sup> [Health Statistics 2002]. Diese Zahlen verdeutlichen, wie sehr die Lunge in das Zentrum des medizinischen und pharmazeutischen Interesses gerückt ist. Damit wächst auch das Bedürfnis nach einfachen, zuverlässigen und aussagekräftigen Methoden zur Lungendiagnostik.

Als bildgebendes Verfahren zur Untersuchung der Lunge eignet sich die auf Wasserstoffatomen basierende konventionelle MRT nur bedingt. Sie ist aufgrund der geringen Dichte des Lungengewebes und der sehr großen Luft-Gewebe-Grenzfläche problematisch. Durch den Einsatz eines direkt messbaren gasförmigen Kontrastmittels, welches vom Patienten eingeatmet wird, ist es jedoch möglich geworden, den Luftraum der Lunge direkt mittels der MRT darzustellen. Dies bereitet den Weg für die Entwicklung neuer Methoden zur Untersuchung der Lungen-Morphologie und -Physiologie.

Am häufigsten wird in der klinischen Forschung als Kontrastmittelgas das gesundheitlich unbedenkliche Edelgas-Isotop  $^3\text{He}$  eingesetzt. Um trotz der erheblich geringeren Dichte der Gase – gegenüber festem Gewebe oder einer Flüssigkeit – eine ausreichende Signalstärke in der MRT zu erhalten, kann ihre Polarisation in einem speziellen Verfahren außerhalb des Tomographen erhöht werden (siehe Kapitel 2.3.2). Dafür eignen sich auch andere Edelgasisotope wie z. B.  $^{129}\text{Xe}$ . Als Alternative zur Verwendung von polarisierten Edelgasen können auch verschiedene fluorinierte Gase, wie z. B.  $\text{SF}_6$  oder  $\text{C}_4\text{F}_8$ , bei der Lungenbildgebung eingesetzt werden [Schreiber 2001].

---

<sup>1</sup> Stand 1999

<sup>2</sup> Stand 1998

Dieses neue Messverfahren hat gegenüber den traditionell zur Lungenuntersuchung verwendeten radiographischen Verfahren (Single-Photon-Emissionscomputertomographie SPECT oder Positronenemissionstomographie PET) und der Computertomographie (CT) (siehe 2.4.2) unter anderem den Vorteil, dass es ohne ionisierende Strahlung auskommt. Dadurch eignet sich die Methode auch für Langzeit-Studien zur Kontrolle des Krankheitsverlaufs und zur Therapieüberwachung. Ferner stehen damit auch neue Verfahren für die Diagnose der Lungenfunktionen zur Verfügung, die in dieser Form bisher nicht möglich waren. Eine Übersicht findet sich beispielsweise bei Kauczor [Kauczor 2001], Schreiber [Schreiber 2005a] und van Beek [van Beek 2004].

Die Entwicklung dieser Methode begann 1994, als an Mäusen die ersten Aufnahmen der Lunge unter Verwendung von polarisiertem  $^{129}\text{Xe}$  gelangen [Albert 1994]. Bald danach folgten weitere Messungen sowohl mit polarisiertem  $^{129}\text{Xe}$  als auch mit polarisiertem  $^3\text{He}$  an Tieren und auch an Menschen [Albert 1996, Kauczor 1996b, MacFall 1996].

Aufgrund der langjährigen Vorarbeiten und der Erfahrung der Arbeitsgruppe von Prof. Otten und Prof. Heil am Institut für Physik der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz auf dem Gebiet der  $^3\text{He}$ -Polarisation [Heil 1994, Heil 1995] konnten durch deren Initiative und Mithilfe bereits im Herbst 1995 die ersten Messungen am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg (DKFZ) [Bachert 1996, Schad 1997] und seit 1996 auch am Universitätsklinikum in Mainz durchgeführt werden [Ebert 1996, Kauczor 1996b].

Gegenstand dieser Arbeit ist die Untersuchung der Diffusion von  $^3\text{He}$  in den Lufträumen der Lunge. Es sei bemerkt, dass es sich dabei um die Diffusionsbewegung von  $^3\text{He}$ -Atomen innerhalb der Gasräume der Lunge handelt und nicht um die Diffusion von  $^3\text{He}$  aus den Gasräumen über die alveolokapilläre Membran ins Blut wie sie für den Sauerstoff in den Lungenbläschen (Alveolen) geschieht. Auch der Transport des Heliumgases in die kleineren Luftwege als Folge eines Konzentrationsgradienten, der zu einer gerichteten Bewegung gemäß der Fick'schen Gesetze führt, wird nicht untersucht. Es wird davon ausgegangen, dass beim Messen der Diffusion das  $^3\text{He}$ -Gas vollständig in der Lunge verteilt ist.

Bei einer Messdauer von einigen Millisekunden, wie bei der diffusionsgewichteten Bildgebung in der MRT üblich, ist die Diffusionsbewegung der  $^3\text{He}$ -Atome in den Atemwegen der Lunge eingeschränkt. Größenänderungen der Luftwege wirken sich daher auf den gemessenen Diffusionskoeffizienten aus. So ist mithilfe der Diffusionsmessung eine orts aufgelöste Analyse der Mikrostruktur der Lunge möglich. Es kann untersucht werden, ob die normale

Lungenstruktur mit ihrer Vielzahl von Alveolen intakt ist oder ob eine pathologische Vergrößerung der Lufträume vorliegt, wie sie beispielsweise beim Lungenemphysem durch Zerstörung der Alveolarwände als Folge einer obstruktiven Lungenerkrankung (engl. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) auftritt. Auch eine Verengung der Lufträume, wie sie z. B. bei der durch die Mukoviszidose verursachten Lungenfibrose auftritt, kann so untersucht werden. Es existiert bisher kein anderes Messverfahren, mit dem eine orts aufgelöste Information über die mikroskopische Struktur des Lungengewebes (Lungenparenchym) gemessen am lebenden Patienten (in-vivo) erhalten werden kann.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, von welchen Faktoren das Ergebnis der Diffusionsmessung im Detail beeinflusst wird und diesen Einflusses auch quantitativ zu bestimmen. Ferner sollen die Ergebnisse dieser Arbeit zu einem besseren Verständnis der Diffusionsmessmethode führen. Ein weiteres Ziel war die Weiterentwicklung der Messmethode, um den Diffusionstensor, der die eingeschränkte Diffusion in der Lunge in alle Raumrichtungen vollständig beschreibt, bestimmen und darstellen zu können.

Da für die Berechnung der Diffusionskoeffizienten eine genaue Kenntnis der Signalintensität in den MR-Bildern notwendig ist und besonders die diffusionsgewichteten Aufnahmen wegen ihrer durch die Messmethode bedingten niedrigen Signalintensität relativ stark mit Rauschen behaftet sind, werden in Kapitel 3 die Auswirkungen des Rauschens in den MR-Bildern auf die Diffusionsmessung untersucht. Die hierbei gewonnenen Erkenntnisse fließen in die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Auswertesoftware ein, welche in Grundzügen in Kapitel 4 vorgestellt wird.

In Kapitel 5 folgt die systematische Untersuchung des Einflusses verschiedener Faktoren auf das Ergebnis der Diffusionsmessung, um so die Grundlage für eine Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft zu ermöglichen. Besonders hervorzuheben ist die Untersuchung des Einflusses des Herzschlages sowie residualer Luftströme am Ende der Inspiration, die im Rahmen einer Tierstudie durchgeführt wurde. Außerdem wird in Kapitel 5.12 gezeigt, dass die Ergebnisse der Diffusionsmessmethode mit theoretischen Berechnungen quantitativ gut übereinstimmen.

Auch bei der Planung von Diffusionsmessungen ist es essentiell, diese Einflussfaktoren zu kennen, um Fehlinterpretationen bzw. -diagnosen zu vermeiden. Beim quantitativen Vergleich der Diffusionsmessung an verschiedenen Gruppen von Untersuchungspersonen (krank - gesund oder „mit Therapie“ - „ohne Therapie“) ist es wichtig zu wissen, wie sehr die aus der Diffusionsmessung bestimmten Parameter allein aufgrund der Messmethode variieren. Die

Variation bei gleichbleibenden äußeren Bedingungen wird auch als Wiederholbarkeit bezeichnet und wurde in einer umfangreichen Studie an Patienten und Probanden sowie an Glaszellen untersucht. Die Beschreibung dieser Studie und ihrer Ergebnisse sind in Kapitel 6 zu finden.

Mit der bisherigen Messmethode war nur eine Bestimmung des Diffusionskoeffizienten in jeweils einer Raumrichtung möglich. Die darauf basierende Messsequenz maß zwar die Diffusion nacheinander in drei zueinander senkrechten Richtungen, dies kann aber die tatsächliche Geometrie der Luftwege nicht immer korrekt beschreiben, wie in Kapitel 2.5.2 erklärt wird. Vollständig beschrieben wird die eingeschränkte Diffusion jedoch erst durch einen Tensor. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es daher, eine Mess-Sequenz und eine Auswerterroutine zu entwickeln, mit der die Bestimmung des Diffusionstensors in der Lunge möglich wird. In Kapitel 7 wird die Entwicklung und Optimierung einer MR-Sequenz zur Bestimmung des Diffusionstensors sowie die Auswertungsmethode beschrieben. Die neue Mess-Sequenz wurde mithilfe eines Kapillarphantoms getestet. Die Ergebnisse dieser Tests sind ebenfalls in Kapitel 7 zu finden. Es werden ferner verschiedene aus der Diffusionstensor-Bildgebung am Hirn bekannte Parameter zur Darstellung des Tensors vorgestellt, die auch in die Auswertesoftware implementiert wurden. Die Empfindlichkeit dieser Parameter gegenüber dem Rauschen wurde anhand einer Serie von Simulationen untersucht. Weiterhin werden die Ergebnisse der im Rahmen dieser Arbeit an Probanden und Patienten erstmalig durchgeführten Diffusionstensormessungen von  $^3\text{He}$  in der Lunge vorgestellt.



## 2 Grundlagen

In diesem Kapitel werden die zum Verständnis dieser Arbeit nötigen Grundlagen zur Untersuchung der Lunge mit der MRT mithilfe von polarisiertem  $^3\text{He}$  erklärt sowie die in den folgenden Kapiteln verwendete Nomenklatur eingeführt.

In Kapitel 2.1 wird auf die technischen Grundlagen der MRT eingegangen. Eine ausführlichere Darstellung findet sich in verschiedenen Lehrbüchern [Bernstein 2004, Callaghan 1991, Dössel 2000, Haacke 1999, Krestel 1988, Vlaardingerbroek 1996]. In Kapitel 2.2 werden kurz die speziellen Probleme bei der konventionellen MR-Bildgebung der Lunge erläutert. Der Einsatz von  $^3\text{He}$  als Kontrastmittel wird in Kapitel 2.3 beschrieben. Zum Verständnis der Diffusionsvorgänge in den Luftwegen folgt in Kapitel 2.4 eine Einführung in die Anatomie der Lunge. Auch hier sei für eine umfangreichere Darstellung auf einige Lehrbücher verwiesen [Fishman 2002, Marieb 1995, Netter 1994, Nunn 1993, Weibel 2005, West 2005b, West 2005a]. In Kapitel 2.5 wird dann speziell auf die Diffusion von  $^3\text{He}$  in der Lunge eingegangen und die Methode der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung vorgestellt. Eine Einführung in die Eigenschaften des Rauschens in MR-Bildern sowie eine quantitative Beschreibung findet sich in Kapitel 2.6.

### 2.1 Einführung in die Magnetresonanztomographie

Die Bildgebung mit der Magnetresonanztomographie basiert auf dem magnetischen Moment von Atomkernen, die mithilfe des Phänomens der Kernspinresonanz angeregt werden. Im nächsten Abschnitt wird zunächst der Kernspin als Ursache für das magnetische Moment vorgestellt und das Zustandekommen einer makroskopischen Magnetisierung erklärt. In dem darauf folgenden Abschnitt werden dann die Anregung der Magnetisierung und ihre Relaxation beschrieben. Danach folgt eine kurze Einführung in das Prinzip der Bildgebung, bevor abschließend kurz die räumliche Orientierung bei der Magnetresonanztomographie anhand einer Grafik verdeutlicht wird.

#### 2.1.1 *Das magnetische Moment des Atomkerns als Ursprung des Signals in der MRT*

Bei Atomkernen mit einer ungeraden Anzahl von Protonen oder Neutronen tritt magnetische Kernresonanz auf, da diese ein magnetisches Moment  $\vec{\mu}$  besitzen. Der am häufigsten im

menschlichen Körper vorhandene Kern ist der des Wasserstoffatoms, auf dem die konventionelle MR-Bildgebung basiert. Da der Kern des Wasserstoffatoms nur aus einem Proton besteht, spricht man vereinfachend auch von Protonen-Bildgebung (engl. Proton Imaging).

Mit dem magnetischen Moment  $\vec{\mu}$  verbunden ist der innere Drehimpuls  $\vec{J}$ , der sog. Spin. Das Verhältnis zwischen magnetischem Moment und innerem Drehimpuls wird als gyromagnetisches Verhältnis  $\gamma$  bezeichnet:

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{J} . \quad (1)$$

Das gyromagnetische Verhältnis wird in der Einheit  $\text{rad/s/T}$  angegeben. Für den in der konventionellen MRT benutzten Wasserstoff beträgt der Wert  $\gamma_{\text{H}} = 2,675 \cdot 10^8 \text{ rad/T/s}$  und für das in dieser Arbeit vorgestellte Kontrastgas  $^3\text{He}$   $\gamma_{\text{He}} = -2,038 \cdot 10^8 \text{ rad/T/s}$  [Harris 1996].

Der Drehimpuls kann nach den Gesetzen der Quantenmechanik nur diskrete Werte annehmen, die durch die Drehimpulsquantenzahl  $I$  gegeben sind:

$$J^2 = \hbar^2 I(I+1) . \quad (2)$$

Hier ist  $\hbar$  das Planck'sche Wirkungsquantum geteilt durch  $2\pi$ . Die Quantenzahl  $I$  wird auch als Spinquantenzahl des Kerns bezeichnet und kann folgende Werte annehmen:

$$I = \left\{ 0, \frac{1}{2}, 1, \frac{3}{2}, \dots \right\} . \quad (3)$$

Die Komponenten des Drehimpulses, z. B. in z-Richtung  $J_z$ , sind gegeben durch:

$$J_z = m \hbar . \quad (4)$$

Die möglichen Werte der Quantenzahl  $m$  sind festgelegt durch die Spinquantenzahl  $I$ :

$$m = \{-I, -I+1, \dots, I-1, I\} . \quad (5)$$

Für einen Kern mit Spinquantenzahl  $I = 1/2$ , wie z. B. der Wasserstoffkern  $^1\text{H}$  aber auch der  $^3\text{He}$ -Kern, kann  $m$  daher nur die Werte  $+1/2$  und  $-1/2$  annehmen.

In Abwesenheit eines äußeren magnetischen Feldes sind die Spins eines Ensembles von Kernen zufällig auf die verschiedenen Zustände verteilt und damit sind die magnetischen Momente auch zufällig orientiert, sodass sich eine Gesamtmagnetisierung von null ergibt.

Erst in einem statischen Magnetfeld unterscheiden sich die  $m$ -Zustände energetisch. Man spricht von der sog. Zeeman-Aufspaltung. Das Magnetfeld ist allgemeinen Konventionen

folgend in z-Richtung orientiert. Mit  $\hat{e}_z$  als Einheitsvektor in z-Richtung lässt sich die Magnetfeldstärke schreiben als  $\vec{B}_0 = B_0 \hat{e}_z$ . Die Niveaus haben dann eine Energie von:

$$E_m = -m\gamma\hbar B_0. \quad (6)$$

Die Energiedifferenz  $\Delta E$  der beiden möglichen Zustände eines Kerns mit Spinquantenzahl  $I = 1/2$  beträgt somit:

$$\Delta E = \hbar\gamma B_0. \quad (7)$$

Daraus ergibt sich die Frequenz, mit der Übergänge zwischen diesen beiden Niveaus resonant angeregt werden können:

$$\omega_0 = \gamma B_0. \quad (8)$$

Diese Resonanzfrequenz  $\omega_0$  wird als Larmor-Frequenz bezeichnet. Sie beschreibt die Frequenz eines elektromagnetischen Hochfrequenzfeldes  $\vec{B}_1$ , mit dem Übergänge zwischen den Niveaus induziert werden können. Die Larmor-Frequenz wird häufig nicht als Kreisfrequenz in der Einheit *rad/s* angegeben, sondern als Frequenz  $f_0 = \omega_0 / 2\pi$  in *Hz*. Für ein Grundfeld der Stärke  $B_0 = 1,5 \text{ T}$ , wie es an den im Rahmen der vorliegenden Arbeit verwendeten MR-Geräten zu finden ist, ergibt sich ein Wert von  $f_0(^1\text{H}; 1,5 \text{ T}) = 63,6 \text{ MHz}$  für Wasserstoff und  $f_0(^3\text{He}; 1,5 \text{ T}) = 48,4 \text{ MHz}$  für  $^3\text{He}$ .

Die Kerne sind bestrebt den energetisch niedrigsten Zustand einzunehmen, bei dem der Spin in Richtung des Grundfeldes gerichtet ist. Diesem Bestreben wirkt die thermische Energie entgegen, die die Kerne auf die verschiedenen Niveaus verteilt.

Im thermischen Gleichgewicht ist das Verhältnis der Besetzungswahrscheinlichkeiten der beiden Energieniveaus durch den Boltzmannfaktor  $\exp(-\Delta E / k_B T)$  gegeben. Hier sind  $k_B$  die Boltzmann-Konstante und  $T$  die absolute Temperatur in Kelvin.

Für einen Kern mit Spinquantenzahl  $I = 1/2$  ergibt sich für die Besetzungswahrscheinlichkeit der Zustände parallel ( $n_+$ ) und antiparallel ( $n_-$ ) zum Grundfeld:

$$n_{\pm} = \frac{\exp\left(\pm \frac{1/2 \gamma \hbar B_0}{k_B T}\right)}{\exp\left(-\frac{1/2 \gamma \hbar B_0}{k_B T}\right) + \exp\left(+\frac{1/2 \gamma \hbar B_0}{k_B T}\right)}. \quad (9)$$

Bei Körpertemperatur ( $T = 310 \text{ K}$ ) und einem Grundmagnetfeld von 1,5 T gilt:  $k_B T \gg \gamma \hbar B_0$ .

So ergibt sich für den Exponenten der Exponentialfunktion ein Wert von

$\frac{1}{2}\gamma_{IH} \hbar \cdot 1,5 \text{ T} / (k_B \cdot 310 \text{ K}) \approx 4,9 \cdot 10^{-6}$  und man kann die folgende als Hochtemperaturnäherung bezeichnete Vereinfachung machen:

$$\exp\left(\frac{\gamma \hbar \mathbf{B}_0}{2k_B T}\right) \approx 1 + \frac{\gamma \hbar \mathbf{B}_0}{2k_B T} + \mathcal{O}\left[\left(\frac{\gamma \hbar \mathbf{B}_0}{2k_B T}\right)^2\right]. \quad (10)$$

Damit lässt sich durch Einsetzen in Gleichung 9 die Differenz der Besetzungswahrscheinlichkeit  $n_{\pm}$  der beiden Energieniveaus berechnen [Möller 2002]:

$$P = n_+ - n_- = \frac{|\gamma| \hbar \mathbf{B}_0}{2k_B T}. \quad (11)$$

Diese Differenz wird auch als Polarisationsgrad  $P$  bezeichnet. In dem Fall, dass die Polarisation von dem Grundfeld  $\mathbf{B}_0$  des Tomographen erzeugt wird, spricht man auch von thermischer Polarisation oder Boltzmann-Polarisation. Für Wasserstoff beträgt die thermische Polarisation in einem Feld der Stärke  $\mathbf{B}_0 = 1,5 \text{ T}$  bei Körpertemperatur:

$$P_{\text{thermisch}}(^1\text{H}; 310 \text{ K}; 1,5 \text{ T}) = 4,9 \cdot 10^{-6}. \quad (12)$$

Bei der Bildgebung mit  $^3\text{He}$  spielt es eine entscheidende Rolle, dass die Polarisation nicht vom Grundfeld des Tomographen erzeugt wird, sondern außerhalb des Tomographen in einem vor der Untersuchung durchzuführenden Verfahren, das in Kapitel 2.3.2 detailliert beschrieben wird.

Die unterschiedliche Besetzung der beiden Energieniveaus führt dazu, dass sich für eine Probe mit einer Kernspindichte  $\rho_0$ , deren Kerne ein magnetisches Moment  $\mu_z = \frac{1}{2}\gamma \hbar$  besitzen, aus der Vektorsumme der magnetischen Momente pro Volumeneinheit eine makroskopische Magnetisierung  $\vec{M}_0$  parallel zum Grundfeld ergibt von:

$$\begin{aligned} \vec{M}_0 &= \rho_0 \mu_z P \hat{e}_z \\ M_0 &= |\vec{M}_0| = \rho_0 \frac{\gamma \hbar}{2} \frac{|\gamma| \hbar \mathbf{B}_0}{2k_B T}. \end{aligned} \quad (13)$$

Das Verhalten von Spins wird durch die Gesetze der Quantenmechanik beschrieben. Jedoch lässt sich für ein Ensemble einer großen Anzahl von Spins wie im Fall der MR-Bildgebung an makroskopischen Proben das Verhalten des makroskopischen Magnetisierung  $\vec{M}$  in einem magnetischen Feld  $\vec{B}$  mithilfe der klassischen Mechanik hinreichend exakt beschreiben:

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}. \quad (14)$$

In diesem Abschnitt wurde gezeigt, wie mithilfe eines Grundmagnetfeldes  $\vec{B}_0$  bei einer Probe, die Atomkerne mit einer Spinquantenzahl  $I=1/2$  enthält, eine makroskopische Magnetisierung  $\vec{M}_0$  entsteht. Im folgenden Abschnitt wird erläutert, wie diese Magnetisierung gemessen werden kann.

### 2.1.2 Anregung und Relaxation

Das Messprinzip der MRT beruht darauf, dass der Gleichgewichtszustand der Spins durch einen resonanten Hochfrequenzpuls  $\vec{B}_1$  (HF-Puls oder Anregungspuls) gestört wird [Purcell 1946]. Die aus dieser Störung resultierende Transversalkomponente der Magnetisierung beginnt um die Achse des Grundfelds zu präzidieren und induziert so in einer Empfängerspule eine elektrische Spannung [Bloch 1946a, Bloch 1946b],

Der Anregungspuls ist konventionsgemäß entlang der x-Achse gerichtet. In einem aus Gründen der Vereinfachung gewählten Koordinatensystem, welches mit der Larmor-Frequenz  $\omega_0$  um die z-Achse rotiert, wird die Magnetisierung  $\vec{M}$  durch den Anregungspuls um einen definierten Anregungswinkel  $\alpha$  in Richtung der y-Achse gekippt. Der Anregungswinkel wird dabei durch die Dauer  $\tau$  und die Amplitude des Anregungspulses  $\vec{B}_1 = B_1 \cdot \hat{e}_x$  bestimmt:

$$\alpha = \gamma \int_0^\tau B_1(t) dt. \quad (15)$$

Nach der Anregung relaxiert die Magnetisierung wieder in ihren Ausgangszustand, d.h. die Längsmagnetisierung  $M_z$  strebt gegen  $M_0$  und die Querkomponenten verschwinden. Dabei sind die Relaxationsmechanismen der Längsmagnetisierung  $M_z$  und der Querkomponenten  $M_{x,y}$  verschieden, was zu einem unterschiedlichen Verhalten der Relaxation führt.

Die Spins geben die aufgenommene Energie an ihre Umgebung ab, und die z-Komponente kehrt exponentiell mit der Zeitkonstanten  $T_1$  zu ihrem ursprünglichen Wert zurück:

$$M_z(t) = M_0 \left( 1 - \exp\left(-\frac{t}{T_1}\right) \right). \quad (16)$$

Die Größe  $T_1$  wird als longitudinale Relaxationszeit bezeichnet. Aus der MR-Spektroskopie von Festkörpern hat sich auch der Begriff der Spin-Gitter-Relaxationszeit erhalten.

Durch Wechselwirkungen der Spins untereinander wird die anfängliche Phasenkohärenz, in der die Spins um die z-Achse rotieren, unmittelbar nach der Anregung gestört. Dies hat zur Folge, dass die Quer- oder Transversalmagnetisierung  $M_{x,y}$  irreversibel mit einer Zeitkon-

stanten  $T_2$  exponentiell abnimmt. Für die MR-Bildgebung ist die Relaxationsrate der Quermagnetisierung von entscheidender Bedeutung, da nur  $M_{x,y}$  in der MRT messbar ist. Man bezeichnet  $T_2$  als transversale Relaxationszeit oder auch als Spin-Spin-Relaxationszeit. Neben Spin-Spin-Wechselwirkungen wird die Relaxation der Transversalmagnetisierung auch durch Magnetfeldinhomogenitäten  $\Delta B_0$  beschleunigt, wie sie z. B. durch Suszeptibilitätsunterschiede oder durch externe Magnetfeldgradienten hervorgerufen werden können. Diese führen dazu, dass die Spins mit unterschiedlicher Frequenz rotieren was zu einer Auffächerung (Dephasierung) und damit ebenfalls zu einer Abnahme der Transversalmagnetisierung führt. In erster Näherung lassen sich diese beiden Relaxationsmechanismen zur sog.  $T_2^*$ -Zeit zusammenfassen, auch wenn dies in der Realität häufig nicht exakt erfüllt ist:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \gamma \Delta B_0. \quad (17)$$

Die durch Magnetfeldinhomogenitäten hervorgerufene Abnahme der Transversalmagnetisierung ist reversibel und kann durch bestimmte Verfahren in der MR-Sequenz rückgängig gemacht werden.

Ein externer Magnetfeldgradient, der dazu führt, dass die Spins mit unterschiedlicher Frequenz rotieren und somit ihre Kohärenz verlieren, wird auch als Dephasierer bezeichnet. Durch einen Gradienten mit umgekehrten Vorzeichen kann eine solche Dephasierung der Spins wieder rückgängig gemacht werden. Dieser Gradient wird dann auch Rephasierer genannt. Diesen Effekt der Dephasierung und anschließenden Rephasierung macht man sich bei der Messung der Diffusion durch Anlegen von bipolaren Magnetfeldgradienten zunutze (siehe Kapitel 2.5.3).

Die Anregung und Relaxation der Magnetisierung wird durch die empirischen Bloch-Gleichungen [Bloch 1946a] beschrieben. Für ein externes Magnetfeld  $\vec{B}_{ext} = B_0 \hat{e}_z + B_1 \hat{e}_x$  und unter Berücksichtigung von statischen Feldinhomogenitäten, die zu einer Abweichung der Resonanzfrequenz  $\Delta\omega = \omega_0 - \omega$  führen, haben sie in einem mit der Larmorfrequenz  $\omega_0$  rotierenden Koordinatensystem die Form [Haacke 1999]:

$$\begin{aligned} \frac{dM_x}{dt} &= \Delta\omega M_y - \frac{M_x}{T_2} \\ \frac{dM_y}{dt} &= \gamma B_1 M_z - \Delta\omega M_x - \frac{M_y}{T_2} \\ \frac{dM_z}{dt} &= -\gamma B_1 M_y - \frac{M_z - M_0}{T_1} \end{aligned} \quad (18)$$

Diese gekoppelten Differentialgleichungen haben die folgenden Lösungen, die den zeitlichen Verlauf der Relaxation der einzelnen Komponenten der Magnetisierung beschreiben:

$$\begin{aligned} M_{x,y}(t) &= M_{x,y}(0) \cdot \exp\left(-\frac{t}{T_2}\right) \\ M_z(t) &= M_z(0) \cdot \exp\left(-\frac{t}{T_1}\right) + M_0 \left(1 - \exp\left(-\frac{t}{T_1}\right)\right) \end{aligned} \quad (19)$$

Die rotierende Quermagnetisierung  $M_{x,y}$ , auch als Transversalmagnetisierung  $M_T$  bezeichnet, induziert in einer Empfängerspule eine elektrische Spannung mit einer Frequenz, die in etwa der durch das Grundmagnetfeld  $B_0$  erzeugten Larmor-Frequenz  $\omega_0$  entspricht:  $\omega_0 \pm \Delta\omega$ . Die Abweichungen  $\Delta\omega$  entstehen durch lokal unterschiedliche Magnetfelder, hervorgerufen durch die zur Bildgebung benutzten Gradienten und durch Inhomogenitäten im  $B_0$ -Feld, die im folgenden Abschnitt erklärt werden.

Um das induzierte Signal besser verarbeiten zu können, ist es üblich, das Spulensignal in einem sog. Quadraturdetektor zu demodulieren. Dazu wird es mit einem Referenzsignal der Frequenz  $\omega_0$  multipliziert, wodurch man eine Schwingung erhält, in der die Summe der Frequenzen ( $2\omega_0 + \Delta\omega$ ) und die Differenzfrequenz ( $\Delta\omega$ ) überlagert sind. Der hohe Frequenzanteil wird durch einen Tiefpassfilter abgetrennt. Da bei diesem Heruntermischen die Information über das Vorzeichen von  $\Delta\omega$  verloren geht, wird das Signal aus der Spule in zwei Kanäle aufgeteilt, wobei in einem Kanal die Phase des Referenzsignals vor der Multiplikation um  $90^\circ$  versetzt wird. Das Signal dieser beiden Kanäle wird in einem Analog-Digital-Wandler digitalisiert und mit dem Real- und Imaginärteil einer komplexen Zahl gleichgesetzt. Alle weiteren Verarbeitungsschritte bis hin zur Berechnung des Absolutbetrages erfolgen daher im komplexen Zahlenraum. Man verwendet den Quadraturdetektor, da man nur an der Differenzfrequenz  $\Delta\omega$  interessiert ist, die aufgrund von Gradientenfeldern Information über die räumliche Position enthält und sich diese im Vergleich zu  $\omega_0 \pm \Delta\omega$  deutlich kleinere Frequenz mit einer geringeren Abtast-Rate leichter digitalisieren lässt.

### 2.1.3 Bildgebung

Um räumliche Informationen aus den Messdaten zu erhalten, benutzt man Magnetfeldgradienten  $\xi(\vec{r}, t)$ , die dem Grundfeld  $\vec{B}_0$  überlagert werden. Die Stärke dieses Feldes hängt von Ort und Zeit ab. Die Richtung ist dieselbe, wie die des Grundfeldes. Die Magnetfeldgradienten sind eine Überlagerung von drei Gradientenfeldern, von denen jeder die z-Komponente des Magnetfelds linear entlang einer der Koordinatenachsen verändert:

$$\xi(\vec{r}, t) = \vec{r} \cdot \vec{G}(\vec{r}, t) \hat{e}_z = \left( x \frac{dB_z^g(t)}{dx} + y \frac{dB_z^g(t)}{dy} + z \frac{dB_z^g(t)}{dz} \right) \hat{e}_z. \quad (20)$$

Die Abhängigkeit der Stärke des Magnetfeldes vom Ort führt dazu, dass auch die Larmor-Frequenz ortsabhängig wird.

Die Ortskodierung des von der untersuchten Probe gemessenen Signals verläuft in drei Schritten, die willkürlich den drei Raumrichtungen zugeordnet werden: z-Achse = Schichtselektion, y-Achse = Phasenkodierung und x-Achse = Frequenzkodierung.

Die tatsächliche Orientierung der Schichten am MRT ist frei wählbar.

### Schichtselektion

Bei der Schichtselektion wird während des Einstrahlens des Anregungspulses ein Feldgradient angelegt, sodass nur Kerne, die sich an einer bestimmten Position befinden, resonant angeregt werden. Die Dicke dieser Schicht  $d$  wird dabei bestimmt durch die Amplitude des Magnetfeldgradienten in Schichtselektionsrichtung  $G_z$  und der Frequenzbandbreite des Anregungspulses  $\Delta\nu_{HF}$ :

$$d = \frac{2\pi \Delta\nu_{HF}}{\gamma G_z}. \quad (21)$$

Für kleine Anregungswinkel  $\alpha$  ist das Anregungsprofil der Anregungspulse im Frequenzbereich (Schichtprofil) mit dem Intensitätsprofil im Zeitbereich (Pulsform) über eine Fourier-Transformation verknüpft. Ein rechteckförmiger Anregungspuls erzeugt ein sincförmiges Schichtprofil. Um nur Spins innerhalb der Schichtdicke  $d$  anzuregen und die Schicht möglichst scharf zu begrenzen, werden für die schichtselektive Anregung meist Anregungspulse mit einem gauß- oder sincförmigen Profil verwendet. Das Ergebnis im Frequenzraum ist dann gauß- oder näherungsweise rechteckförmig. Die Form des Schichtprofils für zwei verschiedene Anregungspulse wird bei der Optimierung der Diffusionssequenz in Kapitel 7.5 genauer untersucht. Alle Angaben zur Schichtdicke beziehen sich, wenn nicht explizit erwähnt, auf einen sincförmigen Anregungspuls und den am MR-Gerät eingestellten Wert für die Dicke der Schicht, was bedeutet, dass der Beitrag zur Gesamtsignalintensität von Spins außerhalb dieser Schichtbreite vernachlässigt werden kann. Es bedeutet aber nicht, dass alle Spins innerhalb dieser Schicht in gleichem Maße angeregt wurden.



### Phasenkodierung

Die Ortskodierung in Phasenkodierrichtung wird durch einen zweiten Gradienten  $G_y$  erreicht, der zwischen Anregungspuls und Auslese des Signals für eine bestimmte Zeit  $\tau_p$  eingeschaltet wird. Durch die ortsabhängige Präzessionsfrequenz  $\omega(x, y, z)$  wird den Spins je nach Position  $y$  entlang der Phasenkodierrichtung eine bestimmte Phase  $\Phi$  aufgeprägt. Die Phase beträgt nach dem Abschalten des Gradienten:

$$\Phi(y) = \gamma \int_0^{\tau_p} G_y(t) y dt . \quad (22)$$

Bei einer gewünschten Anzahl von  $N_y$  Bildpunkten entlang der Phasenkodierrichtung muss dieser Schritt  $N_y$ -mal mit verschiedenen Gradientenamplituden wiederholt werden. Diese Methode führt zu einer Modulation des Signals, welche von der  $y$ -Koordinate der Spins in der Probe abhängt.

Bei jeder Wiederholung wird die Amplitude des Phasenkodiergradienten um einen Betrag  $\delta G_y$  erhöht. Die Wahl der minimalen und maximalen Amplitude ist nicht festgelegt. Bei den im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Sequenzen betrug die minimale Amplitude 0 und die größte positive Amplitude wurde so gewählt, dass benachbarte Bildpunkte einen Phasenunterschied von  $\Delta\Phi = 180^\circ$  haben. Der Bereich zwischen 0 und der maximalen Amplitude wurde in  $N_y/2$  gleichgroße Schritte unterteilt. Hinzu kamen  $N_y/2 - 1$  Schritte mit negativer Amplitude, sodass sich zusammen mit der Amplitude 0 eine Gesamtanzahl von  $N_y$  verschiedenen Gradientenamplituden ergibt.

### Frequenzkodierung

Die Kodierung entlang der dritten Raumrichtung erfolgt ähnlich wie bei der Schichtselektion durch Anlegen eines Gradienten  $G_x$  während des Auslesens des Signals. Dieser Gradient sorgt dafür, dass die Präzessionsfrequenz der Spins und damit die Frequenz des induzierten Signals von der Position  $x$  der Spins entlang der Frequenzkodierrichtung abhängt. Während der Auslesezeit wird das in der Spule empfangene Signal jeweils nach  $N_x$  äquidistanten Zeitintervallen festgehalten.

### Bildrekonstruktion

Die rotierende Transversalmagnetisierung  $M_T$  in der angeregten Schicht induziert in der Empfängerspule eine Spannung. Die Amplitude dieser Spannung entspricht dem gemessenen

Signal  $\mathcal{S}$  für eine bestimmte Phasenkodierung  $\mathbf{G}_y, \tau_p$  und eine bestimmte Frequenzkodierung  $\mathbf{G}_x, \tau_F$ . Um zu erklären, wie man von dem gemessenen Signal  $\mathcal{S}$  zu dem gesuchten Bild – der Verteilung der Spins im Ortsraum – kommt, werden folgende Abkürzungen eingeführt:

$$\begin{aligned} k_x &= \gamma \mathbf{G}_x \tau_F \\ k_y &= \gamma \mathbf{G}_y \tau_p \end{aligned} \quad (23)$$

Sie haben die Einheit [m<sup>-1</sup>] und entsprechen den Zeilen und Spalten in einem von Mansfield eingeführten reziproken Ortsraum [Mansfield 1973], dem sog. k-Raum. Man kann diese Koordinaten auch als eine Art „normierte Zeit“ betrachten. Mit diesen Abkürzungen lässt sich die Verteilung des gemessenen Signals  $\mathcal{S}$  im Zeit-Raum wie folgt ausdrücken:

$$\mathcal{S}(k_x, k_y) = \iint M_T(x, y) \exp[-i k_x x - i k_y y] dx dy. \quad (24)$$

Hier ist  $i$  die imaginäre Einheit. Man erkennt an dieser Gleichung, dass die gemessene Signalintensität  $\mathcal{S}$  gerade die Fourier-Transformierte der Transversalmagnetisierung  $M_T$  ist, die, wie aus Gleichung 13 zu entnehmen, proportional zur Kernspindichte  $\rho_0$  ist und daher dem gesuchten Bild im Ortsraum entspricht. Durch Fourier-Transformation der im k-Raum gemessenen Signalintensität erhält man so die gesuchte Verteilung der Quermagnetisierung im Ortsraum. Zur besseren Darstellung wird aus den komplexen Zahlen in der Regel der Absolutbetrag gebildet und die Verteilung im sog. Magnitudenbild dargestellt. Diese Berechnung des Absolutbetrages hat einen entscheidenden Einfluss auf die Rauscheigenschaften in MR-Bildern, worauf in Kapitel 2.6 und Kapitel 3 eingegangen wird. Der in den MR-Bildern abgespeicherte Absolutbetrag wird meist einfach als Signalintensität bezeichnet. Dieser Arbeit hält sich an diese Konvention.

Es sei bemerkt, dass aufgrund dieses Verfahrens die räumliche Orientierung der Bilder unabhängig von der Lage und Orientierung der Empfängerspule ist, solange in ihr ein detektierbares Signal von der Probe induziert wird.

#### **2.1.4 Räumliche Orientierung**

Abbildung 1 dient dazu, sich im Folgenden bei der Beschreibung von MR-Aufnahmen besser orientieren zu können und entspricht einem generellen Konsens in der medizinischen Bildgebung. Alle weiteren Bezüge auf eine der drei Schnittebenen oder Achsen innerhalb des Tomographen beziehen sich auf diese Abbildung.

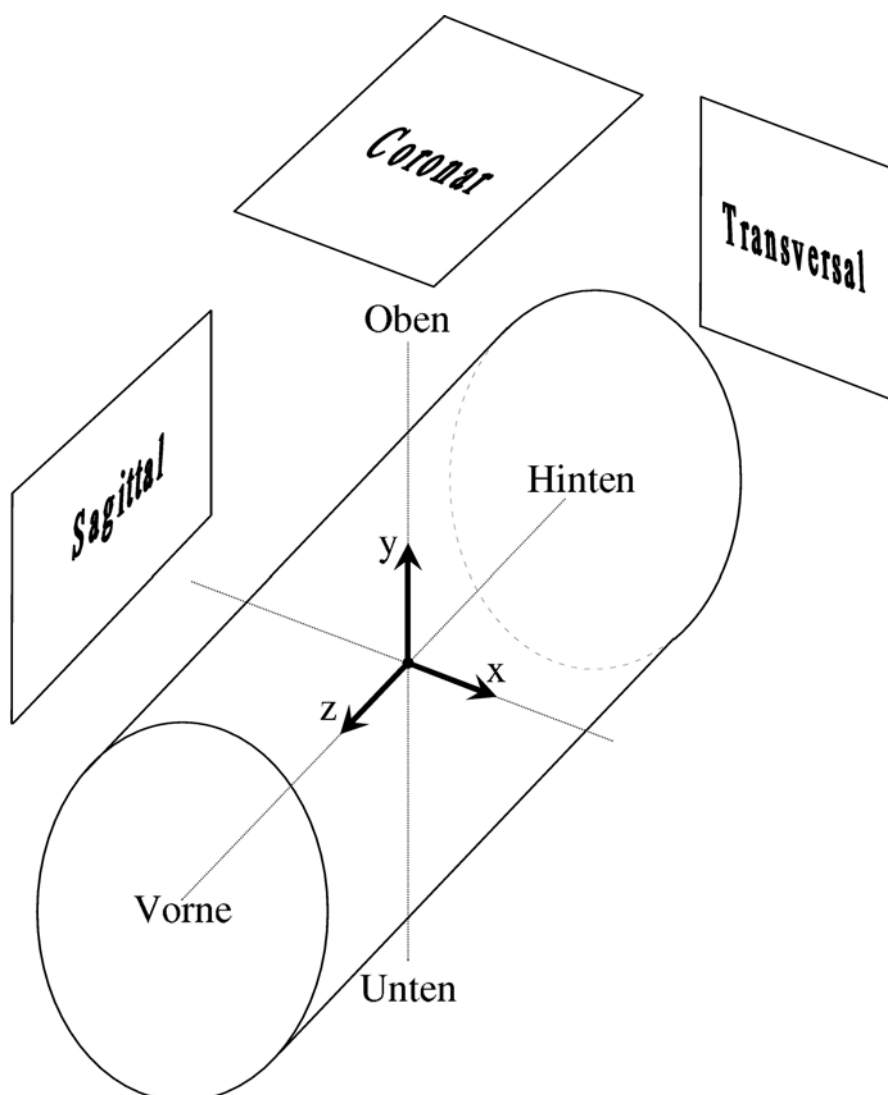


Abbildung 1: Koordinatensystem und Schichtorientierung in der MRT. Der Zylinder stellt die kreisrunde Öffnung des Kernspintomographen dar, in der die Patienten positioniert werden.

Bei Helium-Untersuchungen an Patienten wurden diese in der Regel mit den Füßen voran im MR-Gerät positioniert, sodass ihr Kopf vorne lag. So konnte ein Teil der Applikator-Einheit (siehe Kapitel 2.3.4) von vorne im Tomographen platziert werden. Auch das Hineinreichen eines Beutels mit  $^3\text{He}$ -Gas war so leichter möglich. Auch beim Tierversuch lag der Kopf vorne.

Unabhängig von der Positionierung, erfolgt die Darstellung von transversalen Schichtaufnahmen immer mit Blickrichtung vom Fuß zum Kopf (kaudal-kranial), sodass, wie bei allen radiologischen Aufnahmen üblich, die rechte Seite des Patienten links im Bild erscheint und umgekehrt. Dies ist auch bei koronaren Aufnahmen der Fall, wo die Blickrichtung vom Bauch Richtung Rücken zeigt (anterior-posterior).

## 2.2 Probleme bei der Bildgebung der Lunge mit der konventionellen Magnetresonanztomographie

Die konventionelle MRT nutzt zur Signalgebung den Spin des Atomkerns von Wasserstoff ( $^1\text{H}$ ). Der bei klinischen Untersuchungen von Patienten darstellbare Wasserstoff befindet sich in großer Menge sowohl in Wasser- (70 % des menschlichen Körpers bestehen aus Wasser) als auch in Fett-Molekülen. Die Abbildung der Lunge ist jedoch wegen der geringen Dichte des Lungengewebes (siehe Kapitel 2.4.1) problematisch, wie man in Abbildung 2 erkennt. Hier ist der Bereich des Lungengewebes in der auf Wasserstoff basierenden Aufnahme signalarm (hypointens).



*Abbildung 2: Konventionelle MR-Aufnahme einer gesunden Lunge auf der Basis von Wasserstoff ( $T_1$ -gewichtete Turbo-Flash-Sequenz). Das eigentliche Lungengewebe ist nicht zu erkennen. Man erkennt aber in der Mitte das Herz und die von dort in die Lunge verzweigenden Gefäße. Oberhalb des Herzens sieht man die Luft- und Speiseröhre unterhalb nur noch Speiseröhre. Am unteren Rand des Bildes erkennt man links die Leber und rechts den Magen und die Milz. Am rechten und linken Rand der Lunge sind die Rippen als dunkle Flecken zu erkennen. Die Arme des Probanden ragen nach oben rechts und links aus dem Bild hinaus.*

Außerdem führen Suszeptibilitätsunterschiede zwischen den dünnen Gewebestrukturen und der Luft zu statischen Magnetfeldinhomogenitäten. Diese beschleunigen die Relaxation der Transversalmagnetisierung (Verkürzung der  $T_2^*$ -Zeit, siehe Gleichung 17) und führen damit zu einer schnelleren Signalabnahme. Die kurzen  $T_2^*$ -Zeiten führen außerdem insbesondere

bei Gradienten-Echo-Sequenzen zu einem Verschmieren der Lungenstrukturen im MR-Bild [Kauczor 1999]. Es wurden zwar spezielle Sequenzen entwickelt, um diesen Problemen zu begegnen, jedoch sind Erkrankungen des Lungengewebes, wie z. B. das Lungenemphysem, mittels der MRT kaum zu diagnostizieren.

### **2.3 Helium-3 als gasförmiges Kontrastmittel**

Um dem Problem der geringen Signalintensität der Lunge bei konventionellen MR-Aufnahmen zu begegnen, werden exogene gasförmige Kontrastmittel eingesetzt, die sich in den Luftwegen der Lunge ausbreiten. Im Gegensatz zu paramagnetischen Kontrastmitteln, wie beispielsweise Gadolinium, die nur indirekt über eine Signalzunahme detektiert werden können, indem sie die  $T_1$ -Relaxation beschleunigen, können einige Gase aufgrund ihres von null verschiedenen Kernspins und der daraus folgenden Magnetisierbarkeit direkt in der MRT sichtbar gemacht werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ausschließlich das Edelgas-Isotop  $^3\text{He}$  eingesetzt, dessen Eigenschaften in diesem Abschnitt vorgestellt werden. Wie in der Einführung beschrieben, werden bei der Untersuchung der Lunge mittels MRT auch andere Gase eingesetzt.

Durch den Einsatz von  $^3\text{He}$  als gasförmiges Kontrastmittel eröffnen sich völlig neue Möglichkeiten der Lungendiagnostik, die im Folgenden kurz vorgestellt werden. Ein in der MRT darstellbares Gas, welches sich in den Atemwegen befindet, bietet den Vorteil, direkt die belüfteten Bereiche der Lunge darstellen zu können, um so die Lungenmorphologie zu untersuchen. Ferner kann auch die Ventilation der Lunge orts aufgelöst bestimmt werden [Kauczor 2001, Kauczor 1996b, Markstaller 1998, Schreiber 2000b]. Durch Messen der Signalabnahme des hyperpolarisierten  $^3\text{He}$ -Gases über eine Serie von MR-Aufnahmen, hervorgerufen durch Kontakt zu paramagnetischem Sauerstoff (siehe Kapitel 2.3.3) während einer Atemanhaltephase, kann orts aufgelöst die Konzentration des alveolaren Sauerstoffs und dessen Abtransport durch das Blut bestimmt werden [Deninger 1999, Eberle 1999]. Eine weitere Anwendung ist die Untersuchung der Mikrostruktur der Lunge mithilfe der diffusionsgewichteten Bildgebung [Chen 2000, Morbach 2005, Morbach 2006, Saam 2000, Salerno 2002, Schreiber 2005a, Yablonskiy 2002], die das Thema dieser Arbeit darstellt.

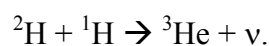
In diesem Abschnitt wird zunächst die sog. Hyperpolarisation des  $^3\text{He}$  kurz vorgestellt, die durchgeführt wird, um trotz der geringen Dichte eines Gases eine ausreichende Signalintensität in der MRT zu erhalten. Es wird außerdem auf die Besonderheiten bei der MR-Bildgebung

mit solchen hyperpolarisierten Gasen eingegangen. Ferner werden die zwei gebräuchlichsten Methoden zur Gasapplikation beschrieben und ihre Vor- und Nachteile diskutiert.

### 2.3.1 Eigenschaften von $^3\text{He}$

Das natürlich vorkommende  $^4\text{He}$  und das Isotop  $^3\text{He}$  sind gesundheitlich unbedenklich. Helium wird seit den 30er Jahren in der Tauchmedizin eingesetzt und kann, bei Gewährleistung der Sauerstoffversorgung ohne gesundheitliche Beeinträchtigung in großen Mengen und hohen Konzentrationen über einen längeren Zeitraum eingeatmet werden [Brauer 1982]. Es ist biologisch inert d. h., es geht keine biologisch relevante Verbindung ein. Da  $^3\text{He}$  in Blut so gut wie unlöslich ist (Ostwald Koeffizient 0,0085 [Weathersby 1980], d. h. 8,5 ml Gas pro Liter Blut), ist seine Verteilung im wesentlichen auf den Luftraum der Lunge beschränkt. Es diffundiert nicht durch die Membran zwischen den Alveolen und den Gefäßen ins Blut, sondern führt seine Diffusionsbewegung in den Atemwegen aus.

$^3\text{He}$  ist ein sehr seltenes Isotop. Die weltweiten Ressourcen werden auf ein Volumen von 1.500.000 l bei einem Druck von 1 bar (man verwendet daher auch die Einheit [bar l]) geschätzt. Der Preis für 1 bar l  $^3\text{He}$  beträgt etwa 80 Euro. Hergestellt werden kann  $^3\text{He}$  über den radioaktiven  $\beta$ -Zerfall des Tritiums  $^3\text{H}$  in Kernkraftwerken. Es entsteht außerdem bei Protonenemission des Lithiums  $^4\text{Li}$  und bei der Fusion von Wasserstoff und Deuterium:



Genau wie Wasserstoff hat das Isotop  $^3\text{He}$  einen Spinquantenzahl von  $I = \frac{1}{2}$  und kann damit in der MRT als signalgebendes Medium verwendet werden. Aufgrund des kleinern gyromagnetischen Verhältnisses  $\gamma_{^3\text{He}} < \gamma_{^1\text{H}}$  liegt die Larmor-Frequenz bei etwa 76,2 % der Resonanzfrequenz von Wasserstoff (siehe Kapitel 2.1.1).

Der Polarisationsgrad  $P$  (siehe Gleichung 11) von  $^3\text{He}$  lässt sich außerhalb des Tomographen erhöhen. Dazu stehen in erster Linie zwei Verfahren zur Verfügung, die in Kapitel 2.3.2 vorgestellt werden. Diese sog. Hyperpolarisation gleicht den Nachteil der geringeren Dichte eines Gases (siehe Gleichung 25) aus und führt bei der Bildgebung zu einer hohen Signalintensität (siehe Kapitel 2.3.3). Obwohl der Zustand der Hyperpolarisation kein Gleichgewicht darstellt kann er so lange aufrechterhalten werden, bis das Gas zum MR-Gerät transportiert und dem Patienten verabreicht wurde, worauf ebenfalls in Kapitel 2.3.3 eingegangen wird.

Die für die MR-Bildgebung wichtige Relaxationszeit der Quermagnetisierung beträgt für  $^3\text{He}$  in der menschlichen Lunge bei einer Grundmagnetfeldstärke von 1,5 T:  $T_2^* = 9,4$  ms [Chen 1999b]. Die  $T_1$ -Zeit beträgt  $T_1 = 14$  s, wenn der Sauerstoff durch einige Atemzüge Stickstoff

aus der Lunge ausgewaschen wurde [Eberle 1999]. Diese Werte liegen deutlich unter denen, die in einer mit hyperpolarisiertem  $^3\text{He}$ -Gas gefüllten Glaszelle gemessen werden. Hier betrug die  $T_1$ -Zeit in einer selbst durchgeführten Messung bei 1,5 T und einem Druck von 1 bar:  $T_1 = 33$  h. Die  $T_2^*$ -Zeit wurde von Bock et al. [Bock 1997] ebenfalls bei einem Druck von 1 bar und bei 1,5 T bestimmt:  $T_2^* = (36 \pm 13)$  ms.

### 2.3.2 Hyperpolarisation von $^3\text{He}$

Aufgrund der geringeren Dichte eines Gases verglichen mit Wasserstoff in festem Gewebe oder in einer Flüssigkeit ist das MRT-Signal von  $^3\text{He}$  um ein Vielfaches kleiner. Vergleicht man die Anzahl der Mole von  $^1\text{H}$   $N_{^1\text{H}}$  in einem Liter Wasser mit der von  $^3\text{He}$   $N_{^3\text{He}}$  in einem Liter Gas bei einem Druck von 1 bar, so erhält man ein Verhältnis von etwa 2500/1:

$$\begin{aligned}
 1 \text{ l}(\text{H}_2\text{O}) \cong 1000 \text{ g} &\rightarrow N_{^1\text{H}} = 2 \cdot \frac{1000 \text{ g}}{18,01 \text{ g/mol}} = 111,05 \text{ mol} \\
 1 \text{ l}(\text{He}) &\rightarrow N_{^3\text{He}} = \frac{1 \text{ l}}{22,41 \text{ l/mol}} = 0,045 \text{ mol} \quad . \quad (25) \\
 \frac{N_{^1\text{H}}}{N_{^3\text{He}}} &= 2489
 \end{aligned}$$

Bei dieser Rechnung geht man von 1 l reinem  $^3\text{He}$ -Gas aus. Bei der Bildgebung der Lunge wird  $^3\text{He}$  jedoch immer mit anderen Gasen gemischt (siehe Kapitel 5.3), in der Regel in einem Verhältnis von 300 ml  $^3\text{He}$ -Gas pro 5000 ml Lungenvolumen, das entspricht einer Verdünnung von etwa 1/17. Dies führt insgesamt zu einer um einen Faktor 40.000 geringeren Dichte des signalgebenden Kerns.

Um dennoch eine ausreichende Signalintensität zu erhalten, kann die Polarisation des Gases mit einem vor der Untersuchung außerhalb des Tomographen durchzuführenden Verfahrens erhöht werden. In diesem Abschnitt werden zwei solche Verfahren vorgestellt.

Der in Kapitel 2.1.1 eingeführte Begriff der Polarisation (siehe Gleichung 11) lässt sich interpretieren als der Unterschied in der Besetzungszahl der beiden möglichen Energieniveaus je nach Ausrichtung des Kernspins parallel  $N_{\uparrow\uparrow}$  oder antiparallel  $N_{\uparrow\downarrow}$  zum Grundmagnetfeld des Tomographen (im Gegensatz zur Besetzungswahrscheinlichkeit  $n_{\pm}$ ):

$$P = \frac{|N_{\uparrow\uparrow} - N_{\uparrow\downarrow}|}{N_{\uparrow\uparrow} + N_{\uparrow\downarrow}} \quad (26)$$

Die beiden wichtigsten Verfahren zur Erhöhung der Polarisation von  $^3\text{He}$ , die auch als Hyperpolarisation bezeichnet werden, sind der Spinaustausch [Bouchiat 1960] und das Austauschpumpen über metastabile Zustände [Colgrove 1960, Colgrove 1963].

### Spinaustausch

Beim Spinaustausch wird der Drehimpuls von zirkular polarisiertem Laserlicht über den Elektronenspin eines Alkalimetalls (meist Rubidium) durch Spinaustauschstöße auf den He-Kern übertragen. Wegen des sehr geringen Wirkungsquerschnitts dieser Übertragung sind die Produktionsraten gering. Einer der beiden im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Polarisatoren (IGI.9600.He Helium Polarizer, GE Healthcare, Durham/North Carolina, USA), der nach dem Prinzip des Spinaustauschs funktioniert, benötigt zur Polarisation von 1100 ml  $^3\text{He}$  etwa 24 h. Der erreichte Polarisationsgrad wird auf ca. 20 % - 30 % geschätzt. Zwar sind prinzipiell auch Polarisationsgrade von bis zu 75 % möglich [Chann 2003], jedoch ist dieses Verfahren sehr empfindlich gegen Depolarisationsprozesse, wie z. B. durch Wandstöße, und stellt damit hohe Anforderungen an die Pumpzelle, welche eine  $T_1$ -Zeit von mehreren Tagen haben muss. Ein Vorteil ist, dass die Polarisation bei hohem Druck stattfinden kann und so eine nachträgliche Komprimierung des Gases zum Transport in Glaszellen nicht nötig ist. Außerdem sind einfach zu bedienende tischgroße Polarisatoren kommerziell erhältlich, die auf der Basis dieses Verfahrens arbeiten. Ein weiterer Vorteil ist, dass dieser Polarisator eine Zulassung durch die FDA (U.S. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Service) besitzt was eine Zulassung durch deutsche Behörden deutlich vereinfacht.

### Metastabiles Austauschpumpen

Beim metastabilen Austauschpumpen nutzt man den metastabilen  $2^3\text{S}_1$ -Zustand des Heliums, um den Drehimpuls des eingestrahlten zirkular polarisierten Lichts eines Lasers mit einer Wellenlänge von 1083 nm auf den Kern zu übertragen. In einem homogenen magnetischen Haltefeld von 1 mT und bei einem Druck in der Größenordnung von 1 mbar wird das Helium über eine Gasentladung in den metastabilen Zustand  $^3\text{He}^*$  angeregt. Der Drehimpuls wird durch zirkular polarisiertes Laserlicht beim Pumpen der metastabilen Atome in den  $2^3\text{P}_0$ -Zustand übertragen, von wo sie in den  $2^3\text{S}_1$ -Zustand relaxieren. Durch die Hyperfeinwechselwirkung wird der Drehimpuls dann auf den Kern übertragen.

Zum Transport des hyperpolarisierten  $^3\text{He}$  zum MR-Gerät wird das Gas in Glaszellen abgefüllt und muss dazu auf einen Druck von mehreren Bar verdichtet werden, was mittlerweile fast ohne Polarisationsverlust möglich ist. Eine ausführliche Beschreibung des gesamten Polarisationsverfahrens sowie die technische Realisierung eines Polarisators findet sich in der Dissertation von Jörg Schmiedeskamp [Schmiedeskamp 2004]. Dieser Polarisator wurde ebenfalls im Rahmen der vorliegenden Arbeit zu Hyperpolarisierung des  $^3\text{He}$ -Gases verwendet. Aufgrund der Änderung der rechtlichen Situation (siehe Kapitel 2.3.3) konnte das Gas



dieses Polarisators in den letzten beiden Jahren dieser Arbeit für Untersuchungen am Menschen nicht mehr eingesetzt werden.

Polarisatoren, die auf diesem Verfahren basieren, sind mittlerweile auch kommerziell erhältlich. Sie sind jedoch aufwendiger zu bedienen und benötigen deutlich mehr Platz als die oben erwähnten Polarisatoren auf Basis des Spinaustauschs. Jedoch sind damit Polarisationsgrade von bis zu 75 % bei einer Produktionsmenge von 30  $\text{bar} \cdot \text{l}$  pro Tag möglich. Bei geringerer Produktionsmenge können sogar Polarisationsgrade über 90 % erreicht werden [Otten 2004, Schmiedeskamp 2004].

### **2.3.3 MR-Bildgebung mit hyperpolarisierten Gasen**

Um MR-Bildgebung mit  $^3\text{He}$  zu ermöglichen, müssen zunächst einige technische Voraussetzungen erfüllt sein, die zum Teil mit hohen Kosten verbunden sind. Unter anderem werden spezielle Spulen benötigt, die bei der Larmor-Frequenz von  $^3\text{He}$  hochfrequente Anregungspulse senden und das Antwortsignal resonant empfangen können. Die MR-Geräte müssen außerdem breitbandig, d. h., auch für Nicht-Protonen-Frequenzen ausgelegt sein, was in vielen Forschungsgruppen der Fall ist, aber nur selten in kleineren Krankenhäusern.

Um Messungen mit einem inhalierten Kontrastmittel durchführen zu dürfen, müssen zudem ethische und rechtliche Voraussetzungen erfüllt sein. Nach dem Arzneimittelgesetz (AMG, §2, Absatz (1), Satz (2)) gelten inhalierte Gase als Arzneimittel. Bisher ist Helium nur in Studien eingesetzt worden. Seit August 2004 hat sich aber die rechtliche Situation beim Umgang mit Studienmedikamenten geändert. Es muss nun für den Umgang mit Helium von der Polarisation bis zur Applikation am Patienten eine Herstellungserlaubnis für Arzneimittel im Sinne des §13 AMG vorliegen. Zwar haben große Kliniken meist eine hauseigene Apotheke, die über eine Herstellungserlaubnis verfügt, diese schließt in der Regel aber nicht inhalierte Studienarzneimittel ein. Es muss daher geprüft werden, inwieweit die Kompetenzen der Apotheke auf die Verarbeitung und Applikation von  $^3\text{He}$  ausgeweitet werden können. Diese Problematik wird zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit diskutiert. Eine Entscheidung von Seiten des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte [BfArM 2006] steht noch aus.

Mehrere physikalische Faktoren limitieren die MR-Bildgebung von inhaliertem hyperpolarisiertem  $^3\text{He}$ . Der durch optisches Pumpen erreichte Zustand hoher Polarisation ist zeitlich instabil. Wie Wasserstoffkerne, die durch einen Anregungspuls depolarisiert wurden, ist auch das  $^3\text{He}$ -Gas bestrebt, in einen thermischen Gleichgewichtszustand (Boltzmann-Gleich-

gewicht) zu relaxieren. Dabei geht die künstlich erzeugte hohe Polarisation irreversibel verloren, da sie – im Gegensatz zur konventionellen MRT – nicht von dem  $B_0$ -Feld des Tomographen erzeugt wird. Die Zeitabhängigkeit dieses Zerfalls der Polarisation  $P$  wird ebenfalls durch die Zeitkonstante  $T_1$  beschrieben:

$$P(t) = P_0 \cdot \exp\left(-\frac{t}{T_1}\right). \quad (27)$$

Die Relaxation wird durch verschiedene Faktoren zum Teil sehr stark beschleunigt:

- Magnetfeldgradienten: Bewegung des  $^3\text{He}$ -Atoms in einem inhomogenen Magnetfeld
- Magnetische Dipol-Dipol Wechselwirkung von  $^3\text{He}$ -Atomen untereinander
- Wandstöße: Wechselwirkung mit ferromagnetischen Zentren in der Wand des Aufbehaltungsgefäßes
- Wechselwirkung mit paramagnetischem Sauerstoff

Für eine detaillierte Darstellung des Relaxationsmechanismus von hyperpolarisiertem  $^3\text{He}$ -Gas sei ebenfalls auf die Arbeit von Jörg Schmiedeskamp verwiesen [Schmiedeskamp 2004]. Einige Punkte sollen hier aber dennoch kurz vorgestellt werden:

- (i) Für den Transport des Gases werden eigens angefertigte Zellen aus eisenfreiem Glas (Supremax, Corning 1720, GE 180, Schott, Mainz) verwendet, um den Kontakt mit ferromagnetischen Zentren in der Glaswand zu verringern. Durch eine sorgfältige Präparation der Gefäße können inzwischen  $T_1$ -Zeiten alleine aufgrund von Wandstößen von über 200 h erreicht werden [Heil 2005].
- (ii) Die mit  $^3\text{He}$  befüllten Glaszellen müssen vor inhomogenen Magnetfeldern abgeschirmt werden. Sie werden daher in speziellen Transportbehältern gelagert [Aidam 1997]. Die Transportbehälter aus Mu-Metall und Weicheisen schirmen externe Streufelder ab. Mithilfe von Permanentmagneten wird im Inneren ein homogenes magnetisches Führungsfeld von 0,8 mT aufrechterhalten. Mithilfe dieser Behälter ist es möglich, das Gas zentral in Mainz zu polarisieren und für Untersuchungen sogar per Flugzeug an weit entfernte Kliniken zu transportieren [Schreiber 2005a, van Beek 2003]. Die Relaxationsgeschwindigkeit durch Magnetfeldgradienten verringert sich mit zunehmendem Druck, da dadurch die Diffusion der  $^3\text{He}$ -Atome in der Glaszelle abnimmt. Sind die Zellen mit einem Druck von 3 bar gefüllt, so kann in den Transportbehältern die  $T_1$ -Zeit aufgrund der Magnetfeldinhomogenitäten bis auf 330 h verlängert werden.

- (iii) Die Dipol-Dipol-Wechselwirkung ist umgekehrt proportional zum Druck. Dieser beträgt in den Glaszellen üblicherweise 3 bar, was zu einer  $T_1$ -Relaxationszeit von 270 h führt.

Zählt man diese Effekte zusammen, so erhält man unter bestmöglichen Umständen eine Gesamt- $T_1$ -Zeit von:

$$\frac{1}{T_1^{gesamt}} = \frac{1}{T_1^{Wandstöße}} + \frac{1}{T_1^{Gradientenfelder}} + \frac{1}{T_1^{Dipol-Dipol}} \quad (28)$$

$$\Rightarrow T_1^{gesamt} = 85 \text{ h}$$

Dies bedeutet, dass die Polarisation nach 85 h auf 36,8 % abgefallen ist, was man durch Einsetzen von  $T_1^{gesamt}$  in Gleichung 27 erhält.

Bevor das Gas dem im Tomographen liegenden Patienten appliziert werden kann, muss es das Streufeld des Tomographen passieren. Dabei ist bisher eine Abnahme der Polarisation unvermeidbar gewesen (eigene Messungen an einer Glaszelle ergaben einen Rückgang der Signalintensität durch Herausnehmen der Zelle aus dem Tomographen und anschließendes Wiederhineinlegen von 2,3 %). Die Applikation des Gases wird in Kapitel 2.3.4 näher beschrieben.

Nachdem das Gas in die Lunge gelangt ist, ist der Kontakt mit paramagnetischem Sauerstoff der dominierende Faktor der Relaxation [Eberle 1999, Möller 2001]. In-vitro-Messungen ergaben die in Gleichung 29 dargestellte Abhängigkeit der Relaxationsrate von dem Sauerstoff-Partialdruck  $p_{O_2}$  und der Temperatur  $T$  [Deninger 1999, Saam 1995]. Im Folgenden ist die  $T_1$ -Relaxationsrate für Körpertemperatur  $T=310 \text{ K}$  sowie für den in der Lunge herrschenden Sauerstoffpartialdruck  $p_{O_2}=13,3 \text{ kPa}$  berechnet worden:

$$\frac{1}{T_1(T, p_{O_2})} = 0,406 \cdot \frac{p_{O_2}}{101,3 \text{ kPa}} \cdot \frac{273 \text{ K}}{T} \cdot \left( \frac{299 \text{ J}}{T} \right)^{0,42} \text{ s}^{-1}$$

$$\frac{1}{T_1(T=310 \text{ K}, p_{O_2})} = 3,48 \cdot 10^{-6} \frac{p_{O_2}}{\text{s} \cdot \text{Pa}} \quad (29)$$

$$\frac{1}{T_1(T=310 \text{ K}, p_{O_2}=13,3 \text{ kPa})} = \frac{1}{21,6 \text{ s}}$$

Wandstöße sind in der Lunge nur noch von untergeordneter Bedeutung. Messungen an einer desoxygenierten Lunge eines toten Schweins ergaben  $T_1$ -Zeiten von 261 s [Deninger 1999].

Zusätzlich zu den Relaxationsmechanismen wird die Polarisation durch die bei der Bildgebung verwendeten hochfrequenten Anregungspulse schrittweise zerstört. Jede Anregung

durch einen Anregungspuls mit einem Anregungswinkel  $\alpha$  verbraucht einen Bruchteil  $(1-\cos(\alpha))$  der Polarisation (vgl. Abbildung 3). Man spricht daher auch von dem sog. Kosinus-Verlust (engl.  $\cos\text{-}\alpha\text{-loss}$ ) [Patyal 1997]. Grund dafür ist, dass bei einer Auslenkung der Magnetisierung um einen Winkel  $\alpha$  nur die Relaxation der Transversalmagnetisierung stattfindet. Die Abnahme der Längsmagnetisierung  $M_0$  ist irreversibel, da die Polarisation nicht vom Grundfeld des Tomographen erzeugt wird.

Bei der Bildgebung muss man daher aufgrund des Kosinus-Verlusts auf sehr kleine Anregungswinkel zurückgreifen (i. d. R.  $< 5^\circ$ ). Insbesondere müssen am Anfang der Bildakquisition, wenn noch eine sehr hohe Signalintensität zur Verfügung steht, die zentralen k-Raum-Zeilen aufgenommen werden, die für einen hohen Kontrast im Bild verantwortlich sind. Die Signalabnahme durch die Anregungspulse führt zu einem systematischen Fehler bei der Bestimmung des Diffusionskoeffizienten, worauf in Kapitel 5.8 eingegangen wird.

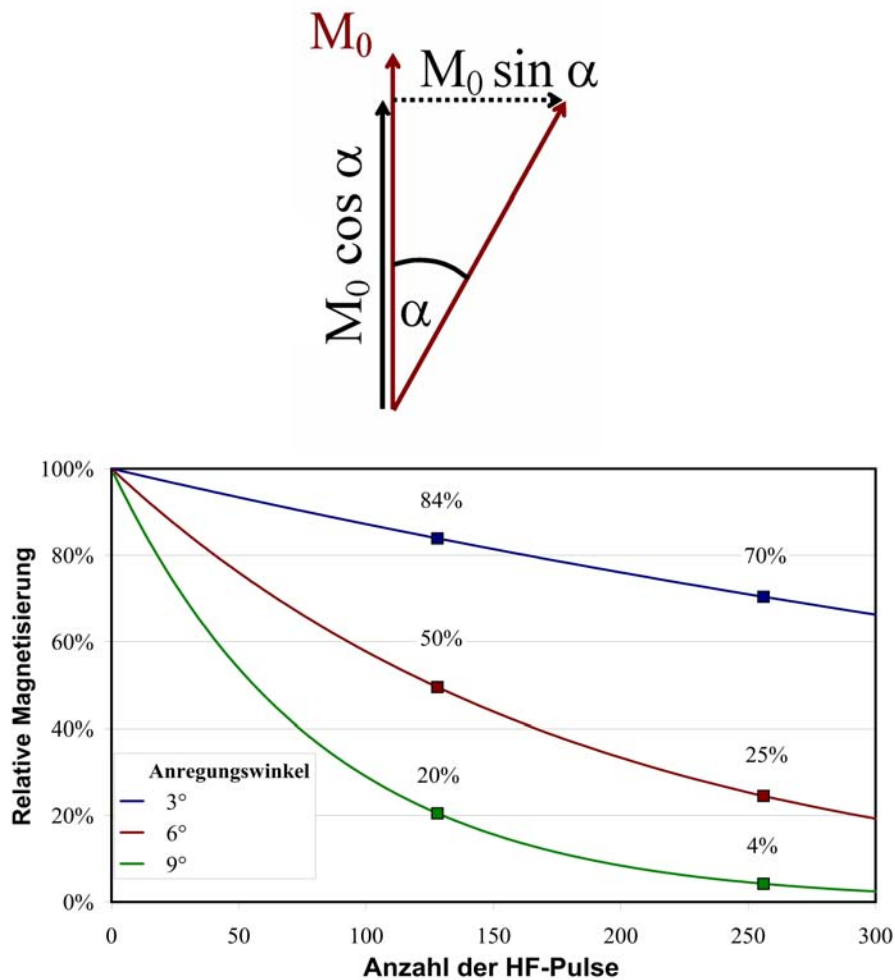


Abbildung 3: (Links) Berechnete Abnahme der Magnetisierung durch Anregungspulse (Kosinus-Verlust). Nach der Anregung um einen Winkel  $\alpha$  steht für die folgenden Anregungspulse nur noch die Magnetisierung  $M_0 \cos \alpha$  zur Verfügung. (Rechts) Abnahme der Magnetisierung durch eine Serie von Anregungspulsen mit verschiedenen Anregungswinkeln. Es sind jeweils die relativen Restmagnetisierungen nach 128 bzw. 256 Anregungspulsen angegeben.

Auf die Möglichkeiten einer Kalibrierung der Sendeeinheit (Transmitter) muss bei der Bildgebung mit hyperpolarisierten Gasen verzichtet werden, da dazu ein  $90^\circ$ -Anregungspuls benötigt wird, der aber die gesamte Polarisation zerstört würde. Aus diesem Grund ist der Anregungswinkel nicht bekannt. Er kann aber in einer separaten Messung ermittelt werden [Markstaller 2000].

Es hat auch einen Vorteil, dass die Längsmagnetisierung nicht wiederhergestellt werden kann. Dies erlaubt es, eine Serie von Anregungspulsen mit einer hohen Wiederholrate (kleine Repetitionszeit  $T_R$ ) hintereinander einstrahlen zu können. Bei der konventionellen MRT muss die  $T_1$ -Relaxation erst abgewartet werden, damit eine ausreichend große Längsmagnetisierung für den nächsten Anregungspuls wieder zur Verfügung steht.

Wird ein anderer Kern als der des Wasserstoffs zur Bildgebung verwendet, benötigt man eine spezielle Hochfrequenzspule, die bei der jeweiligen Larmor-Frequenz – z. B. 48,4 MHz für  $^3\text{He}$  bei 1,5 T – Anregungspulse senden und die Signale der Probe resonant empfangen kann. Im Rahmen dieser Arbeit wurde dazu eine speziell entwickelte Brustkorbspule (Fraunhofer Institut für Biomedizinische Technik, St. Ingbert) verwendet (siehe Kapitel 5.1 für weitere Details).

### ***2.3.4 Applikation des Heliums***

Die zwei gebräuchlichsten Methoden, dem Patienten Helium zu verabreichen, sind eine Applikator-Einheit und das Einatmen aus speziellen Beuteln gefüllt mit einem Gemisch aus  $^3\text{He}$  und Stickstoff. Beide Verfahren kamen im Rahmen dieser Arbeit zum Einsatz und werden im Folgenden beschrieben.

#### **Applikator-Einheit**

Um das Gas in definierten Mengen zu einem festgelegten Zeitpunkt während des Einatemzyklus der Atemluft beimischen zu können, wird eine speziell entwickelte Gas-Applikator-Einheit verwendet [Filbir 2001, Lauer 1997]. Diese wird von einem Beatmungsgerät unterstützt, sodass das Gas auch bei anästhesierten Tieren appliziert werden kann [Eberle 1998, Eberle 1999].

Der Applikator ist ein Gerät, das speziell für den Zweck der gesteuerten und kontrollierten Helium-Zuführung entwickelt wurde. Es ermöglicht, der Atemluft eine definierte Helium-Menge zu einem frei wählbaren Zeitpunkt während des Einatemzyklus beizumischen. Der Applikator besteht aus einer Einheit, die zusammen mit einem Heliumreservoir zum Patienten in den Tomographen gelegt wird. Der Patient atmet über eine Atemmaske (IQ Nasal Mask, SleepNet Corporation, Manchester/New Hampshire, USA), die über die Nase gestülpt und mit einem Band hinter dem Kopf befestigt wird, durch diese Applikator-Einheit. Eine zweite Einheit zur Steuerung und Überwachung befindet sich außerhalb des Tomographen. Der Applikator kann sowohl bei Spontanatmung bei Versuchen am Menschen als auch bei der Verwendung eines Beatmungsgerätes bei narkotisierten und intubierten Tieren eingesetzt werden. Der genaue Aufbau, die technischen Eigenschaften sowie die Steuerungssoftware sollen hier nicht weiter ausgeführt werden. Eine detaillierte Beschreibung der beiden im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Applikatoren findet sich an anderer Stelle [Filbir 2001, Lauer 1997, Schmiedeskamp 2004].

Für die in dieser Arbeit durchgeführten Versuche an Menschen und Tieren wurde jeweils ein Bolus aus hyperpolarisiertem  $^3\text{He}$ -Gas zu Beginn des Einatmens appliziert und mit freinachgeatmeter Raumluft in die Lunge gespült.

Der Vorteil dieser Methode ist, dass man den Zeitpunkt während des Einatmens, zu dem der Helium-Bolus appliziert werden soll, frei wählen kann. Auch die gewünschte Helium-Menge lässt sich über die Steuerungssoftware des Applikators einstellen. Weiterhin ermöglicht der Applikator das Verabreichen des Heliums, ohne dass die natürliche Atmung des Patienten dadurch gestört wird. Ein weiterer Vorteil ist, dass durch die Verwendung verschiedener Mess-Sonden die eingeatmete Heliummenge, das Atemzugvolumen sowie der zeitliche Ablauf der Applikation genau protokolliert werden. Mithilfe des Applikators wäre es auch möglich, die MR-Messung zu einem gewünschten Zeitpunkt im Atemzyklus automatisch zu starten (z. B. 5 s nach Beginn der Atemanhaltephase). Von dieser Option wurde bisher aber noch nicht Gebrauch gemacht.

Durch die Verwendung des Applikators kann eine hohe Reproduzierbarkeit bei der Versuchsdurchführung gewährleistet werden. Es bietet sich auch die Möglichkeit an, die ausgeatmete Luft aufzufangen und so das Helium für weitere Messungen zurückzugewinnen. Eine entsprechende Rückgewinnungsanlage wird in der Dissertation von Tino Großmann [Großmann 2000] beschrieben. So lassen sich die hohen Verbrauchskosten teilweise senken.

Der Nachteil ist, dass für den Aufbau und die Bedienung des Applikators Zeit und Personal benötigt wird. Ferner wird der Helium-Bolus mit der normalen Atemluft vermischt und somit ist die Sauerstoffkonzentration in der Lunge höher als bei der alternativen Applikationsmethode mittels eines Beutels. Die Mischung von Helium mit Stickstoff und die Begrenzung des Einatemvolumens, kann aber von den bis jetzt entwickelten Applikator-Modellen nicht geleistet werden.

Da der Applikator in Mainz entwickelt wurde, wird er zurzeit auch vorwiegend hier eingesetzt. Seit der Zusammenarbeit im Rahmen einer Multicenter-Studie mit der Copenhagen Hospital Corporation und der University of Sheffield [PHIL 2006] steht er auch dort für die Durchführung von Helium-Messungen zur Verfügung.

Zukünftige Weiterentwicklungen des Applikators sehen vor, dass die Glaszellen mit  $^3\text{He}$  außerhalb des Tomographen in einem gegen magnetische Streufelder abgeschirmten Behälter gelagert werden und das Gas mithilfe eines auf der Symmetrieachse des Magnetfeldes des Tomographen gelagerten Schlauches zu der Einheit geführt wird, die sich neben dem Patienten befindet. So wäre die Handhabung der Glaszelle deutlich einfacher und es besteht

die Möglichkeit an dem Schlauch die Gesamtpolarisation des verabreichten Heliums absolut messen zu können.

### **Einatmen aus einem Beutel**

Die am weitesten verbreitete Methode zur Helium-Applikation ist das Einatmen eines Stickstoff-Helium-Gemisches aus einem Beutel. Aufgrund ihrer sehr geringen Permeationsrate und ihrer hohen Reißfestigkeit werden häufig mit einem Tedlar-Film beschichtete Beutel (Tedlar Bag, Jensen Inert Products Inc., Coral Springs/Florida, USA) verwendet. Dabei wird eine definierte Helium-Menge in einen Beutel abgefüllt. Um ein festgelegtes Einatemvolumen (in der Regel 1 l) zu erhalten, kann das restliche Volumen mit Stickstoff aufgefüllt werden. Der Patient bekommt den Beutel in den Tomographen gereicht und atmet das Gasgemisch über einen kurzen etwa 3 mm dicken Schlauch ein, der ihm in den Mund gelegt wird.

Diese Methode bietet den Vorteil, dass die insgesamt eingeatmete Gasmenge genau festgelegt werden kann. Außerdem kommt diese Applikationsmethode ohne zusätzliche Geräte aus und sie kann während einer Untersuchung auch von einer Person alleine gleichzeitig neben dem Bedienen des MR-Gerätes durchgeführt werden. Ein weiterer Vorteil ist, dass die Konzentration des Sauerstoffs in der Lunge während der Messung geringer ist, als bei der Applikator-Methode. Der Nachteil ist, dass für jede Messung separat ein Beutel abgefüllt werden muss, was bei einer Serie von Messungen zu einer deutlichen Verlängerung der Messzeit und zu erhöhten Kosten führt. Außerdem besteht keine Möglichkeit, den Einatemvorgang automatisch zu überwachen. Man kann vor dem Start der Messung das Entleeren des Beutels beobachten oder ist hier auf die Aussage des Patienten angewiesen, ob und wann er den Beutelinhalt vollständig inhaliert hat und ob er außerdem keine zusätzliche Raumluft nachgeatmet hat.

## **2.4 Die Lunge**

Um die Methode der diffusionsgewichteten Bildgebung von  $^3\text{He}$  in der Lunge zu erläutern, wird in diesem Abschnitt die Anatomie und Physiologie der Lunge kurz beschrieben. Ein Vergleich der  $^3\text{He}$ -MRT mit den in der klinischen Routine üblichen Verfahren zur Untersuchung der Lunge wird im zweiten Abschnitt vorgestellt. Für eine detailliertere und umfangreichere Darstellung sei nochmals auf entsprechende Lehrbücher verwiesen [Fishman 2002, Marieb 1995, Netter 1994, Nunn 1993, Weibel 2005, West 2005b, West 2005a].



### ***2.4.1 Anatomische und physiologische Eigenschaften der Lunge***

Für die MR-Bildgebung besonders problematisch ist die geringe Gewebedichte der Lunge, die zum größten Teil aus Hohlräumen besteht. Das Lungengewebe hat eine Masse von ca. 510 g [Böcker 2004], die Dichte beträgt am Ende der Expiration etwa  $0,3 \text{ g/cm}^3$  [Möller 2002] und nach dem Einatmen von ca. 1.500 ml entsprechend etwa  $0,16 \text{ g/cm}^3$ , während das Gewebe anderer Organe eine Dichte von ca.  $1 \text{ g/cm}^3$  hat.

Die Luftwege der Lunge haben eine astförmige Struktur, die sich in einer Reihe von Verzweigungen von der Luftröhre über die Bronchien und die Bronchiolen bis hin zu den Azini und Alveolen fortsetzt. Die Verästelung erfolgt in 23 dichotomen (zweiteiligen) Aufzweigungen. Der sich bei der Aufzweigung der Luftröhre in die beiden Hauptbronchien bildende Kamm wird als Carina bezeichnet und oft zur Orientierung in Schnittbildern der Lunge eingesetzt (siehe Abbildung 4). Die Bereiche zwischen den Verästelungen bezeichnet man als Generationen. Diese werden bei der Luftröhre mit 0 beginnend bis zu den Alveolar-Säcken mit 23 endend durchnummeriert.

Da das Herz mehr zur linken Körperseite hin gelagert ist, sind die rechte und die linke Lunge nicht symmetrisch. In der vierten Generation unterscheidet man in der rechten Lunge 10 Lungensegmente ( $B^1$ - $B^{10}$ ) und in der linken Lunge 8 (siehe Abbildung 4).

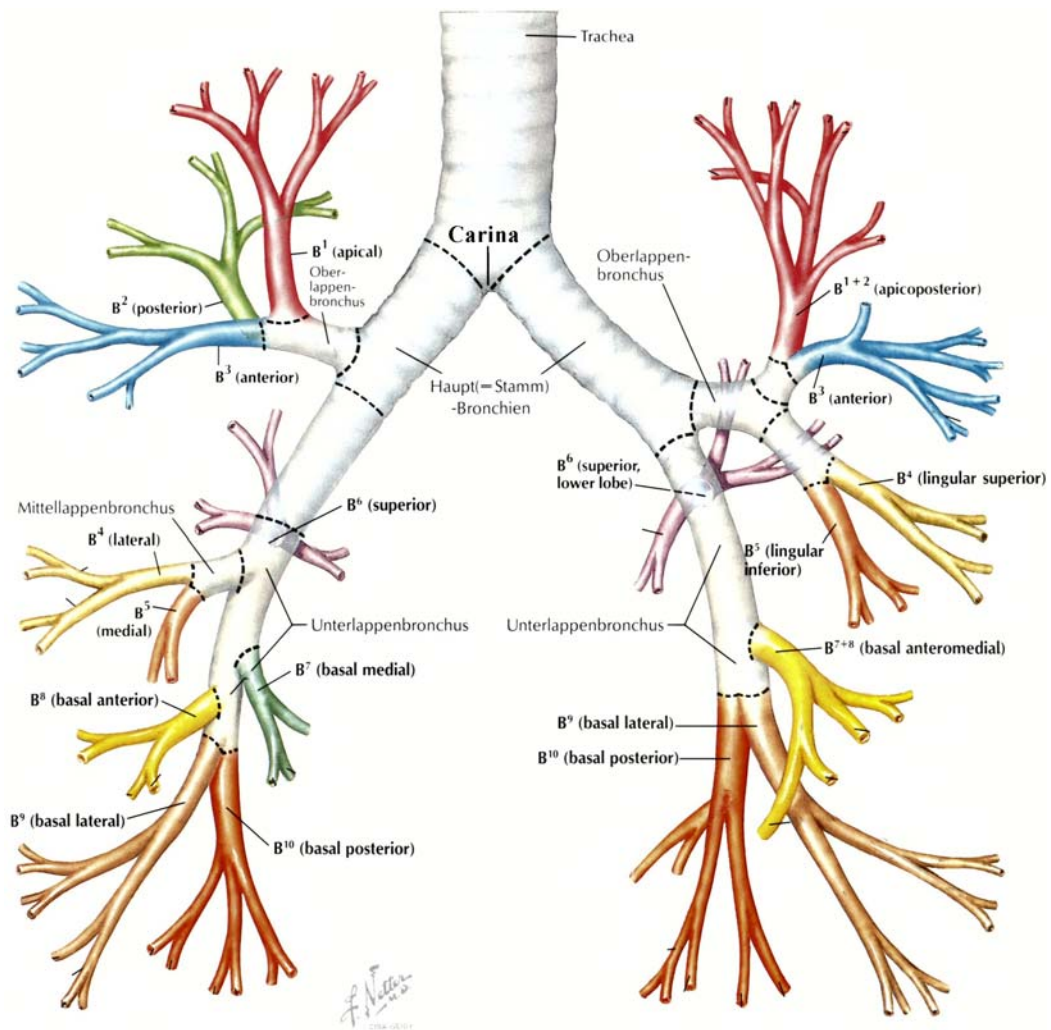


Abbildung 4: Aststruktur der oberen Luftwege (luftleitender Abschnitt). Zu sehen sind die Generationen 0 bis 5 von der Luftröhre über die Bronchien und Segmente bis hin zu den Bronchiolen. Man beachte, dass die rechte Lunge im Bild links abgebildet ist und die linke Lunge rechts. Grafik von Netter et al. [Netter 1994].

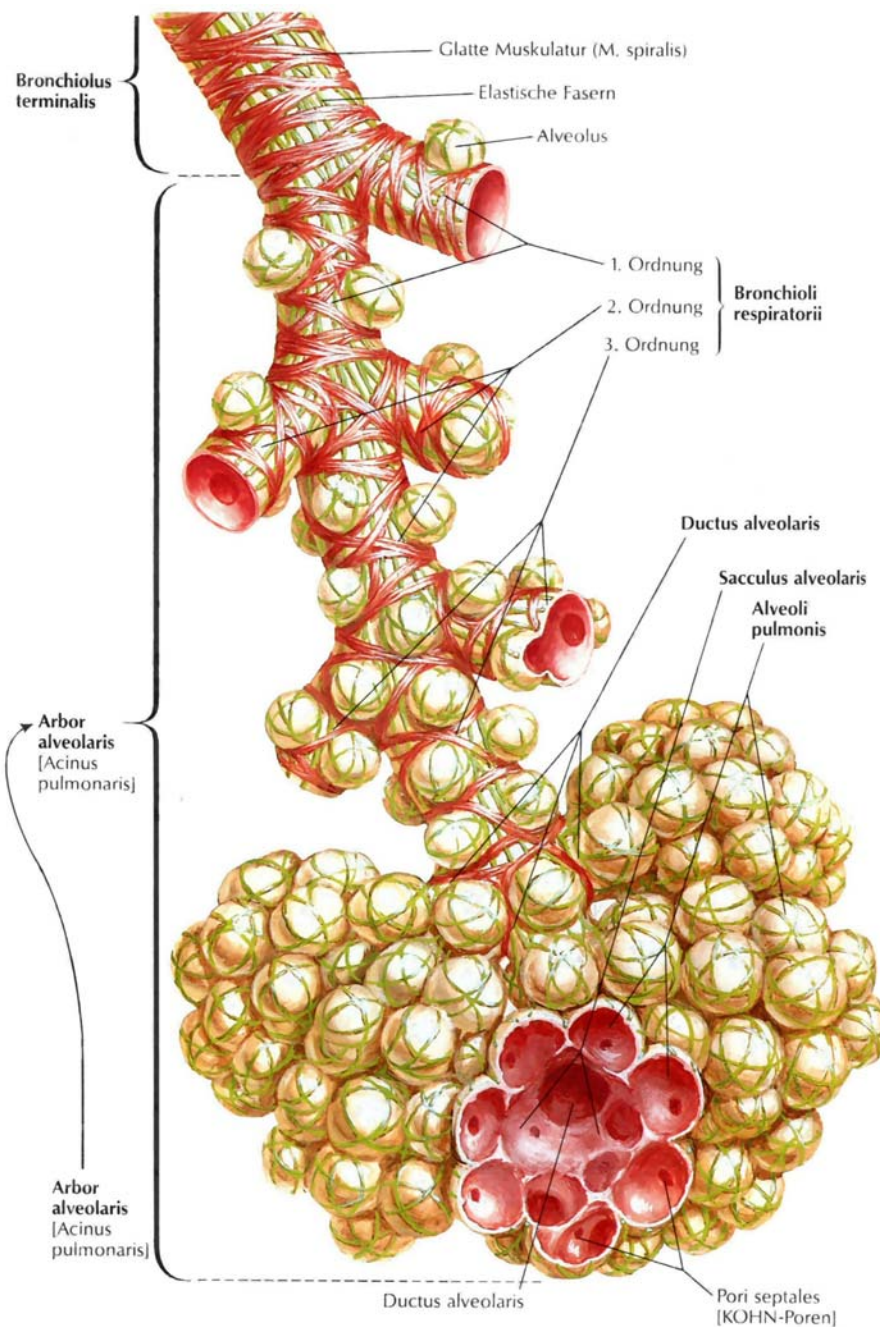


Abbildung 5: Aufbau eines menschlichen Azinus. Grafik von Netter et al. [Netter 1994].

Die Generationen 17 bis 23 werden als respiratorischer Abschnitt bezeichnet oder auch als Azinus (siehe Abbildung 5). Im Gegensatz zu dem oberen luftleitenden Abschnitt findet hier der Gasaustausch mit dem Blut statt. Am Rand des Azinus befinden sich die ersten Alveolen. Das Ende des Azinus besteht aus dem Alveolar-Kanal (Ductus Alveolares) und den Alveolar-Säcken (Sacculi Alveolares).

Der Durchmesser der Luftwege nimmt mit jeder weiteren Verzweigung ab. Die Luftröhre hat einen Durchmesser von 15-22 mm [Böcker 2004]. Der Durchmesser des Azinus nimmt von 0,6 mm bis 0,4 mm ab und die Alveolen haben bei Inspiration einen Durchmesser von

0,25 - 0,30 mm [Schiebler 2002]. Die Alveolen haben keine runde Form sondern eher eine polygone Form, die sich am ehesten durch eine Ellipse beschreiben lässt. Ihre Wandstärke beträgt 0,3 - 1,2  $\mu\text{m}$  [Nunn 1993].

Die Anzahl der Alveolen wird auf zwischen  $2 \cdot 10^8$  und  $6 \cdot 10^8$  geschätzt. Sie haben mit 60 %- 80 % den größten Anteil am gesamten Lungenvolumen (Total Lung Capacity, TLC). Ihre Gesamtzahl und damit der Anteil am Lungenvolumen variiert allerdings sehr stark mit der Körpergröße. Bei einem Erwachsenen kann das gesamte Lungenvolumen 5000 - 6000 ml betragen.

Die Größe der Luftwege ist der Parameter, der bei der diffusionsgewichteten MR-Bildgebung untersucht wird (Kapitel 2.5). Daher ist in Tabelle 1 eine Übersicht über die Dimensionen der Luftwege im respiratorischen Abschnitt zusammengestellt.

*Tabelle 1: Größe der unteren Luftwege in der Lunge beim Menschen sowie die Anzahl der verschiedenen Typen und der ungefähre Anteil am Gesamtvolumen bezogen auf 5000 ml. Die Größen stammen aus Böcker et al. [Böcker 2004] und die Anzahl aus Nunn et al. [Nunn 1993]. Die Anzahl der Alveolen variiert eigentlich zwischen  $2 \cdot 10^8$  und  $6 \cdot 10^8$ , je nach Körpergröße. Deshalb wird eine mittlere Anzahl von  $4 \cdot 10^8$  angenommen. Der Anteil am Lungenvolumen wurde berechnet. Dabei wurde für die Alveolen und die Alveolar-Säcke eine Ellipsen angenommen und die übrigen Luftwege durch einen Zylinder angenähert. Es wurde jeweils die mittlere Anzahl und die mittlere Länge zur Abschätzung verwendet. Der nicht aufgeführte Anteil am Gesamtlungenvolumen verteilt sich auf die oberen Atemwege wie Luftröhre und Bronchien.*

Typ	Generation	Länge [mm]	Durchmesser [mm]	Anzahl	Anteil am Lungenvolumen
Alveolen	-		0,2-0,3	40.000.000	ca. 78,5 %
Sacculi Alveolares	23	0,3	0,2	8.000.000	ca. 1,8 %
Ductus Alveolares	20-22	0,7-0,9	0,4	1.000.000-4.000.000	ca. 5,0 %
Bronchiolus Respiratorius	17-19	0,9-1,5	0,5	130.000-500.000	ca. 2,2 %
Bronchiolus Terminalis	12-16	1,5-2,0	0,6	4.000-65.000	ca. 0,5 %

Es ist bekannt, dass die Lunge aufgrund ihres Eigengewichtes und des Gewichtes des Herzens zusammengedrückt wird und dass daher die Alveolen im oberen Teil der Lunge (zum Kopf hin) größer sind als im Unteren (zum Zwerchfell hin). Dieser Unterschied verschwindet bei maximaler Einatmung [Nunn 1993]. Die Größe der gesamten Lunge und damit auch aller

Lufträume ändert sich mit dem Grad der Inspirationstiefe. Daher hat diese einen entscheidenden Einfluss auf den gemessenen Diffusionskoeffizienten.

Im luftleitenden Abschnitt der Lunge (Generation 0-16) findet der Gastransport hauptsächlich durch Strömung des Gases statt. Im respiratorischen Abschnitt ist die Diffusion die Hauptursache für die Verteilung des Gases. Aufgrund der Verästelung der Luftwege muss das Gas bis zu den Alveolen aber nur noch eine Distanz zwischen 5 mm und 7,5 mm zurücklegen. Für eine solche Strecke benötigt das  $^3\text{He}$ -Gas unter Verwendung von Gleichung 31 (siehe unten) bei einem Diffusionskoeffizienten von  $^3\text{He}$  verdünnt in Luft,  $D_0 = 0,88 \text{ cm}^2/\text{s}$ , eine Zeit von etwa 0,3 s. Man kann also davon ausgehen, dass bereits am Ende der Inspiration das Gas weitgehend gleichmäßig in den Luftwegen der Lunge verteilt ist.

#### ***2.4.2 Vergleich zwischen klinischer Verfahren zur Untersuchung der Lunge und der Magnetresonanztomographie mit Helium-3***

Um die Bedeutung der Untersuchungsmethode der Lunge mittels  $^3\text{He}$ -MRT besser einordnen zu können, soll in diesem Abschnitt ein kurzer Überblick über einige etablierte klinische Verfahren der Lungendiagnostik gegeben werden. Für eine weitergehende Darstellung sei auch hier auf die Fachliteratur verwiesen [Lange 2004, Lenfant 2005]. Am Ende dieses Abschnittes werden die Vor- und Nachteile der  $^3\text{He}$ -Bildgebung im Vergleich zu den klinischen Untersuchungsmethoden dargestellt.

#### **Lungenfunktionstest**

Beim Lungenfunktionstest wird der Atemfluss des Patienten über ein Spirometer gemessen. Er kommt bei allen Beschwerden der Lunge und der Bronchien, wie Atemnot, Husten und Auswurf als Ergänzung zur Röntgenübersichtsaufnahme oder zur Bronchoskopie zum Einsatz. Außerdem wird er zur Verlaufsbeobachtung einer Erkrankung und zur Abschätzung des Therapieerfolges eingesetzt.

Es existieren eine Vielzahl von verschiedenen Parametern, mit denen die Lungenfunktion quantitativ erfasst werden soll: z. B. die Sekundenkapazität, die dem Volumen entspricht, das innerhalb einer Sekunde aus maximaler Inspirationslage forciert ausgeatmet werden kann (Forced Expiratory Volume in one Second, FEV<sub>1</sub>), die Vitalkapazität (Vital Capacity, VC), die dem Volumen entspricht, das nach maximaler Inspiration maximal ausgeatmet werden kann und der maximale Fluss bei 75 % der Vitalkapazität (Maximum Expiratory Flow at 75 % of Vital Capacity, MEF 75 %). Mit dem Lungenfunktionstest ist eine Untersuchung der Ventilationsfunktion der Lunge möglich. Allerdings wird nur die Lunge als Ganzes unter-

sucht. Eine Ortsauflösung ist nicht möglich. Die Methode hat den Nachteil, dass man bei ihr sehr stark auf die Mitarbeit des Patienten angewiesen ist. Die Ergebnisse können entsprechend variieren. Ein interindividueller Vergleich ist daher nur bedingt möglich. Nicht die Absolutwerte sind zur Interpretation der Ergebnisse des Lungenfunktionstests entscheidend, sondern der Vergleich mit alters- und geschlechtsbezogenen Normalwerten. Abweichungen bis 20 % gelten dabei noch als normaler Befund.

Die Methode ist in der klinischen Anwendung weit verbreitet. Sie ist mit weniger als 10 Euro pro Untersuchung eine kostengünstige Methode, die für den Patienten einfach durchzuführen ist und kommt ohne eine Strahlenbelastung aus.

### **Bronchoskopie**

Mithilfe der sog. flexiblen Bronchoskopie (auch Lungenspiegelung genannt) können die oberen Atemwege bis zur 4. oder 5. Generation untersucht werden. Dabei wird dem Patienten ein 3 bis 6 mm dicker biegsamer Schlauch (das Bronchoskop) über den Mund oder die Nase in die Atemwege geschoben. Durch örtliche Betäubung kann der Hustenreiz unterdrückt werden. Eingesetzt wird die Bronchoskopie bei der Suche nach dem auslösenden Erreger bei Infektionen der Atemwege (z. B. bei Verdacht auf Tuberkulose), bei entzündlichen Erkrankungen und bei der Suche nach Verletzungen des Bronchus z. B. nach einem Aufprall auf den Brustkorb.

Diese langwierige Prozedur birgt die Gefahr, die Lunge durch Keime zu belasten, die über das Bronchoskop in die Lunge gelangen können. Außerdem kann es zu Atemnot durch Verschluss von Luftwegen und sogar zu einer Verletzung der Atemwege durch das Bronchoskop kommen. Das Verfahren bietet die Möglichkeit, direkt das Innere der Luftwege zu betrachten. Es können außerdem Gewebeproben entnommen werden und über das Einspülen und wieder Absaugen einer Kochsalzlösung (Bronchiallavage) ist eine mikrobiologische Untersuchung bei infektiösen Lungenerkrankungen möglich.

### **Konventionelle Röntgenübersichtsaufnahme**

Die Röntgenübersichtsaufnahme wird bei der Untersuchung auf Entzündungen, Tumore, parenchymatöse Lungenerkrankungen und pulmonaler Überwässerung z. B. als Folge von Herzinsuffizienz oder Nierenerkrankungen eingesetzt. Eine Untersuchung der Lungenfunktionen ist nicht möglich. Die Röntgenübersichtsaufnahme besitzt eine hohe Reproduzierbarkeit. Allerdings wird der Patient einer geringen Strahlenbelastung ausgesetzt. Sie ist eine kostengünstig und leicht durchführbare Untersuchungsmethode. Größter Nachteil ist die Übereinan-

derprojektion anatomischer Strukturen, die die diagnostischen Möglichkeiten limitiert. Die Röntgenaufnahme besitzt eine sehr hohe Ortsauflösung. Die zeitliche Auflösung liegt im Sekundenbereich und erlaubt begrenzte klinisch relevante Aussagen, z. B. über die Bewegung des Zwerchfells. Mit einer Röntgendurchleuchtung, bei der das Röntgenbild direkt auf einem Leuchtschirm betrachtet wird, kann eine zeitliche Auflösung von etwa 10 Bildern pro Sekunde erreicht werden. Die Kosten für eine Aufnahme des Thorax in 2 Ebenen belaufen sich auf knapp 50 Euro.

### **Computer-Tomographie**

Mithilfe des Computer-Tomographen CT (auch Hochauflösendes CT oder High Resolution Computed Tomography, HRCT) wird nach Emphysemzonen, nach Lungengerüsterkrankungen (z. B. Lungenfibrose) und nach Tumoren gesucht. Das CT wird auch für die Suche nach der Ursache für Entzündungen (z. B. TBC, Bakterien, Pneumonie, Pilze) eingesetzt. Es finden hauptsächlich morphologische Untersuchungen statt. Eine Untersuchung der Lungenfunktionen ist nur begrenzt möglich. Bei einer Ventilationsstörung infolge einer Atemwegsverengung können Atelektasen (Lungenbereich mit mangelhafter Entfaltung als Folge von vermindertem Luftgehalt) auf einen nicht mehr belüfteten Bereich in der Lunge hinweisen. Der Patient wird einer Strahlenbelastung ausgesetzt, die etwa 5- bis 100-fach größer ist als die der Röntgenübersichtsaufnahme. Dafür bietet sie den Vorteil der überlagerungsfreien Schnittbild-darstellung. Bei der Untersuchung von Erkrankungen des Lungengewebes gilt das hochauflösende CT als Goldstandard (beste und zuverlässigste Methode in der Diagnostik).

Die am häufigsten verwendeten Parameter zur quantitativen Beurteilung von HRCT-Bildern der Lunge sind die mittlere Lungendichte (Mean Lung Density, MLD) und für die Diagnose von Emphysemen der sog. Emphyseindex (Emphysema Index, EI). CT-Aufnahmen besitzen eine hohe örtliche Auflösung, die allerdings nicht an die Röntgenübersichtsaufnahme heranreicht. Die zeitliche Auflösung wird durch die Rotationsdauer der Röntgenröhre begrenzt und kann im Bereich von etwa 100 ms pro Bild liegen. Die Kosten für eine CT-Aufnahme des Thorax liegen zwischen 250 und 450 Euro (abhängig davon, ob ein Kontrastmittel verwendet wird).

### **Lungenventilationsszintigraphie**

Durch die Inhalation von radioaktiv markierten Aerosolen lässt sich die regionale Ventilation der Lunge erfassen. Die häufigste Indikation für die Lungenventilationsszintigraphie ist die präoperative Abklärung der Lungenfunktion und die Beurteilung von Lungentransplantaten.

Der Patient ist einer Strahlenbelastung ausgesetzt. Die Methode besitzt eine schlechte Ortsauflösung und eine geringe zeitliche Auflösung.

### **Bronchographie**

Die Bronchographie ist ein invasives Röntgen-Verfahren zur Untersuchung des Bronchialbaums unter Vollnarkose oder Lokalanästhesie. Der Patient ist intubiert und ihm wird über den Tubus ein Röntgen-Kontrastmittel in die Luftröhre gesprüht. Die Darstellung der Verteilung des Kontrastmittels erfolgt dann durch eine Röntgenübersichtsaufnahme. Mit diesem Verfahren lassen sich die oberen Luftwege gut darstellen. Es dient hauptsächlich der Suche nach bronchialen Fisteln, Bronchiektasen, Bronchialverengungen und peripheren Tumoren. Durch die Röntgenaufnahme ist der Patient einer Strahlenbelastung ausgesetzt. Die zeitliche Auflösung ist aufgrund der Röntgenaufnahme begrenzt. Seit der Einführung des CT kommt diese Methode immer weniger zur Anwendung.

### **Vergleich mit der $^3\text{He}$ -Untersuchung**

Ein Vorteil der  $^3\text{He}$ -MRT ist, dass die Untersuchung ohne Strahlenbelastung für den Patienten durchgeführt werden kann. Dies bietet die Möglichkeit, Messungen öfter durchführen zu können und so den zeitlichen Verlauf einer Erkrankung oder den Erfolg einer Therapie überwachen zu können.

Weiterhin bietet die Methode den Vorteil, dass direkt die Luftwege der Lunge dargestellt werden können. Sie ist sensitiv genug, um kleinste Ventilationsstörungen messen und minderbelüftete Regionen feststellen zu können [Möller 2002]. So lässt sich beispielsweise die verbesserte Lungenbelüftung durch Aufweitung der Bronchien mithilfe von Antiasthmatika in einem ortsaufgelösten Bild der Lunge darstellen [Möller 2002]. Die Auflösung der Bilder liegt im Bereich von  $2 \times 2 \times 10 \text{ mm}^3$ . Am Kleintier sind sogar Aufnahmen mit einer Auflösung von  $0,1 \times 0,1 \times 0,5 \text{ mm}^3$  möglich [Johnson 2001].

Es ist auch möglich, die Dynamik der Ventilation zu untersuchen, indem eine Serie von Bildern mit einer hohen zeitlichen Auflösung aufgenommen wird [Gierada 2000, Heußel 2005, Saam 1999, Schreiber 2000a]. Die zeitliche Auflösung liegt bei etwa 100 ms. Durch Reduzierung der Ortsauflösung sowie durch Messmethoden, bei denen für jedes Bild nur ein Teil der Informationen neu gemessen wird, können auch Auflösungen von 50 ms und weniger erreicht werden.



Darüber hinaus kann die Änderung der Sauerstoffkonzentration während einer Atemanhaltephase gemessen [Deninger 1999, Eberle 1999, Lenfant 2005] und somit auch die Hauptfunktion der Lunge, die Versorgung des Körpers mit Sauerstoff, orts aufgelöst dargestellt werden.

Eine weitere Möglichkeit, die diese neue Methode bietet, ist die orts aufgelöste Untersuchung der Mikrostruktur der Lunge durch Messung der Diffusion von  $^3\text{He}$  in den Luftwegen [Morbach 2005, Morbach 2006, Schreiber 2005b], was den zentralen Punkt der vorliegenden Arbeit darstellt. Eine Einführung in die Grundlagen der Diffusionsmessung findet sich im folgenden Kapitel 2.5.

Der Nachteil der Methode ist, dass sie neue Geräte bzw. Erweiterungen erfordert, die teilweise mit erheblichen Kosten verbunden sind (siehe Kapitel 2.3.3). Weiterhin sind die Kosten der Untersuchung selbst nicht unerheblich. Zu den Kosten der MR-Bildgebung (ca. 400 Euro - 500 Euro) kommt noch der Preis für das Helium-Gas mit ca. 80 Euro pro Liter bei einem Verbrauch von etwa 300 ml pro Messung. Die Kosten für das Hyperpolarisieren, die nur schwer abgeschätzt werden können, kommen noch hinzu.

Ein Problem besteht auch in der Versorgung mit hyperpolarisiertem  $^3\text{He}$ -Gas. Ein leistungsfähiger Polarisator ist teuer, benötigt viel Platz und ist nur durch geschultes Personal zu bedienen. Eine Alternative wäre, das Gas an zentraler Stelle zu polarisieren und es dann an verschiedene Kliniken zu transportieren (siehe Kapitel 2.3.3).

$^3\text{He}$  steht auch nicht in unbegrenztem Maße zur Verfügung. Die weltweiten Reserven sind beschränkt (siehe Kapitel 2.3.1). Aber durch Auffangen des abgeatmeten Gases kann das  $^3\text{He}$  wieder verwendet werden [Großmann 2000].

Ein weiterer Nachteil ist, dass sich die physikalischen Eigenschaften von  $^3\text{He}$ -Gas, wie z. B. die Dichte, die Viskosität oder die Stärke der Diffusion, teilweise erheblich von denen der eigentlich an der Atmung beteiligten Gase wie Sauerstoff, Kohlendioxid und Stickstoff unterscheidet. Dies birgt die Gefahr, dass sich die Ergebnisse, die man mit  $^3\text{He}$  als Kontrastgas erhält, nicht auf die normalerweise an der Atmung beteiligten Gase übertragen lassen. Bei der Diffusionsmessung hingegen ist es von Vorteil ein Testgas wie  $^3\text{He}$  zu verwenden, das an der Atmung nicht beteiligt ist, da sonst physiologische Effekte die eingeschränkte Bewegung der Atome stören könnten.

Außerdem muss beachtet werden, dass MR-Untersuchungen fast ausschließlich im Liegen stattfinden und sich die Lunge dabei gegenüber einer aufrechten Körperhaltung verändern kann.

Zurzeit wird die Untersuchung mit  $^3\text{He}$  nur im Rahmen von wissenschaftlichen Studien durchgeführt. Sollten diese neuen Methoden Einzug in die klinische Routine finden, müssen zuvor aufwendige und umfangreiche Tests eindeutig belegen, dass die Methoden die etablierten Untersuchungsverfahren ersetzen können.

## 2.5 Diffusionsmessung von $^3\text{He}$ in der Lunge

Die Untersuchungsmethode der diffusionsgewichteten Bildgebung nutzt die Tatsache, dass die Diffusion von  $^3\text{He}$  in den distalen Luftwegen der Lunge eingeschränkt ist, d. h., während der Messung stößt das Atom an die Wände und wird in seiner freien Bewegung gehindert. Das bedeutet, dass man durch Messen der Diffusion Rückschlüsse auf die Größe der Luftwege ziehen kann. Änderungen der Größe der Luftwege, wie beim Lungenemphysem (siehe Abbildung 6) lassen sich so orts aufgelöst messen und darstellen.

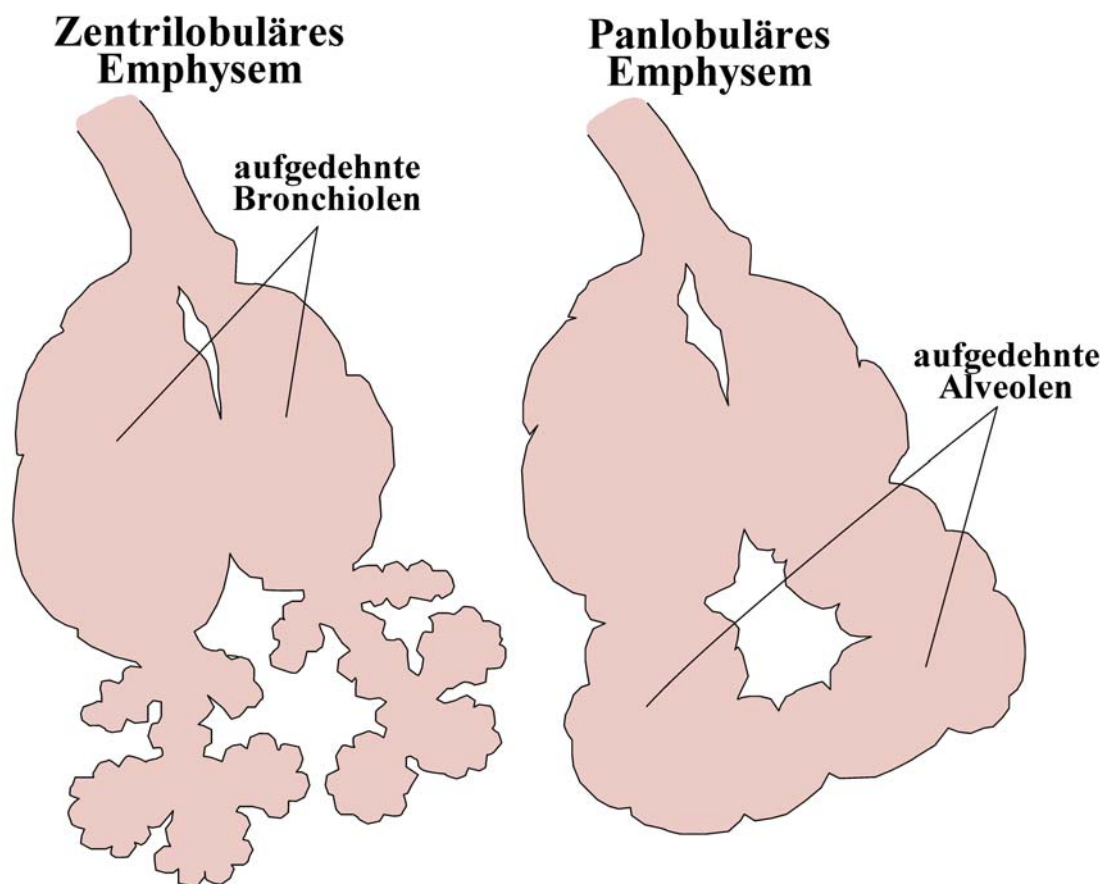


Abbildung 6: Grafische Darstellung der beiden häufigsten Emphysemformen in der Lunge. Beim sog. zentrilobulären oder zentroazinären Emphysem (links) weiten sich die Atemwege im Bereich der Endbronchiolen. Es entsteht durch eine obstruktive Bronchitis (COPD). Beim sog. panlobulären oder auch panazinären Emphysem (rechts) findet eine Aufblähung des gesamten Lungenlappens (Lobus) statt. Es tritt bei Patienten mit  $\alpha 1$ -Antitrypsinmangel oder als Altersemphysem auf.

Ein Lungenemphysem kann durch Zerstörung des Lungengewebes z. B. durch eine obstruktive Lungenerkrankung wie die COPD (siehe Abbildung 7) oder beim sog. Laurell-Eriksson-Syndrom, dem erblich bedingten Mangel an  $\alpha_1$ -Antitrypsin, auftreten. Klinisch werden solche Lungenerkrankungen im CT untersucht [Grosse 2005]. Jedoch besteht besonders bei gering ausgeprägten Emphysemen die Gefahr, dass sie übersehen werden [Kauczor 1996a, Spouge 1993]. Hier könnte die diffusionsgewichtete Bildgebung neue Möglichkeiten für die Diagnose eröffnen.

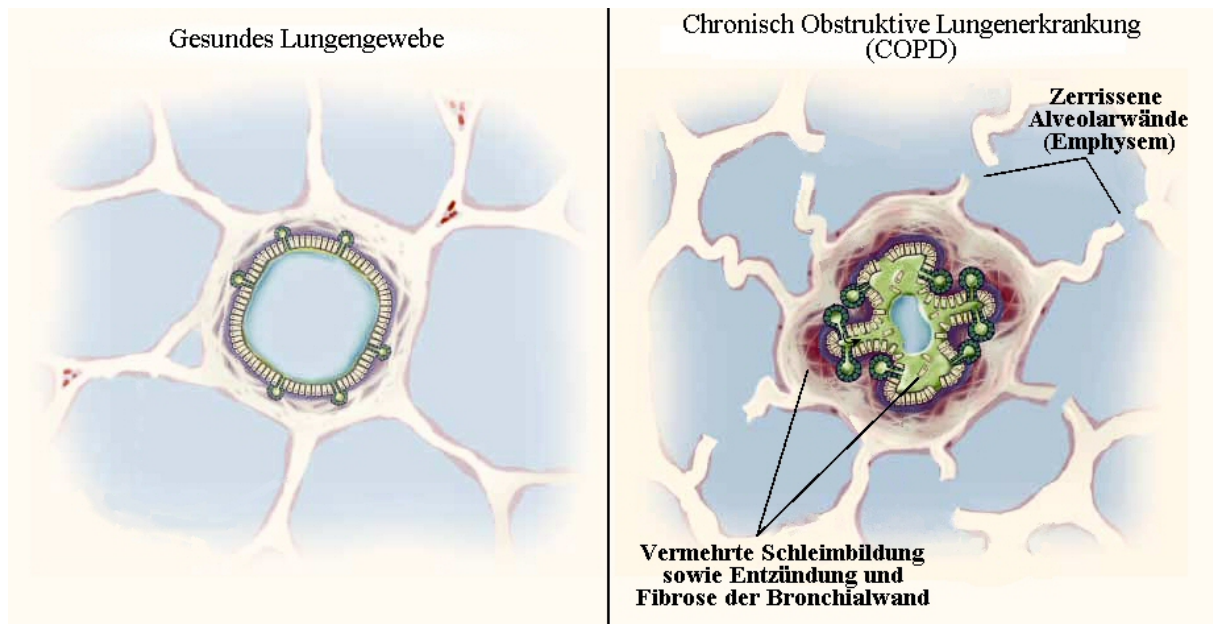


Abbildung 7: Grafische Darstellung der Veränderung des Lungengewebes bei einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung, wie sie bei Rauchern häufig auftritt. Man erkennt zum einen die Verengung und Vernarbung der Bronchien, zum anderen das Zerreißen der Alveolarwände durch das Zusammenziehen des Lungengewebes. Grafik aus Barnes et al. [Barnes 2000]. Dort findet sich auch eine ausführliche Beschreibung der COPD.

Zur Veranschaulichung der Diffusion wird im Folgenden ein einfaches Modell vorgestellt, und es wird ein Maß für die quantitative Beschreibung der Diffusion abgeleitet. Im Anschluss wird die Methode vorgestellt, mit der man den Diffusionskoeffizienten mithilfe der MRT messen kann. Zum Abschluss dieses Kapitels werden einige der wichtigsten Arbeiten vorgestellt, die die Eigenschaften der Diffusionsmessung mit  $^3\text{He}$  in der Lunge beschreiben.

### 2.5.1 Einführung in die Diffusion

Diffusion ist die ständige Bewegung der Teilchen aufgrund ihrer thermischen Energie. Sie wurde zuerst von dem Biologen Robert Brown 1827 bei Pollen im Wasser entdeckt, der die Bewegung irrtümlich als einen Hinweis auf die Lebenskraft der Pollen (ähnlich der von Spermien) interpretierte. Man spricht daher auch anstelle von „Diffusion“ von der „Brown’schen (Molekular-) Bewegung“ (engl. brownian motion).

Die mathematisch-physikalische Erklärung dieser Bewegung stammt von Albert Einstein [Einstein 1905, Einstein 1906] und Marian von Smoluchowski [Smoluchowski 1906].

Einstein beschreibt die Diffusion als eine Folge von Stößen mit den umgebenen Molekülen aufgrund der thermischen Bewegung. Für eine Zeit  $t$ , die deutlich länger ist als die Zeit zwischen zwei Stößen, ergibt sich für die Verschiebung  $\mathbf{R}$  in einer Dimension eines diffundierenden Teilchens vom Ausgangspunkt zum Zeitpunkt  $t_0 = 0$  folgender Zusammenhang:

$$\begin{aligned}\langle \mathbf{R} \rangle &= 0 \\ \langle \mathbf{R}^2 \rangle &= 2Dt\end{aligned}\quad (30)$$

Ein Maß für die Stärke der Diffusion wird dabei durch den sog. Diffusionskoeffizienten  $D$  angegeben. Gleichung 30 ist so zu verstehen, dass die Wahrscheinlichkeit, in welchem Abstand vom Ausgangspunkt sich ein Teilchen zum Zeitpunkt  $t$  befindet, durch eine Gauß-Verteilung um diesen Punkt gegeben ist. Die Standardabweichung der Gauß-Kurve wird auch als Diffusionslänge oder (irreführenderweise) als „mittlere zurückgelegte Entfernung“ bezeichnet:

$$\langle l \rangle = \sqrt{2Dt}.\quad (31)$$

Da die Diffusionsmessung am MRT immer nur jeweils in einer Raumrichtung gemessen werden kann wird hier auch nur der eindimensionale Fall betrachtet.

Wenn man sich die Diffusion in einem vereinfachten Modell als eine Folge von Stößen vorstellt, dann ist der Diffusionskoeffizient gegeben durch [Callaghan 1991]:

$$D = \frac{\xi^2}{2\tau_s}.\quad (32)$$

Hier ist  $\xi$  die Strecke, die ein Teilchen zwischen zwei Stößen zurücklegt und  $\tau_s$  die mittlere Zeit zwischen zwei Stößen.

### 2.5.2 Der Diffusionstensor

Bei freier Diffusion ist der Diffusionskoeffizient eine skalare Größe. Wenn die Teilchen jedoch nicht frei diffundieren können sondern an Hindernisse stoßen – im Fall der Diffusion von  $^3\text{He}$  in der Lunge an die Wände der Luftwege – spricht man von eingeschränkter Diffusion (siehe Abbildung 8). Der Diffusionskoeffizient scheint hier kleiner zu sein als bei freier Diffusion, weshalb man in der MR-Bildgebung davon spricht einen „scheinbaren Diffusionskoeffizienten“ (Apparent Diffusion Coefficient, ADC) zu messen.

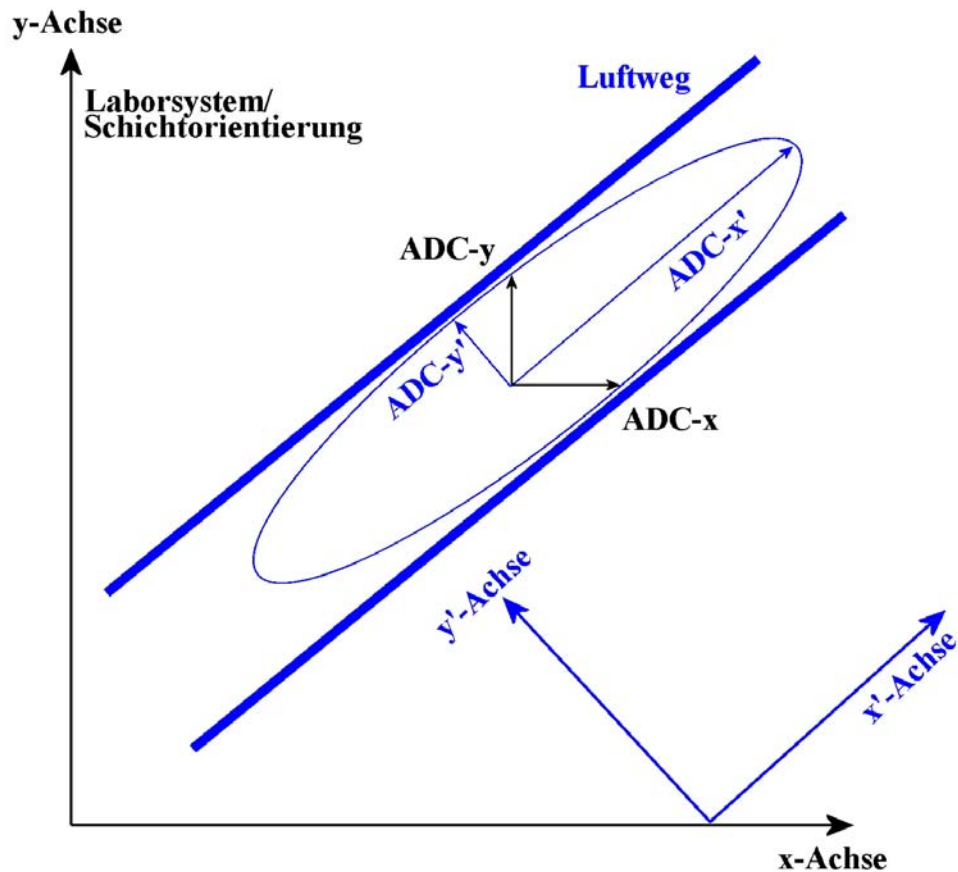


Abbildung 8: Zweidimensionale grafische Darstellung der eingeschränkten Diffusion in einem Luftweg. Die beiden dicken blauen Balken markieren den Rand eines Luftweges, z. B. eines Bronchus. Die Grafik verdeutlicht, dass bei eingeschränkter Diffusion, die Bestimmung der Diffusionskoeffizienten entlang der Achsen des Laborsystems (schwarz)  $ADC_x$  und  $ADC_y$  die Geometrie der Luftwege nicht korrekt beschreibt. Erst durch die Bestimmung des Diffusionstensors können die Eigenwerte  $ADC_{x'}$  und  $ADC_{y'}$  berechnet werden, die die Diffusion entlang der Hauptachsen symmetrisch zur Geometrie des Luftweges (blau) beschreiben.

In der Lunge ist die Diffusion aufgrund der zylinderförmigen Geometrie der Luftwege in verschiedenen Raumrichtungen nicht in gleichem Maße eingeschränkt. Man spricht von anisotroper Diffusion. In diesem Fall kann die Diffusion nicht mehr durch eine skalare Größe  $D$  dargestellt werden. Die eingeschränkte Diffusion wird erst durch einen  $3 \times 3$ -Tensor  $\overline{\overline{ADC}}_{3 \times 3}$  vollständig beschrieben und zwar unabhängig von der Orientierung der Luftwege gegenüber dem Laborsystem. Dieser Tensor ist symmetrisch und hat 6 unabhängige Komponenten [Basser 1994a]:

$$\overline{\overline{ADC}}_{3 \times 3} = \begin{pmatrix} ADC_{xx} & ADC_{xy} & ADC_{xz} \\ ADC_{xy} & ADC_{yy} & ADC_{yz} \\ ADC_{xz} & ADC_{yz} & ADC_{zz} \end{pmatrix}. \quad (33)$$

Wenn man diesen Tensor diagonalisiert, erhält man auf der Diagonale die Diffusionskoeffizienten entlang der Hauptachsen eines gegenüber dem Laborsystem verdrehten Koordinatensystems, welches die lokale Geometrie der Luftwege widerspiegelt (siehe Abbildung 8). Mit

Kenntnis des Diffusionstensors lässt sich der ADC in jeder beliebigen Richtung wie folgt berechnen[Skare 2000]:

$$ADC_{\vec{x}} = \vec{x}^T \overline{ADC}_{3 \times 3} \vec{x}. \quad (34)$$

Für alle Raumrichtungen ergibt sich so ein Ellipsoid (Abbildung 9), wobei die Länge der Hauptachsenabschnitte die Eigenwerte des Tensors sind und die Richtung der Hauptachsen durch die Eigenvektoren vorgegeben ist. Der ADC-Wert in einer beliebigen Richtung entspricht der Entfernung vom Ursprung zur Oberfläche des Ellipsoids in dieser Richtung.

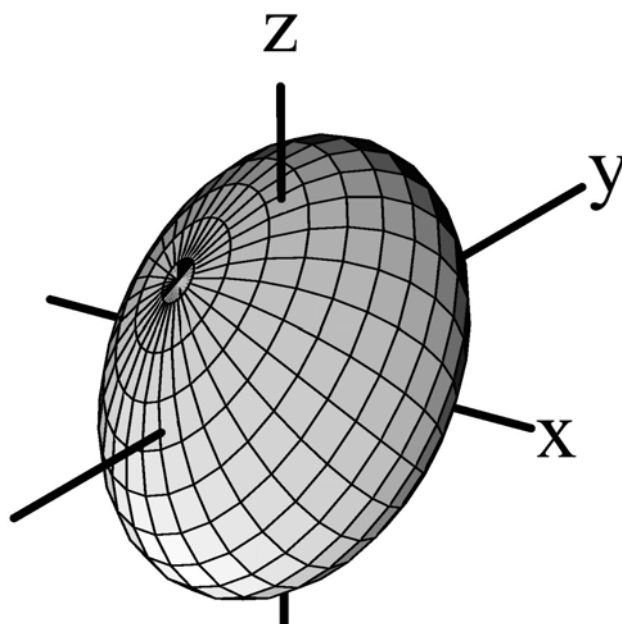


Abbildung 9: Ellipsoid-Darstellung des Diffusionstensors. Das Hauptachsensystem ist in diesem Beispiel gegenüber dem Laborsystem verdreht.

Zur Vermeidung von Verwechslungen sei bemerkt, dass dieses Ellipsoid nicht der Lösungsmenge  $\left\{ \vec{x} = (x_1, x_2, x_3)^T : \vec{x}^T \overline{ADC}_{3 \times 3} \vec{x} = 1 \right\}$  entspricht, die oft als Ellipsoiddarstellung einer Matrix in Lehrbüchern zu finden ist. Für ein solches Ellipsoid ergibt sich als Länge der Hauptachsenabschnitte  $a_i = 1/\sqrt{\lambda_i}$ , wobei  $\lambda_i$  die Eigenwerte des Tensors sind.

Im Kapitel 7 werden die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Tensormessungen ausführlich beschrieben.

### 2.5.3 Prinzip der Diffusionsmessung in der MRT

Das Prinzip der Diffusionsmessung in der MRT beruht darauf, dass man die  $^3\text{He}$ -Kerne entsprechend ihres Ortes markiert und diese Information nach einer kurzen Zeit wieder abfragt. Hat sich das Teilchen in dieser Zeit bewegt, so stimmt die abgefragte Information

nicht mit der Information am Ausgangspunkt überein und man erhält so einen messbaren Unterschied.

Man erreicht diese Markierung der Kerne mithilfe eines Magnetfeldgradienten, der zu einer absichtlich herbeigeführten Beschleunigung der Querrelaxation führt (siehe Gleichung 17). Die Geschwindigkeit, mit der die Spins rotieren, und die Phase, die sie dabei akkumulieren, hängen von der Position der Spins entlang der Achse des Gradienten ab. Der Magnetfeldgradient zur Diffusionsrichtung (auch Diffusionsrichtungsgradient genannt) besteht aus zwei Teilen, die so gewählt werden, dass für ortsfeste Teilchen die durch den ersten Teil des Gradienten hervorgerufene zusätzliche Dephasierung durch den zweiten Teil wieder rückgängig gemacht wird (man nennt diese beiden Teile kurz Dephasierer und Rephasierer, siehe Kapitel 2.1.2). Das erreicht man durch einen symmetrischen bipolaren Gradienten, wie er bei allen Messungen im Rahmen dieser Arbeit eingesetzt wurde (siehe Abbildung 10). Platziert werden diese Gradienten zur Diffusionsrichtung zwischen den Schichtselektionsgradienten und den Phasenkodiergradienten (siehe Abbildung 12), wobei jede der drei Raumrichtungen möglich ist. Die Richtung des Gradienten entspricht der Richtung, entlang der die Diffusion gemessen werden soll.

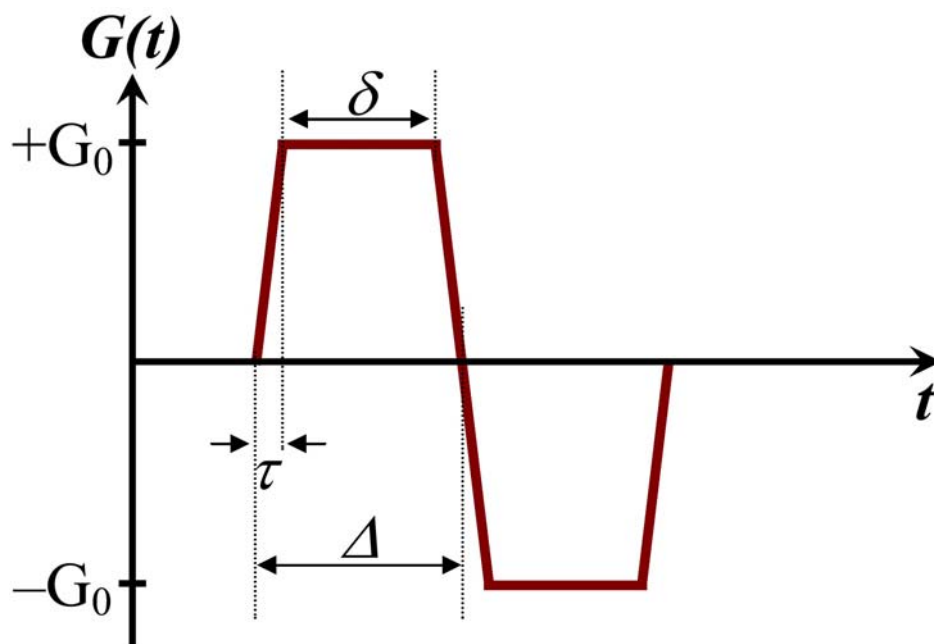


Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf des Gradienten zur Diffusionsrichtung. Die Anstiegs- bzw. Abstiegs-Zeit wird als  $\tau$  bezeichnet und die Plateau-Zeit als  $\delta$ . Der Abstand vom Beginn des ersten Gradienten bis zum Beginn des zweiten bezeichnet man als  $\Delta$ . Für den Fall, dass zwischen beiden Gradienten kein zeitlicher Abstand liegt, gilt:  $\Delta = \delta + 2\tau$ . Die Amplitude des Gradienten reicht von  $-G_0$  bis  $+G_0$ .

Ändern die Teilchen während der Dauer des Diffusionsrichtungsgradienten ihre Position, so macht der zweite Teil des Gradienten die Dephasierung des ersten Teils nicht genau rückgängig-

gig. Es bleibt am Ende eine Dephasierung übrig, die zu einer Signalabnahme führt, die sich mathematisch durch die folgende Gleichung beschreiben lässt:

$$S_{Diff} = S_0 \cdot \exp(-b \cdot D). \quad (35)$$

Dabei ist  $S_{Diff}$  die Signalintensität in einem Bild mit einem Gradienten zur Diffusionsrichtung und  $S_0$  die Signalintensität in einem sog. Referenzbild, das mit identischen Parametern, aber ohne Diffusionsrichtung (b-Wert:  $b_{Ref} = 0 \text{ s/cm}^2$ ) aufgenommen wurde (für eine ausführliche Betrachtung des Einflusses von Ortskodiergradienten auf die Diffusionsrichtung siehe Kapitel 5.6).  $D$  ist der Diffusionskoeffizient. Die Variable  $b$  ist der sog. b-Wert, ein Maß für die Stärke der Diffusionsrichtung. Er wird aus dem zeitlichen Verlauf der Gradientenstärke  $G(t)$  berechnen [Callaghan 1991]:

$$b = \gamma^2 \cdot \int_0^t \left( \int_0^{t'} G(t'') dt'' \right)^2 dt'. \quad (36)$$

Hier ist  $\gamma$  das gyromagnetische Verhältnis des signalgebenden Kerns.

Für den Fall von zwei Rechteckpulsen ( $\tau = 0 \text{ ms}$ ) mit der Amplitude  $G$ , der Dauer  $\delta$  und dem zeitlichen Abstand  $\Delta$  ergibt sich daraus die bekannte Stejskal-Tanner-Gleichung [Stejskal 1965]:

$$\ln(S_{Diff}/S_0) = -\gamma^2 D \delta^2 \left( \Delta - \frac{1}{3} \delta \right) G^2. \quad (37)$$

Um den Diffusionskoeffizienten zu berechnen, wird Gleichung 35 nach  $D$  aufgelöst:

$$D = \frac{\ln(S_0/S_{Diff})}{b}. \quad (38)$$

Die Gleichung 35 und der Ausdruck für den b-Wert in Gleichung 36 lassen sich nach Torrey [Torrey 1956] durch das Hinzufügen eines zusätzlichen Terms in den Bloch-Gleichungen [Bloch 1946a] herleiten. Die Diffusion und der Fluss werden hier repräsentiert als ein „Transport der Magnetisierung“. Die folgende Gleichung zeigt die x-Komponente der Magnetisierung der Bloch-Torrey-Gleichung [Haacke 1999]:

$$\frac{dM_x}{dt} = \gamma (M_y B_0 + M_z B_1 \sin[\omega t]) - \frac{M_x}{T_2} + \nabla \cdot \vec{D} \cdot \nabla M_x - \nabla \cdot \vec{v} M_x. \quad (39)$$

In Abbildung 10 ist der bipolare Gradient, der im Rahmen dieser Arbeit zur Diffusionsrichtung zumeist verwendet wurde, dargestellt. Diese Trapezform stellt die einfachste Art dar, einen solchen Gradienten zu realisieren. Die Formel in Gleichung 36 zur Berechnung des b-Wertes lässt sich für trapezförmige Gradienten vereinfachen zu [Bock 1997] (angepasst an die Bezeichnungen in Abbildung 10 und für den Fall  $\Delta = \delta + 2\tau$ ):



$$b = \gamma^2 \cdot G_0^2 \left( \frac{128}{3} \delta^3 + 48 \delta^2 \tau + \frac{46}{3} \delta \tau^2 + \frac{23}{15} \tau^3 \right). \quad (40)$$

Mit einem gyromagnetischen Verhältnis für  ${}^3\text{He}$  von  $\gamma_{{}^3\text{He}} = -20,38 \cdot 10^7 \text{ rad/T/s}$  [Harris 1996] ergibt sich für den im Rahmen der vorliegenden Arbeit verwendeten Gradienten mit einer Anstiegszeit von  $\tau = 300 \mu\text{s}$ , einer Plateau-Zeit von  $\delta = 1700 \mu\text{s}$  und einer Amplitude von  $G_0 = 12 \text{ mT/m}$  ein b-Wert von  $b = 3,890 \text{ s/cm}^2$ .

Mit diesem b-Wert erhält man die in Tabelle 2 aufgeführten Signalabnahmen nach Gleichung 35. Der im Rahmen dieser Arbeit bei Untersuchungen an Menschen und Tieren verwendete b-Wert ist relativ groß, wodurch die Messungen sensitiver für kleine Veränderungen des ADC-Wertes sind. Man erkennt aber auch, dass die Signalintensität im Diffusionsbild in den größeren Luftwegen, in denen die Diffusion fast frei ist, auf 3,5 % des Wertes aus dem Referenzbild abnimmt und damit in der Regel unter das Rauschniveau sinkt. So wird die Diffusion durch geeignete Wahl eines Schwellenwertes (siehe Kapitel 3.1.2) in den oberen Atemwegen nicht berücksichtigt und in den ADC-Parameterbildern nur der ADC-Wert im Lungengewebe dargestellt. An anderen Instituten wurden bei Lungenuntersuchungen an Menschen b-Werte im Bereich von  $0,4 \text{ s/cm}^2$  [Salerno 2002] bis  $7,9 \text{ s/cm}^2$  [Chen 1999a] eingesetzt, für spektroskopische Aufnahmen sogar Serien bis zu einem b-Wert von  $54 \text{ s/cm}^2$  [Shanbhag 2005].

Tabelle 2: Signalabnahme nach Gleichung 35 bei einem b-Wert von  $3,89 \text{ s/cm}^2$  für Lufträume unterschiedlicher Größe.

	Diffusionskoeffizient oder ADC [ $\text{cm}^2/\text{s}$ ]	$S_{\text{Diff}} / S_{\text{Ref}}$
Freie Diffusion von reinem ${}^3\text{He}$ bei 1 bar und $20 \text{ }^\circ\text{C}$ (z. B. in einer Glaszelle)	1,83	$0,08\% = \frac{1}{1235}$
Freie Diffusion von ${}^3\text{He}$ verdünnt in Luft (z. B. in der Luftröhre)	0,86	$3,52\% = \frac{1}{28,4}$
Eingeschränkte Diffusion in einer kranken Lunge	0,26	$36,4\% = \frac{1}{2,75}$
Eingeschränkte Diffusion in einer gesunden Lunge	0,17	$51,6\% = \frac{1}{1,94}$

Ein Bildbeispiel für eine Diffusionsmessung findet sich in Abbildung 11. Hier sind die diffusionsgewichtete Aufnahme und das dazugehörige Referenzbild zu sehen sowie das daraus berechnete ADC-Parameterbild.

Die Pulssequenz, die für die Aufnahme der diffusionsgewichteten Bilder im Rahmen der vorliegenden Arbeit verwendet wurde, ist in Abbildung 12 dargestellt. Der Gradient zur Diffusionswichtung ist hier exemplarisch in Phasenkodierrichtung eingezeichnet. Er kann je nach gewünschter Richtung der Diffusionswichtung ebenso in Schichtselektionsrichtung bzw. in Frequenzkodierrichtung eingefügt werden. Die Aufnahme des Referenzbildes erfolgte ohne diesen Gradienten aber mit ansonsten gleichen Parametern. Die Echo-Zeit, das ist die Zeit zwischen der Anregung (Mitte des Anregungspulses) und dem Zeitpunkt des Echos betrug:  $T_E = 10,7$  ms. Die Zeit zwischen zwei Anregungspulsen wird als Repetitions-Zeit bezeichnet und betrug  $T_R = 16,1$  ms. Die Aufnahmezeit (Acquisition Time,  $TA$ ) für 4 Bilder innerhalb einer Schicht betrug bei einer Akquisitionsmatrix von 64x128 Bildpunkten:

$$TA = \underbrace{4}_{\text{Bilder}} \cdot \underbrace{64}_{\text{Phasenkodierschritte } N_y} \cdot \underbrace{16,1 \text{ ms}}_{\text{Repetitions-Zeit } TE} = 4,1 \text{ s} \quad (41)$$

Auf den Schichtselektionsgradienten und den Frequenzkodiergradienten wird in Kapitel 5.6 genauer eingegangen. Eine detailliertere Betrachtung der einzelnen Elemente des Sequenzschemas findet sich in Kapitel 7.5.

Die Daten eines Phasenkodierschrittes werden zunächst für alle Bilder einer Schicht (Bilder mit verschiedenen Diffusionswichtungen und das dazugehörige Referenzbild) gemessen, bevor der nächste Phasenkodierschritt durchgeführt wird. Diese Aufnahmetechnik nennt man „interleaved“. Sie hat den Vorteil, dass Veränderungen während der Dauer der Aufnahme, wie die Abnahme der Magnetisierung (siehe Kapitel 2.3.3) oder die Abnahme des Lungenvolumens während der Atemanhaltephase aufgrund des Abtransports von Sauerstoff über das Blut (siehe Kapitel 5.3) nicht zu systematischen Fehlern bei der Berechnung der ADC-Parameterbilder führen. Bei herkömmlichen MR-Messungen werden im Gegensatz dazu in der Regel zunächst alle Phasenkodierschritte eines Bildes hintereinander gemessen, bevor die Aufnahme des nächsten Bildes beginnt.

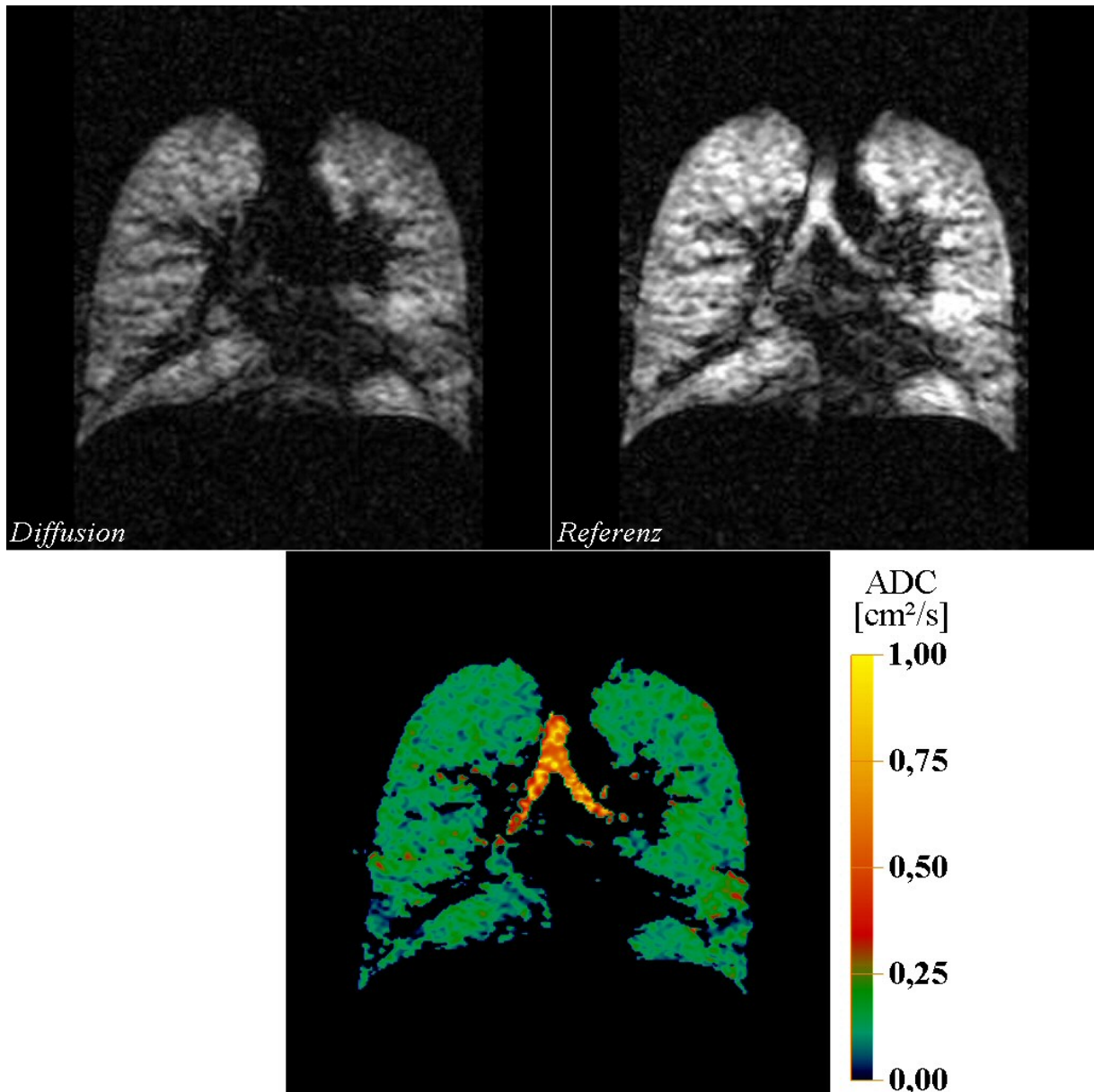


Abbildung 11: Beispiel für eine Diffusionsmessung an einem gesunden Probanden (männlich, 23 Jahre, 76 kg). Oben links ist die diffusionsgewichtete Aufnahme zu sehen und rechts die signalstärkere Referenzmessung. Das daraus resultierende ADC-Parameterbild ist unten abgebildet. Der Rauschschwellenwert (siehe Kapitel 3.1.2) wurde für dieses Beispiel im diffusionsgewichteten Bild auf 0 gesetzt (keine Rauschunterdrückung), damit die Luftröhre auch im Parameterbild zu sehen ist. Man erkennt aber in der diffusionsgewichteten Aufnahme, dass die Signalintensität im Bereich der Luftröhre vom Rauschen nicht mehr zu unterscheiden ist und der ADC-Wert daher unterschätzt wird, da das Rauschen zu einer Überschätzung der Signalintensität im Diffusionsbild führt (siehe Gleichung 38).

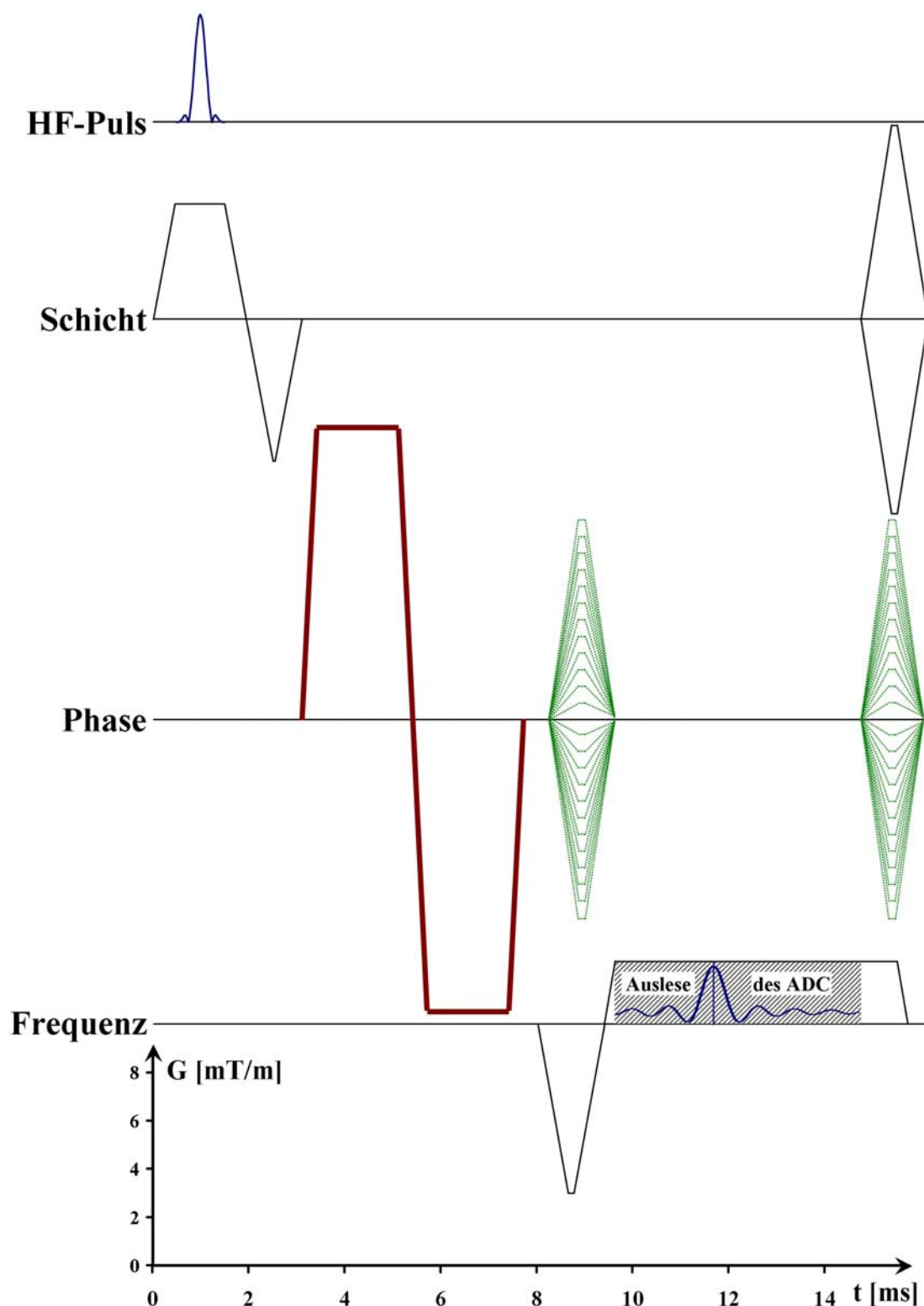


Abbildung 12: Sequenzschema zur Messung eines diffusionsgewichteten Bildes. Der Gradient zur Diffusionsgewichtung (dick rot) ist hier exemplarisch in Phasenkodierrichtung eingezeichnet. Die Höhe des HF-Pulses in der obersten Zeile wurde willkürlich gewählt. Der schraffierte Bereich unter dem Frequenzkodiergradienten entspricht der Zeit, in der der Analog-Digital-Wandler ausgelesen wird und der senkrechte Strich markiert den Zeitpunkt des Echos. Für die Phasenkodiergradienten sind nur 25 der  $N_y$  Zwischenschritte eingezeichnet. Die Amplitude des zweiten Phasenkodiergradienten am Ende der Sequenz hat ein umgekehrte Vorzeichen wie die des ersten und macht damit dessen Wirkung rückgängig, um bei einer langen  $T_2$ -Zeit eine Signalauslöschung in der Bildmitte zu verhindern [Crawley 1988, Epstein 1996]. Der hintere Gradient in Schichtselektionsrichtung ist ein sog. Spoilergradient, der abwechselnd eine positive und eine negative Amplitude hat und zur Zerstörung der unerwünschten verbleibenden Transversalmagnetisierung führt (vergleiche optimierte Sequenz in Abbildung 65).

#### ***2.5.4 Übersicht über die Ergebnisse von bisherigen Untersuchungen der Diffusionsmessung in der MRT***

Es sind bereits verschiedene Faktoren bekannt, die das Ergebnis der Diffusionsmessung beeinflussen und die beim Durchführen einer Untersuchung zu beachten sind. In diesem Kapitel werden kurz die Ergebnisse verschiedener Publikationen vorgestellt, die einige dieser Faktoren bereits untersucht haben. In Kapitel 5 werden dann die Ergebnisse der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Einflussfaktoren vorgestellt.

Die Größe der Alveolen variiert, je nachdem, wie der Patient im MR-Gerät gelagert wird. Zwischen der obersten und der untersten Körperregion konnte eine Abweichung von 20 % des mittleren ADC-Wertes festgestellt werden [Bink 2005, Fichele 2004]. Erklärt werden kann dieser Effekt damit, dass das Lungengewebe unter seinem eigenen Gewicht und dem Gewicht des Herzens zusammengedrückt wird. Darüber hinaus kann die in Kapitel 2.4.1 angesprochene Vergrößerung der Alveolen von den Lungenspitzen zur Lungenbasis in kranio-kaudaler Richtung (Kopf → Fuß) unabhängig von der Lagerung des Patienten gemessen werden [Fichele 2004].

Die Alveolargröße hängt auch von der Tiefe des Einatmens, dem Atemzugvolumen, ab. Je mehr eingeatmet wird, umso größer werden die Alveolen und damit nimmt auch der gemessene ADC-Wert zu. Bink und Mitarbeiter konnten bei gesunden Probanden in Expiration eine Abnahme des ADC-Wertes von 16 % gegenüber einer inspiratorischen Atemanhaltephase messen [Bink 2005].

Um zu überprüfen, ob die Methode sensitiv genug ist, und um Größenänderungen in der Lunge, wie sie bei emphysematischen Lungenerkrankungen auftreten, messen zu können, wurde eine Untersuchung des (panazinären) Lungenemphysems am Rattenmodell durchgeführt [Peces-Barba 2003]. Der ADC-Wert in den mit Elastase induzierten Lungenemphysemen war um 20 % höher als der ADC-Wert in gesunden Rattenlungen. Elastase ist ein Enzym welches das Protein Elastin zersetzt, das für die Elastizität und damit für eine intakte Gewebestruktur der Lunge verantwortlich ist. Weiterhin wurde eine positive Korrelation zwischen der am histologischen Schnitt bestimmten Größe der Gasräume in der Lunge und dem ADC-Wert gefunden.

Für den Einsatz in der klinischen Routine muss gezeigt werden, dass der ADC-Wert mit den Ergebnissen der bisher verwendeten Methoden (Kapitel 2.4.2) korreliert. Ley und Mitarbeiter [Ley 2004] konnten eine Korrelation des mittleren ADC-Wertes zur mittleren Lungendichte MLD und zum Emphysemindex EI, Parameter aus dem HRCT, nachweisen. Ferner konnte

eine Korrelation mit dem beim Lungenfunktionstest gemessenen maximalen Fluss MEF 75 % gezeigt werden.

Für in-vivo Anwendungen ist es zwar nicht von Bedeutung, aber bei Phantom-Versuchen muss beachtet werden, dass der Diffusionskoeffizient  $D$  proportional zur Wurzel aus der dritten Potenz der Temperatur  $T$  und umgekehrt proportional zum Druck  $p$  ist [Wilke 1955]:

$$D \propto \frac{T^{3/2}}{p}. \quad (42)$$

Wird Helium mit anderen Puffergasen  $PG_i$  gemischt, so hat die Art der Puffergase sowie deren Konzentration ebenfalls einen Einfluss auf den Diffusionskoeffizienten von  ${}^3\text{He}$   $D_{3\text{He}, \sum PG_i}$  [Mair 2002]:

$$\frac{1}{D_{3\text{He}, \sum PG_i}} = \frac{p_{3\text{He}}/p_{\text{ges}}}{D_{3\text{He}}} + \sum_i \frac{p_{PG_i}/p_{\text{ges}}}{D_{3\text{He}, PG_i(p_{3\text{He}} \rightarrow 0)}}. \quad (43)$$

Hierbei sind  $p_{3\text{He}}$  und  $p_{PG_i}$  die Partialdrücke von  ${}^3\text{He}$  und der einzelnen Puffergase  $PG_i$  und  $p_{\text{ges}}$  der Gesamtdruck des Gasgemisches. Unendlich verdünnt ( $p_{3\text{He}} \rightarrow 0$ ) im Puffergas  $PG_i$  hat  ${}^3\text{He}$  einen Diffusionskoeffizienten von  $D_{3\text{He}, PG_i(p_{3\text{He}} \rightarrow 0)}$ . Der Diffusionskoeffizient von reinem  ${}^3\text{He}$  ist  $D_{3\text{He}}$ .

Um die Ergebnisse der Messungen an Glaszellen einschätzen zu können, sollen hier auch die in der Literatur angegebenen Werte für den Diffusionskoeffizienten von reinem  ${}^3\text{He}$  kurz vorgestellt werden. Von Barbé et al. [Barbé 1974] wurde der Wert bei einem Druck von  $p = 1$  torr und einer Temperatur von  $T = 300$  K bestimmt als  $D^{\text{Barbé}} = (1440 \pm 80)$  cm<sup>2</sup>/s. Dazu wurde die Diffusionszeit von  ${}^3\text{He}$ -Atomen in einer 5,8 cm großen Zelle nach Anregung durch einen Anregungspuls gemessen. Eine weitere Messung des Diffusionskoeffizienten von  ${}^3\text{He}$  wurde von Bock et al. [Bock 1997] durchgeführt. Dabei wurde der Diffusionskoeffizient aus der Signalabnahme in MR-Bildern bei 6 verschiedenen Echo-Zeiten berechnet. Eine Anpassung an die Messwerte führt bei 293 K und 1 bar zu einem Wert von  $D^{\text{Bock}} = (1,8 \pm 0,2)$  cm<sup>2</sup>/s. Dies ist eine sehr gute Übereinstimmung mit dem an gleicher Stelle aus dem Diffusionskoeffizienten von  ${}^4\text{He}$ ,  $D_{4\text{He}} = 1,585$  cm<sup>2</sup>/s bei 20°C und 1 bar [D'Anz 1967] über das Massenverhältnis berechneten Wert für das Isotop  ${}^3\text{He}$ :

$$D_{3\text{He}} = \sqrt{\frac{m_{4\text{He}}}{m_{3\text{He}}}} \cdot D_{4\text{He}} = 1,826 \text{ cm}^2/\text{s}. \quad (44)$$

Die Masse von  ${}^4\text{He}$  beträgt  $m_{4\text{He}} = 4,003$  u und die von  ${}^3\text{He}$  ist  $m_{3\text{He}} = 3,016$  u. Die Stöße der Teilchen untereinander haben einen Einfluss auf die Diffusion. Da der Wirkungsquerschnitt

für einen solchen Stoß in erster Linie von der Konfiguration der Elektronenhülle abhängt, kann davon ausgegangen werden, dass für Isotope die Diffusionskoeffizienten über die Wurzel aus dem Verhältnis der Massen, wie in Gleichung 44, umgerechnet werden können.

Eine weitere Möglichkeit, den Diffusionskoeffizienten zu berechnen, ist die Methode nach Chapman und Enskog [Hirschfelder 1954, Poling 2001]. Hierbei wird als intermolekulare Wechselwirkung das Lennard-Jones Potential angenommen und der Diffusionskoeffizient mithilfe des Kollisionsintegrals berechnet. Diese Berechnung wurde von Chen et al. [Chen 1999a] durchgeführt. Unter den Bedingungen in der Lunge ( $T = 310 \text{ K}$ ,  $p = 1013 \text{ mbar}$ ) erhalten Chen et al. einen Wert für die freie Diffusion von reinem  $^3\text{He}$  von  $D^{\text{Chen}} = 2,05 \text{ cm}^2/\text{s}$ . In Tabelle 3 sind diese drei Ergebnisse inklusive ihrer Fehler mithilfe von Gleichung 42 auf Raumtemperatur  $T_{\text{Raum}} = 293 \text{ K}$  und Normaldruck  $p_{\text{Normal}} = 1013 \text{ mbar}$  umgerechnet worden. Man erkennt, dass die Werte innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmen. Als Vergleichswert wird im Folgenden immer der Wert von Barbé et al. angegeben, da dieser auch sehr genau mit dem Mittelwert aus allen drei Messungen übereinstimmt.

Tabelle 3: Literaturwerte des Diffusionskoeffizienten von  $^3\text{He}$  bestimmt nach unterschiedlichen Methoden. Die Werte wurden auf Standardbedingungen ( $T_{\text{Raum}} = 293 \text{ K}$  und  $p_{\text{Normal}} = 1013 \text{ mbar}$ ) umgerechnet.

Referenz	$D \text{ [cm}^2/\text{s]}$
[Barbé 1974]	$1,83 \pm 0,10$
[Bock 1997]	$1,78 \pm 0,20$
[Chen 1999a]	1,88

In der Lunge wird der Diffusionskoeffizient von  $^3\text{He}$  gemischt mit Luft für uneingeschränkte Diffusion angegeben mit  $D^3_{\text{He} \rightarrow \text{Luft}} = 0,86 \text{ cm}^2/\text{s}$  [Chen 1999a]. Mehr über den Einfluss der Gaszusammensetzung auf den Diffusionskoeffizienten findet man in Kapitel 5.3.

Wie sich die Dimension der Luftwege auf den Diffusionskoeffizienten bei eingeschränkter Diffusion auswirkt, kann theoretisch berechnet werden. Dazu hat Neumann et al. [Neumann 1974] ein Modell auf der Basis rechteckförmiger Diffusionswichtungsgradienten entwickelt welches von Yablonskiy et al. [Yablonskiy 2002] auf trapezförmige Gradienten mit endlichen Anstiegs- und Abstiegszeiten erweitert wurde. Dabei wird der Luftraum als ein runder unendlich langer Zylinder angenähert. Die Ergebnisse der theoretischen Berechnungen sind in Abbildung 13 dargestellt. Diese Ergebnisse wurden an Glaskapillaren überprüft (siehe dazu

Kapitel 5.12). Nach dem Modell würde man in einem Zylinder mit einem Durchmesser von  $600\ \mu\text{m}$  – was etwa dem menschlichen Azinus entspricht (siehe Tabelle 1) – bei den im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Diffusionswichtungsgradienten (siehe Abbildung 10 und Gleichung 40 f.) senkrecht zur Längsrichtung einen ADC-Wert von  $ADC_{Azinus} = 0,033\ \text{cm}^2/\text{s}$  messen und in einer Alveole bei einem Durchmesser von  $250\ \mu\text{m}$  nur  $ADC_{Alveole} = 0,001\ \text{cm}^2/\text{s}$ . Diese Werte liegen etwa um einen Faktor 5 bzw. 130 unterhalb von dem, was man in einer gesunden Lunge misst:  $ADC_{Lunge} = 0,17\ \text{cm}^2/\text{s}$  (siehe Kapitel 6.3). Dies kann damit erklärt werden, dass sich im MR-Bild innerhalb eines Volumenelementes eine Vielzahl unterschiedlich orientierter Luftwege befindet. Die Diffusionswichtung in einer Richtung stellt daher eine Mittelung über alle Zustände zwischen maximal eingeschränkter Diffusion (senkrecht zum Luftweg) und fast freier Diffusion (parallel zum Luftweg) dar. Eine genauere Berechnung des ADC-Wertes, der in diesem Fall theoretisch zu erwarten ist, findet sich in Kapitel 5.12.

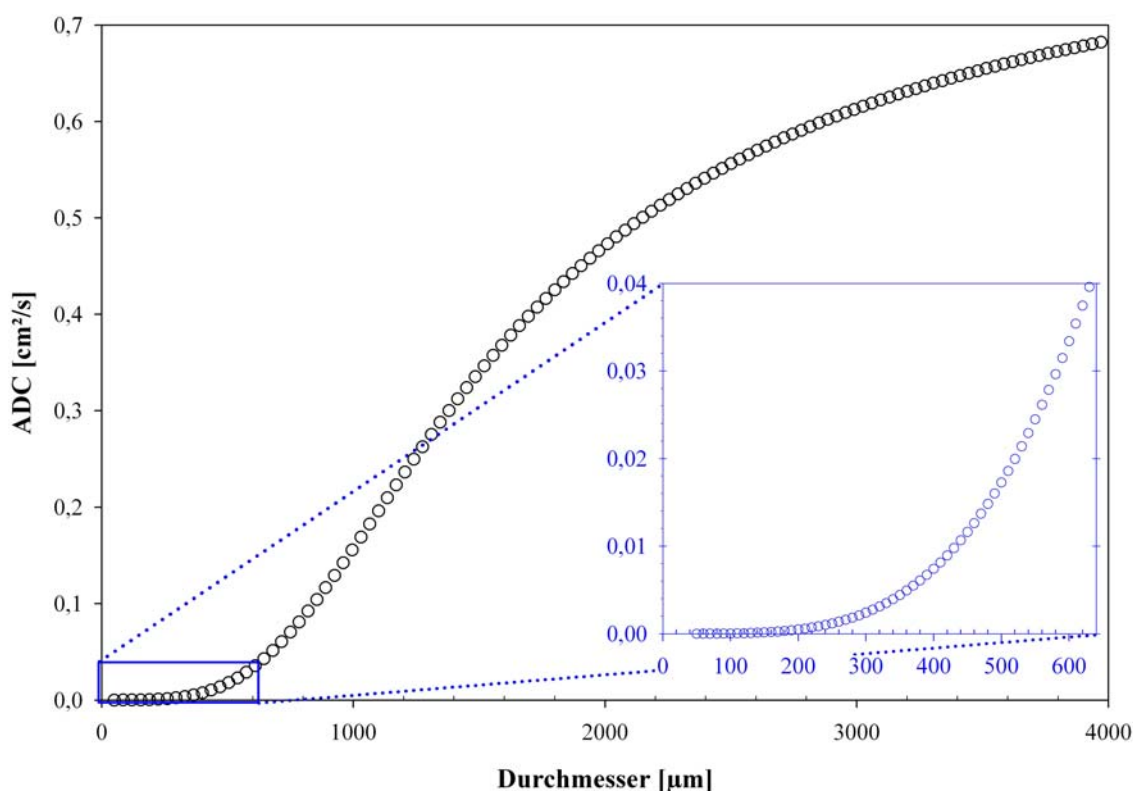


Abbildung 13: Abhängigkeit des ADC-Wertes von vom Durchmesser eines zylinderförmigen Luftraumes. Die ADC-Werte wurden nach Yablonskiy et al. [Yablonskiy 2002] berechnet. Dabei hatte der Diffusionswichtungsgradient die in Abbildung 10 dargestellte Form mit einer Amplitude von  $G_{\max} = 12\ \text{mT/m}$ , einer Anstiegs- bzw. Abstiegszeit von  $\tau = 0,3\ \text{ms}$  und einer Plateau-Zeit von  $\delta = 1,7\ \text{ms}$ . Dies entsprach einem  $b$ -Wert von  $b = 3,89\ \text{s/cm}^2$  (siehe Gleichung 40). Als Diffusionskoeffizient der freien Diffusion wurde  $0,86\ \text{cm}^2/\text{s}$  [Chen 1999a] verwendet.

Es ist eine interessante Beobachtung, dass die Signalabnahme bei einer Diffusionswichtung von  $b = 3,89\ \text{s/cm}^2$  und einer Dauer des Gradienten von insgesamt  $4,3\ \text{ms}$  in Luftwegen mit



kleinerem Durchmesser (z. B. den Alveolen: 200  $\mu\text{m}$  – 300  $\mu\text{m}$ ) nur 0,2 % bis 1 % beträgt. Diese theoretischen Überlegungen zeigen, dass die ADC-Messung kaum sensitiv wäre für Größenänderungen im Bereich unter 350  $\mu\text{m}$ , wie man in dem vergrößerten Ausschnitt in Abbildung 13 erkennt. Hauptursache für die Signalabnahme wäre demnach die Diffusion in den größeren Lufträumen.

## 2.6 Rauschen in MR-Bildern

Bei der quantitativen Auswertung von MR-Bildern muss beachtet werden, dass die Werte der Signalintensitäten durch Rauschen systematisch verfälscht sein können. In diesem Kapitel werden verschiedene Ursachen vorgestellt, die zu Rauschen in MR-Bildern führen. Es werden die mathematischen Eigenschaften des Rauschens beschrieben, aus denen drei Methoden hergeleitet werden, mit denen das Rauschen aus den Magnitudenwerten der MR-Bilder quantitativ bestimmt werden kann. Es folgt ein Abschnitt über die Korrektur der verzerrten Signalintensitätswerte in dem zwei unterschiedliche Methoden vorgestellt und ihre Vor- und Nachteile diskutiert werden.

Eine Beschreibung der Eigenschaften des Rauschens in MR-Bildern findet sich auch in der Diplomarbeit von Bibiana Moreno Navarro [Moreno Navarro 2004].

### 2.6.1 *Physikalische Ursachen des Rauschens*

Zunächst muss man zwischen wirklichem Rauschen, dessen Ursachen in diesem Abschnitt beschrieben werden und anderen Einflüssen, die zu einer Veränderung der Signalintensität im Bild führen, unterscheiden [Pruessmann 2005b]. Sog. Bild-Artefakte, wie sie z. B. bei einer Übersteuerung des Analog-Digital-Wandlers oder bei einer Bewegung des Patienten auftreten oder Störsignale von anderen Geräten, die von der Empfängerspule aufgefangen werden, haben nicht die im Folgenden beschriebenen Eigenschaften des thermischen Rauschens. Dieses entsteht in unterschiedlichem Maße in jeder der Komponenten, die das Signal auf dem Weg von der untersuchten Probe (z. B. einem Patienten oder einem Phantom) über die Empfängerspule, die Elektronik bis zum Abspeichern der digitalisierten Werte durch den Analog-Digital-Wandler durchläuft.

Die theoretischen Überlegungen zum Rauschen gehen davon aus, dass die dominierende Quelle thermisches Rauschen ist, welches in der Probe, den Leiterbahnen der Spule und dem Vorverstärker entsteht [Grage 2003]. Aber auch die thermische Bewegung von Ionen und polaren Molekülen in der Umgebung der Empfängerspule außerhalb der Probe kann zum

Rauschen beitragen. Dies spielt jedoch erst bei sehr hohen Magnetfeldern eine Rolle [Pruessmann 2005a, Pruessmann 2005b] und braucht bei der hier verwendeten Feldstärke von 1,5 T i. allg. nicht berücksichtigt zu werden. Ebenso wie der Rauschbeitrag der übrigen Elektronik, der gegenüber den oben erwähnten Ursachen vernachlässigbar ist [Grage 2003].

Bei thermischem Rauschen handelt es sich um sog. Weißes Rauschen, d. h., alle Frequenzen treten mit der gleichen Wahrscheinlichkeit auf. Man bezeichnet diese Form des Rauschens auch als „Johnson Noise“ [Skare 2000].

Weiterhin geht man davon aus, dass die folgenden Annahmen erfüllt sind:

- Das Rauschen in den beiden Kanälen hinter dem Quadraturdetektor (siehe Kapitel 2.1.2) ist gegenseitig unkorreliert
- Jeder Kanal korreliert nicht mit sich selbst
- Beide Kanäle haben die gleiche Varianz
- Die Amplitude des Rauschens ist gaußverteilt mit Mittelwert 0 [Grage 2003]

### ***2.6.2 Mathematische Beschreibung des Rauschens und Methoden zur quantitativen Bestimmung aus den MR-Bildern***

Aus diesen Vorüberlegungen lässt sich herleiten, dass die Stärke des Rauschens nach dem Abspeichern durch den Analog-Digital-Wandler alleine durch die Standardabweichung  $\sigma$  der Gauß-Kurve vollständig beschrieben wird.

Die inverse Fourier-Transformation, die nach dem Digitalisieren durchgeführt wird, um die Verteilung der Magnetisierung im Ortsraum zu erhalten, ändert an der Form und der Breite dieser Verteilung nichts. Dargestellt wird diese Verteilung dann i. d. R. als Magnitudenbild, d. h. man berechnet aus dem Realteil (Index  $R$ ) und Imaginärteil (Index  $I$ ) den Absolutbetrag  $M$ . Betrachtet man die Berechnung dieses Betrages aus dem Rauschbeitrag  $N$  und dem von der Probe stammenden Signal  $S = \sqrt{S_R^2 + S_I^2}$  :

$$M_{\text{Pixel}} = \sqrt{(S_R + N_R)^2 + (S_I + N_I)^2}, \quad (45)$$

so erkennt man, dass das Rauschen immer zu einer Erhöhung der Magnitude führt und somit eine systematische Verzerrung der dargestellten Signalintensität zur Folge hat.

Bei der nicht linearen Berechnung des Absolutbetrages in Gleichung 45 geht die Gauß-Verteilung des Rauschens für eine Region im MR-Bild ohne Signal von der Probe ( $S = 0$ ) über in eine Rayleigh-Verteilung [Gudbjartsson 1995]:

$$V_{\text{Rayleigh}}(M; \sigma) = \frac{M}{\sigma^2} \cdot \exp\left(-\frac{M^2}{2\sigma^2}\right). \quad (46)$$

Diese Verteilung stellt den Spezialfall dar, in dem die Signalintensität von der Probe  $S$  null ist und nur Rauschen vorliegt. Für den allgemeinen Fall, in dem das Rauschen mit dem tatsächlichen Signal  $S$  überlagert ist, wird die Verteilung durch eine Rice-Verteilung beschrieben [Gudbjartsson 1995]:

$$V_{\text{Rice}}(M; S, \sigma) = \frac{M}{\sigma^2} \cdot \exp\left(-\frac{M^2 + S^2}{2\sigma^2}\right) \cdot I_0\left(\frac{S \cdot M}{\sigma^2}\right). \quad (47)$$

Hier ist  $I_0$  die modifizierte Besselfunktion 0-ter Ordnung. Für große Signalintensitäten geht diese Verteilung über in eine Gauß-Kurve mit Mittelwert  $\sqrt{S^2 + \sigma^2}$ :

$$V_{\text{Rice}, S \gg \sigma}(M) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp\left(-\frac{(M - \sqrt{S^2 + \sigma^2})^2}{2\sigma^2}\right). \quad (48)$$

Die Werte im Magnitudenbild weichen jedoch bei kleinen Signal-Rausch-Verhältnissen ( $S/\sigma < 5$ ) erheblich von einer Gauß-Verteilung ab (siehe Abbildung 14).

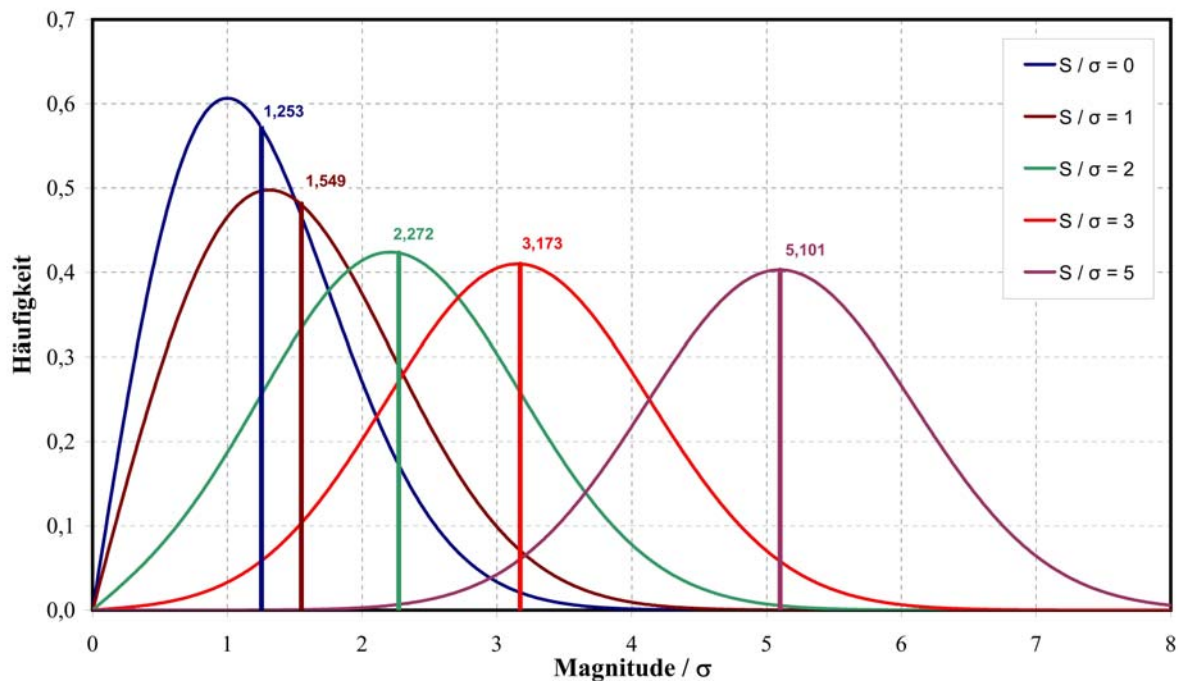


Abbildung 14: Rice-Verteilungen für verschiedene Signal-Rausch-Verhältnisse  $S/\sigma$ . Der senkrechte Strich markiert jeweils den Mittelwert der Verteilung. Man erkennt, dass für Signal-Rausch-Verhältnisse  $\geq 5$  die Verteilung näherungsweise einer Gaußkurve entspricht und der mittlere Wert im Magnitudenbild  $\langle M \rangle$  nur noch geringfügig von der tatsächlichen Signalintensität  $S$  abweicht.

Es existieren drei Methoden, um die Standardabweichung des Rauschens in den Rohdaten  $\sigma$  aus den Werten im Magnitudenbild  $M$  zu bestimmen, die im Folgenden vorgestellt werden.

### 2.6.2.1 Mittelwert-Methode zur Bestimmung des Rauschens

Wenn man in einer Region des Magnitudenbildes, in der keine Signalintensität von der Probe gemessen wurde ( $S = 0$ ), sondern nur Rauschen vorliegt (Rauschregion), den Mittelwert  $\langle M_0 \rangle$  der Verteilung aus Gleichung 46 berechnet, kommt man auf folgenden Zusammenhang [Gudbjartsson 1995]:

$$\begin{aligned} \langle M_0 \rangle &= \int_0^\infty M \cdot \frac{M}{\sigma^2} \exp\left(-\frac{M^2}{2\sigma^2}\right) dM = \frac{1}{\sigma^2} \cdot \frac{\sqrt{\pi}}{4 \cdot \left(1/\sqrt{2\sigma^2}\right)^3} = \frac{\sqrt{\pi}}{\sqrt{2}} \cdot \sigma \\ \Rightarrow \sigma &= \langle M_0 \rangle \cdot \underbrace{\sqrt{\frac{2}{\pi}}}_{=1/1,2533} \end{aligned} \quad (49)$$

Die Lösung des Integrals stammt aus Bronstein et al. [Bronstein 1993]. Der Wert von  $1/1,2533$  (vergleiche Mittelwert in Abbildung 14 für  $S/\sigma = 0$ ) wird hier angegeben, da er in der Literatur oft zu finden ist, meist jedoch ohne eine Herleitung. Das gleiche Ergebnis erhält man, wenn man den Mittelwert für  $M_0$  nach Gleichung 45 berechnet und für das Rauschen in beiden Kanälen jeweils eine Gaußverteilung einsetzt.

Diese Methode hat den Vorteil, dass sie mathematisch sehr einfach und schnell durchgeführt werden kann, da die meisten in der Medizin verbreiteten Bildbetrachtungsprogramme die Möglichkeit bieten, den Mittelwert in einer Region zu berechnen.

Durch einfache Simulationen mit gaußverteilten Zufallszahlen konnte gezeigt werden, dass diese Methode bei steigender Anzahl an Bildpunkten schneller zu einem stabilen Ergebnis führte als die folgende Methode über die Standardabweichung [Moreno Navarro 2004]. Außerdem führte sie bei gleicher Anzahl an Bildpunkten im Mittel zu geringeren Abweichungen.

### 2.6.2.2 Standardabweichungs-Methode zur Bestimmung des Rauschens

Wie bei der Mittelwert-Methode lässt sich ebenso ein Zusammenhang für die Standardabweichung des Absolutbetrages in einer Rauschregion ( $S = 0$ ) im Magnitudenbild  $\sigma_M$  und der Standardabweichung des Rauschens in den Rohdaten  $\sigma$  herleiten:

$$\begin{aligned} \sigma_M^2 &= \underbrace{\langle M_0^2 \rangle}_{=2\sigma^2} - \underbrace{\langle M_0 \rangle^2}_{=\pi/2\sigma^2} \\ \Rightarrow \sigma &= \sigma_M \cdot \frac{1}{\underbrace{\sqrt{2-\pi/2}}_{=1/0,6551}} \end{aligned} \quad (50)$$

Dabei wurden die in Gleichung 49 und Gleichung 51 hergeleiteten Beziehungen verwendet.

Diese Methode zeigte in Simulationen jedoch oft eine größere Abweichung von der tatsächlichen Standardabweichung als die Methode über den Mittelwert.

### 2.6.2.3 Quadratsummen-Methode zur Bestimmung des Rauschens

Aus Gleichung 45 lässt sich für eine Rauschregion ( $S = 0$ ) ein Zusammenhang zwischen der Standardabweichung in den Rohdaten  $\sigma$  und dem Mittelwert der quadrierten Magnituden  $\langle M_0^2 \rangle$  im MR-Bild herleiten [Henkelman 1985, Miller 1993]:

$$\begin{aligned} \langle M_0^2 \rangle &= \langle N_R^2 + N_I^2 \rangle = \underbrace{\langle N_R^2 \rangle}_{=\sigma^2} + \underbrace{\langle N_I^2 \rangle}_{=\sigma^2} \\ \Rightarrow \sigma &= \sqrt{\frac{\langle M_0^2 \rangle}{2}} \end{aligned} \quad (51)$$

Hierfür wurde ausgenutzt, dass das Rauschen gaußverteilt mit Mittelwert  $\langle N_R \rangle = \langle N_I \rangle = 0$  und damit die Standardabweichung  $\sigma^2 = \langle N_R^2 \rangle = \langle N_I^2 \rangle$  ist. Außerdem wurde die Bedingung ausgenutzt, dass das Rauschen in beiden Kanälen unkorreliert ist.

Diese Berechnung entspricht der Maximum-Likelihood-Schätzung der Standardabweichung in den Rohdaten [Sijbers 2004] und wird von Sijbers et al. [Sijbers 1999] empfohlen, um den Wert für gesuchte Parameter zu bestimmen. Über die Maximum-Likelihood-Schätzung ist bekannt, dass sie asymptotisch unverzerrt ist und somit die in der Statistik geforderte Voraussetzung erfüllt, dass die Streuung des Schätzwertes für unendlich große Stichproben verschwindet (Konsistenz) [Brandt 1992].

Da die meisten Bildverarbeitungsprogramme nicht die Funktionalität bieten, den Mittelwert der quadrierten Signalintensitäten zu berechnen, ist die Berechnung nur in einem speziellen Auswerteprogramm möglich, wie es in Kapitel 4 vorgestellt wird.

Bei Simulationen erzielt man mit dieser Methode ein ähnlich gutes Ergebnis wie mit der oben beschriebenen Mittelwert-Methode. Der Empfehlung von Sijbers et al. folgend wird diese Methode in der vorliegenden Arbeit zur Bestimmung des Rauschens verwendet.

### 2.6.3 Korrektur der Signalintensitäten

Nachdem im vorherigen Abschnitt die Methoden zur Bestimmung des Rauschens vorgestellt wurden ist die Korrektur der Werte im Magnitudenbild Thema dieses Abschnitts. Es werden zwei unterschiedliche Methoden zur Korrektur bei niedrigem Signal-Rausch-Verhältnis

vorgestellt und miteinander verglichen. Um sie besser unterscheiden zu können, werden sie jeweils nach dem Autor benannt, von dem sie veröffentlicht wurden.

### 2.6.3.1 Methode nach Miller

Die Korrektur der Magnitudenwerte, die unabhängig voneinander von Miller et al. [Miller 1993] und McGibney et al. [McGibney 1993] vorgeschlagen wurde, leitet sich von dem Zusammenhang ab, den man erhält, wenn man den Mittelwert der quadrierten Magnitude  $\langle M^2 \rangle$  über eine Region nach Gleichung 45 bestimmt und berücksichtigt, dass die Rauschbeiträge  $N_R$  und  $N_I$  gaußverteilt mit Mittelwert 0 und der im vorherigen Abschnitt bestimmten Standardabweichung  $\sigma$  sind:

$$\begin{aligned} \langle M^2 \rangle &= \langle S^2 \rangle + 2\sigma^2 \\ \rightarrow S_{Korr, Miller}^{ROI} &= \sqrt{\langle S_{Korr}^2 \rangle} = \sqrt{\langle M^2 - 2\sigma^2 \rangle}. \end{aligned} \quad (52)$$

Danach lässt sich die mittlere korrigierte Signalintensität einer Region (Region of Interest, ROI) berechnen [Miller 1993]. Bei Regionen mit homogener Signalintensität führt diese Methode bei kleinen Signal-Rausch-Verhältnissen ( $S/\sigma \leq 2$ ) zu genaueren Korrekturen als die im nächsten Abschnitt beschriebene Methode nach Gudbjartsson. Wenn die Region jedoch eine inhomogene Verteilung von Signalintensitäten aufweist, führt diese Korrekturmethode, im Gegensatz zu dem, was Miller et al. beobachtet aber nicht nachgeprüft haben, zu einem falschen Ergebnis. McGibney et al. sprechen sogar von einem Vorteil dieser Methode bei nicht uniformer Signalintensitätsverteilung gegenüber der zuvor von Henkelman et al. [Henkelman 1985] vorgeschlagenen Methode, die Signalintensitäten mithilfe einer Nachschlage-Tabelle zu korrigieren. Anhand einer einfachen Simulation lässt sich jedoch für kleine Signal-Rausch-Verhältnisse zeigen, dass diese Methode zu einem verfälschten Ergebnis führt. Die getrennte Korrektur zweier Regionen mit jeweils 10.000 Bildpunkten und einer tatsächlichen Signalintensität von 2 bzw. 6 führt bei einer Standardabweichung des Rauschens von  $\sigma = 1$  zu einer korrigierten Signalintensität von 2,006 bzw. 6,006. Werden beide Regionen zusammengefasst, dann erhält man nach der Korrektur einen Wert von 4,48 anstelle von 4,0. Dieser korrigierte Wert weicht sogar mehr vom tatsächlichen Wert ab als der unkorrigierte Wert von 4,18. Die „Korrektur“ führt hier also zu einer Verschlechterung der Abschätzung der Signalintensität. Da Signalintensitäten in realen Bildern nicht genau zwei Werte annehmen, sondern eher kontinuierlich verteilt sind, ist die Abweichung der korrigierten Signalintensität nicht so gravierend wie in dem genannten Beispiel. Ob jedoch die

Korrektur zu einer genaueren Abschätzung der Signalintensität führt, hängt von der Form der Verteilung ab.

Um eine Region mit inhomogen verteilten Signalintensitäten besser zu korrigieren, kann man die Korrekturmethode auch bildpunktweise anwenden, wobei der Term unter der Wurzel in Gleichung 52 für den Fall, dass er negativ wird, auf 0 gesetzt wird [Sijbers 1998]:

$$S_{Korr, Miller}^{Pixel} = \begin{cases} 0 & ; \text{für } M^2 < 2\sigma^2 \\ \sqrt{M^2 - 2\sigma^2} & ; \text{für } M^2 \geq 2\sigma^2 \end{cases} \quad (53)$$

Dies führt für das oben erwähnte Beispiel zu einem genaueren Wert von 3,80. Aber auch dieser Wert weicht immer noch 5 % vom wahren Wert ab und damit mehr als der unkorrigierte Wert.

Aus diesen Gründen wird die Korrektur nach Miller in dem in Kapitel 4 beschriebenen Auswerteprogramm nicht verwendet.

### 2.6.3.2 Methode nach Gudbjartsson

Um die Verzerrung durch das Rauschen zu vermindern, schlagen Gudbjartsson et al. [Gudbjartsson 1995] folgendes Verfahren vor:

$$S_{Korr, Gudb.}^{Pixel} = \sqrt{|M^2 - \sigma^2|}. \quad (54)$$

Diese Methode hat den Vorteil, dass sie auf einzelne Bildpunkte angewendet werden kann. Damit ist es möglich, Parameterbilder mit korrigierten Signalintensitäten zu berechnen. Außerdem ist so auch eine genauere Korrektur von Regionen mit inhomogener Signalverteilung möglich. Für das Beispiel aus dem vorherigen Abschnitt ergab die Korrektur nach Gudbjartsson einen Wert für die korrigierte Signalintensität von 4,02, der nur noch 0,5 % vom wahren Wert abweicht. Bei homogenen Regionen weicht der Mittelwert der korrigierten Signalintensitäten ab einem Signal-Rausch-Verhältnis von  $S/\sigma \geq 2$  weniger als 2 % von dem tatsächlichen Mittelwert ab.

Die nach dieser Methode korrigierten Signalintensitäten sind – wie die unkorrigierten und die nach Miller korrigierten Werte – unsymmetrisch verteilt. Die Wahrscheinlichkeitsverteilung  $V_{Korr, Gudb.}$  der korrigierten Signalintensität  $S_{Korr, Gudb.}^{Pixel}$  lautet [Gudbjartsson 1995]:

$$V_{Korr, Gu db.} (S_{Korr, Gu db.}^{Pixel}) = \begin{cases} \frac{S_{Korr, Gu db.}^{Pixel} \cdot V_{Rice}(M_+; S, \sigma)}{M_+} + \frac{S_{Korr, Gu db.}^{Pixel} \cdot V_{Rice}(M_-; S, \sigma)}{M_-} & \text{für } S_{Korr, Gu db.}^{Pixel} < \sigma \\ \frac{S_{Korr, Gu db.}^{Pixel} \cdot V_{Rice}(M_+; S, \sigma)}{M_+} & \text{für } S_{Korr, Gu db.}^{Pixel} \geq \sigma \end{cases} \quad (55)$$

mit  $M_+ = \sqrt{\sigma^2 + S_{Korr, Gu db.}^{Pixel}{}^2}$  und  $M_- = \sqrt{\sigma^2 - S_{Korr, Gu db.}^{Pixel}{}^2}$

Diese Verteilung ist für eine Signal-Rauschverhältnis von 2 und von 5 in Abbildung 15 dargestellt.

Die offensichtlich unsymmetrische Verteilung im Falle von  $S/\sigma = 2$  ist problematisch, wenn zur Bestimmung von Parametern (wie z. B. der Relaxationszeit oder des Diffusionskoeffizienten) bei der quantitativen Auswertung von MR-Aufnahmen Anpassungs-Algorithmen verwendet werden. Eine der gebräuchlichsten Methoden ist die Minimierung der Summe der quadratischen Abweichungen (Methode der kleinsten Quadrate, least squares method). Diese setzt, wie die meisten anderen Verfahren auch, gaußverteiltes Rauschen bei den gemessenen Werten voraus. Die Verteilung der korrigierten Signalintensitäten nähert sich aber erst für große Signal-Rausch-Verhältnisse einer Gauß-Verteilung an.

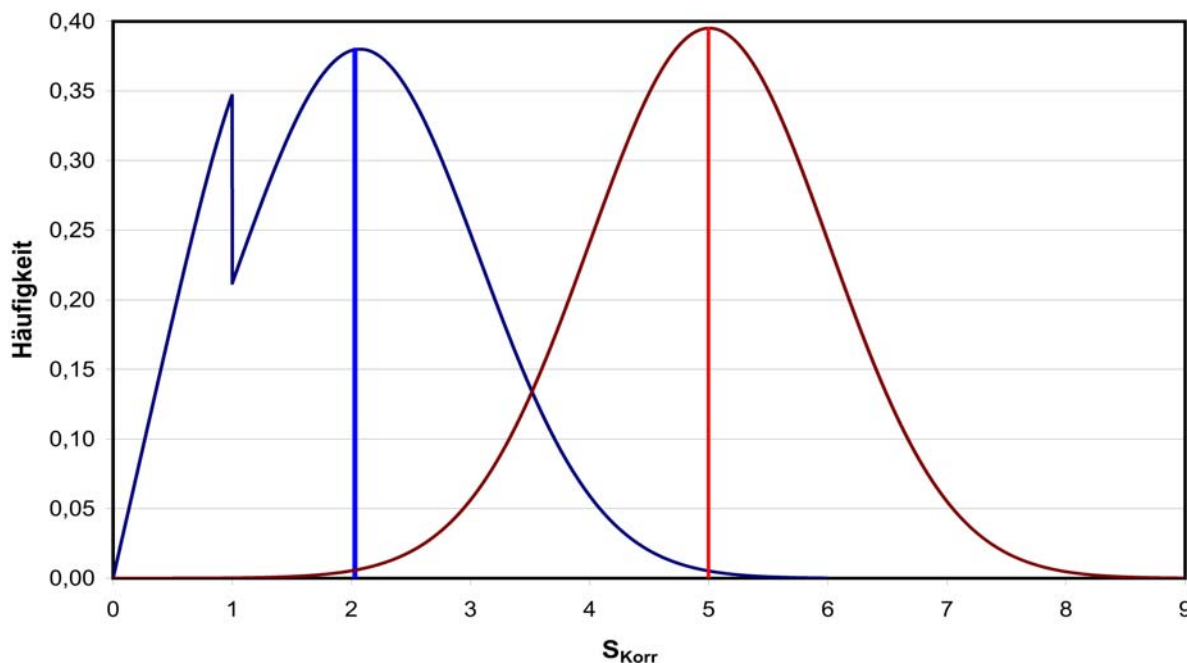


Abbildung 15: Verteilung der nach Gudbjartsson korrigierten Signalintensitäten  $S_{Korr, Gu db.}^{Pixel}$  für ein Signal von 2 (blau) und von 5 (rot). Die Standardabweichung des Rauschens Betrag  $\sigma = 1$ . Die senkrechten Striche markieren jeweils den Mittelwert der Verteilung. Diese liegen mit 2,03 bzw. 5,004 nur geringfügig oberhalb der tatsächlichen Werte von 2 bzw. 5. Man erkennt am Beispiel der blauen Kurve sehr deutlich den unsymmetrischen Verlauf der Verteilung. Für größere Signal-Rausch-Verhältnisse nähert sich die Kurve jedoch einer Gauß-Verteilung an.



Die Korrekturmethode nach Gudbjartsson wird in dem in Kapitel 4 vorgestellten Programm verwendet um die verzerrten Magnitudenwerte zu korrigieren.

In den folgenden Kapiteln wird die Signalintensität i. d. R. nicht mehr als Vielfaches der Standardabweichung  $\sigma$  angegeben, sondern als ganze Zahl ohne Einheit, die sich nach der Fourier-Transformation der komplexen Rohdaten und der Berechnung des Absolutbetrages ergibt.

## 3 Auswirkungen des Rauschens auf die Bestimmung des Diffusionskoeffizienten

Für die quantitative Auswertung von MR-Bildern ist dieser Abschnitt von großer Bedeutung, insbesondere wenn der Quotient aus Signalintensität und Standardabweichung des Rauschens, kurz Signal-Rausch-Verhältnis genannt, klein ist und eine Korrektur der Werte notwendig macht. Dies ist gerade bei den diffusionsgewichteten Aufnahmen der Fall, bei denen bewusst eine Signalabnahme zur Bestimmung des Diffusionskoeffizienten herbeigeführt wird (siehe Kapitel 2.5.3). Daher sind eine Rauschkorrektur sowie eine Fehlerabschätzung für die Auswertung der Diffusionsmessungen sehr wichtig.

Dieses Kapitel beinhaltet die Ergebnisse der Untersuchung des Einflusses des Rauschens auf die Bestimmung des Diffusionskoeffizienten. Dazu wurden Simulationen durchgeführt und die Auswertung von realen MR-Aufnahmen untersucht. In Kapitel 3.2 wird der Einfluss der Digitalisierung anhand von zwei Messbeispielen vorgestellt. Außerdem wird auf Möglichkeiten der Rauschreduzierung bzw. der Signalerhöhung beim Messen mit  $^3\text{He}$  im MRT eingegangen.

### 3.1 Auswirkung des Rauschens auf die Berechnung des ADC-Wertes

Die Auswirkung des Rauschens auf die Berechnung des ADC-Wertes lässt sich theoretisch leicht überprüfen. Das Maß der Beeinflussung hängt – bei vorgegebenem Rauschen  $\sigma$  – von der Signalintensität im Referenzbild und im diffusionsgewichteten Bild ab. Letzteres wird durch den ADC-Wert und durch den b-Wert der Diffusionswichtung festgelegt (siehe Gleichung 35).

Im Folgenden soll der Fehler bei der Berechnung des ADC-Wertes anhand von zwei Beispielen, die Extremfälle niedriger und hoher Signal-Rausch-Verhältnisse darstellen, abgeschätzt werden. Dazu wurden 2500 Bildpunkte mit einer Signalintensität von  $S_{Ref} = 1000$  als Referenzbild vorgegeben. Die Signalintensität in den ebenfalls 2500 Bildpunkten im diffusionsgewichteten Bild beträgt dann für den Fall einer gesunden Lunge mit einem ADC-Wert von  $ADC = 0,17 \text{ cm}^2/\text{s}$  und für die im Rahmen dieser Arbeit üblicherweise verwendete Diffusionswichtung von  $b = 3,89 \text{ s}/\text{cm}^2$   $S_{Diff} = 516$ . Um das Rauschen in den komplexen Rohdaten zu

simulieren wurde die Signalintensität in Real- und Imaginärteil aufgeteilt  $S_R = S_I = S/\sqrt{2}$  und auf beide Komponenten gaußverteilte Zufallszahlen addiert. Es wurde nach Gleichung 45 die Magnitude berechnet und gemäß Gleichung 38 für jeden der 2500 Bildpunkte im Referenz- und diffusionsgewichteten Bild der ADC-Wert.

- Als Beispiel für ein niedriges Signal-Rausch-Verhältnis betrug die Standardabweichung der gaußverteilten Zufallszahlen  $\sigma = 140$ . Damit ergab sich im Referenzbild ein Signal-Rausch-Verhältnis von 7,1 und im diffusionsgewichteten Bild von 3,7. Die Abweichung bei den berechneten ADC-Werten vom tatsächlichen Wert betrug im Mittel etwa 1,1 %. Allerdings weisen 10 % der Bildpunkte eine Abweichung von mehr als 68 % auf.
- Geht man, in einem zweiten Beispiel von einer Standardabweichung von  $\sigma = 10$  aus, so erhält man im Referenzbild ein Signal-Rausch-Verhältnis von 100 und demzufolge im diffusionsgewichteten Bild von 51,6. Für diesen Fall weichen 10 % der Bildpunkte um mehr als 5,4 % vom unverrauschten Wert ab. Die Abweichung des Mittelwertes betrug nur 0,03 %.

Man erkennt daran, dass abhängig vom Verhältnis der Standardabweichung des Rauschens zur Signalintensität mit Auswirkungen auf das Ergebnis der ADC-Werte zu rechnen ist. Für einen Messfehler von weniger als 5 % für mindestens 90 % der Bildpunkte sollte nach der Simulation das Signal-Rausch-Verhältnis mindestens 100 bzw. 50 betragen. Möchte man nur den mittleren ADC über einige 1000 Bildpunkte bestimmen so reicht ein Verhältnis von 10 aus.

Es sei bemerkt, dass in den folgenden Kapiteln, wie in der MR-Literatur üblich, mit dem Begriff *Signalintensität* der Wert eines Bildpunktes im Magnitudenbild bezeichnet wird und nicht mehr der Begriff Magnitudenwert verwendet wird.

Eine Abschätzung der Auswirkung der Rauschkorrektur auf reale ADC-Messungen erfolgt im folgenden Abschnitt.

### ***3.1.1 Rauschkorrektur bei realen Bildern und die Auswirkungen auf den ADC-Wert***

Um die Auswirkung der Rauschkorrektur auf reale Bilddaten zu untersuchen, wurde eine Serie von ADC-Messungen an einer Glaszelle (Druck: ca. 1 bar, Polarisation ca. 20 %) durchgeführt, wobei durch Veränderung der Sender-Amplitude der Anregungswinkel und damit das Signal-Rausch-Verhältnis variiert wurde. Die Auswertung der Bilder erfolgte ohne

einen Rausch-Schwellenwert (siehe Kapitel 3.1.2), da hier nur der Einfluss der Rauschkorrektur isoliert betrachtet werden soll. Das Ergebnis ist in Tabelle 4 dargestellt. Als Signal-Rausch-Verhältnis wird hier der Mittelwert aus dem diffusionsgewichteten Bild und dem Referenzbild angegeben:  $SNR_{Mittel}$ .

Man erkennt, dass die nach Gudbjartsson korrigierten Werte fast immer zu einem Ergebnis führen, welches näher an dem Wert beim höchsten Signal-Rausch-Verhältnis liegt als die nach Miller korrigierten Werte. Allerdings sieht man auch, dass eine Rauschkorrektur nur bis zu einem mittleren Signal-Rausch-Verhältnis von etwa 5 zu einer Verbesserung führt.

Bei der ersten Messung in Tabelle 4 mit einem mittleren Signal-Rausch-Verhältnis von 1,4 muss man bedenken, dass das Signal von der Zelle im diffusionsgewichteten Bild kaum noch vom Rauschen zu unterscheiden ist. Solche Aufnahmen würden in der Regel von einer Auswertung ausgeschlossen werden.

Aufgrund dieses Ergebnisses und der Ergebnisse der Untersuchung mit simulierten Daten wurde, wie in Kapitel 2.6.3.2 bereits erwähnt, in dem in Kapitel 4 beschriebenen Auswerteprogramm die Rauschkorrektur nach Gudbjartsson implementiert. Die Berechnung der Standardabweichung des Rauschens  $\sigma$  erfolgte nach der Quadratsummen-Methode (siehe Kapitel 2.6.2.3).

Tabelle 4: Auswirkung der Rauschkorrektur auf reale Daten.  $SNR_{Mittel}$  ist das mittlere Signal-Rausch-Verhältnis in diffusionsgewichtetem Bild und Referenzbild. Da der Druck in der Zelle nicht exakt bekannt war, wird als Sollwert der unkorrigierte ADC bei maximalem Signal-Rausch-Verhältnis von  $1,959 \text{ cm}^2/\text{s}$  verwendet.

$SNR_{Mittel}$	Unkorrigiert		Korrigiert nach Gudbjartsson		Korrigiert nach Miller	
	ADC [ $\text{cm}^2/\text{s}$ ]	Abweichung	ADC [ $\text{cm}^2/\text{s}$ ]	Abweichung	ADC [ $\text{cm}^2/\text{s}$ ]	Abweichung
1,4	1,451	-25,9 %	1,019	-48,0 %	0,910	-53,6 %
3,3	1,819	-7,1 %	1,883	-3,9 %	2,031	3,7 %
5,1	1,852	-5,5 %	1,866	-4,7 %	1,867	-4,7 %
6,8	1,932	-1,4 %	1,894	-3,3 %	1,846	-5,8 %
11,0	1,916	-2,2 %	1,912	-2,4 %	1,906	-2,7 %
14,0	1,940	-1,0 %	1,917	-2,2 %	1,897	-3,2 %
21,5	1,900	-3,0 %	1,900	-3,0 %	1,899	-3,0 %
60,9	1,911	-2,4 %	1,910	-2,5 %	1,908	-2,6 %
85,0	1,959	0,0 %	1,955	-0,2 %	1,951	-0,4 %

### 3.1.2 Berechnung eines Schwellenwertes

In diesem Abschnitt soll eine Methode vorgestellt werden, mit der ein objektiver Schwellenwert  $S_{Schwelle}$  errechnet werden kann, um die Bildpunkte mit einer zu geringen Signalintensität ( $S < S_{Schwelle}$ ) von der Auswertung auszuschließen und in Parameterbildern nicht mehr darzustellen. Bisher wurde ein solcher Schwellenwert häufig aus der Standardabweichung im Rauschen  $\sigma_{Rauschen}$  (entspricht  $\sigma$  in Gleichung 51) multipliziert mit einem Faktor angegeben, z. B. Salerno et al. [Salerno 2002]:

$$S_{Schwelle} = 2,5 \cdot \sigma_{Rauschen} \quad (56)$$

Im Folgenden wird die Verwendung eines solchen Faktors erklärt und ein Zusammenhang hergeleitet, mit dem der Wert dieses Faktors nach den geforderten Vorgaben bestimmt werden kann.

Die Berechnung des Schwellenwertes basiert auf dem Integral der Rayleigh-Funktion (siehe Gleichung 46), die die Verteilung der Werte  $M$  in einer Region im Rauschen ( $S = 0$ ) des Magnitudenbildes beschreibt [Gudbjartsson 1995]:

$$\begin{aligned}
 F(S_{Schwelle}) &= \int_0^{S_{Schwelle}} \frac{M}{\sigma_{Rauschen}^2} \cdot e^{\frac{-M^2}{2\sigma_{Rauschen}^2}} dM \\
 &= 1 - e^{\frac{-S_{Schwelle}^2}{2\sigma_{Rauschen}^2}}
 \end{aligned} \tag{57}$$

wobei  $F(S_{Schwelle})$  der Bruchteil der Bildpunkte in einer Rauschregion mit einem Wert kleiner als  $S_{Schwelle}$  ist. Diese Gleichung lässt sich so umstellen, dass man durch Vorgabe eines bestimmten Bruchteils  $F(S_{Schwelle})$ , den man in einer Rauschregion vernachlässigen möchte, den dazugehörigen Schwellenwert  $S_{Schwelle}$  berechnen kann:

$$S_{Schwelle} = \sqrt{\underbrace{-2 \cdot \ln(1 - F(S_{Schwelle}))}_{\text{Faktor}}} \cdot \sigma_{Rauschen} \tag{58}$$

Nach dieser Methode entspricht ein Faktor von 2,5, wie von Salerno et al. verwendet (Gleichung 56), einem Bruchteil von  $F(S_{Schwelle}) = 95,6 \%$ .

Bei der Auswertung von Diffusionsmessungen empfiehlt es sich, unterschiedliche Bruchteile  $F(S_{Schwelle})$  für die diffusionsgewichteten Bilder und für die Referenzbilder zu verwenden, da die Signalintensität in diesen beiden Bildern generell unterschiedlich ist.

Es sei bemerkt, dass man bei der Festlegung eines Schwellenwertes einen Kompromiss finden muss, einerseits das Rauschen möglichst gut zu unterdrücken und andererseits auch Bildpunkte mit niedriger Signalintensität zu erfassen, die in kranken, schlecht belüfteten Regionen der Lunge häufig gemessen werden. Ein zu hoher Schwellenwert könnte die Auswertung der Messung auf gesündere Bereiche der Lunge beschränken und das Ergebnis daher verzerren.

### 3.2 Einfluss des Digitalisierungsrauschens auf die Berechnung des ADC-Wertes

Die Analog-Digital-Wandler der im Rahmen dieser Arbeit verwendeten MR-Geräte besitzen eine Auflösung von 16-bit. Dies führt beim Digitalisieren des Mess-Signals zu einer Verzerrung, da nur eine begrenzte Anzahl an Zahlenwerten möglich ist. Zum Abspeichern der Signalintensität in den Magnitudenbildern werden sogar nur 12-bit verwendet und die Signalintensitäten werden auf ganze Zahlen zwischen 0 und 4095 gerundet. Um eine Übersteuerung zu verhindern, liegt die höchste Signalintensität üblicherweise deutlich unterhalb von 4095. Das Runden auf ganze Zahlen bedeutet für die Berechnung des ADC-Wertes, der

aus dem Quotienten aus der Signalintensität im Referenzbild  $S_{Ref}$  und der im diffusionsgewichteten Bild  $S_{Diff}$  bestimmt wird (siehe Gleichung 38), dass manche ADC-Werte mit einer deutlich höheren Wahrscheinlichkeit auftreten als andere. Betrachtet man z. B. den ADC-Wert gemessen an einer gesunden Lunge von  $0,17 \text{ cm}^2/\text{s}$  und einem b-Wert von  $3,89 \text{ s}/\text{cm}^2$ , so sollte das Verhältnis der Signalintensitäten  $S_{Ref} / S_{Diff} = 1,937$  betragen. Tabelle 5 zeigt aber, dass die mögliche Anzahl an Paaren aus ganzen Zahlen, die ein bestimmtes Verhältnis um diesen Wert herum haben, stark variiert.

Tabelle 5: Mögliche Anzahl von Paaren ganzer Zahlen, die zu einem ADC-Wert von etwa  $0,17 \text{ cm}^2/\text{s}$  bei einer Diffusionswichtung von  $b = 3,89 \text{ s}/\text{cm}^2$  führen. Die vierte Spalte gibt die Anzahl möglicher Paare an, die genau das in der ersten Spalte angegebene Verhältnis bilden, wenn man alle Zahlen bis 4095 berücksichtigt (größtmöglicher Wertebereich). Die fünfte Spalte gibt die Anzahl möglicher Paare an, deren Verhältnis in einem Intervall von  $\pm 0,01$  um das entsprechende Verhältnis in Spalte 1 liegt, unter Berücksichtigung der Zahlen bis 50 (= maximale Signalintensität), d.h. der zur Verfügung stehende Wertebereich  $[0-4.095]$  wird nur zu einem kleinen Teil ausgenutzt. Der Wert für eine gesunde Lunge ist hervorgehoben.

Verhältnis $S_{Ref} / S_{Diff}$	ADC-Wert [ $\text{cm}^2/\text{s}$ ]	Abweichung des ADC-Wertes von $0,17 \text{ cm}^2/\text{s}$	Gesamtanzahl an möglichen Paaren, $S_{max} = 4095$	Anzahl Paare bei Intervallbreite $\pm 0,01$ und $S_{max} = 50$
1,88	0,1623	-4,5 %	87	8
1,90	0,1650	-2,9 %	215	6
1,92	0,1677	-1,4 %	85	7
1,937	0,1700	0,0 %	2	5
1,94	0,1704	0,2 %	42	6
1,96	0,1730	1,8 %	83	6
1,98	0,1756	3,3 %	41	0
2,00	0,1782	4,8 %	2047	25
2,02	0,1807	6,3 %	40	0

Das Verhältnis der Signalintensitäten muss aber nicht genau einem Wert entsprechen. Betrachtet man die Anzahl möglicher Paare, deren Quotient in einem Intervall von  $\pm 0,01$  um das jeweilige Verhältnis liegt, z. B.  $1,91 < S_{Ref} / S_{Diff} \leq 1,93$ , (entspricht beim ADC-Werte einer Abweichung von  $ADC = (0,1677 \pm 0,0013) \text{ cm}^2/\text{s}$ ), so ist die Anzahl möglicher Paare bei allen in Tabelle 5 angegebenen Verhältnissen fast gleich, wenn man den ganzen Wertebereich der Signalintensitäten bis 4095 berücksichtigt. Liegt die maximale Signalintensität jedoch

beispielsweise nur bei 50, so ist in der fünften Spalte in Tabelle 5 zu erkennen, dass die Anzahl möglicher Paare wieder sehr stark schwankt und damit manche ADC-Werte häufiger gemessen werden als andere..

Betrachtet man das Histogramm der ADC-Werte aus einer realen Messung mit einer maximalen Signalintensität von 14 im diffusionsgewichteten Bild und 42 im Referenzbild, so ist die ungleiche Häufigkeit möglicher Paare deutlich zu erkennen. Der Fehler aufgrund des Rundens auf ganze Zahlen beträgt in diesem Beispiel:

$$\ln\left(\frac{42}{14}\right)/b=1,927 \text{ cm}^2/\text{s}$$

$$\ln\left(\frac{42+1}{14-1}\right)/b=(1+8,9\%) \cdot 1,927 \text{ cm}^2/\text{s} .$$

$$\ln\left(\frac{42-1}{14+1}\right)/b=(1-8,5\%) \cdot 1,927 \text{ cm}^2/\text{s}$$

Abbildung 16 zeigt links die Verteilung der ADC-Werte bei einer Messung an einer Glaszelle (Druck 1,02 bar (entspricht Luftdruck an diesem Tag), Polarisation ca. 20 %). Das Rauschen war in diesem Bild praktisch null (3,5 % der Bildpunkte im Rauschen hatten einen Wert von 1, der Rest von 0).

In der gleichen Abbildung rechts sieht man eine Wiederholung der Messung mit höheren Signalintensitäten (maximales Signal 74 bzw. 210, Rundungsfehler  $\approx 1,75\%$ ) und einem schlechteren Signal-Rausch-Verhältnis (Werte im Rauschen bis maximal 8). Hier ist zu erkennen, dass das Histogramm einen kontinuierlichen Verlauf hat. Dennoch sind bestimmte ADC-Werte bzw. bestimmte Verhältnisse besonders häufig (z. B.  $S_{Ref} / S_{Diff} = 2,5$ ) und andere seltener (z. B.  $S_{Ref} / S_{Diff} = 3,01$ ).

Die in Abbildung 16 gezeigten Verteilungen haben einen Mittelwert von 1,91 cm<sup>2</sup>/s (links) bzw. 1,86 cm<sup>2</sup>/s (rechts). Erwartet wurde bei einem Druck von 1,02 bar und Raumtemperatur ein Sollwert von 1,85 cm<sup>2</sup>/s mit einer Ungenauigkeit von  $\pm 0,1$  cm<sup>2</sup>/s (siehe Kapitel 2.5.4). Damit liegen die Mittelwerte beider Messungen noch innerhalb der Fehlergrenzen, jedoch erhält man aus der Messung mit der höheren Signalintensität im Mittel einen Wert, der, trotz eines geringeren Signal-Rausch-Verhältnisses, besser mit dem Sollwert übereinstimmt.



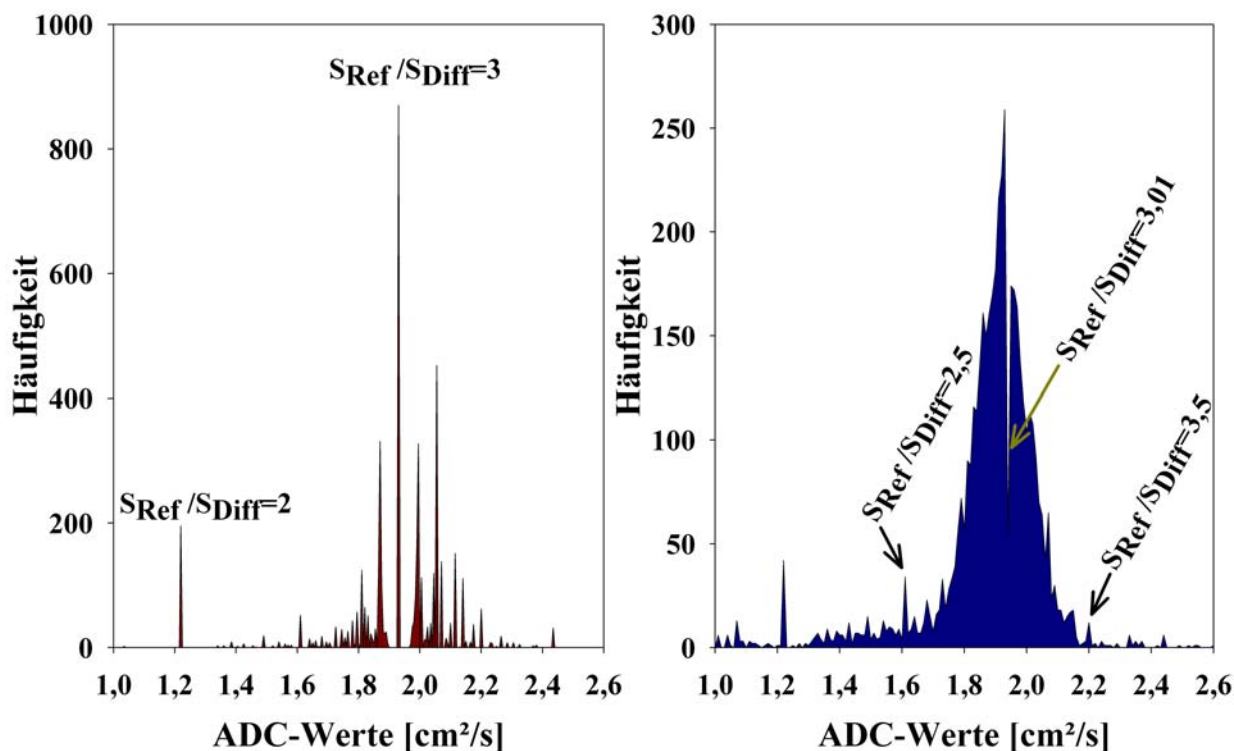


Abbildung 16: Verteilung der ADC-Werte bei zwei Messungen an einer Glaszelle mit einer Diffusionswichung von  $b=0,57 \text{ s/cm}^2$  zur Veranschaulichung der Auswirkung des Rundens der Signalintensität auf ganze Zahlen. Der Sollwert liegt bei  $1,85 \text{ cm}^2/\text{s}$ . Das entspricht einem Verhältnis  $S_{\text{Ref}} / S_{\text{Diff}} = 2,88$ . (links) Die maximale Signalintensität betrug 14 im diffusionsgewichteten Bild bzw. 42 im Referenzbild. Das Rauschen hatte einen Mittelwert von 0,06 (mittleres  $\text{SNR}_{\text{Ref}} = 118$ ). Die hohen Spitzen entsprechen einem Quotienten, der aus vielen unterschiedlichen Paaren ganzer Zahlen gebildet werden kann (z. B. 2,5 oder 3). Der Mittelwert bei dieser Messung betrug  $1,91 \text{ cm}^2/\text{s}$ . (rechts) Die maximalen Signalintensitäten waren 74 bzw. 210 und der Mittelwert im Rauschen lag bei 2,0 (mittleres  $\text{SNR}_{\text{Ref}} = 90$ ). Die Ursache für das Abfallen der Häufigkeitsverteilung direkt oberhalb des Maximums ist, dass das für diesen ADC-Wert von 1,933 nötige Verhältnis von 3,01 nur von wenigen Paaren gebildet werden kann. Der Mittelwert dieser Messung lag trotz des schlechteren Signal-Rausch-Verhältnisses mit  $1,86 \text{ cm}^2/\text{s}$  deutlich näher am Sollwert.

Zusammenfassend wird festgehalten, dass die Verteilung der gemessenen ADC-Werte (und damit auch alle Parameter, die man aus dem Histogramm ableitet, wie der Mittelwert oder die Perzentilen) dadurch verzerrt werden kann, dass die Signalintensitäten in MR-Bildern auf ganze Zahlen gerundet werden. Diese Verzerrung ist umso größer je geringer die maximale Signalintensität in den Aufnahmen ist. Daher sollte versucht werden, die Einstellungen bei der Bild-Akquisition am Tomographen so vorzunehmen, dass der maximal mögliche Wertebereich für Signalintensitäten bis 4.095 bestmöglich ausgenutzt wird. Allerdings muss auf der anderen Seite verhindert werden, dass eine Übersteuerung auftritt, da in diesem Fall, die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Tomographen die Signalintensität auf den höchstmöglichen Wert setzen. Ein Wert von 4.095 im Magnitudenbild bedeutet daher, dass die tatsächliche Signalintensität nicht bekannt ist. Sie kann 4.095 betragen oder aber darüber liegen.

### 3.3 Optimierung des Signal-Rausch-Verhältnisses

In diesem Abschnitt werden die Erkenntnisse aus den vorangegangenen Abschnitten zusammengefasst und darüber hinaus einige Hinweise gegeben, wie man bei der diffusionsgewichteten Bildgebung mit hyperpolarisiertem  $^3\text{He}$  zu einem bestmöglichen Signal-Rausch-Verhältnis kommt.

In Kapitel 3.1 wurde gezeigt, dass durch ein großes Signal-Rausch-Verhältnis eine möglichst geringe Verfälschung der Messergebnisse erreicht werden kann. Wie man aber in Abbildung 16 sieht, kommt es nicht nur auf das Verhältnis der Signalintensität zum Rauschen an, sondern auch auf den Absolutwert der Signalintensität. Ist dieser zu gering, können Digitalisierungseffekte das Ergebnis verzerren.

Führt man eine Rauschkorrektur durch, so ist zu beachten, dass die Signalintensitäten im Rauschen ebenfalls einen gewissen Mindestwert aufweisen müssen. Der höchste Wert im Rauschen sollte mindestens 7 betragen, um zu gewährleisten, dass die Berechnung der Standardabweichung der Rohdaten nach Gleichung 51 nicht aufgrund der Digitalisierung um mehr als 1 % verfälscht wird [Moreno Navarro 2004].

Zwei in der MR-Bildgebung häufig verwendete Methoden, um das Signal-Rausch-Verhältnis zu steigern, sind erstens die Erhöhung der Anzahl der Akquisitionen, über die gemittelt wird, und zweitens eine Vergrößerung des Anregungswinkels. Die Möglichkeit diese beiden Methoden bei der  $^3\text{He}$ -Bildgebung anzuwenden soll im Folgenden kurz diskutiert werden.

Beim Messen mit mehreren Akquisitionen wird über die komplexen Rohdaten mehrerer Aufnahmen gemittelt. Da das Rauschen in den Rohdaten gaußverteilt ist, wird dadurch eine Verminderung des Rauschens erreicht. Diese Mittelung führt nicht zu einer Verfälschung des ADC-Wertes, wie in Kapitel 5.10 gezeigt wird. Da sich dadurch die Gesamtmesszeit mit jeder weiteren Akquisition verlängert, muss beachtet werden, dass die Messungen am Patienten und am Tier während einer Atemanhaltephase durchgeführt werden müssen, die zeitlich begrenzt ist. Sollten aber mehrere Akquisitionen in einer Atemanhaltephase möglich sein, so kann hierdurch eine Erhöhung des Signal-Rausch-Verhältnisses erreicht werden.

Die meisten der hier vorgestellten Sequenzen nehmen pro Schicht mehrere diffusionsgewichtete Bilder auf und messen den Diffusionskoeffizienten in verschiedenen Raumrichtungen. Wie bei der Mittelung über mehrere Akquisitionen können diese Aufnahmen verwendet werden, um den mittleren ADC-Wert mit einem höheren Signal-Rausch-Verhältnis zu bestimmen. Dazu wurde eine Erweiterung der MR-Sequenz programmiert, die wie bei der

Aufnahme mehrerer Akquisitionen vor der Berechnung des Magnitudenbildes eine Mittelung über die komplexen Rohdaten aller diffusionsgewichteten Bilder durchführt und das Ergebnis als zusätzliches MR-Bild abspeichert. Durch diese Mittelung geht zwar die Information über die Diffusionsrichtung verloren, man erhält jedoch ein höheres Signal-Rausch-Verhältnis, ohne die Messzeit zu verlängern. Es wird lediglich ein zusätzliches Bild berechnet und abgespeichert.

Eine Vergrößerung des Signal-Rausch-Verhältnisses kann auch durch eine Erhöhung des Anregungswinkels erreicht werden, da dies eine größere Quermagnetisierung zur Folge hat. Dies führt aber bei der  $^3\text{He}$ -Bildgebung zugleich zu einer Abnahme der Polarisation, da dadurch auch der Kosinus-Verlust zunimmt (siehe Kapitel 2.3.3). Dies hat eine Verfälschung des ADC-Wertes zur Folge. Eine ausführliche Betrachtung des Einflusses des Anregungswinkels auf den ADC-Wert findet sich in Kapitel 5.8. Generell kann aber festgehalten werden, dass der Anregungswinkel möglichst klein zu wählen um diese Verfälschung klein zu halten.

## 4 Programm zur Auswertung der $^3\text{He}$ Messungen

In diesem Kapitel soll das im Rahmen der vorliegenden Arbeit entwickelte Auswerteprogramm vorgestellt werden. Alle in dieser Arbeit durchgeführten Messungen wurden mit diesem Programm ganz oder teilweise ausgewertet. Neben dem hier vorgestellten vom Autor selbst entwickelten Programm wurde, wenn möglich, auch auf das frei erhältliche Programm ImageJ [National Institutes of Health 2004] zurückgegriffen, um den Programmieraufwand auf das Nötigste zu begrenzen. Dennoch erreichte das Programm einen Umfang von etwa 12.000 Code-Zeilen.

Nach einem kurzen Überblick über die Entstehung des Programms werden die aufgrund unterschiedlicher Verwendungszwecke an das Programm gestellten Anforderungen dargelegt. Die Funktionen des Programms werden danach schrittweise kurz erklärt.

Es sei zu Anfang bemerkt, dass für diese selbst programmierte Software keine Zulassung nach dem Medizinproduktegesetz vorliegt. Es ist daher gesetzlich festgelegt, dass die Auswertung von Patientennmessungen nur retrospektiv und ausschließlich für wissenschaftliche Zwecke zulässig ist. Aus den Ergebnissen von Studien dürfen noch keine klinischen Schlussfolgerungen gezogen werden. Sie dienen lediglich zur wissenschaftlichen Untersuchung der Möglichkeiten, welche die Diagnostik der Lunge mittels polarisierten Heliums bietet.

### 4.1 Anforderungen an die Auswertesoftware

Der Entwicklung lag eine Vorversion zugrunde, die in PV-Wave (Visual Numerics, Boulder, CO/USA) erstellt wurde. Die Überarbeitung und Weiterentwicklung dieser Vorlage erfolgte daher ebenfalls in PV-Wave. Die Original-Fassung wurde in der PV-Wave Version 6.21 entwickelt und hatte einen Umfang von etwa 1.800 Zeilen. Sie war sowohl auf einem IBM-kompatiblen Personal-Computer unter dem Betriebssystem Windows-NT 4.0 als auch auf einer SUN-Workstation unter Solaris 6.0 lauffähig. Als abzusehen war, dass zukünftige Auswertungen ausschließlich auf einem PC unter Windows durchgeführt werden, wurde das Programm unter Solaris nicht weiter getestet. Ein Vorteil von PV-Wave ist jedoch, dass es innerhalb eines verträglichen Zeitrahmens möglich ist, diese Kompatibilität wieder herzustellen, falls dies nötig werden sollte. Die letzte Version des Programms wurde unter PV-Wave Version 8.0 kompiliert und unter Windows 2000 SR-4 und Windows XP SP-2 verwendet.

Das Auswerteprogramm sollte nicht nur vom Entwickler selbst, sondern auch – nach einer kurzen Einführung – von unerfahrenen Benutzern wie z. B. Medizin-Doktoranden, Praktikanten oder externen Kooperationspartnern zum Auswerten von wissenschaftlichen Studien verwendet werden. Daher wurde an einer grafischen Benutzeroberfläche festgehalten und diese weiter ausgebaut. Da diese Benutzer nicht auf den vom Entwickler benötigten vollständigen Funktionsumfang zugreifen müssen, können entsprechende Menüpunkte ausgeblendet werden, wenn das Programm für die einfache Auswertung von Diffusions-Aufnahmen kompiliert wird. Dies soll das Arbeiten mit dem Programm vereinfachen und helfen, eine Fehlbedienung zu vermeiden.

Auch nicht deutschsprachigen Benutzern sollte der Umgang mit dem Programm ermöglicht werden. Daher wurden die Bedienoberfläche sowie die Ausgaben des Programms auf Englisch verfasst.

Um die Ergebnisse einer Auswertung vollständig festzuhalten und die einzelnen Schritte auch im Nachhinein noch nachvollziehen zu können, legt das Programm einen umfassenden Bericht über jeden Auswerteschritt an und speichert diesen in einer beim Start des Programms festzulegenden Textdatei ab. Diese Textdateien können schnell einen Umfang von weit über 10.000 Zeilen erreichen. Es hat sich gezeigt, dass es in manchen Fällen nötig ist, auf dieses ausführliche Protokoll zurückzugreifen, um so Fehlbedienungen nachvollziehen oder fehlerhaftes bzw. unvollständiges Übertragen von Ergebnissen korrigieren zu können. Erfolgt die Auswertung mehrerer Untersuchungen immer nach dem gleichen Schema, so ist es mithilfe eines einfachen Skripts möglich, die Ergebnisse vollständig in ein kommerzielles Tabellenkalkulationsprogramm (z. B. Microsoft EXCEL) zu übertragen und dort übersichtlich darzustellen und weiter auszuwerten.

Jede Studie, die mit dem Programm ausgewertet wurde, stellte spezielle Anforderungen an die Verarbeitung der MR-Aufnahmen, z. B. Sortierung der Bilder oder verschiedene Auswerteverfahren. Auch die Auswahl an Parametern, die als Ergebnis ausgegeben werden sollen, kann sich von Studie zu Studie unterscheiden, ebenso wie die Art und Weise, wie diese berechnet werden müssen, z. B. die Festlegung des Rauschschwellenwertes (siehe Kapitel 3.1.2). Um sicherzustellen, dass die Auswertung einer Studie auch nach langer Zeit noch konsistent mit früheren Ergebnissen ist, wurde das Programm in der für die jeweilige Studie fertigen Version gesondert abgespeichert und nur in Ausnahmefällen noch Änderungen vorgenommen.

Das Programm sollte die Möglichkeit bieten, auch in Zukunft von anderen weiterentwickelt zu werden. Der Quellcode wurde daher mit über 6.000 Kommentaren sehr ausführlich erklärt. Um die Weiterentwicklung auch durch nicht deutschsprachige Kooperationspartner zu ermöglichen, wurden diese Kommentare ebenfalls weitgehend in Englisch verfasst.

Das Programm sollte die Funktionalität bieten, die zur Auswertung einer Studie benötigten Einstellungen automatisch vornehmen zu können, um eine einfache Bedienung zu ermöglichen. Zu diesem Zweck sucht das Programm beim Laden einer Bild-Serie nach einer Konfigurationsdatei, in der spezielle Einstellungen festgehalten sind und die so automatisch vom Programm übernommen werden (z. B. Anzahl der Bilder pro Schicht, Festlegen des Referenzbildes, b-Wert der Diffusionswichtung).

### **4.2 Funktionsumfang der Auswertesoftware**

Zu Beginn einer Auswertung, nachdem eine Protokolldatei festgelegt wurde, muss eine Serie von MR-Aufnahmen geladen werden. Das Programm ist dabei in der Lage, das von Siemens unter der MR-Steuerungssoftware Numaris 3 verwendete Datei-Format IMA lesen zu können. Neuere MR-Geräte von Siemens sowie viele Geräte anderer Hersteller speichern die Aufnahmen in dem im radiologischen Bereich weit verbreiteten DICOM-Format ab [NEMA - National Electrical Manufacturers Association 2006]. Das in der Klinik für Radiologie verwendete digitale Bildarchiv-System beruht ebenfalls auf dem DICOM-Standard. Zwar bietet PV-Wave die Möglichkeit, DICOM-Dateien einzulesen, jedoch werden 12-bit Graustufen-Bilder – wie MR-Aufnahmen – bis zur aktuellen Version 8.5 vom September 2005 nicht unterstützt. Um die Bilder dennoch verarbeiten zu können und um flexibel auf alle im Dateikopf abgespeicherten Informationen zugreifen zu können, wurde daher eine eigene Routine zur Verarbeitung des DICOM-Formats entwickelt. Informationen über den Aufbau des sehr flexiblen aber auch komplexen DICOM-Formats finden sich z. B. unter [Clunie 2005, Kuratorium OFFIS e. V. 2005, NEMA - National Electrical Manufacturers Association 2006]. Die Routine, die zunächst nur zum Einlesen der MR-Aufnahmen verwendet wurde, wurde später um die Möglichkeit erweitert, die berechneten Parameterbilder auch im DICOM-Format abspeichern zu können. Sie können so an zentraler Stelle im digitalen Bild-Archiv abgelegt oder externen Kooperationspartnern zur Verfügung gestellt werden. Dies bietet den Vorteil, dass die Parameterbilder mit einer beliebigen DICOM-kompatiblen Software betrachtet und weiter ausgewertet werden können.

Informationen, die zum korrekten Verarbeiten der MR-Aufnahmen aus dem Dateikopf gelesen werden, sind u. a. die Serien- und Bildnummer zur Sortierung der Bilder in die richtige Reihenfolge, die Größe der Bildmatrix, die Orientierung der Bilder, der Name des Patienten sowie Datum und Uhrzeit der Untersuchung, die verwendete Mess-Sequenz und das Mess-Protokoll. Bei der Auswahl einer Bild-Datei werden alle in demselben Ordner vorhandenen Dateien mit der gleichen Studiennummer und der gleichen Seriennummer eingelesen. Je nach verwendeter Sequenz ist es notwendig, die Bilder umzusortieren bzw. die Einteilung in diffusionsgewichtete Bilder und Referenzbilder anzupassen. Die Bilder werden auf eine Größe von 256x256 Bildpunkten interpoliert und in der Auflösung 512x512 dargestellt. Sollten die Bilder in einer nichtquadratischen Form vorliegen (bei einer rechteckigen Form des Messfeldes,  $rFoV < 1$ ), so wird ein Rand hinzugefügt, falls dies von der Bildverarbeitungsroutine des Tomographen noch nicht gemacht wurde, sodass die Anzahl der Zeilen und Spalten wieder gleich ist.

Bei der Interpolation können zwei verschiedene Verfahren verwendet werden. Die sog. Nearest-Neighbor-Methode fügt zusätzliche Bildpunkte ein, die den Wert des benachbarten Bildpunktes haben. Das Ergebnis ist kantig und man erkennt Stufen und Quadrate.

Als alternative Methode bietet sich die sog. bilineare Interpolation an, bei der Werte eines eingefügten Bildpunktes aus dem Mittelwert der benachbarten Bildpunkte berechnet werden. Die so erstellten Bilder sind optisch schöner und haben glattere Kanten. Sie haben aber den Nachteil, dass Werte hinzugefügt werden, die vorher in den Originaldaten nicht vorhanden waren. Dies wirkt sich nicht auf die Ergebnisse der ADC-Analyse aus, wie eine einfache Überprüfung zeigte, dennoch wurde bei der Auswertung immer zugunsten einer unverfälschten Interpolation auf optisch hochwertigere Bilder verzichtet.

Um die in Kapitel 3 beschriebene Rauschkorrektur durchführen zu können, ist es wichtig, eine möglichst große Region im Rauschen zu markieren. Bei den im Rahmen dieser Arbeit aufgenommenen quadratischen MR-Bildern ohne Rand eignete sich dafür i. d. R. eine Region von jeweils 50x50 Bildpunkten in jeder der 4 Ecken des Bildes. Diese insgesamt 10.000 Bildpunkte große Region wurde daher nach dem Laden und Sortieren der Bild-Serie auch als Standard-Rausch-Region vorgeschlagen (siehe Abbildung 31 in Kapitel 6.2.2). Die Bestimmung der Standardabweichung des Rauschens erfolgte über die Quadratsummen-Methode aus Kapitel 2.6.2.3. Bei der quantitativen Berechnung des ADC-Wertes wurde eine Rauschkorrektur nach Gudbjartsson (Kapitel 2.6.3.2) durchgeführt. Außerdem konnte beim Erstellen von ADC-Parameterbildern ein Schwellenwert (Kapitel 3.1.1) zur Rauschunterdrückung

festgelegt werden. Bei der Berechnung des Schwellenwertes betragen die Standardwerte der Bruchteile  $F(S_{Schwelle})$  beim diffusionsgewichteten Bild 60 % der Bildpunkte im Rauschen und beim Referenzbild 95 % (siehe Gleichung 58).

Störende Bildbereiche, die von der Auswertung ausgeschlossen werden sollten – wie z. B. Artefakte oder Bereiche freier Diffusion in der Luftröhre – können in den Bildern gelöscht werden. Sollten zu große Bildbereiche versehentlich entfernt worden sein, so können einzelne Bilder schnell nochmals neu eingelesen werden.

Bei artefaktfreien Aufnahmen mit einem ausreichenden Signal-Rausch-Verhältnis kann der Bereich mit der untersuchten Probe (z. B. Glaszelle oder Lunge) vom Programm automatisch detektiert und festgelegt werden. So kann eine schnelle und objektive globale Auswertung von Mess-Serien erfolgen.

Weiterhin ist das Programm in der Lage 99 unterschiedliche Regionen gleichzeitig zu verwalten. Diese Regionen können nach Belieben vergrößert und verkleinert werden. So ist es möglich, auch eine Region aus mehreren nicht zusammenhängenden Gebieten zu definieren. Diese Region-Definitionen können abgespeichert und zur späteren Verarbeitung wieder geladen werden. Um eine Weiterverarbeitung der Parameterbilder mit dem Programm ImageJ zu ermöglichen, wurde ein Modul entwickelt, mit dem die Region-Definitionen des Auswerteprogramms in ImageJ verwendet und umgekehrt die in ImageJ festgelegten Regionen vom Auswerteprogramm genutzt werden können.

Neben der Berechnung des Diffusionskoeffizienten und dem Erstellen sowie Auswerten von ADC-Parameterbildern bietet das Programm auch die Möglichkeit der statistischen Analyse der Signalintensität in den MR-Aufnahmen. Dies ist wichtig, um die Auswirkungen bei Veränderung der Messungen quantitativ erfassen zu können und so eine Weiterentwicklung der Sequenzen und die Optimierung der Protokolle kontrollieren zu können.

Das Programm erlaubt auch zusätzlich zu der Berechnung der üblichen Parameter wie Mittelwert, Standardabweichung und Perzentilen die Bestimmung des Flächenanteils innerhalb einer Region mit einem ADC-Wert oberhalb eines frei wählbaren Schwellenwertes, den man beispielsweise als Grenzwert zur Unterscheidung von gesund und krank festlegen kann (z. B.  $0,25 \text{ cm}^2/\text{s}$ ). Ferner kann im Programm ein unterer Grenzwert angegeben werden, sodass Bildpunkte mit einem unphysiologisch niedrigen ADC-Wert von der Analyse ausgeschlossen werden (z. B.  $0,10 \text{ cm}^2/\text{s}$ ). Es zeigte sich aber, dass ein Wert für diese untere Grenze schwierig festzulegen ist. Der Grenzwert wurde daher bei der Analyse im Rahmen dieser Arbeit auf null gesetzt, auch um eine Vergleichbarkeit mit früheren Ergebnissen zu gewähr-



leisten. Falls eine genauere Untersuchung die Festlegung dieses unteren Grenzwertes auf einen bestimmten Wert rechtfertigt, so ist die nötige Funktionalität dafür im Programm vorhanden.

Eine der Hauptverwendungszwecke für das Auswerteprogramm war das Erstellen von ADC-Parameterbildern. Diese konnten für einzelne diffusionsgewichtete Bilder oder für eine ganze Serie erstellt werden. Abgespeichert wurden diese Parameterbilder sowohl in einem üblichen Grafikformat – wobei Informationen über Patient, Untersuchungsdatum, Serien- und Bildnummer usw. oberhalb der Parameterbilder in die Grafik eingefügt wurden – als auch in binärer Form, als Matrix von Fließkommazahlen, die von anderen Programmen (z. B. ImageJ oder Mathematica) zur Nachbearbeitung eingelesen werden konnten. Darüber hinaus wurde das Histogramm der ADC-Werte in einer EXCEL-lesbaren Textdatei abgespeichert, die – wie die Grafik – eine Reihe von Zusatzinformationen enthielt.

Alle zur Bestimmung der Wiederholbarkeit (siehe Kapitel 6) entwickelten Auswertungsmethoden wurden ebenfalls in dem Programm implementiert. Darunter fällt z. B. das Feststellen der relativen Verschiebung der zweiten Messung gegenüber der Ersten (siehe Tabelle 19). Außerdem konnte das Auswerteprogramm die daraus resultierende korrekte Positionierung von den in der ersten Messung definierten Regionen in der zweiten Messung vornehmen sowie das Verschieben der Regionen um zwei Bildpunkte in jede Richtung zur Berechnung der Variation des ADC-Wertes innerhalb eines Parameterbildes. Ferner wurde auch das nachträgliche Hinzufügen von simuliertem Rauschen zur umfangreichen Untersuchung der Abhängigkeit der Wiederholbarkeit von dem Signal-Rausch-Verhältnis (siehe Abbildung 37) und die Auswertung dieser simulierten Bilder mit dem Programm realisiert.

Mit der Entwicklung einer Sequenz zur Messung des Diffusionstensors wurde das Programm um die Funktionalität erweitert, die Bilder dieser Sequenz ebenfalls auszuwerten und den Diffusionstensor bildpunktweise zu bestimmen. Aus den berechneten Tensoren kann eine Vielzahl von in der Literatur häufig vorgeschlagenen Parametern (siehe Tabelle 27) zur Darstellung der Diffusionseigenschaften berechnet werden. Einzelheiten zur Bestimmung des Diffusionstensors und der verschiedenen Parameter finden sich in Kapitel 7. Die Untersuchung der Abhängigkeit dieser Parameter von dem Signal-Rausch-Verhältnis wurde ebenfalls mit dem Programm durchgeführt (siehe 7.4.1).

Um sowohl die Funktionalität der Diffusionsauswertung als auch die Analyse der Tensor-Aufnahmen zu überprüfen, wurden von einem Zusatzprogramm Testbilder im IMA-Format

erzeugt, die dann mit dem Auswerteprogramm analysiert wurden. So konnte sichergestellt werden, dass alle Berechnungsschritte korrekt durchgeführt wurden.

### **4.3 Erweiterungsmöglichkeiten**

Es soll an dieser Stelle ein Ausblick gegeben werden, welche Möglichkeiten sich bieten, das Programm in Zukunft noch zu erweitern und so das Auswerten von ADC-Messungen noch komfortabler und einfacher zu gestalten. Aus Zeitgründen wurde bisher darauf verzichtet, diese zusätzliche Funktionalität zu programmieren.

Um mit einer Vielzahl von gleichzeitig definierten Regionen besser umgehen zu können, wäre es praktisch, wenn man den ROIs selbst gewählte Bezeichnungen geben könnte, die zusammen mit den ROI-Koordinaten abgespeichert werden. Auch das automatische Laden der zu einer Mess-Serie bereits definierten Regionen würde die Arbeit beschleunigen.

Prinzipiell ist es möglich, das Programm auch durch eine Art Skript zu steuern. Dazu könnte man die einzelnen Schritte in einer Textdatei festlegen und eine Prozedur programmieren, die diese Textdatei ausliest und die darin definierten Programmabschnitte automatisch aufruft. Eine solche Textdatei könnte automatisch nach Festlegen der Protokolldatei gestartet werden. Die Automatisierung über ein Skript hat den Vorteil, dass die erneute Auswertung einer kompletten Studie mit nur wenigen leicht veränderten Punkten oder nach Veränderungen am Auswerteprogramm von alleine ablaufen könnte. Diese Funktionalität könnte die Arbeit mit dem Programm erheblich beschleunigen. Eine Variante dieser Erweiterung wäre, dass zumindest in der Initialisierungsdatei, die sich im gleichen Ordner wie die Protokoll-Datei befindet, festgelegt werden kann, welche Studie (und evtl. welche Region-Definitionen) gleich beim Start automatisch geladen werden sollen.

Um sich schnell einen Überblick über die aufgenommenen Messungen und aller daraus berechneten ADC-Parameterbilder verschaffen zu können, wäre es von Vorteil, alle Signalintensitäts- sowie alle Parameterbilder in einer Montage darzustellen und abzuspeichern.

Beim Auswählen einer Datei könnten alle im gewählten Verzeichnis vorhandenen MR-Bilder analysiert werden und Information – wie die verwendete Sequenz, Patientename, Untersuchungsdatum, Serien- und Bild-Nummer – in Form einer Liste angezeigt werden. Die zu ladenden Bilder könnten dann aus dieser Liste ausgewählt werden. Auch eine Vorschau des ausgewählten Bildes oder aller Bilder in einem Ordner wäre hilfreich.

Die Möglichkeit bei der Darstellung der MR-Bilder einen Vergrößerungsfaktor frei wählen zu können würde ein exakteres Einzeichnen von Regionen ermöglichen. Bisher wurde dabei immer auf ein Zusatzprogramm, eine sog. Bildschirmlupe, zurückgegriffen. Prinzipiell ist es in PV-Wave möglich, Bilder darzustellen, die größer sind als die Fenstergröße. Es kann dann am Rand der Fenster ein Rollbalken zur Verschiebung des Bildausschnitts eingeblendet werden.

Darüber hinaus könnten die Parameterbilder mit einer Farbtiefe von 24 Bit dargestellt und abgespeichert werden. Man könnte so komplexere Farbskalen definieren, die auf den ersten Blick eine genauere Differenzierung der dargestellten ADC-Werte erlauben. Bisher wird nur eine 8 Bit Farbtiefe verwendet. Durch Strecken bzw. Stauchen der Farbpalette ist es möglich, eine genauere Unterscheidung entweder der niedrigen ADC-Werte zu erreichen oder der Hohen zu erreichen. Bei der Verwendung von 16 Millionen Farben wäre diese Unterscheidung wesentlich detaillierter möglich.

Eine weitere hilfreiche Verbesserung wäre es, die Ergebnisse einer Auswertung in dem EXCEL-eigenen textbasierten XML-Format abzuspeichern. Die Daten könnten während der Auswertung gesammelt werden und anschließend für eine übersichtliche Darstellung in EXCEL im XML-Format abgespeichert werden. Der Vorteil gegenüber dem Abspeichern als CSV-Datei ist, dass hierbei auf die volle Funktionalität von EXCEL zurückgegriffen werden kann. Die Daten können auf mehreren Arbeitsblättern angeordnet und mit Überschriften und erklärenden Kommentaren versehen werden. Spaltenbreiten können an die darzustellenden Daten angepasst werden. Es können auch weiterführende Berechnungen sowie Diagramme hinzugefügt werden, die eine weitere Auswertung vereinfachen.



## 5 Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die ADC-Messung

In diesem Kapitel werden Faktoren vorgestellt, die im Rahmen dieser Arbeit systematisch auf ihren Einfluss auf das Ergebnis der ADC-Messung untersucht wurden. Die hier gewonnenen Erkenntnisse sind für das Erstellen neuer Sequenzen sowie bei der diagnostischen Beurteilung von ADC-Untersuchungen von großer Wichtigkeit.

Zunächst werden in Kapitel 5.1 die zur Durchführung der ADC-Messung benötigten Geräte und Methoden vorgestellt, soweit dies nicht schon in den vorherigen Kapiteln geschehen ist. In den sich daran anschließenden Abschnitten folgt die Untersuchung verschiedener Faktoren beginnend mit Kapitel 5.2 in dem der Einfluss von verbleibenden Gasströmen am Ende der Inspiration und der Bewegung des schlagenden Herzens vorgestellt wird. Dazu wurde eine Studie an Hausschweinen durchgeführt. Inwieweit sich die Änderung der Konzentration von den im Atemgas vorhandenen Komponenten während einer Atemanhaltephase auf den Diffusionskoeffizienten auswirkt, wird in Kapitel 5.3 diskutiert. Bei Probandenversuchen zeigte sich, dass eine Wiederholung der ADC-Messung im Mittel zu einem niedrigeren ADC-Wert führte. Grund dafür könnte die Liegedauer im MR-Gerät sein. Dies wird in Kapitel 5.4 detailliert betrachtet. Der Einfluss der zwei gebräuchlichsten Methoden zur Applikation des  $^3\text{He}$ -Gases wird in Kapitel 5.5 untersucht. Die in Kapitel 2.1.3 beschriebenen Gradienten zur Ortskodierung führen auch zu einer Diffusionswichtung und die damit verbundenen Auswirkungen auf die  $^3\text{He}$ -Bildgebung werden in Kapitel 5.6 betrachtet. In Kapitel 5.7 wird die Abhängigkeit des ADC-Wertes von der Schichtposition beschrieben. Mithilfe von Simulationen wurde untersucht wie der Kosinus-Verlust – hervorgerufen durch die Anregungspulse – das Ergebnis der ADC-Messung verzerrt (Kapitel 5.8). Die Übersteuerung des Analog-Digital-Wandlers des Tomographen ist Gegenstand von Kapitel 5.9. In Kapitel 5.10 wird anhand einer einfachen Rechnung sowie am Beispiel einer Phantommessung gezeigt, dass eine Mittelung über mehrere Akquisitionen – trotz der Signalabnahme verursacht durch die Anregungspulse – keinen Einfluss auf die ADC-Messung hat. Die Frage, ob die gesamte eingeatmete Gasmenge in der MRT messbar ist, wird in Kapitel 5.11 diskutiert. Zuletzt wird der Einfluss der Dauer des Diffusionswichtungsgradienten in Kapitel 5.12 untersucht, sowie

das Ergebnis der ADC-Messung bei einer bekannten Geometrie an Glaskapillaren und in der Lunge mit einem theoretischen Modell verglichen.

## 5.1 Material und Methoden

Bevor auf die Faktoren eingegangen wird, die das Ergebnis der ADC-Messung beeinflussen können, werden hier die verwendeten Geräte sowie die Mess-Sequenzen vorgestellt, die bei den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Messungen verwendet wurden.

Alle Untersuchungen fanden an einem von zwei Ganzkörper Magnetresonanztomographen (1,49 T) vom Typ Magnetom Vision (Siemens Medical Solutions, Erlangen) unter der Steuersoftware Numaris Version VB33D statt. Hierbei handelt es sich zum einen um ein klinisches Gerät, welches im täglichen Betrieb zur Untersuchung von Patienten eingesetzt wird und um ein leistungsfähigeres experimentelles Gerät, das ausschließlich zu Forschungszwecken für Tier- und Phantom-Messungen eingesetzt werden darf.

Die beiden Geräte unterscheiden sich neben ihrer Größe und ihrem Gradientensystem nur im Detail. Das experimentelle Gerät, welches nicht zur Untersuchung am Menschen zugelassen ist, hat eine Öffnung mit einem Durchmesser von ca. 35 cm und eine maximale Gradientenstärke von 50 mT/m sowie eine maximale Anstiegsrate (Slew-Rate) von 80 mT/m/ms. An diesem Gerät wurde die Tierstudie durchgeführt sowie einige Phantommessungen.

Das klinische Gerät wurde zur Untersuchung von Patienten und Probanden eingesetzt und ebenfalls zur Messung an Phantomen. Es hat eine Öffnung mit einem Durchmesser von ca. 45 cm, eine maximale Gradientenstärke von 25 mT/m sowie eine Slew-Rate von 40 mT/m/ms.

Ein weiterer Unterschied zwischen den beiden Geräten ist die Homogenität des Grundfeldes, welche am klinischen Gerät höher ist. Außerdem wurde im Laufe der Messungen festgestellt, dass aufgrund von Problemen mit dem Gradienten in z-Richtung am experimentellen Tomographen die Diffusionswichtung nicht korrekt funktionierte. Phantommessungen fanden zwar an beiden Geräten statt, jedoch verstärkt am klinischen Gerät, um eine größtmögliche Übereinstimmung mit den Patientenversuchen zu erreichen.

Beide Geräte sind mit einem Breitbandverstärker ausgestattet, um die Bildgebung bei der Resonanzfrequenz von  $^3\text{He}$  zu ermöglichen (siehe Kapitel 2.3.3).

Zum Senden hochfrequenter Anregungspulse und zum Empfangen des Antwortsignals wird eine speziell entwickelte Brustkorbspule (Fraunhofer Institut für Biomedizinische Technik,

St. Ingbert) verwendet. Die Doppelring-Konstruktion hat ein sensitives Messvolumen von  $365 \times 260 \times 450 \text{ mm}^3$  (B x H x T). Für Messungen am klinischen Tomographen kann die Höhe durch das Einfügen von vier Stegen auf 340 mm vergrößert werden. Die Spule ist so konstruiert worden, dass sie sich bei einer typischen Beladung (Person, Tier oder vergleichbares Phantom) sowohl im Bereich von 46,0 MHz bis 49,5 MHz als auch von 61,0 MHz bis 65,0 MHz abstimmen lässt und somit für  $^3\text{He}$ - und  $^1\text{H}$ -Bildgebung geeignet ist. Dies hat den Vorteil, dass vor Beginn der Helium-Messungen durch konventionelle Wasserstoff-Aufnahmen zum einen die Lunge lokalisiert werden kann ohne Helium zu verbrauchen, zum anderen eine Aussage über den Gesundheitszustand der Lunge (z. B.: Pneumonien und Atelektasen oder Wasser in der Lunge) gemacht werden kann, ohne danach die Spule wechseln und das Untersuchungsobjekt neu im Tomographen positionieren zu müssen. Die Überprüfung des Gesundheitszustandes ist besonders bei Versuchen an Schweinen wichtig, die im Winter oft eine Pneumonie aufweisen oder um die Vorbehandlung einer der beiden Lungen, z. B. durch einen Reinigungseinlauf (Lavage), zu überprüfen. Die Spule musste vor jeder Messung manuell auf die Resonanzfrequenz von  $^3\text{He}$  abgestimmt werden. Bei Versuchen am Phantom wurde zusätzlich das Siemens Universalphantom (Volumen: 7 l) als Last in die Spule gelegt.

Mit Ausnahme der in Kapitel 7 vorgestellten Tensormessung verwenden alle benutzten Mess-Sequenzen das in Abbildung 12 dargestellte Schema eines Phasenkodierschrittes. Nur die Anzahl der diffusionsgewichteten Bilder pro Schicht sowie die Richtung der Diffusionswichtungen variierte. Falls nicht anders angegeben, wurde bei der Bestimmung des ADC-Wertes pro Schicht eine oder mehrere diffusionsgewichtete Messungen und eine Referenzmessung im Interleaved-Modus (siehe Kapitel 2.5.3) durchgeführt. Bei einem Großteil der Untersuchungen erfolgte die Diffusionswichtung nacheinander in drei zueinander senkrechten Raumrichtungen abhängig von der Orientierung der Schicht (Phasenkodier-, Frequenzkodier- und Schichtselektionsrichtung). Wurde bei einer Messung nur ein diffusionsgewichtetes Bild aufgenommen, so erfolgte die Diffusionswichtung – wenn nicht anders angegeben – in Phasenkodierrichtung.

Die Stärke der Diffusionswichtung betrug bei den Messungen an Personen und bei der Tierstudie  $b = 3,89 \text{ cm}^2/\text{s}$ . Wird eine andere Stärke der Diffusionswichtung verwendet, so wurde die Dauer der Plateau-Zeit  $\delta$  variiert (siehe Abbildung 10).

Das verwendete  $^3\text{He}$ -Gas wurde in der Regel am Institut für Physik hyperpolarisiert. Dort steht ein leistungsfähiger Polarisator zur Verfügung, der auf der Basis des metastabilen

Austauschpumpens (siehe Kapitel 2.3.2) funktioniert und in der Lage ist, Polarisationsgrade von über 70 % zu erreichen. Mit diesem Gerät konnten innerhalb von einigen Stunden mehrere Liter Gas hyperpolarisiert werden und so auch umfangreichere Messungen durchgeführt werden.

Es steht außerdem noch ein weiterer Polarisator (IGI.9600.He Helium Polarizer, GE Healthcare, Durham/North Carolina, USA) zur Verfügung, der in der Klinik für Radiologie aufgestellt ist. Dieser arbeitet auf Basis des Spinaustauschs und benötigt zur Polarisation von 1100 ml etwa 24 h. Der Grad der Polarisation wird auf 20 % - 30 % geschätzt. Durch Änderungen der rechtlichen Situation (siehe Kapitel 2.3.3) wurde dieser Polarisator für die gegen Ende dieser Arbeit durchgeführten Tensormessungen (siehe Kapitel 7) verwendet.

## 5.2 Residuale Gasströme und Bewegung des schlagenden Herzens<sup>3</sup>

Mithilfe der ADC-Messung misst man die mikroskopische, ungeordnete Bewegung der Atome in der Größenordnung von einigen 100  $\mu\text{m}$ . Jedoch ist das in Kapitel 2.5.3 beschriebene Verfahren zur Diffusionsmessung auch sensitiv auf makroskopische Bewegungen der  $^3\text{He}$ -Atome. Mögliche Ursache für eine makroskopische Bewegung könnten Gasströme sein, wie sie für einige Zeit nach dem Einatmen – insbesondere im luftleitenden Abschnitt der Lunge (siehe Kapitel 2.4.1) – auftreten könnten. Auch das schlagende Herz führt zu einer Bewegung in der Größenordnung von 10-20 mm. Durch die mit dem Herzen verbundenen Gefäße, die sich in die gesamte Lunge verzweigen, kann der Herzschlag zu einer Bewegung in großen Bereichen des Lungengewebes führen. Ziel dieses Abschnitts ist es daher, anhand einer Studie an Hausschweinen diesen Einfluss zu bestimmen.

Zur Untersuchung des Einflusses von Gasströmen wurden ADC-Messungen zu zwei verschiedenen Zeitpunkten nach Beginn der Atemanhaltephase durchgeführt. Der Einfluss des Herzschlages wurde durch Vergleich von Messungen unmittelbar vor und nach dem Herzstillstand betrachtet. Um degenerative Veränderung der Lunge nach dem Tod des Tieres feststellen zu können, wurde eine weitere Messung einige Minuten nach Eintritt des Herzstillstandes wiederholt.

---

<sup>3</sup> Die in diesem Kapitel vorgestellten Untersuchungen und Ergebnisse wurden publiziert unter: Schreiber, W.G., Morbach, A.E., Stavngaard, T., Gast, K.K., Herweling, A., Sogaard, L.V., Windirsch, M., Schmiedeskamp, J., Heussel, C.P., and Kauczor, H.U., Assessment of lung microstructure with magnetic resonance imaging of hyperpolarized Helium-3. *Respiratory physiology & neurobiology*, 2005. 148(1-2): p. 23-42.



Es wurden insgesamt 13 Hausschweine (Gewicht: 15-16 kg) untersucht. Von diesen konnten vier wegen zu geringer Signalintensität nicht ausgewertet werden und zwei nur teilweise (vgl. Tabelle 6). Die Gründe dafür waren: Erkrankung der Tiere, Probleme mit der Applikator-Einheit oder frühzeitiges Versterben der Tiere.

Zur Durchführung des Versuchs wurden die Schweine anästhesiert. Es wurde ein Tubus in die Trachea eingeführt und sie wurden mit einem Beatmungsgerät (Servo 900 C, Siemens, Erlangen) im Druck-kontrollierten Modus beatmet. Die Untersuchung fand in Rückenlage statt. Die O<sub>2</sub>-Sättigung des Blutes wurde mit einem am Ohr oder am Schwanz angebrachten Messfühler mittels Puls-Oxymetrie überwacht. Ebenso wurden die Konzentrationen von O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub> in der Atemluft mit einem Atemgas-Analysator (Capnomac Ultima, Datex, Helsinki, Finnland) kontrolliert. Bei den ersten Tieren wurden Lungenerkrankungen festgestellt. Daher wurde der Gesundheitszustand der Lunge vor den Helium-Messungen anhand mehrerer konventioneller Wasserstoff-basierter Aufnahmen kontrolliert, um z. B. eine Pneumonie auszuschließen. Obwohl die Helium-Spule hierfür hätte verwendet werden können, wurden diese Aufnahmen mit einer Körper-Array-Spule durchgeführt, die zu einer besseren Bildqualität führte. Als Mess-Sequenz wurde eine T<sub>2</sub>-gewichtete HASTE und eine Turbo-Spin-Echo Sequenz verwendet.

Für die ADC-Messung wurde zu Beginn der Inspiration ein Bolus von 250 ml hyperpolarisierten <sup>3</sup>He-Gases (Polarisationsgrad 50 % - 60 %) über die Applikator-Einheit der Atemluft beigemischt. Der Bolus wurde dann durch die danach eingeatmete Raumluft (ca. 250 ml) in die Lunge gespült. In der sich anschließenden Atemanhaltephase von 12 s oder 17 s (je nach Wartezeit vor Beginn der Messung) wurde der ADC-Wert in drei koronaren und drei transversalen Schichten bestimmt (je ein diffusionsgewichtetes Bild und ein Referenzbild pro Schicht). Die Größe des Messfeldes (engl. Field-of-View, FoV) betrug 188x250 mm<sup>2</sup> bei einer Aufnahmematrix von 96 x 128 und einer Schichtdicke von 20 mm. Die Größe der Volumenelemente betrug demnach 1,95 x 1,95 x 20 mm<sup>3</sup>.

Zunächst wurde eine ADC-Messung am lebenden Tier durchgeführt, die etwa eine Sekunde nach Beginn der Atemanhaltephase gestartet wurde. Diese Aufnahme diente als Vergleich für die folgenden drei Messungen, die jeweils nach einer weiteren Applikation eines Helium-Bolus durchgeführt wurden:

- (1) Um den Einfluss einer verbleibenden Fließbewegung des Gases nach Beginn der Atemanhalte-Phase zu bestimmen, wurde eine ADC-Messung mit einer Verzögerung von ca. 5 s nach dem Ende des Einatmens gestartet.

- (2) Eine weitere ADC-Messung wurde im Mittel ca. 85 s nach einem Kalium-Chlorid induzierten Herzstillstand durchgeführt. Der Herzstillstand wurde durch ein Elektrokardiogramm und durch eine Abnahme des arteriellen Blutdrucks bestätigt. Die Beatmung des Tieres wurde auch nach dem Herzstillstand normal fortgeführt.
- (3) Um zu bestimmen, inwieweit das Aussetzen der Blutzirkulation und das Abfallen des Blutdruckes einen degenerativen Einfluss auf die Lunge haben, der sich auf den ADC-Wert auswirkt, wurde eine weitere ADC-Messung im Mittel ca. 13 min nach Eintritt des Herzstillstandes durchgeführt. Durch Vergleich von Messung (2) und (3) – unmittelbar nach Eintritt des Herzstillstandes und einige Minuten später – sollte der Einfluss solcher degenerativen Effekte von dem Einfluss des ausbleibenden Herzschlages unterschieden werden.

Bei der Auswertung wurden nur die Bildpunkte berücksichtigt, die oberhalb des in Kapitel 3.1.1 beschriebenen Schwellenwertes lagen. Dabei wurde als Bruchteil der zu berücksichtigenden Bildpunkte 60 % im diffusionsgewichteten Bild und 95 % im Referenzbild verwendet (vergleiche Gleichung 58).

Tabelle 6: Übersicht über die Ergebnisse der durchgeführten Studie sowie der Anzahl der auswertbaren Messungen mit ausreichender Signalintensität. Um eine Aussage über die Bildqualität zu machen, wird der Median der Anzahl der Bildpunkte oberhalb des Schwellenwertes sowie der Median des Signal-Rausch-Verhältnisses im Referenzbild  $SNR_{Ref}$  angegeben. Zur Veranschaulichung der Abweichung gegenüber der Vergleichsmessung wird der Median aller Abweichungen angegeben sowie der Interquartilbereich (siehe auch Abbildung 17).

	Vergleichs- Messung	(1) 5 s nach Ende der Inspiration	(2) 85 s nach Herzstillstand	(3) 13 min nach Herzstillstand
Anzahl der auswertbaren Messungen	9	8	7	7 (+2)*
$SNR_{Ref}$	8,0	6,1	11,6	7,0
Anzahl der Bildpunkte oberhalb des Rausch- Schwellenwertes	6098	5656	6080	4543
Abweichung der Mediane	---	-1,3 %	+9,3 %	+7,0 %
Interquartilbereich der Abweichungen	---	14,0 %	12,1 %	18,1 %
p-Wert eines Mann- Whitney Rangsummentests	---	0,77	0,24	0,11

(\*) Bei der Messung (3) 13 min nach Herzstillstand konnten in zwei von neun Messungen nur 3 Schichten ausgewertet werden.

Für jede der auswertbaren Messungen wurde in jeder der sechs Schichten, für alle Bildpunkte oberhalb des Schwellenwertes der Median der ADC-Werte bestimmt. Danach wurde die Abweichung  $\Delta ADC$  gegenüber der ersten Vergleichsmessung errechnet:

$$\Delta ADC_i = \frac{ADC_{Vergleichsmessung} - ADC_{Messung i}}{ADC_{Vergleichsmessung}}, \quad (59)$$

wobei  $i = 1, 2, 3$  die Art der Messung beschreibt: (1) 5 s nach Ende der Inspiration, (2) 85 s nach Herzstillstand und (3) 13 min nach Herzstillstand (vergleiche Tabelle 6). Die Abbildung 17 zeigt die Verteilung dieser Abweichungen zusammengefasst für jede der drei Messarten.

Die Analyse der Daten zeigte, dass der Median der ADC-Werte (gemessen 5 s nach Ende der Inspiration) um 1,3 % niedriger lag als bei der Vergleichsmessung mit einer Verzögerung von etwa 1 s. Für die beiden Messungen bei Herzstillstand ergab sich eine Erhöhung um 9,3 % nach 85 s bzw. 7,0 % nach 13 min (vgl. Tabelle 6).

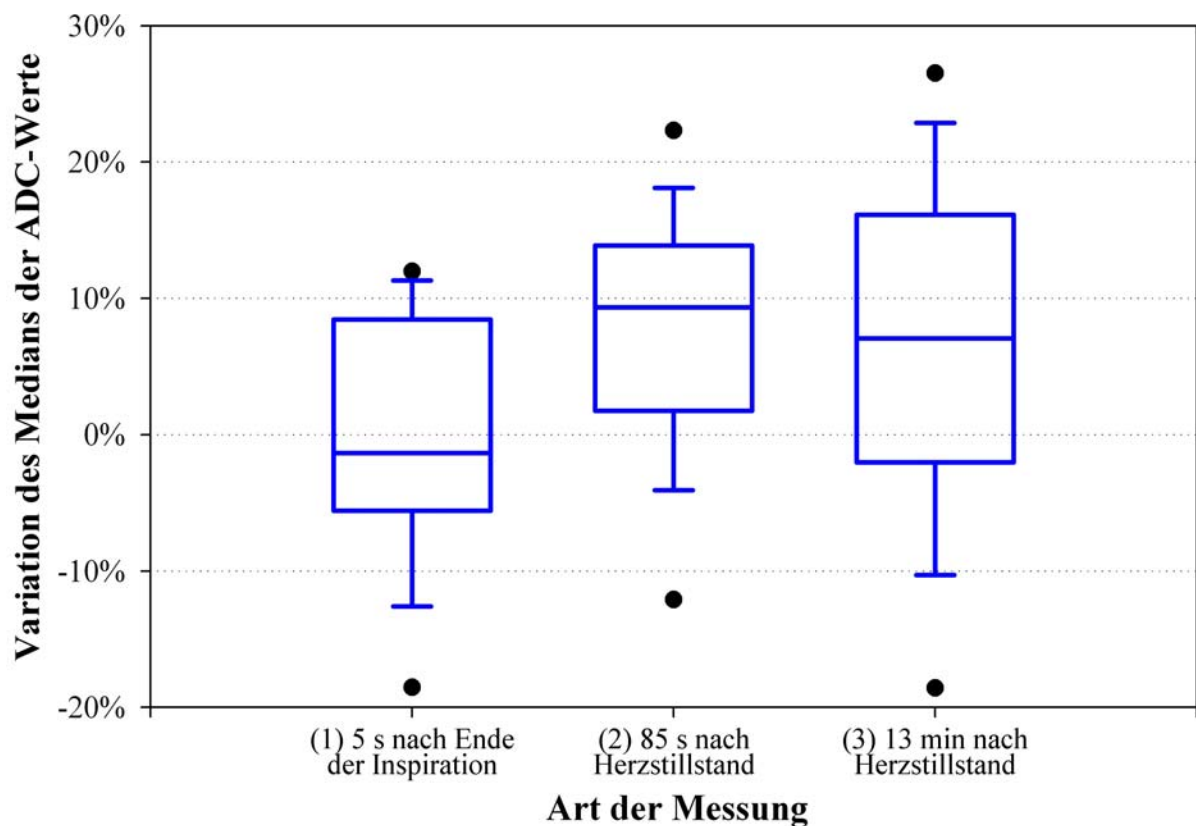


Abbildung 17: Variation der Mediane der ADC-Werte gemessen mit 5 Sekunden Pause nach Inspiration und 85 s bzw. 13 min nach Herzstillstand gegenüber der Vergleichsmessung, durchgeführt am schlagenden Herz und gestartet etwa eine Sekunde nach Ende der Inspiration. Die Ergebnisse werden in Form eines so genannten Boxplot-Diagramms dargestellt. Der Boxplot ist eine vereinfachte Darstellung des Histogramms. Die Punkte markieren die 5 %- und die 95 %-Perzentile, die Enden der Balken (Whiskers) stehen für die 10 %- und die 90 %-Perzentile, der Kasten markiert den Interquartilbereich von der 25 %- bis zur 75 %-Perzentile und der waagrechte Strich stellt den Median der Verteilung dar.

Der Unterschied der Mediane zwischen der Messung, die mit einer Verzögerung von 5 s nach Ende der Inspiration gestartet wurde gegenüber der Vergleichsmessung von -1,3 % fällt kleiner aus als die Variation des Medians von 2,1 %, die man bei einfacher Wiederholung der Messung unter gleichen Bedingungen an lungengesunden Probanden erhält [Morbach 2005] (siehe Kapitel 6). Bei einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  ist der Unterschied, zwischen der Vergleichs-Messungen und der Messung (1) nicht signifikant (Mann-Whitney Rangsummentest,  $p = 0,77$ ). Daraus kann abgeleitet werden, dass Strömungen in den Atemwegen zu Beginn der Atemanhaltephase keinen Einfluss auf die ADC-Messung haben.

Hingegen ergaben die Messungen nach Eintritt des Herzstillstands einen ADC-Wert, der 9,3 % bzw. 7,0 % über der Vergleichsmessung lag. Zwar lag diese Variation etwa einen Faktor 4 oberhalb der Schwankung, die man bei einfacher Wiederholung des Versuchs erwartet, jedoch war dieser Unterschied gegenüber der Vergleichsmessung aufgrund der großen Inter-Individuellen Variation nicht statistisch signifikant (Mann-Whitney Rangsummentest: 85 s:  $p = 0,24$ ; 13 min:  $p = 0,11$ ).

Die Dauer des Herzstillstandes (Vergleich von Messung 2 und 3) hatte dabei keinen signifikanten Einfluss auf das Ergebnis (t-Test  $p = 0,78$ ). Jedoch zeigten die Variationen der Messungen 13 min nach Herzstillstand eine größere Streuung als 85 s nach Herzstillstand, was auf das niedrigere Signal-Rausch-Verhältnis in diesen Aufnahmen zurückgeführt werden kann.

Die Zunahme der ADC-Werte nach Eintritt des Herzstillstands kann mehrere Ursachen haben: Zum einen nimmt das Blutvolumen in den Thoraxvenen und den Herzkammern ab. Zum anderen entspannt sich die Bronchialmuskulatur. Dadurch verringert sich der Druck im Brustkorb und im Bauchraum. Beide Effekte führen zu einer Aufweitung des Luftraums in der Lunge und damit zu einem Anstieg der ADC-Werte. Es wird erwartet, dass dieser Effekt nach 13 min stärker ausgeprägt ist als nach 85 s, was jedoch nicht beobachtet werden konnte. Dies lässt darauf schließen, dass entweder die Abnahme des Blutvolumens und das Entspannen der Muskulatur bereits nach einigen Sekunden abgeschlossen sind oder dass tatsächlich die Bewegung des schlagenden Herzens die Messung des ADC-Wertes in der Lunge beeinflusst.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass residuale Luftströme nach dem Ende der Inspiration keinen messbaren Einfluss auf den ADC-Wert haben. Messungen am toten Tier haben zwar zu einer Erhöhung des ADC-Wertes geführt, diese war jedoch bis im Mittel etwa 13 min nach Eintritt des Herzstillstands annähernd konstant. Damit konnte nicht eindeutig geklärt werden, ob die Zunahme auf ex-vivo Effekte zurückzuführen ist, oder ob die Herzbe-  
wegung die ADC-Messung beeinflusst.

Um den Einfluss des Herzschlags besser von ex-vivo Effekten unterscheiden zu können, wäre es denkbar die ADC-Messung mit der Bewegung des Herzens zu synchronisieren (Electrocardiogram Trigger). Dabei würde die Aufnahme der MR-Bilder immer in der gleichen Phase des Herzschlags erfolgen.

### **5.3 Änderung der Atemgaszusammensetzung während einer Atemanhaltephase**

Wie in Kapitel 2.5.4 beschrieben, hängt der Diffusionskoeffizient von  $^3\text{He}$  in einem Gasgemisch aus verschiedenen Puffergasen  $D_{^3\text{He}, \sum \text{PG}_i}$  von der Art und der Konzentration der Puffergase  $\text{PG}_i$  ab. Das Gemisch aus einer Summe von Puffergasen soll dabei durch das Summensymbol im Index dargestellt werden.

Da die Gaszusammensetzung in den Alveolen nicht der der Raumluft entspricht und sich die Konzentrationen der verschiedenen Komponenten während einer Atemanhaltephase durch die Sauerstoffabgabe ins Blut sowie die CO<sub>2</sub>-Aufnahme aus dem Blut in den Luftraum ändern, soll hier untersucht werden, inwieweit sich diese Änderungen auf den Diffusionskoeffizienten von <sup>3</sup>He in der Lunge auswirken.

Die Konzentration des Sauerstoffs O<sub>2</sub> in den Alveolen sinkt während einer Atemanhaltephase kontinuierlich, da dieser fortwährend vom Blut aufgenommen und abtransportiert wird. Damit sinkt auch das Gesamtvolumen des in der Lunge vorhandenen Gases. Zwischen dem Partialdruck von Kohlendioxid CO<sub>2</sub> im Blut und in den Luftwegen der Lunge hingegen stellt sich schnell ein Gleichgewicht ein, welches sich über die Dauer der Atemanhaltephase kaum noch verändert.

### Theoretische Betrachtung

Es wurde zunächst versucht, sich dieser Fragestellung durch eine theoretisch hergeleitete Abschätzung zu nähern, was allerdings aufgrund der unten beschriebenen Schwierigkeiten problematisch war. Die theoretischen Überlegungen wurden daher auch durch eine Messung belegt, die am Ende dieses Abschnitts beschrieben wird.

Die Zusammensetzung des Gasgemischs in der Lunge ist in Tabelle 7 aufgeführt. Die Werte für die Konzentration in den Alveolen während des Atmens stammen von Marieb et al. [Marieb 1995]. Die Veränderung der Sauerstoff- und der CO<sub>2</sub>-Konzentration sowie die Abnahme des Lungenvolumens während einer Atemanhaltephase wurden aus Untersuchungen von Ferretti und Mitarbeitern [Ferretti 1991] abgeleitet. Die in dieser Tabelle angegebenen Diffusionskoeffizienten  $D$  für binäre Gasgemische wurden für <sup>4</sup>He nach Fuller et al. [Fuller 1969, Fuller 1966] berechnet. Die Umrechnung der Diffusionskoeffizienten auf das Isotop <sup>3</sup>He erfolgte nach folgendem Zusammenhang (vergleiche Gleichung 44):

$$D_{3He} = \sqrt{\frac{m_{4He}}{m_{3He}}} D_{4He} . \quad (60)$$

Dabei ist  $m$  die Atommasse:  $m_{4He} = 4,003$  u ;  $m_{3He} = 3,016$  u [CRC 1995].

## Kapitel 5.3 Änderung der Atemgaszusammensetzung während einer Atemanhaltephase

*Tabelle 7: Konzentration der Gas-Komponenten in den Alveolen nach der Inhalation von 300 ml  $^3\text{He}$  bei einer totalen Lungenkapazität von 5000 ml. Die Änderung der Konzentration während einer Atemanhaltephase ist teilweise auch auf die Verringerung des Gesamtvolumens zurückzuführen. In der letzten Spalte sind die binären Diffusionskoeffizienten für ein äquimolares Gemisch aus  $^3\text{He}$  und der jeweiligen Gaskomponente angegeben.*

Gas Komponente	Anteil unmittelbar nach dem Einatmen [Marieb 1995]	Anteil nach 12 s Atemanhaltephase [Ferretti 1991]	Binärer Diffusionskoeffizient D [cm <sup>2</sup> /s] [Fuller 1969, Fuller 1966]
Stickstoff N <sub>2</sub>	70,4 %	71,1 %	0,866
Sauerstoff O <sub>2</sub>	12,9 %	11,5 %	0,907
Kohlendioxid CO <sub>2</sub>	4,9 %	5,4 %	0,718
Wasserdampf H <sub>2</sub> O	5,8 %	5,9 %	1,038
Helium $^3\text{He}$	6,0 %	6,1 %	2,418

Die in Tabelle 7 angegebenen Diffusionskoeffizienten beschreiben die Diffusion eines Gasgemisches und nicht die der  $^3\text{He}$ -Atome innerhalb dieses Gemischs. Die Werte sollen nur die prinzipielle Abhängigkeit der Diffusion von den in der Lunge vorhandenen Gaskomponenten veranschaulichen.

Um den Diffusionskoeffizienten  $D_{^3\text{He} \rightarrow \text{Gemisch}}^*$  von  $^3\text{He}$  in einem Gemisch aus  $n$  Gaskomponenten  $PG_i$  theoretisch zu berechnen, kann nicht auf die folgende oft zitierte Gleichung zurückgegriffen werden [Mathur 1966, Wilke 1950]:

$$D_{^3\text{He} \rightarrow \text{Gemisch}}^* = \frac{1 - x_{^3\text{He}}}{\sum_{i=1}^n \frac{x_{PG_i}}{D_{^3\text{He}, PG_i}}} \quad (61)$$

Hierbei sind  $x_{^3\text{He}}$  und  $x_{PG_i}$  die relativen Anteile von  $^3\text{He}$  und der einzelnen Puffergas-Komponenten an der Gesamtgasmenge.  $D_{^3\text{He}, PG_i}$  ist der Diffusionskoeffizient eines binären Gemisches von  $^3\text{He}$  mit einem Puffergas  $PG_i$ . Mit dieser Gleichung wird der effektive Diffusionskoeffizient für die Diffusion von  $^3\text{He}$  in ein homogenes Gemisch aus Puffergasen hinein [Poling 2001] oder durch das Gemisch hindurch [Wilke 1950] angegeben. Es fällt bei dieser Beziehung auf, dass die Selbstdiffusion von  $^3\text{He}$   $D_{^3\text{He}}$ , d. h. die Diffusion von reinem  $^3\text{He}$ -Gas, in dieser Beziehung nicht auftaucht, was aber bei Betrachtung der Diffusionsvorgänge in der Lunge nicht vernachlässigbar ist wo davon ausgegangen wird, dass eine Vermischung mit dem alveolaren Gasgemisch am Ende der Inspirationsphase bereits stattgefunden

hat. Man betrachtet also die Diffusion des  $^3\text{He}$  innerhalb dieses Gasgemisches, die durch den sog. Intradiffusionskoeffizienten (Tracer Diffusion Coefficient) beschrieben wird. Als Intradiffusion bezeichnet man die Diffusion einer markierten Komponente innerhalb eines homogenen Gemisches [Poling 2001]. Der Intradiffusionskoeffizient stimmt nur im Fall einer unendlichen Verdünnung mit dem binären Diffusionskoeffizienten überein, und es gibt keine Möglichkeit, diese Koeffizienten zueinander in Beziehung zu setzen [Poling 2001]. Im Falle einer Untersuchung der Lunge kann bei 300 ml  $^3\text{He}$ -Gas und einem Gesamtlungenvolumen von etwa 5.000 ml jedoch nicht mehr von einer unendlichen Verdünnung gesprochen werden.

Zur Berechnung des gesuchten Intradiffusionskoeffizienten muss, wie in Kapitel 2.5.4 beschrieben, auf Gleichung 43 zurückgegriffen werden [Mair 2002], die auch folgendermaßen umgeschrieben werden kann:

$$\frac{1}{D_{^3\text{He}, \sum \text{PG}_i}} = \frac{x_{^3\text{He}}}{D_{^3\text{He}}} + \sum_i \frac{x_{\text{PG}_i}}{D_{^3\text{He}, \text{PG}_i(p_{\text{He}} \rightarrow 0)}}. \quad (62)$$

Hierfür werden die Diffusionskoeffizienten  $D_{^3\text{He}, \text{PG}_i(p_{\text{He}} \rightarrow 0)}$  von  $^3\text{He}$  unendlich verdünnt im Puffergas  $\text{PG}_i$  benötigt. Eine theoretisch exakte Herleitung des Intradiffusionskoeffizienten war nicht möglich, da diese Werte in der Literatur nicht gefunden werden konnten, da hier der Diffusionskoeffizient immer für ein äquimolares Gemisch angegeben wird.

Im Folgenden wird weiterhin zur Vereinfachung nur der Begriff „Diffusionskoeffizient“ verwendet, um die Stärke der Diffusion von  $^3\text{He}$  innerhalb eines Gasgemisches zu beschreiben.

### Quantitative Überprüfung

Um den Einfluss der Atemgaszusammensetzung dennoch quantitativ zu beschreiben, wurde der Diffusionskoeffizient experimentell bestimmt. Dazu wurden 100 ml polarisiertes  $^3\text{He}$  (Polarisationsgrad ca. 50 %) in einen Beutel gefüllt und etwa 900 ml Atemluft direkt in den Beutel ausgeatmet. Anschließend wurde eine Diffusionsmessung mit drei diffusionsgewichteten Aufnahmen durchgeführt. Dem Ausatmen ging einmal eine Atemanhaltephase von 30 s voraus und einmal eine Hyperventilationsphase, bei der mehrmals hintereinander Raumluft schnell tief ein- und ausgeatmet wurde. Der Druck im Beutel wird auf etwa 1 bar geschätzt. Die Umgebungstemperatur betrug 293 K und die ausgeatmete hatte annähernd Körpertemperatur. Das Ergebnis dieser beiden Messungen ist in Tabelle 8 dargestellt.



Tabelle 8: Ergebnis der Messung des Diffusionskoeffizienten in Atemluft eines gesunden Probanden (männlich, 32 Jahre) nach 30 s Atemanhaltephase und nach Hyperventilationsphase.

	Aufnahme Nummer	Median ADC-Wert [cm <sup>2</sup> /s]	Interquartilbereich [cm <sup>2</sup> /s]
Nach 30 s Atemanhaltephase	1	0,862	0,250
	2	0,874	0,205
	3	0,870	0,190
Nach Hyperventilation	1	0,884	0,191
	2	0,887	0,173
	3	0,881	0,192

Die Ergebnisse zeigen, dass der Unterschied der Mediane nur etwa 1,7 % beträgt und damit der Einfluss der Atemgaszusammensetzung auf das Ergebnis der ADC-Messung gering ist. Dennoch ergibt ein Mann-Whitney Rangsummentest, dass dieser Unterschied zwischen allen ADC-Werten aus beiden Messungen signifikant ist ( $p < 0,001$ ). Wenn man alle Bildpunkte in 33 gleich große ROIs zu je 200 Bildpunkten aufteilt, um zu verhindern, dass das Ergebnis des Mann-Whitney Rangsummentest durch die hohe Anzahl an Messpunkten ( $> 6.500$ ) verfälscht wird, erhält man ebenfalls das Ergebnis, dass die Abweichung signifikant ist. Bei dieser ROI-basierten Auswertung betrug der p-Wert  $p = 0,034$ .

Man könnte annehmen, dass die Temperatur der ausgeatmeten Luft nach der Hyperventilation kühler ist als nach der Atemanhaltephase, wo sie sich 30 s lang in der Lunge befunden hat. Dies würde jedoch nach Gleichung 42 zu einem niedrigeren Diffusionskoeffizienten nach der Hyperventilation führen im Gegensatz zu dem was gemessen wurde.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass durch experimentelles Überprüfen gezeigt wurde, dass die Änderung der Konzentration der Gase in den Alveolen während einer Atemanhaltephase sich quantitativ nur gering auf den Diffusionskoeffizienten von <sup>3</sup>He für freie Diffusion auswirkt.

Es bleibt aber zu beachten, dass der Effekt der Volumenabnahme aufgrund des Abtransportes des Sauerstoffs sehr wohl zu einer Änderung der eingeschränkten Diffusion führen kann.

## 5.4 Liegezeit im Tomographen

Bei der Untersuchung der Wiederholbarkeit der ADC-Messung (siehe Kapitel 6) fiel auf, dass bei lungengesunden Probanden, an denen im zeitlichen Abstand von einigen Minuten zwei ADC-Messungen durchgeführt wurden, der ADC-Wert der ersten Messung fast immer geringfügig größer war als bei der zweiten Messung. Als Grund für diesen statistisch signifikanten Unterschied (t-Test:  $p = 0,04$ ) hierfür wurde die Liegezeit im Tomographen vermutet. Dies soll in diesem Abschnitt untersucht werden.

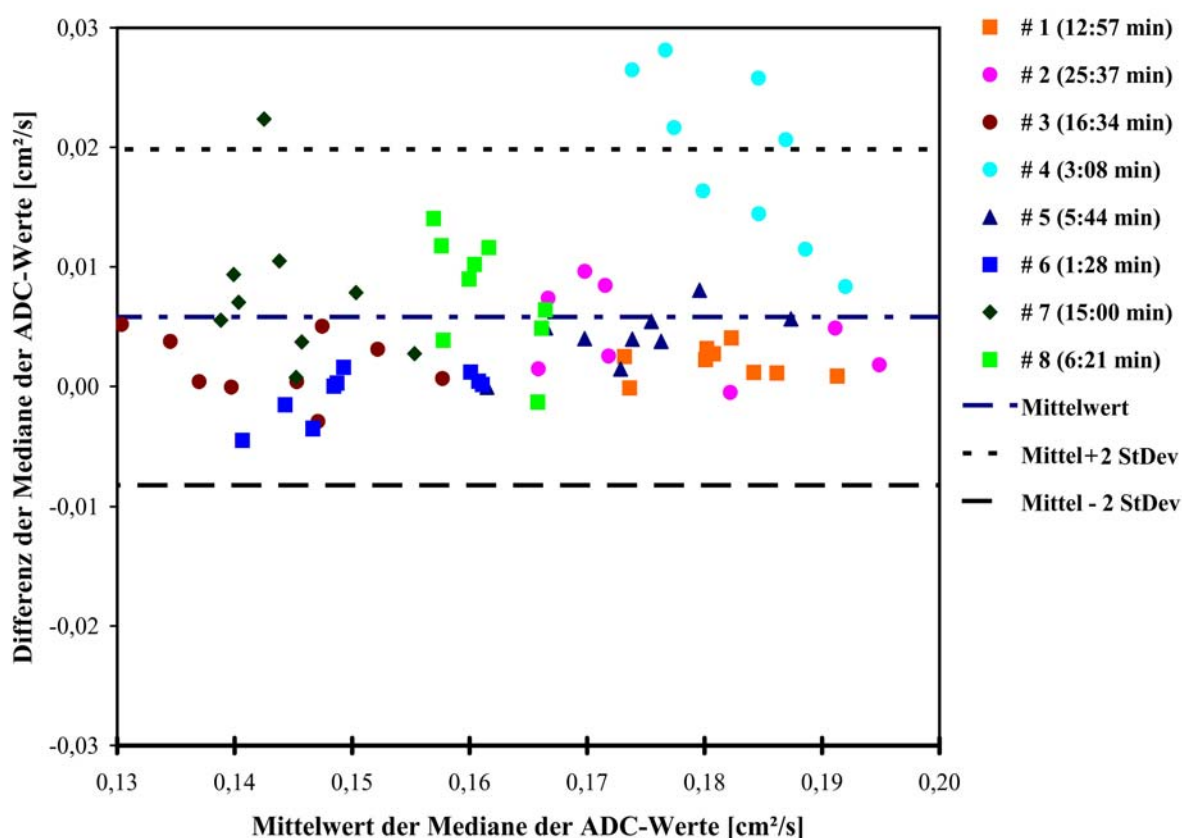


Abbildung 18: Variation der Mediane der ADC-Werte zwischen zwei aufeinander folgenden Messungen an gesunden Probanden. Darstellung nach Bland und Altman [Bland 1999]. Die Strich-Punkt-Linie markiert den Mittelwert der Differenzen, der bei  $+0,0058 \text{ cm}^2/\text{s}$  liegt. Die obere kurz gestrichelte und die untere lang gestrichelte Linie markieren das 95 %-Intervall ( $-0,008 \text{ cm}^2/\text{s}$  bis  $0,020 \text{ cm}^2/\text{s}$ ). Die Zeit zwischen der ersten und der zweiten Messung ist für jeden Probanden in der Legende in Klammern angegeben.

Bei jedem der insgesamt acht untersuchten Probanden wurden neun diffusionsgewichtete Aufnahmen durchgeführt und die Mediane der ADC-Werte aus korrespondierenden Messungen miteinander verglichen. Nur bei 6 der 72 Werte lag der zweite ADC-Wert oberhalb des Ersten. Im Mittel lag die Differenz zwischen dem ersten und dem zweiten Messwert bei  $+0,0058 \text{ cm}^2/\text{s}$ . Dies entspricht 3,5 % des durchschnittlichen Median-Wertes von  $0,1642 \text{ cm}^2/\text{s}$  bei den untersuchten lungengesunden Probanden. In der Legende in Abbildung 18 ist in Klammern die Zeit zwischen den beiden Messungen angegeben. Ein Zusammenhang

zwischen dieser Zeit und der Differenz der ADC-Werte ist aber nicht zu erkennen. Dies kann an Proband #3 und #6 nochmals belegt werden. Dies sind die beiden Probanden, bei denen einige der ADC-Werte der zweiten Messung größer waren als bei der Ersten. Bei einem war die Zeit zwischen den Messungen am kürzesten (#6) und bei dem anderen am zweitlängsten (#3).

Der Trend zu niedrigeren ADC-Werten bei einer Messwiederholung wurde bei Untersuchungen an 5 Patienten nicht beobachtet. Hier lag der Mittelwert der Differenzen mit  $0,0002 \text{ cm}^2/\text{s}$  praktisch bei null (siehe Abbildung 36 in Kapitel 6). Eine mögliche Erklärung, warum die Abnahme der ADC-Werte nur bei Probanden und nicht bei Patienten auftritt, ist, dass die Lungen von gesunden Probanden elastischer sind als bei Patienten. Mögliche Effekte würden sich daher eher auf eine gesunde Lunge auswirken.

Warum die ADC-Werte bei den Probanden von der ersten Messung zur zweiten Messung abnehmen, konnte nicht geklärt werden. Zwar ist bekannt, dass gesunde Lungen nach längerer Liegezeit Atelektasen bilden können, d. h., Bereiche mit vermindertem oder fehlendem Luftgehalt, was zu einer Reduzierung des ADC-Wertes führen könnte. Eine messbare Veränderung sollte sich jedoch nicht bereits nach etwa 5 Minuten einstellen.

Um dies als mögliche Ursache ausschließen zu können, wurde eine Serie von ADC-Messungen bei einem lungengesunden Probanden (männlich, 33 Jahre, 80 kg) durchgeführt (siehe Abbildung 19).

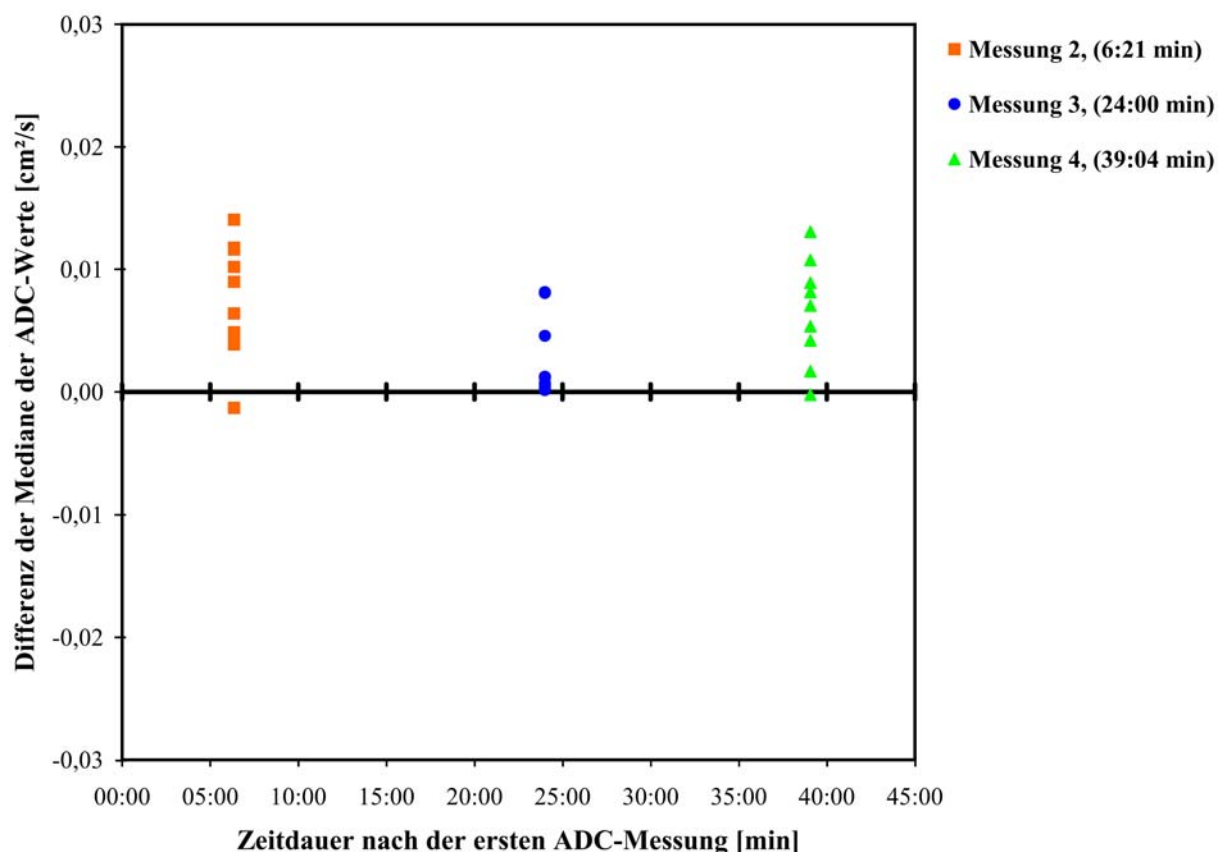


Abbildung 19: Variation des Medians der ADC-Werte gegenüber einer ersten Vergleichsmessung für eine Serie von Messungen an einem gesunden Probanden (männlich, 33 Jahre) über einen Zeitraum von 39 min. Die Zeit seit der ersten Messung ist in der Legende in Klammern angegeben.

Nachdem der Proband im Tomographen positioniert wurde erfolgte nach 12:06 min eine Messung zur Lokalisierung der Lunge. Während der folgenden vier Messungen verblieb der Proband im MR-Gerät. Die erste ADC-Messung folgte nach weiteren 9:03 min. Es wurden dann drei weitere ADC-Messungen durchgeführt im zeitlichen Abstand zur ersten ADC-Vergleichsmessung von: 6:21 min, 24:00 min und 39:04 min. Bei der Variation der ADC-Werte gegenüber der ersten Messung ist ein Trend nicht zu erkennen. Es sei aber bemerkt, dass auch hier nur in 2 von 27 Fällen die Wiederholung der ADC-Messung zu einem größeren ADC-Wert führte als in der ersten Vergleichsmessung.

Dass das Einatmen von  $^3\text{He}$ -Gas oder der Versuchsablauf zu einer Veränderung an der Lunge führen, ist unwahrscheinlich, da bei allen Untersuchungen vor der ersten ADC-Messung und auch zwischen beiden ADC-Messungen verschiedene andere  $^3\text{He}$ -Messungen durchgeführt wurden (Lokalisierungsmessung, dynamische Ventilationsmessungen ohne Atemanhaltephase, Morphologiemessung mit Atemanhaltephase). Auch haben alle untersuchten Probanden schon vor der ersten ADC-Messung einige Zeit (ca. 15-45 min) im Tomographen gelegen.

Eine schwindende Bereitschaft der Probanden, an der Untersuchung mitzuwirken, sollte bei Kollegen, die selbst an der Studie beteiligt waren, ausgeschlossen sein. Aber auch bei diesen wurde der Effekt festgestellt (#3, #6, #7, #8 in Abbildung 18).

## 5.5 Applikationsmethode

Für die Verabreichung von  $^3\text{He}$ -Gas kommen im Wesentlichen zwei unterschiedliche Methoden zum Einsatz. Eine Möglichkeit ist es, einen Beutel mit einem  $^3\text{He}$ - $\text{N}_2$ -Gemisch zu befüllen und die Untersuchungspersonen den Inhalt dieses Beutels einatmen zu lassen [Fichele 2004, Saam 2000, Salerno 2002, Yablonskiy 2002]. Eine andere Möglichkeit besteht darin mithilfe einer Applikator-Einheit während des Einatmens der Atemluft eine bestimmte Menge  $^3\text{He}$ -Gas beizumischen (siehe Kapitel 2.3.2). Diese Methode wird häufig an unserem Institut [Gast 2002, Morbach 2005, Schreiber 2005a] oder z. B. von Stavngaard et al. [Stavngaard 2005] verwendet.

Um Ergebnisse dieser beiden Methoden miteinander vergleichen zu können, ist zu untersuchen, ob die Art der Gas-Applikation einen Einfluss auf den in der Lunge gemessenen ADC-Wert hat.

Beim Einatmen eines  $^3\text{He}$ - $\text{N}_2$ -Gemisches aus einem Beutel verteilt sich das  $^3\text{He}$  gleichmäßig in den oberen Atemwegen und den Alveolen. Wenn hingegen mithilfe des Applikators der Helium-Bolus zu Beginn des Einatmens appliziert wird, könnte das  $^3\text{He}$  durch die anschließend eingeatmete Raumluft aus den oberen Atemwegen tiefer in die Lunge gespült werden, als dies bei der Einatmung aus einem Beutel der Fall ist. Dies führt vermutlich jedoch nicht zu einer unterschiedlichen Gasverteilung, da in den unteren Luftwegen die Diffusion die Hauptursache für die Verteilung des Gases ist (vergleiche Kapitel 2.4.1) und nicht die Strömung des eingeatmeten Gases.

Diese Vermutung soll durch die folgende Untersuchung belegt werden. An zwei gesunden Probanden (Proband I: Männlich, 23 Jahre, 81 kg; Proband II: Weiblich, 26 Jahre, 55 kg) wurden Diffusionsmessungen durchgeführt, wobei jeweils beide oben beschriebenen Applikationsmethoden verwendet wurden (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Abweichung des ADC-Wertes zwischen den beiden Applikationsmethoden mithilfe eines Beutels und einer Applikator-Einheit.

Proband	Applikator ( <sup>3</sup> He + Raumlufte)	Beutel ( <sup>3</sup> He-Stickstoff-Gemisch)	Differenz Applikator - Beutel
I	0,145 ± 0,035	0,127 ± 0,038	12,1 %
I	0,155 ± 0,038	0,129 ± 0,039	16,6 %
I	0,160 ± 0,049	0,146 ± 0,048	8,8 %
I	0,161 ± 0,051	0,147 ± 0,047	8,5 %
I	0,162 ± 0,050	0,155 ± 0,050	4,4 %
I	0,168 ± 0,051	0,165 ± 0,053	1,8 %
Mittelwert von I	0,158 ± 0,046	0,145 ± 0,046	8,5 %
II	0,179 ± 0,071	0,169 ± 0,076	5,7 %
II	0,163 ± 0,043	0,160 ± 0,035	1,9 %
II	0,166 ± 0,057	0,156 ± 0,062	5,7 %
II	0,172 ± 0,055	0,170 ± 0,058	1,4 %
II	0,153 ± 0,059	0,151 ± 0,059	1,8 %
Mittelwert von II	0,167 ± 0,057	0,161 ± 0,058	3,4 %

Bei Proband I wurden drei koronare Schichten aufgenommen und es wurde jeweils die rechte und die linke Lunge getrennt ausgewertet. Bei Proband II wurden fünf koronare Schichten aufgenommen, wobei pro Schicht jeweils der mittlere ADC-Wert über die ganze Lunge bestimmt wurde. Die Schichtdicke betrug bei beiden Probanden 20 mm. Die weiteren Parameter waren: Matrix 96x128, Größe des Messfeldes 262x350 mm<sup>2</sup>, rFoV 6/8 (Verhältnis der Seitenlängen des Messfeldes). Bei der Applikation mit einem Beutel wurde ein Gemisch aus 300 ml <sup>3</sup>He und 700 ml Stickstoff eingeatmet. Bei der zweiten Methode wurden zuerst 300 ml <sup>3</sup>He inhaliert und dann Raumlufte hinterher frei eingeatmet.

Die ADC-Werte lagen im Mittel über alle Aufnahmen bei beiden Probanden bei der Beutel-Methode um 6,1 % niedriger als die gemessenen Werte bei Verabreichung des Heliums nach der Applikator-Methode. Ein Grund dafür könnte sein, dass bei der Applikator-Methode tiefer

eingatmet wurde als beim Beutel, dessen Volumen auf 1 l beschränkt war. Der Applikator verfügt nicht über die Möglichkeit, das eingeatmete Volumen zu beschränken. Proband II wurde daher angehalten, bei der Applikator-Methode nach eigenem Ermessen darauf zu achten etwa das gleiche Volumen einzusatmen wie aus dem Beutel. Man erkennt, dass sich hier die ADC-Werte zwischen den beiden Methoden mit 3,4 % deutlich weniger unterscheiden als bei Proband I mit 8,5 %. Dennoch war der ADC-Wert gemessen mit der Applikator-Methode in jeder der 5 Schichten größer als bei der Beutel-Methode.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die beiden Applikationsmethoden nur einen geringen Einfluss auf den ADC-Wert haben. Die nicht zu vermeidende unterschiedliche Einatemtiefe spielt hier eine deutlich größere Rolle. Für eine genauere Untersuchung müsste bei beiden Applikationsmethoden sichergestellt werden, dass die Untersuchungsperson insgesamt das gleiche Volumen einatmet.

## 5.6 Gradienten zur Ortskodierung

Neben dem Gradienten zur Diffusionswichtung werden in einer Sequenz weitere Gradienten eingesetzt, die in erster Linie der Ortskodierung dienen (vgl. Abbildung 12 und Kapitel 2.1.3). Manche dieser Gradienten können dabei ebenfalls zu einer Diffusionswichtung führen. Das bedeutet, dass der nur aus dem Diffusionswichtungsgradienten berechnete b-Wert nicht dem tatsächlichen b-Wert der Messung entspricht und, dass das Referenzbild nicht mit einem b-Wert  $b_{ref} = 0 \text{ s/cm}^2$  gemessen werden kann. Die Diffusionswichtung der Ortskodierungsgradienten hat außerdem zur Folge, dass die Signalintensität grundsätzlich bei allen Messungen mit einem gasförmigen Kontrastmittel bei einer hohen Ortsauflösung abnimmt, da hierfür stärkere Magnetfeldgradienten erforderlich sind, die zu einer größeren Diffusionswichtung führen. Diese hat nach Gleichung 35 eine höhere Signalabnahme zur Folge.

In diesem Abschnitt wird die Stärke der Diffusionswichtung der Gradienten zur Ortskodierung berechnet und untersucht, wie sich dies allgemein auf die Signalintensität in den  $^3\text{He}$ -Aufnahmen und speziell auf das Ergebnis der ADC-Messung auswirkt. Außerdem werden an einigen Beispiel-Messungen, die mit verschiedenen Auflösungen und damit mit verschiedenen starken Gradienten an einer Glaszelle durchgeführt wurden, die Ergebnisse der theoretischen Überlegungen belegt.

### Theoretische Vorüberlegung

Bei den Ortskodierungsgradienten unterscheidet man zwischen dem Schichtselektionsgradient, dem Phasenkodiergradient und dem Frequenzkodiergradient (siehe Kapitel 2.1.3). Zunächst soll erklärt werden, welche dieser Gradienten einen Einfluss auf die Diffusionswichtung haben und wie groß dieser Einfluss ist, wozu die tatsächliche Pulsamplitude berechnet werden muss um den b-Wert mithilfe der Gleichung 36 bestimmen zu können.

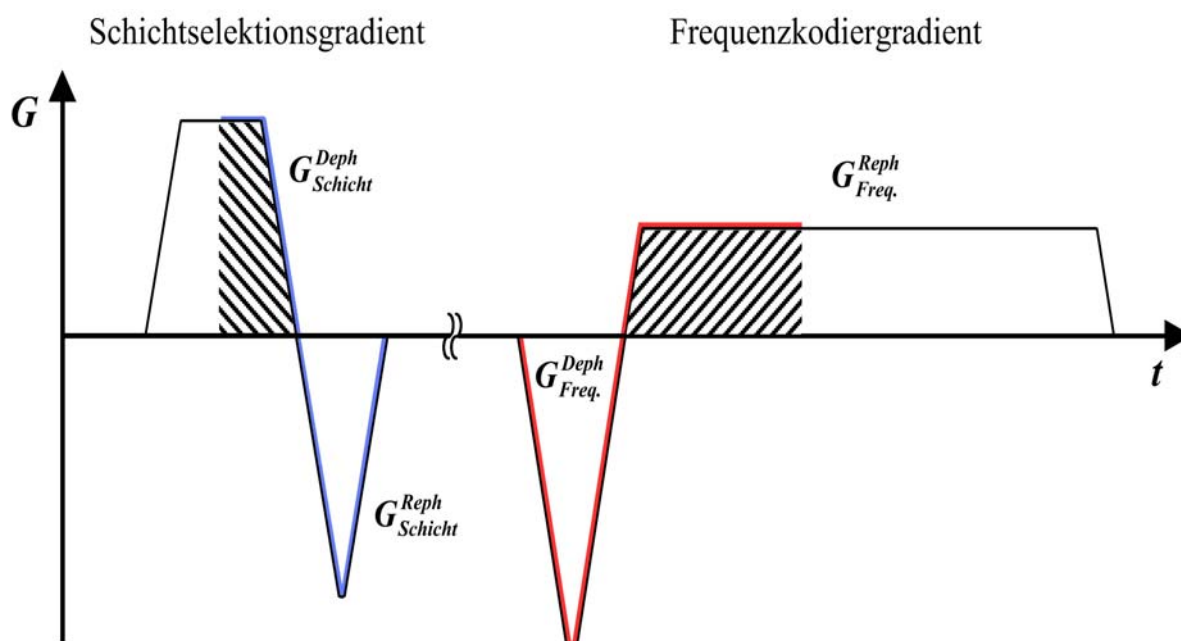


Abbildung 20: Zeitlicher Verlauf der Gradienten zur Schichtselektion und zur Frequenzkodierung. Die gestrichelten Flächen markieren den gleichen Flächeninhalt wie der zugehörige Rephasierer bzw. Dephasierer. Die farblich unterlegten Abschnitte werden zur Bestimmung der Diffusionswichtung verwendet.

Die Gradienten zur Schichtselektion sowie zur Frequenzkodierung bestehen wie der Gradient zur Diffusionswichtung (vergleiche Abbildung 10), aus einem Dephasierungs- und einem Rephasierungsanteil (siehe Abbildung 20) und führen daher auch zu einer Signalabnahme bei Diffusion der Spins. Der Phasenkodiergradient hingegen teilt sich auf in einen Teil vor dem Auslesen des Echos und einen Teil danach. Es ist das Prinzip der Phasenkodierung, dass der erste Teil vor dem Echo zu einer Dephasierung führt und damit zu einer Abnahme der Signalintensität auch bei ortsfesten Spins. Durch Diffusion bewegen sich die Atome in Richtung des Gradienten in gleichem Maße hin zu größeren und kleineren Magnetfeldstärken, sodass die Dephasierung im Mittel nicht zunimmt. Der Phasenkodiergradient trägt somit nicht zu einer Diffusionswichtung bei.

Zur Berechnung des b-Wertes wird nur ein Teil der Ortskodierungsgradienten berücksichtigt (siehe farblich unterlegte Abschnitte in Abbildung 20). Es wird der Zeitpunkt berechnet, zu dem die Flächen unter dem Dephasierer und dem Rephasierer gleich sind. Im Falle der



Schichtselektion entspricht dies der Mitte des Anregungspulses. Dies liegt daran, dass man in einer ersten Näherung für kleine Anregungswinkel annehmen kann, dass die Schicht instantan in der Mitte des Anregungspulses angeregt wird (siehe [Haacke 1999] Kapitel 10.2.2). Der Schichtselektionsgradient wird dann gerade so gewählt, dass er symmetrisch zum Anregungspuls eingeschaltet wird, sodass seine Mitte mit der Mitte des Anregungspulses übereinstimmt. Die akkumulierte Phase der angeregten Spins wird dann gerade durch die zweite Hälfte des Dephasierers des Schichtselektionsgradienten hervorgerufen. Diese Dephasierung wird durch den Rephasierer rückgängig gemacht, der somit die gleiche Fläche haben muss wie die Hälfte des Dephasierers. Aufgrund der Nichtlinearität der Bloch-Gleichungen ist diese Näherung bei größeren Anregungswinkeln nicht mehr korrekt [Sivers 1986].

Bei der Frequenzkodierung wird der Gradient bis zum Zeitpunkt des Echos berücksichtigt. Die Fläche des Dephasierers wird durch die Bedingung für ein Gradientenecho festgelegt (siehe [Haacke 1999] Kapitel 9.4.1). Zum Zeitpunkt des Echos ist der, durch den Dephasierer hervorgerufene Phasenunterschied, aufgehoben, also die Fläche unter dem Rephasierer gleich der des Dephasierers.

Diese Zeitpunkte werden daher zur Berechnung des b-Wertes verwendet. Die Amplituden werden wie folgt berechnet [Arneht 1996]:

$$\begin{aligned} G_{Schicht}^{Deph} &= G_{Logref\_Schicht} \cdot G_{mult\_Schicht} \cdot \frac{10 \text{ mm}}{d} \\ G_{Freq.}^{Reph} &= G_{Logref\_Freq.} \cdot G_{mult\_Freq.} \cdot \frac{500 \text{ mm}}{FoV_{Freq.}} \cdot \frac{base_{Freq.}}{256} \end{aligned} \quad (63)$$

Bei den im Rahmen dieser Arbeit verwendeten MR-Geräte gilt, dass  $G_{Logref}$  die logische Referenz-Gradientenamplitude in mT/m für eine Matrixgröße von 256 Bildpunkten, einer Größe des Messfeldes in Frequenzkodierichtung von 500 mm und einer Schichtdicke von 10 mm ist, die in der Sequenz-Datei im Abschnitt *.gradampl* für jede der drei Raumrichtungen festgelegt wird.  $G_{mult}$  ist die Amplitude der Gradienten, wie sie in der Pulstabelle in der Sequenz-Datei definiert ist. Je nach Einstellung der Messung werden dann die Werte der übrigen Parameter festgelegt:  $d$  ist die Schichtdicke in mm,  $FoV_{Freq.}$  ist die Größe des Messfeldes in mm und  $base_{Freq.}$  die Matrixgröße jeweils in Frequenzkodierichtung.

Wird der verwendete Anregungspuls in einer externen Datei definiert, so muss die logische Referenz-Gradientenamplitude  $G_{Logref\_Schicht}$  aus dem in dieser Datei angegebenen Wert für den Referenz-Gradienten  $G_{RefGrad\_Extern}$  und der Dauer des Anregungspulses  $pd$  mithilfe folgender Gleichung berechnet werden [Arneht 1996]:

$$G_{Logref\_Schicht} = G_{RefGrad\_Extern} \cdot \frac{5120 \mu s}{pd}. \quad (64)$$

Die Berechnung der Amplituden sowie der dazugehörigen b-Werte wurde für verschiedene Schichtdicken und Größen des Messfeldes durchgeführt (siehe Tabelle 10). Darunter befinden sich auch die Werte, die in der Wiederholbarkeitsstudie (siehe Kapitel 6) und den Messungen an den Hausschweinen (siehe Kapitel 5.1) verwendet wurden.

Da zur Berechnung des b-Wertes nur der Teil des Gradienten berücksichtigt wird, der zur Flächengleichheit mit dem zugehörigen Rephasierer bzw. Dephasierer führt, sind diese Gradienten nicht trapezförmig (siehe farblich unterlegter Abschnitt in Abbildung 20). Es fehlt die ansteigende bzw. abfallende Flanke. Der b-Wert kann daher nicht über die vereinfachte Gleichung 40 berechnet werden, sondern muss durch Lösen der Integrale in Gleichung 36 erfolgen. Dies wurde mit dem Programm Mathematica Ver. 5.0 (Wolfram Research Inc., Champaign, IL/USA) durchgeführt. Man erhält die in Tabelle 10 angegebenen Gradienten-Amplituden und b-Werte.

Tabelle 10: *b*-Werte der Ortskodierungsgradienten für verschiedene Auflösungen. Die Anzahl der Bildpunkte in Frequenzkodierichtung betrug 128. Die Werte der Wiederholbarkeitsstudie und der Tierstudie sind mit \* bzw. † markiert. Die Amplituden der Gradienten geben jeweils die Stärke des Dephasierers und des Rephasierers an. Das Vorzeichen erklärt sich aus Abbildung 20. Die Abnahme der Signalintensität bezieht sich auf den ADC-Wert einer gesunden menschlichen Lunge von 0,17 cm<sup>2</sup>/s.

Größe des Messfeldes in Frequenzkodierichtung	Amplitude der Gradienten $G_{Freq.}$ [mT/m]	b-Wert [s/cm <sup>2</sup> ] Frequenzkodierichtung	Abnahme der Signalintensität
50 mm	-44,40 / 15,42	6,2619	65,56 %
125 mm	-17,76 / 6,17	0,9921	15,5 %
200 mm	-11,10 / 3,85	0,3876	6,4 %
250 mm*	-8,88 / 3,08	0,2480	4,1 %
300 mm	-7,40 / 2,57	0,1722	2,9 %
400 mm	-5,55 / 1,93	0,0969	1,6 %
470 mm <sup>†</sup>	-4,72 / 1,64	0,0702	1,2 %
500 mm	-4,44 / 1,54	0,0606	1,0 %

Schichtdicke	Amplitude der Gradienten $G_{Schicht}$ [mT/m]	b-Wert [s/cm <sup>2</sup> ] Schichtselektionsrichtung	Abnahme der Signalintensität
1 mm	95,10 / -116,82	18,236	95,5 %
2 mm	47,55 / -58,41	4,5589	53,9 %
5 mm	19,02 / -23,36	0,7294	11,7 %
10 mm	9,51 / -11,68	0,1824	3,1 %
15 mm	6,34 / -7,79	0,0810	1,4 %
20 mm * <sup>†</sup>	4,76 / -5,84	0,0456	0,8 %
30 mm	3,17 / -3,89	0,0203	0,3 %
50 mm	1,90 / -2,34	0,0073	0,1 %

\* Tierstudie, † Wiederholbarkeitsstudie

Aus den Werten in Tabelle 10 erkennt man, dass für typische Auflösungen der MR-Messung die Diffusionswichtung der Ortskodiergradienten nur einen geringen Einfluss auf die Signalintensität der  $^3\text{He}$ -Messungen hat. Jedoch ist der Signalverlust bei kleinen Auflösungen (Größe des Messfeldes  $< 200$  mm bei 128 Bildpunkte; Schichtdicke  $< 5$  mm) nicht mehr zu vernachlässigen.

Um den Einfluss auf das Ergebnis der Diffusionsmessung zu verstehen, muss man Gleichung 38 zur Berechnung des scheinbaren Diffusionskoeffizienten  $ADC$  abändern, indem man die Signalintensität  $S_0$ , die unbekannt ist, da sie mit einer Diffusionswichtung von Null gemessen werden müsste, über die Signalintensität im Referenzbild  $S_{Ref}$  ausdrückt. Diese steht mit  $S_0$  in folgender Beziehung:

$$S_{Ref} = S_0 \cdot \exp(-b_{Ref} \cdot ADC). \quad (65)$$

wobei  $b_{Ref}$  die Diffusionswichtung im Referenzbild aufgrund der Ortskodiergradienten ist. Löst man diese Gleichung nach  $S_0$  auf und setzt das Ergebnis in Gleichung 38 ein so ergibt sich für den berechneten ADC-Wert:

$$ADC = \frac{\ln(S_{Ref} / S_{Diff})}{b_{Diff} - b_{Ref}}. \quad (66)$$

Hier sind  $S_{Diff}$  die Signalintensität und  $b_{Diff}$  die Diffusionswichtung im diffusionsgewichteten Bild. Der Nenner stellt gerade die Differenz zwischen der Diffusionswichtung im Referenzbild und im Diffusionsbild dar. Diese Differenz rührt nur von dem Diffusionswichtungsgradienten her, da die Diffusionswichtung der Ortskodiergradienten bei beiden Bildern gleich ist.

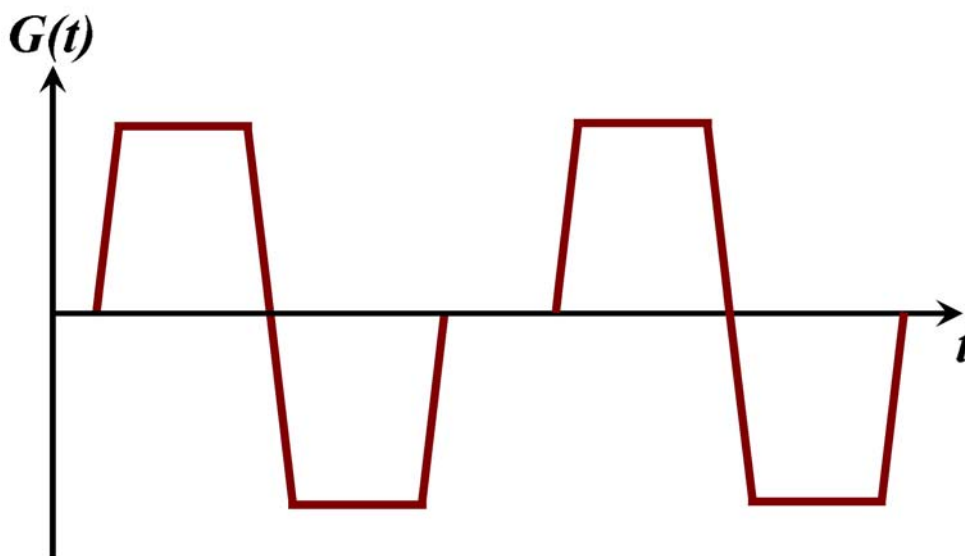


Abbildung 21: Zwei hintereinander geschaltete Gradienten zur Diffusionswichtung zur Verdeutlichung der Addition von  $b$ -Werten.

Dass sich die Diffusionswichtungen einfach addieren und der Nenner damit gerade dem b-Wert des Diffusionswichtungsgradienten entspricht, soll beispielhaft anhand einer graphischen Darstellung der Lösung von Gleichung 36 gezeigt werden. Die beiden in Abbildung 21 dargestellten Gradienten entsprechen jeweils dem in Kapitel 2.5.3 beschriebenen Diffusionswichtungsgradienten.

Das Quadrat des inneren Integrals in Gleichung 36:

$$\left( \int_0^{t'} G(t'') dt'' \right)^2. \quad (67)$$

hat im Fall der beiden oben beschriebenen Diffusionswichtungsgradienten die in Abbildung 22 dargestellte Form. Das Integral über diese beiden Kurven ergibt den b-Wert der beiden Gradienten. Man erkennt, dass nach jedem der beiden Gradienten die Kurve auf null zurückfällt. D. h., bei der zweiten Integration (dem äußeren Integral in Gleichung 36) werden die Flächen unter den beiden Kurven, das entspricht dem b-Wert jedes einzelnen Gradienten, gerade addiert. Der zeitliche Abstand zwischen den Kurven spielt keine Rolle. Damit erhält man genau die Summe der beiden b-Werte.

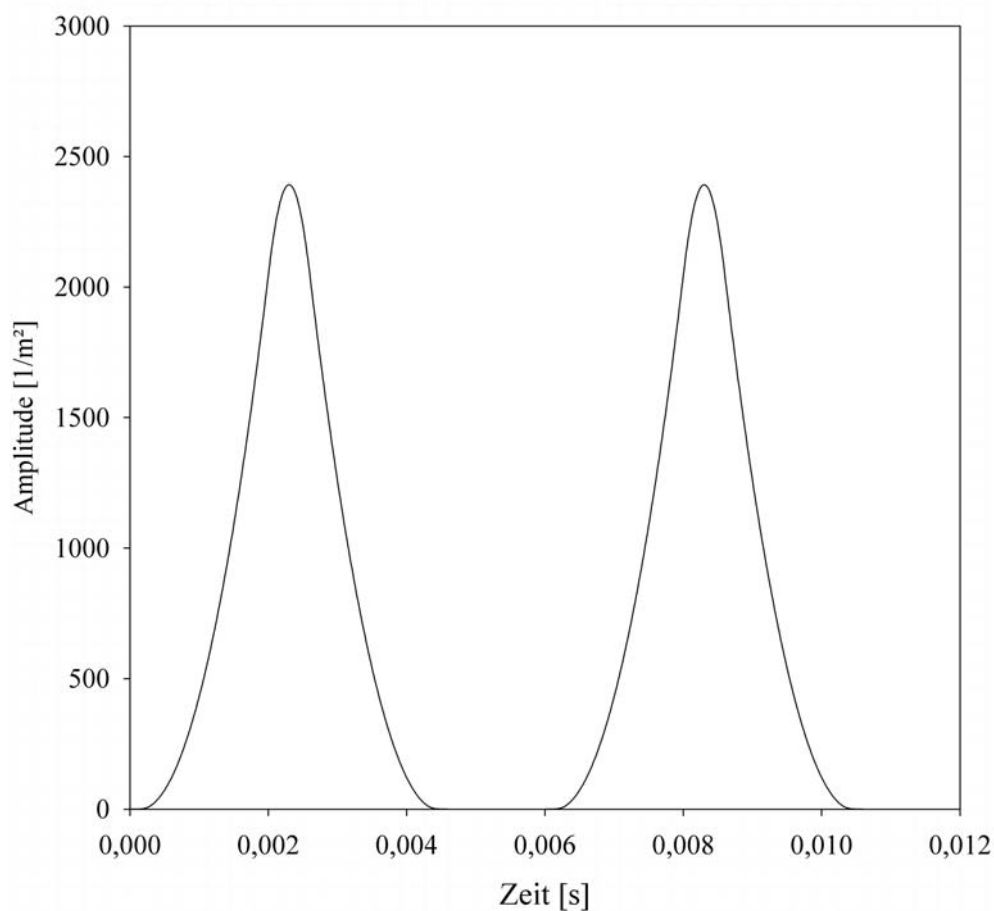


Abbildung 22: Das Ergebnis des in Gleichung 67 beschriebenen Quadrats des inneren Integrals aus Gleichung 36 zur Berechnung des b-Wertes der zwei hintereinander geschalteten Gradienten aus Abbildung 21.

Bei der Herleitung von Gleichung 66 wurde zur Vereinfachung angenommen, dass der ADC-Wert unabhängig ist von der Dauer der Diffusionswichtungsgradienten. Diese Annahme ist aber nur für freie Diffusion richtig. Für die eingeschränkte Diffusion in den Alveolen hängt der gemessene ADC-Wert von der Dauer des Diffusionsgradienten ab [Conradi 2004]. Man misst also im diffusionsgewichteten Bild mit  $ADC_{Diff}$  einen leicht veränderten Wert als im Referenzbild mit  $ADC_{Ref}$ . Damit ergibt sich für Gleichung 66 folgende Änderung:

$$ADC_{Diff} b_{Diff} - ADC_{Ref} b_{Ref} = \ln(S_{Ref} / S_{Diff}) \quad (68)$$

$$ADC_{Diff} = \frac{\ln(S_{Ref} / S_{Diff})}{b_{Diff} - b_{Ref} \cdot (ADC_{Ref} / ADC_{Diff})}$$

Aufgrund des relativ geringen Beitrags der Ortskodierungsgradienten zur Diffusionswichtung (vergleiche b-Werte in Tabelle 10) kann jedoch der Unterschied in den ADC-Werten vernachlässigt werden, sodass der Ausdruck  $(ADC_{Ref} / ADC_{Diff})$  eins wird.

### Experimentelle Überprüfung

Aus diesen Überlegungen erkennt man, dass die Ortskodierungsgradienten bei den üblichen Einstellungen nur einen sehr geringen und zu vernachlässigenden Einfluss auf den gemessenen ADC-Wert haben, wohl aber auf die Signalintensität im MR-Bild. Dies soll anhand einer Serie von Messungen an einer Glaszelle mit verschiedenen Auflösungen belegt werden.

Dazu wurde an einer mit hyperpolarisiertem  $^3\text{He}$ -Gas gefüllten Glaszelle (Druck = 2,7 bar, freie Diffusion:  $D = 0,71 \text{ cm}^2/\text{s}$ , Polarisationsgrad ca. 64 %) eine Reihe von Aufnahmen in der koronaren Ebene mit verschiedenen Auflösungen durchgeführt. Es wurde die Größe des Messfeldes sowie die Schichtdicke variiert. Die Schichtsektion erfolgte in y-Richtung und die Frequenzkodierung in z-Richtung (siehe Abbildung 1). Als Sequenz wurde eine gekürzte Fassung der Standard-ADC-Sequenz verwendet. Da die Diffusion in der Glaszelle isotrop ist, wurde nur ein Diffusionsbild (Diffusionswichtung in Phasenkodierrichtung, hier x-Richtung) und das Referenzbild aufgenommen. Die Dauer des Diffusionswichtungsgradienten betrug bei der Variation der Größe des Messfeldes 3,6 ms (b-Wert:  $b=1,74 \text{ s/cm}^2$ ) und bei der Variation der Schichtdicke 2,6 ms (b-Wert:  $b=0,57 \text{ s/cm}^2$ ), um einen zu großen Abfall der Signalintensität im diffusionsgewichteten Bild bei freier Diffusion zu verhindern (siehe Tabelle 2). Die Einstellungen für die Sender-Amplitude, die Empfangsverstärkung (Receiver-Gain) und den Skalierungsfaktor (FFT-Scale) wurden so gewählt, dass die Signalintensität bei kleinen Volumenelementen noch ausreichend hoch war, und bei großen Volumenelementen keine Übersteuerung auftrat. Bei Variation der Schichtdicke und der Größe des Messfeldes wurden

diese Einstellungen jeweils konstant gehalten: Sender-Amplitude = 1 V, Receiver-Gain = 60 B (Variation der Größe des Messfeldes) bzw. 66 dB (Variation der Schichtdicke), FFT-Scale = 0,2 (Variation der Größe des Messfeldes) bzw. 0,1 (Variation der Schichtdicke).

Um den Einfluss der Ortskodierungsgradienten auf die Signalintensität festzustellen, wurde das Verhältnis der Größe der Volumenelemente, mit dem Verhältnis der gemessenen Signalintensitäten und mit dem Verhältnis der nach Gleichung 65 korrigierten Signalintensitäten  $S_0 = S_{Ref} / \exp(-b_{Ref} \cdot ADC)$  verglichen. Ohne den Einfluss der Ortskodierungsgradienten wäre die Signalintensität proportional zur Größe der Volumenelemente, da diese wiederum proportional zur Menge der  $^3\text{He}$ -Atome und damit zur Magnetisierung ist. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 aufgeführt. Man erkennt, dass das Verhältnis der gemessenen Signalintensitäten deutlich größer ist, als das Verhältnis der Größe der Volumenelemente, d. h. dass die Diffusionswichtung der Ortskodierungsgradienten die Signalintensität bei kleinen Volumenelementen (höhere Auflösung  $\rightarrow$  stärkere Diffusionswichtung) hin zu niedrigeren Werten verfälscht. Rechnet man diesen Einfluss heraus, dann wird die Abweichung vom Verhältnis der Größe der Volumenelemente geringer. Jedoch sind auch die korrigierten Werte noch zu groß, stimmen aber innerhalb der Fehlergrenzen mit dem Verhältnis der Größe der Volumenelemente überein.

Rauscheffekte können für die Abweichung nicht die Ursache sein, da sie zu einer Erhöhung des Signals führen was bei kleineren Volumenelementen stärker ins Gewicht fallen würden und damit zu einem niedrigeren Wert für das Verhältnis führen würde. Eine mögliche Ursache für diese Abweichung könnte sein, dass die tatsächliche Amplitude der Gradienten nicht exakt mit den berechneten Werten übereinstimmt.

Auf den gemessenen ADC-Wert hat die Variation der Größe des Messfeldes und der Schichtdicke – wie nach Gleichung 66 erwartet – keinen Einfluss. Dies ist an den Messergebnissen in Tabelle 12 zu erkennen. Nur bei den Messungen mit einem Signal-Rausch-Verhältnis von unter 5 weichen die Ergebnisse von den übrigen Werten ab. Bei diesen Messungen ist das Signal aus der Glaszelle in den diffusionsgewichteten Bildern auch kaum noch vom Rauschen zu unterscheiden. Bei den restlichen Messungen variiert der ADC-Wert lediglich um 1,6 % (Variation der Größe des Messfeldes) bzw. um 0,5 % (Variation der Schichtdicke), was etwa der Variation bei Glaszellen aufgrund der Wiederholbarkeit entspricht (siehe Tabelle 23).

## Kapitel 5 Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die ADC-Messung

*Tabelle 11: Das theoretisch zu erwartende Verhältnis sowie das Verhältnis von gemessener und korrigierter Signalintensität bei Variation der Größe des Messfeldes bzw. der Schichtdicke. Da die Signalintensität proportional zur Größe der Volumenelemente ist, sollte das Verhältnis aus zwei unterschiedlich großen Volumenelementen dem Verhältnis der dazugehörigen Signalintensitäten entsprechen. Als Fehler der Signalintensität wird die Standardabweichung angenommen und die hier angegebenen Fehler nach der Gauß'schen Fehlerfortpflanzung berechnet.*

Größe der Volumenelemente	Verhältnis Messfeldgröße bzw. Schichtdicke	Theoretisches Verhältnis der Signalintensitäten	Verhältnis der gemessenen Signalintensitäten	Verhältnis der korrigierten Signalintensitäten
$\frac{0,98 \times 0,98 \times 10}{0,78 \times 0,78 \times 10}$	125/100	1,56	2,19±0,80	1,58±0,60
$\frac{1,17 \times 1,17 \times 10}{0,78 \times 0,78 \times 10}$	150/100	2,25	3,68±1,28	2,18±0,80
$\frac{3,91 \times 3,91 \times 10}{1,95 \times 1,95 \times 10}$	500/250	4,00	4,93±1,06	4,40±0,95
$\frac{1,56 \times 1,56 \times 10}{0,78 \times 0,78 \times 10}$	200/100	4,00	9,23±3,07	4,51±1,59
$\frac{2,34 \times 2,34 \times 10}{0,98 \times 0,98 \times 10}$	300/125	5,76	12,15±3,29	7,20±1,97
$\frac{3,13 \times 3,13 \times 10}{1,17 \times 1,17 \times 10}$	400/150	7,11	13,94±3,42	9,53±2,34
$\frac{3,91 \times 3,91 \times 10}{1,17 \times 1,17 \times 10}$	500/150	11,11	22,60±5,51	15,19±3,72
$\frac{2,5 \times 2,5 \times 4}{2,5 \times 2,5 \times 3}$	4/3	1,33	2,57±0,78	1,45±0,44
$\frac{2,5 \times 2,5 \times 6}{2,5 \times 2,5 \times 4}$	6/4	1,5	2,39±0,63	1,60±0,42
$\frac{2,5 \times 2,5 \times 8}{2,5 \times 2,5 \times 3}$	8/3	2,67	9,62±2,75	3,16±0,89
$\frac{2,5 \times 2,5 \times 5}{2,5 \times 2,5 \times 2}$	5/2	2,5	40,90±16,32	3,67±2,64
$\frac{2,5 \times 2,5 \times 10}{2,5 \times 2,5 \times 3}$	10/3	3,33	12,93±3,65	3,98±1,10
$\frac{2,5 \times 2,5 \times 8}{2,5 \times 2,5 \times 2}$	8/2	4,0	90,64±40,95	6,12±4,39



Tabelle 12: Gemessene ADC-Werte bei Variation der Größe des Messfeldes und der Schichtdicke. Es ist das mittlere Signal-Rausch-Verhältnis aus dem diffusionsgewichteten Bild und dem Referenzbild angegeben.

Größe des Messfeldes [mm <sup>2</sup> ] bzw. Schichtdicke [mm]	Mittleres Signal- Rausch-Verhältnis	ADC [cm <sup>2</sup> /s]
100x100	2,8	0,474
125x125	6,5	0,590
150x150	9,2	0,644
200x200	20,8	0,648
250x250	40,9	0,647
300x300	68,6	0,644
400x400	129,4	0,641
500x500	206,2	0,638
500x500	210,8	0,644
2	1,6	0,509
2	5,2	0,573
3	47,3	0,638
4	24,1	0,641
5	40,7	0,641
6	58,7	0,641
7	74,6	0,642
8	91,6	0,641
9	107,0	0,640
10	126,0	0,640
10	122,4	0,640

## 5.7 Schichtposition in kranio-kaudaler Richtung

Bei Menschen wird die Lunge durch den zumeist aufrecht gehaltenen Oberkörper von ihrem eigenen Gewicht und dem Gewicht des Herzens zusammengedrückt. Es ist bekannt, dass dies sich auch auf die Größe der Alveolen auswirkt (siehe Kapitel 2.4.1). Dies konnte bereits in einigen Untersuchungen gezeigt werden [Bink 2005, Salerno 2000].

In diesem Kapitel soll diese Abhängigkeit auf eine statistische Signifikanz untersucht werden. Außerdem soll ein Maß für die Änderung des ADC-Wertes für die im Rahmen der Wiederholbarkeitsstudie verwendeten Schichtpositionen und bei inspiratorischer Atemanhaltephase angegeben werden. Dazu wurden Messungen an 7 gesunden Probanden ausgewertet. Die ADC-Werte wurden in drei unterschiedlichen Positionen gemessen: 3 cm oberhalb der Carina, auf Höhe der Carina und 5 cm unterhalb. Es wurden in jeder Schicht 3 diffusionsgewichtete Bilder aufgenommen. Aus jedem Bild wurde der Median der ADC-Werte bestimmt. Die Mediane wurden getrennt für jede Schicht zusammengefasst und mit einem Mann-Whitney Rangsummentest auf statistisch signifikante Unterschiede getestet. Als Signifikanzniveau wird ein Wert von  $\alpha = 0,05$  festgesetzt. Das Ergebnis ist in Abbildung 23 zu sehen.

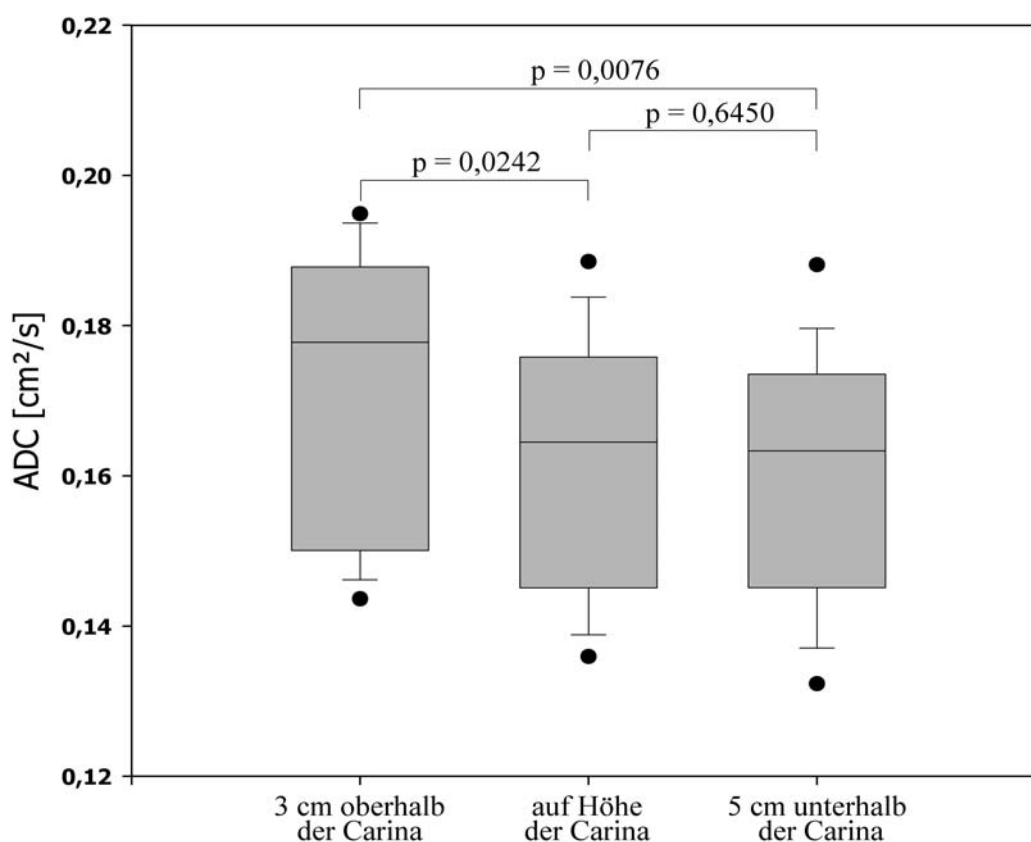


Abbildung 23: Abhängigkeit des ADC-Wertes von der kranio-kaudalen Schichtposition. Die p-Werte sind die Ergebnisse eines Mann-Whitney Rangsummentests und geben die Wahrscheinlichkeit dafür an, dass die Abweichungen zwischen den Medianwerten zufällig zustande kommen.

Man erkennt in Abbildung 23, dass die Schicht oberhalb der Carina im Mittel einen 8,2 % größeren ADC-Wert aufweist als die anderen beiden Schichten. Mit einem p-Wert von  $p = 0,02$  bzw.  $p < 0,01$  ist dieser Unterschied auch signifikant. Die beiden Schichten auf Höhe der Carina und 5 cm unterhalb unterscheiden sich hingegen kaum.

Die Schwankung zwischen den Schichten kann also deutlich größer sein, als die Variation von 2,1 %, die man bei einfacher Wiederholung der Messung an lungengesunden Probanden erhält (siehe Tabelle 23).

## 5.8 Signalabnahme durch Anregungspulse

Wie in Kapitel 2.3.3 beschrieben, wird mit jedem Anregungspuls ein Teil der Magnetisierung des hyperpolarisierten  $^3\text{He}$ -Gases zerstört. Die Aufnahme von diffusionsgewichteten Bildern und Referenzbild erfolgt daher im sog. Interleaved-Modus (siehe Kapitel 2.5.3), um eine systematische Verzerrung der Messwerte zu reduzieren. Da in den ersten Phasenkodierschritten die größte Signalintensität zur Verfügung steht, werden die k-Raum-Zeilen in der Mitte zuerst gefüllt (centric reordering), denn eine hohe Signalintensität im Zentrum des k-Raums führt zu einem hohen Kontrast im Magnitudenbild.

Da die Höhe der Signalintensität proportional vom Sinus des Anregungswinkels abhängt, ist es natürlich wünschenswert, die Magnetisierung möglichst um einen  $90^\circ$ -Winkel auszulenken, um so eine hohe Signalintensität zu erhalten. Andererseits nimmt durch einen höheren Anregungswinkel auch der Kosinus-Verlust zu (siehe Kapitel 2.3.3), so dass für den nächsten Anregungspuls nur noch eine geringere Magnetisierung zur Verfügung steht. Es muss daher darauf geachtet werden, dass das Ergebnis der ADC-Messung durch einen großen Anregungswinkel nicht zu sehr verzerrt wird.

Wie wirkt sich die schrittweise Reduzierung der Magnetisierung bei dieser Aufnahmetechnik auf den ADC-Wert aus? Diese Frage soll durch eine Simulation beantwortet werden. In der Simulation wird eine kreisrunde Verteilung (ca. 4000 Bildpunkte) konstanter Magnetisierung angenommen. Der ADC-Wert sowie der b-Wert zur Charakterisierung der Diffusionswichtung werden vorgegeben (siehe Abbildung 24 und Abbildung 25). Für jeden Phasenkodierschritt wird die Verteilung der Signalintensitäten im k-Raum durch eine Fast-Fourier-Transformation für die diffusionsgewichteten Bilder und das Referenzbild berechnet, wobei für jeden Anregungspuls die Gesamtmagnetisierung um den Kosinus des Anregungswinkels vermindert wird. Die k-Raum Zeilen werden, wie in der Mess-Sequenz von der Mitte aus zum Rand hin gefüllt. Nachdem der gesamte k-Raum berechnet wurde, werden die Magnituden-

bilder bestimmt. In Abbildung 24 ist das Ergebnis dieser Simulation am Beispiel der ADC-Werte in einer gesunden Lunge von  $0,17 \text{ cm}^2/\text{s}$  und in einer kranken Lunge von  $0,30 \text{ cm}^2/\text{s}$  gezeigt. Wie bei den Messungen an Probanden und Patienten zur Untersuchung der Wiederholbarkeit der ADC-Messung (siehe Kapitel 6) wurde hierbei von 3 diffusionsgewichteten Bildern und einem Referenzbild sowie von 64 Phasenkodierschritten ausgegangen.

Für Anregungswinkel kleiner  $4^\circ$  ist die Abweichung vom tatsächlichen ADC-Wert in beiden Simulationen geringer als 1 %. Wenn man eine Abweichung von 5 % toleriert, dann kann nach den Ergebnissen dieser Simulation der Anregungswinkel sogar bis auf  $9^\circ$  erhöht werden. Bei den im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten Studien wurde ein Anregungswinkel von etwa  $3^\circ$  verwendet. Damit vermeidet man Abweichungen von mehr als 0,6 %, nimmt aber eine geringere Signalintensität in Kauf.

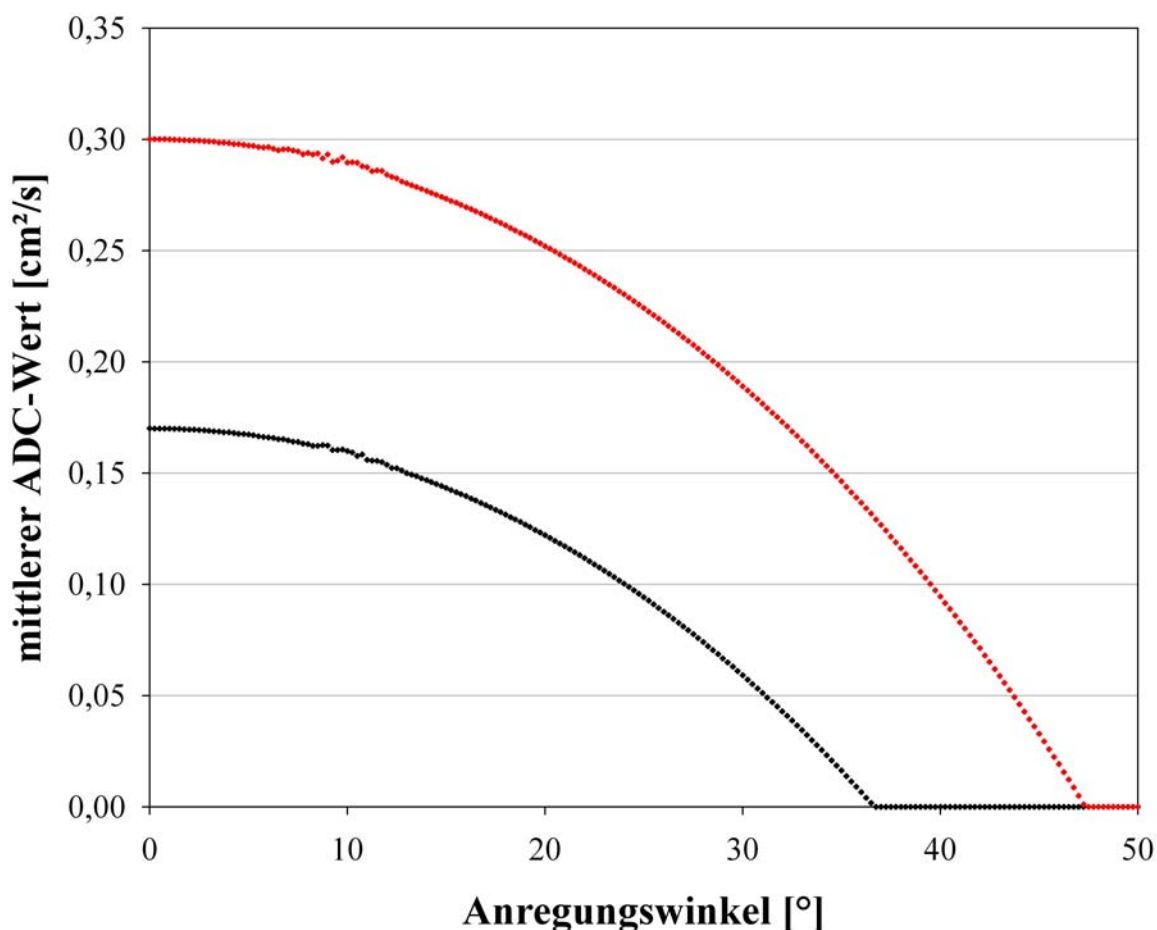


Abbildung 24: Ergebnis einer Simulation zur Untersuchung der Abhängigkeit des ADC-Wertes vom Anregungswinkel. Es sind die Ergebnisse für die Simulation der ADC-Mess-Sequenz für eine gesunde Lunge mit  $ADC = 0,17 \text{ cm}^2/\text{s}$  (schwarz) und eine kranke Lunge mit  $ADC = 0,30 \text{ cm}^2/\text{s}$  (rot) gezeigt, bei der Aufnahme von drei diffusionsgewichteten Bildern gefolgt von einem Referenzbild mit jeweils 64 Phasenkodierschritten. Der  $b$ -Wert betrug  $b = 3,89 \text{ s}/\text{cm}^2$ .

Man erkennt in Abbildung 25 am Beispiel der simulierten Tensor-Mess-Sequenz (siehe Kapitel 7) auch, dass die Abweichung des ADC-Wertes umso größer wird, je mehr Bilder

zwischen diffusionsgewichtetem Bild und Referenzbild gemessen werden. Aus diesen Simulationen ergibt sich, dass im Falle der Tensormessung für eine Abweichung des ADC-Wertes von weniger als 1 % ein Anregungswinkel von unter  $3^\circ$  verwendet werden muss. Abweichungen von bis zu 5 % treten bei einem Anregungswinkel von  $6^\circ$  auf.

Aus diesen Simulationen sollte man für zukünftige Messungen den Schluss ziehen, das Referenzbild in die Mitte zwischen die diffusionsgewichteten Aufnahmen zu platzieren.

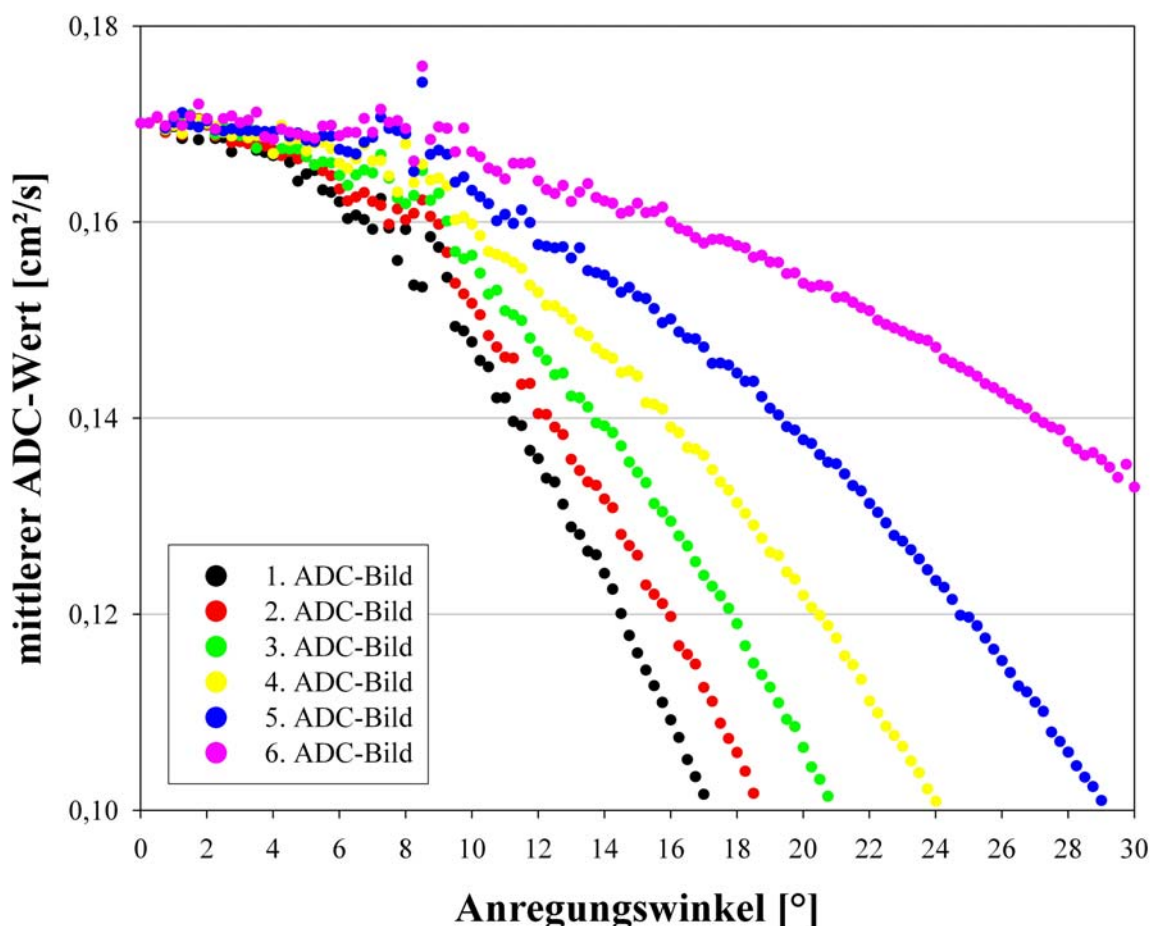


Abbildung 25: Simulation der Abhängigkeit des ADC-Wertes vom Anregungswinkel für die Tensor-Sequenz mit 6 diffusionsgewichteten Bildern und einem Referenzbild. Als ADC-Wert wurde der einer gesunden Lunge von  $0,17 \text{ cm}^2/\text{s}$  vorgegeben. Die verschiedenen Kurven zeigen den Einfluss auf jedes der 6 diffusionsgewichteten Bilder. Der  $b$ -Wert betrug  $b = 3,89 \text{ s}/\text{cm}^2$ .

Man erkennt in den Diagrammen in Abbildung 24 und Abbildung 25 bei einem Winkel von etwa  $10^\circ$  kleine Fluktuationen. Diese rühren von dem in Kapitel 3.2 beschriebenen Effekt des Digitalisierungsrauschens her. Die Signalintensitäten in den MR-Bildern können nur ganzzahlige Werte annehmen. Da der ADC-Wert aus dem Quotient von zwei Signalintensitäten berechnet wird, sind manche Verhältnisse deutlich wahrscheinlicher als andere: z. B.  $S_{Ref}/S_{Diff} = 2$  führt zu  $ADC = 0,178 \text{ cm}^2/\text{s}$  oder  $S_{Ref}/S_{Diff} = 3$  führt zu  $ADC = 0,282 \text{ cm}^2/\text{s}$ . Werte, die etwas größer oder kleiner sind als diese ADC-Werte (z. B.  $S_{Ref}/S_{Diff} = 3,05$  entspricht  $ADC = 0,286 \text{ cm}^2/\text{s}$ ), kommen nicht so häufig vor. Dies führt zu einer Verschie-

bung des mittleren ADC-Wertes – je nachdem wie die Signalintensitäten gerundet werden – zu größeren oder kleineren Werten.

Was im Rahmen dieser Simulation nicht untersucht wurde, ist, inwiefern feine Strukturen verschmiert werden, wenn in den am Rand liegenden k-Raum-Zeilen bei einem größeren Anregungswinkel weniger Signalintensität gemessen wird.

## 5.9 Übersteuerung des Analog-Digital-Wandlers

Der Spannungsbereich, der vom Analog-Digital-Wandler digitalisiert werden kann, reicht von  $U_{min} = -10$  V bis  $U_{max} = +10$  V. Spannungen außerhalb dieses Bereichs werden beim Digitalisieren durch den maximal möglichen Wert ersetzt, d. h., in der elektronisch abgespeicherten Bildmatrix wird die Spannung oberhalb des maximal möglichen Wertes abgeschnitten. Bei den beiden im Rahmen dieser Arbeit verwendeten MRT-Geräten werden 16-bit-Wandler verwendet und der Bereich der digitalisierten Werte reicht von -32.780,4 bis +32.780,4.

Die Fourier-Transformation einer abgeschnittenen Verteilung führt zu einer Signalabnahme im gesamten Magnitudenbild und zu einer fehlerhaften Darstellung eines Teils der Signalintensität außerhalb des aufgenommenen Objektes.

Da die Signalintensität der Referenz-Bilder höher ist als in den diffusionsgewichteten Bildern, ist dieser Effekt hier auch stärker ausgeprägt. Dies könnte bei der Berechnung des ADC-Wertes zu einer Verfälschung hin zu kleineren Werten führen. In diesem Abschnitt soll die Frage beantwortet werden, wie groß diese Verfälschung des Diffusionskoeffizienten aufgrund einer Übersteuerung ist.

Um dies zu überprüfen, wurde eine Serie von Diffusionsmessungen an einer Glaszelle mit hyperpolarisiertem  $^3\text{He}$  durchgeführt (Druck 2,95 bar, Polarisation 50 %), wobei durch schrittweise Erhöhung der Amplitude des Anregungspulses – was zu einer Vergrößerung der Signalintensität führt – der Analog-Digital-Wandler immer weiter übersteuert wurde. Abbildung 26 zeigt eine Serie von 4 Referenzbildern mit zunehmender Übersteuerung.

Um zu überprüfen, wie sich diese Übersteuerung auf die komplexen Rohdaten auswirkt, wurde eine Sequenz programmiert, die neben den Magnitudenbildern auch die Matrix der Rohdaten vor der Berechnung der Fourier-Transformation abspeichert. In Tabelle 13 sind die aus dieser Messreihe bestimmten Werte für den Diffusionskoeffizienten aufgeführt. Außerdem wird dort auch die Anzahl der Bildpunkte aus Real- und Imaginärteil angegeben, deren Wert auf den Maximalwert begrenzt wurde.

Man erkennt, dass die Zunahme der Signalintensität zwischen der ersten und der zweiten Messung sehr gut mit dem übereinstimmt, was aufgrund der Vergrößerung der Amplitude erwartet wurde. Jedoch schon bei der dritten Messung vergrößerte sich die mittlere Signalintensität nur um einen Faktor von 1,93 anstatt 2. Bei der letzten Messung nimmt die Signalintensität innerhalb der Zelle sogar ab. Es ist bemerkenswert, dass dieser Effekt schon bei nur 2 übersteuerten Bildpunkten aufzutreten beginnt. Wenn man Bild 2 in Abbildung 26 genau betrachtet, erkennt man sogar hier schon eine Fehlabbildung eines Teils der Signalintensität außerhalb der Glaszelle, obwohl bei dieser Messung der maximale Wert noch in keinem Bildpunkt erreicht wurde.

*Tabelle 13: Mess-Serie zur Untersuchung des Einflusses der Übersteuerung des Analog-Digital-Wandlers auf das Ergebnis der ADC-Messung. Die Anzahl der übersteuerten Bildpunkte wird getrennt für die beiden Kanäle (Realteil und Imaginärteil) angegeben. Der Sollwert des ADC in der Zelle beträgt  $0,651 \text{ cm}^2/\text{s}$ . Neben dem gemessenen Median ist auch der Interquartilbereich (Inter-Quartil-Range, IQR) angegeben.*

Serie	Sender-Amplitude	Anzahl übersteu- erter Bildpunkte	Mittleres Signal im Referenzbild	Median der ADC- Werte [ $\text{cm}^2/\text{s}$ ]	IQR der ADC- Werte [ $\text{cm}^2/\text{s}$ ]
1	0,4 V	0 / 0	$29,5 \pm 7,4$	0,652	0,075
2	1 V	0 / 0	$74,3 \pm 18,5$	0,649	0,033
3	2 V	0 / 2	$144,0 \pm 35,8$	0,619	0,031
4	3 V	5 / 7	$125,9 \pm 32,5$	0,462	0,095

Der ADC-Wert nimmt, wie erwartet, mit zunehmender Übersteuerung ab. Dies bestätigt auch der visuelle Eindruck der in Abbildung 27 dargestellten ADC-Parameterbilder. Neben der Verfälschung der ADC-Messung muss berücksichtigt werden, dass es bei zunehmender Verschmierung der Signalintensität auch schwieriger wird, die Grenzen der Zelle bzw. beim Patienten-Versuch der Lunge, zu finden.

Eine Übersteuerung des Analog-Digital-Wandlers führt wie erwartet zu einer Abnahme des gemessenen ADC-Wertes. Aber selbst bei Aufnahmen, bei denen die Übersteuerung schon zu einer deutlich zu erkennenden Verschmierung der Signalintensität führt, wie in Bild 3 in Abbildung 26, sind die Auswirkungen auf den ADC-Wert mit einer Abweichung von etwa 5 % vom erwarteten Wert gering (siehe Tabelle 13).

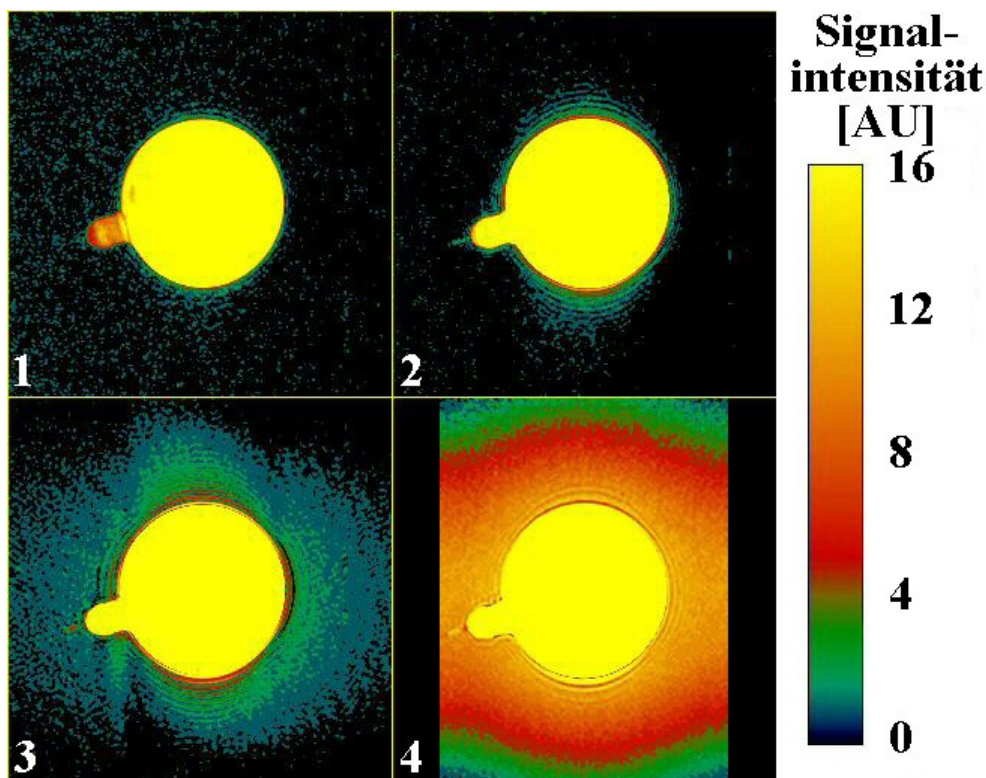


Abbildung 26: Referenzbilder einer Serie von Diffusions-Messungen mit zunehmender Übersteuerung des Analog-Digital-Wandlers. Die Legende gibt die Signalintensität in relativen Einheiten an. Die Zahlen in den unteren linken Ecken entsprechen der Seriennummer aus Tabelle 13.

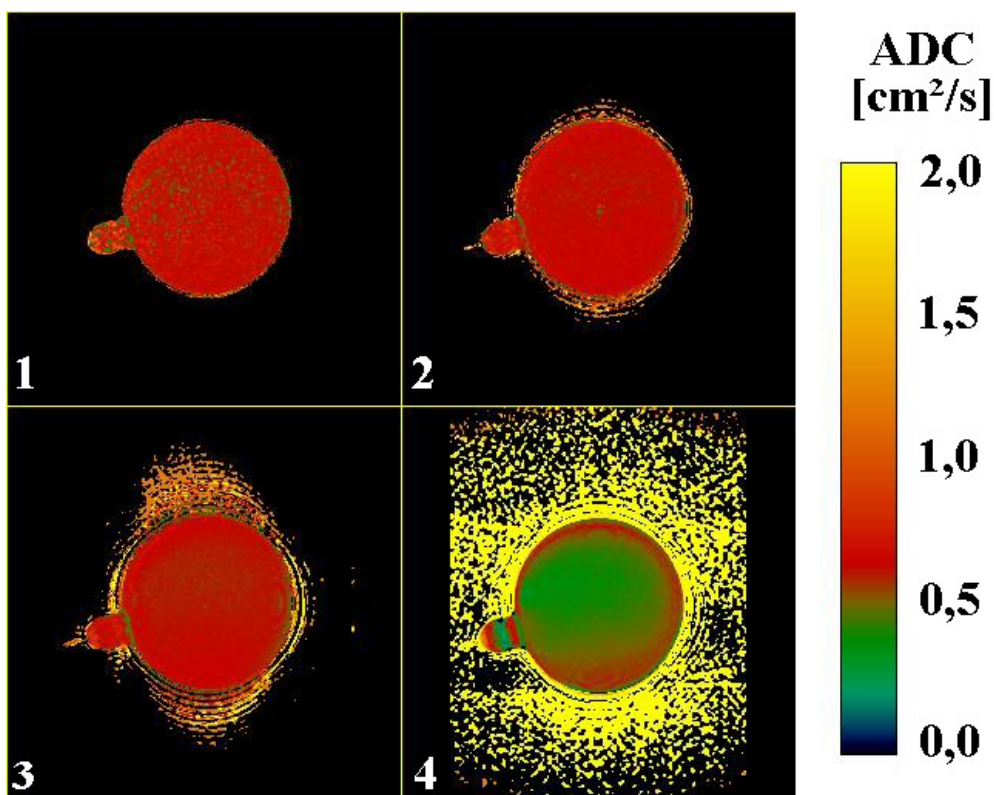


Abbildung 27: ADC-Parameterbilder bei einer Serie von Diffusions-Aufnahmen mit zunehmender Übersteuerung des Analog-Digital-Wandlers. Man erkennt im letzten Bild eine scheinbare Abnahme des ADC-Wertes gegenüber den vorangegangenen Messungen. Die Zahlen in den unteren linken Ecken entsprechen der Seriennummer aus Tabelle 13.



## 5.10 Mittelung über mehrere Akquisitionen

Eine bei der MR-Bildgebung häufig verwendete Methode zur Steigerung des Signal-Rausch-Verhältnisses ist, mehrere Akquisitionen aufzunehmen und vor der Berechnung des Magnitudenbildes über die Rohdaten aller Akquisitionen zu mitteln (siehe Kapitel 3.3). Da das Rauschen in den komplexen Rohdaten gaußverteilt ist, verringert sich die Intensität im Rauschen bei Mittelung über  $N$  Akquisitionen um  $1/\sqrt{N}$ .

Bei der Helium-Bildgebung am Menschen oder am Tier kann die Messzeit aber nicht beliebig verlängert werden, da die Aufnahmen in einer Atemanhaltephase durchgeführt werden müssen. Auch der Kontakt mit Sauerstoff begrenzt die maximal mögliche Messzeit, da dadurch das Helium depolarisiert (siehe Kapitel 2.3.3). Dennoch wird in diesem Abschnitt untersucht, wie sich die Mittelung über mehrere Akquisitionen auf die ADC-Messung auswirkt.

Die Besonderheit bei der Helium-Bildgebung ist, dass durch jeden Anregungspuls ein Teil der Polarisation zerstört wird (Kosinus-Verlust, siehe Kapitel 2.3.3). Nach jeder Akquisition hat die Signalintensität aufgrund dieses Effektes um einen bestimmten Faktor  $f$  abgenommen. Wenn nach der Aufnahme der letzten Akquisition eine Mittelung stattfindet und dann wie gewohnt der ADC-Wert aus der Signalintensität im Referenzbild  $S^{Ref}$  und im diffusionsgewichteten Bild  $S^{Diff}$  berechnet wird (siehe Gleichung 38), dann bedeutet das für die Berechnung des ADC-Wertes:

$$ADC = \frac{1}{b} \cdot \ln \left( \frac{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N S_i^{Diff}}{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N S_i^{Ref}} \right) = \frac{1}{b} \cdot \ln \left( \frac{S_1^{Diff} \cdot \sum_{i=1}^N f^{i-1}}{S_1^{Ref} \cdot \sum_{i=1}^N f^{i-1}} \right) = \frac{1}{b} \cdot \ln \left( \frac{S_1^{Diff}}{S_1^{Ref}} \right). \quad (69)$$

Der Index  $i$  gibt die Nummer der Akquisition an. Man erkennt, dass die Anzahl der Akquisitionen keinen Einfluss auf die Berechnung des ADC-Wertes hat. Dies konnte auch durch zwei Messungen an einer Glaszelle (Druck 1 bar, Polarisation ca. 20 %) bestätigt werden. Dazu wurden jeweils drei Akquisitionen durchgeführt und die Sender-Amplitude so eingestellt, dass pro Akquisition eine Signalabnahme von 10 % bzw. von 20 % zu erwarten ist.

Tabelle 14: ADC-Werte bei Messungen mit jeweils drei Akquisitionen. Der ADC-Wert gemessen bei einer Akquisition lag bei  $1,924 \text{ cm}^2/\text{s}$ .

Messung	Signalverlust pro Akquisition $f$	ADC-Wert [ $\text{cm}^2/\text{s}$ ]
1	10 %	1,952
2	20 %	1,942

### 5.11 Gasverteilung in den Luftwegen der Lunge

Für die Interpretation der Diffusionsmessung ist es wichtig zu wissen, wo in den Luftwegen der Lunge sich das  $^3\text{He}$ -Gas befindet, welches zur gemessenen Signalintensität in den MR-Bildern beiträgt. Aufgrund von Suszeptibilitätseffekten an der Grenzfläche zwischen Luft und Gewebe ist es denkbar, dass das  $^3\text{He}$  in den Alveolen nach Anregung durch einen HF-Puls sehr rasch dephasiert und nur noch in geringem Maß zur Signalintensität beiträgt. In diesem Fall würde die Diffusionsmessung nur Rückschlüsse über die Dimensionen der Azini zulassen, nicht aber über die Alveolen.

Es wurde daher in diesem Abschnitt untersucht, ob die gesamte eingeatmete Menge an  $^3\text{He}$ -Gas in der MRT messbar ist. Dazu wurde die Signalintensität einer bestimmten von einem Probanden eingeatmeten Gasmenge in der Lunge mit der Gasmenge in einem Beutel verglichen, welcher auf dem Brustkorb desselben Probanden platziert wurde. Durch das Messen der Signalintensität im Beutel während der Proband noch in der Spule liegt, konnte sichergestellt werden, dass die Messungen in der Lunge und im Beutel unter den gleichen Bedingungen stattfinden, was die Beladung und Abstimmung der Spule betrifft.

Da der Anregungspuls innerhalb der Lunge anders abgeschwächt werden könnte als im Beutel, was zu einem geringeren Anregungswinkel führen würde, wurde dieser in der Lunge und im Beutel bestimmt. Dazu wurden jeweils zwei Aufnahmen mit zwei unterschiedlichen Amplituden des Anregungspulses durchgeführt (siehe Tabelle 15). Über das Verhältnis der Signalintensitäten in den vier Aufnahmen ( $A_1, A_2$  gemessen mit einem unbekanntem Anregungswinkel  $\alpha$  und  $B_1, B_2$  gemessen mit einem Anregungswinkel von  $2\alpha$ ) lässt sich der Anregungswinkel  $\alpha$  berechnen [Markstaller 2000]:

$$\alpha = \arccos \left( \frac{e^{-\mu}}{4} + \sqrt{\frac{e^{-2\mu}}{16} + \frac{1}{2}} \right) \quad (70)$$

$$\text{mit } \mu = \frac{\ln \left( \frac{A_2}{A_1} \right) - \ln \left( \frac{B_2}{B_1} \right)}{r}$$

wobei  $r$  die Anzahl der Phasenkodierschritte pro Bild ist.

Die Messungen wurden an zwei lungengesunden Probanden durchgeführt (Proband I: Männlich, 23 Jahre, 81 kg; Proband II: Weiblich, 26 Jahre, 55 kg). Als Beutel wurde ein spezieller mit einem Tedlar-Film beschichteter Beutel (Tedlar Bag, Jensen Inert Products Inc., Coral Springs/Florida, USA) verwendet.

Die Messungen in der Lunge ergaben keinen deutlich kleineren Anregungswinkel als im Beutel (siehe Abbildung 28 und Tabelle 15). Lediglich die Verteilung der Winkel war bei Proband I in der Lunge deutlich breiter als im Beutel, was auf die geringere Signalintensität zurückzuführen ist.

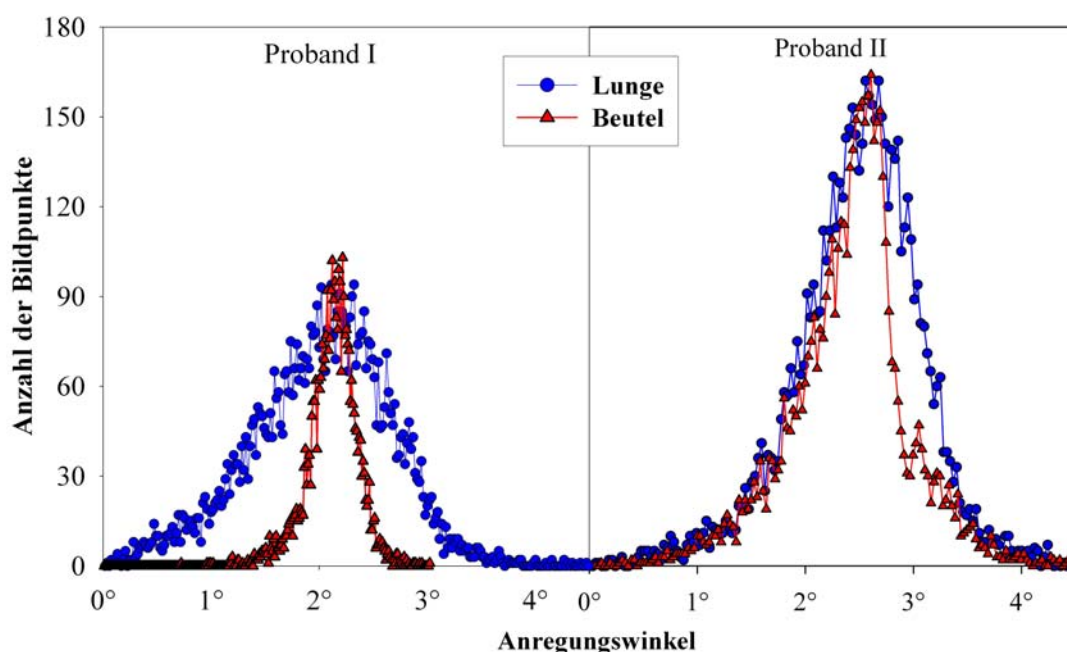


Abbildung 28: Verteilung der Anregungswinkel in der Lunge (blau) und im Beutel (rot) für die beiden Probanden. Mittelwert und Interquartilbereich sind in Tabelle 15 aufgeführt.

Tabelle 15: Einstellungen und Ergebnisse der Messungen des Anregungswinkels in der Lunge und im Beutel (siehe auch Abbildung 28).

Parameter	Proband I	Proband II
Anregungsspannungen	15 V / 30 V	15 V / 30 V
Verstärkungsfaktor (Gain)	60 dB	42 dB
Skalierungsfaktor (FFT-Scale)	0,5	0,1
Matrix	96x128	
Größe des Messfeldes	338x450 mm <sup>2</sup>	
Schichtdicke	30 mm	
Schichtorientierung	Koronar	
Mittlerer Anregungswinkel (Lunge)	2,06°	2,55°
Mittlerer Anregungswinkel (Beutel)	2,13°	2,43°
Interquartilbereich des Anregungswinkels (Lunge)	0,83°	0,70°
Interquartilbereich des Anregungswinkels (Beutel)	0,26°	0,59°

Um zu überprüfen, ob die Berechnung des Anregungswinkels korrekt funktioniert, wurde die Messung bei Proband II mit einer 20 % höheren Amplitude des Anregungspulses (18 V / 36 V) wiederholt. Dies führte zu einer Erhöhung des mittleren Anregungswinkels von 2,55° auf 2,94°, was einer Zunahme von 15,5 % entspricht. Die Abweichung von 0,12° zu dem erwarteten 20 % höheren Anregungswinkel von  $2,55^\circ \cdot 120\% = 3,06^\circ$  lässt sich auf die Schwankungen in der Signalintensität zurückführen. Die komplizierte Berechnung des Anregungswinkels (siehe Gleichung 70) aus vier Aufnahmen führt dazu, dass eine Variation der Signalintensitäten um 1 % zu einer Veränderung im berechneten Anregungswinkel von  $\pm 0,19^\circ$  führt.

Zum Vergleich der Signalintensität im Beutel und in der Lunge wurden unmittelbar nacheinander jeweils zwei Projektionsaufnahmen durchgeführt, um die gesamte Gasmenge erfassen

zu können. Die eingeatmete Heliummenge betrug 300 ml. Die Menge an  $^3\text{He}$ -Gas im Beutel war 100 ml gemischt mit 500 ml  $\text{N}_2$ , um eine Übersteuerung aufgrund der deutlich höheren Dichte zu vermeiden. Die  $T_2^*$ -Relaxationszeit ist im Beutel und in der Lunge unterschiedlich (vergleiche Kapitel 2.1.2, Beutel näherungsweise 36 ms [Bock 1997], Lunge: 9,4 ms [Chen 1999b]). Um die gesamte Signalintensität in der Lunge und im Beutel besser vergleichen zu können, wurde eine Mess-Sequenz mit möglichst kurzer Echozeit ( $T_E = 6,6$  ms) verwendet. Dennoch wurde der Einfluss der unterschiedlichen  $T_2^*$ -Zeiten herausgerechnet. Auch der Einfluss des Sauerstoffs wurde herausgerechnet (Gleichung 27 und 29), wobei von einer Kontaktzeit des  $^3\text{He}$ -Gases mit dem Sauerstoff in der Lunge von 1,5 s ausgegangen wurde (1 s von Beginn des Einatmens bis Start der Messung plus 0,5 s Dauer der Messung). Es wurde für die Lunge bzw. den Beutel jeweils der mittlere Anregungswinkel als konstant für die ganze Aufnahme angenommen und der Unterschied zwischen Lunge und Beutel ebenfalls korrigiert. Es wurden eine Rauschkorrektur nach Gudbjartsson durchgeführt (vergleiche Kapitel 2.6.3.2) und dann die gesamte gemessene Signalintensität in der Lunge bzw. im Beutel bestimmt. Das Verhältnis der korrigierten Signalintensität in der Lunge und im Beutel ist in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Vergleich der auf die He-Menge normierten und korrigierten Signalintensität gemessen in der Lunge und in einem Beutel. Dargestellt ist der Mittelwert aus jeweils zwei Aufnahmen an der Lunge und am Beutel jeweils für zwei Probanden.

	Differenz $\frac{S_{\text{Beutel}} - S_{\text{Lunge}}}{S_{\text{Beutel}}}$	Verhältnis $S_{\text{Beutel}}/S_{\text{Lunge}}$
Proband I	13 %	1,15
Proband II	19 %	1,24

Aus den Ergebnissen in Tabelle 16 erkennt man, dass in der Lunge bis auf einen Anteil von weniger als 20 % die gesamte Signalintensität messbar ist. Da der Gasraum in den Alveolen einen Anteil von etwa  $2/3$  am gesamten Lungenvolumen hat (siehe Tabelle 1), kann im Rahmen der Genauigkeit dieser Messungen angenommen werden, dass das  $^3\text{He}$ -Gas in den Alveolen zur Signalintensität im MR-Bild beiträgt.

Diese Untersuchung kann dahingehend verbessert werden, dass der Anregungswinkel ebenfalls in einer Projektionsaufnahme bestimmt wird und so die Signalintensität mit dem im gleichen Volumenelement gemessenen Anregungswinkel korrigiert werden kann, anstatt den

mittleren Anregungswinkel zur Korrektur der ganzen Messung zu verwenden. Außerdem wurde hier bei der Korrektur eine  $T_2^*$ -Zeit verwendet, die an einer Zelle unter anderen Bedingungen gemessen wurde. Es würde daher die Genauigkeit der Messung erhöhen, wenn man möglichst exakt die  $T_2^*$ -Zeit in dem verwendeten Beutel positioniert auf dem Brustkorb eines Probanden bestimmt.

Da man eigentlich an der Verteilung der Signalintensität bei der Diffusions-Mess-Sequenz mit einer deutlich längeren Echozeit (10,6 ms) interessiert ist, könnte man auch diese Sequenz zur Bestimmung der insgesamt messbaren Signalintensität verwenden. Hier könnte aber der Einfluss des Sauerstoffs zu einer Verminderung der Messgenauigkeit führen. Um eine ähnliche Gaszusammensetzung im Beutel zu erreichen wie in der Lunge könnte der Proband vor der Messung in den Beutel ausatmen.

### **5.12 Dauer des Diffusionswichtungsgradienten und Vergleich mit theoretischem Modell**

In diesem Abschnitt wird beschrieben, wie sich der ADC-Wert bei einer Serie von Messungen mit unterschiedlich langen Diffusionswichtungsgradienten verändert. Diese Messungen wurden an einem Bündel runder Glaskapillaren durchgeführt und die Ergebnisse wurden mit der in Kapitel 2.5.4 vorgestellten Theorie von Yablonskiy et al. [Yablonskiy 2002] verglichen. Außerdem wird in diesem Abschnitt abgeschätzt, welcher ADC-Wert in der Lunge zu erwarten ist, wenn man von einer isotrop verteilten Orientierung der pulmonalen Luftwege innerhalb eines Volumenelementes ausgeht.

Die Dauer des Diffusionswichtungsgradienten hat im Falle von eingeschränkter Diffusion einen Einfluss auf den gemessenen ADC-Wert. Je mehr Zeit die  $^3\text{He}$ -Atome haben, um zu diffundieren, umso größer wird die Anzahl derjenigen, die an die Wand stoßen und deren Bewegung damit gegenüber freier Diffusion eingeschränkt ist. Somit werden der Phasenunterschied und damit die Signalabnahme in den diffusionsgewichteten Aufnahmen geringer. Gleichzeitig vergrößert sich aber der b-Wert, der die Stärke der Diffusionswichtung beschreibt. Beides zusammen führt zu einer Verringerung des scheinbaren Diffusionskoeffizienten, ADC.

Der Aufbau der Glaskapillaren und die Durchführung des Versuchs sind ausführlich in Kapitel 7.3.1 beschrieben. Bei der Durchführung dieser Messserie wurden unterschiedlich lange Gradienten zur Diffusionswichtung verwendet. Durch Veränderung der Plateau-Zeit  $\delta$

wurde die Gesamtdauer des Gradienten von 2,92 ms bis 12,6 ms variiert (vergleiche Kapitel 2.5.3).

Die Ergebnisse der Messungen sowie der Vergleich mit den theoretisch berechneten Werten sind in Tabelle 18 dargestellt. Man erkennt, dass die Mittelwerte der gemessenen ADC-Werte, trotz der relativ großen Standardabweichung, gut mit dem Ergebnis der theoretischen Berechnung übereinstimmen.

Dass die gemessenen Werte bis auf die letzte Serie immer oberhalb des berechneten ADC-Wertes liegen, kann durch weitere Effekte erklärt werden, die wie die Diffusionswichtung ebenfalls zu einer Signalabnahme führen, wie z. B.:

- Lokale Magnetfeldgradienten in den Kapillaren durch Suszeptibilitätsunterschiede an der Glas-Luft Grenzfläche
- Kurze  $T_1$ -Zeit in den Kapillaren, die auf ca. 4 s bestimmt wurde, aufgrund des hohen Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnisses

*Tabelle 17: Vergleich des ADC-Wertes gemessen in Glaskapillaren mit dem nach Yablonskiy theoretisch berechneten Wert für einen unendlich langen Zylinder bei unterschiedlich langen Diffusionswichtungsgradienten. Als Fehler des gemessenen Wertes wurde die Standardabweichung angegeben. Für die Berechnung des theoretischen ADC-Wertes wurden An- und Abstiegszeit von  $\tau = 300 \mu\text{s}$  berücksichtigt. Die Amplitude betrug  $G_{\text{max}} = 12 \text{ mT/m}$ . Als Koeffizient für die freie Diffusion wurde  $D_0 = 1,85 \text{ cm}^2/\text{s}$  angenommen. Der Wert für die Diffusionswichtung, der im Rahmen der vorliegenden Arbeit an Menschen und Tieren verwendet wurde, ist hervorgehoben.*

Serie	Dauer des Gradienten [ms]	b-Wert [s/cm <sup>2</sup> ]	Gemessener ADC-Wert [cm <sup>2</sup> /s]	Anzahl der Bildpunkte	Berechneter ADC-Wert [cm <sup>2</sup> /s]	Differenz
1	2,92	0,85	0,075 ± 0,138	213	0,058	16 %
2	4,6	3,89	0,028 ± 0,020	242	0,024	13 %
3	5,6	7,33	0,020 ± 0,010	249	0,016	15 %
4	6,6	12,35	0,015 ± 0,009	298	0,012	19 %
5	8,6	28,35	0,0079 ± 0,0064	145	0,0070	11 %
6	10,6	54,28	0,0046 ± 0,0016	279	0,0046	0 %
7	12,6	92,52	0,0032 ± 0,0012	263	0,0033	-3 %

Mit diesen Messungen konnte erstmals gezeigt werden, dass die in Zylindern gemessene eingeschränkte Diffusion von  $^3\text{He}$  mithilfe der MRT mit dem Ergebnis von theoretischen Überlegungen gut übereinstimmt.

Eine ausführlichere Diskussion dieses Messaufbaus sowie ein Ausblick auf zukünftige Verbesserungsmöglichkeiten findet sich in Kapitel 7.3.1.

Wenn man das theoretische Modell auf die Situation in der Lunge überträgt, so muss man berücksichtigen, dass innerhalb eines Volumenelementes eine Vielzahl von Luftwegen mit unbekannter Orientierung enthalten ist. Geht man davon aus, dass bei einer typischen Größe der Volumenelemente von etwa  $5 \times 5 \times 20 \text{ mm}^3$  eine sehr große Anzahl von zufällig orientierten Luftwegen enthalten ist, so kann man in einem einfachen Modell von einer Gleichverteilung der Orientierungen ausgehen. Nähert man ferner die Geometrie der Luftwege durch unendlich lange runde Zylinder an, so lässt sich ein Wert für den ADC nach dem theoretischen Modell berechnen. Diese Berechnung wurde anhand einer numerischen Simulation durchgeführt, welche im Folgenden beschrieben wird.

Zunächst wird die für die Diffusion zur Verfügung stehende Wegstrecke anhand geometrischer Überlegungen bestimmt. Der effektive Durchmesser  $D_{\text{eff}}$  eines um einen Winkel  $\phi$  gedrehten Zylinders mit tatsächlichem Durchmesser  $d$  beträgt (siehe Abbildung 29):

$$D_{\text{eff}}(\phi) = \frac{d}{|\cos \phi|}. \quad (71)$$

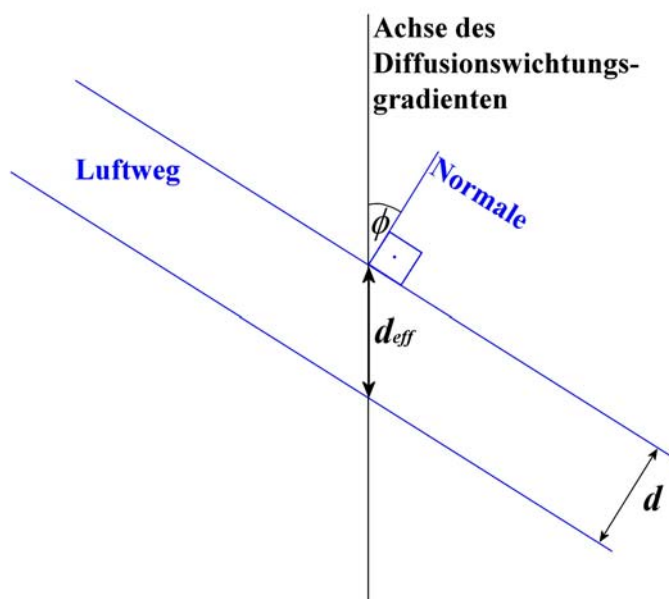


Abbildung 29: Veranschaulichung des effektiven Durchmessers  $D_{\text{eff}}(\phi)$  eines Zylinders, dessen Normale gegenüber der Achse der Diffusionswichtung um einen Winkel  $\phi$  verkippt ist. Im Grenzfall von  $0^\circ$  und  $180^\circ$  ist die Diffusion maximal eingeschränkt. Bei einem Winkel von  $\phi = 90^\circ$  erfolgt die Diffusionswichtung parallel zur Längsachse des Zylinders. Das Gas kann in diesem Fall frei diffundieren.



Aus diesem effektiven Durchmesser lässt sich mithilfe des theoretischen Modells ein ADC-Wert berechnen.

Geht man von einer Gleichverteilung der räumlichen Orientierungen aus, so entspricht dies der folgenden normierten Verteilung  $g$  bzgl. des Winkels  $\phi$  zu einer festen Achse:

$$g(\phi) = \frac{\sin(\phi)}{2}. \quad (72)$$

Berechnet man nun für eine große Anzahl von Atemwegen, die mit einer Wahrscheinlichkeit  $g(\phi)$  einen effektiven Durchmesser  $D_{\text{eff}}(\phi)$  haben (für Winkel  $0^\circ \leq \phi \leq 180^\circ$ ), die mittlere Signalabnahme im diffusionsgewichteten Bild, so erhält man für einen tatsächlichen Durchmesser des Zylinders von  $d = 0,7 \text{ mm}$ , wie er nach Yablonskiy et al [Yablonskiy 2002] für einen Azinus mit am Rande sitzenden Alveolen vorgeschlagen wird, einen ADC-Wert von  $ADC_{\text{theoretisch}}(d=0,7 \text{ mm}) = 0,268 \text{ cm}^2/\text{s}$ . Für einen Durchmesser von  $d = 0,5 \text{ mm}$ , was der Größe der respiratorischen Bronchiole entspricht (siehe Tabelle 1), erhält man einen Wert von  $ADC_{\text{theoretisch}}(d=0,5 \text{ mm}) = 0,176 \text{ cm}^2/\text{s}$ .

Diese Überlegungen zeigen, dass ein ADC-Wert von  $0,17 \text{ cm}^2/\text{s}$ , wie er in einer gesunden Lunge gemessen wird, sehr gut anhand des theoretischen Modells unter der Annahme von gleichverteilten zylinderförmigen Luftwegen erklärt werden kann.

## 6 Wiederholbarkeit der Diffusionsmessung<sup>4</sup>

### 6.1 Einleitung

Um anhand der ADC-Werte den Verlauf von Erkrankungen, die zu einer Veränderung der Mikrostruktur der Lunge führen oder den Erfolg einer Therapie zu überwachen, ist es von großer Bedeutung, die Wiederholbarkeit verschiedener Auswerte-Methoden und Parameter, die aus den ADC-Messungen abgeleitet werden, zu kennen. Die Wiederholbarkeit wird von der *INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION [ISO 2006]* definiert als „Genauigkeit der Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen von aufeinander folgenden Messungen derselben Messgröße, ausgeführt unter denselben Messbedingungen“ (Übersetzung des Autors).

Der Begriff der Wiederholbarkeit ist von dem der Reproduzierbarkeit zu unterscheiden, bei dem eine Messung derselben Messgröße unter veränderten Bedingungen wiederholt wird.

Ziel der im Folgenden beschriebenen Untersuchung war es, die Wiederholbarkeit von verschiedenen Parametern bei der Auswertungsmethode zu bestimmen, wie sie in klinischen Studien angewendet wird. Dazu wurden wiederholte Messungen sowohl an lungengesunden Probanden als auch an Emphysepatienten durchgeführt.

Beim Auswerten von Parameterbildern unterscheidet man zwischen zwei grundsätzlich verschiedenen Methoden: regional, Region-Of-Interest-(ROI)-basiert und global, basierend auf dem Histogramm aller ADC-Werte im Bild. Der am häufigsten verwendete Parameter zur ROI-basierten Charakterisierung der Diffusionsmessung in der Lunge ist der mittlere ADC-Wert innerhalb der ROI [Peces-Barba 2003]. Zur Beschreibung des Histogramms aller ADC-Werte einer Messung werden am häufigsten der Mittelwert, die Standardabweichung und verschiedene Perzentile verwendet [Chen 1999a, Fichelle 2004, Saam 2000, Salerno 2002].

---

<sup>4</sup> Die in diesem Kapitel vorgestellte Studie zur Untersuchung der Wiederholbarkeit wurde zum Teil veröffentlicht unter: Morbach, A.E., Gast, K.K., Schmiedeskamp, J., Dahmen, A., Herweling, A., Heussel, C.P., Kauczor, H.U., and Schreiber, W.G., Diffusion-weighted MRI of the lung with hyperpolarized helium-3: A study of reproducibility. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2005. 21(6): p. 765-774.

Die beiden unterschiedlichen Auswertungsmethoden werden hinsichtlich ihrer Wiederholbarkeit untersucht.

Da das Ergebnis der ROI-basierten Auswertung durch denjenigen, der die ROIs in der Lunge platziert (Auswerter, Observer) beeinflusst wird, wurde die Auswertung von zwei Personen durchgeführt, um den Inter-Observer Einfluss zu bestimmen. Es wurden auch Messungen an Glasszellen durchgeführt, mit denen die Wiederholbarkeit ohne den Einfluss von physiologischen und anatomischen Effekten bestimmt wurde.

## 6.2 Material und Methoden

### 6.2.1 Allgemeiner Messaufbau

Die Messungen wurden am klinischen MR-Gerät mit der Standard-ADC-Sequenz durchgeführt. Die Messung erfolgte in drei transversalen Schichten, die anhand einer zuvor durchgeführten koronaren Aufnahme der Lungenmorphologie wie folgt positioniert wurden: 3 cm oberhalb der Carina, auf Höhe der Carina und 5 cm unterhalb der Carina (siehe Abbildung 30).

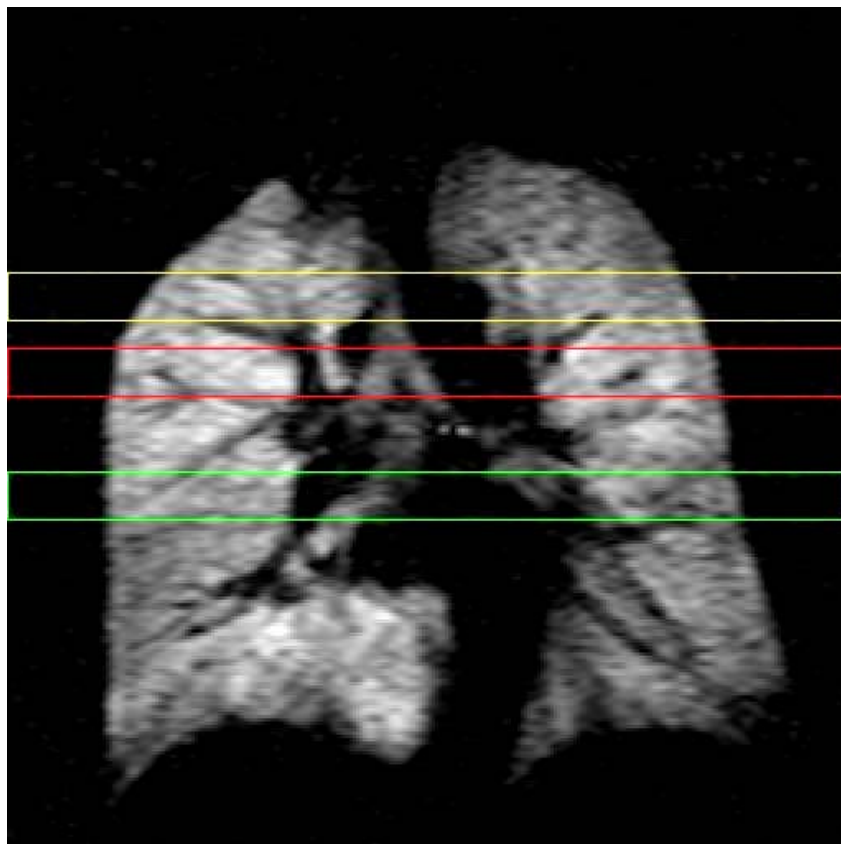


Abbildung 30: Positionierung der transversalen Schichten der ADC-Messung anhand einer koronaren Aufnahme der Lungenmorphologie: 3 cm oberhalb der Carina (gelb), auf Höhe der Carina (rot) und 5 cm unterhalb (grün). Die Schichtdicke von 20 mm entspricht der Höhe der eingezeichneten Kästen.

In jeder Schicht wurden drei diffusionsgewichtete Bilder sowie ein Referenzbild aufgenommen. Die Diffusionswichtung erfolgte daher pro Schicht in drei zueinander senkrechten Raumrichtungen. Als Sende- und Empfängerspule wurde die Fraunhofer-Spule verwendet (siehe Kapitel 5.1). Zu Beginn der Inspiration wurde mithilfe der Applikator-Einheit ein 250 ml bis 300 ml großer Bolus hyperpolarisierten  $^3\text{He}$ -Gases (Polarisationsgrad zwischen 50 % und 60 %) verabreicht und mit frei nachgeatmeter Raumluft in die Lunge gespült. Die untersuchten Personen wurden angewiesen, einen tiefen Atemzug zu nehmen. Das Überwachen der Inspiration zeigte, dass im Mittel ein Volumen von etwa 1.600 ml eingeatmet wurde. Während der anschließenden Atemanhaltephase von 12 s wurden insgesamt neun diffusionsgewichtete Bilder sowie drei Referenzbilder in den beschriebenen drei Schichten aufgenommen. Bei einer Größe des Messfeldes von  $470 \times 470 \text{ mm}^2$ , einer Matrixgröße von  $64 \times 128$  und einer Schichtdicke von 20 mm ergibt sich eine Größe der Volumenelemente von  $3,67 \times 7,34 \times 20 \text{ mm}^3$ .

Um die Wiederholbarkeit zu bestimmen, wurde die ADC-Messung ein zweites Mal durchgeführt ohne den Patienten im MR-Gerät neu zu positionieren. Im Mittel 20 min nach der ersten ADC-Messung wurde ein weiterer Bolus aus hyperpolarisiertem  $^3\text{He}$ -Gas appliziert und die Messung in der darauf folgenden Atemanhaltephase wiederholt. Sowohl vor der ersten ADC-Messung als auch in der Zeit bis zur Wiederholung wurden andere  $^3\text{He}$ -Messungen durchgeführt, die mit den ADC-Messungen nicht im Zusammenhang standen (meist dynamische Ventilationsaufnahmen) und die daher hier nicht weiter diskutiert werden.

Um die Wiederholbarkeit unter optimalen Bedingungen und ohne den Einfluss durch den Patienten bestimmen zu können, wurden auch ADC-Messungen an zwei kugelförmigen Glaszellen (Durchmesser: 15 cm, Druck: 1,4 bar und 2,6 bar) durchgeführt. Ohne physiologische Effekte und ohne eine innere Struktur in den Glaszellen wird erwartet, dass eine deutlich geringere Variation des gemessenen ADC-Wertes beobachtet wird.

### **6.2.2 Bildanalyse**

Die Bilder wurden mit dem selbst entwickelten Auswerteprogramm analysiert (siehe Kapitel 4). Der ADC-Wert wurde bildpunktweise nach Gleichung 38 bestimmt. Für die Auswertung wurden nur Bildpunkte berücksichtigt, deren Signalintensität oberhalb eines bestimmten Schwellenwertes lag (siehe Kapitel 3.1.2). Zur Auswertung dieser Studie wurden für die diffusionsgewichteten Bilder und für die Referenzbilder unterschiedliche Schwellenwerte verwendet, da die Signalintensität in diesen beiden Bildern generell unterschiedlich ist. In den Referenz-Bildern wurde ein Bruchteil  $F(S_{\text{Schwelle}}) = 95 \%$  der Bildpunkte im Rauschen

vernachlässigt und in den diffusionsgewichteten Bildern ein Bruchteil  $F(S_{Schwelle}) = 60\%$ . Dies führt nach Gleichung 58 zu folgenden Faktoren für die Schwellenwertberechnung:

$$\begin{aligned} S_{Schwelle}^{Ref} &= 2,45 \cdot \sigma_{Rauschen} \\ S_{Schwelle}^{Diff} &= 1,35 \cdot \sigma_{Rauschen} \end{aligned} \quad (73)$$

Die Standardabweichung des gaußverteilten Rauschens in den komplexen Rohdaten  $\sigma_{Rauschen}$  wurde aus einer Region im Rauschen im Magnitudenbild nach der Quadratsummenmethode bestimmt (siehe Kapitel 2.6.2.3). Für diese Studie wurde  $\sigma_{Rauschen}$  separat für jedes Bild aus vier quadratischen ROIs (jeweils 50x50 Bildpunkte) berechnet, wobei in jeder Ecke des Magnitudenbildes eine ROI platziert wurde (siehe Abbildung 31).

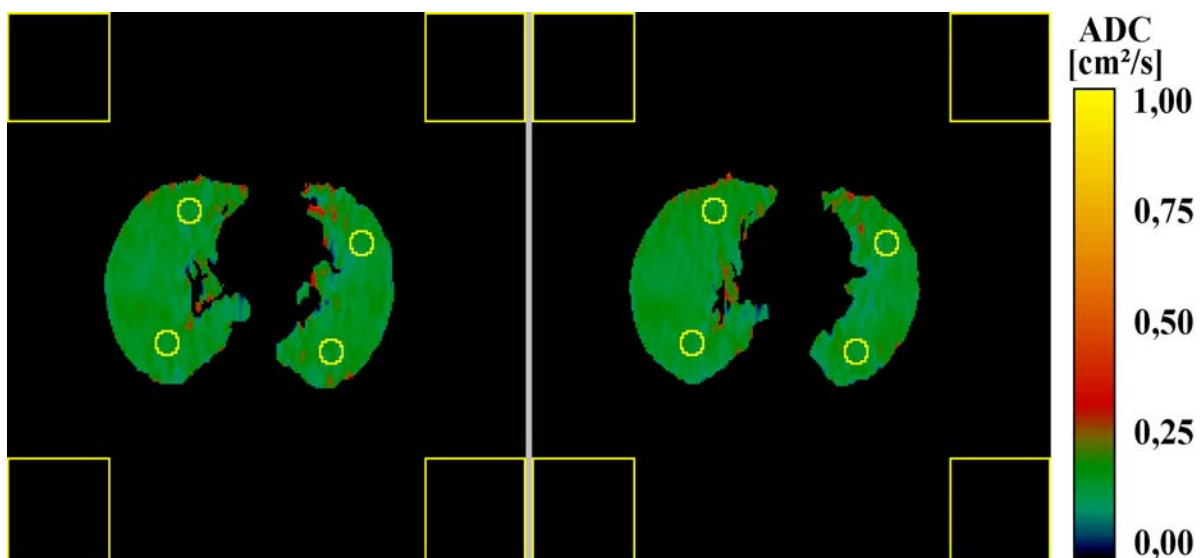


Abbildung 31: ADC-Parameterbilder von zwei nacheinander durchgeführten Messungen an einer lungengesunden Probandin (60 Jahre, 70 kg). Die Ringe markieren die Regionen, die zur ROI-basierten Auswertung verwendet wurden. Die Quadrate in den Ecken wurden zur Bestimmung des Rauschens verwendet.

Bildpunkte wurden nur dann bei der Auswertung berücksichtigt, wenn ihre Signalintensität gleichzeitig sowohl im diffusionsgewichteten Bild als auch im Referenzbild über dem jeweiligen Schwellenwert lag und wenn die Signalintensität im diffusionsgewichteten Bild kleiner war als im Referenzbild (für eine größere Signalintensität kann nur das Rauschen verantwortlich sein).

### 6.2.3 Auswahl der Probanden und Patienten

Die Messungen wurden an sechs lungengesunden Probanden sowie an fünf Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) durchgeführt (siehe Tabelle 18). Alle untersuchten Personen hatten eine Einverständniserklärung abgegeben, nachdem ihnen die Art der Untersuchung und der Ablauf vollständig erklärt wurden.

Tabelle 18: Übersicht über die untersuchten Personen. Die Patienten waren Raucher mit einer COPD.

Nr.	Gruppe	Geschlecht	Alter [Jahren]
1		weiblich	30
2		weiblich	60
3	gesunde Probanden	weiblich	60
4		männlich	29
5		männlich	61
6		männlich	62
7		weiblich	62
8		weiblich	69
9	Patienten	männlich	54
10		männlich	60
11		männlich	64

Das Einschlusskriterium für COPD-Patienten war, dass ihre Krankheit seit Längerem klinisch diagnostiziert ist, ein Alter über 50 Jahre, forcierte expiratorische Einsekundenkapazität FEV<sub>1</sub> (siehe Abschnitt Lungenfunktionstest in Kapitel 2.4.2) zwischen 30 % und 70 % des vorhergesagten Normalwertes, Reversibilität von weniger als 12 % FEV<sub>1</sub> bei 1 mg Terbutalin Turbohaler (oder eine Zunahme des FEV<sub>1</sub> um weniger als 200 ml) oder eine Reversibilität von weniger als 15 % FEV<sub>1</sub> bei oraler Gabe von Prednisolon (25 mg für zwei Wochen) (oder Zunahme des FEV<sub>1</sub> um weniger als 200 ml).

Die lungengesunden Probanden wurden gemäß der folgenden Kriterien ausgesucht: Lebenslange Nichtraucher, FEV<sub>1</sub> über 80 % des vorhergesagten Normalwertes, unauffälliger Befund der Lunge in einem hochauflösenden CT (mit Ausnahme der beiden jüngsten Probanden, #1 und #4) sowie normale Werte im Lungenfunktionstest. Die Studie wurde mit dem Einverständnis der Ethikkommission vor Ort durchgeführt.

### 6.2.4 Berechnung der Wiederholbarkeit

Die Wiederholbarkeit wurde sowohl für eine ROI-basierte Auswertung (Methode 1) als auch für eine globale Histogramm-basierte Auswertung (Methode 2) bestimmt.

Bei der ROI-basierten Analyse wurde auch die Variation bestimmt, die man erhält, wenn die Position der ROI innerhalb einer Diffusionsmessung leicht variiert wird. Diese Variation kann man als ein Maß für die Heterogenität der ADC-Parameterbilder ansehen und so einen Teil der Variation zwischen zwei Messungen erklären.

#### 6.2.4.1 Methode 1a: ROI-basierte Auswertung; Variation des mittleren ADC-Wertes zwischen zwei Messungen

Vier kreisrunde ROIs mit einer Fläche von 101 Bildpunkten (entspricht ca. 3,4 cm<sup>2</sup>) wurden in beiden Messungen an der gleichen Stelle positioniert und der mittlere ADC-Wert innerhalb jeder ROI wurde bestimmt. Die ROIs werden in jedem diffusionsgewichteten Bild der ersten Messung in den oberen linken, den oberen rechten, den unteren linken und den unteren rechten Teil der Lunge positioniert (siehe Abbildung 31). Dabei wurde darauf geachtet, dass die ROIs in einer Region mit möglichst homogenen ADC-Werten platziert wurde.

Das Plazieren der ROIs ist der einzige Punkt der Auswertung, wo das Ergebnis von der Person beeinflusst wird, die die Auswertung durchführt. Daher wurde diese Auswertung von einer erfahrenen und einer unerfahrenen Person durchgeführt und die Ergebnisse miteinander verglichen.

Die Positionierung in der zweiten Messung erfolgte automatisch durch das Auswerteprogramm. Dabei wurde die ROI-Position korrigiert, wenn sich die Lage der Lunge durch Patientenbewegung oder durch unterschiedliche Einatemtiefe verändert hat.

Um diese Verschiebung innerhalb der transversalen Ebene zu bestimmen, wurden die Referenzbilder der zweiten Messung über das zugehörige Referenzbild der ersten Messung gelegt und so lange verschoben, bis die beste Übereinstimmung gefunden wurde, d. h., die Position, bei der die bildpunktweise bestimmte mittlere quadratische Abweichung der Signalintensitäten ein Minimum erreichte. Für 82 % aller Referenzbilder betrug diese Korrektur 0 oder  $\pm 1$  Bildpunkt. Die größte Korrektur betrug 7 Bildpunkte (siehe Tabelle 19).

*Tabelle 19: Übersicht darüber, bei welchem Anteil der Messungen die zweite Messung um wie viele Bildpunkte gegenüber der ersten Messung verschoben wurde.*

Anzahl der Bildpunkte der Verschiebung	Anteil der Messungen	
	Absolut	Relativ
0	30	45 %
1	24	36 %
2	4	6 %
3	2	3 %
4	0	0 %
5	3	5 %
6	1	2 %
7	2	3 %

*6.2.4.2 Methode 1b: ROI-basierte Auswertung; Variation des mittleren ADC-Wertes beim Verschieben der ROI-Position innerhalb derselben Messung*

Jede der vier ROIs wurde um 2 Bildpunkte in ventraler und dorsaler Richtung sowie nach links und rechts verschoben (siehe Abbildung 32). So wurden 22 der 101 Bildpunkte der Original-ROI durch Neue ersetzt. Für jede dieser fünf ROIs wurde der mittlere ADC-Wert bestimmt und daraus die Variation nach Gleichung 74 berechnet.



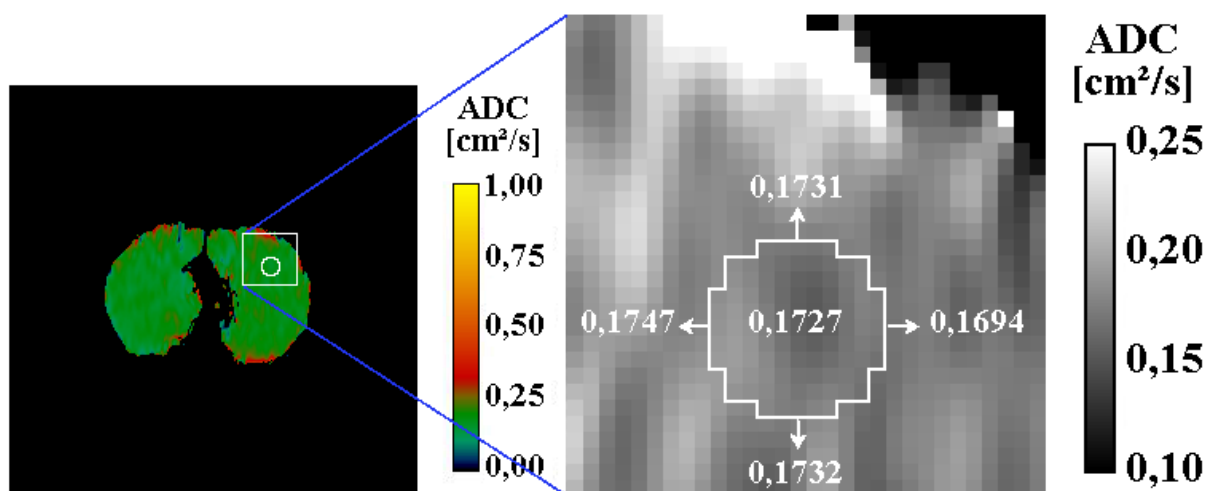


Abbildung 32: Verschiebung der ROI-Position innerhalb derselben Messung. Es werden insgesamt 22 der 101 Bildpunkte ausgetauscht. Zur Bestimmung der Homogenität der ADC-Parameterbilder wird für jede dieser fünf Positionen der mittlere ADC-Wert bestimmt und daraus die Variation berechnet. Hier ist das ADC-Parameterbild gemessen an einer gesunden Probandin (60 Jahre, 70 kg) zu sehen. (links) Das Original ADC-Parameterbild. (rechts) Ein vergrößerter Ausschnitt. Zur besseren Unterscheidung der ADC-Werte wurde die Farbskala angepasst. Die Variation beträgt in diesem Beispiel 3,1 %.

#### 6.2.4.3 Methode 2: Globale Histogramm-basierte Auswertung

Aus dem Histogramm aller ADC-Werte für Bildpunkte mit einer Signalintensität oberhalb des Schwellenwertes wurden die folgenden Parameter separat für jede diffusionsgewichtete Aufnahme berechnet: Mittlerer ADC-Wert  $M_{ADC}^{Hist}$ , Standardabweichung  $SD_{ADC}$ , die 10 %-, 25 %-, 50 %-, 75 %- und 90 %-Perzentile  $P_{xx\%}$  sowie der Interquartilbereich  $\Delta_{75\%-25\%}$  als ein weiteres Maß (neben  $SD_{ADC}$ ) für die Breite der Verteilung.

#### 6.2.4.4 Berechnung der Variation

Als Maß für die Wiederholbarkeit wurde die Variation  $\nu$  zwischen den beiden Messungen für jeden der in Methode 1a, 1b und 2 beschriebenen Parameter  $Par$  separat für jede Schicht und für jede Orientierung der Diffusionsrichtung wie folgt bestimmt:

$$\nu = \frac{|Par_1 - Par_2|}{\frac{1}{2}(Par_1 + Par_2)}, \quad (74)$$

wobei  $Par_1$  und  $Par_2$  den Wert für den entsprechenden Parameter aus Messung 1 bzw. 2 angeben. Wurden nur zwei Werte gemessen (Methode 1a und Methode 2), so entspricht diese Variation bis auf einen Faktor  $\sqrt{1/2}$  dem bekannten Variationskoeffizient  $VK$ :

$$\begin{aligned}
 VK &= \frac{\textit{Standardabweichung}}{\textit{Mittelwert}} \\
 &= \frac{\sqrt{(P_1 - [P_1 + P_2]/2)^2 + (P_2 - [P_1 + P_2]/2)^2}}{[P_1 + P_2]/2} \quad (75) \\
 &= \frac{\sqrt{1/2(P_1 - P_2)^2}}{1/2(P_1 + P_2)}
 \end{aligned}$$

Für Methode 1b, bei der die Variation von fünf mittleren ADC-Werten bestimmt werden musste, wurde im Zähler die Differenz zwischen dem größten und dem kleinsten Wert eingesetzt und im Nenner der Mittelwert aus allen fünf ADC-Werten.

So ergaben sich für jede Untersuchungsperson 9 x 4 Variationswerte für Methode 1a, 9 x 4 x 2 Werte für Methode 1b und 9 Werte für die Variation der Parameter aus dem Histogramm (Methode 2). Die für jeden Parameter berechneten Variationswerte wurden separat für Patienten, Probanden und die Messungen an den Glaszellen zusammengefasst.

Um zu überprüfen, ob zwischen der Wiederholbarkeit bei Patienten und Probanden ein statistisch signifikanter Unterschied besteht, wurde ein Mann-Whitney Rangsummentest durchgeführt (Sigma Stat Ver. 3.10, SPSS Inc., Chicago, IL/USA) mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$ .

Die Intra-Subjekt Variation bei einer Messwiederholung wurde verglichen mit der Inter-Subjekt Variabilität, d. h., die Variation von Parametern zwischen den Probanden, die in der gleichen Schicht und der gleichen Diffusionsorientierung gemessen wurde. Zur Vereinfachung wurden die Parameter der ersten Messung und der Zweiten jeweils nur untereinander verglichen. Die Variation wurde für alle Kombinationen von je zwei Probanden ebenfalls nach Gleichung 74 berechnet. Bei 6 Probanden ergaben sich so 15 Kombinationen (1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 3-4, 3-5, 3-6, 4-5, 4-6, 5-6). Zusammen mit 3 Diffusionsorientierungen, 3 Schichten und 2 Messungen werden demnach für jeden Parameter 270 Variationen berechnet. Aus diesen Variationen wurde dann der Median bestimmt.

Da bei dieser Berechnung die Absolutwerte der Parameter von verschiedenen Probanden miteinander verglichen werden und da zwei Probanden deutlich jünger waren als die übrigen fünf und man erwartet, dass der ADC-Wert mit dem Alter zunimmt [Altes 2004, Brookeman 1999], wurde die Inter-Subjekt-Variabilität einmal mit und einmal ohne die beiden jüngsten Probanden durchgeführt.

Des Weiteren wurde für die Parameter aus der globalen Histogramm-basierten Auswertung eine Analyse der Variationen (Analysis Of Variances, ANOVA) durchgeführt (Sigma Stat

Ver. 3.10, SPSS Inc., Chicago, IL/USA), um festzustellen, welcher Anteil der Variation auf die Probanden, die Schichtenpositionen, die Diffusionsorientierungen und die Wiederholung der Messung zurückzuführen ist. Auch diese Auswertung wurde sowohl mit als auch ohne die beiden jüngsten Probanden durchgeführt.

Außerdem wurde die Hypothese überprüft, dass die Variation zwischen wiederholten Messungen von dem Signal-Rausch-Verhältnis (Signal to Noise Ratio, SNR) abhängig ist. Dazu wurde in jedem Bild das SNR folgendermaßen berechnet:

$$SNR_{95\%} = \frac{Sig_{95\%}}{\sigma_{Rauschen}}, \quad (76)$$

wobei  $Sig_{95\%}$  der 95 %-Perzentile der Signalintensität in der Lunge entspricht und  $\sigma_{Rauschen}$  der Standardabweichung des Rauschens in den komplexen Rohdaten berechnet nach Gleichung 51. Beim Auftragen der Variation der Parameter gegen das Signal-Rausch-Verhältnis (Beispiel Median siehe Abbildung 33) deutete sich ein Trend zu kleineren Variationen bei höherem SNR an.

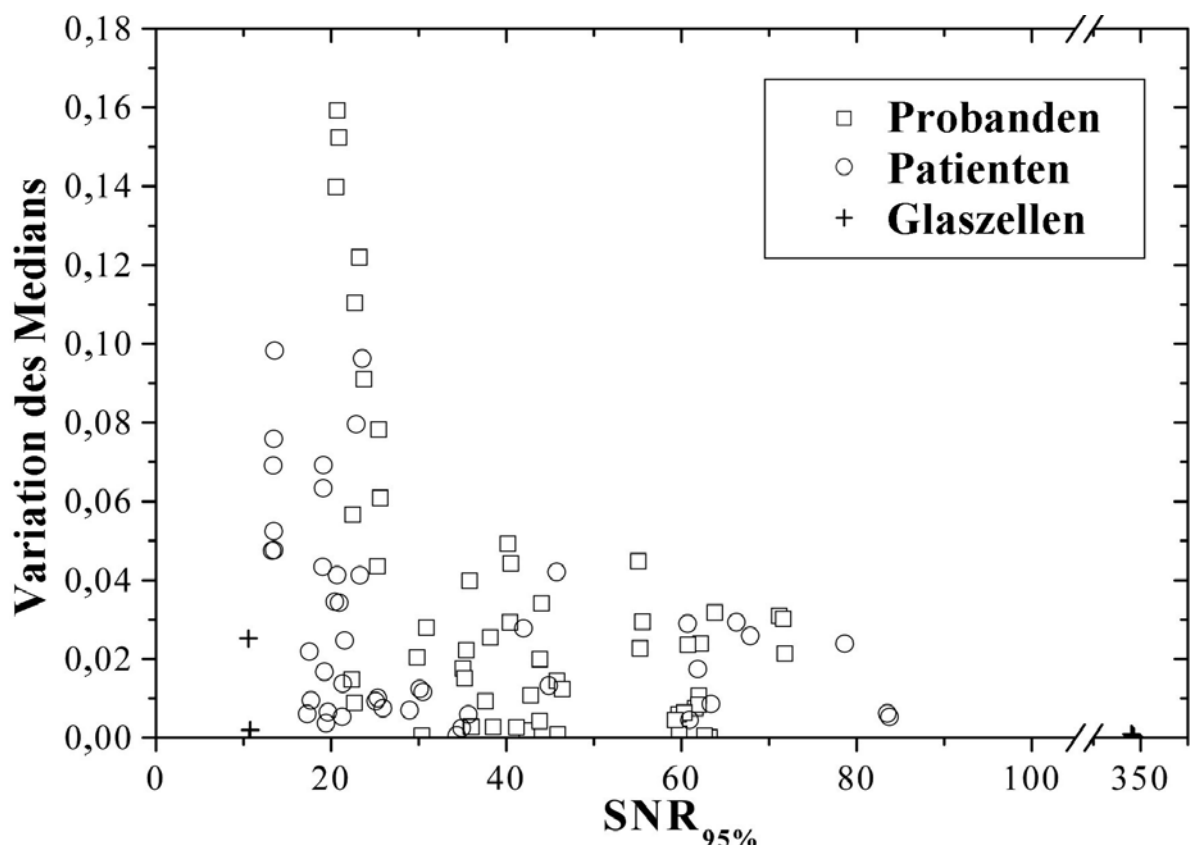


Abbildung 33: Gemessene Variation des globalen Medians der ADC-Werte in Abhängigkeit vom SNR.

Um die Abhängigkeit der Variation vom Signal-Rausch-Verhältnis weiter zu überprüfen, wurden zusätzlich umfangreiche Simulationsrechnungen durchgeführt, bei denen das Rauschen von zwei realen Messungen schrittweise erhöht wurde. Als Grundlage dienten die

beiden Messungen mit dem höchsten Signal-Rausch-Verhältnis eines lungengesunden Probanden. Für jedes der 24 Bilder aus den beiden Messungen wurde die Signalintensität jedes Bildpunktes zu gleichen Teilen in Real- und Imaginärteil aufgeteilt. Dann wurden sowohl auf den Realteil als auch auf den Imaginärteil gaußverteilte Zufallszahlen addiert und anschließend wieder das Magnitudenbild berechnet. Das Rauschen wurde so in 19 Schritten vergrößert, bis die Signalintensität aller Bildpunkte in der Lunge unterhalb der Rauschschwelle lag. So kamen insgesamt 480 simulierte MR-Bilder zusammen, die gemäß der drei oben beschriebenen Methoden zur Bestimmung der Wiederholbarkeit ausgewertet wurden.

Die Wiederholbarkeit bei Messungen an Glasszellen wurde genau so bestimmt, wie bei den Untersuchungspersonen. Es wurde jedoch jeweils nur eine Schicht in der Mitte der Zelle positioniert. Für die Messungen an der Zelle mit einem Druck von 1,4 bar wurde durch Verkürzen der Dauer des Diffusionswichtungsgradienten auf 2,4 ms ein  $b$ -Wert von  $b = 0,428 \text{ s/cm}^2$  verwendet, damit im diffusionsgewichteten Bild noch eine ausreichende Signalintensität vorhanden ist, da bei diesem Druck der Diffusionskoeffizient  $1,32 \text{ cm}^2/\text{s}$  beträgt. Die Zelle mit 2,6 bar wurde mit dem gleichen  $b$ -Wert wie die Probanden und Patienten gemessen ( $b = 3,89 \text{ cm}^2/\text{s}$ ), da hier aufgrund des höheren Druckes die Diffusion mit  $D = 0,71 \text{ cm}^2/\text{s}$  kleiner war.

### 6.3 Ergebnisse

Es wurden insgesamt 22 Messungen ausgewertet, 2 x 6 an lungengesunden Probanden sowie 2 x 5 an Patienten. Bei jeder Messung wurde in drei Schichten jeweils die Diffusion in drei verschiedene Raumrichtungen gemessen, sodass die Auswertung 108 ADC-Parameterbilder für Probanden und 90 für Patienten umfasste.

Das Ergebnis der ROI-basierten Auswertung zeigte zunächst, dass sich zwischen den beiden Personen, die die Auswertung unabhängig voneinander durchgeführt haben, kein signifikanter Unterschied der Wiederholbarkeit ergab. Die Variationen nach Methode 1a für Probanden und Patienten lag bei dem unerfahrenen Auswerter 0,5 bzw. 0,9 Prozentpunkte höher als beim erfahrenen Auswerter (vergleiche Tabelle 20). Nach Methode 1b betrug der Unterschied sogar nur 0,5 bzw. -0,1 Prozentpunkte (siehe Tabelle 21). Im Text werden daher fortan nur noch die Werte des erfahrenen Auswerters angegeben.

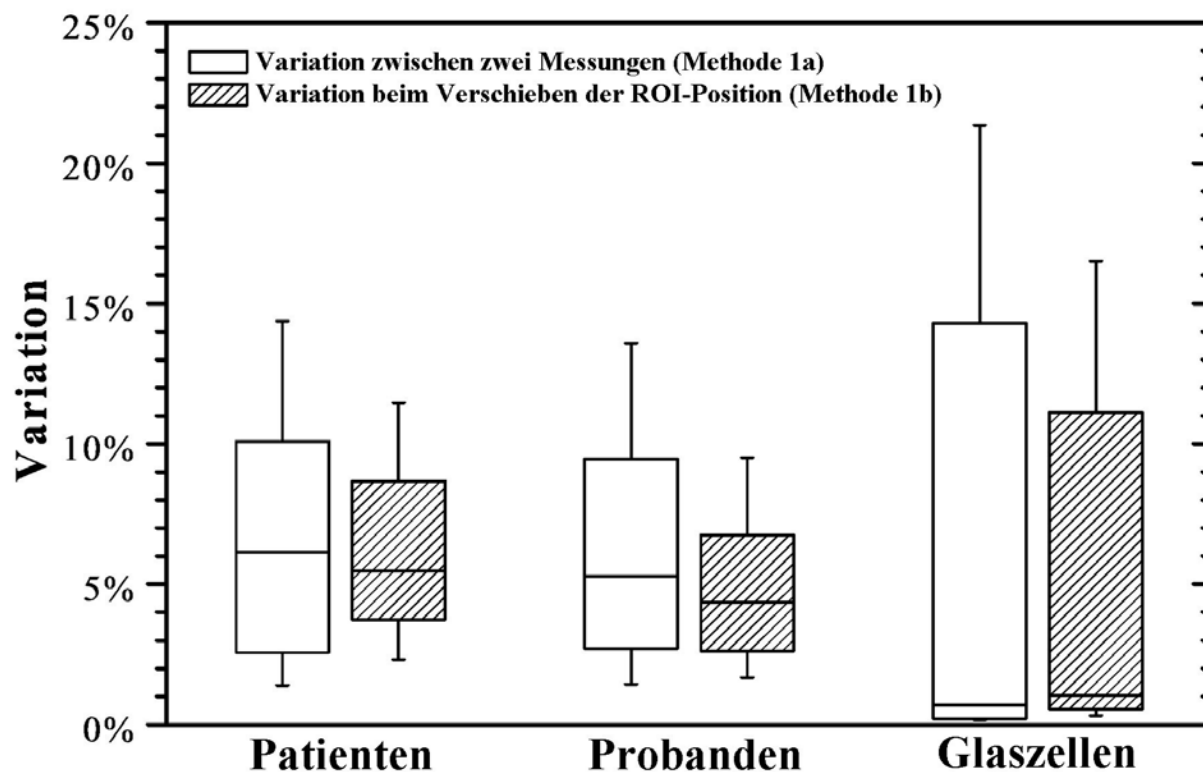


Abbildung 34: Verteilung der Ergebnisse der beiden ROI-basierten Auswertungsmethoden 1a und 1b für den erfahrenen Auswerter.

Tabelle 20: Ergebnisse der Auswertung nach Methode 1a. Variation des mittleren ADC-Wertes in einer ROI zwischen zwei Messungen. Der p-Wert in der rechten Spalte gibt das Ergebnis des statistischen Vergleichs zwischen der Variation bei Patienten und bei Probanden wieder. In der untersten Zeile ist das Ergebnis des Vergleichs zwischen dem erfahrenen und dem unerfahrenen Auswerter zu finden.

Auswerter	ADC-Wert [cm <sup>2</sup> /s]		Median der Variation		Glaszellen	p-Wert Mann-Whitney Rangsummentest
	Patienten	Probanden	Patienten	Probanden		
erfahrener Auswerter	0,2759	0,1734	6,1 %	5,3 %	1,0 %	0,337
unerfahrener Auswerter	0,2743	0,1729	6,6 %	6,2 %	--	0,343
Differenz erfahren - unerfahren	0,0016	0,0005	-0,5 %	-0,9 %		
p-Wert Mann-Whitney Rangsummentest			0,461	0,463		

Tabelle 21: Ergebnisse der Auswertung nach Methode 1b. Variation des mittleren ADC-Wertes in einer ROI beim Verschieben der ROI-Position innerhalb desselben Parameterbildes. Der p-Wert in der rechten Spalte gibt das Ergebnis des statistischen Vergleichs zwischen der Variation bei Patienten und bei Probanden wieder. In der untersten Zeile ist das Ergebnis des Vergleichs zwischen dem erfahrenen und dem unerfahrenen Auswerter zu finden.

Auswerter	ADC-Wert [cm <sup>2</sup> /s]		Median der Variation		p-Wert	
	Patienten	Probanden	Patienten	Probanden	Glaszellen	Mann-Whitney Rangsummentest
erfahrener Auswerter	0,2759	0,1734	5,5 %	4,4 %	2,0 %	< 0,001
unerfahrener Auswerter	0,2743	0,1729	6,0 %	4,3 %	--	< 0,001
Differenz erfahren - unerfahren	0,0016	0,0005	-0,5 %	0,1 %		
p-Wert Mann-Whitney Rangsummentest			0,202	0,906		

Der Vergleich der beiden Methoden zur ROI-basierten Auswertung zeigte, dass die intra-individuelle Variation zwischen zwei aufeinander folgenden Messungen in der Größenordnung der Variation liegt, die sich durch Verschieben der ROI-Position um zwei Bildpunkte innerhalb derselben Messung ergibt. Der Unterschied betrug bei Probanden 0,9 Prozentpunkte und bei Patienten 0,6 Prozentpunkte. Die statistische Auswertung ergab, dass dieser Unterschied in der Variation zwischen den beiden Methoden für Probanden signifikant und für Patienten nicht signifikant war (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: Vergleich von Auswertungsmethode 1a (Variation zwischen zwei Messungen) mit 1b (Variation beim Verschieben der ROI-Position) für beide Auswerter.

Auswerter	Differenz der Variation Methode 1a - 1b		p-Wert Mann-Whitney Rangsummentest	
	Patienten	Probanden	Patienten	Probanden
erfahrener Auswerter	0,6 %	0,9 %	0,569	0,006
unerfahrener Auswerter	0,6 %	1,9 %	0,403	0,002

Die Variation nach Methode 1b beim Verschieben der ROI-Position kann als Maß für die Homogenität der ADC-Parameterbilder betrachtet werden. Durch den höheren Wert für die Variation bei Patienten (5,5 % gegenüber 4,4 %, siehe Abbildung 34) bestätigt sich der visuelle Eindruck, dass in den ADC-Parameterbildern bei Probanden die Werte homogener verteilt sind.

Das Ergebnis der globalen Histogramm-basierten Auswertung zeigte, dass die Variation des Mittelwertes  $M_{ADC}^{Hist}$  und aller Perzentilen bis auf die 10 %-Perzentile  $P_{10\%}$  zwischen 1,6 % und 3,6 % lag. Die Standardabweichung  $SD_{ADC}$  und der Interquartilbereich  $\Delta_{75\%-25\%}$  können nur mit einer Variation zwischen 7,4 % und 11,7 % wieder gemessen werden (siehe Abbildung 35 und Tabelle 23).

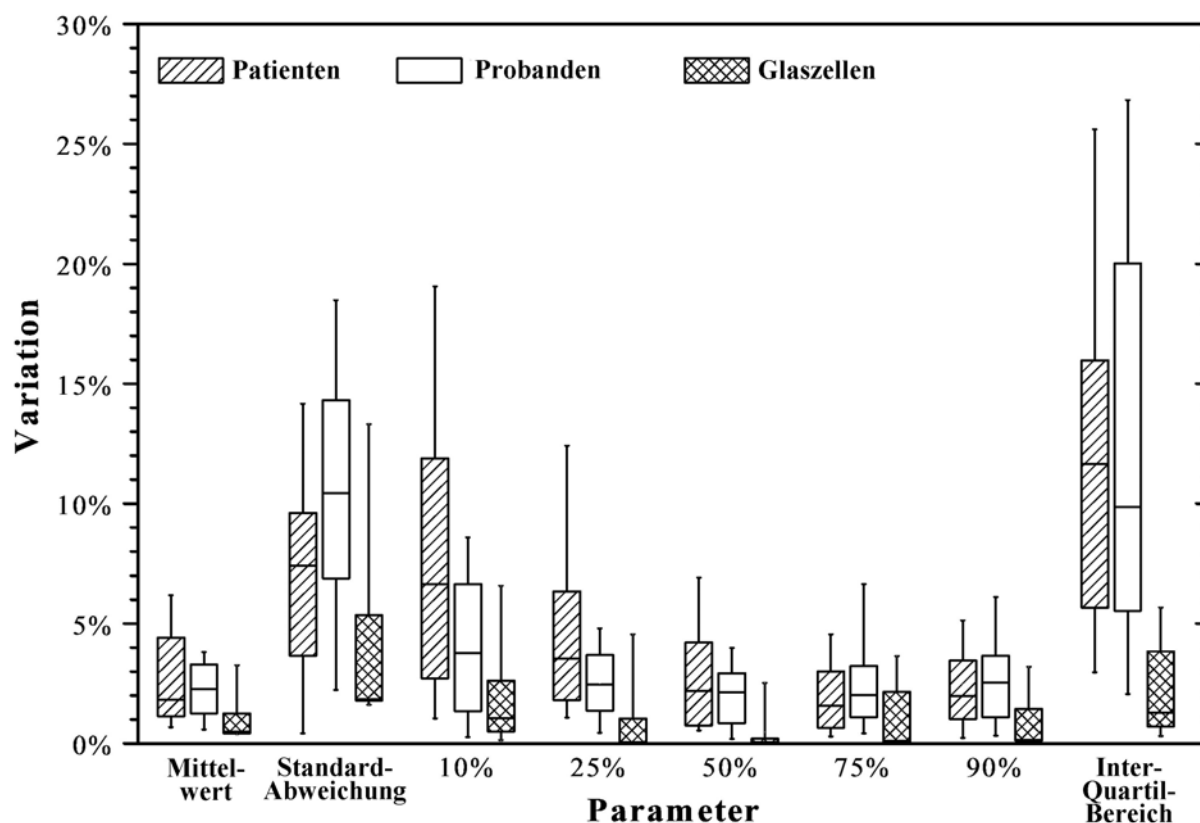


Abbildung 35: Variation der Parameter aus der Histogramm-basierten Auswertung (Methode 2).

Tabelle 23: Ergebnisse der globalen Histogramm-basierten Auswertung nach Methode 2. Die p-Werte in der rechten Spalte geben an, ob sich die Variationen bei Patienten und bei Probanden signifikant unterscheiden.

Parameter	ADC-Wert [cm <sup>2</sup> /s]		Median der Variation		p-Wert	
	Patienten	Probanden	Patienten	Probanden	Glaszellen	Mann-Whitney Rangsummentest
$M_{ADC}^{Hist}$	0,2649	0,1694	1,8 %	2,4 %	0,609 %	0,511
$SD_{ADC}$	0,0753	0,0451	7,4 %	10,5 %	2,549 %	0,017
$\Delta_{75\%-25\%}$	0,0936	0,0403	11,7 %	10,8 %	1,722 %	0,913
$P_{10\%}$	0,1781	0,1253	6,7 %	4,4 %	1,274 %	0,076
$P_{25\%}$	0,2162	0,1477	3,6 %	2,4 %	0,073 %	0,090
$P_{50\%}$	0,2625	0,1684	2,2 %	2,1 %	0,073 %	0,681
$P_{75\%}$	0,3098	0,1879	1,6 %	1,9 %	0,438 %	0,228
$P_{90\%}$	0,3599	0,2142	2,0 %	2,4 %	0,401 %	0,425

Ein statistischer Vergleich der Wiederholbarkeit bei Probanden und bei Patienten ergab, dass der Unterschied für alle Parameter bis auf die Standardabweichung  $SD_{ADC}$  und die Variation beim Verschieben der ROI-Position (Methode 1b, Maß für die Homogenität) nicht signifikant war.

Sowohl die Ergebnisse der ANOVA-Analyse als auch die Inter-Subjekt Variation zeigen, dass die Hauptursache für die Variation der an den lungengesunden Probanden gemessenen Parameter die Durchführung an unterschiedlichen Probanden ist. Die unterschiedlichen Schichtpositionen sowie die Wiederholung der ADC-Messung hatten einen geringeren Einfluss auf die Variation.

Die Auswertung der Parameter aus der Histogramm-basierten Analyse ohne die beiden jüngsten Probanden ergab eine deutlich kleinere Inter-Subjekt Variabilität (siehe Tabelle 24) für einige Parameter (mittlerer ADC-Wert  $M_{ADC}^{Hist}$ ,  $P_{25\%}$ ,  $P_{50\%}$ ,  $P_{75\%}$ ). Dies konnte auch durch die ANOVA-Analyse (siehe Tabelle 25) bestätigt werden. Jedoch schienen andere Parameter (z. B. die Standardabweichung  $SD_{ADC}$  und der Interquartilbereich  $\Delta_{75\%-25\%}$ , die beide ein Maß für die Breite der Verteilung angeben) nicht durch das Alter der Probanden beeinflusst zu sein.



Tabelle 24: Medianwerte der Inter-Subjekt Variabilität. Die Werte für die Wiederholbarkeit wurden zum Vergleich aus Tabelle 23 übertragen.

Parameter	alle Probanden	ohne die beiden jüngsten Probanden	Wiederholbarkeit
$M_{ADC}^{Hist}$	11,3 %	4,7 %	2,4 %
$SD_{ADC}$	20,8 %	22,6 %	10,5 %
$\Delta_{75\%-25\%}$	29,7 %	41,4 %	10,8 %
$P_{10\%}$	15,0 %	10,8 %	4,4 %
$P_{25\%}$	12,1 %	6,4 %	2,4 %
$P_{50\%}$	10,3 %	4,3 %	2,1 %
$P_{75\%}$	12,7 %	6,1 %	1,9 %
$P_{90\%}$	14,3 %	9,3 %	2,4 %

Tabelle 25: Ergebnisse der ANOVA-Analyse. Die Prozent-Werte geben den Anteil der Quadratsummen für jeden der folgenden Faktoren an: Unterschiedliche Probanden, unterschiedliche Schichtposition und Orientierung der Diffusionsrichtung und Wiederholung der Messung. Nicht 100 % der Variation kann allerdings durch diese drei Faktoren erklärt werden. Der restliche Anteil wird nicht aufgeführt.

Parameter	alle Probanden			ohne die beiden jüngsten Probanden		
	unterschiedliche Probanden	Schicht/Orientierung	Wiederholung der Messung	unterschiedliche Probanden	Schicht/Orientierung	Wiederholung der Messung
$M_{ADC}^{Hist}$	82,9 %	14,2 %	1,7 %	17,8 %	63,6 %	13,6 %
$SD_{ADC}$	75,1 %	19,8 %	2,7 %	52,8 %	33,7 %	8,3 %
$\Delta_{75\%-25\%}$	93,2 %	2,6 %	0,5 %	90,6 %	5,5 %	0,1 %
$P_{10\%}$	81,1 %	13,8 %	3,8 %	36,7 %	40,2 %	18,9 %
$P_{25\%}$	85,3 %	11,3 %	2,5 %	20,9 %	55,0 %	20,3 %
$P_{50\%}$	87,6 %	10,1 %	1,1 %	44,3 %	43,3 %	8,7 %
$P_{75\%}$	91,0 %	6,7 %	0,8 %	70,4 %	21,9 %	4,0 %
$P_{90\%}$	76,6 %	13,0 %	0,4 %	70,5 %	16,9 %	0,5 %

Die Variation bei den Messungen an den beiden Glasszellen war deutlich geringer als bei Probanden und Patienten. Bei der ROI-basierten Auswertung war die Variation des mittleren ADC-Wertes zwischen zwei Messungen bei Personen 5,7-mal größer (siehe Tabelle 20). Die Variation beim Verschieben der ROI-Position war 2,5-mal größer (siehe Tabelle 21). Bei der Histogramm-basierten Analyse (siehe Tabelle 23) war die Variation der Parameter  $P_{25\%}$  und  $P_{50\%}$  31-mal bzw. 44-mal größer. Andere Parameter zeigten eine geringere Zunahme der Variation gemessen am Phantom gegenüber einem lebenden Objekt: Faktoren zwischen 3,4 und 6,5.

Trägt man den Median der ADC-Werte  $P_{50\%}$  jeder Messung in einem Bland-Altman-Diagramm [Bland 1999] ein, erkennt man, dass bei Probanden die Differenz zwischen der ersten und der zweiten Messung fast immer positiv ist (vergleiche Kapitel 5.4). Bei Patienten sind die Differenzen zwischen -3 % und +3 % gleichmäßig verteilt. Für die Glasszellen ergeben sich, bis auf eine Ausnahme, nur sehr kleine Differenzen (siehe Abbildung 36).

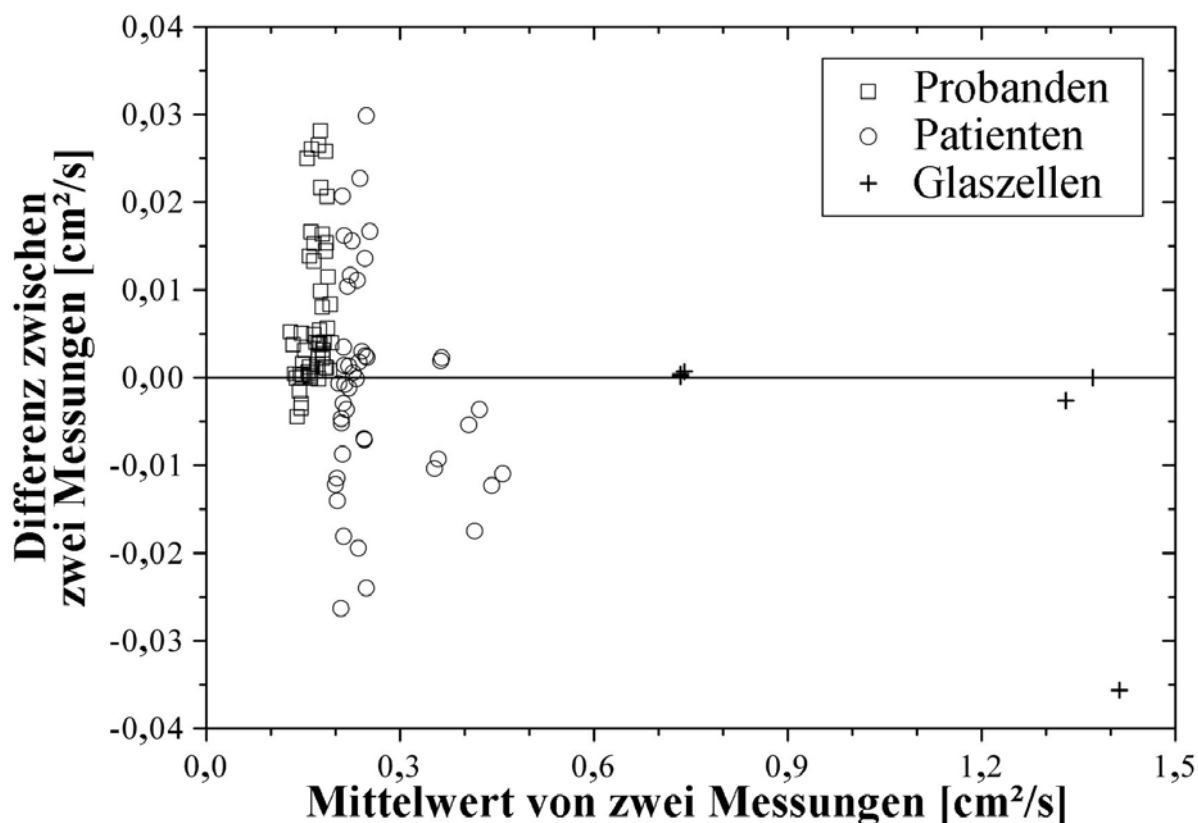


Abbildung 36: Bland-Altman-Diagramm des Medians der ADC-Werte für alle Messungen an Patienten, Probanden und Glasszellen.

Betrachtet man die Variation in Abhängigkeit vom Signal-Rausch-Verhältnis, so deutet sich an, dass eine Zunahme des Signal-Rausch-Verhältnisses zu einer geringeren Variation führt. Jedoch ergab die Untersuchung des Einflusses des Signal-Rausch-Verhältnisses auf die

Wiederholbarkeit durch Addieren von simuliertem Rauschen auf reale MR-Aufnahmen, dass oberhalb einer bestimmten Grenze eine Erhöhung des Signal-Rausch-Verhältnisses keinen Einfluss auf die Wiederholbarkeit hat, wie sie in den hier vorgestellten drei Methoden bestimmt wurde. Die Ergebnisse in Abbildung 37 zeigen, dass sich die Variabilität oberhalb eines  $SNR_{95\%}$  von etwa 15 kaum noch verändert. Für den mittleren ADC-Wert liegt der Median aller Variationen zwischen 2,3 % und 3,1 % bei SNR-Werten zwischen 15 und 70. Sogar die Homogenität der ADC-Parameterbilder wird durch eine schrittweise Erhöhung des Rauschens nicht beeinflusst (2,9 % - 3,6 %).

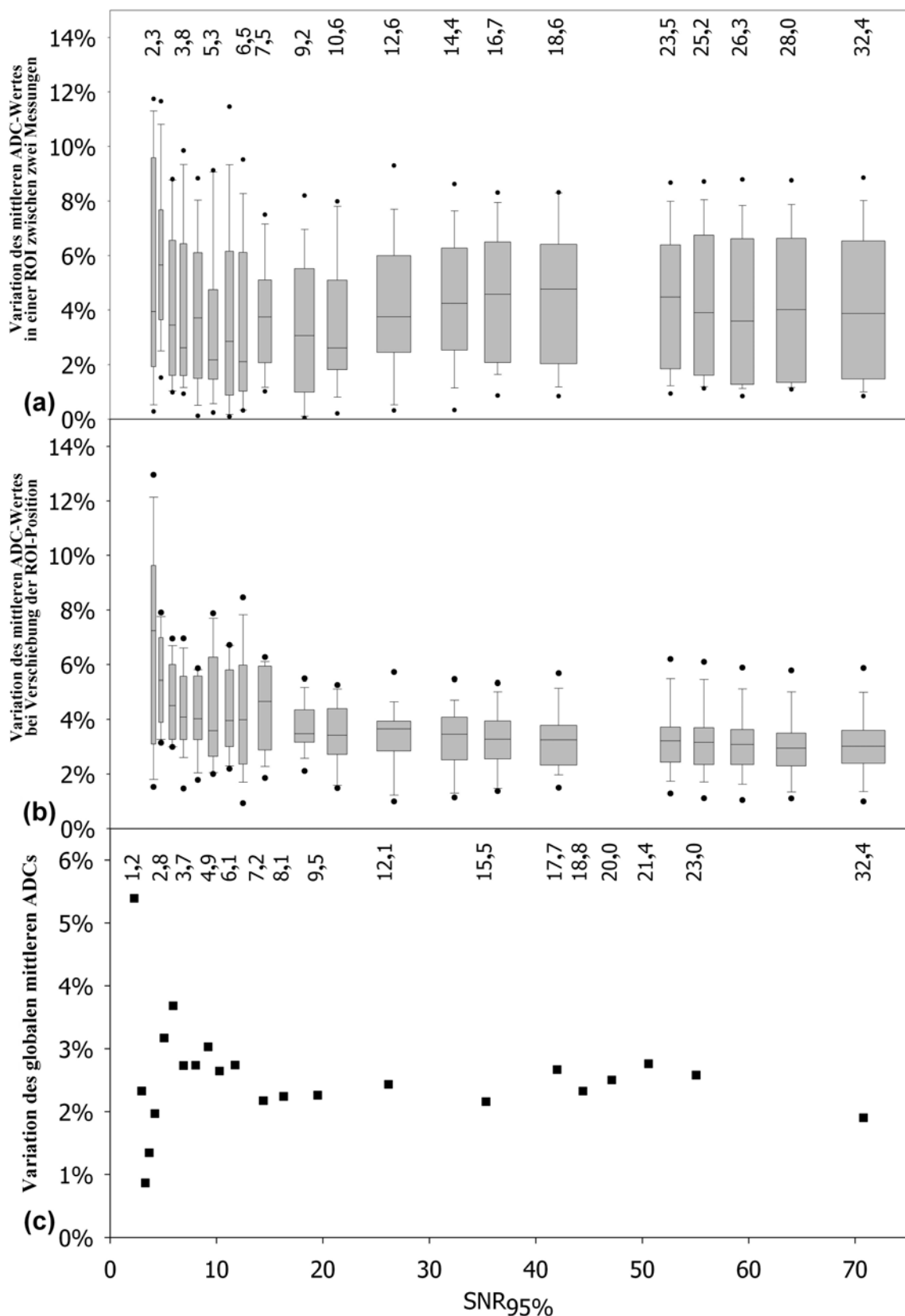


Abbildung 37: Abhängigkeit der Wiederholbarkeit von der simulierten Verringerung des Signal-Rausch-Verhältnisses bei realen Daten. (a) Variation des mittleren ADC-Wertes in einer ROI zwischen zwei Messungen. (b) Variation des mittleren ADC-Wertes in einer ROI bei Verschiebung der ROI-Position. (c) Variation des mittleren ADC-Wertes der globalen Histogramm-Auswertung. Die im Diagramm angegebenen Zahlen entsprechen dem mittleren Signal-Rausch-Verhältnis  $SNR_{50\%}$ .

## 6.4 Diskussion

Die Wiederholbarkeit von Parametern aus der ROI-basierten und Histogramm-basierten Analyse wurde bestimmt, da diese beiden Verfahren die am häufigsten verwendeten Methoden zur Auswertung von Parameterbildern darstellen. Welche dieser beiden Methoden man verwendet, hängt von der Art der Studie ab und von der Fragestellung, die man mit der Auswertung beantworten möchte.

Von den insgesamt neun Parametern, deren Wiederholbarkeit in zwei aufeinander folgenden Messungen untersucht wurde, zeigte nur die Standardabweichung einen signifikanten Unterschied in der Variation zwischen Probanden und Patienten. Die Variation aller übrigen Parameter zeigte keinen signifikanten Unterschied.

Die relativ hohe Variation des mittleren ADC-Wertes in einer ROI beim Verschieben der ROI-Position deutet darauf hin, dass ein Großteil der Variation zwischen zwei aufeinander folgenden Messungen auf die Inhomogenität der ADC-Parameterbilder zurückzuführen ist. Bei Patienten, die deutlich inhomogenere Parameterbilder haben als Probanden, ist die Variation zwischen zwei Messungen nicht signifikant größer als die Variation beim Verschieben der ROI-Position in einer Messung (siehe Tabelle 22).

Bei Probanden ergab der statistische Test zwar, dass die Variation zwischen zwei Messungen signifikant größer war, jedoch mit im Mittel 0,9 Prozentpunkten nur leicht größer als bei den Patienten mit 0,6 Prozentpunkten. Der Boxplot aller ADC-Werte (siehe Abbildung 34) verdeutlicht dies auch noch mal.

Mit den Einstellungen, die für diese Studie verwendet wurden, konnte eine überraschend hohe Inter-Subjekt-Variabilität zwischen den lungengesunden Probanden gemessen werden, obwohl diese sehr sorgfältig nach ihren Ergebnissen im Lungenfunktionstest und im HRCT ausgewählt wurden. Die Variabilität lag deutlich über der Variation zwischen zwei aufeinander folgenden Messungen (siehe Tabelle 24).

Ein Vergleich der Ergebnisse der Wiederholbarkeit bei Messungen an Menschen mit der Wiederholbarkeit bei Glasszellen zeigte wie erwartet, dass die ADC-Messung von physiologischen Vorgängen und von der Untersuchungsperson selbst beeinflusst wird. Dies scheint aber nicht alle Parameter in gleichem Maße zu betreffen. Die Messungen an Glaszellen zeigten auch, welches die kleinste Variation und die größte Homogenität ist, die mit dieser Methode und mit den hier verwendeten Einstellungen unter optimalen Bedingungen erreichbar ist. Da innerhalb der Zellen nur freie Diffusion auftritt (Wandeffekte sind bei der vorlie-

genden Auflösung vernachlässigbar), liegt die Ursache für die Schwankung der ADC-Werte in der Zelle nur im Bildrauschen.

Diese Studie hat gezeigt, dass die Wiederholbarkeit unterschiedlicher Parameter sehr verschieden sein kann. Zur Beschreibung der Verteilung der ADC-Werte kann eine Vielzahl weiterer Parameter benutzt werden, deren Wiederholbarkeit hier nicht bestimmt wurde, z. B. Schiefeit, Entropie, mittlere absolute Abweichung. Die Variation solcher Parameter ist, ohne sie zu testen, schwierig vorherzusagen. Jedoch sollen zwei Faktoren, die einen Einfluss auf die Variation haben, hier angemerkt werden: (1) Die Variation von Parametern, die von anderen abgeleitet werden (wie z. B. der Interquartilbereich), kann durch Fehlerfortpflanzung erhöht sein. (2) Parameter mit einem kleinen Absolutwert (wie z. B. die Standardabweichung) können eine große relative Variation haben.

Dadurch, dass die diffusionsgewichteten Bilder und das Referenzbild in jeder Schicht in einem Interleaved-Modus gemessen wurden (siehe Kapitel 2.5.3), sind Signalverluste durch Anregungspulse (siehe Kapitel 5.8) und den Kontakt zu Sauerstoff sowie das Abnehmen des Lungenvolumens während der Atemanhaltephase von kleinerer Bedeutung.

Um eine möglichst große Wiederholbarkeit zu erreichen, sollten sowohl die Atemanhalteperiode wie auch die Liegezeit im Tomographen kurz gehalten werden. Wenn mehrere Schichten gemessen werden, dann sollten diese immer in der gleichen Reihenfolge und zum gleichen Zeitpunkt nach Beginn der Atemanhaltephase gemessen werden.

### **6.5 Ausblick**

Es wäre der nächste Schritt zu untersuchen, wie groß die Variationen sind, wenn man die Untersuchungspersonen zwischen den beiden Messungen im MR-Gerät neu positioniert, im Gegensatz zu der hier vorgestellten Untersuchung, wo die Personen zwischen den beiden Messungen nicht neu im Tomographen positioniert wurden. Dies könnte insbesondere bei Patienten, die eine inhomogenere Verteilung der ADC-Werte aufweisen, zu einer deutlich höheren Variation führen. Auch die Wiederholung der Untersuchung mit einem größeren zeitlichen Abstand (z. B. mehrere Tage) ist wichtig, wenn mithilfe der ADC-Messung Krankheitsverläufe oder Therapieerfolge in Zukunft überwacht werden sollen.

Um die Ergebnisse der ADC-Messung aus unterschiedlichen Kliniken – durchgeführt mit verschiedenen MR-Geräten, Spulen sowie nicht identischen Mess-Sequenzen und Diffusionswichtungen – miteinander vergleichen zu können, ist es wichtig die Variation bei einer

sorgfältig ausgewählten Gruppe an Probanden (angepasst in Alter, Größe, Gewicht und Gesundheitszustand) zu bestimmen. Alternativ könnten auch Phantomuntersuchungen z. B. an Glaskapillaren durchgeführt werden.

## 7 Messung des Diffusionstensors von $^3\text{He}$ in der Lunge<sup>5</sup>

### 7.1 Einleitung

In diesem Kapitel wird das neu entwickelte Verfahren zur Bestimmung des Diffusionstensors von  $^3\text{He}$  in den Luftwegen der Lunge vorgestellt. Die MRT des Diffusionstensors (Diffusion Tensor Imaging, DTI) ist in der Neuroradiologie eine seit Jahren etablierte Methode zur Untersuchung der Nervenfasern [Basser 2002, Dong 2004, Melhem 2002, Moseley 1990, Peled 1998] und wurde bereits vor 30 Jahren auch zur Untersuchung von Muskelfasern eingesetzt [Cleveland 1976].

Die Unterschiede zwischen der DTI an Nervenfasern und der von  $^3\text{He}$ -Gas in der Lunge liegen vor allem in der etwa 100-mal kleineren Dimension der Nervenfasern gegenüber der der Luftwege und dem um mehr als vier Größenordnungen kleinere Diffusionskoeffizienten.

Ein weiterer Unterschied ist, dass die Bildgebung an der Lunge während einer Atemanhaltephase stattfinden muss und daher nicht so lange Messzeiten wie am Gehirn möglich sind, wo die Dauer der Messung nur durch die Tolerierung durch den Patienten beschränkt ist. Außerdem ist die gesamte zur Verfügung stehende Magnetisierung bei der  $^3\text{He}$ -MRT durch die Gasmenge und den Polarisationsgrad begrenzt, wohingegen bei Messungen am Gehirn

---

<sup>5</sup> Die in diesem Kapitel vorgestellte Methode zur Bestimmung des Diffusionstensors bei  $^3\text{He}$  sowie erste Ergebnisse wurden in Ausschnitten in folgenden Veröffentlichungen beschrieben:

- Morbach, A.E., Hiebel, S., Gast, K.K., Blümner, P., Biedermann, A., Heil, W., and Schreiber, W.G., Diffusion Tensor Imaging of Hyperpolarized Helium-3 in the Lung. JMR, 2006. eingereicht.
- Morbach, A.E., Gast, K.K., Schmiedeskamp, J., Herweling, A., Windirsch, M., Dahmen, A., Ley, S., Heussel, C.P., Heil, W., Kauczor, H.-U., and Schreiber, W.G., Mikrostruktur der Lunge: Untersuchung mittels Diffusions-Messung von hochpolarisiertem Helium-3. Zeitschrift für Medizinische Physik, 2006. 2.
- Schreiber, W.G., Morbach, A.E., Stavngaard, T., Gast, K.K., Herweling, A., Sogaard, L.V., Windirsch, M., Schmiedeskamp, J., Heussel, C.P., and Kauczor, H.U., Assessment of lung microstructure with magnetic resonance imaging of hyperpolarized Helium-3. Respiratory physiology & neurobiology, 2005. 148(1-2): p. 23-42.



keine Beschränkung vorliegt, da die Magnetisierung von dem Grundmagnetfeld des Tomographen immer wieder neu erzeugt wird.

Der Diffusionstensor von  $^3\text{He}$ -Gas in der Lunge konnte erstmals mithilfe einer im Rahmen dieser Arbeit entwickelten MR-Sequenz und der selbst programmierten Auswertesoftware (siehe Kapitel 4) bestimmt werden. Dieses Verfahren sowie erste Ergebnisse wurden bei Schreiber et al. [Schreiber 2005a] und bei Morbach et al. [Morbach 2006] beschrieben.

Die Theorie des Diffusionstensors wurde bereits in Kapitel 2.5.2 vorgestellt. Es wird daher in Kapitel 7.2 nur die Messmethode erklärt. Da eine direkte Darstellung der Tensoren schwierig ist und schnell unübersichtlich wird, werden in diesem Kapitel auch verschiedene Parameter vorgestellt, die aus den Komponenten des Tensors abgeleitet werden und unterschiedliche Eigenschaften des Diffusionstensors beschreiben.

Um einen Eindruck davon zu bekommen, welche Werte man für diese Parameter bei einer Tensormessung mit  $^3\text{He}$ -Gas in der Lunge erwartet, wurden diese für eine Reihe von Tensoren mit typischen Eigenwerten der  $^3\text{He}$ -Diffusion berechnet und ihr Verlauf in einem Diagramm dargestellt. Hiermit soll auch der maximale Wertebereich bestimmt werden, in dem sich die Parameter bewegen können. Dadurch wird auch der Referenzwert festgelegt, mit dem in Kapitel 7.4 die Variation der Parameter bei verrauschten Messungen verglichen werden kann.

Da die MR-Sequenz komplexer ist als die bisher verwendete Diffusionssequenz und insbesondere die Auswertung mathematisch deutlich aufwendiger ist, wurde das Verfahren mithilfe eines Glaskapillarphantoms getestet, was in Kapitel 7.3 vorgestellt wird.

Der Einfluss des Rauschens auf die Parameter wird in Kapitel 7.4 untersucht. In diesem Abschnitt wird geprüft, welche Parameter besonders unempfindlich gegenüber dem Rauschen in MR-Bildern sind und sich daher besser zur Charakterisierung des Diffusionstensors eignen. Außerdem soll ermittelt werden, welches Signal-Rausch-Verhältnis die MR-Bilder mindestens aufweisen müssen, um eine zuverlässige Aussage über den Diffusionstensor machen zu können bzw. welche Variation man bei einem bestimmten Signal-Rausch-Verhältnis erwarten muss.

In Kapitel 7.5 wird dann auf die Optimierung der Mess-Sequenz auf Basis der bestehenden Diffusionssequenz eingegangen. Diese war nötig, da man bei der Berechnung der Parameter zur Darstellung der Eigenschaften des Tensors auf ein hohes Signal-Rausch-Verhältnis

angewiesen ist. Ergebnisse der ersten Messungen an Probanden und Patienten werden in Kapitel 7.6 vorgestellt.

## 7.2 Methodik zur Bestimmung des Diffusionstensors

Für die Diffusionstensormessung wurde die Sequenz, wie sie in Kapitel 2.3.2 beschrieben ist, abgeändert. In diesem Abschnitt wird eine erste Sequenz zur Messung des Diffusionstensors vorgestellt. Die Optimierung dieser Sequenz zur Erhöhung der Signalintensität ist Thema des Kapitels 7.5.

Um die sechs unabhängigen Komponenten des Diffusionstensors  $\overline{ADC}_{3 \times 3}$  bestimmen zu können, müssen mindestens sechs ADC-Messungen durchgeführt werden. Dabei muss beachtet werden, dass die Gradienten zur Diffusionsrichtung nicht kollinear angeordnet sind, d. h., es dürfen nicht mehr als zwei Gradienten in einer Ebene liegen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine solche Sequenz entwickelt. Bei drei der diffusionsgewichteten Bilder wurde der in Kapitel 2.5.3 beschriebene Diffusionsgradient (Abbildung 10) verwendet, wobei die Diffusionsrichtung jeweils in eine der drei Raumrichtungen zeigte. Für die übrigen drei diffusionsgewichteten Bilder wurden gleichzeitig in zwei Raumrichtungen andere Diffusionsrichtungsgradienten geschaltet. Um die einzelnen Bilder miteinander vergleichen zu können, ist es wichtig, dass sie mit der gleichen Echozeit  $T_E$ , dem gleichen b-Wert und der gleichen Dauer des Gradienten zur Diffusionsrichtung aufgenommen werden [Conradi 2004]. Daher wurde die Amplitude bei den zwei gleichzeitig geschalteten Gradienten um einen Faktor  $\sqrt{2}$  auf 8,49 mT/m verringert, damit sich in der Summe eine gleichbleibende Gradientenstärke wie bei nur einem Diffusionsrichtungsgradienten ergibt und damit auch derselbe b-Wert [Schreiber 2005a].

Tabelle 26: Die Reihenfolge der Bilder sowie die Amplituden der Gradienten zur Diffusionswichtung bei der ersten Tensor-Mess-Sequenz mit drei Referenzbildern.

Bild	Beschreibung	Amplitude des Gradienten zur Diffusionswichtung [mT/m]		
		Schichtselektionsrichtung	Phasenkodierrichtung	Frequenzkodierrichtung
#1	Ref 1			
#2	Diff 1		12	
#3	Diff 2			12
#4	Diff 3	12		
#5	Ref 2			
#6	Diff 4		8,49	8,49
#7	Diff 5	8,49		8,49
#8	Diff 6	8,49	8,49	
#9	Ref 3			

Um sicherzustellen, dass man trotz Interleaved-Modus keinen systematischen Fehler verursacht, wurde vor und nach den sechs diffusionsgewichteten Aufnahmen sowie genau dazwischen ein Referenzbild ohne Diffusionswichtung aufgenommen (Tabelle 26). Bei der Auswertung wurde aus diesen drei Referenzbildern bildpunktweise der Mittelwert errechnet und dieser zur Bestimmung der Diffusionskoeffizienten verwendet.

Aus den sechs daraus resultierenden Parameterbildern  $ADC_i$  wird durch Lösen der folgenden Gleichung der Diffusionstensor bestimmt [Skare 2000]:

$$ADC_i = \vec{g}_i^T \cdot \overline{ADC_{3 \times 3}} \cdot \vec{g}_i. \quad (77)$$

Hier ist  $\vec{g}_i$  der Vektor des i-ten Diffusionswichtungsgradienten. Durch Umformen von Gleichung 77 lassen sich die sechs unabhängigen Komponenten  $D_{ij}$  des Diffusionstensors (siehe Gleichung 33) aus den sechs ADC-Parameterbildern bestimmen [Skare 2000]:

$$\begin{pmatrix} D_{xx} \\ D_{yy} \\ D_{zz} \\ D_{xy} \\ D_{xz} \\ D_{yz} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} g_{1x}^2 & g_{1y}^2 & g_{1z}^2 & 2 \cdot g_{1x}g_{1y} & 2 \cdot g_{1x}g_{1z} & 2 \cdot g_{1y}g_{1z} \\ g_{2x}^2 & g_{2y}^2 & g_{2z}^2 & 2 \cdot g_{2x}g_{2y} & 2 \cdot g_{2x}g_{2z} & 2 \cdot g_{2y}g_{2z} \\ g_{3x}^2 & g_{3y}^2 & g_{3z}^2 & 2 \cdot g_{3x}g_{3y} & 2 \cdot g_{3x}g_{3z} & 2 \cdot g_{3y}g_{3z} \\ g_{4x}^2 & g_{4y}^2 & g_{4z}^2 & 2 \cdot g_{4x}g_{4y} & 2 \cdot g_{4x}g_{4z} & 2 \cdot g_{4y}g_{4z} \\ g_{5x}^2 & g_{5y}^2 & g_{5z}^2 & 2 \cdot g_{5x}g_{5y} & 2 \cdot g_{5x}g_{5z} & 2 \cdot g_{5y}g_{5z} \\ g_{6x}^2 & g_{6y}^2 & g_{6z}^2 & 2 \cdot g_{6x}g_{6y} & 2 \cdot g_{6x}g_{6z} & 2 \cdot g_{6y}g_{6z} \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} ADC_1 \\ ADC_2 \\ ADC_3 \\ ADC_4 \\ ADC_5 \\ ADC_6 \end{pmatrix}. \quad (78)$$

Die Auswertesoftware, welche im Rahmen dieser Arbeit entwickelt wurde (siehe Kapitel 4), wurde um die Funktionalität erweitert, aus den in Tabelle 26 beschriebenen neun MR-Aufnahmen zunächst die sechs ADC-Parameterbilder zu berechnen und dann mithilfe von Gleichung 78 den Diffusionstensor zu bestimmen.

Aus dem Tensor wurden dann die drei Eigenwerte  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$  sowie die zugehörigen Eigenvektoren berechnet. Um die Eigenschaften des Diffusionstensors in einem 2D-Parameterbild darstellen zu können und die Ergebnisse verschiedener Messungen miteinander quantitativ vergleichen zu können, gibt es eine Vielzahl von Parametern, die sich aus dem Tensor ableiten lassen. In Tabelle 27 sind 13 der Literatur über die Diffusionstensor-Bildgebung am Gehirn häufig verwendeten Parameter aufgelistet, die alle vom Auswerteprogramm berechnet und ausgegeben werden.

Eine direkte Visualisierung des Tensors, wie sie von Westin et al. [Westin 1999] vorgeschlagen wurde (siehe Abbildung 38), wurde bisher von anderen Autoren nicht umgesetzt. Bei dieser Darstellung wird der Tensor als zusammengesetzte Figur aus einer Linie, einer Scheibe und einer Kugel dargestellt. Die Dimensionen werden dabei durch die Eigenwerte vorgegeben (größter Eigenwert - halbe Länge der Linie, mittlerer Eigenwert - Radius der Scheibe und kleinster Eigenwert - Radius der Kugel) und die Orientierung der Linie und der Scheibe durch die Richtung der zugehörigen Eigenvektoren. Die Farbe dieser Figuren wird dabei durch die Grundform des Tensors vorgegeben (rund, planar oder linear). Die Anwendung dieser Methode ist erst dann wirklich sinnvoll, wenn die Auflösung der Mess-Sequenz vergleichbar ist mit den anatomischen Dimensionen, die untersucht werden. In der Diffusionsbildgebung am Gehirn ist so der Verlauf von Nervenfasern und Kreuzungspunkte verschiedener Faserbündel eindrucksvoll darstellbar. Ein Nachteil dieser Methode ist, dass ein quantitativer Vergleich mit anderen Messungen nicht möglich ist.

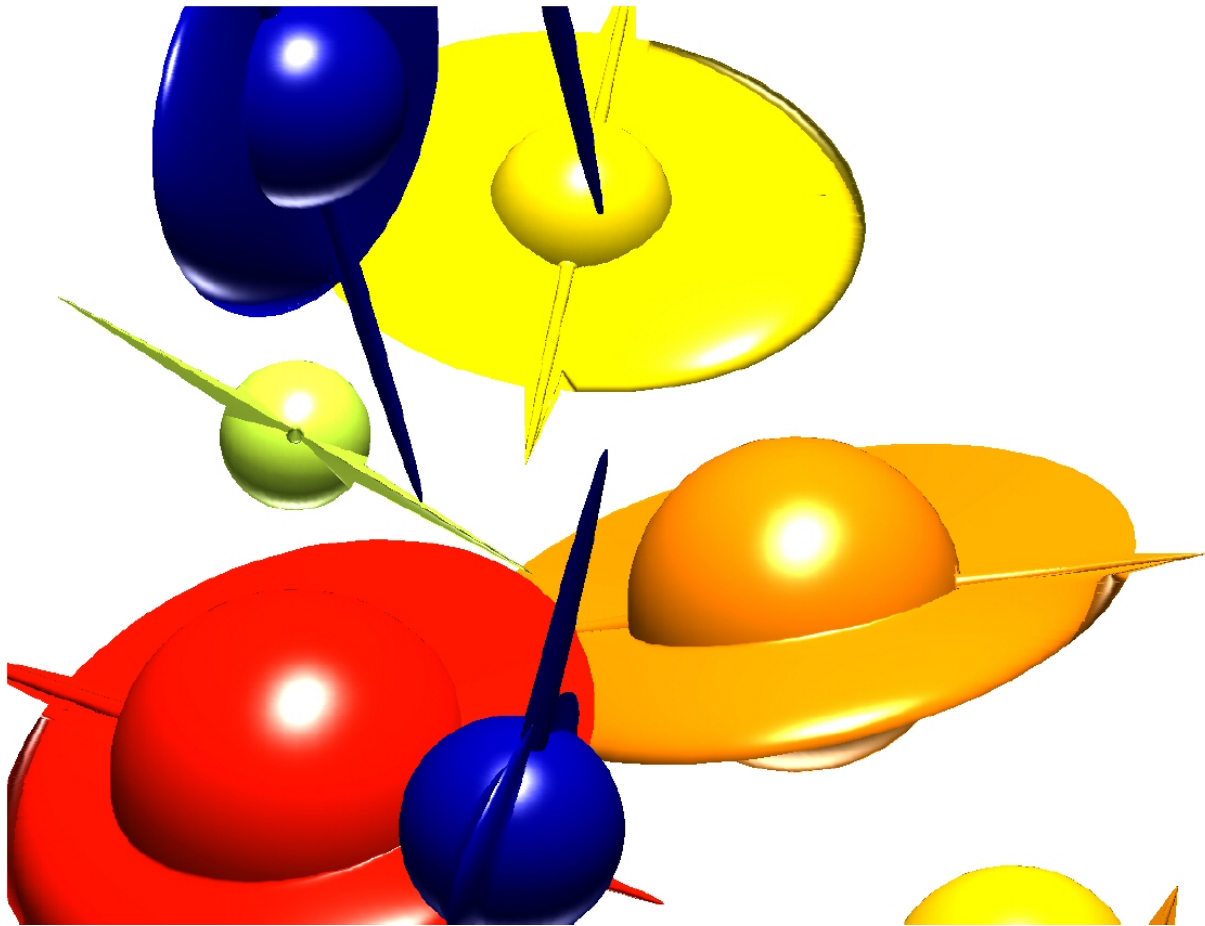


Abbildung 38: Direkte Visualisierung des Diffusionstensors. Die Größe und Orientierung von Linie, Scheibe und Kugel richtet sich nach den Eigenwerten  $\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$  und den zugehörigen Eigenvektoren. Die Farbe wird durch die Grundform des Tensors vorgegeben: Blau = Linear, Gelb = Planar und Rot = Sphärisch. Grafik aus [Westin 1999].

Tabelle 27: Parameter zur Darstellung der Eigenschaften des Diffusionstensors. Es gilt  $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$  und  $\bar{\lambda}$  ist der Mittelwert der drei Eigenwerte.  $ADC_i$  ist der ADC-Wert in einer Raumrichtung und  $D_{ij}$  sind die Komponenten des Diffusionstensors. Der Wertebereich gibt jeweils die Werte von isotroper bis anisotroper Diffusion an.

Parameter	Formel	Referenz	Wertebereich
$A_{xyz}$	$\frac{\max\{ADC_x, ADC_y, ADC_z\}}{\min\{ADC_x, ADC_y, ADC_z\}}$	[Chenevert 1990, Moseley 1990]	[1, $\infty$ ]
$A_{ratio}$	$\lambda_1 / \lambda_3$	[Basser 1994b]	[1, $\infty$ ]
$A_{ratio,m2}$	$\frac{\lambda_1}{(\lambda_2 + \lambda_3)/2}$	[Basser 1994b]	[1, $\infty$ ]
$A_{major}$	$\frac{\lambda_1 - (\lambda_2 + \lambda_3)/2}{3\bar{\lambda}}$	[Conturo 1996]	[0,1]
$A_\sigma$	$\frac{1}{\sqrt{6}\bar{\lambda}} \sqrt{\sum_{i=x,y,z} (D_{ii} - \bar{\lambda})^2 + 2(D_{xy}^2 + D_{xz}^2 + D_{yz}^2)}$	[Conturo 1996]	[0,1]
<b>FA</b> (Fractional Anisotropy)	$\sqrt{\frac{3}{2} \frac{\sum_{i=1,2,3} (\lambda_i - \bar{\lambda})^2}{\sum_{i=1,2,3} \lambda_i^2}}$	[Basser 1996]	[0,1]
<b>RA</b> (Relative Anisotropy)	$\frac{1}{\sqrt{3}} \sqrt{\frac{\sum_{i=1,2,3} (\lambda_i - \bar{\lambda})^2}{\bar{\lambda}}}$	[Basser 1996]	[0, $\sqrt{2}$ ]
<b>VR</b> (Volume Ratio)	$\frac{\lambda_1 \lambda_2 \lambda_3}{\bar{\lambda}^3}$	[Pierpaoli 1996]	[1,0]
$c_l$ (linear measure)	$(\lambda_1 - \lambda_2) / \lambda_1$	[Westin 1999]	[0,1]
$c_p$ (planar measure)	$(\lambda_2 - \lambda_3) / \lambda_1$	[Westin 1999]	[0,1]
$c_s$ (spherical measure)	$\lambda_3 / \lambda_1$	[Westin 1999]	[1,0]
$c_a$ (anisotropy measure)	$1 - \lambda_3 / \lambda_1$	[Westin 1999]	[0,1]
<b>LI</b> (Lattice-Index)	$LI = \frac{\sum_{n=1}^8 a_n LI_n}{\sum_{n=1}^8 a_n}$ $LI_n = \sqrt{\frac{3}{8}} \cdot \frac{\sqrt{D_{ref}^K \cdot D_n^K}}{\sqrt{D_{ref} \cdot D_n}} + \frac{3}{4} \cdot \frac{D_{ref}^K \cdot D_n^K}{\sqrt{D_{ref} \cdot D_n} \cdot \sqrt{D_n \cdot D_n}}$ $D_{ref}^K \cdot D_n^K = D_{ref} \cdot D_n - \frac{1}{3} Trace(D_{ref}) Trace(D_n)$ $D_{ref} \cdot D_n = \sum_{k=1}^3 \sum_{s=1}^3 \lambda_{ref,s} \lambda_{n,k} (\boldsymbol{\varepsilon}_{ref,s}^T \cdot \boldsymbol{\varepsilon}_{n,k})^2$ <p><math>\lambda_i = i</math>-ter Eigenwert  <math>\boldsymbol{\varepsilon}_i = i</math>-ter Eigenvektor</p> $a_n = \text{Wichtungsfaktor} = \frac{\sqrt{2} \quad  1  \quad \sqrt{2}}{1 \quad   \quad 1}$ $a_n = \text{Wichtungsfaktor} = \frac{\sqrt{2} \quad  1  \quad \sqrt{2}}{\sqrt{2} \quad  1  \quad \sqrt{2}}$	[Pierpaoli 1996, Skare 2000]	[0,1]

Die mathematische Verarbeitung der MR-Aufnahmen, sowie die Berechnung der 13 verschiedenen Parameter wurden mithilfe von simulierten Bildern getestet. Dazu wurden verschiedene diagonale Diffusionstensenoren vorgegeben, die teilweise durch Multiplikation mit Drehmatrizen rotiert wurden, um auch nicht-diagonale Tensenoren zu erhalten. Es wurde dann für jeden dieser Tensenoren die entsprechende Signalintensität in den diffusionsgewichteten Bildern für einen  $b$ -Wert von  $b = 1 \text{ s/cm}^2$  berechnet [Bernstein 2004, Fischer 1990]. Das Ergebnis des Auswerteprogramms stimmte bis auf Rundungsfehler mit den Vorgaben überein. Lediglich bei der Bestimmung der Eigenvektoren kam es zu Abweichungen. Diese wurden aber auf die Nicht-Eindeutigkeit bei ähnlichen Eigenwerten zurückgeführt.

Es soll in der vorliegenden Arbeit nicht ausführlich auf die Bedeutung der einzelnen Parameter eingegangen werden. Dazu sei auf die angegebenen Referenzen verwiesen. Es sei lediglich bemerkt, dass der *Lattice-Index LI*, der in Kapitel 7.4 sehr gute Rauscheigenschaften aufwies, eigentlich für Messungen gedacht ist, bei denen Tensenoren in benachbarten Bildpunkten parallel orientierte Eigenvektoren haben. Diese ist bei der zurzeit möglichen Auflösung bei der  $^3\text{He}$ -MRT nicht der Fall. Daher ist das Ergebnis der Rauschuntersuchung für diesen Parameter nicht auf die  $^3\text{He}$ -Messung in der Lunge übertragbar.

In welchem Wertebereich diese Parameter sich in Abhängigkeit der Form des Diffusionstensors verändern, soll anhand des folgenden Beispielen verdeutlicht werden. Da diese Parameter ursprünglich aus der Diffusionstensor-Bildgebung am Gehirn stammen, wo die Werte für die Diffusionskoeffizienten in anderen Größenordnungen liegen als bei der Diffusion von  $^3\text{He}$ , soll hier auch verdeutlicht werden, welche Ergebnisse man für die bei der  $^3\text{He}$ -Diffusion in der Lunge anhand der ADC-Werte abgeschätzten Eigenwerte erwartet.

Hierzu wurde der Diffusionstensor in 62 Schritten verändert (Verlauf der Eigenwerte in Abbildung 39). Ausgegangen wurde von einer sphärischen Form, bei der die Diffusion in allen Raumrichtungen gleich groß ist. Die Eigenwerte entsprachen mit  $0,80 \text{ cm}^2/\text{s}$  der freien Diffusion von  $^3\text{He}$  gemischt in Stickstoff. Durch Verringerung eines Eigenwertes bis hin zu  $0,15 \text{ cm}^2/\text{s}$ , was der 25 %-Perzentile in einer gesunden Lunge entspricht, ging der Tensor über in eine planare Form. Dann änderte auch der zweite Eigenwert seine Größe bis auf  $0,15 \text{ cm}^2/\text{s}$  und der Tensor erhielt eine lineare Zigarrenform. Nun näherte sich der dritte Eigenwert den beiden anderen wieder an und man erhielt wieder einen sphärischen Tensor, diesmal mit den kleineren Eigenwerten  $0,15 \text{ cm}^2/\text{s}$ . Zuletzt wurden zwei Eigenwerte gleichzeitig bis auf den Startwert von  $0,80 \text{ cm}^2/\text{s}$  erhöht, um so wieder eine planare Form zu erhalten. Diese Tensenoren wurden als Vorlage zum Erzeugen von MR-Bildern verwendet. Dabei wurde jeweils die

Signalintensität basierend auf einem dieser 62 Tensoren berechnet und in einem bestimmten Bereich in den künstlich erzeugten Bildern abgespeichert. Diese wurden dann mit dem Auswerteprogramm analysiert und die in Tabelle 27 zusammengestellten 13 Parameter berechnet. Der daraus resultierende Verlauf der Parameter ist in Abbildung 39 dargestellt.

Ideal sind Parameter, die einen möglichst großen Wertebereich bei dieser Variation des Tensors abdecken.

Bei Messungen in der Lunge wird erwartet, dass sich die Eigenwerte des Tensors weniger unterscheiden als in diesem Beispiel und somit auch der maximale Wertebereich der Parameter kleiner ist. Grund dafür ist, dass bei der zurzeit möglichen Auflösung in jedem Volumenelement eine Mittelung über viele verschieden orientierte Luftwege stattfindet und man somit nicht erwartet, dass der Tensor eindeutig eine der drei Grundformen annimmt.

Die meisten Parameter variieren in einem Bereich von 0,8. Etwas kleinere Variation mit ca. 0,5 zeigen der *Lattice-Index*  $LI$ , die relative Anisotropie  $RA$  und  $A_{\sigma}$ . Besonders große Änderungen von über 4,0 durchlaufen  $A_{ratio}$ ,  $A_{ratio,m2}$  und  $A_{xyz}$ , deren theoretischer Wertebereich im Gegensatz zu den anderen Parametern auch unendlich groß (siehe Tabelle 27).



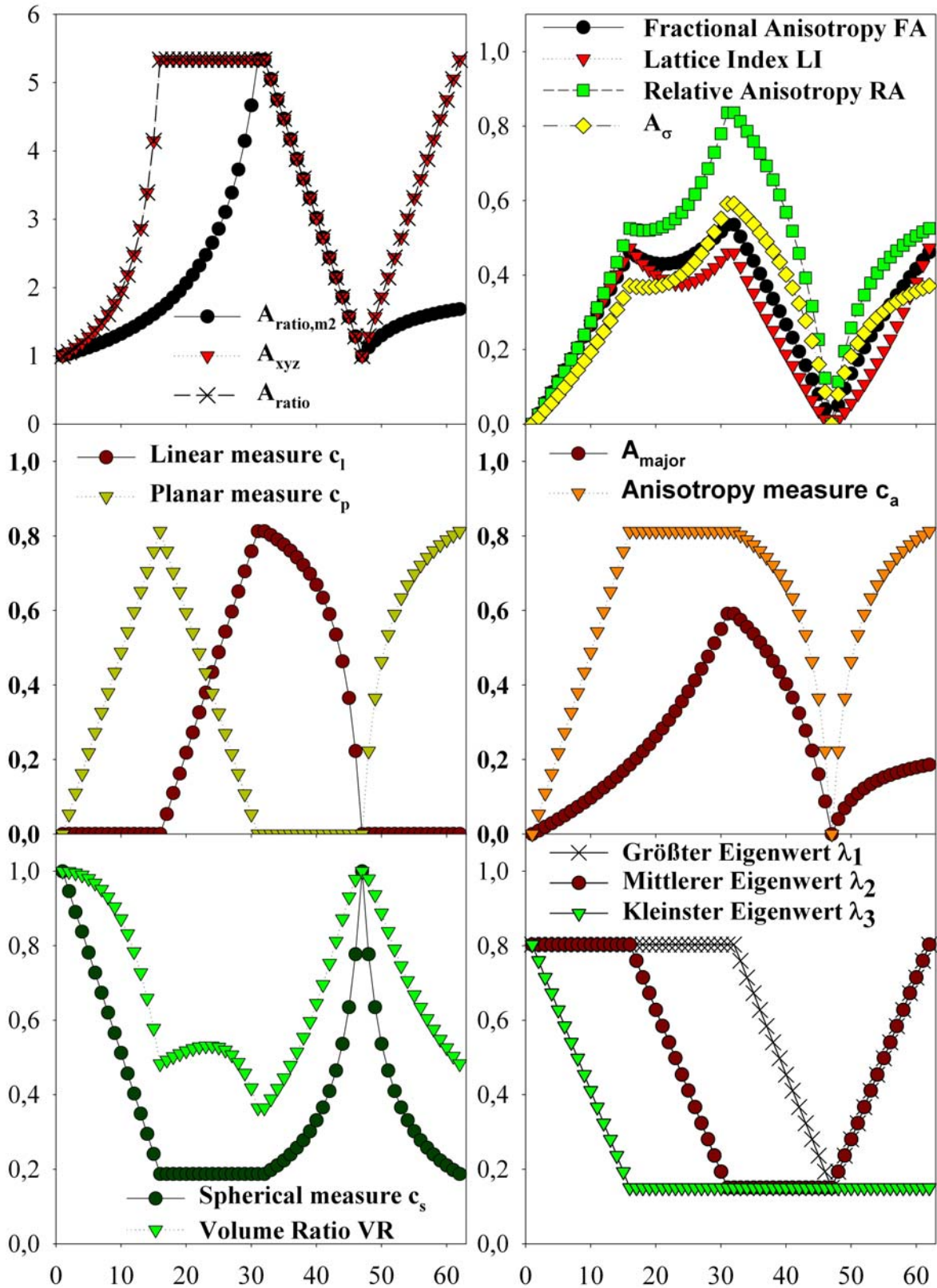


Abbildung 39: Verlauf der Tensor-Parameter aus Tabelle 27. Auf der x-Achse ist eine laufende Nummer entsprechend der 62 Variationen des Tensors aufgetragen. Auf den y-Achsen ist der Wert der jeweiligen Parameter aufgetragen. Die Einheit der Eigenwerte ist  $[cm^2/s]$ . Der Tensor variiert von sphärisch ( $x=1$ ) über planar ( $x=16$ ) nach linear ( $x=31$ ) nach sphärisch ( $x=47$ ) bis planar ( $x=62$ ). Die Veränderung der Eigenwerte ist im Diagramm unten rechts gezeigt. Die Parameter wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit entsprechend ihrem Verlauf auf die fünf Diagramme verteilt.

Man erkennt in Abbildung 39 im Diagramm links oben, dass zwischen  $A_{xyz}$  und  $A_{ratio}$  kein Unterschied besteht. Dies hat seine Ursache darin, dass bei dieser Simulation auf eine Rotation des Tensors verzichtet wurde und damit die Hauptachsen mit dem Laborsystem übereinstimmen. Dies bedeutet, dass der größte und der kleinste gemessene ADC-Wert mit den Eigenwerten  $\lambda_1$  und  $\lambda_3$  übereinstimmen. Eine Rotation des Tensors würde zu einer Verringerung von  $A_{xyz}$  führen. Das bedeutet aber, dass man durch Vergleich dieser beiden Parameter auch ein Maß dafür angeben kann, inwieweit der Tensor gegenüber dem Laborsystem verdreht ist.

Im Diagramm rechts oben und in der Mitte ist zu sehen, dass die Parameter  $FA$ ,  $LI$ ,  $RA$ ,  $A_{major}$  und  $A_{\sigma}$  einen ähnlichen Verlauf zeigen.  $RA$  weist hierbei den größten Wertebereich auf [0-0,84] und  $LI$  den Kleinsten [0-0,47]. Im mittleren und unteren Diagramm auf der linken Seite erkennt man, wie die Parameter  $c_t$ ,  $c_p$  und  $c_s$  jeweils Maximalwerte annehmen, wenn der Tensor in eine der drei entsprechenden Grundformen übergeht.

Da allerdings bei den Messungen in der Lunge mit der zurzeit möglichen Auflösung in jedem Volumenelement eine Mittelung über viele Luftwege stattfindet, wird der Tensor nicht eindeutig eine der drei Grundformen annehmen. Es ist eher zu erwarten, dass der Wertebereich der Parameter bei realen Messungen kleiner ausfällt.

### 7.3 Überprüfung der Tensor-Messmethode mithilfe eines Glaskapillar-Phantoms

Um zu überprüfen, ob die Mess-Sequenz und die mathematisch aufwendige Auswertung korrekt arbeiten, wurden Messungen an einem Phantom bei bekannter wohldefinierter Geometrie und Orientierung durchgeführt. Als Phantom wurden runde Glaskapillaren gewählt. Es wird erwartet, dass die Diffusion in den Glaskapillaren senkrecht zur Längsachse stark eingeschränkt ist und parallel zu den Kapillaren das Gas frei diffundieren kann. Um die korrekte Arbeitsweise der Messmethode zu kontrollieren, soll geprüft werden, ob der mithilfe der Tensormessung bestimmte Eigenvektor  $\vec{v}_1$  zum größten Eigenwert  $\lambda_1$  in Richtung der Längsachse der Kapillaren zeigt. Ferner sollten die beiden anderen Eigenwerte  $\lambda_2, \lambda_3$  annähernd gleich groß und deutlich kleiner als der größte Eigenwert sein:  $\lambda_1 \gg \lambda_2 \approx \lambda_3$  und die dazugehörigen Eigenvektoren  $\vec{v}_2$  und  $\vec{v}_3$  sollten einen Winkel von  $90^\circ$  zum Eigenvektor  $\vec{v}_1$  haben.

### 7.3.1 Material und Methoden

Die verwendeten Kapillaren aus Borosilikatglas hatten einen Außendurchmesser von 800  $\mu\text{m}$ , einen Innendurchmesser von 650  $\mu\text{m}$  und eine Länge von 10,6 cm. Der Durchmesser entspricht dabei etwa den Dimensionen eines menschlichen Azinus (siehe Kapitel 2.4.1). Sie wurden zu einem Bündel mit quadratischer Querschnittsfläche von 9,4 x 9,4 mm<sup>2</sup> zusammengefasst. An beiden Enden wurde das Bündel auf einer Länge von jeweils etwa 15 mm mit einem Epoxid-Hartz-Kleber verklebt und von einem Vierkantrohr aus Kunststoff zusammengehalten (siehe Abbildung 40). So sollte verhindert werden, dass <sup>3</sup>He von den Enden her in den Hohlraum zwischen den Kapillaren strömen kann. Die Herstellung der Kapillaren sowie der Bau des Bündels wurden von der Firma Hilgenberg (Hilgenberg GmbH, Malsfeld) durchgeführt.

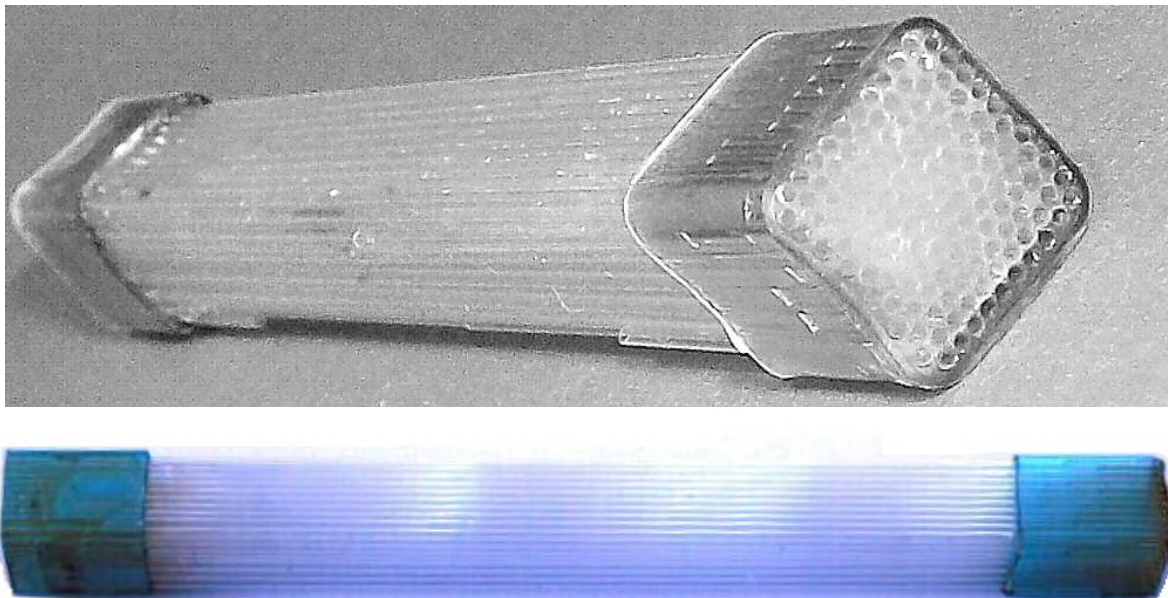


Abbildung 40: Bündel aus ca. 130 Glaskapillaren. Gesamtgröße: 9,4 x 9,4 x 106 mm<sup>3</sup>.

Um die Kapillaren mit <sup>3</sup>He zu befüllen, wurde das Bündel in einem Reagenzglas positioniert. Dieses Reagenzglas konnte über eine Vakuumpumpe evakuiert werden. Durch den entstehenden Unterdruck konnte vor jeder Messung ein Bolus von hyperpolarisiertem <sup>3</sup>He-Gas aus einem Beutel in das Reagenzglas hineinströmen, bis sich im Reagenzglas wieder Atmosphärendruck einstellte (siehe Abbildung 41). So war es möglich die Messungen in reiner <sup>3</sup>He-Atmosphäre ohne die Anwesenheit von depolarisierendem Sauerstoff durchzuführen.

Als zusätzliche Last für die Helium-Spule wurde das Universalphantom (Volumen: 7 l) verwendet. Der Aufbau wurde auf diesem Wasser-Phantom so platziert, dass die Längsachse der Kapillaren möglichst genau mit der z-Achse oder der x-Achse des Tomographen (siehe

Abbildung 1) übereinstimmte. Die Akquisition der Bilder wurde unmittelbar nach dem Einströmen des Heliums gestartet. Als Mess-Sequenz wurde die in Kapitel 7.2 beschriebene Tensor-Mess-Sequenz verwendet.

Gemessen wurde sowohl in einer axialen Schicht als auch in einer um  $35^\circ$  gegen den Uhrzeigersinn um die x-Achse verdrehten Schicht (siehe Abbildung 42). Die Aufnahmeparameter waren: Matrix  $64 \times 128$ , Größe des Messfeldes  $125 \times 250 \text{ mm}^2$ , Schichtdicke 50 mm.

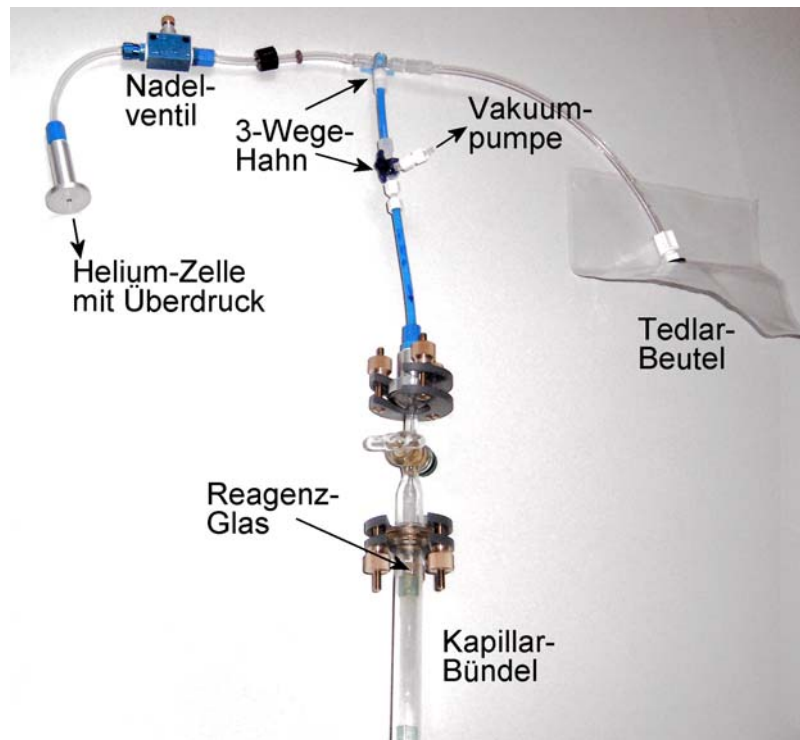


Abbildung 41: Versuchsaufbau zur Messung der Diffusion in den Kapillaren. Der gesamte Aufbau inklusive einer  $^3\text{He}$ -Zelle wurde im Tomographen platziert. Innerhalb des sensitiven Volumens der Spule kam nur das Reagenzglas zu liegen. Die Kapillaren wurden entlang der z-Achse oder der x-Achse ausgerichtet. Die Vakuumpumpe befand sich außerhalb des Faraday-Käfigs im Bedienraum und war über einen etwa 5 Meter langen Schlauch mit dem unteren der beiden 3-Wege-Hähne verbunden. Bei der Durchführung der Messungen wurden die Messingschrauben der Halteklammern am Reagenzglas durch Kunststoffschrauben ersetzt, da sie zu einer Abschirmung des Anregungspulses führten.

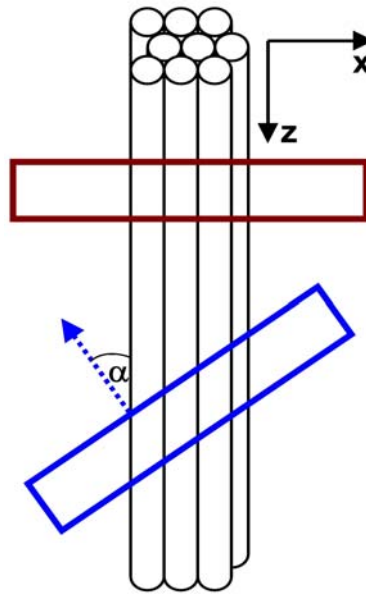


Abbildung 42: Schichtpositionierung am Kapillarbündel. (oben) Der rote Kasten veranschaulicht die axiale Schicht-Positionierung. Hier sollte der Eigenvektor zum größten Eigenwert in Schichtselektionsrichtung zeigen. (unten) Der blaue Kasten ist um  $\alpha = 35^\circ$  gegen den Uhrzeigersinn verdreht. Eigenvektor und Schichtrichtung sollten daher einen Winkel von  $35^\circ$  zueinander bilden.

### 7.3.2 Ergebnisse

Mithilfe des Auswerteprogramms wurde aus den Messungen für jeden Bildpunkt der Diffusionstensor bestimmt. In Abbildung 43 ist der Eigenvektor  $\vec{v}_1$  zum größten Eigenwert  $\lambda_1$  dargestellt.

Man erkennt im oberen Diagramm, dass für die erste Messung innerhalb des Bündels die Eigenvektoren wie erwartet in Schichtselektionsrichtung zeigen. Bei dieser Messung wurde das Reagenzglas nach Augenmaß entlang der x-Achse ausgerichtet. Der mittlere Winkel zwischen Eigenvektor und Schichtselektionsachse von einer  $6 \times 6$  Bildpunkte großen ROI ( $5,9 \times 5,9 \text{ mm}^2$ ) in der Mitte dieses Bildes betrug im Mittel  $\alpha = 5,5^\circ \pm 2,7^\circ$ . Dies stimmt im Rahmen der Messgenauigkeit mit dem erwarteten Winkel von  $0^\circ$  überein. Die Winkel zu den anderen Achsen waren:  $86,3^\circ \pm 2,9^\circ$  und  $86,9^\circ \pm 2,6^\circ$ .

Im unteren Diagramm erscheint das Kapillarbündel wegen der um  $35^\circ$  geneigten Schichtorientierung in die Breite gezogen. Es konnte daher eine größere Region ausgewertet werden. Das Bündel wurde für diese Messung neu ausgerichtet, sodass die Kapillaren entlang der z-Achse orientiert waren. Der mittlere Winkel zwischen Eigenvektor und Schichtselektionsrichtung einer  $11 \times 20$  Bildpunkte großen ROI beträgt  $\alpha = 35,7^\circ \pm 1,5^\circ$ , was ebenfalls innerhalb der Messgenauigkeit mit dem erwarteten Wert von  $35^\circ$  übereinstimmt. Zu den anderen beiden Achsen betrug der Winkel:  $65,9^\circ \pm 6,3^\circ$  und  $66,6^\circ \pm 5,9^\circ$ .

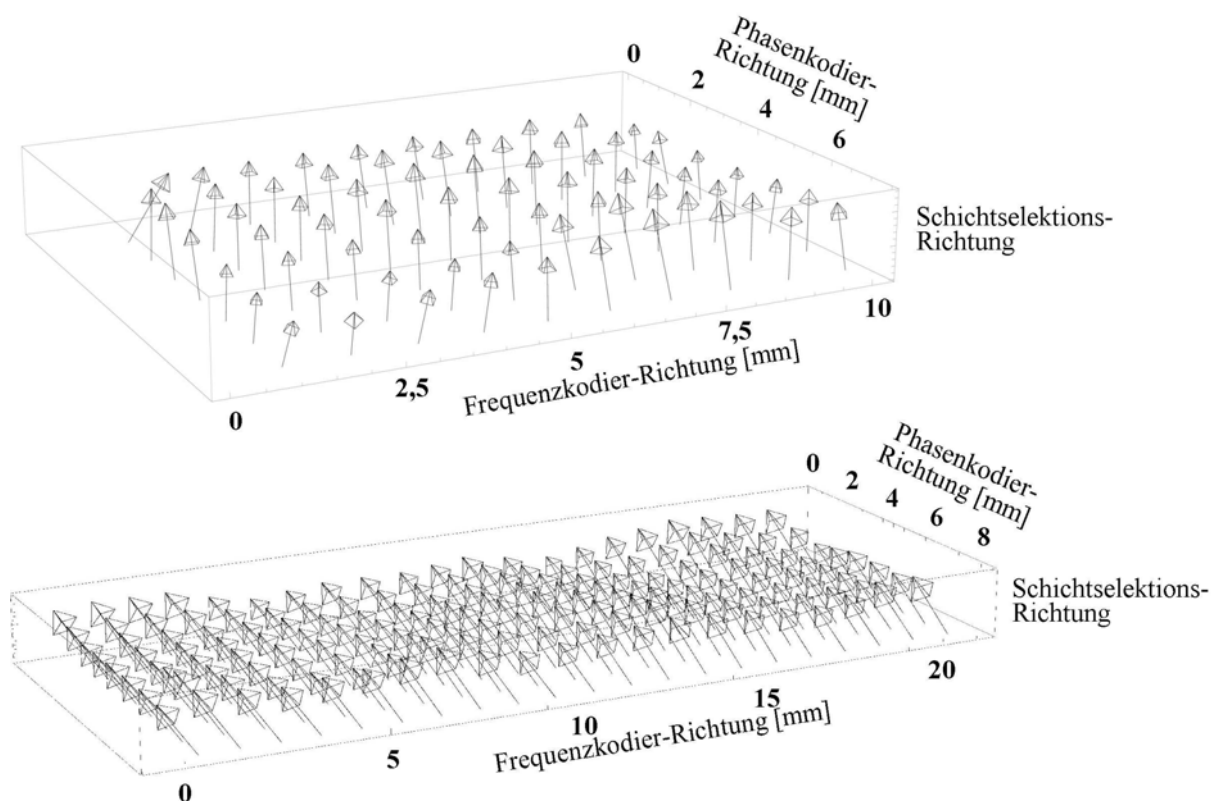


Abbildung 43: Eigenvektoren zum größten Eigenwert für jedes Volumenelement. (oben) Für den axialen Schnitt bei Positionierung entlang der  $x$ -Achse. (unten) Für die um  $35^\circ$  geneigte Schicht bei Positionierung des Bündels entlang  $z$ -Achse.

Ein weiteres Ergebnis war, dass der größte Eigenwert in der um  $35^\circ$  verkippten Schicht mit  $\lambda_1 = 1,82 \text{ cm}^2/\text{s}$  betrug und damit gut mit dem Wert für freie Diffusion von  $D_0 = 1,85 \text{ cm}^2/\text{s}$  übereinstimmt. Die ADC-Werte in den sechs diffusionsgewichteten betragen im Mittel:  $0,85 \text{ cm}^2/\text{s}$ ,  $0,31 \text{ cm}^2/\text{s}$ ,  $0,55 \text{ cm}^2/\text{s}$ ,  $1,32 \text{ cm}^2/\text{s}$ ,  $0,82 \text{ cm}^2/\text{s}$  und  $0,25 \text{ cm}^2/\text{s}$ . Somit kann auch, wenn die Schichtorientierung nicht mit der Geometrie der Luftwege übereinstimmt, mithilfe der Tensormessung freie Diffusion entlang der Luftwege gemessen werden.

### 7.3.3 Diskussion

Bei dem hier verwendeten Design für das Kapillarbündel kann man nicht ausschließen, dass  $^3\text{He}$  seitlich in die Zwischenräume zwischen den einzelnen Kapillaren diffundiert. Dies würde bedeuten, dass der ADC-Wert innerhalb eines Volumenelementes dem Mittelwert über die Diffusion in den Kapillaren und in den Zwischenräumen entspricht. Dass der mit diesem Bündel gemessenen ADC-Werte mit dem theoretisch vorhergesagten Wert (siehe Kapitel 5.12) dennoch gut übereinstimmt deutet aber darauf hin, dass der Beitrag von  $^3\text{He}$ -Gas im Zwischenraum der Kapillare nur einen geringen Beitrag liefert. Es ist dennoch zu empfehlen, das Design dahingehend zu verbessern, dass das gesamte Bündel in ein Kunststoffrohr mit viereckigem Innenquerschnitt eingefasst wird. Um aber auch zu verhindern, dass beim Bruch



einer Kapillare Gas in den Zwischenraum gelangt, könnten die Zwischenräume komplett mit einem nicht magnetisierbaren Material (z. B. Paraffin oder transparenten Klebstoff) gefüllt werden. Diese Veränderungen würden dem ganzen Bündel auch deutlich mehr Stabilität und Bruchfestigkeit verleihen.

Aufgrund des großen Verhältnisses von Oberfläche zu Volumen innerhalb der Kapillare depolarisiert das hyperpolarisierte  $^3\text{He}$  mit einer  $T_1$ -Zeit von etwa 4 s. Dies wurde durch eine exponentielle Anpassung an den Verlauf der Signalintensität über eine Serie von 40 MR-Aufnahmen innerhalb von 40 s bestimmt. Möchte man Kapillaren mit einem Innendurchmesser kleiner als die hier gewählten 650  $\mu\text{m}$  verwenden (um auch die Situation in den Alveolen zu simulieren), muss man beachten, dass das Verhältnis von Oberfläche zu Volumen größer wird und so die Relaxationsrate weiter zunimmt. Ein besseres Evakuieren auf ein höheres Vakuum könnte die  $T_1$ -Zeit verlängern, da dadurch die Konzentration von Sauerstoffatomen auf der Innenwand der Kapillare verringert werden könnte.

Der Koeffizient von freier Diffusion betrug beim Phantomversuch mit reinem  $^3\text{He}$ -Gas etwa 1,85  $\text{cm}^2/\text{s}$  und lag damit deutlich über dem Wert in der Lunge von 0,86  $\text{cm}^2/\text{s}$  [Chen 1999a]. Um die Ergebnisse auch quantitativ auf die Situation in der Lunge übertragen zu können, sollten die Messungen daher mit einem Gemisch aus Stickstoff und  $^3\text{He}$  durchgeführt werden. Außerdem sollte versucht werden, die Messung bei einer Temperatur von 37° C durchzuführen.

Mit diesem Phantomversuch konnte gezeigt werden, dass das hier vorgestellte Verfahren zur Bestimmung des Diffusionstensors von hyperpolarisiertem  $^3\text{He}$ -Gas zu einer korrekten Orientierung der Eigenvektoren in Glaskapillaren führt, die im Durchmesser dem menschlichen Azinus entsprechen. Außerdem konnte gezeigt werden, dass freie Diffusion entlang der Luftwege gemessen werden kann auch wenn die Schichtorientierung nicht mit der Geometrie der Luftwege übereinstimmt.

### 7.4 Einfluss des Rauschens auf das Ergebnis der Tensormessung

Mithilfe einer Serie künstlich mit dem Computer erzeugter MR-Bilder wurde untersucht, welchen Einfluss das Rauschen auf die Bestimmung der Eigenwerte des Diffusionstensors hat. Bis auf zwei Ausnahmen ( $A_{xyz}$  und  $A_\sigma$ ) werden alle Parameter, die zur Darstellung der Eigenschaften des Diffusionstensors in dieser Arbeit vorgestellt wurden (siehe Tabelle 27), aus den Eigenwerten des Tensors berechnet. In einem weiteren Schritt wurde dann die Auswirkung des Rauschens auf alle 13 Parameter untersucht. Dabei sollte untersucht werden,

welche Parameter besonders robust gegenüber verrauschten Messungen sind und welches Signal-Rausch-Verhältnis man in realen MR-Aufnahmen mindestens erreichen sollte, um ein verlässliches Ergebnis zu erhalten. Außerdem sollten diese Simulationen zeigen, mit welchen Variationen bei den verschiedenen Parametern gerechnet werden muss.

Im Folgenden wird kurz beschrieben, wie die simulierten MR-Bilder erzeugt wurden und welche Diffusionstensenoren als Parameter für die Simulation vorgegeben wurden. Außerdem wird der Bereich dargestellt, über welchen das Signal-Rausch-Verhältnis variiert wurde. Im Anschluss werden die Abweichungen der mithilfe der Auswertesoftware bestimmten Eigenwerte von den tatsächlich in der Simulation verwendeten Werten dargestellt. Dann folgt die Betrachtung des Verhaltens der Parameter bei zunehmendem Rauschen.

### ***7.4.1 Simulation verrauschter Tensormessungen***

Eine Tensormessung besteht aus einer Serie von mindestens sechs diffusionsgewichteten Bildern und einem Referenz-Bild. In dieser Simulation wurden 12 unterschiedliche Tensoren vorgegeben, die in Tabelle 28 aufgeführt sind. Die Signalintensität in jedem der diffusionsgewichteten Bilder wurde für jeden dieser Tensoren berechnet und jeweils in einem rechteckigen Bereich ( $156 \times 21 = 3276$  Bildpunkte) abgespeichert (siehe Abbildung 44).

Damit die Simulation nicht nur mit diagonalen Tensoren durchgeführt wird, wurden einige Tensoren durch Multiplikation mit Drehmatrizen um zufällige Drehwinkel um die Achsen des Laborsystems rotiert. Mit Gleichung 77 wurde zunächst der Diffusionskoeffizient entlang der Achsen bestimmt, entlang derer auch die Diffusionsgradienten in der tatsächlichen Messsequenz liegen. Die Signalintensität im Referenz-Bild wurde willkürlich auf 1000 gesetzt. Als  $b$ -Wert wurde der gleiche Wert wie in der Mess-Sequenz verwendet:  $b = 3,89 \text{ s/cm}^2$ . Dann wurde die Signalintensität in den diffusionsgewichteten Bildern mithilfe von Gleichung 35 berechnet. Die so berechneten Signalintensitäten reichten (ohne Rauschen) von 20 bis 677.

Es wurden insgesamt 46 Serien mit zunehmender Rauschstärke simuliert. Die Standardabweichung des gaußverteilten Rauschens in den Rohdaten wurde in unterschiedlichen Schritten von 0 bis 600 erhöht (siehe Abbildung 45). Dabei nahm die Signalintensität im Rauschen bis maximal 2500 zu.



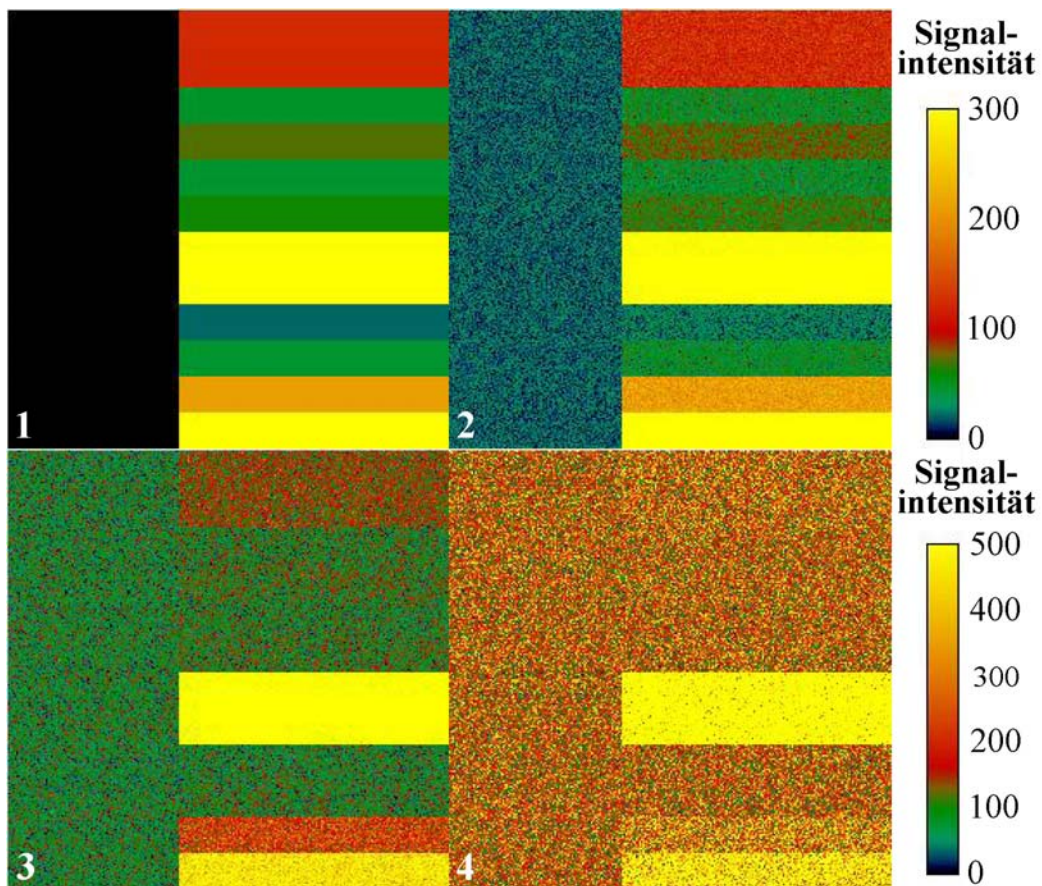


Abbildung 44: Darstellung der simulierten diffusionsgewichteten Bilder (Diff 1, Diffusionswichtung in  $x$ -Richtung) zur Untersuchung der Rauschabhängigkeit der Tensormessung. Die horizontalen Streifen entsprechen von unten nach oben den Tensoren #1 bis #12 in Tabelle 28. Das Signal-Rausch-Verhältnis für den untersten Streifen beträgt in den vier Bildern: (1) 166, (2) 28, (3) 7 und (4) 3. Man erkennt, dass die Signalintensität für die verschiedenen Tensoren sehr unterschiedlich ist. Dies hängt von der Größe der Eigenwerte und von der Drehung des Tensors ab.

Tabelle 28: Eigenwerte der 12 in der Simulation verwendeten Tensoren und die Drehwinkel, um die die Tensoren rotiert wurde sowie eine Beschreibung der Form des Tensors.

Nr.	# 1	# 2	# 3	# 4
$\lambda_x$	0,20	0,40	0,80	1,00
$\lambda_y$	0,20	0,40	0,80	0,10
$\lambda_z$	0,20	0,40	0,80	0,10
Drehwinkel	[200°, -20°, 75°]	[100°, 20°, -115°]	[-60°, 20°, 45°]	[0°, 0°, 0°]
Bemerkung	Isotrop, gesunde Lunge	Isotrop, kranke Lunge	Isotrop, freie Diffusion	Linear in x-Richtung
Nr.	# 5	# 6	# 7	# 8
$\lambda_x$	0,10	0,10	0,90	0,20
$\lambda_y$	1,00	0,10	1,00	0,80
$\lambda_z$	0,10	1,00	0,10	0,90
Drehwinkel	[60°, 20°, 155°]	[0°, 0°, 0°]	[-35°, 120°, -15°]	[135°, 70°, -165°]
Bemerkung	Linear in y-Richtung	Linear in z-Richtung	Planar in z-Ebene	Planar in x-Ebene
Nr.	# 9	# 10	# 11	# 12
$\lambda_x$	0,05	0,10	0,15	0,10
$\lambda_y$	0,30	0,50	0,40	0,60
$\lambda_z$	0,90	1,00	1,00	1,00
Drehwinkel	[57°, -110°, 25°]	[-147°, 55°, -65°]	[47°, 135°, 165°]	[47°, 135°, 165°]
Bemerkung	Anisotrop 1	Anisotrop 2	Anisotrop 3	Anisotrop 4

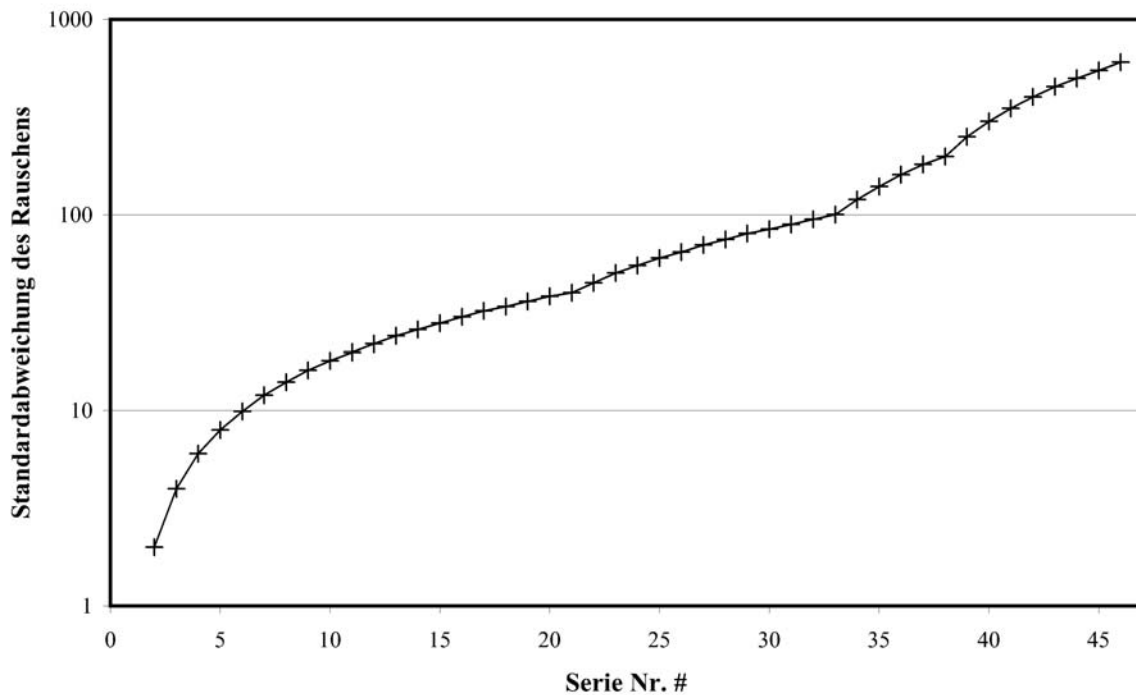


Abbildung 45: Zunahme der Standardabweichung des Rauschens über die 46 simulierten Serien. Die Serie 0 wurde ohne Rauschen aufgenommen und kann daher bei dieser logarithmischen Skala nicht dargestellt werden. Die maximale Signalintensität in einer Rauschregion betrug in Serie 46  $S_{Noise,max} = 2500$ .

#### 7.4.2 Auswertung und Ergebnisse

Die simulierten MR-Bilder wurden mithilfe der in Kapitel 4 beschriebenen Software ausgewertet. Dabei wurde die Auswertung separat für jeden der 12 Tensoren durchgeführt. Es soll zunächst der Verlauf des Medians des größten und des kleinsten berechneten Eigenwerts,  $\lambda_1$  und  $\lambda_3$ , in Abhängigkeit des Signal-Rausch-Verhältnisses dargestellt werden. In diesem Abschnitt wird – im Gegensatz zu Kapitel 6 – für die Berechnung des Signal-Rausch-Verhältnisses der Median der Signalintensität verwendet (vergleiche Gleichung 76). Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die Ergebnisse jeweils auf zwei Diagramme verteilt (siehe Abbildung 46 und Abbildung 47).

Aus der Analyse der Rauscheigenschaften der Eigenwerte erkennt man, dass der Verlauf bei Tensor #4 und Tensor #6 fast gleich ist, was auf die Tatsache zurückzuführen ist, dass die beiden Tensoren sich nur dadurch unterscheiden, dass der erste und dritte Eigenwert miteinander vertauscht wurden. Tensor #5 hingegen, der ebenfalls die gleichen Eigenwerte hat – nur in einer anderen Reihenfolge – wurde durch Multiplikation mit Drehmatrizen rotiert, sodass er nicht mehr Diagonalform besitzt wie die beiden anderen Tensoren sondern auch neben der Diagonale sind die Elemente von Null verschieden. Dies führte zu einer etwas geringeren Rauschabhängigkeit sowohl beim kleinsten als auch beim größten Eigenwert.

Es fällt weiterhin auf, dass die planaren und anisotropen Tensoren #7 bis #12 mit drei unterschiedlichen Eigenwerten robuster gegenüber Rauschen sind als die anderen Tensoren, bei denen sich mindestens zwei Eigenwerte gleichen. Betrachtet man das Signal-Rausch-Verhältnis, das mindestens nötig ist, damit der Median der berechneten Eigenwerte weniger als 5 % vom Sollwert abweicht, so liegt es bei den anisotropen Tensoren zwischen 3,0 und 13,2 (Mittelwert bei 7,1) und bei den anderen Tensoren (#1 bis #6) zwischen 15,5 und 122 (Mittelwert bei 44,9).

Es sei außerdem bemerkt, dass der größte Eigenwert nicht immer überschätzt wird. Gerade bei den linearen Tensoren #4, #5 und #6 liegt der berechnete Wert unterhalb des Sollwertes. Bei dem kleinsten Eigenwert liegen die errechneten Werte mit Ausnahme von Tensor #7 jedoch immer niedriger als der in der Simulation vorgegebene Sollwert. Warum der Verlauf bei Tensor #7 so deutlich von den anderen Tensoren abweicht, konnte nicht ermittelt werden.

Man erkennt anhand der drei isotropen Tensoren #1, #2 und #3, dass mit zunehmendem Eigenwert die prozentuale Abweichung des errechneten Wertes sowohl bei dem größten Eigenwert als auch bei dem kleinsten Eigenwert abnimmt.

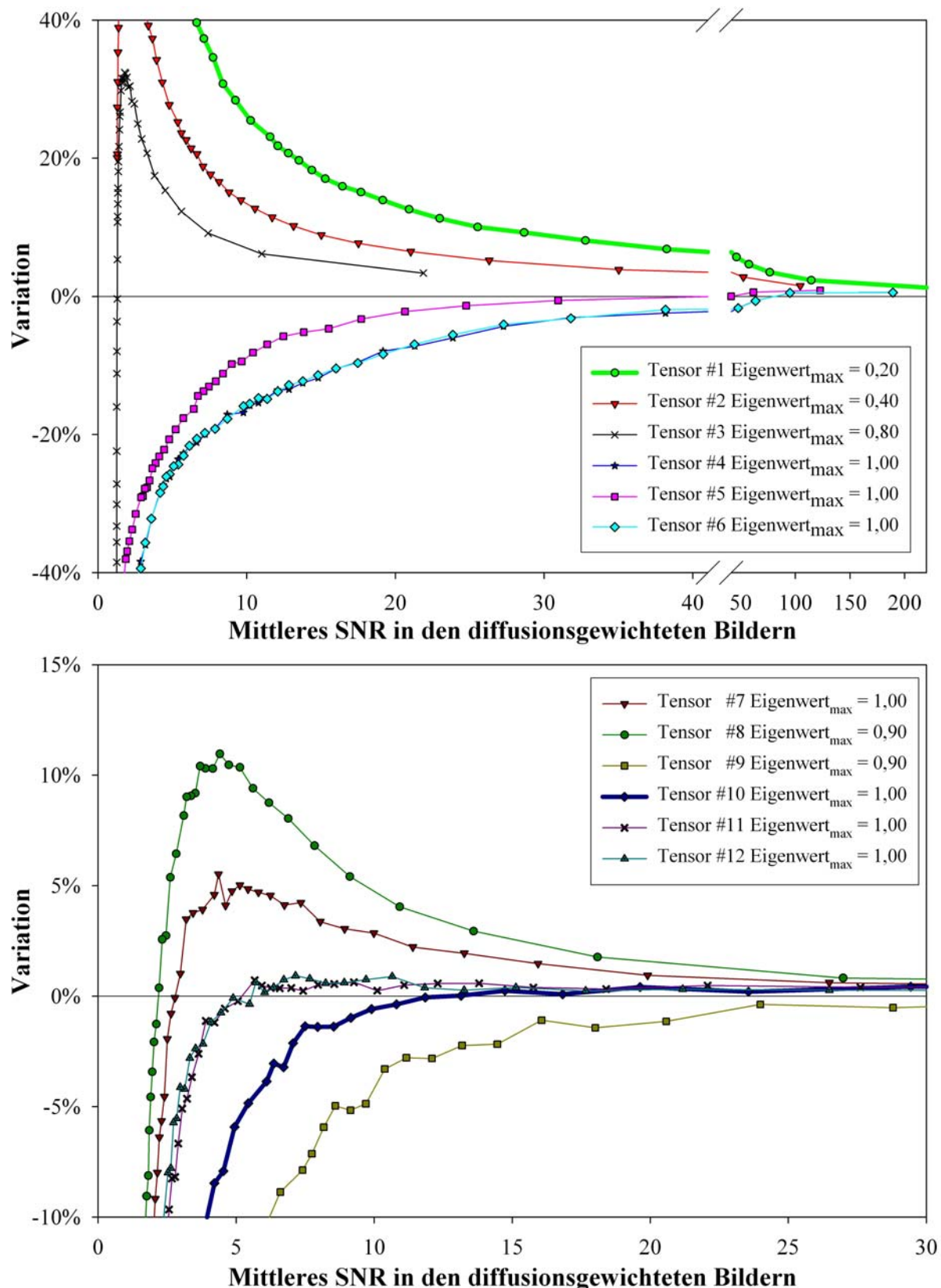


Abbildung 46: Abhängigkeit des größten Eigenwertes  $\lambda_1$  vom Signal-Rausch-Verhältnis. Dargestellt sind die Mediane der berechneten Werte für die 12 in Tabelle 28 aufgeführten Tensoren. Auf der x-Achse ist der Mittelwert über alle sechs diffusionsgewichteten Bilder des mittleren Signal-Rausch-Verhältnisses aufgetragen. Man beachte die unterschiedliche x-Skala der beiden Diagramme sowie die Unterbrechung der x-Achse im oberen Diagramm.

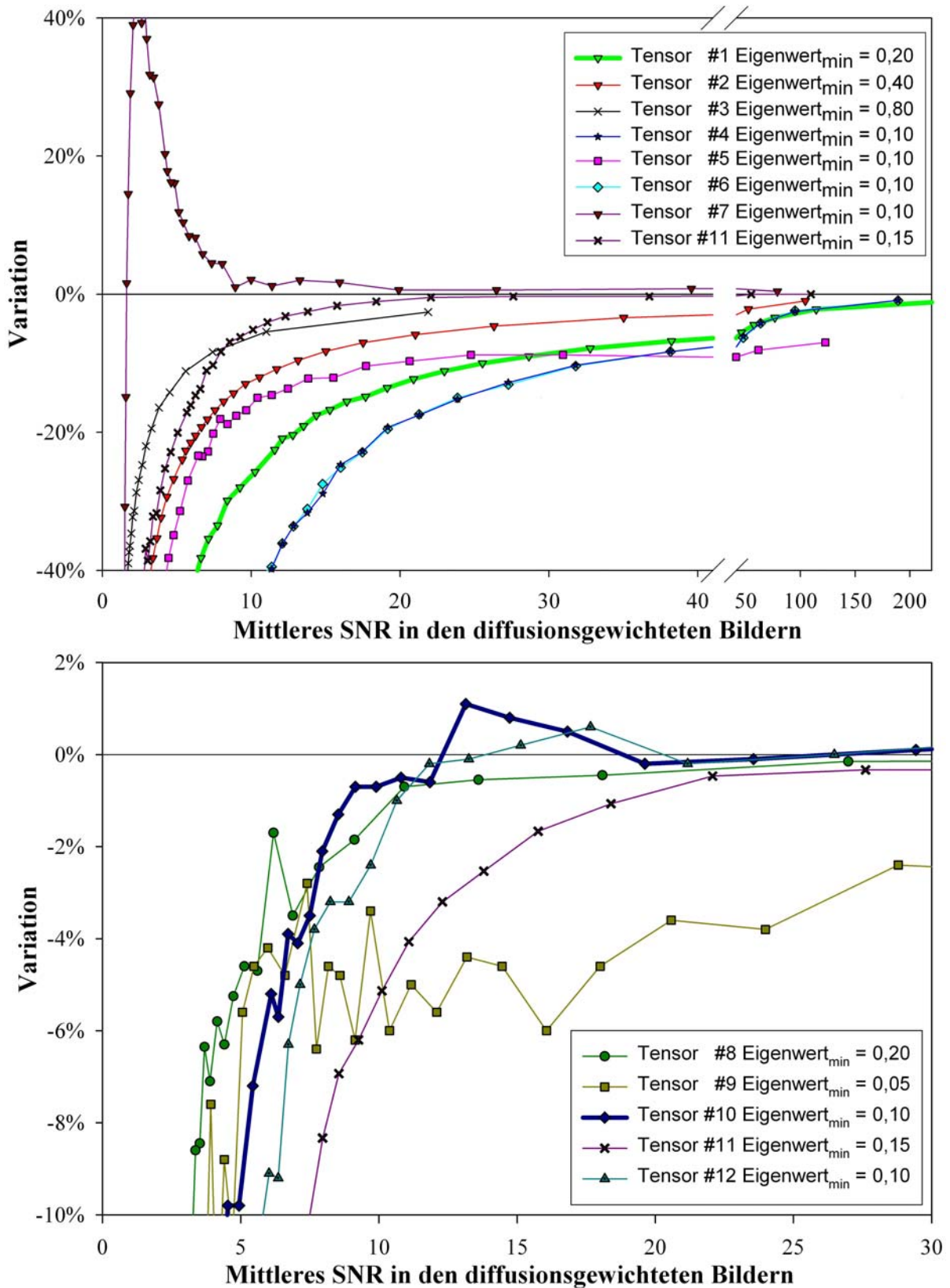


Abbildung 47: Abhängigkeit des kleinsten Eigenwertes  $\lambda_3$  vom Signal-Rausch-Verhältnis. Dargestellt sind die Mediane der berechneten Werte für die 12 in Tabelle 28 aufgeführten Tensoren. Auf der x-Achse ist der Mittelwert über alle sechs diffusionsgewichteten Bilder des mittleren Signal-Rausch-Verhältnisses aufgetragen. Man beachte die unterschiedliche x-Skala der beiden Diagramme sowie die Unterbrechung der x-Achse im oberen Diagramm.



Neben einer Betrachtung der Abweichung der Mediane vom vorgegebenen Eigenwert soll anhand von zwei Beispielen auch die ganze Verteilung der berechneten Eigenwerte in Abhängigkeit des Rauschens dargestellt werden. Dazu wurden zwei Tensoren (#1 und #10) ausgewählt, die in Abbildung 46 und Abbildung 47 durch eine dickere Linienstärke markiert wurden. Als ein Beispiel für isotrope Diffusion wurde der Tensor #1 gewählt, dessen Eigenwerte eine sehr starke Abhängigkeit vom Rauschen zeigten und als Beispiel für anisotrope Diffusion der Tensor #10 mit einer deutlich geringeren Signal-Rausch-Abhängigkeit.

Abbildung 48 zeigt die Verteilung der berechneten Eigenwerte von Tensor #1. Die von der Simulation verwendeten Werte sind  $0,2 \text{ cm}^2/\text{s}$ . In der Abbildung ist zu sehen, dass unterhalb eines Signal-Rausch-Verhältnisses von 10 einzelne Bildpunkte eine Abweichung von mehr als 50 % aufweisen können. Um sicherzustellen, dass mindestens 90 % aller Werte weniger als 10 % abweichen, ist ein Signal-Rausch-Verhältnis von über 50 notwendig.

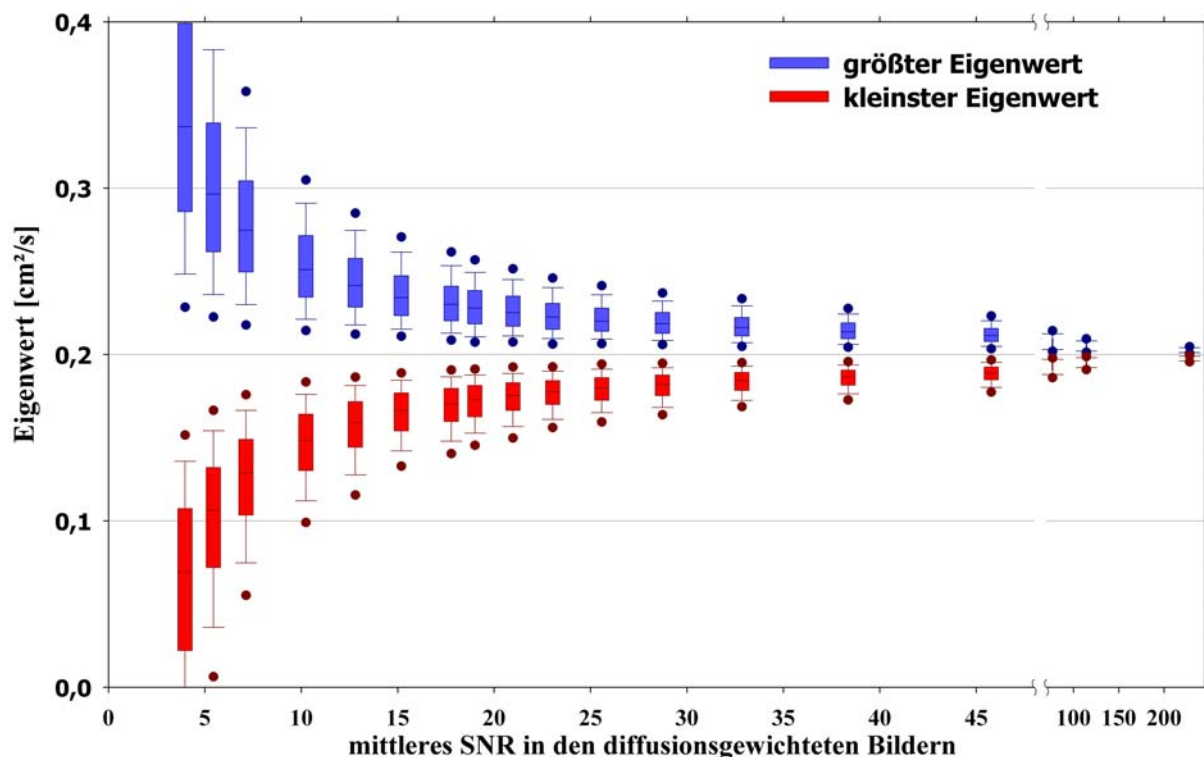


Abbildung 48: Verteilung der berechneten Eigenwerte in Abhängigkeit des Signal-Rausch-Verhältnisses am Beispiel des isotropen Tensors #1, bei dem alle drei Eigenwerte den Wert  $0,2 \text{ cm}^2/\text{s}$  haben. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden hier nur 18 der 46 Serien dargestellt. Auf der x-Achse ist das mittlere Signal-Rausch-Verhältnis aus allen sechs diffusionsgewichteten Bildern aufgetragen. Man beachte die Unterbrechung der x-Achse.

In Abbildung 49 ist die Verteilung der berechneten Eigenwerte von Tensor #10 aufgetragen. In der Simulation wurden die Eigenwerte  $1,0 \text{ cm}^2/\text{s}$ ,  $0,5 \text{ cm}^2/\text{s}$  und  $0,10 \text{ cm}^2/\text{s}$  verwendet. Die Abhängigkeit vom Signal-Rausch-Verhältnis ist aufgrund der unterschiedlichen Absolutwerte des größten und des kleinsten Eigenwertes sehr unterschiedlich. Dass einzelne Werte um

mehr als 50 % vom Sollwert abweichen, tritt beim größten Eigenwert erst bei einem Signal-Rausch-Verhältnis von 2,2 auf, beim kleinsten hingegen schon ab einem Signal-Rausch-Verhältnis von 16,8. Damit mindestens 90 % aller Werte um weniger als 10 % vom Sollwert abweichen, ist für den größten Eigenwert ein Signal-Rausch-Verhältnis von über 23,6 notwendig und für den Kleinsten ein Signal-Rausch-Verhältnis von mehr als 116,8.

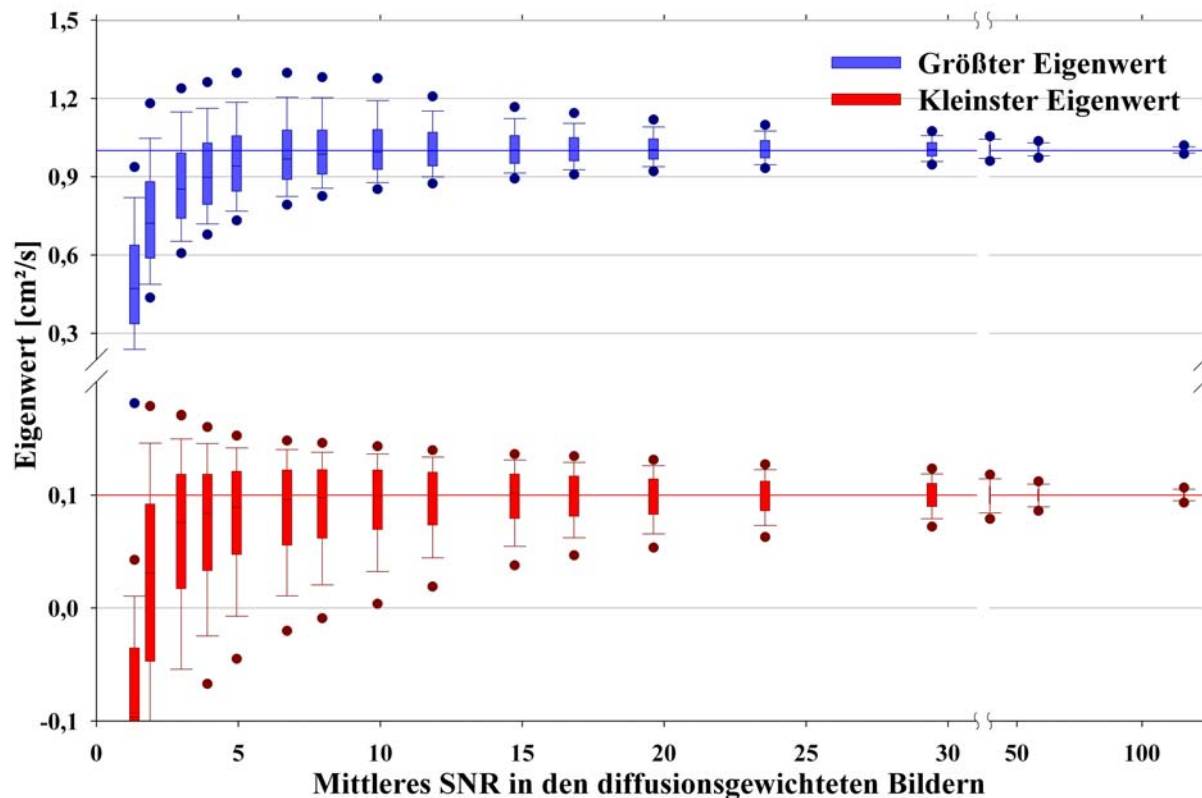


Abbildung 49: Verteilung der berechneten Eigenwerte in Abhängigkeit des Signal-Rausch-Verhältnisses am Beispiel des anisotropen Tensors #10 mit den Eigenwerten  $1,0 \text{ cm}^2/\text{s}$  (blaue obere Linie),  $0,50 \text{ cm}^2/\text{s}$  und  $0,10 \text{ cm}^2/\text{s}$  (rote untere Linie). Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden hier nur 17 der 46 Serien dargestellt. Auf der x-Achse ist das mittlere Signal-Rausch-Verhältnis aus allen sechs diffusionsgewichteten Bildern aufgetragen. Man beachte die Unterbrechung sowohl in der x- als auch in der y-Achse sowie die unterschiedliche Skalierung in den beiden y-Achsenabschnitten.

Nach dieser Betrachtung des Rauschverhaltens der Eigenwerte soll nun auch auf die Abhängigkeit vom Rauschen der in Tabelle 27 aufgelisteten Parameter zur Tensor Darstellung eingegangen werden. Für die zur detaillierten Betrachtung der Verteilung der berechneten Eigenwerte herausgegriffenen Tensoren #1 und #10 soll die Verteilung der errechneten Parameter ebenfalls im Detail anhand von zwei Beispielen dargestellt werden: Das *spherical measure*  $c_s$  und der *Lattice-Index*  $LI$ .

Die Schwankungen bei den Eigenwerten führen besonders bei den Parametern zu einer großen Variation, die sich auf einfache Weise aus den Eigenwerten berechnen, wie z. B. das *spherical measure*  $c_s$  als Quotient aus dem größten und dem kleinsten Eigenwert:



$$c_s = \frac{\lambda_3}{\lambda_1}. \quad (79)$$

Die Verteilung der Werte für diesen Parameter am Beispiel von Tensor #1 ist in Abbildung 50 dargestellt. Der Wert sollte bei isotroper Diffusion  $c_s = 1$  sein. Man erkennt aber, dass schon bei einem mittleren SNR von 40 der Wert des Parameters für 5 % der Bildpunkte um mehr als 20 % von diesem Sollwert abweicht.

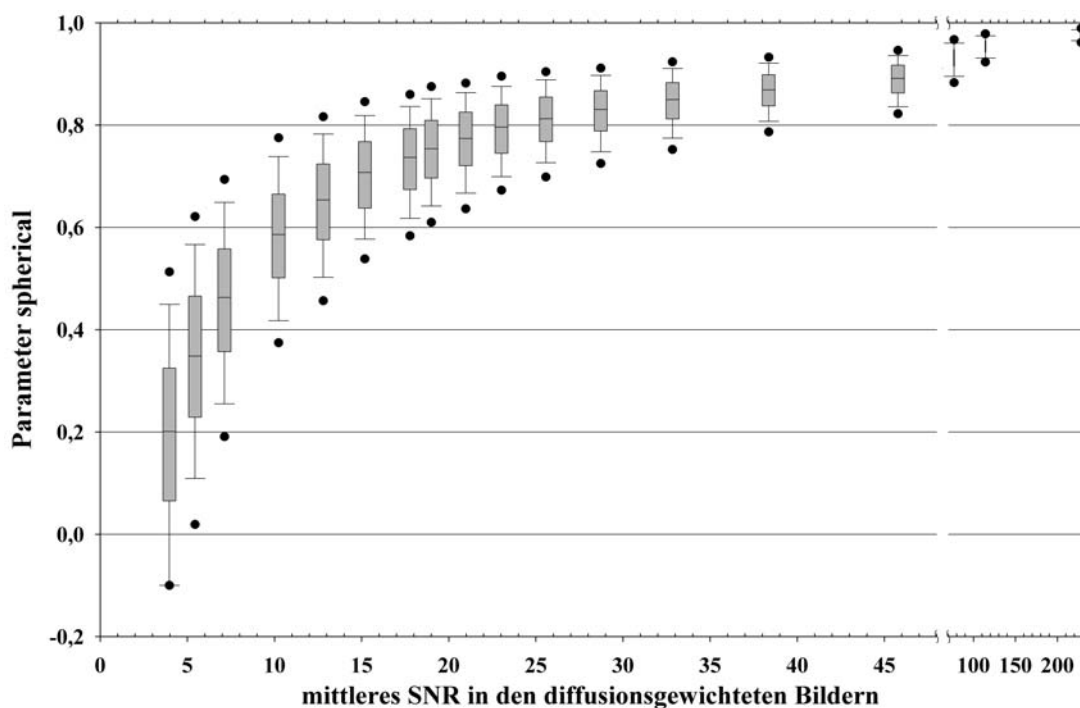


Abbildung 50: Verteilung der Werte für den Parameter spherical measure  $c_s$  in Abhängigkeit des Signal-Rausch-Verhältnisses am Beispiel des isotropen Tensors #1. Der Sollwert für isotrope Diffusion ist  $c_s = 1.0$ .

Als besonders robust gegenüber dem Rauschen erwies sich der *Lattice-Index LI*. Besonders bei dem isotropen Tensor nahm hier die Variation mit zunehmendem Signal-Rausch-Verhältnis sehr schnell ab. Bei der Berechnung dieses Index werden im Gegensatz zu den anderen Parametern nicht nur die Eigenwerte eines Bildpunktes verwendet, sondern ebenso das Skalarprodukt aus den Eigenvektoren und der acht benachbarten Bildpunkte. Der Berechnung dieses Parameters kommt daher zugute, dass für diese Simulation alle Bildpunkte innerhalb einer bestimmten Region exakt den gleichen Diffusionstensor haben und auch die Orientierung der Eigenvektoren gleich ist. Die Verteilung des *Lattice-Index* in Abhängigkeit vom Rauschen ist in Abbildung 51 dargestellt.

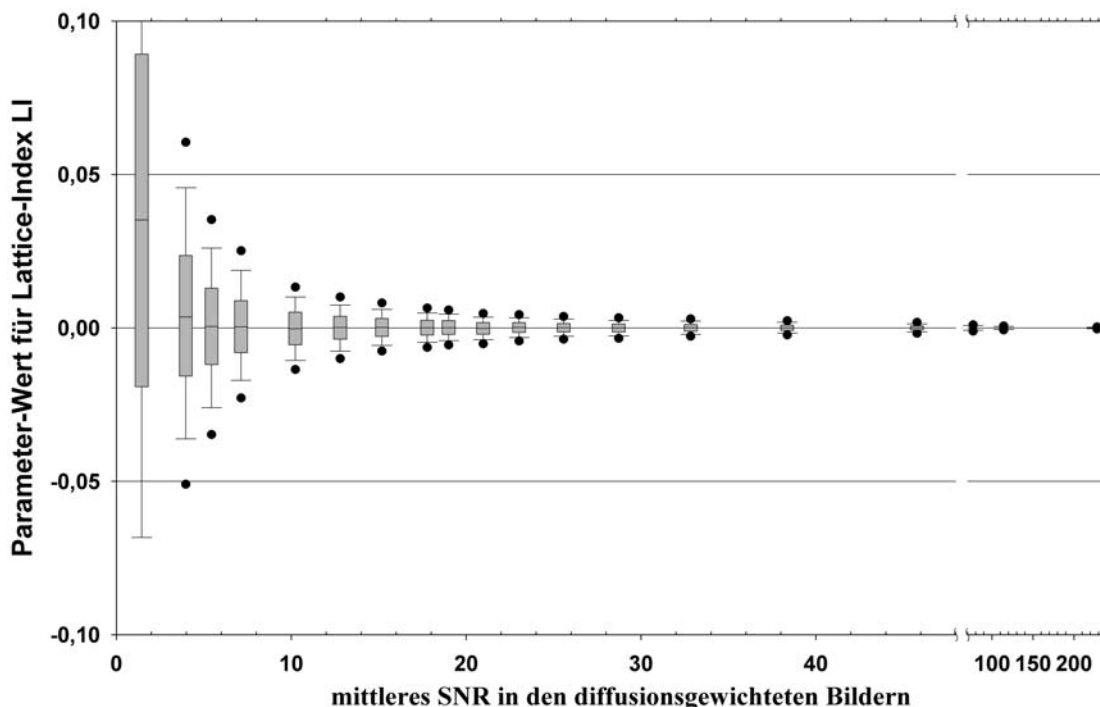


Abbildung 51: Verteilung der Werte für den Parameter Lattice-Index  $LI$  in Abhängigkeit des Signal-Rausch-Verhältnisses am Beispiel des isotropen Tensors #1. Der Sollwert für isotrope Diffusion ist 0,0. Man beachte die kleine Skalierung der y-Achse.

Die Rauschabhängigkeit dieser beiden Parameter,  $c_s$  und  $LI$ , ist auch am Beispiel des anisotropen Tensors #10 dargestellt worden (siehe Abbildung 52 und Abbildung 53). Man erkennt in Abbildung 52, dass für das *spherical measure* der Median bis zu einem Signal-Rausch-Verhältnis von 3 nicht mehr als 10 % vom Sollwert abweicht. Jedoch liegen die 5 %- bzw. 95 %-Perzentile schon bei einem Signal-Rausch-Verhältnis von 20 um mehr als 50 % vom Sollwert entfernt. Das ist deutlich mehr als beim isotropen Tensor. Jedoch liegt dort auch der Absolutwert für diesen Parameter mit 1,0 deutlich höher als in diesem Fall des anisotropen Tensors, wo der Sollwert 0,1 beträgt.

Auch die Verteilung des *Lattice-Index* weicht sehr von der in Abbildung 51 ab. Zwar zeigt der Parameter auch hier eine höhere Robustheit gegenüber dem Rauschen als das *spherical measure*, jedoch ist die Variation nicht so klein wie beim isotropen Tensor. Der Median des *Lattice-Index* weicht unterhalb eines Signal-Rausch-Verhältnisses von 6,7 um mehr als 10 % vom unverrauschten Wert ab. Ab einem Wert von 3,3 weicht die 5 %-Perzentile um mehr als 50 % ab.

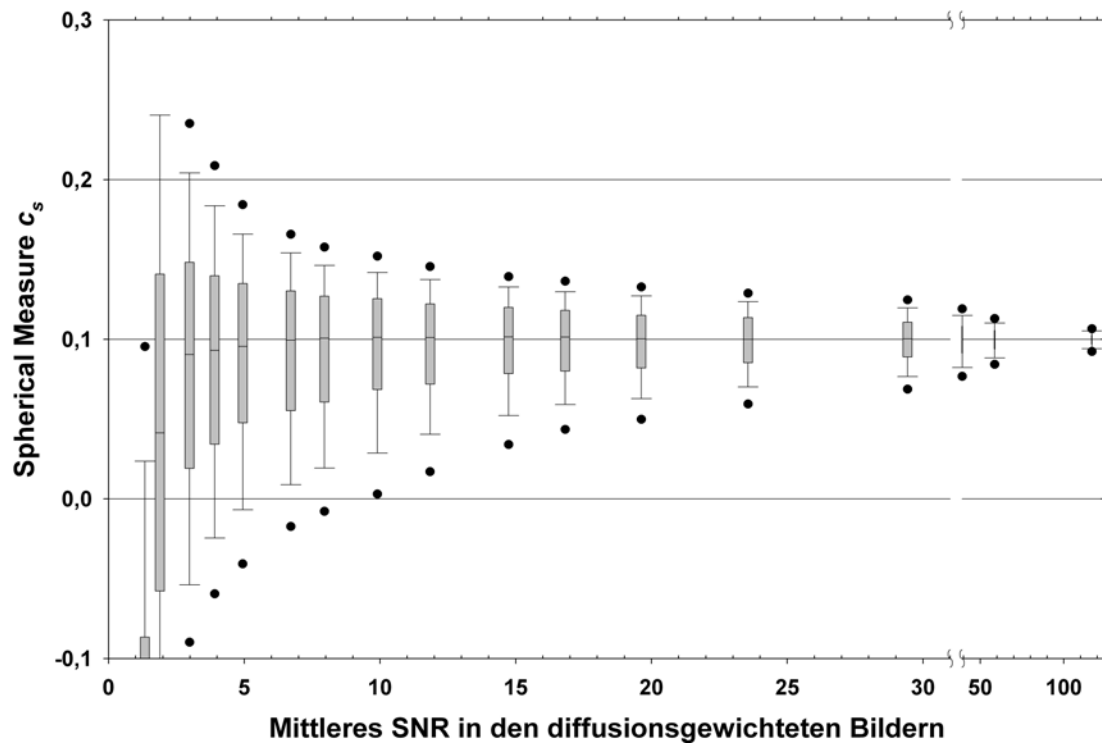


Abbildung 52: Verteilung der Werte für den Parameter spherical measure  $c_s$  in Abhängigkeit des Signal-Rausch-Verhältnisses am Beispiel des anisotropen Tensors #10. Der Sollwert ist 0,10.

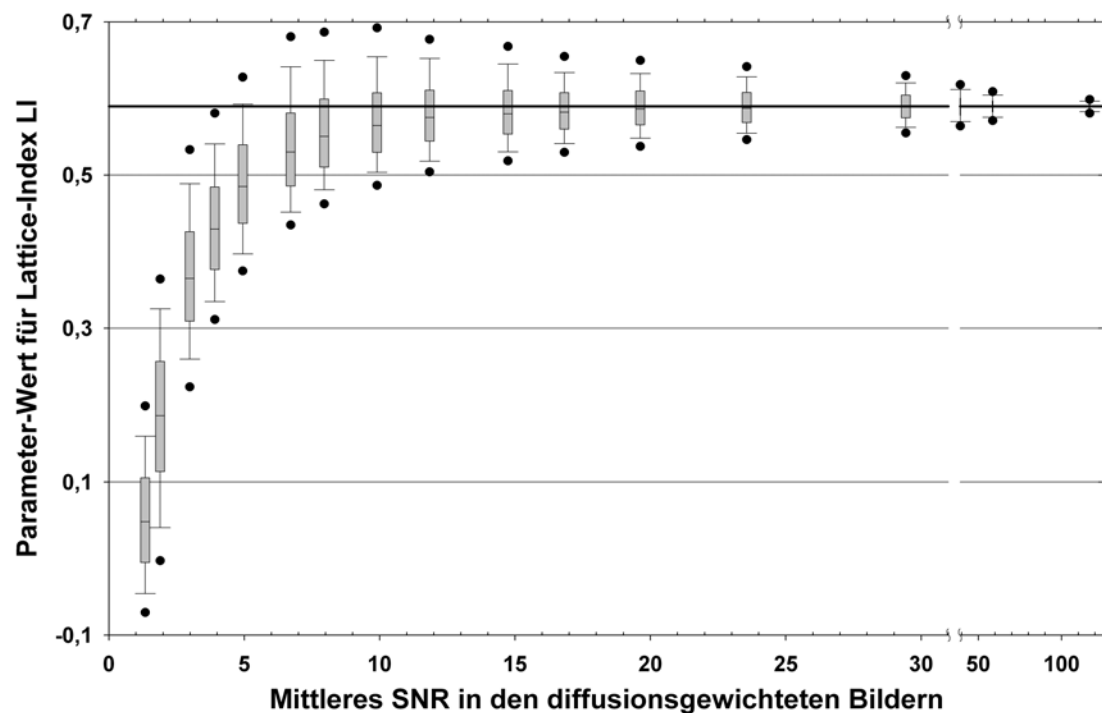


Abbildung 53: Verteilung der Werte für den Parameter Lattice-Index  $LI$  in Abhängigkeit des Signal-Rausch-Verhältnisses am Beispiel des anisotropen Tensors #10. Der Wert ohne Rauschen ist 0,59 und ist als dicke horizontale Linie zur Referenz eingezeichnet.

Nach dieser ausführlicheren Darstellung der Verteilung von zwei speziellen Parametern folgt nun ein Vergleich der Rauschabhängigkeit aller Parameter. In Abbildung 54 und Abbildung 55 wird die Abweichung des Medians der berechneten Parameter vom Sollwert für Tensor #1

und Tensor #10 angegeben. Hier fällt wieder der Unterschied zwischen isotroper Diffusion und anisotroper Diffusion auf. Man erkennt, dass die Parameter  $RA$  und  $A_\sigma$  praktisch die gleiche Rauschabhängigkeit zeigen. Sie zeigen auch in Abbildung 39 einen sehr ähnlichen Verlauf. Ebenso das *spherical measure*  $c_s$  und das *anisotropy measure*  $c_a$ , die sich nur im Vorzeichen und einer additiven Konstanten unterscheiden.

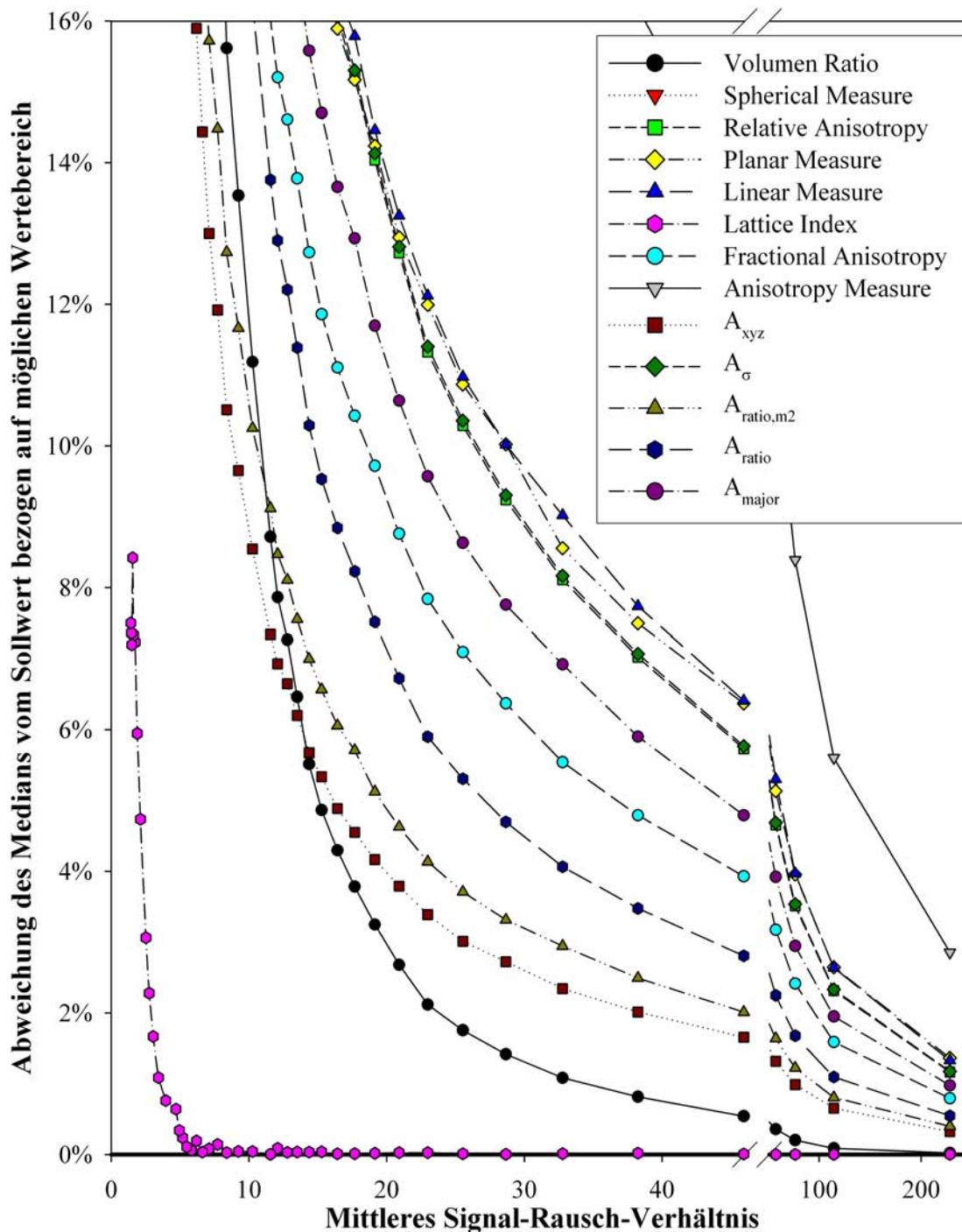


Abbildung 54: Abhängigkeit des Medians der berechneten Parameter vom Signal-Rausch-Verhältnis für Tensor #1. Um die Kurven vergleichen zu können, wurden die Abweichungen auf die Größe des maximalen Wertebereichs des Verlaufs der Parameter aus Abbildung 39 normiert.

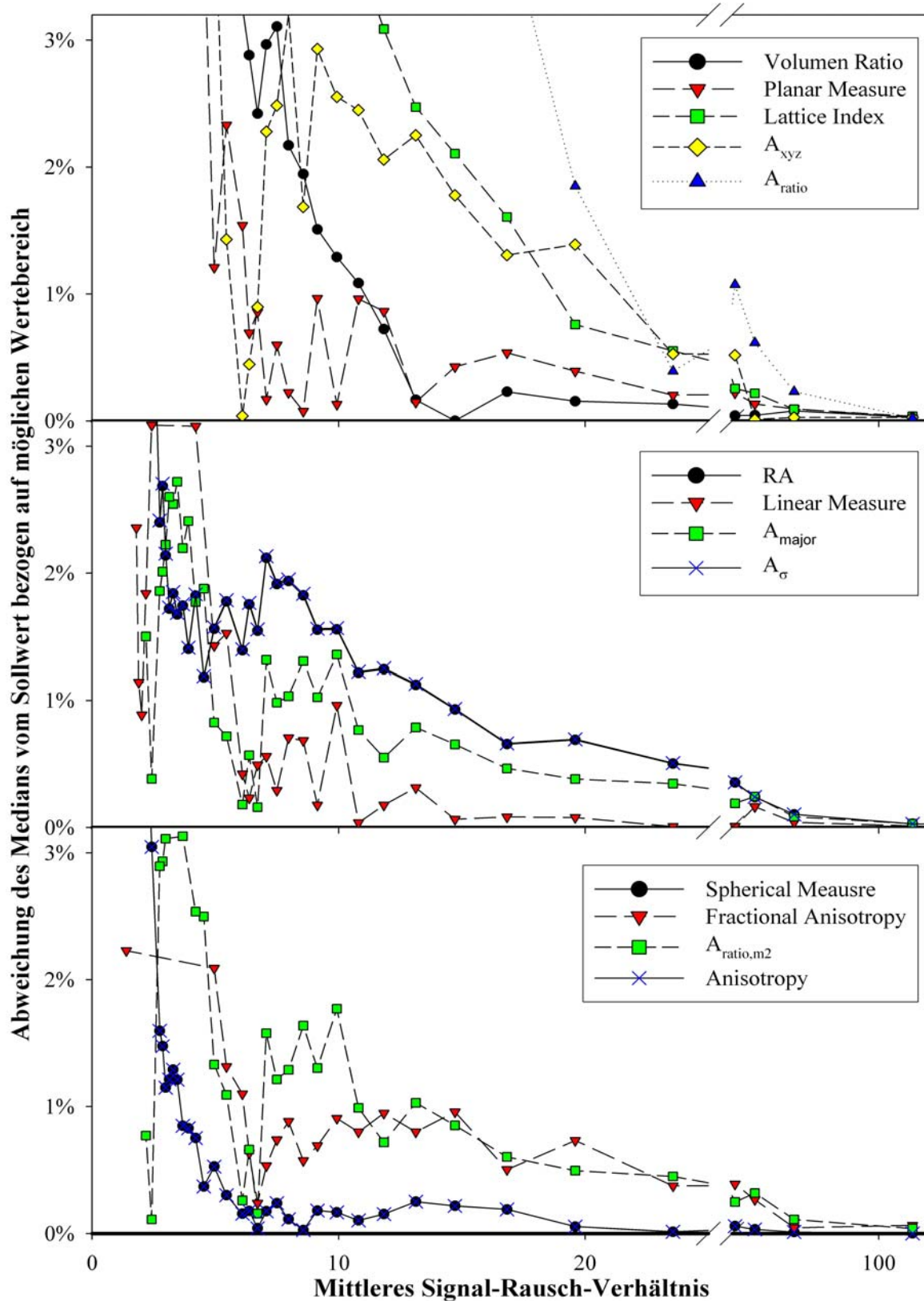


Abbildung 55: Abhängigkeit des Medians der berechneten Parameter vom Signal-Rausch-Verhältnis für Tensor #10. Um die Kurven vergleichen zu können, wurden die Abweichungen auf die Größe des maximalen Wertebereichs des Verlaufs der Parameter aus Abbildung 39 normiert. Zur bessern Übersicht wurden die Kurven in drei Diagramme aufgeteilt.

Um auch die Breite der Verteilung aller berechneten Parameter in Abhängigkeit vom Rauschen miteinander vergleichen zu können, wurde die relative Abweichung der 5 %- bzw. 95 %-Perzentile vom Sollwert für jeden Parameter berechnet und der größere Wert der beiden ist in Abbildung 56 und Abbildung 57 dargestellt. Damit wird die Schwankung angegeben, die höchstens 10 % aller Werte maximal haben können. Als Vorgabe wurde wieder der isotrope Tensor #1 und der anisotrope Tensor #10 verwendet.

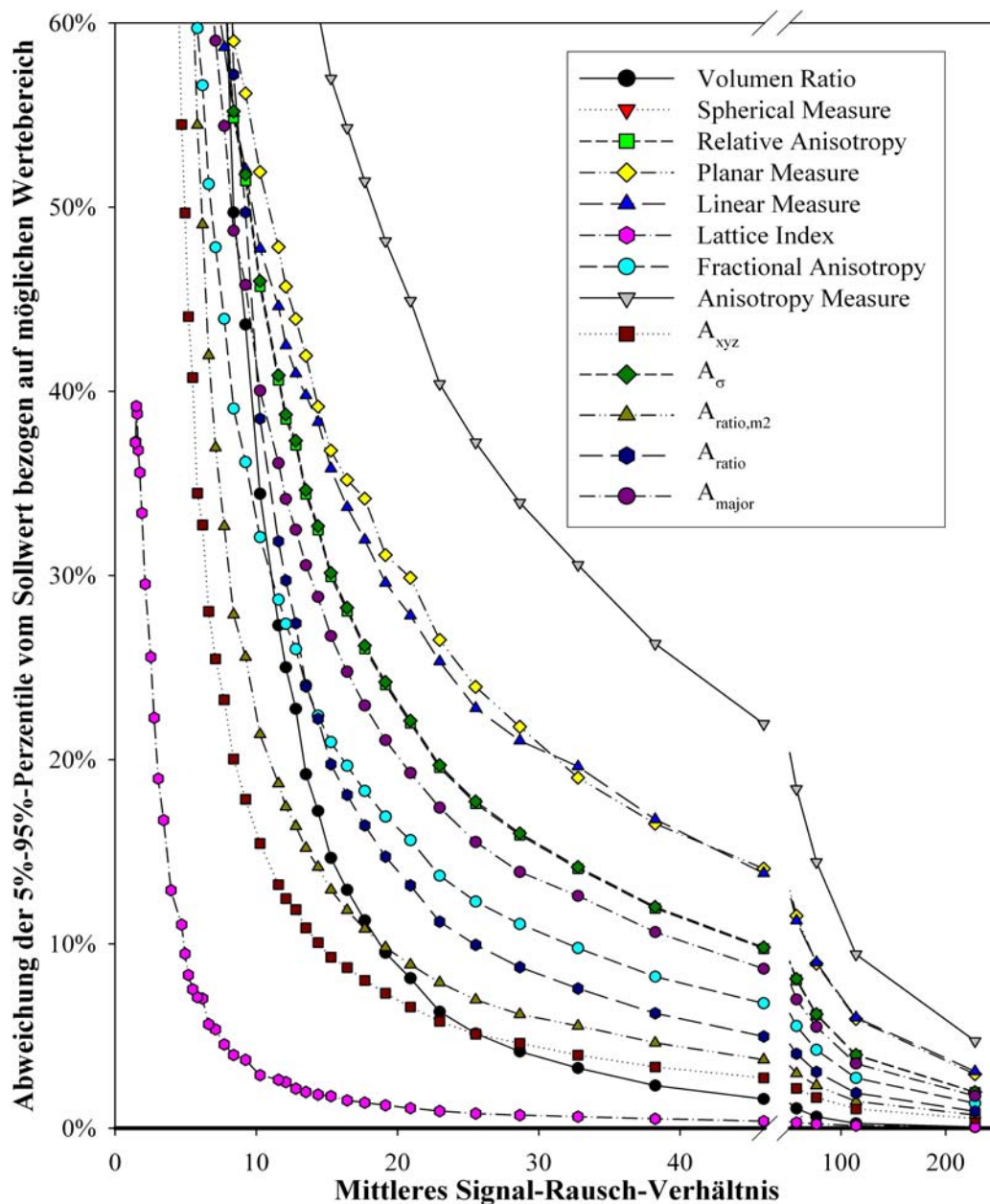


Abbildung 56: Abhängigkeit der Breite der Verteilung der berechneten Parameter vom Signal-Rausch-Verhältnis für Tensor #1. Es wurde die Abweichung der 5 %-Perzentile sowie der 95 %-Perzentile vom Sollwert berechnet und der größere der beiden Werte ist auf der y-Achse aufgetragen. D. h., mindestens 90 % der Werte weichen weniger vom Sollwert ab als der in diesem Diagramm angegebene Wert. Um die Kurven vergleichen zu können, wurden die Abweichungen auf die Größe des maximalen Wertebereichs des Verlaufs der Parameter aus Abbildung 39 normiert.



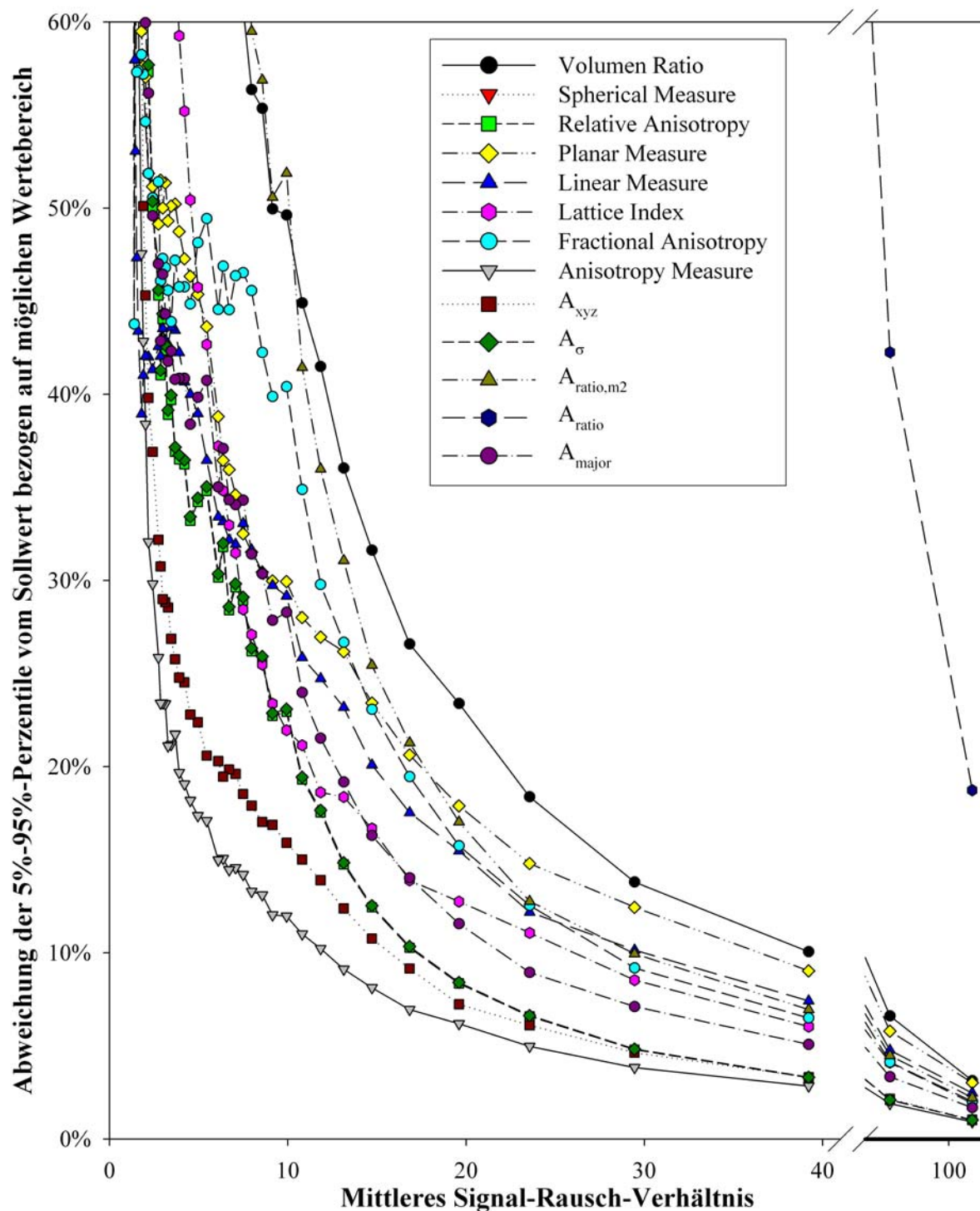


Abbildung 57: Abhängigkeit der Breite der Verteilung der berechneten Parameter vom Signal-Rausch-Verhältnis für Tensor #10. Es wurde die Abweichung der 5%-Perzentile sowie der 95%-Perzentile vom Sollwert berechnet und der größere der beiden Werte ist auf der y-Achse aufgetragen. D. h., mindestens 90 % der Werte weichen weniger vom Sollwert ab als der in diesem Diagramm angegebene Wert. Um die Kurven vergleichen zu können, wurden die Abweichungen auf die Größe des maximalen Wertebereichs des Verlaufs der Parameter aus Abbildung 39 normiert.

Aus diesen Betrachtungen lässt sich die Schlussfolgerung ableiten, dass bei isotroper Diffusion der *Lattice-Index LI* die besten Rauscheigenschaften hat. Wie bereits oben ausgeführt,

profitiert dieser Parameter jedoch sehr davon, dass alle benachbarten Bildpunkte den gleichen Tensor haben und auch die Eigenvektoren in die gleiche Richtung zeigen. Dies wird jedoch bei Messungen in der Lunge in der Regel nicht der Fall sein. Weitere Parameter mit einer guten Rauscheigenschaft sind:  $VR$ ,  $A_{xyz}$ ,  $A_{ratio,m2}$ ,  $A_{ratio}$ ,  $A_{major}$ , sowie  $A_{\sigma}$  und  $RA$ .

Bei dem anisotropen Tensor zeigen die Parameter generell eine deutlich geringere Abhängigkeit vom Rauschen als bei dem isotropen Tensor. Die Parameter *anisotropy measure*  $c_a$  und *spherical measure*  $c_s$  zeigen hier die besten Rauscheigenschaften. Weitere Parameter, die eine geringe Rauschabhängigkeit aufweisen sind:  $RA$ ,  $A_{major}$ ,  $A_{xyz}$ ,  $LI$ ,  $FA$ , *linear measure*  $c_l$ , *planar measure*  $c_p$  sowie  $VR$ .

Wählt man zur Beschreibung des Tensors den Parameter  $A_{xyz}$ , so erreicht man bereits bei einem mittleren Signal-Rausch-Verhältnis in den diffusionsgewichteten Bildern von 20 das mindestens 90 % aller Bildpunkte weniger als 10 % von dem tatsächlichen unverrauschten Wert abweichen. Um sicherzustellen, dass die oben empfohlenen Parameter ebenfalls um weniger als 10 % abweichen, sollte das Signal-Rausch-Verhältnis mindestens 50 betragen.

Man muss jedoch bei der Betrachtung dieser Ergebnisse beachten, dass die Situation in der Lunge mit der zurzeit möglichen Auflösung eine andere ist als in den simulierten Messungen. Mit einer Größe der Volumenelemente von einigen Millimetern wird die mittlere Diffusion über eine Vielzahl von Luftwegen mit unterschiedlicher Größe und Orientierung gemessen. Dennoch gelten die hier angestellten grundsätzlichen Überlegungen für einen einzelnen Luftweg in einem kleinen Teil eines Volumenelements und sollten sich daher qualitativ auf die Mittelung über viele Luftwege übertragen lassen.

### 7.5 Optimierung der Tensor-Mess-Sequenz

Wie aus den Betrachtungen in Kapitel 7.4 zu sehen ist, erfordert die Diffusionstensor-Bildgebung ein besonders großes Signal-Rausch-Verhältnis. Aus diesem Grund wurde die seit Jahren verwendete und in Kapitel 2.5.3 beschriebene Diffusions-Mess-Sequenz für die Tensor-messung dahingehend optimiert. Es sollte außerdem die Repetitionszeit  $T_R$  verringert werden, da bei der Diffusionsmessung mindestens 7 Bilder pro Schicht aufgenommen werden müssen und eine kurze Messdauer die Möglichkeit bieten würde, bei Probanden über mehrere Akquisitionen pro Atemanhaltephase zu mitteln und damit eine Reduzierung des Rauschens zu erreichen. Eine kürzere Repetitionszeit bietet auch die Möglichkeit, die Auflösung zu erhöhen und während der limitierten Zeit einer Atemanhaltephase, mehr Phasenkodierschritte zu messen um so das Signal-Rausch-Verhältnis zu erhöhen.



Eine Verkürzung der Echo-Zeit  $T_E$  führt zu einer Erhöhung der Signalintensität, insbesondere da die Quermagnetisierung von  $^3\text{He}$  in der Lunge sehr schnell relaxiert ( $T_2^*$ -Zeit = 9,4 ms [Chen 1999b]). Um eine kürzere Echozeit zu erreichen, wurden verschiedene Aspekte der Sequenz überprüft. Es wurde eine Vielzahl abgeänderter MR-Sequenzen programmiert, die an Probanden getestet wurden. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Tests getrennt nach den einzelnen Aspekten dargestellt.

### **Bandbreite**

Durch ein Verkürzen der Dauer, in der das in der Empfängerspule induzierte Signal ausgelesen wird, erhöht sich die Bandbreite der MR-Messung. Dadurch wird der Zeitpunkt des Echos nach vorne verschoben und man erreicht so eine Verkürzung der Echozeit  $T_E$ . Auf der anderen Seite führt eine höhere Bandbreite auch zu einem größeren Rauschen.

In der bisherigen Sequenz betrug die Auslesezeit 5120  $\mu\text{s}$ , was einer Bandbreite von  $1/5120 \mu\text{s} = 95 \text{ Hz}$  entspricht. Die Echo-Zeit der Sequenz war 10,67 ms. Um zu überprüfen, inwieweit das Signal-Rausch-Verhältnis durch eine kürzere Auslesezeit erhöht werden kann, wurde eine neue MR-Sequenz geschrieben, mit der 6 Aufnahmen mit Bandbreiten zwischen 195 Hz und 460 Hz im Interleaved-Modus durchgeführt wurden (siehe Kapitel 2.5.3). Bei der Verwendung von unterschiedlichen Bandbreiten in einer Sequenz muss beachtet werden, dass die hier verwendeten MR-Geräte die für den Tiefpass-Filter des Quadraturdetektors (siehe Kapitel 2.1.2) benutzte Frequenz aus der Auslesedauer und der Matrixgröße berechnen. Der für die Berechnung der Filterfrequenz verwendete Parameter wurde auf die kürzeste Auslesezeit gesetzt, d.h. die Grenzfrequenz des Tiefpassfilters war nicht für alle Bandbreiten optimal.

In Abbildung 58 sind die Ergebnisse einer Messung an einem lungengesunden Probanden dargestellt. Es wurden 2 koronare Schichten während einer Atemanhaltephase nach der Inhalation von 320 ml  $^3\text{He}$ -Gas aufgenommen (Matrix 96x128, Größe des Messfeldes 370x370 mm<sup>2</sup>, Schichtdicke 20 mm, Anregungswinkel 3°).

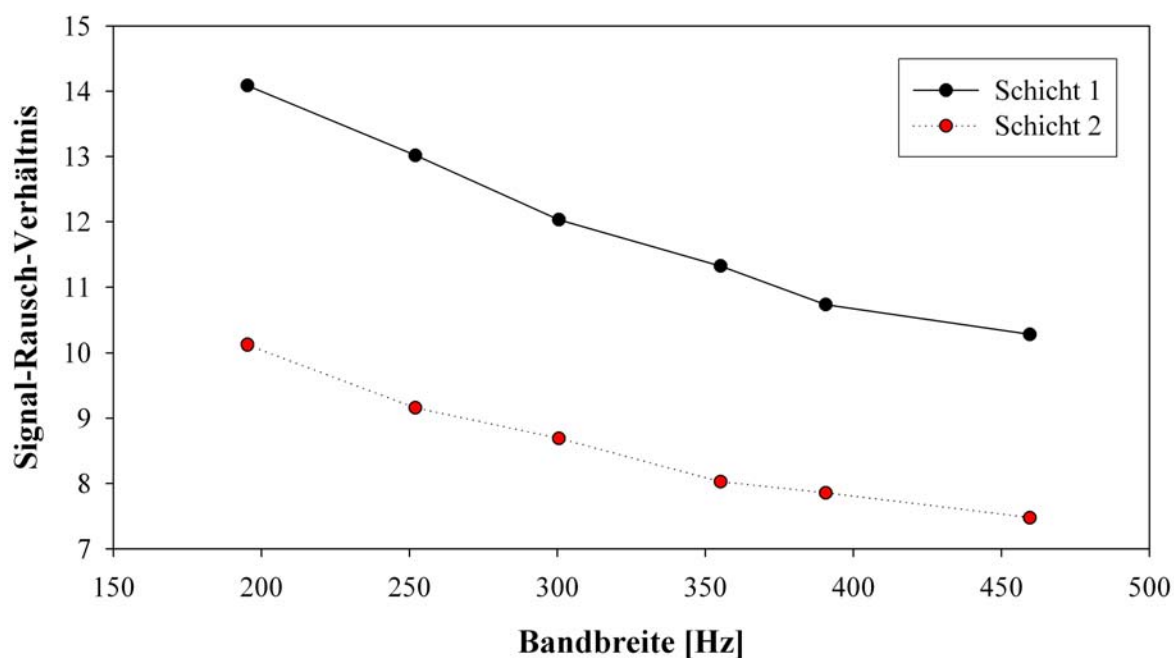


Abbildung 58: Abhängigkeit des Signal-Rausch-Verhältnisses von der Bandbreite. Mit einer Sequenz mit sechs verschiedenen Bandbreiten wurden bei einem gesunden Probanden Bilder in zwei koronaren Schichten aufgenommen. Für jedes Bild wurde das mittlere Signal-Rausch-Verhältnis berechnet.

Es ist zu erkennen, dass durch eine Verkürzung der Auslesezeit keine Erhöhung des Signal-Rausch-Verhältnisses zu erreichen ist sondern bei höheren Bandbreiten ein niedrigeres Signal-Rausch-Verhältnis gemessen wird. Die Einstellung der bisherigen Sequenz wurde daher nicht verändert. Die Ergebnisse lassen im Gegenteil vermuten, dass eine längere Auslesezeit als in der aktuellen Sequenz zu einem besseren Signal-Rausch-Verhältnis führt. Technisch bedingt kann die Auslesezeit nur in bestimmten Schritten verändert werden. Die nächstmögliche längere Auslesezeit ist 7680  $\mu$ s, was einer Bandbreite von 130 Hz entspricht. Diese würde bei der Tensormessung (96 Phasenkodierschritte, 7 Bilder) zu einer Verlängerung der Messzeit um 1,7 s führen. Da bei dieser Optimierung aber nicht nur ein hohes Signal-Rausch-Verhältnis sondern auch eine Verkürzung der Messzeit erreicht werden sollte, wurde der Bereich niedrigerer Bandbreiten nicht weiter untersucht.

Beim Optimieren der Sequenz muss man beachten, dass in einer endgültigen Version nur noch eine Bandbreite verwendet wird und die Filterfrequenz dieser Sequenz – im Gegensatz zu der oben beschriebenen Test-Sequenz – genau auf diese Bandbreite abgestimmt werden kann. Ein weiterer Schritt zu Untersuchung der Abhängigkeit des Signal-Rausch-Verhältnisses könnte daher sein, mehrere separate Sequenzen mit jeweils nur einer Bandbreite am Probanden zu testen. Falls mehrere Sequenzen hintereinander in einer Atemanhaltephase gestartet werden, müsste der Einfluss des Sauerstoffs in der Lunge (siehe Gleichung 29) herausgerechnet werden. Dabei muss beachtet werden, dass die Konzentration des Sauerstoffs

nicht konstant ist, sondern während einer Atemanhaltephase abnimmt [Ferretti 1991]. Alternativ könnte man mehrere separate Messungen jeweils nach der Inhalation einer konstanten Menge an  $^3\text{He}$ -Gas durchführen und die Ergebnisse vergleichen.

### Unsymmetrisches Echo

In der Regel liegt der Zeitpunkt des Echos in der Mitte des Auslesezeitraums. Jedoch wurde bereits bei der bisher verwendeten Sequenz dieser Zeitpunkt vorverlegt und so ein unsymmetrisches Echo nach 40 % der Auslesezeit erzeugt (siehe Abbildung 12) um die Echozeit bei gleicher Messzeit zu verkürzen.

Anhand einer Messung an einem Probanden sollte überprüft werden, ob eine weitere Vorverlegung des Echozeitpunktes zu einem höheren Signal-Rausch-Verhältnis führt, da sich dadurch auch die Zeit zwischen dem Anregungspuls und dem Echo,  $T_E$ , verkürzt. Zu diesem Zweck wurde eine Sequenz geschrieben, die im Interleaved-Modus 4 Bilder mit unterschiedlichem Verhältnis von Echozeitpunkt zur Gesamtauslesedauer aufnimmt: 40 %, 30 %, 20 % bzw. 10 % der Auslesedauer von 5120  $\mu\text{s}$ . An einem gesunden Probanden wurden mit dieser Sequenz während einer Atemanhaltephase Bilder in zwei koronaren Schichten gemessen und das mittlere Signal-Rausch-Verhältnis in den Bildern einer Schicht bestimmt.

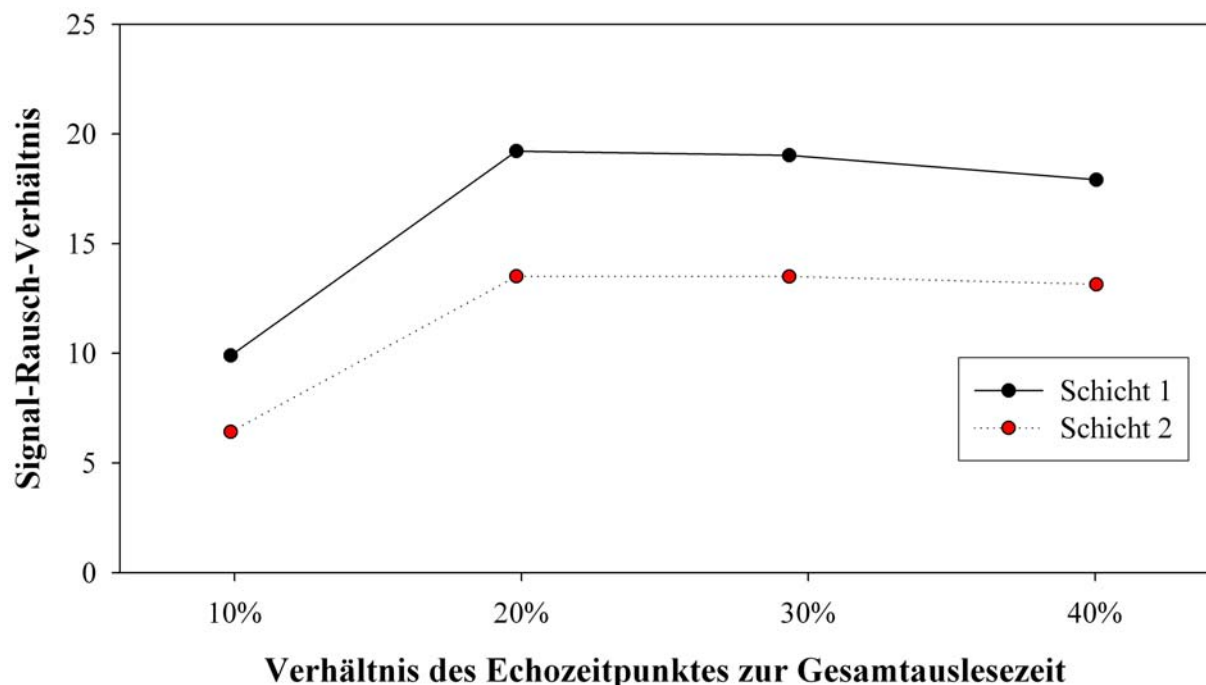


Abbildung 59: Abhängigkeit des Signal-Rausch-Verhältnisses vom Zeitpunkt des Echos innerhalb der Auslesezeit.

Es zeigte sich, dass bei einem Zeitpunkt des Echos bereits nach 20 % der Auslesedauer das beste Resultat erzielt werden kann. Dadurch konnte die Echozeit um  $1026 \mu\text{s}$  verkürzt werden.

### **Anstiegszeit der Gradienten**

Bei der neuen Sequenz sollte auf die Möglichkeit, verzichtet werden, die Größe des Messfeldes bis auf die Dimension von kleinen Phantomen verringern zu können. Vielmehr sollte für eine festgesetzte minimale Auflösung, die zur Untersuchung von Patienten ausreicht, die Anstiegszeit der Gradienten (Slew-Rate) auf den maximal möglichen Wert gesetzt werden (am klinischen MRT  $40 \text{ mT/m/ms}$ ), um so ebenfalls die Echozeit zu verkürzen. Die tatsächlichen Amplituden der Gradienten wurden mithilfe der vom Hersteller angegebenen Formeln berechnet [Arneht 1996]. Die Zeitdauer für das Ein- und Ausschalten der Gradienten wurde so gewählt, dass die kleinstmögliche Größe des Messfeldes  $350 \text{ mm}$  beträgt. So konnte die Echozeit um weitere  $960 \mu\text{s}$  verkürzt werden. Eine Beschränkung des minimalen Messfeldes auf  $400 \text{ mm}$  hätte nur eine weitere Zeitersparnis von etwa  $40 \mu\text{s}$  erbracht und wurde daher nicht vorgenommen.

### **Anregungspuls**

Bisher wurde zur Anregung ein sincförmiger  $1024 \mu\text{s}$  langer Anregungspuls verwendet (siehe Abbildung 60). Dieser wurde durch einen besonders kurzen in etwa gaußförmigen Anregungspuls (interne Bezeichnung F768) ersetzt, der für eine Dauer von  $384 \mu\text{s}$  eingeschaltet wurde.

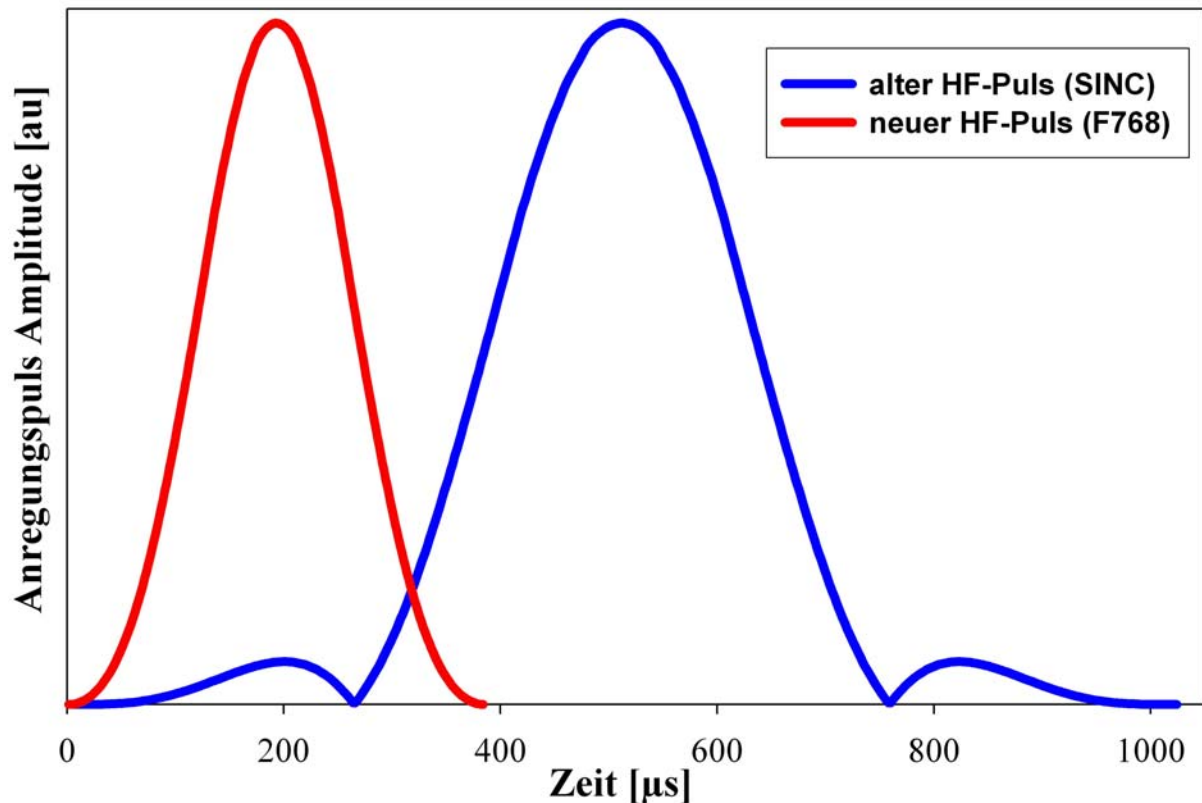


Abbildung 60: Zeitlicher Verlauf der Amplituden der beiden Anregungspulse.

Der neue Anregungspuls ist so konstruiert, dass er bereits während des Ein- bzw. Ausschaltens des Schichtselektionsgradienten eingestrahlt werden kann (siehe Sequenzschema in Abbildung 65). Durch den kürzeren Schichtselektionsgradienten kann auch der anschließend folgende Rephasiergradient zeitlich verkürzt werden. So wurde durch den neuen Anregungspuls eine weitere Zeitersparnis von 1360  $\mu\text{s}$  erreicht.

Bevor der neue Anregungspuls in zukünftigen Messungen verwendet wird, sollen zunächst seine Eigenschaften mit denen des bisher verwendeten Pulses verglichen werden. Dazu wurde das Anregungsprofil der beiden Pulse an Glaszellen mit hyperpolarisiertem  $^3\text{He}$ -Gas gemessen (siehe Abbildung 62). Zu diesem Zweck wurde die Mess-Sequenz so umgeschrieben, dass der Schichtselektionsgradient in Frequenzkodierrichtung angelegt. So wurde durch den HF-Puls nur ein Teil der Probe angeregt der im Bild als Streifen zu erkennen ist. Damit die Breite dieses angeregten Streifens mit der Dicke der Schicht übereinstimmt, müssen die Amplituden der Gradienten selbst berechnet werden (siehe Gleichung 63 und 64) und die Ergebnisse in der Sequenz als feste Werte eingetragen werden. Die Messungen wurden an einer mit  $^3\text{He}$ -Gas gefüllten Zelle durchgeführt. Das Ergebnis ist in Abbildung 61 zu sehen.

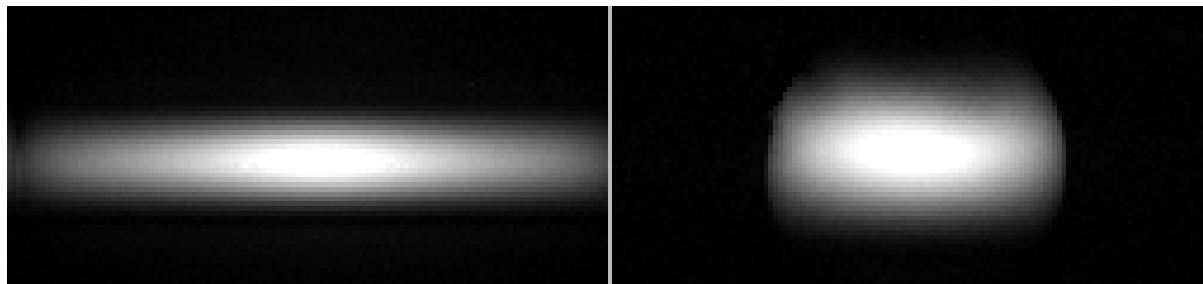


Abbildung 61: Aufnahmen zur Messung des Schichtprofils an einer Zelle mit  $^3\text{He}$ -Gas. Links mit dem alten sincförmigen Puls und rechts mit dem neuen Puls.

Es zeigte sich, dass der neue Puls eine breitere Schicht anregt als der alte Anregungspuls, da er aufgrund seiner kürzeren Dauer eine größere Bandbreite besitzt und somit in einem größeren Bereich Spins resonant anregt. Trotz Reduzierung der eingestellten Schichtdicke von 20 mm auf 10 mm ist die angeregte Schicht beim neuen Puls etwa 77 % breiter als beim alten Puls mit einer Schichtdicke von 20 mm. Um eine weitgehende Übereinstimmung der Dicke der angeregten Schichten mit den früheren Messungen zu erreichen, müsste daher die Schichtdicke für den neuen Puls auf 6 mm eingestellt werden.

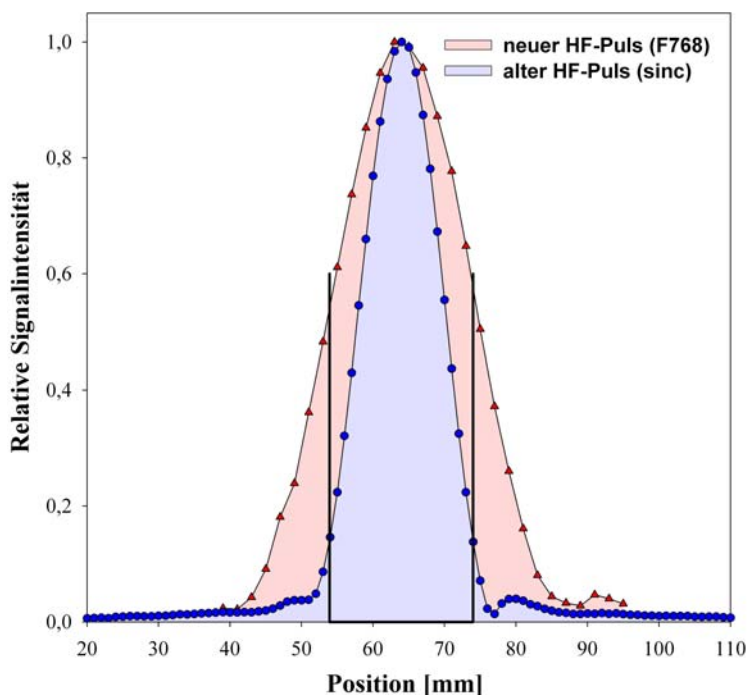


Abbildung 62: Schichtprofil des alten und des neuen Anregungspulses gemessen an Glaszellen gefüllt mit hyperpolarisiertem  $^3\text{He}$ -Gas. Zum besseren Vergleich sind nur die relativen Signalintensitäten bezogen auf den Maximalwert aufgetragen. Für den alten Anregungspuls wurde eine Schichtdicke von 20 mm eingestellt (dargestellt durch die beiden vertikalen schwarzen Linien). Dies entspricht einer vollen Breite bei der Hälfte der maximalen Signalintensität (Full Width at Half Maximum, FWHM) von etwa 13 mm. Für den neuen Anregungspuls wurde eine Schichtdicke von 10 mm eingetragen. Die volle Breite bei halber Höhe entspricht hier etwa 22 mm.

Außerdem wurde auch der Anregungswinkel  $\alpha$  der beiden Pulse verglichen. Messungen an einer Zelle mit hyperpolarisiertem  $^3\text{He}$ -Gas ergaben für den alten Puls bei einer Sender-Amplitude von 2 V einen Winkel von  $\alpha = 1,16^\circ$  (siehe Abbildung 63).

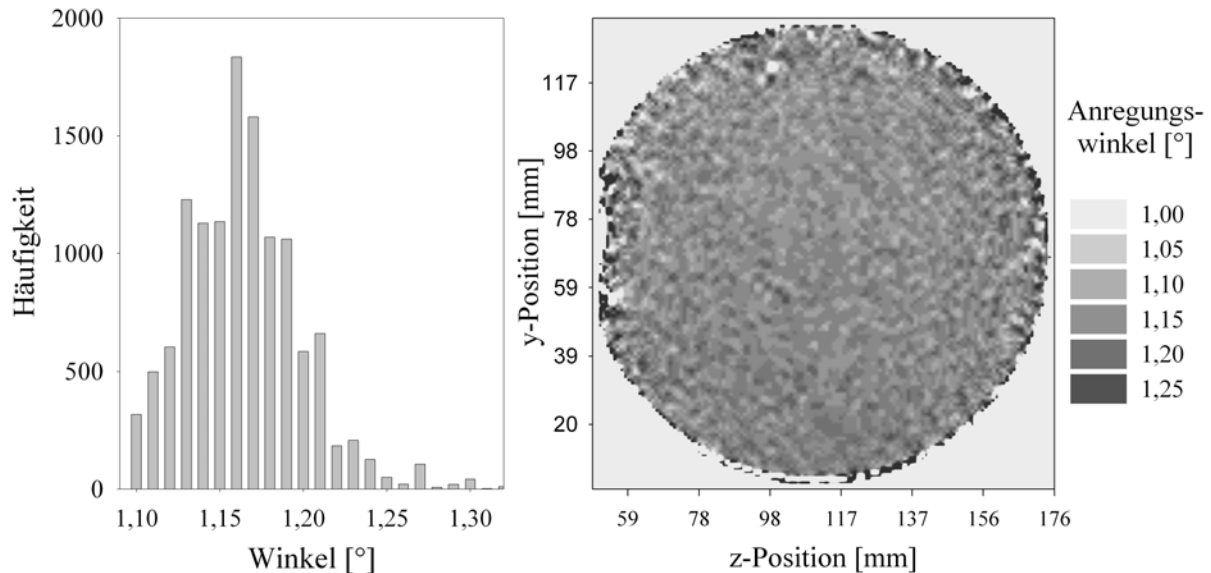


Abbildung 63: Verteilung des Anregungswinkels bei einer Messung mit dem alten sincförmigen Anregungspuls an einer Glaszelle. Bei einer Amplitude des Anregungspulses von 2 V betrug der Anregungswinkel im Mittel  $1,16^\circ$ . Der Anregungswinkel wurde aus dem Signalverlust über 22 Bilder errechnet [Markstaller 2000] (Matrix  $128 \times 128$ , Größe des Messfeldes  $250 \times 250 \text{ mm}^2$ ).

Der neue Puls zeigte bei einer Spannung von 8 V einen Winkel von  $\alpha = 1,54^\circ$  (siehe Abbildung 64).

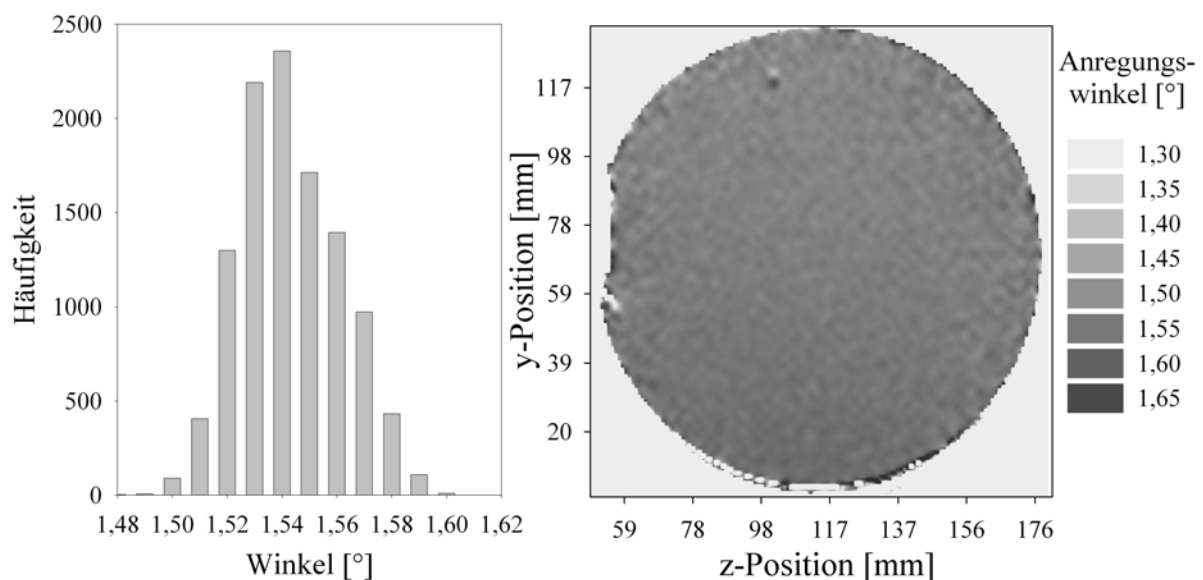


Abbildung 64: Verteilung des Anregungswinkels bei einer Messung mit dem neuen gaußförmigen Anregungspuls an einer Glaszelle. Bei einer Amplitude des Anregungspulses von 8 V betrug der Anregungswinkel im Mittel  $1,54^\circ$ . Der Anregungswinkel wurde aus dem Signalverlust über 20 Bilder errechnet [Markstaller 2000] (Matrix  $128 \times 128$ , Größe des Messfeldes  $250 \times 250 \text{ mm}^2$ ).

Umgerechnet auf dieselbe Sender-Amplitude bedeutet dies, dass der neue Anregungspuls nur zu einem Drittel des Anregungswinkels des alten Pulses führt. Um also den gleichen Anregungswinkel mit dem neuen Anregungspuls zu erreichen, muss die Sender-Amplitude verdreifacht werden.

Alle oben angesprochenen Veränderungen sind in Abbildung 65 grafisch dargestellt. Sie führen insgesamt zu einer Verkürzung der Echozeit um 3346  $\mu\text{s}$ . Diese verringert sich damit von 10,67 ms auf 7,33 ms. Diese Verkürzung führt bei einer  $T_2^*$ -Zeit in der Lunge von 9,4 ms [Chen 1999b] theoretisch zu einer Zunahme der relativen Signalintensität um 42 %.

In der neuen Sequenz wurde außerdem anstelle der drei Referenzbilder nur noch ein Referenzbild am Ende aufgenommen (siehe Tabelle 29), da sich gezeigt hat, dass die drei Referenzbilder aus der in Kapitel 7.2 vorgestellten Sequenz keine deutlichen Signalunterschiede aufwiesen.

Tabelle 29: Die Reihenfolge der Bilder sowie die Amplituden der Gradienten zur Diffusionswichtung bei der optimierten Tensor-Mess-Sequenz.

Bild	Beschreibung	Amplitude des Gradienten zur Diffusionswichtung [mT/m]		
		Schichtselektionsrichtung	Phasenkodierrichtung	Frequenzkodierrichtung
#1	Diff 1		12	
#2	Diff 2			12
#3	Diff 3	12		
#4	Diff 4		8,49	8,49
#5	Diff 5	8,49		8,49
#6	Diff 6	8,49	8,49	
#7	Ref			

Bei einer Repetitionszeit von  $T_R = 13,2$  ms können die sieben Bilder einer Messung bei einer Matrixgröße von 96x128 Bildpunkten mit einer Messdauer  $TA = 8,8$  s aufgenommen werden. Da gesunde Probanden meist in der Lage sind, eine halbe Minute den Atem anzuhalten, besteht die Möglichkeit, die Messung mit 2 oder sogar 3 Akquisitionen (vergleiche Kapitel 5.10) innerhalb von 27 s durchzuführen.



Eine weitere Verkürzung der Messzeit wäre möglich, indem der Spoilergradient am Ende der Sequenz in Schichtselektionsrichtung weggelassen werden würde. Der rephasierende Anteil des Phasenkodiergradienten könnte dann gleichzeitig zum Auslesegradienten geschaltet werden. Damit wäre ein Zeitersparnis um ca. 1,3 ms pro Phasenkodierschritt möglich. Es zeigte sich jedoch, dass das Weglassen des Spoilergradienten bei Aufnahmen der menschlichen Lunge zu einem vertikalen Artefakt in der Bildmitte führt. Da sich die beiden Lungen aber in der Regel links und rechts von der Mitte befinden, sollte dies keine Rolle spielen. Es müsste aber überprüft werden, ob es nicht auch zu Artefakten außerhalb der Bildmitte im Bereich des Lungengewebes kommt. Dies könnte mit dem in Kapitel 7.3 vorgestellten Kapillarphantom getestet werden. Diese Überprüfung konnte aus Zeitgründen im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr durchgeführt werden. Der Spoilergradient wurde daher in der Sequenz gelassen und auch auf eine Verschiebung parallel zum Auslesegradienten wurde verzichtet.

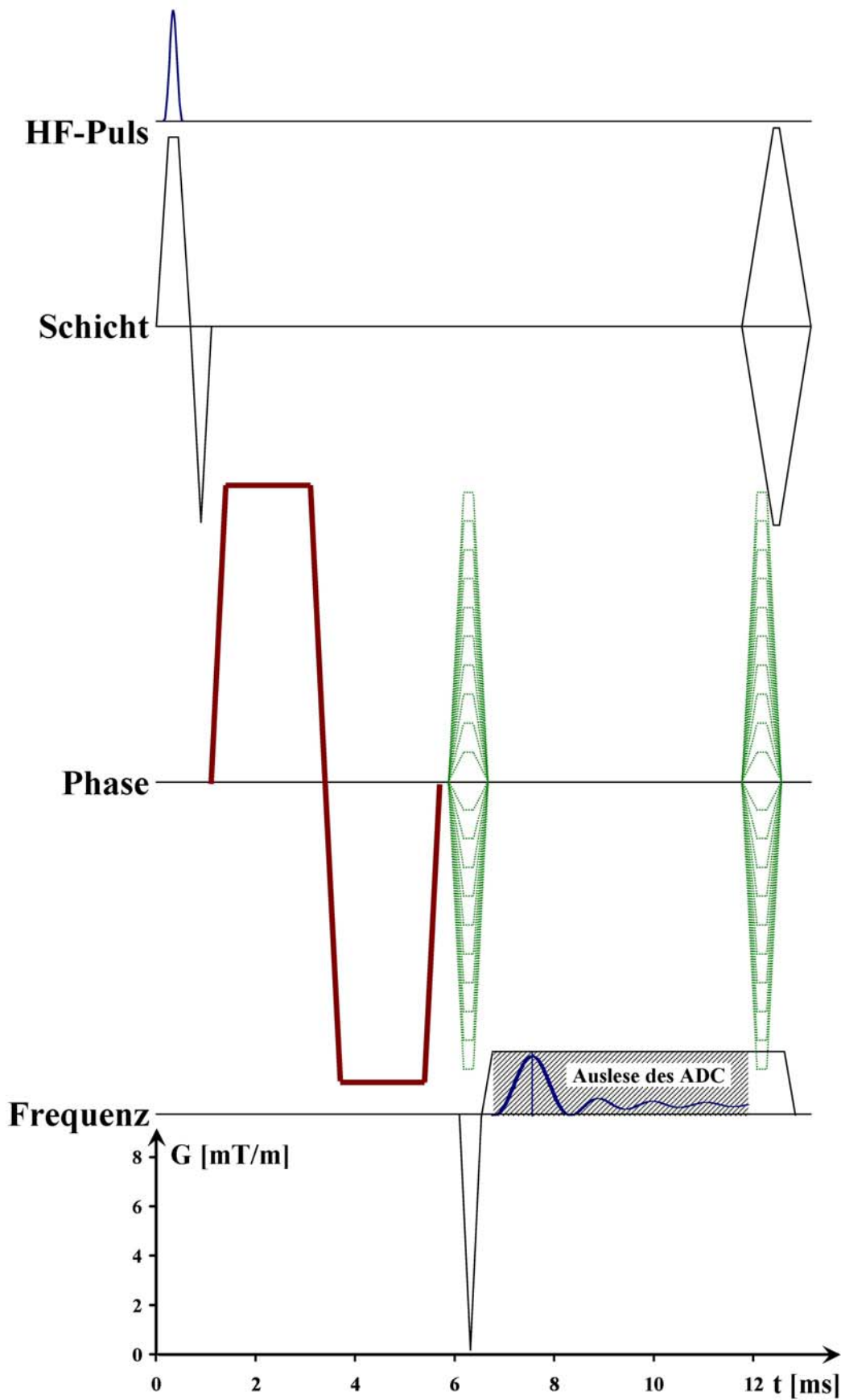


Abbildung 65: Sequenzschema der optimierten Diffusionstensor-Mess-Sequenz (vergleiche Abbildung 12).

## 7.6 Messung des Diffusionstensors an Probanden und Patienten

Die Möglichkeiten, die sich durch die Bestimmung des Diffusionstensors bieten, wurden in einer erstmals durchgeführten Messreihe an Probanden und Patienten untersucht. Es wird angenommen, dass die Diffusion in den zerstörten Lungenregionen bei Emphysem-Patienten eine geringere Anisotropie aufweist, als in einer gesunden Lunge.

Um die Unterschiede bei der Tensor-Bildgebung zwischen gesunden und kranken Lungen zu untersuchen, wurden Messungen an 2 lungengesunden Probanden und an zwei Patienten durchgeführt (siehe Tabelle 30). Ein Patient war an Mukoviszidose (auch als zystische Fibrose bzw. cystic fibrosis, CF, bezeichnet) erkrankt, die zu einer Entzündung der Bronchialschleimhaut (chronische Bronchitis) und zu ausgeprägten Lungenemphysemen führte. Der andere Patient leidete an einem  $\alpha$ 1-Antitrypsin Mangel (Laurell-Eriksson-Syndrom). Dies führt zu panazinären Emphysemen (siehe Abbildung 6) in weiten Bereichen der Lunge.

Tabelle 30: Übersicht über die mit der Tensor-Mess-Sequenz untersuchten Personen und die Einstellungen sowie die Ergebnisse der Messungen.

Nr.	Untersuchungs-person	Beschreibung	mittleres $SNR_{Diff}$	mittleres $SNR_{Ref}$	Helium-Menge [ml]	Größe des Messfeldes [mm <sup>2</sup> ]
1	Proband 1	Männlich, 24 Jahre, 75 kg	8,1	14,3	400*	300x400
2	Proband 2	Männlich, 25 Jahre, 83 kg	15,5	25,2	600	300x400
3	CF-Patient	Männlich, 41 Jahre, 56 kg	19,8	44,7	550	263x350
4	Alpha1-Patient	Männlich, 54 Jahre, 87 kg	4,1	14,3	700 <sup>†</sup>	300x400

\* Bei dieser Messung betrug der Polarisationsgrad nur etwa 20 %.

<sup>†</sup> Der Patient konnte nicht die gesamte He-Menge einatmen.

In den Aufnahmen konnte trotz der Optimierung der MR-Sequenz kein hohes Signal-Rausch-Verhältnis gemessen werden. Grund dafür war, dass aufgrund der Änderung der rechtlichen Situation (siehe Kapitel 2.3.3) für die am Ende dieser Arbeit durchgeführte Messreihe das <sup>3</sup>He-Gas nur in dem – auf Basis des Spinaustauschs (siehe Kapitel 2.3.2) arbeitenden – Polarisator (IGI.9600.He Helium Polarizer, Ge Healthcare, Durham/North Carolina, USA) hyperpolarisiert werden konnte. Trotz einiger Versuche in einem Zeitraum von 6 Monaten vor den Messungen, die Leistungsfähigkeit des Polarisators zu erhöhen (z. B. Austausch und Optimierung des Lasers, Austausch der Polarisations-Zelle) konnte mit einem Polarisations-

grad von etwa 25 % nicht das Niveau erreicht werden wie mit dem Polarisator im Institut für Physik der auf Basis des metastabilen Austauschpumpens Polarisationsgrade bis zu 80 % erreicht. Dieses Gas konnte jedoch aus rechtlichen Gründen nicht mehr für die Untersuchung an Menschen eingesetzt werden (vergleiche Kapitel 2.3.3). Weiterer Nachteil des ersten Verfahrens ist, dass innerhalb von 24 Stunden nur etwa 1100 ml polarisiert werden können. Die Anzahl der an einem Messtermin durchführbaren Untersuchungen war daher auf 3 oder 4 begrenzt.

Um dennoch eine möglichst hohe Signalintensität zu erreichen, wurde bei jeder Untersuchungsperson für die Tensormessung die maximal zur Verfügung stehende  $^3\text{He}$ -Menge appliziert (siehe Tabelle 30). Die Bildmatrix betrug  $96 \times 128$ . Als Schichtdicke wurden 6 mm eingestellt, da die Untersuchung des Schichtprofils in Kapitel 7.5 gezeigt hat, dass dies zu einer Breite der angeregten Schicht von etwa 20 mm führt. In Abbildung 66 sind die Ergebnisse der ersten diffusionsgewichteten Aufnahmen der Tensormessung als ADC-Parameterbilder dargestellt.

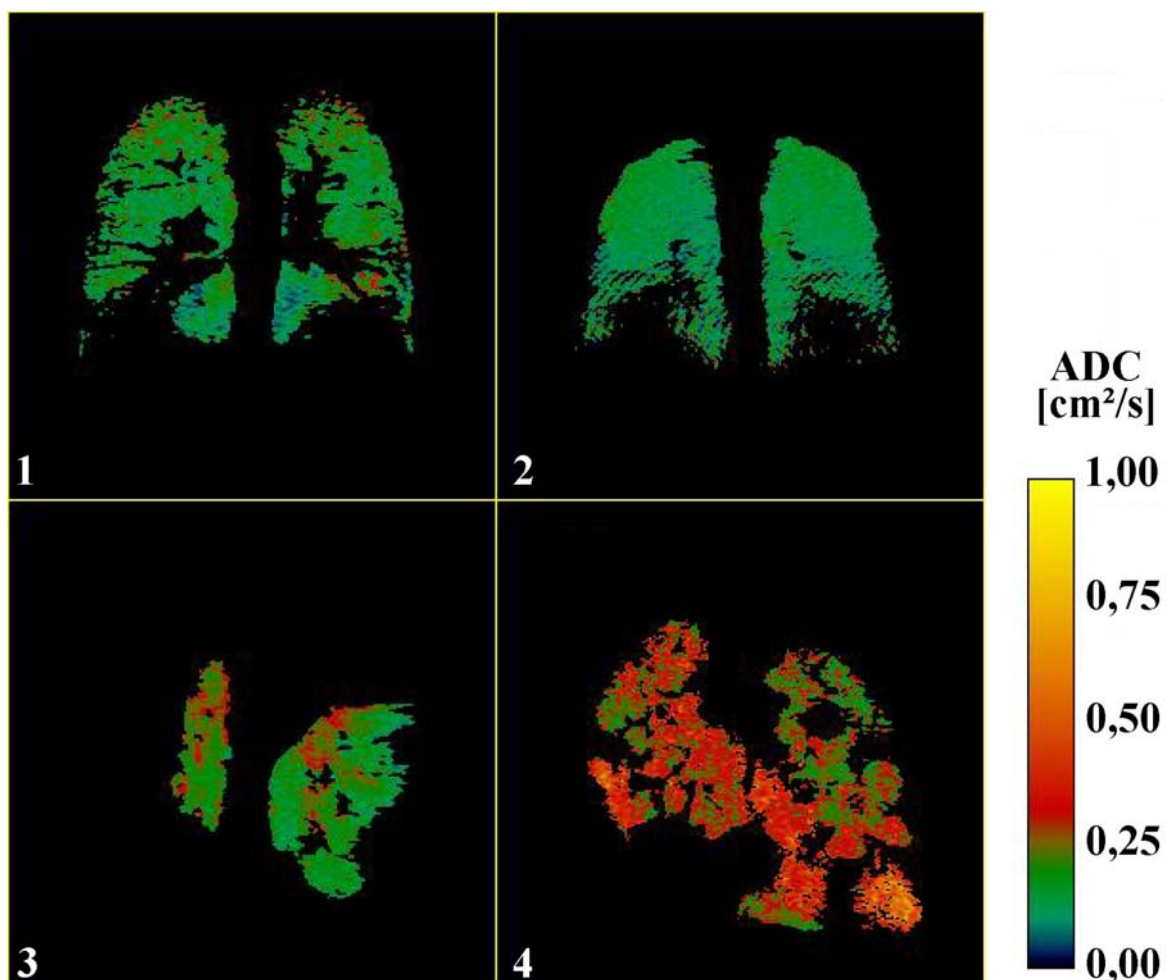


Abbildung 66: Übersicht über die bei den Untersuchungspersonen gemessenen ADC-Parameterbilder: (1) Proband 1, (2) Proband 2, (3) CF-Patient, (4) Alpha1-Patient. Einzelheiten zu den Messungen sind in Tabelle 30 aufgeführt.

Ein Vergleich der ADC-Werte dieser Aufnahmen findet sich in Abbildung 67. Der Median der ADC-Werte bei den beiden Probanden betrug  $0,159 \text{ cm}^2/\text{s}$  bzw.  $0,144 \text{ cm}^2/\text{s}$ , was gut mit anderen Messungen einer gesunden Lunge übereinstimmt (vergleiche Tabelle 23). Der ADC-Wert des CF-Patienten ist leicht erhöht ( $0,198 \text{ cm}^2/\text{s}$ ) und der Alpha1-Patient zeigt mit  $0,301 \text{ cm}^2/\text{s}$  einen deutlich größeren ADC-Wert als die beiden Probanden (siehe Tabelle 31).

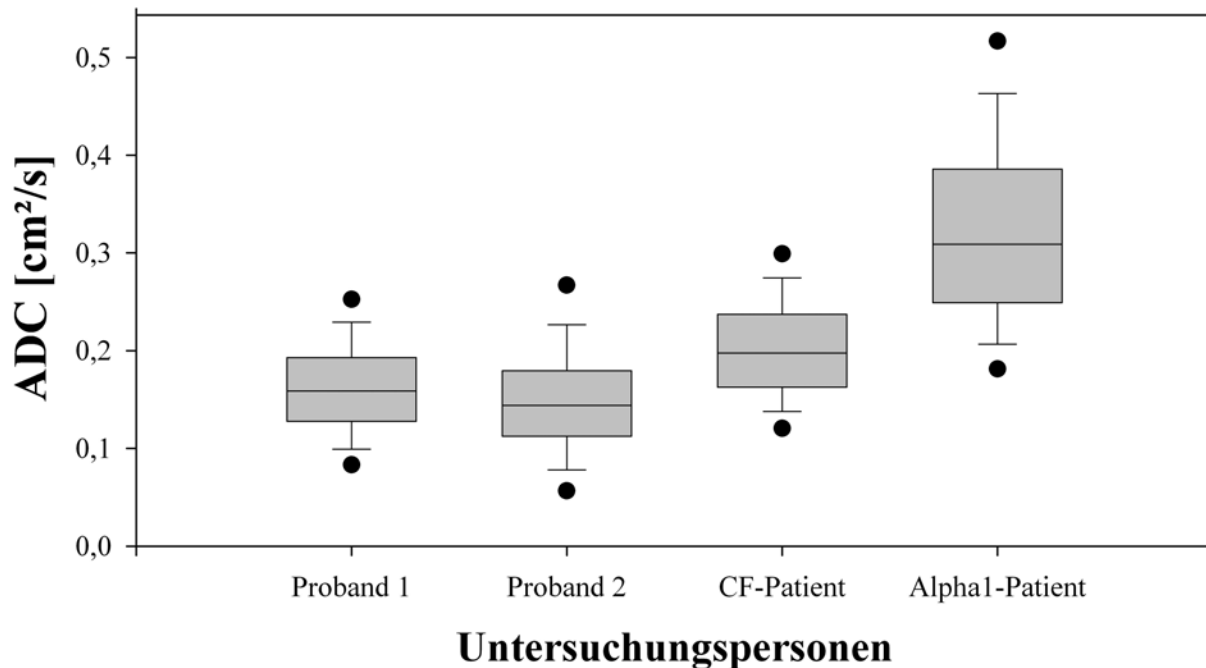


Abbildung 67: Vergleich der ADC-Werte der herkömmlichen Diffusions-Messung.

Die Verteilung der ADC-Werte in Abbildung 67 ähnelt der der Eigenwerte in Abbildung 68. Vergleicht man aber die Mediane aus Tabelle 31 so fällt auf, dass die Differenz bei den Patienten gegenüber den Probanden bei den Eigenwerten größer war als bei den ADC-Werten. Insbesondere der kleinste Eigenwert  $\lambda_3$  liegt bei dem CF-Patienten um 56,5 % höher als bei den Probanden und bei dem Alpha1-Patienten sogar um 147,5 %. Die Differenz bei den ADC-Werten fiel mit 30,5 % bzw. 104,0 % etwas geringer aus.

Vergleicht man den Wertebereich der Eigenwerte mit denen aus der Simulation dargestellt in Abbildung 39 so ist zu bemerken, dass 95 % der kleinsten Eigenwerte bei Probanden kleiner sind als  $0,15 \text{ cm}^2/\text{s}$ , der untere Grenzwert der Simulation. Auf der anderen Seite reicht bei den Patienten der maximale Wert für den größten Eigenwert mit  $0,60 \text{ cm}^2/\text{s}$  (95 %-Perzentile bei Alpha1-Patient) nicht an den oberen Grenzwert von  $0,80 \text{ cm}^2/\text{s}$  heran. Daher spiegelt der in Abbildung 39 dargestellte Wertebereich der Parameter nicht genau den Bereich bei realen Messdaten wider.

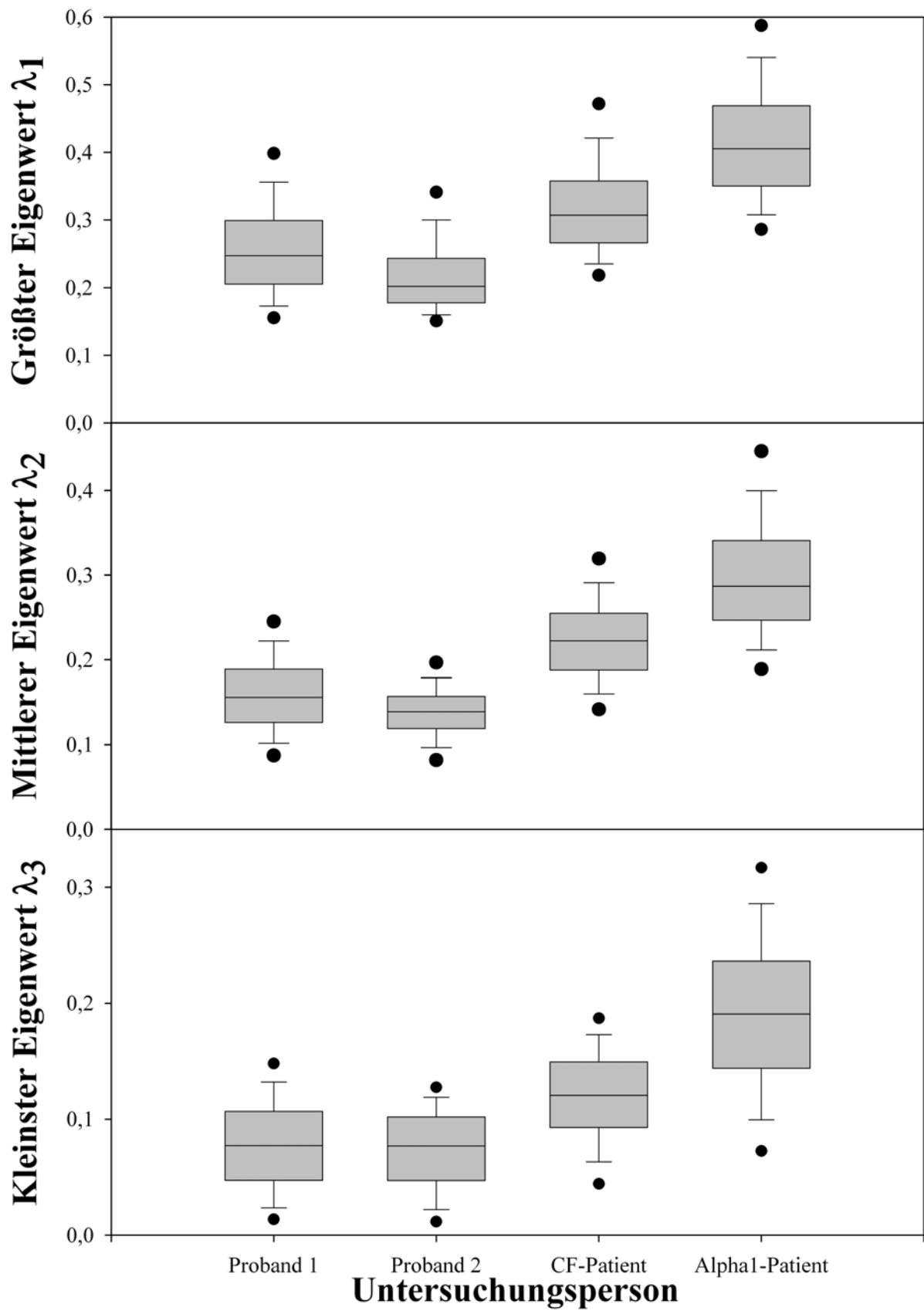


Abbildung 68: Verteilung der Eigenwerte bei der Tensormessung.

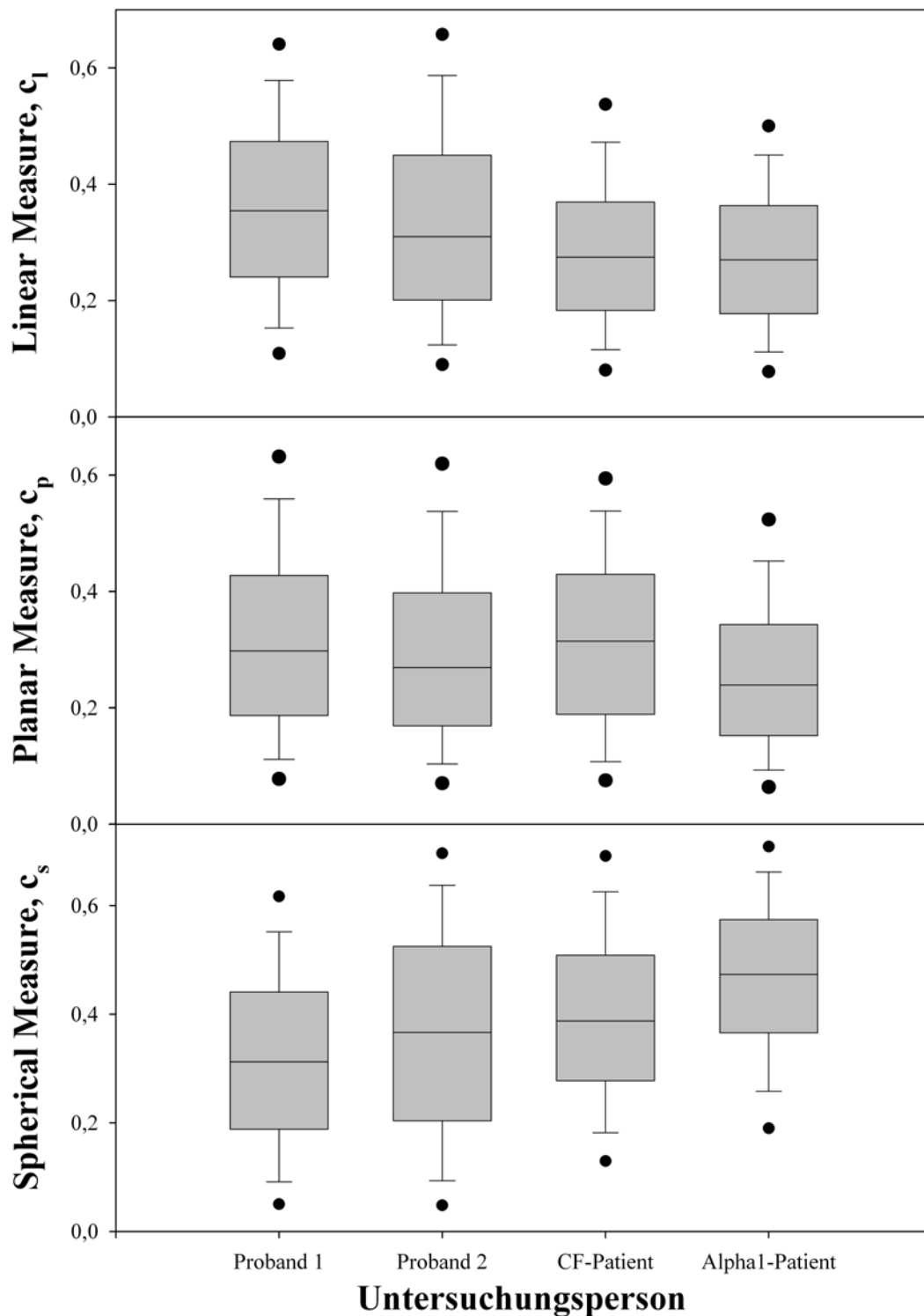


Abbildung 69: Verteilung der Parameter linear measure ( $c_l$ ), planar measure ( $c_p$ ) und spherical measure ( $c_s$ ).

Bei dem *linear measure*,  $c_l$ , zeigt sich ein leichter Trend hin zu kleineren Werten in einer kranken Lunge. Dieser Unterschied fällt jedoch mit etwa -18 % gering aus. Beim *planar measure*,  $c_p$ , lässt sich kein eindeutiger Trend erkennen. Das *spherical measure*,  $c_s$ , hingegen zeigt ebenfalls eine Tendenz zu geringerer Anisotropie bei den Emphysem-Patienten. Der

Median dieses Parameters nimmt um 14,2 % bzw. um 39,5 % zu. Zur Erinnerung: Bei isotroper Diffusion haben die Parameter einen Wert von  $c_l = 0$  und  $c_s = 1$ .

Dieser Trend findet sich auch in dem Parameter *anisotropy measure*,  $c_a$ , der gerade  $(1 - c_s)$  entspricht und damit bei isotroper Diffusion einen Wert von  $c_a = 0$  hat.

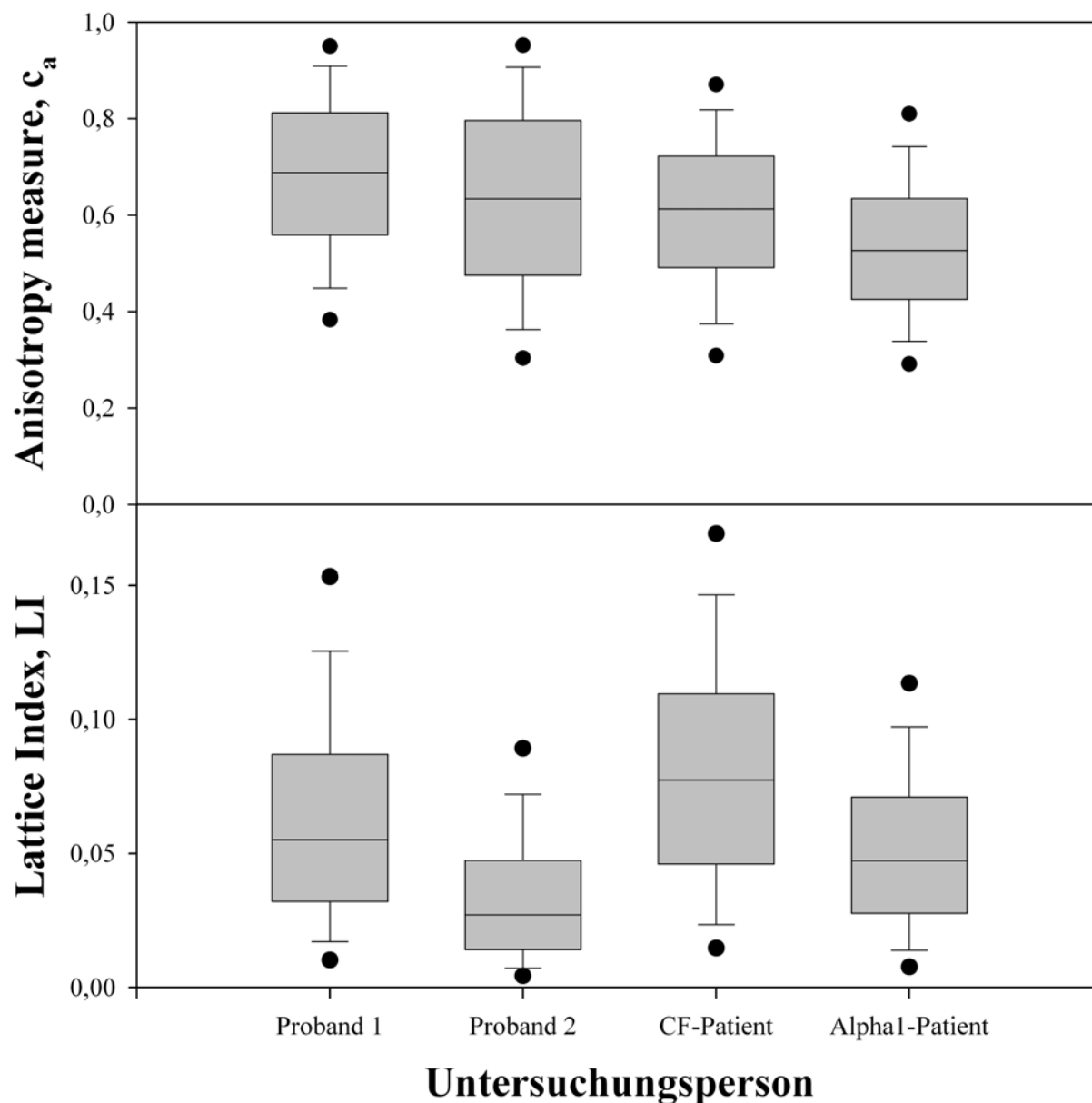


Abbildung 70: Verteilung der Parameter *anisotropy measure*,  $c_a$ , und *Lattice-Index*,  $LI$ .

Bei dem *Lattice-Index*,  $LI$ , ist kein Trend erkennbar. Die Werte bei gesunden und kranken unterscheiden sich nur geringfügig. Wie erwartet ist das in Kapitel 7.4 beschriebene robuste Verhalten gegenüber dem Rauschen in der Simulation nicht auf reale Messdaten übertragbar. Der geringe Wertebereich deutet darauf hin, dass die Eigenvektoren in benachbarten Bildpunkten in unterschiedliche Richtungen zeigen, was durch das Skalarprodukt zu einem kleinen Wert für  $LI$  führt.



Sowohl der Parameter  $A_{major}$  als auch  $A_{\sigma}$  zeigen eine Tendenz zu isotroper Diffusion bei Patienten. Der Unterschied beträgt -16,4 % bzw. -13,0 % bei dem CF-Patienten und etwa -27 % bei dem Alpha1-Patienten.

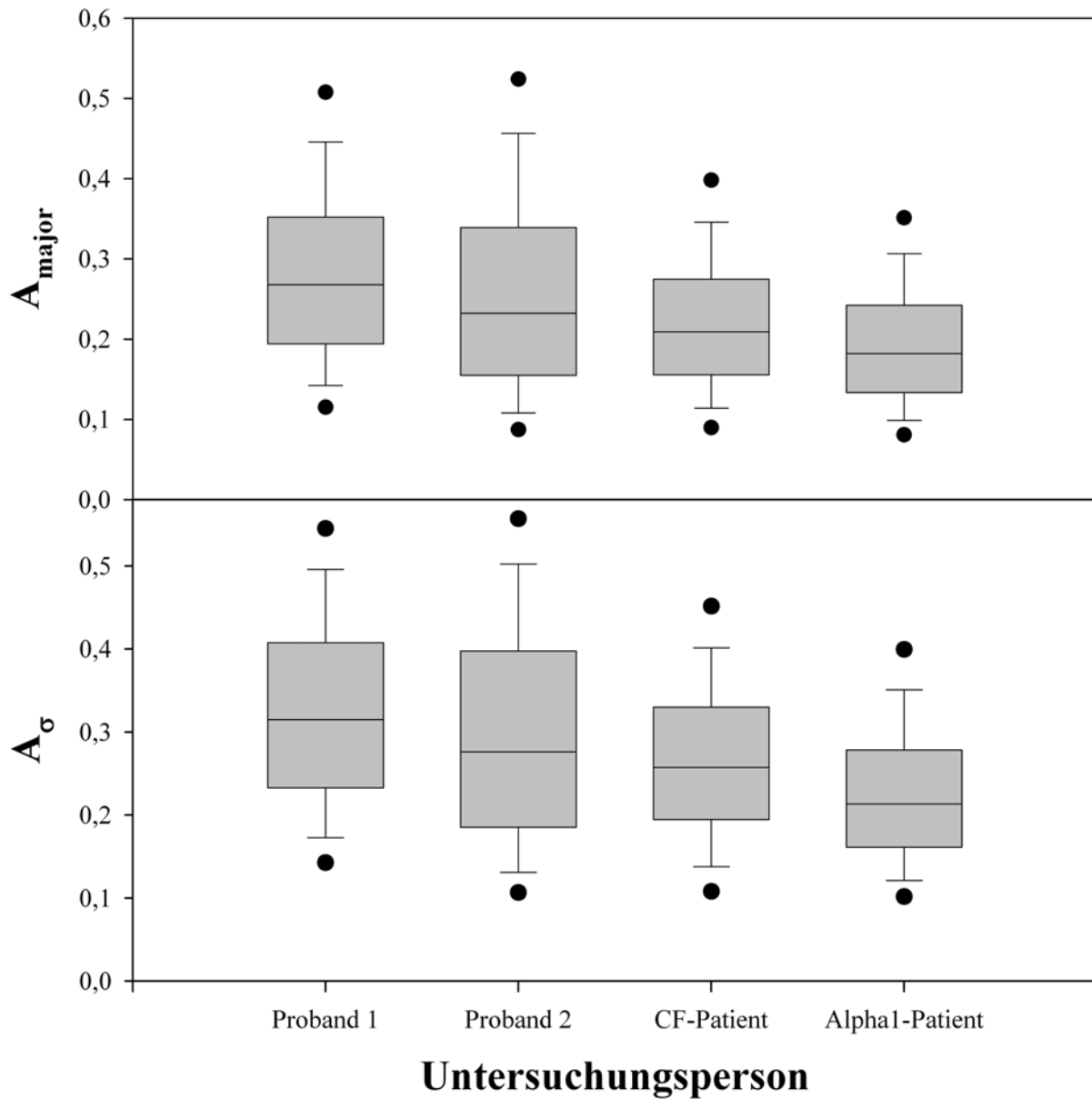


Abbildung 71: Verteilung der Parameter  $A_{major}$  und  $A_{\sigma}$ .

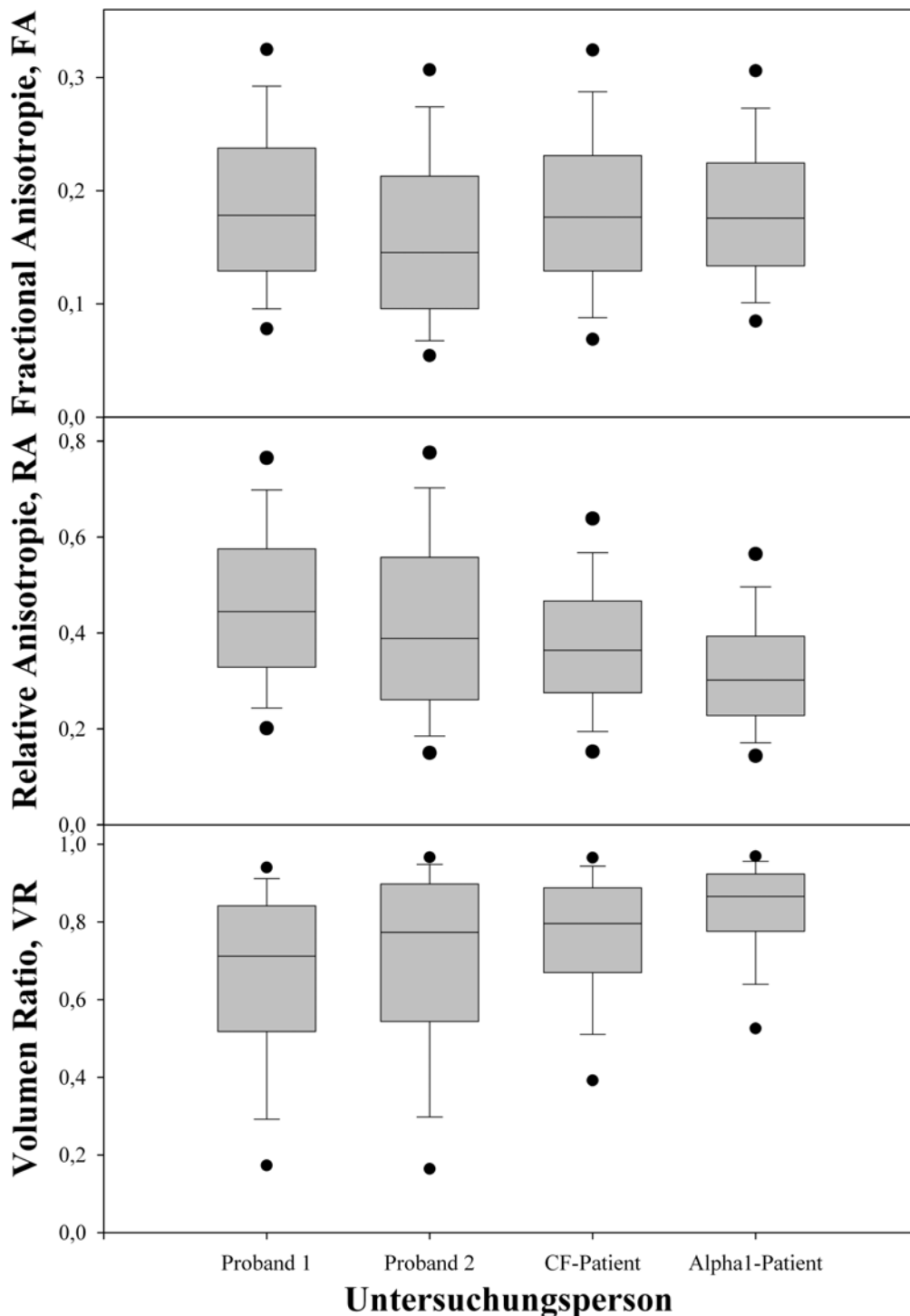


Abbildung 72: Verteilung der Parameter Fractional Anisotropy (FA), Relative Anisotropy (RA) und Volumen Ratio (VR).

Die fraktionale Anisotropie, **FA**, zeigt keinen eindeutigen Unterschied zwischen Probanden und Patienten. Hingegen ist bei der relativen Anisotropie, **RA**, die in den Simulationen in Abbildung 39 einen größeren Wertebereich abdeckte als der Parameter **FA**, ein Trend hin zu isotroper Diffusion bei Patienten zu erkennen. Ebenso bei dem Volumenverhältnis, **VR**. Hier fällt auf, dass bei Probanden die Werte dieses Parameters den ganzen möglichen Wertebereich abdecken: Proband 1 = [0,0013 - 0,997], Proband 2 = [0,0001 - 0,998]

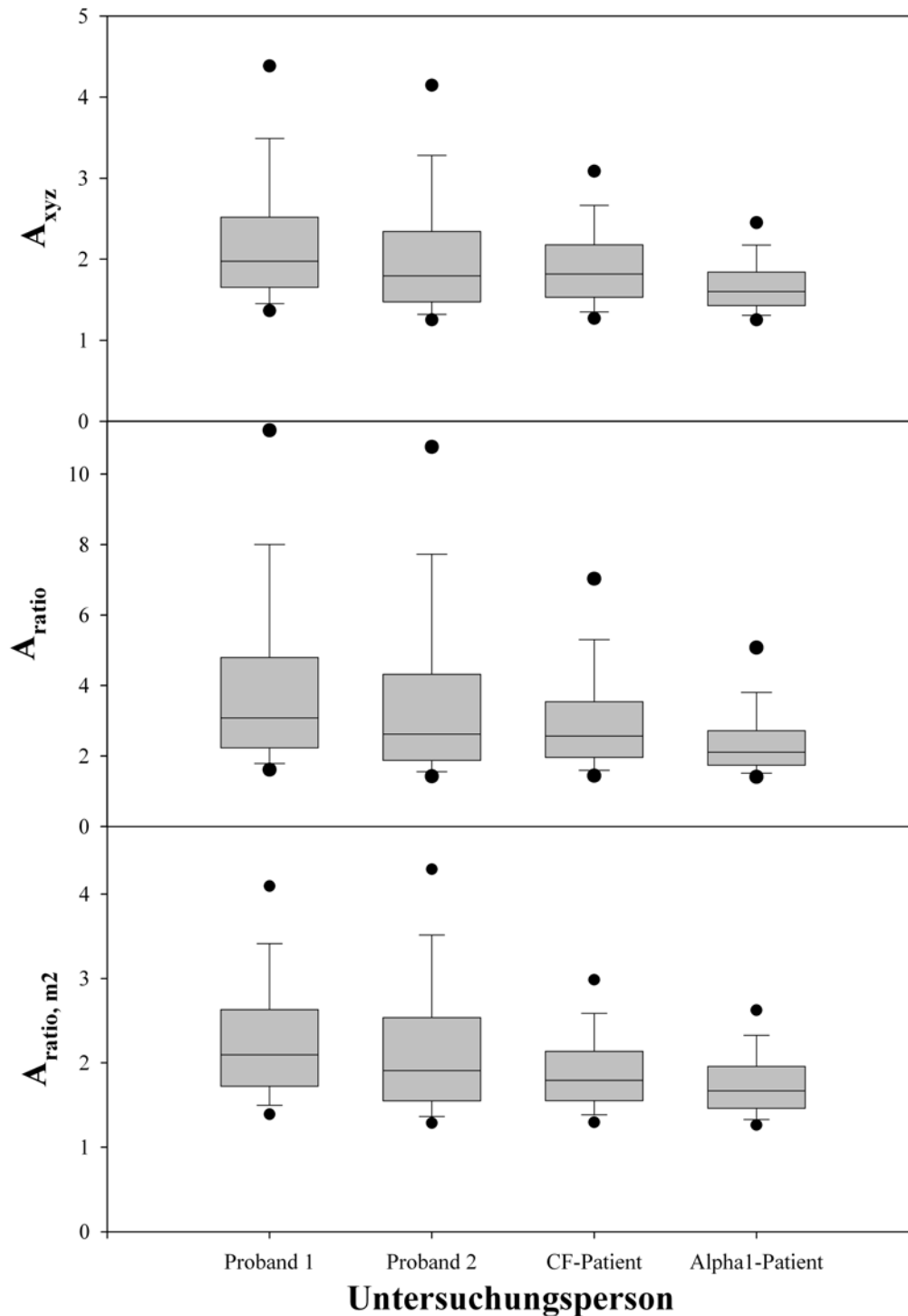


Abbildung 73: Verteilung der Parameter  $A_{xyz}$ ,  $A_{ratio}$  und  $A_{ratio, m2}$ .

Die Parameter  $A_{ratio}$ ,  $A_{ratio, m2}$  und  $A_{xyz}$  sind die einzigen im Rahmen dieser Arbeit betrachteten Parameter mit einem theoretisch unendlich großen Wertebereich. Die Maximalwerte liegen meist oberhalb von 15. Jedoch liegt die 95 %-Perzentile selten höher als 5. Auch wenn der Median von  $A_{ratio}$  und  $A_{ratio, m2}$  für die Patienten etwas näher am Wert 1 für isotrope Diffusion liegt, so ist ein eindeutiger Trend nicht zu kennen.

Tabelle 31: Übersicht über die Ergebnisse der Tensormessung. Es sind jeweils die Mediane der einzelnen Parameter sowie die Differenz gegenüber dem Mittelwert der Probanden-Messung  $\langle \mathbf{P}_{\text{Proband}} \rangle$  angegeben:  $(\mathbf{P}_{\text{Patient}} - \langle \mathbf{P}_{\text{Proband}} \rangle) / \langle \mathbf{P}_{\text{Proband}} \rangle$ . Der Parameter mit der größten Differenz zwischen Gesunden und Kranken ist der kleinste Eigenwert  $\lambda_3$ , der grau unterlegt dargestellt ist.

Parameter	Proband 1	Proband 2	CF-Patient		Alpha1-Patient	
	Median	Median	Median	Differenz	Median	Differenz
ADC-Wert [ $\text{cm}^2/\text{s}$ ]	0,1588	0,1441	0,1976	30,5 %	0,3090	104,0 %
$\lambda_1$ [ $\text{cm}^2/\text{s}$ ] (größter Eigenwert)	0,2474	0,2019	0,3073	36,8 %	0,4054	80,5 %
$\lambda_2$ [ $\text{cm}^2/\text{s}$ ] (mittlerer Eigenwert)	0,1560	0,1390	0,2222	50,6 %	0,2871	94,6 %
$\lambda_3$ [ $\text{cm}^2/\text{s}$ ] (kleinster Eigenwert)	0,0772	0,0769	0,1205	56,5 %	0,1906	147,5 %
$A_{xyz}$	1,9766	1,7941	1,8186	-3,5 %	1,6018	-15,0 %
$A_{ratio}$	3,0819	2,6244	2,5668	-10,0 %	2,1079	-26,1 %
$A_{ratio,m2}$	2,0970	1,9080	1,7929	-10,5 %	1,6678	-16,7 %
$A_{major}$	0,2678	0,2324	0,2091	-16,4 %	0,1821	-27,2 %
$A_{\sigma}$	0,3151	0,2762	0,2573	-13,0 %	0,2136	-27,8 %
$FA$ (Fractional Anisotropy)	0,1783	0,1456	0,1767	9,1 %	0,1758	8,6 %
$RA$ (Relative Anisotropy)	0,4448	0,3887	0,3639	-12,7 %	0,3020	-27,5 %
$VR$ (Volume Ratio)	0,7123	0,7735	0,7960	7,1 %	0,8656	16,5 %
$c_l$ (linear measure)	0,3542	0,3098	0,2746	-17,3 %	0,2700	-18,7 %
$c_p$ (planar measure)	0,2978	0,2690	0,3144	10,9 %	0,2392	-15,6 %
$c_s$ (spherical measure)	0,3124	0,3663	0,3874	14,2 %	0,4735	39,5 %
$c_a$ (anisotropy measure)	0,6876	0,6337	0,6126	-7,3 %	0,5265	-20,3 %
$LI$ (Lattice-Index)	0,0552	0,0271	0,0774	-88,2 %	0,0473	-15,1 %

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass für 9 der 13 betrachteten Parameter bei Probanden ein Medianwert gemessen wurde, der näher am Grenzwert für isotrope Diffusion lag als der Medianwert bei den beiden lungengesunden Probanden. Es sei allerdings bemerkt, dass die in dieser ersten Studie untersuchten Personen nicht gleich alt waren (siehe Tabelle 30) und dies einen Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte, da bekannt ist, dass der ADC-Wert mit dem Alter zunimmt [Altes 2004, Waters 2005].

Ferner zeigte sich, dass die Unterscheidung zwischen gesunder Lunge und kranker Lunge bei Betrachtung des kleinsten Eigenwertes  $\lambda_3$  deutlicher ausfiel als bei den herkömmlichen ADC-Messungen und auch deutlicher als bei allen anderen untersuchten Parametern. Jedoch könnte die Ursache hierfür darin begründet liegen, dass der Absolutwert von  $\lambda_3$  auch sehr klein ist, so dass Rauschen hier zu größeren prozentualen Schwankungen führen würde. Dies wird auch durch das Ergebnis der Simulationen in Kapitel 7.4 bestätigt. In Abbildung 46 und Abbildung 47 ist zu erkennen, dass um eine Abweichung von 90% der Bildpunkte um weniger als 10% zu erreichen im Fall von isotroper Diffusion ein Signal-Rausch-Verhältnis von 50 und im Fall von anisotroper Diffusion (mit einem kleinen Wert für  $\lambda_3$ ) ein Signal-Rausch-Verhältnis von 117 benötigt wird. Wenn zukünftige Messungen ein ausreichendes Signal-Rausch-Verhältnis erreichen, dann wäre dieser Parameter möglicherweise besser geeignet um eine erkrankte Lunge von einer gesunden unterscheiden zu können.

Durch die unbekannt verteilte Orientierung der Luftwege über die innerhalb eines Volumenelementes gemittelt wird, entsprechen die Eigenwerte nicht den Koeffizienten der maximal eingeschränkten Diffusion senkrecht zu den Luftwegen und der annähernd freien Diffusion entlang der Luftwege. Nimmt man jedoch dennoch an, dass  $\lambda_3$  der transversalen Diffusion entspricht und bestimmt daraus den Durchmesser der Luftwege nach [Yablonskiy 2002] (siehe Abbildung 13 in Kapitel 2.5.4) so erhält man für die Probanden aus  $\lambda_3 = 0,07 \text{ cm}^2/\text{s}$  einen Durchmesser von  $D_{\text{Luftweg}} = 0,70 \text{ mm}$  was in etwa mit der Dimension der Bronchiolen – den größten Typ der unteren Luftwegen – übereinstimmt ( $D_{\text{Bronchiole}} = 0,6 \text{ mm}$ , siehe Tabelle 1).

Für zukünftige Messungen muss versucht werden, eine deutlich höhere Signalintensität zu erreichen. Es ist zu hoffen, dass die rechtlichen Beschränkungen bei der Verwendung von  $^3\text{He}$  polarisiert am Institut für Physik möglichst bald aufgehoben werden und damit Messungen mit einem 3-fach höheren Polarisationsgrad durchgeführt werden können. Andernfalls müssten weitere Anstrengungen unternommen werden, um eine höhere Polarisation mit dem alternativ verwendeten Polarisator zu erreichen. Hierzu könnte die Verdampfungstemperatur

des Rubidiums, die zurzeit 158 °C beträgt vielleicht optimiert werden und die Justierung der beiden Laser überprüft werden.

Neuere MR-Geräte bieten die Möglichkeit stärkerer Magnetfeldgradienten mit schnelleren An- und Abstiegszeiten zu schalten. Dies würde zu einer weiteren Verkürzung der Echozeit führen, wie sie in Kapitel 7.5 bereits erreicht wurde. Damit ließe sich eine höhere Signalintensität insbesondere bei in-vivo Messungen erreichen, da hier die angeregte Magnetisierung mit einer  $T_2^*$ -Zeit von 9,4 ms [Chen 1999b] relaxiert. Schnellere Mess-Sequenzen würden auch die Möglichkeit bieten deutlich mehr als sechs diffusionsgewichtete Bilder während einer Atemanhaltephase aufzunehmen. So könnte eine Verteilung der Eigenwerte innerhalb eines Volumenelementes gemessen werden, mit der eine genauere Bestimmung des Durchmessers der Luftwege erreicht werden könnte.

Die Tensormessungen sollten an einer größeren Anzahl an Probanden und Patienten durchgeführt werden um die normalen Schwankungen der Parameter genauer bestimmen zu können. Diese Ergebnisse müssten dann mit den Ergebnissen der Wiederholbarkeit der eindimensionalen ADC-Messung [Morbach 2005] (siehe Kapitel 6) verglichen werden.

Wenn ein deutlich höheres Signal-Rausch-Verhältnis erreicht wurde, dann könnte in Zukunft die Technik zum Verfolgen von Nervenbahnen im Gehirn durch Messung des Diffusionstensors (Fibre Tracking) auch an der Lunge eingesetzt werden, um die Luftwege aufzufinden (Airway Tracking), obwohl deren Größe unterhalb der Größe eines Volumenelements liegt.

## 8 Zusammenfassung

Eine intakte Struktur des Lungengewebes ist Voraussetzung für die gleichmäßige Belüftung der Luftwege und den Gasaustausch mit dem Blut, die Hauptfunktion der Lunge. Die Beurteilung der Mikrostruktur des Lungenparenchyms ist daher von großer Bedeutung sowohl für die Diagnose als auch für die Überwachung von Therapieansätzen bei Patienten mit Erkrankungen der Lunge wie beispielsweise beim Emphysem oder der Fibrose. Durch den Einsatz von  $^3\text{He}$  – eines inerten Edelgasisotops – als Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie (MRT) steht ein neues bildgebendes Verfahren zur Untersuchung der Lungenfunktionen zur Verfügung welches, ohne die schädliche Wirkung von ionisierender Strahlung, auch für Langzeitstudien am Patienten eingesetzt werden kann.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es die Methode der diffusionsgewichteten  $^3\text{He}$ -MRT besser zu verstehen und diese weiterzuentwickeln.

Es wurde ein vereinfachtes Modell vorgestellt um den Begriff der Diffusion zu veranschaulichen und aus diesem wurde der Diffusionskoeffizienten  $D$  als ein Maß für die Stärke der Diffusion abgeleitet (Kapitel 2.5.1) wenn diese frei und nicht eingeschränkt ist. Inwieweit die Messung des eingeschränkten Diffusionskoeffizienten ( $ADC$ ) in der Lunge Rückschlüsse auf den Zustand der Mikrostruktur zulässt, wurde in Kapitel 2.5 dargelegt. Außerdem wurde hier (Kapitel 2.5.3) auch das Messprinzip der Diffusionsmessung in der MRT erläutert.

Die Eigenschaften des Rauschens in MR-Bildern sowie die Möglichkeit der quantitativen Korrektur zur Vermeidung systematische Fehler wurde in Kapitel 2.6 präsentiert. Dies wurde in Kapitel 3 aufgegriffen, um die Auswirkungen speziell auf die Diffusionsmessung zu untersuchen. Es wurde ein Verfahren zum Berechnen eines Schwellenwertes zur Rauschunterdrückung vorgestellt. Außerdem wurde eine Abschätzung der Auswirkung des Rauschens auf die Berechnung des ADC-Wertes anhand von simulierten Daten vorgenommen und diese Auswirkung sowie der Einfluss der Rauschkorrektur auch am Beispiel von realen Bilddaten untersucht.

In Kapitel 4 wurde das im Rahmen der vorliegenden Arbeit entwickelte Auswerteprogramm vorgestellt. Hier werden die Anforderungen an das Programm erläutert sowie die wichtigsten Funktionen erklärt.

Ein zentraler Punkt dieser Arbeit war es, systematisch Einflussfaktoren auf die ADC-Messung zu untersuchen, um so die Grundlage für eine Verbesserung der Diagnostischen Aussagekraft der  $^3\text{He}$ -MRT zu ermöglichen. Es wurden insgesamt 11 unterschiedliche Faktoren untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchung wurden in Kapitel 5 präsentiert.

In einer Tierversuchsreihe wurde festgestellt, dass residuale Luftströme etwa 1 s nach dem Ende der Inspiration keinen Einfluss auf die ADC-Messung haben. In der gleichen Versuchsreihe wurde auch der Einfluss des Herzschlags auf die ADC-Messung untersucht. Hier zeigte sich zwar, dass die Ergebnisse der Messungen einige Sekunden nach Eintritt des Herzstillstandes etwa 9 % oberhalb der Werte lagen, die am lebenden Tier gemessen wurden, jedoch könnte dieser Unterschied auf ein Erschlaffen der Bronchialmuskulatur und ein Absinken des Blutdrucks zurückgeführt werden.

Es wurden theoretische Überlegungen angestellt, inwiefern die Gaszusammensetzung innerhalb der Lunge und deren Änderung während einer Atemanhaltephase den ADC-Wert beeinflussen. Eine theoretische Abschätzung zeigte, dass die Veränderung der Konzentration von Sauerstoff und Kohlendioxid keinen Einfluss auf den ADC-Wert hat. Dies konnte im Experiment bestätigt werden.

Messungen an lungengesunden Probanden ergaben, dass eine Wiederholung der ADC-Messung in ungewöhnlich vielen Fällen zu einem niedrigeren Wert führt als die erste Messung. Der Unterschied ist mit im Mittel  $0,006 \text{ cm}^2/\text{s}$  sehr klein aber dennoch deutlich vorhanden. Eine Ursache hierfür konnte nicht gefunden werden. Die Liegezeit im Tomographen konnte durch eine Testmessung an einem Probanden als mögliche Ursachen nicht bestätigt werden. Bei Patienten mit Lungenerkrankungen konnte dieser Effekt nicht beobachtet werden. Grund dafür könnte die reduzierte Elastizität von erkrankten Lungen sein.

Als weiterer Einflussfaktor auf die ADC-Messung wurden die beiden am weitesten verbreiteten Gas-Applikationsmethoden untersucht: Die Verabreichung des  $^3\text{He}$  über eine atmungsgeussteuerte Applikator-Einheit und das direkte Einatmen aus einem Beutel. Es zeigte sich, dass der Unterschied im ADC-Wert zwischen diesen beiden Methoden geringer ist als die Variation, die aufgrund der Unmöglichkeit vollkommen gleich tiefer Einatmung verursacht wurde.



Anhand von theoretischen Überlegungen und durch Messungen an Glaszellen wurde gezeigt, dass die Gradienten zur Ortskodierung zwar einen Einfluss auf die Signalintensität der  $^3\text{He}$ -Bilder haben, nicht aber auf die ADC-Werte.

Die bekannte Abhängigkeit des ADC-Wertes von der Schichtposition in kranio-kaudaler Richtung wurde durch Auswertung von Probandenmessungen als signifikant bestätigt. Die Schicht 3 cm oberhalb der Carina führte zu einem höheren ADC-Wert als die Messung auf Höhe der Carina.

Durch Simulationsrechnungen konnte gezeigt werden, dass die durch den Anregungspuls hervorgerufene Abnahme der Polarisation und damit der Signalintensität (Kosinus-Verlust) bei einem Anregungswinkel von  $4^\circ$  die ADC-Messung um weniger als 1 % verfälscht. Im Falle der Tensor-Mess-Sequenz, bei der 6 diffusionsgewichtete Bilder aufgenommen werden, sollte der Anregungswinkel kleiner als  $3^\circ$  sein, um die gleiche Genauigkeit zu erreichen.

Mithilfe von Messungen an einer Glaszelle wurde bestätigt, dass eine Übersteuerung des Analog-Digital-Wandlers bei nur einzelnen Bildpunkten bereits zu einer Verminderung des ADC-Wertes führte. Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass bei ersten Anzeichen einer Verschmierung der Signalintensität im MR-Bild noch keine Beeinträchtigung des ADC-Wertes gemessen werden kann.

Eine einfache Rechnung sowie eine Messung an einer Glaszelle zeigten, dass die Mittelung über mehrere Akquisitionen keinen Einfluss auf die Bestimmung des ADC-Wertes hat.

Durch einen Vergleich der Signalintensitäten gemessen in der Lunge und in einem Beutel, konnte an zwei Probanden gezeigt werden, dass bis auf eine Abweichung von weniger als 20 % das inhalierte  $^3\text{He}$ -Gas vollständig in der MRT messbar ist.

An Glaskapillaren konnte der Einfluss der Dauer des Diffusionswichtungsgradienten untersucht werden und es wurde erstmals eine Übereinstimmung der in der MRT gemessenen eingeschränkten Diffusion mit einem theoretischen Modell festgestellt.

In Kapitel 6 werden die Ergebnisse der Untersuchung der Wiederholbarkeit, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit an sechs Probanden und an fünf Patienten sowie an zwei Glaszellen durchgeführt wurde, vorgestellt. Bei einer Regionen-basierten Analyse zeigte sich, dass die Variation des mittleren ADC-Wertes zwischen zwei Messungen am selben Subjekt im Bereich von 4 % bis 6 % in der Größenordnung liegt wie die Variation, die man erhält, wenn man die ausgewählte Region innerhalb derselben Messung um zwei Bildpunkte verschiebt. Die Inter-Observer Variabilität ist im Vergleich zur Wiederholbarkeit vernachlässigbar.

Die Analyse unterschiedlicher Parameter einer globalen Auswertung der ADC-Messungen ergab, dass diese teilweise mit weniger als 2 % Messfehler in-vivo gemessen werden können. Andere Parameter wie z. B. die Breite der Verteilung der ADC-Werte im Histogramm als Differenz zwischen der 75 %- und 25 %-Perzentile variierten hingegen um mehr als 10 %. Die Messungen an Glazellen ergaben in allen Fällen eine deutlich geringere Variation, was den Einfluss von physiologischen und anatomischen Effekten auf die Wiederholbarkeit bestätigt.

Ein signifikanter Unterschied der Wiederholbarkeit zwischen lungengesunden Probanden und Patienten konnte nur für die Standardabweichung des Histogramms und für die Verschiebung der Region innerhalb derselben Messung festgestellt werden. Letztere kann als ein Maß für die Homogenität der ADC-Parameterbilder angesehen werden. Durch den Unterschied wurde der visuelle Eindruck von homogeneren Parameterbildern bei Probanden bestätigt.

Eine ANOVA-Analyse ergab, dass die Hauptursache der Variation der ADC-Werte bei gesunden Probanden die Durchführung der Messung an unterschiedlichen Probanden ist (75 %-93 % Anteil an der Quadratsumme). Es zeigte sich hier auch, dass das Alter der Probanden den ADC-Wert deutlich beeinflusst. Eine ausführliche Untersuchung des Einflusses des Signal-Rausch-Verhältnisses auf die Wiederholbarkeit mithilfe von Simulationsrechnungen ergab, dass dies oberhalb eines Schwellenwertes keine Auswirkungen auf die Wiederholbarkeit der untersuchten Parameter hat.

In Kapitel 7 wird auf die Durchführung von Diffusionstensormessungen von  $^3\text{He}$  in der Lunge eingegangen, die im Rahmen dieser Arbeit erstmals realisiert wurde. Es wird das Messprinzip sowie der Auswerte-Algorithmus erklärt. Außerdem werden 13 verschiedene Parameter vorgestellt, die in der Diffusionsbildgebung am Gehirn zur Beschreibung des Diffusionstensors verwendet werden (Kapitel 7.2). Für typische Eigenwerte, wie sie bei der Diffusion von  $^3\text{He}$  auftreten können, wird der Verlauf dieser Parameter berechnet und ihr möglicher Wertebereich angegeben.

Das Messprinzip sowie die Auswertesoftware konnten mithilfe von Glaskapillaren, die im Durchmesser mit dem menschlichen Azinus übereinstimmen, validiert werden. Diese Messungen sind in Kapitel 7.3 beschrieben.

Mithilfe von umfangreichen Simulationen wurde in Kapitel 7.4 das Rauschverhalten der 13 verschiedenen Parameter zur Charakterisierung des Tensors untersucht. Aus diesen Simulationen lässt sich ableiten, dass folgende Parameter gegenüber verrauschten MR-Aufnahmen besonders unempfindlich sind:  $A_{xyz}$ , *Volume Ratio VR*,  $A_{major}$  und *Relative Anisotropy RA*.

Kapitel 7.5 stellt die Optimierung der bestehenden Diffusions-Mess-Sequenz vor, die in einer langfristigen klinischen Studie eingesetzt wurde und daher erst in einer späteren Phase dieser Arbeit ausgetauscht werden konnte. Die Optimierung wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit realisiert um ein höheres Signal-Rausch-Verhältnisses und eine Verkürzung der Messzeit zu erreichen. Die Echozeit konnte um 3,3 ms und die Repetitionszeit um 2.9 ms verkürzt werden.

Im letzten Abschnitt in Kapitel 7.6 werden die Ergebnisse von Tensormessungen an Probanden und an Patienten vorgestellt und miteinander verglichen. Hier zeigte sich, wie erwartet eine Tendenz zu isotroper Diffusion bei Patienten mit einem Lungenemphysem.

Zusammenfassend tragen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu einem besseren Verständnis der ADC-Messmethode bei. Die Untersuchung der Wiederholbarkeit der ADC-Messung hat es ermöglicht abzuschätzen, welcher Anteil an Schwankungen zwischen verschiedenen Messungen nur zufällig ist. Außerdem konnte gezeigt werden welche Parameter sich aufgrund ihrer geringen Variation besser zur Beschreibung der ADC-Messung eignen und bei welchen Parametern mit großen Schwankungen zu rechnen ist.

Mit Einführung der Diffusionstensor-messung wurde die bestehende diffusionsgewichtete Bildgebung weiterentwickelt. Es ist weltweit erstmals gelungen die eingeschränkte Diffusion mittels der Tensorbildung unabhängig von der Orientierung der Luftwege vollständig zu beschreiben. Zukünftige Untersuchungen im Rahmen größerer klinischer Studien werden zeigen, ob die Diffusionstensor-messung hilft, Erkrankungen des Lungengewebes früher und genauer feststellen zu können, als mithilfe der bisherigen Bestimmung des skalaren Diffusionskoeffizienten.

## 9 Ausblick

In diesem Abschnitt sollen einige Möglichkeiten vorgestellt werden, mit denen die diffusionsgewichtete MR-Bildgebung mit hyperpolarisiertem  $^3\text{He}$ -Gas zukünftig verbessert oder an spezielle Fragestellungen angepasst werden kann. Ferner werden einige Fragestellungen zu einem besseren Verständnis der Diffusionsmessung in der Lunge vorgestellt, die bisher unbeantwortet blieben.

Die Messungen mit einem Kapillarphantom, wie sie in Kapitel 7.3 vorgestellt wurden, sollten weiterverfolgt werden. In Zukunft werden die Diffusionsmessungen an diesem Institut auch an anderen MR-Geräten durchgeführt. Hierfür müssen zum Teil neue Sende- und Empfänger- spulen konstruiert werden und es müssen neue Mess-Sequenzen programmiert werden. Um die Ergebnisse der Messungen unter diesen veränderten Bedingungen mit den bisher durchgeführten Untersuchungen vergleichen zu können, empfiehlt es sich, diese zunächst an einer exakt definierten Geometrie durchzuführen, wie sie bei einem Glaskapillarphantom gegeben sind.

Ein langfristiges Ziel der Diffusionsmessmethode ist es, mit ihrer Hilfe die Größe der Luftwege mit einem Durchmesser im Bereich von 0,2 mm bis 0,6 mm absolut bestimmen zu können. Dies könnte möglicherweise durch eine Messung mit einer Vielzahl ( $n > 64$ ) verschieden langer Diffusionszeiten erreicht werden, in dem die unterschiedliche Diffusions-einschränkung hier genau quantifiziert wird. Um dies während einer Atemanhaltephase zu ermöglichen, könnte man die Ortsauflösung in Phasenkodierrichtung aufgeben und die Messung zunächst nur in zwei Dimensionen durchführen.

Eine Methode, die auf die Ortsauflösung ganz verzichtet und mithilfe einer spektroskopischen Sequenz eine große Anzahl an verschiedenen Diffusionswichtungen (150 b-Werte zwischen  $0,0 \text{ s/cm}^2$  und  $54 \text{ s/cm}^2$ ) in kurzer Zeit (Messzeit 6,25 s) misst, wurde von Shanbhag et al. vorgestellt [Shanbhag 2005]. Wenn man eine solche Messmethode entwickelt hat, könnte diese an einem Bündel aus Kapillaren mit zwei oder mehreren verschiedenen Innendurchmes- sern getestet und validiert werden.

Ein wichtiger Punkt, der bisher kaum untersucht wurde, sind die Feldverhältnisse in der Lunge. Wie wirken sich die intrapulmonalen Feldgradienten auf das MR-Signal des  $^3\text{He}$ -Gases aus? Um dies zu untersuchen, könnte man Messung bei einer sehr hohen Ortsauflösung (Vergleichbar mit den Größenordnungen der Luftwege) mithilfe einer kleinen Oberflächen-Spule durchführen, die bei einer Messung am Tier direkt auf die Lunge platziert wird. So könnte man eine Signalminderung als Folge von Feldgradienten direkt messen.

Bisher wurden bei der diffusionsgewichteten  $^3\text{He}$ -MRT nur kleine Anregungswinkel verwendet, damit die Verfälschung des ADC-Wertes durch den als Kosinus-Verlust bezeichneten Effekt klein gehalten werden kann. Dadurch wird jedoch ein Grossteil der zur Verfügung stehenden Polarisation nicht genutzt. Es wäre daher eine deutliche Steigerung des Signal-Rausch-Verhältnisses möglich, wenn man eine größere Amplitude des Anregungspulses verwenden und den systematischen Fehler aufgrund des Kosinus-Verlusts korrigieren könnte. Es ist vorstellbar, dass man diesen Effekt mithilfe der komplexen Rohdaten korrigieren kann. Dazu müsste man bei der Aufnahme mehrerer Bilder als erstes und letztes Bild jeweils eine Referenzmessung durchführen. Aus der Abnahme der Signalintensität pro Phasenkodierschritt zwischen diesen beiden Messungen ließe sich die Abnahme der Polarisation durch die Anregungspulse berechnen und für alle dazwischen gemessenen Bilder korrigieren. Die gewöhnlich betrachteten Magnitudenbilder müssten dann aus den korrigierten Rohdaten berechnet selbst werden, was im Rahmen dieser Arbeit nicht erfolgreich gelungen ist.

$^3\text{He}$ -Gas hat einen für medizinische Anwendungen vergleichsweise großen Diffusionskoeffizienten. Dies führt dazu, dass die Diffusion bei einer Dauer des Diffusionswichtungsgradienten von 4,6 ms nicht nur in den Alveolen sondern in fast alle Luftwegen eingeschränkt ist (Diffusionslänge nach Gleichung 31:  $\langle l \rangle \approx 1,5 \text{ mm}$ ). Möchte man dies verhindern, um nur den Diffusionsbeitrag der Alveolen untersuchen zu können, besteht die Möglichkeit, das  $^3\text{He}$ -Gas mit anderen Puffergasen als mit Luft zu mischen und so die Diffusionseigenschaften zu beeinflussen (z. B. mit  $^4\text{He}$  oder  $\text{SF}_6$ ). Dies wurde von Acosta et al. untersucht [Acosta].

Zur Untersuchung der Lungenfunktionen und -physiologie sind Gase wie Sauerstoff oder Kohlendioxid, die an der Atmung beteiligt sind, besser geeignet als  $^3\text{He}$ , dessen physikalische Eigenschaften (wie z. B. Viskosität, Dichte und Diffusion) und auch physiologische Eigenschaften (Transmembraner Übergang zwischen Blut und Luftraum) sich sehr von denen der Atemgase unterscheiden. Andererseits sind Isotope mit einem magnetischen Moment wie  $^{17}\text{O}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$  oder  $^{13}\text{C}$  sehr teuer und ihr Einsatz als Kontrastmittelgas für die MR-Bildgebung ist mit vielen Schwierigkeiten verbunden. Langfristig wird die Bildgebung mit diesen Gasen das

Ziel sein wenn nicht durch direkte Überprüfung festgestellt werden kann, dass Messungen mit  $^3\text{He}$ ,  $^{129}\text{Xe}$  oder mit fluorinierten Gasen die gleichen Ergebnisse liefern.

Für die Untersuchung der Mikrostruktur mithilfe der Messung der Diffusion sollte hingegen ein Testgas verwendet werden, das an der Atmung nicht beteiligt ist. Andernfalls könnten physiologische Effekte wie z. B. das Phänomen des Diffusions-Screenings [Weibel 2005] die Diffusionsmessung beeinflussen.

# Literaturverzeichnis

- 1: [Acosta] Acosta, R.H., Blümler, P., Agulles-Pedros, L., Morbach, A.E., Schmiedeskamp, J., Herweling, A., Wolf, U., Scholz, A., Schreiber, W.G., Heil, W., Thelen, M., and Spiess, H.W., *Controlling the Diffusion of  $^3\text{He}$  by Buffer Gases as a Structural Contrast Agent in Lung MRI*. Communication for Journal Magnetic Resonance Imaging. **submitted**.
- 2: [Aidam 1997] Aidam, E., Ebert, M., Großmann, T., Heil, W., Otten, E.W., Rohe, D., and Surkau, R., *Magneteinrichtung für Transport und Aufbewahrung kernspinpolarisierter Gase und Verfahren zur Entnahme dieser Gase.*, 1997. Patent DE 197 42 548, Germany.
- 3: [Albert 1994] Albert, M.S., Cates, G.D., Driehuys, B., Happer, W., Saam, B., Springer, C.S., Jr., and Wishnia, A., *Biological magnetic resonance imaging using laser-polarized  $^{129}\text{Xe}$* . Nature, 1994. **370**(6486): p. 199-201.
- 4: [Albert 1996] Albert, M.S., Tseng, C.H., Williamson, D., Oteiza, E.R., Walsworth, R.L., Kraft, B., Kacher, D., Holman, B.L., and Jolesz, F.A., *Hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  MR imaging of the oral cavity*. J Magn Reson B, 1996. **111**(2): p. 204-7.
- 5: [Altes 2004] Altes, T.A., Mugler, J.P., 3rd, Mata, J., Benjamin-Watkins, J., Herlihy, S.R., de Lange, E.E., and Brookeman, J.R., *Assessment of Lung Development using Hyperpolarized Helium-3 Diffusion MR Imaging*. in Proceedings of the 12th Annual Meeting of ISMRM. 2004. Kyoto/Japan.
- 6: [Arneth 1996] Arneth, F., *PARGEN User's Guide; Functional Description and Operating Instructions*. (5). 1996, Erlangen: Siemens AG B Med. 130 Seiten.
- 7: [Bachert 1996] Bachert, P., Schad, L.R., Bock, M., Knopp, M.V., Ebert, M., Grossmann, T., Heil, W., Hofmann, D., Surkau, R., and Otten, E.W., *Nuclear magnetic resonance imaging of airways in humans with use of hyperpolarized  $^3\text{He}$* . Magn Reson Med, 1996. **36**(2): p. 192-6.
- 8: [Barbé 1974] Barbé, R., Leduc, M., and Laloë, F., *Résonance Magnétique en Champ de Radiofréquence Inhomogène 2e partie: Vérifications expérimentales; mesure du coefficient de self-diffusion de  $^3\text{He}$* . Journal de Physique, 1974. **35**: p. 935-951.
- 9: [Barnes 2000] Barnes, P.J., *Chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med, 2000. **343**(4): p. 269-80.
- 10: [Basser 1994a] Basser, P.J., Mattiello, J., and LeBihan, D., *Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo*. J Magn Reson B, 1994a. **103**(3): p. 247-54.
- 11: [Basser 1994b] Basser, P.J., Mattiello, J., and LeBihan, D., *MR diffusion tensor spectroscopy and imaging*. Biophys J, 1994b. **66**(1): p. 259-67.
- 12: [Basser 1996] Basser, P.J. and Pierpaoli, C., *Microstructural and physiological features*

- of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. J Magn Reson B, 1996. **111**(3): p. 209-19.*
- 13: [Basser 2002] Basser, P.J. and Jones, D.K., *Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis - a technical review. NMR Biomed, 2002. **15**(7-8): p. 456-67.*
  - 14: [Bernstein 2004] Bernstein, M.A., King, K.F., and Zhou, X.J., *Handbook of MRI Pulse Sequences*. (1). 2004, San Diego: Elsevier Academic Press. 1017 Seiten.
  - 15: [BfArM 2006] BfArM, B.f.A.u.M., BfArM Homepage des BfArM (26.03.2006), <http://www.bfarm.de>, Last visited: 05.04.2006
  - 16: [Bink 2005] Bink, A., Hanisch, G., Vogel, A., Karg, A., Schreiber, W.G., Gast, K.K., Katsaros, K., Mayer, E., Thelen, M., and Kauczor, H.-U., *Clinical aspects of the apparent diffusion coefficient in <sup>3</sup>He MRI: results in healthy volunteers and patients after lung transplantation. JMRI, 2005. **submitted**.*
  - 17: [Bland 1999] Bland, J.M. and Altman, D.G., *Measuring agreement in method comparison studies. Stat Methods Med Res, 1999. **8**(2): p. 135-60.*
  - 18: [Bloch 1946a] Bloch, F., *Nuclear Induction. Physical Review*, 1946a. **70**(7-8): p. 460-474.
  - 19: [Bloch 1946b] Bloch, F., Hansen, W.W., and Packard, M., *The Nuclear induction Experiment. Phys Rev, 1946b. **70**(7-8): p. 474-485.*
  - 20: [Bock 1997] Bock, M., *Simultaneous T2\* and diffusion measurements with 3He. Magn Reson Med, 1997. **38**(6): p. 890-5.*
  - 21: [Böcker 2004] Böcker, W., Denk, H., and Heitz, P.U., *Pathologie*. (3. Aufl.). 2004, München; Jena: Elsevier, Urban und Fischer. 1290 Seiten.
  - 22: [Bouchiat 1960] Bouchiat, M.A., Carver, T.R., and Varnurn, C.M., *Nuclear polarization in 3He gas induced by optical pumping and dipolar exchange. Phys Rev Lett, 1960. **5**: p. 373-375.*
  - 23: [Brandt 1992] Brandt, S., *Datenanalyse Mit statistischen Methoden und Computerprogrammen*. (Aufl. 3). 1992, Mannheim, Leibzig, Wien, Zürich: Wissenschaftsverlag. 656 Seiten.
  - 24: [Brauer 1982] Brauer, R., Hogan, P., Hugon, M., Macdonald, A., and Miller, K., *Patterns of interaction of effects of light metabolically inert gases with those of hydrostatic pressure as such: a review. Undersea. Biomed Res, 1982. **9**: p. 353-396.*
  - 25: [Bronstein 1993] Bronstein, I.N., Semendjajew, K.A., Musiol, G., and Mühlig, H., *Taschenbuch der Mathematik*. (1. Auflage). 1993: Verlag Harri Deutsch. 848 Seiten.
  - 26: [Brookeman 1999] Brookeman, J.R., Mugler, J.P., 3rd, Knight-Scott, J., Munger, T.M., de Lange, E.E., and Bogorad, P.L., *Studies of 3He Diffusion Coefficient in the Human Lung: Age-Related Distribution Patterns*. in International workshop Hyperpolarized gases in magnetic resonance: biomedical investigations and clinical applications. 1999. Les Houches, France.



- 27: [Callaghan 1991] Callaghan, P.T., *Principles of nuclear magnetic resonance microscopy*. 1991, New York: Oxford University Press. 492 Seiten.
- 28: [Chann 2003] Chann, B., Babcock, E., Anderson, L., Walker, T., Chen, W., Smith, T., Thompson, A., and Gentile, T., *Production of highly polarized He-3 using spectrally narrowed diode laser array bars*. JOURNAL OF APPLIED PHYSICS, 2003. **94**(10): p. 6908-6914.
- 29: [Chen 1999a] Chen, X.J., Moller, H.E., Chawla, M.S., Cofer, G.P., Driehuys, B., Hedlund, L.W., and Johnson, G.A., *Spatially resolved measurements of hyperpolarized gas properties in the lung in vivo. Part I: diffusion coefficient*. Magn Reson Med, 1999a. **42**(4): p. 721-8.
- 30: [Chen 1999b] Chen, X.J., Moller, H.E., Chawla, M.S., Cofer, G.P., Driehuys, B., Hedlund, L.W., MacFall, J.R., and Johnson, G.A., *Spatially resolved measurements of hyperpolarized gas properties in the lung in vivo. Part II:  $T^*(2)$* . Magn Reson Med, 1999b. **42**(4): p. 729-37.
- 31: [Chen 2000] Chen, X.J., Hedlund, L.W., Moller, H.E., Chawla, M.S., Maronpot, R.R., and Johnson, G.A., *Detection of emphysema in rat lungs by using magnetic resonance measurements of  $^3\text{He}$  diffusion*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. **97**(21): p. 11478-81.
- 32: [Chenevert 1990] Chenevert, T.L., Brunberg, J.A., and Pipe, J.G., *Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo*. Radiology, 1990. **177**(2): p. 401-5.
- 33: [Cleveland 1976] Cleveland, G.G., Chang, D.C., Hazlewood, C.F., and Rorschach, H.E., *Nuclear magnetic resonance measurement of skeletal muscle: anisotropy of the diffusion coefficient of the intracellular water*. Biophys J, 1976. **16**(9): p. 1043-53.
- 34: [Clunie 2005] Clunie, D.A., Medical Image Format FAQ (20. November 2005), <http://www.dclunie.com/medical-image-faq/html/index.html>, Last visited: 09. Januar 2006
- 35: [Colgrove 1960] Colgrove, P.D. and Franken, P.A., *Optical Pumping of Helium in the  $^3S_1$  Metastable State*. Phys. Rev., 1960. **119** Number 2: p. 660-690.
- 36: [Colgrove 1963] Colgrove, P.D., Schearer, L.D., and Walters, K., *Polarisation of  $^3\text{He}$  Gas by Optical Pumping*. Phys. Rev., 1963. **132**: p. 2561-2572.
- 37: [Conradi 2004] Conradi, M.S., Bruns, M.A., Sukstanskii, A.L., Gross, S.S., and Leawoods, J.C., *Feasibility of diffusion-NMR surface-to-volume measurements tested by calculations and computer simulations*. J Magn Reson, 2004. **169**(2): p. 196-202.
- 38: [Conturo 1996] Conturo, T.E., McKinstry, R.C., Akbudak, E., and Robinson, B.H., *Encoding of anisotropic diffusion with tetrahedral gradients: a general mathematical diffusion formalism and experimental results*. Magn Reson Med, 1996. **35**(3): p. 399-412.
- 39: [Crawley 1988] Crawley, A.P., Wood, M.L., and Henkelman, R.M., *Elimination of transverse coherences in FLASH MRI*. Magn Reson Med, 1988. **8**(3): p. 248-60.
- 40: [CRC 1995] CRC, *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. (76th), ed. D.R. Lide.

1995Seiten.

- 41: [D'Anz 1967] D'Anz, J. and Lax, E., *Taschenbuch für Chemiker und Physiker*. (3. Auflage). 1967, Berlin: Springer. 1451 Seiten.
- 42: [Deninger 1999] Deninger, A.J., Eberle, B., Ebert, M., Grossmann, T., Heil, W., Kauczor, H., Lauer, L., Markstaller, K., Otten, E., Schmiedeskamp, J., Schreiber, W., Surkau, R., Thelen, M., and Weiler, N., *Quantification of regional intrapulmonary oxygen partial pressure evolution during apnea by (3)He MRI*. J Magn Reson, 1999. **141**(2): p. 207-16.
- 43: [Dong 2004] Dong, Q., Welsh, R.C., Chenevert, T.L., Carlos, R.C., Maly-Sundgren, P., Gomez-Hassan, D.M., and Mukherji, S.K., *Clinical applications of diffusion tensor imaging*. J Magn Reson Imaging, 2004. **19**(1): p. 6-18.
- 44: [Dössel 2000] Dössel, O., *Bildgebende Verfahren in der Medizin*. (1st). 2000, Berlin: Springer. 377 Seiten.
- 45: [Eberle 1998] Eberle, B., Ebert, M., Großmann, T., Heil, W., Kauczor, H.U., Lauer, L., Markstaller, K., Otten, W.E., Surkau, R., and Weiler, N., *Apparatus for fluid administration.*, 1998. Patent Germany.
- 46: [Eberle 1999] Eberle, B., Weiler, N., Markstaller, K., Kauczor, H., Deninger, A., Ebert, M., Grossmann, T., Heil, W., Lauer, L.O., Roberts, T.P., Schreiber, W.G., Surkau, R., Dick, W.F., Otten, E.W., and Thelen, M., *Analysis of intrapulmonary O(2) concentration by MR imaging of inhaled hyperpolarized helium-3*. J Appl Physiol, 1999. **87**(6): p. 2043-52.
- 47: [Ebert 1996] Ebert, M., Grossmann, T., Heil, W., Otten, W.E., Surkau, R., Leduc, M., Bachert, P., Knopp, M.V., Schad, L.R., and Thelen, M., *Nuclear magnetic resonance imaging with hyperpolarised helium-3*. Lancet, 1996. **347**(9011): p. 1297-9.
- 48: [Einstein 1905] Einstein, A., *Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen*. Annalen der Physik, 1905. **4**(17): p. 549-560.
- 49: [Einstein 1906] Einstein, A., *Zur Theorie der Brownschen Bewegung*. Annalen der Physik, 1906. **4**(19): p. 371-381.
- 50: [Epstein 1996] Epstein, F.H., Mugler, J.P., 3rd, and Brookeman, J.R., *Spoiling of transverse magnetization in gradient-echo (GRE) imaging during the approach to steady state*. Magn Reson Med, 1996. **35**(2): p. 237-45.
- 51: [Ferretti 1991] Ferretti, G., Costa, M., Ferrigno, M., Grassi, B., Marconi, C., Lundgren, C.E., and Cerretelli, P., *Alveolar gas composition and exchange during deep breath-hold diving and dry breath holds in elite divers*. J Appl Physiol, 1991. **70**(2): p. 794-802.
- 52: [Fichele 2004] Fichele, S., Woodhouse, N., Swift, A.J., Said, Z., Paley, M.N., Kasuboski, L., Mills, G.H., van Beek, E.J., and Wild, J.M., *MRI of helium-3 gas in healthy lungs: posture related variations of alveolar size*. J Magn Reson Imaging, 2004. **20**(2): p. 331-5.
- 53: [Filbir 2001] Filbir, F., *Echtzeit 3He-Kernspin-Polarimetrie mittels*

- Induktionsstoßmessung*, in *Institut für Physik*. 2001, Johannes Gutenberg-Universität: Mainz. p. 65.
- 54: [Fischer 1990] Fischer, H. and Kaul, H., *Mathematik für Physiker*. Vol. 1. 1990, Stuttgart: Teubner. 584 Seiten.
- 55: [Fishman 2002] Fishman, A.P., Elias, J.A., and Fishman, J.A., *Fishman's Pulmonary Diseases & Disorders*. (3. Aufl.), ed. A.P. Fishman. 2002, New York: McGraw Hill Higher Education. 1174 Seiten.
- 56: [Fuller 1966] Fuller, E.N., Schettler, P.D., and Giddings, J.C., *A new method for prediction of binary gas-phase diffusion coefficients*. Industrial Engineering and Chemistry, 1966. **58**: p. 19-27.
- 57: [Fuller 1969] Fuller, E.N., Ensley, K., and Giddings, J.C., *Diffusion of Halogenated Hydrocarbons in Helium. The Effect of Structure on Collision Cross Sections*. The Journal of Physical Chemistry, 1969. **73**(11): p. 3679-3685.
- 58: [Gast 2002] Gast, K.K., Viallon, M., Eberle, B., Lill, J., Puderbach, M.U., Hanke, A.T., Schmiedeskamp, J., and Kauczor, H.U., *MRI in lung transplant recipients using hyperpolarized  $^3\text{He}$ : comparison with CT*. J Magn Reson Imaging, 2002. **15**(3): p. 268-74.
- 59: [Gierada 2000] Gierada, D.S., Saam, B., Yablonskiy, D., Cooper, J.D., Lefrak, S.S., and Conradi, M.S., *Dynamic echo planar MR imaging of lung ventilation with hyperpolarized ( $^3\text{He}$ ) in normal subjects and patients with severe emphysema*. NMR Biomed, 2000. **13**(4): p. 176-81.
- 60: [Grage 2003] Grage, H. and Akke, M., *A statistical analysis of NMR spectrometer noise*. J Magn Reson, 2003. **162**(1): p. 176-88.
- 61: [Grosse 2005] Grosse, C. and Bankier, A.A., *CT-Morphologie und -Diagnostik der Atemwegserkrankungen*. Radiologie up2date, 2005. **04**: p. 361-384.
- 62: [Großmann 2000] Großmann, T., *Realisierung des  $^3\text{He}$ -Kreislaufs zur  $^3\text{He}$ -Magnet-Resonanz-Tomographie*, in *Institut für Physik*. 2000, Johannes Gutenberg-Universität: Mainz. p. 104.
- 63: [Gudbjartsson 1995] Gudbjartsson, H. and Patz, S., *The Rician distribution of noisy MRI data*. Magn Reson Med, 1995. **34**(6): p. 910-4.
- 64: [Haacke 1999] Haacke, E.M., Brown, R.W., Thompson, M.R., and Venkatesan, R., *Magnetic Resonance Imaging, Physical Principles and Sequence Design*. (1st). 1999, New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto: John Wiley & Sons, Inc. 914 Seiten.
- 65: [Harris 1996] Harris, R.K., *Nuclear spin properties & notation*. Encyclopedia of nuclear magnetic resonance, ed. D.M. Grant and R.K. Harris. Vol. 5. 1996, Chichester, UK: John Wiley & Sons. 3301-3314 Seiten.
- 66: [Health Statistics 2002] *Health statistics - Key data on health 2002*. 2002: Office for Official Publications of the European Communities, Eurostat, European Commission.

- 67: [Heil 1994] Heil, W., *Gewinnung von kernspinpolarisiertem  $^3\text{He}$  in hoher Dichte*. Phys. Bl., 1994. **50**: p. 1060-1061.
- 68: [Heil 1995] Heil, W., Humbolt, H., Otten, E.W., Schaefer, M., Surkau, R., and Leduc, M., *Very Long Nuclear-Relaxation Times Of Spin-Polarized Helium-3 In Metal-Coated Cells*. PHYSICS LETTERS A, 1995. **201**(4): p. 337-343.
- 69: [Heil 2005] Heil, W., 2005, Mainz. Persönliche Mitteilung
- 70: [Henkelman 1985] Henkelman, R.M., *Measurement of signal intensities in the presence of noise in MR images*. Med Phys, 1985. **12**(2): p. 232-3.
- 71: [Heußel 2005] Heußel, C.P., Gast, K.K., Dahmen, A., Morbach, A.E., Kauczor, H.-U., Schreiber, W.G., Thelen, M., and van Beek, E.J.R., *Funktionelle MRT der Lunge unter Verwendung von hyperpolarisiertem  $^3\text{Helium}$ -Gas*. Medizinische Klinik, 2005. **100**(7): p. 413-24.
- 72: [Hirschfelder 1954] Hirschfelder, J.O., Curtiss, C.F., and Bird, R.B., *Molecular Theory of Gases and Liquids*. (Second). 1954: John Wiley & Sons, Inc. Seiten.
- 73: [ISO 2006] ISO, ISO - International Organization for Standardization (20.03.2006), <http://www.iso.org/>, Last visited: 23.03.2006
- 74: [Johnson 2001] Johnson, G.A., Cofer, G.P., Hedlund, L.W., Maronpot, R.R., and Suddarth, S.A., *Registered ( $^1\text{H}$  and  $^3\text{He}$ ) magnetic resonance microscopy of the lung*. Magn Reson Med, 2001. **45**(3): p. 365-70.
- 75: [Kauczor 1996a] Kauczor, H.-U., Heussel, C.P., Mildemberger, P., and Thelen, M., *Was heisst wie? Ansatz und Glossar zu Befundung und Verstaendnis in der HRCT der Lunge*. Fortschr. Röntgenstr., 1996a. **165**: p. 428-437.
- 76: [Kauczor 1996b] Kauczor, H.U., Hofmann, D., Kreitner, K.F., Nilgens, H., Surkau, R., Heil, W., Potthast, A., Knopp, M.V., Otten, E.W., and Thelen, M., *Normal and abnormal pulmonary ventilation: visualization at hyperpolarized  $\text{He-3}$  MR imaging*. Radiology, 1996b. **201**(2): p. 564-8.
- 77: [Kauczor 1999] Kauczor, H.U. and Kreitner, K.F., *MRI of the pulmonary parenchyma*. Eur Radiol, 1999. **9**(9): p. 1755-64.
- 78: [Kauczor 2001] Kauczor, H.U., Chen, X.J., van Beek, E.J., and Schreiber, W.G., *Pulmonary ventilation imaged by magnetic resonance: at the doorstep of clinical application*. Eur Respir J, 2001. **17**(5): p. 1008-23.
- 79: [Krestel 1988] Krestel, E., *Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik*. (2. Aufl.). 1988: Siemens Aktiengesellschaft. 627 Seiten.
- 80: [Kuratorium OFFIS e. V. 2005] Kuratorium OFFIS e. V., dicom.offis.de - Home (08. April 2005), <http://dicom.offis.de/index.php.de>, Last visited: 09. Januar 2006
- 81: [Lange 2004] Lange, S. and Montag, S., *Radiologische Diagnostik der Thoraxerkrankungen*. (3. Aufl.). 2004, Stuttgart: Thieme Verlag. 383 Seiten.
- 82: [Lauer 1997] Lauer, L.O., *Arbeit zur Applikation von polarisiertem  $^3\text{He}$  in MR-*

*Tomographien*, in *Institut für Physik*. 1997, Johannes Gutenberg-Universität: Mainz. p. 89.

- 83:** [Lenfant 2005] Lenfant, C., *Lung Biology in Health and Disease*. Functional Lung Imaging, ed. D.A. Lipson and E.J.R. Van Beek. Vol. 200. 2005, Boca Raton, London, New York, Singapore: Taylor&Francis. 635 Seiten.
- 84:** [Ley 2004] Ley, S., Zaporozhan, J., Morbach, A., Eberle, B., Gast, K.K., Heussel, C.P., Biedermann, A., Mayer, E., Schmiedeskamp, J., Stepniak, A., Schreiber, W.G., and Kauczor, H.U., *Functional evaluation of emphysema using diffusion-weighted <sup>3</sup>Helium-magnetic resonance imaging, high-resolution computed tomography, and lung function tests*. Invest Radiol, 2004. **39**(7): p. 427-34.
- 85:** [MacFall 1996] MacFall, J.R., Charles, H.C., Black, R.D., Middleton, H., Swartz, J.C., Saam, B., Driehuys, B., Erickson, C., Happer, W., Cates, G.D., Johnson, G.A., and Ravin, C.E., *Human lung air spaces: potential for MR imaging with hyperpolarized He-3*. Radiology, 1996. **200**(2): p. 553-8.
- 86:** [Mair 2002] Mair, R.W., Sen, P.N., Hurlimann, M.D., Patz, S., Cory, D.G., and Walsworth, R.L., *The narrow pulse approximation and long length scale determination in xenon gas diffusion NMR studies of model porous media*. J Magn Reson, 2002. **156**(2): p. 202-12.
- 87:** [Mansfield 1973] Mansfield, P. and Grannell, P.K., *NMR 'Diffraction' in solids?* J. Phys. C: Solid State Phys., 1973. **6**(22): p. L422-L426.
- 88:** [Marieb 1995] Marieb, E.N., *Human anatomy and physiology*. (3. Aufl.). 1995, Redwood City: The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc. 1040 Seiten.
- 89:** [Markstaller 1998] Markstaller, K., Kauczor, H.U., Weiler, N., Eberle, B., Surkau, R., Kienast, K., Otten, E.W., and Thelen, M., *[A new method for imaging ventilation-distribution with <sup>3</sup>Helium in magnetic resonance tomography]*. Pneumologie, 1998. **52**(5): p. 286-92.
- 90:** [Markstaller 2000] Markstaller, K., Eberle, B., Schreiber, W.G., Weiler, N., Thelen, M., and Kauczor, H.U., *Flip angle considerations in (<sup>3</sup>)helium-MRI*. NMR Biomed, 2000. **13**(4): p. 190-3.
- 91:** [Mathur 1966] Mathur, B.P. and Saxena, S.C., *A New Methode for the Calculation of Diffusion Coefficients of Multicomponent Gas Mixtures*. Indian J. Pure Appl. Phys., 1966. **4**: p. 266-268.
- 92:** [McGibney 1993] McGibney, G. and Smith, M.R., *An unbiased signal-to-noise ratio measure for magnetic resonance images*. Med Phys, 1993. **20**(4): p. 1077-8.
- 93:** [Melhem 2002] Melhem, E.R., Mori, S., Mukundan, G., Kraut, M.A., Pomper, M.G., and van Zijl, P.C., *Diffusion tensor MR imaging of the brain and white matter tractography*. AJR Am J Roentgenol, 2002. **178**(1): p. 3-16.
- 94:** [Miller 1993] Miller, A.J. and Joseph, P.M., *The use of power images to perform quantitative analysis on low SNR MR images*. Magn Reson Imaging, 1993. **11**(7): p. 1051-6.

- 95:** [Möller 2001] Möller, H.E., Hedlund, L.W., Chen, X.J., Carey, M.R., Chawla, M.S., Wheeler, C.T., and Johnson, G.A., *Measurements of hyperpolarized gas properties in the lung. Part III: (3)He T(1)*. Magn Reson Med, 2001. **45**(3): p. 421-30.
- 96:** [Möller 2002] Möller, H.E., Chen, X.J., Saam, B., Hagspiel, K.D., Johnson, G.A., Altes, T.A., de Lange, E.E., and Kauczor, H.U., *MRI of the lungs using hyperpolarized noble gases*. Magn Reson Med, 2002. **47**(6): p. 1029-51.
- 97:** [Morbach 2005] Morbach, A.E., Gast, K.K., Schmiedeskamp, J., Dahmen, A., Herweling, A., Heussel, C.P., Kauczor, H.U., and Schreiber, W.G., *Diffusion-weighted MRI of the lung with hyperpolarized helium-3: A study of reproducibility*. J Magn Reson Imaging, 2005. **21**(6): p. 765-774.
- 98:** [Morbach 2006] Morbach, A.E., Gast, K.K., Schmiedeskamp, J., Herweling, A., Windirsch, M., Dahmen, A., Ley, S., Heussel, C.P., Heil, W., Kauczor, H.-U., and Schreiber, W.G., *Mikrostruktur der Lunge: Untersuchung mittels Diffusions-Messung von hochpolarisiertem Helium-3*. Zeitschrift für Medizinische Physik, 2006. **2**.
- 99:** [Moreno Navarro 2004] Moreno Navarro, B., *A study of noise properties and signal correction methods for 3He imaging*, in *Fachbereich Physik*. 2004, Johannes Gutenberg-Universität: Mainz. p. 127.
- 100:** [Moseley 1990] Moseley, M.E., Cohen, Y., Kucharczyk, J., Mintorovitch, J., Asgari, H.S., Wendland, M.F., Tsuruda, J., and Norman, D., *Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system*. Radiology, 1990. **176**(2): p. 439-45.
- 101:** [National Institutes of Health 2004] National Institutes of Health, ImageJ (17. November 2004), <http://rsb.info.nih.gov/ij/>, Last visited: 09. Januar 2006
- 102:** [NEMA - National Electrical Manufacturers Association 2006] NEMA - National Electrical Manufacturers Association, DICOM Homepage (3. Januar 2006), <http://dicom.nema.org/>, Last visited: 09. Januar 2006
- 103:** [Netter 1994] Netter, F.H., *Atlas der Anatomie des Menschen*. 1994, Basel, Schweiz: Ciba-Geigy AG. 514 Seiten.
- 104:** [Neumann 1974] Neumann, C.H., *Spin echo of spins diffusing in a bounded medium*. J Chem Phys, 1974. **60**(11): p. 4508-4511.
- 105:** [Nunn 1993] Nunn, J.F., *Nunn's Applied Respiratory Physiology*. (4. Aufl.). 1993, Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd. 658 Seiten.
- 106:** [Otten 2004] Otten, E.W., *Take a breath of polarized noble gas*. Europhysics News, 2004. **35**(1): p. 16-20.
- 107:** [Patyal 1997] Patyal, B.R., Gao, J.H., Williams, R.F., Roby, J., Saam, B., Rockwell, B.A., Thomas, R.J., Stolarski, D.J., and Fox, P.T., *Longitudinal relaxation and diffusion measurements using magnetic resonance signals from laser-hyperpolarized <sup>129</sup>Xe nuclei*. J Magn Reson, 1997. **126**(1): p. 58-65.
- 108:** [Peces-Barba 2003] Peces-Barba, G., Ruiz-Cabello, J., Cremillieux, Y., Rodriguez, I., Dupuich, D., Callot, V., Ortega, M., Rubio Arbo, M.L., Cortijo, M., and Gonzalez-

- Mangado, N., *Helium-3 MRI diffusion coefficient: correlation to morphometry in a model of mild emphysema*. Eur Respir J, 2003. **22**(1): p. 14-9.
- 109:** [Peled 1998] Peled, S., Gudbjartsson, H., Westin, C.F., Kikinis, R., and Jolesz, F.A., *Magnetic resonance imaging shows orientation and asymmetry of white matter fiber tracts*. Brain Res, 1998. **780**(1): p. 27-33.
- 110:** [PHIL 2006] PHIL, *Polarised Helium to Image the Lung* (20.01.2006), <http://www.phil.ens.fr/frameset.html>, Last visited: 16.05.2006
- 111:** [Pierpaoli 1996] Pierpaoli, C. and Basser, P.J., *Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy*. Magn Reson Med, 1996. **36**(6): p. 893-906.
- 112:** [Poling 2001] Poling, B.E., Prausnitz, J.M., and O'Connell, J.P., *The Properties of Gases And Liquids*. (Fifth). 2001, New York: McGraw-Hill Seiten.
- 113:** [Pruessmann 2005a] Pruessmann, K.P., 2005a, Zurich, Schweiz. Persönliche Mitteilung
- 114:** [Pruessmann 2005b] Pruessmann, K.P. and Wiesinger, F., *Sources of Noise and the Limits of SNR*. in Weekend Educational Program of the 13th Annual Meeting of ISMRM. 2005b. Miami/USA.
- 115:** [Purcell 1946] Purcell, E.M., Torrey, H.C., and Pound, R.V., *Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid*. Phys Rev Lett, 1946. **69**(1-2): p. 37-38.
- 116:** [Saam 1995] Saam, B.T., Happer, W., and Middleton, H., *Nuclear relaxation of  $^3\text{He}$  in the presence of  $\text{O}_2$* . Physical Review. A, 1995. **52**(1): p. 862-865.
- 117:** [Saam 1999] Saam, B.T., Yablonskiy, D.A., Gierada, D.S., and Conradi, M.S., *Rapid imaging of hyperpolarized gas using EPI*. Magn Reson Med, 1999. **42**(3): p. 507-14.
- 118:** [Saam 2000] Saam, B.T., Yablonskiy, D.A., Kodibagkar, V.D., Leawoods, J.C., Gierada, D.S., Cooper, J.D., Lefrak, S.S., and Conradi, M.S., *MR imaging of diffusion of ( $^3\text{He}$ ) gas in healthy and diseased lungs*. Magn Reson Med, 2000. **44**(2): p. 174-9.
- 119:** [Salerno 2000] Salerno, M., Brookeman, J.R., de Lange, E.E., Knight-Scott, J., and Mugler, J.P., 3rd, *Demonstration of an alveolar-size gradient in the healthy human lung: a Study of the reproducibility of hyperpolarized  $^3\text{He}$  diffusion MRI*. in Proceedings of the 8th Annual Meeting of ISMRM. 2000. Denver.
- 120:** [Salerno 2002] Salerno, M., de Lange, E.E., Altes, T.A., Truwit, J.D., Brookeman, J.R., and Mugler, J.P., 3rd, *Emphysema: hyperpolarized helium 3 diffusion MR imaging of the lungs compared with spirometric indexes--initial experience*. Radiology, 2002. **222**(1): p. 252-60.
- 121:** [Schad 1997] Schad, L.R., Bachert, P., Bock, M., Essig, M., Knopp, M.V., Ebert, M., Grossmann, T., Heil, W., Surkau, R., and Otten, E.W., *Hyperpolarized gases--a new type of MR contrast agents?* Acta Radiol Suppl, 1997. **412**: p. 43-6.
- 122:** [Schiebler 2002] Schiebeler, T.H., Schmidt, W., and Zilles, K., *Anatomie: Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen; unter Berücksichtigung des Gegenstandskatalogs*. (8. Aufl.). 2002, Berlin, Heidelberg, New York: Springer Medizin Verlag. 892 Seiten.



- 123:** [Schmiedeskamp 2004] Schmiedeskamp, J., *Weiterentwicklung einer Produktionsanlage und der Speicherungs- bzw. Transportkonzepte für hochpolarisiertes  $^3\text{He}$  - Anwendungen in Kernspintomographie und physikalischer Grundlagenforschung*, in *Fachbereich Physik*. 2004, Johannes Gutenberg-Universität: Mainz. p. 135.
- 124:** [Schreiber 2000a] Schreiber, W.G., Weiler, N., Kauczor, H.-U., Markstaller, K., Eberle, B., Hast, J., Surkau, R., Großmann, T., Deninger, A., Hanisch, G., Otten, E.W., and Thelen, M., *Ultraschnelle MRT der Lungenventilation mittels hochpolarisiertem Helium-3*. *Fortschr Röntgenstr* 2000, 2000a. **172**: p. 129-133.
- 125:** [Schreiber 2000b] Schreiber, W.G., Weiler, N., Kauczor, H.U., Markstaller, K., Eberle, B., Hast, J., Surkau, R., Grossmann, T., Deninger, A., Hanisch, G., Otten, E.W., and Thelen, M., *[Ultrafast MRI of lung ventilation using hyperpolarized helium-3]*. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr*, 2000b. **172**(2): p. 129-133.
- 126:** [Schreiber 2001] Schreiber, W.G., Eberle, B., Laukemper-Ostendorf, S., Markstaller, K., Weiler, N., Scholz, A., Burger, K., Heussel, C.P., Thelen, M., and Kauczor, H.U., *Dynamic (19)F-MRI of pulmonary ventilation using sulfur hexafluoride ( $\text{SF}_6$ ) gas*. *Magn Reson Med*, 2001. **45**(4): p. 605-13.
- 127:** [Schreiber 2005a] Schreiber, W.G., Morbach, A.E., Stavngaard, T., Gast, K.K., Herweling, A., Sogaard, L.V., Windirsch, M., Schmiedeskamp, J., Heussel, C.P., and Kauczor, H.U., *Assessment of lung microstructure with magnetic resonance imaging of hyperpolarized Helium-3*. *Respir Physiol Neurobiol*, 2005a. **148**(1-2): p. 23-42.
- 128:** [Schreiber 2005b] Schreiber, W.G., Wolf, U., Scholz, A., and Heussel, C.P., *Verfahren zur Untersuchung der Mikrostruktur der Lunge mittels diffusionsgewichteter 19 Fluor-Magnetresonanztomographie (MRT)*. 2005b. Patent Germany.
- 129:** [Shanbhag 2005] Shanbhag, D.D., Altes, T.A., Mata, J.F., Miller, G.W., and Knight-Scott, J., *Anisotropic Diffusion in Human Lungs using  $^3\text{He}$  MR spectroscopy*. in *Proceedings of the 13th Annual Meeting of ISMRM*. 2005. Miami/USA.
- 130:** [Sijbers 1998] Sijbers, J., den Dekker, A.J., Scheunders, P., and Van Dyck, D., *Maximum-likelihood estimation of Rician distribution parameters*. *IEEE Trans Med Imaging*, 1998. **17**(3): p. 357-61.
- 131:** [Sijbers 1999] Sijbers, J., Dekker, A.J.d., and Dyck, D.V., *Parameter Estimation from Magnitude MR Images*. *Int J Imaging Syst Technol*, 1999. **10**: p. 109-114.
- 132:** [Sijbers 2004] Sijbers, J. and den Dekker, A.J., *Maximum likelihood estimation of signal amplitude and noise variance from MR data*. *Magn Reson Med*, 2004. **51**(3): p. 586-94.
- 133:** [Sivers 1986] Sivers, E., *Approximate solution to the bloch equations with symmetric rf pulses and flip angles less than  $\pi/2$* . *J Magn Reson*, 1986. **69**: p. 28-40.
- 134:** [Skare 2000] Skare, S., Li, T., Nordell, B., and Ingvar, M., *Noise considerations in the determination of diffusion tensor anisotropy*. *Magn Reson Imaging*, 2000. **18**(6): p. 659-69.
- 135:** [Smoluchowski 1906] Smoluchowski, M.v., *Zur kinetischen Theorie der Brownschen Molekularbewegung und der Suspensionen*. *Annalen der Physik*, 1906. **4**(21): p. 756-



- 136:** [Spouge 1993] Spouge, D., Mayo, J.R., Cardoso, W., and Muller, N.L., *Panacinar emphysema: CT and pathologic findings*. J Comput Assist Tomogr, 1993. **17**(5): p. 710-3.
- 137:** [Stavngaard 2005] Stavngaard, T., Sogaard, L.V., Mortensen, J., Hanson, L.G., Schmiedeskamp, J., Berthelsen, A.K., and Dirksen, A., *Hyperpolarised (3)He MRI and (81m)Kr SPECT in chronic obstructive pulmonary disease*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2005. **32**(4): p. 448-57.
- 138:** [Stejskal 1965] Stejskal, E.O. and Tanner, J.E., *Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient*. J. Chem. Phys., 1965. **42**(1): p. 288-292.
- 139:** [Torrey 1956] Torrey, H.C., *Bloch equations with diffusion terms*. Physical Review., 1956. **104**: p. 563-565.
- 140:** [van Beek 2003] van Beek, E.J., Schmiedeskamp, J., Wild, J.M., Paley, M.N., Filbir, F., Fichele, S., Knitz, F., Mills, G.H., Woodhouse, N., Swift, A., Heil, W., Wolf, M., and Otten, E., *Hyperpolarized 3-helium MR imaging of the lungs: testing the concept of a central production facility*. Eur Radiol, 2003. **13**(12): p. 2583-6.
- 141:** [van Beek 2004] van Beek, E.J., Wild, J.M., Kauczor, H.U., Schreiber, W., Mugler, J.P., 3rd, and de Lange, E.E., *Functional MRI of the lung using hyperpolarized 3-helium gas*. J Magn Reson Imaging, 2004. **20**(4): p. 540-54.
- 142:** [Vlaardingerbroek 1996] Vlaardingerbroek, M.T. and den Boer, J.A., *Magnetic Resonance Imaging*. (3rd). 1996, Berlin, Heidelberg, New York: Springer. 499 Seiten.
- 143:** [Waters 2005] Waters, B., Owers-Bradley, J., and Silverman, M., *Hyperpolarised 3He diffusion: detection of age and smoking induced changes in alveolar volume*. in Proceedings of the 13th Annual Meeting of ISMRM. 2005. Miami/USA.
- 144:** [Weathersby 1980] Weathersby, P.K. and Homer, L.D., *Solubility of inert gases in biological fluids and tissues: a review*. Undersea Biomed Res, 1980. **7**(4): p. 277-96.
- 145:** [Weibel 2005] Weibel, E.R., Sapoval, B., and Filoche, M., *Design of peripheral airways for efficient gas exchange*. Respir Physiol Neurobiol, 2005. **148**(1-2): p. 3-21.
- 146:** [West 2005a] West, J.B., *Respiratory Physiology The Essentials*. (7. Aufl.). 2005a, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 186 Seiten.
- 147:** [West 2005b] West, J.B., *Pulmonary Pathophysiology The Essentials*. (6. Aufl.). 2005b, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 205 Seiten.
- 148:** [Westin 1999] Westin, C.-F., Maier, S.E., Khidhir, B., Everett, P., Jolesz, F.A., and Kikinis, R., *Image Processing for Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging*. Proceedings of Second Int. Conf. on Medical Image Computing and Computer-assisted Interventions (MICCAI), 1999: p. 441-452.
- 149:** [Wilke 1950] Wilke, C.R., *Diffusion Properties of Multicomponent Gases*. Chemical Engineering Progress, 1950. **46**(2): p. 95-104.

- 150:** [Wilke 1955] Wilke, C.R. and Lee, C.Y., *Estimation of Diffusion Coefficients for Gases and Vapors*. Ind Eng Chem Res, 1955. **47**(6): p. 1253-1257.
- 151:** [Yablonskiy 2002] Yablonskiy, D.A., Sukstanskii, A.L., Leawoods, J.C., Gierada, D.S., Bretthorst, G.L., Lefrak, S.S., Cooper, J.D., and Conradi, M.S., *Quantitative in vivo assessment of lung microstructure at the alveolar level with hyperpolarized  $^3\text{He}$  diffusion MRI*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(5): p. 3111-6.