

# Kapitel 7

## Thermosonden-Methode

In Lanthaniden-Komplexen werden durch das paramagnetische Zentralion große, temperaturabhängige chemische Verschiebungen in den NMR-Spektren beobachtet (Einsatz als *Shift-Reagenzen* in der organischen Chemie [Ble72]). In einem Chelat sind Richtung und Ausmaß der Verschiebung von dem Zentralion abhängig. Diese experimentell zu beobachtende Verschiebung  $\delta_{exp}$  setzt sich aus einem nicht temperaturabhängigen diamagnetischen  $\delta_{dia}$  und einem temperaturabhängigen paramagnetischen  $\delta_{para}$  Anteil zusammen, wobei letzterer durch zwei Wechselwirkungsmechanismen verursacht wird [Dra74]

$$\delta_{para} = \delta_{kon} + \delta_{dip}. \quad (7.1)$$

Der Kontaktterm  $\delta_{kon}$  ist direkt proportional zu der Aufenthaltswahrscheinlichkeit des ungepaarten Elektrons des Zentralions am Ort des Liganden-Kerns. Der dipolare Term  $\delta_{dip}$  beschreibt die Dipol-Dipol-Wechselwirkung des ungepaarten Elektrons mit dem Liganden-Kern und ist somit von der Geometrie des Komplexes abhängig. Die dipolare Wechselwirkungsenergie ist gegeben durch

$$E = \frac{\mu_0}{4\pi} \left( \frac{\vec{\mu}_e \vec{\mu}_p}{r^3} - \frac{3(\vec{\mu}_e \vec{r})(\vec{\mu}_p \vec{r})}{r^5} \right), \quad (7.2)$$

wobei  $\vec{r}$  der Abstandsvektor vom Elektron mit dem Dipolmoment  $\vec{\mu}_e$  zum Liganden-Kern mit dem Dipolmoment  $\vec{\mu}_p$  ist.

Im Fall der Lanthaniden-Komplexe sind die ungepaarten Elektronen in tief liegenden  $4f$ -Orbitalen, so daß der Kontaktterm zum Liganden sehr klein ist und in der folgenden Betrachtung vernachlässigt wird. Da außerdem der mittlere Elektronenradius klein gegen den Abstand des zu betrachtenden Liganden vom Zentralion ist, wird der Ort des Elektron als punktförmig betrachtet. Ist die magnetische Suszeptibilität  $\chi$  des Zentralions isotrop, so ist das Feld, das durch das Dipolmoment des Elektrons am Ort des Liganden-Kerns gemittelt über alle Orientierungen des Moleküls im äußeren Magnetfeld verursacht wird, Null, wodurch keine chemische Verschiebung zu beobachten ist. Dennoch können Relaxationszeiten des Kernspins des Liganden verkürzt werden [Dra74b]. Durch das Kristallfeld in einem Komplex kann jedoch eine anisotrope Suszeptibilität, d.h. eine Abhängigkeit des magnetischen Momentes von der Orientierung des Komplexes zum äußeren Magnetfeld, auftreten, die eine chemische Verschiebung (*pseudo-contact NMR shift*) verursacht.

Die Elektronen der nicht abgeschlossenen  $4f$ -Schale des Lanthaniden-Zentralions werden durch die Elektronen der abgeschlossenen  $5s$  und  $5p$ -Schalen gegen das Kristallfeld abgeschirmt. Für den Spin-Hamilton-Operator  $\mathbf{H}$  kann dann folgender Ansatz gewählt werden (Kristallfeldaufspaltung), wenn  $\vec{J}$  der Gesamtdrehimpuls der  $4f$ -Elektronen des Lanthanid-Zentralions mit dem dazugehörigen Operator  $\mathbf{J}$  in einem äußeren Magnetfeld  $\vec{B}$  ist [Ble72]:

$$\mathbf{H} = \gamma_J \hbar \vec{B} \mathbf{J} + \sum_{k,q} A_k^q \langle r^k \rangle \langle J \| k \| J \rangle \mathbf{O}_k^q, \quad (7.3)$$

wobei  $\gamma_J \hbar = g_J \beta$  ist ( $g_J$  ist der Landé-Faktor und  $\beta$  das Bohrsche Magneton).  $\mathbf{O}_k^q$  sind Operatoren, die das Kristallfeld beschreiben und als sphärische Tensoroperatoren der Ordnung  $k$  ( $k = 2, 4, 6$ ) und den Komponenten  $q$  ( $0 \leq q \leq k$ ) aus den Komponenten des Drehimpulses  $\mathbf{J}_x, \mathbf{J}_y, \mathbf{J}_z$  gebildet werden.  $A_k^q$  sind entsprechende Entwicklungskoeffizienten (Kristallfeld-Koeffizienten),  $\langle r^k \rangle$  der Eigenwert von  $r^k$  der  $f$ -Elektronen und  $\langle J \| k \| J \rangle$  skalare Koeffizienten<sup>1</sup>. Der erste Summand führt zu einem isotropen, temperaturabhängigen Term der Suszeptibilität ( $\propto T^{-1}$ )

$$\chi = \frac{\gamma_J^2 \hbar^2 \mu_0 \rho}{3kT} J(J+1), \quad (7.4)$$

$\rho$  = Anzahl der Zentralionen pro Volumeneinheit

der aufgrund der Isotropie nicht zu einer chemischen Verschiebung führt. Gleichung 7.4 entspricht der Suszeptibilität des freien Ions. Die Summanden mit  $k = 2$  führen zu einem Term der Suszeptibilität, der zu  $T^{-2}$  proportional ist. Diese sind:

$$\langle r^2 \rangle \langle J \| \alpha \| J \rangle [A_2^0 (3\mathbf{J}_z^2 - J(J+1)) + A_2^2 (\mathbf{J}_x^2 - \mathbf{J}_y^2)] = D_x \mathbf{J}_x^2 + D_y \mathbf{J}_y^2 + D_z \mathbf{J}_z^2, \quad (7.5)$$

mit

$$\begin{aligned} D_x &= \langle r^2 \rangle \langle J \| \alpha \| J \rangle (A_2^2 - A_2^0), \\ D_y &= \langle r^2 \rangle \langle J \| \alpha \| J \rangle (-A_2^2 - A_2^0), \\ D_z &= \langle r^2 \rangle \langle J \| \alpha \| J \rangle (2A_2^0). \end{aligned}$$

Dieser (Quadrupol) Term führt zu einer chemischen Verschiebung am Ort  $(x, y, z)$  des Liganden-Kerns (Zentralion im Ursprung des Koordinatensystems), die unter der Annahme einer von der Temperatur unabhängigen Molekülgeometrie wie folgt von der Temperatur abhängt:

$$\delta_{dip} = - \left( \frac{\mu_0}{4\pi} \gamma_J^2 \hbar^2 J(J+1)(2J-1)(2J+3) \right) \frac{F}{60(kT)^2 r^3} \quad (7.6)$$

mit

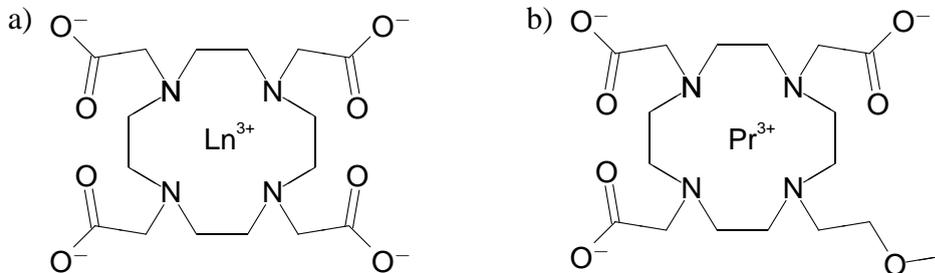
$$\begin{aligned} F &= 2/3 (D_x [3(x^2/r^2) - 1] + D_y [3(y^2/r^2) - 1] + D_z [3(z^2/r^2) - 1]) \\ &= D_z [3 \cos^2 \theta - 1] + (D_x - D_y) \sin^2 \theta \cos 2\phi, \end{aligned} \quad (7.7)$$

wobei  $r^2 = x^2 + y^2 + z^2$  und  $\cos \theta = z/r, \sin \theta \cos \phi = x/r, \sin \theta \sin \phi = y/r$ .

<sup>1</sup>Für die genaue Bezeichnungsweise bzw. die Werte von  $A_k^q \langle r^k \rangle$  und  $\langle J \| k \| J \rangle$  siehe Abragam et al. [Abr70].

Besteht eine axiale Symmetrie ( $z$ -Achse) im Komplex, so ist  $D_x = D_y$  und damit

$$F = D_z [3 \cos^2 \theta - 1]. \quad (7.8)$$



**Abbildung 7.1:** Chemische Struktur von Lanthanid-Chelat-Komplexen. (a) Lanthanid-DOTA (1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-Tetraessigsäure) und (b) Pr-MOE-DO3A (10-(2-Methoxyethyl)-1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7-Triessigsäure). Die drei Wasserstoff-Protonen der Methoxygruppe des Pr-MOE-DO3A Komplexes erzeugen ein Signal, dessen Resonanzfrequenz stark temperaturabhängig ist.

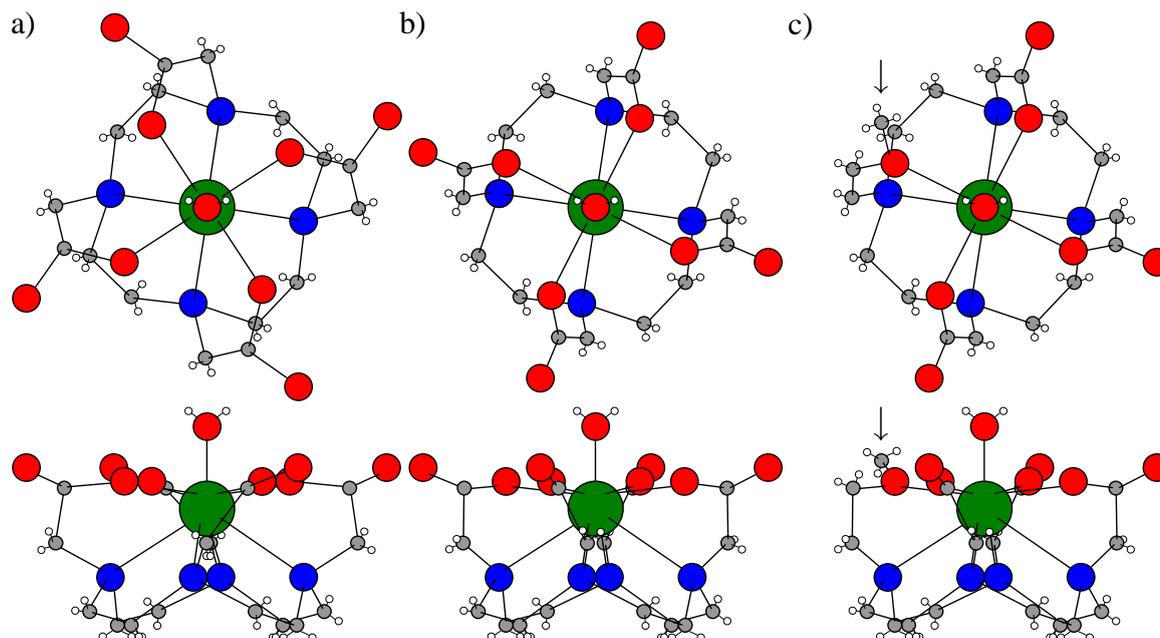
Die Struktur und <sup>1</sup>H-Spektren von Lanthanid<sup>2</sup>-DOTA (1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-Tetraessigsäure) Komplexen wurde von Aime et al. [Aim92] und Hoeft et al. [Hoe93] untersucht. In dem Komplex ist das Zentralion neunfach koordiniert (s. Abbildung 7.1a). Vier Stickstoff-Atome bilden die untere, vier Sauerstoff-Atome die obere Grundfläche eines verzerrten, quadratischen Antiprismas (s. Abbildung 7.2a). Das Zentralion ist zusätzlich von einem Wassermolekül überdacht. Dieses ist einerseits nahe genug am Zentralion, um durch die Dipol-Dipol-Wechselwirkung die Relaxationszeiten der Wasserprotonen zu verkürzen, andererseits wird dieses Wassermolekül schnell durch andere ausgetauscht, so daß selbst bei einer geringen Konzentrationen des Komplexes (< 0,1 mM) viele Wasserprotonen betroffen sind und somit ein großer Effekt (Verkürzung der  $T_1$ -Relaxationszeit der Protonen) entsteht. Ein solcher Komplex ist sehr stabil [Bur97]. Wegen der vierfachen Symmetrie werden sechs Signale von den 24 Wasserprotonen in einem <sup>1</sup>H-Spektrum erwartet. Es liegt jedoch ein zweites Isomer vor (s. Abbildung 7.2b), das durch eine andere Verdrehung der Stickstoff- zu den Sauerstoff-Atomen bestimmt wird. Das Verhältnis der beiden Isomere ist abhängig von der Temperatur und dem Zentralion. Kurze Relaxationszeiten und der große Bereich der chemischen Verschiebungen stellen ein Problem bei der Untersuchung dieser Komplexe dar. Aufgrund der axialen Symmetrie des Komplexes können für den dipolaren Term  $\delta_{dip}$  die Gleichungen 7.6 und 7.8 angewendet werden, so daß die chemische Verschiebung proportional  $T^{-2}$  ist.

Bei den als MR-Kontrastmittel klinisch zugelassenen Lanthanid-Chelat-Komplexen (z.B. Gd-DTPA<sup>3</sup> und Gd-DOTA<sup>4</sup>) wird nur die Verkürzung der Relaxationszeiten der Wasserprotonen ausgenutzt, wodurch bei geeigneter Sequenzwahl die Signalintensität gesteigert wird.

<sup>2</sup>Lanthanid bzw. Ln in Abbildung 7.1 stehen für alle Lanthanide, z.B. Pr, Eu, Gd oder Tm

<sup>3</sup>MAGNEVIST®, Schering AG, Berlin

<sup>4</sup>DOTAREM®, GADOTERAT®, Guerbet, Paris



**Abbildung 7.2:** Schematisierte Struktur von (a,b) Ln-DOTA und (c) Pr-MOE-DO3A. Das Zentralion (grün) ist neunfach koordiniert. Vier Stickstoff-Atome (blau) bilden die untere, vier Sauerstoff-Atome (rot) die obere Grundfläche eines verzerrten, quadratischen Antiprismas. Das Zentralion ist zusätzlich von einem Wassermolekül überdacht. Es existieren zwei Isomere (a,b), deren Verhältnis vom Zentralion und der Temperatur abhängt. Die Struktur des Pr-MOE-DO3A Komplexes zeigt Ähnlichkeiten, wobei die drei durch Pfeile gekennzeichneten Wasserstoff-Protonen der Methoxygruppe das in der Thermosonden-Methode verwendete Signal liefern.

## 7.1 Pr-MOE-DO3A

Aus einer Vielzahl von Lanthanid-Chelat-Komplexen hat sich der Pr-MOE-DO3A (10-(2-Methoxyethyl)-1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7-Triessigsäure, s. Abbildung 7.1b) als derzeit am besten geeignete Thermosonde herausgestellt [Pat95]. Die Röntgenstrukturanalyse<sup>5</sup> zeigt eine dem DOTA-Komplex ähnliche Struktur (s. Abbildung 7.2c). Die drei Wasserprotonen der Methoxygruppe (s. Pfeile in Abbildung 7.2c) liefern das eigentliche Meßsignal. Die Temperaturabhängigkeit der chemischen Verschiebung (s. Abschnitt 7.1.2) und die resultierenden Relaxationszeiten (s. Abschnitt 7.1.3) ermöglichen eine MR-Thermometrie, die den Anforderung der Kontrolle einer Hyperthermie-Behandlung genügt. Der Komplex besitzt, ähnlich dem Gd-DTPA, eine große Stabilität und somit eine „geringe“ Toxizität ( $LD_{50} = 12,5 \text{ mmol/kg}$  Körpergewicht in Mäusen [Fre96]).

Für die Experimente am 3-Tesla-Tomographen wurde der Kopffresonator (s. Abschnitt 3.4.2) als Sende-Empfangsspule verwendet. Zu Vergleichszwecken konnte die Temperatur während der Experimente mit einem faseroptischen Thermometer (Luxtron, Modell 3204, Santa Clara, USA) mit vier Meßkanälen gemessen werden, ohne die NMR-Messung zu stören bzw. von dieser beeinflusst zu werden. Vor jedem Experiment wurde eine Einpunkt-Kalibration in einem auf etwa  $40^\circ\text{C}$  erwärmten Wasserbad durchgeführt. Die Meßgenauigkeit des Thermometers ist in der Nähe des Kalibrationspunktes am größten und wird bei 20 Mittelungen mit  $\pm 0,2^\circ\text{C}$  ange-

<sup>5</sup>Von der Firma Schering AG, Berlin, zur Verfügung gestellt.

geben. Als Referenzthermometer dienten wegen der digitalen Anzeige ein PT100 (Schwille-Elektronik, Kirchheim) und ein Quecksilberthermometer (Meßbereich 34 – 42 °C, hohe Langzeitstabilität), die beide im Fachlaboratorium 7.31 „Thermometrie“ der PTB durch Messungen bei zwei Temperaturen (36 °C und 42 °C) kalibriert wurden. Das Quecksilberthermometer wies keine, das PT100 eine Abweichung von 0,25 °C auf. Am Ende jeder Messung wurde deshalb die Abweichung des PT100 durch das Quecksilberthermometer überprüft.

Aus der Differenz der Resonanzfrequenzen  $\Delta f$  der Wasser-Resonanz<sup>6</sup>  $f_{\text{H}_2\text{O}}$  und der Methoxygruppen-Resonanz<sup>6</sup>  $f_{\text{OCH}_3}$  des Komplexes wurde die Temperatur bestimmt.

### 7.1.1 Phantome

An die verwendeten Phantome wurden abhängig von der Anwendung verschiedene Anforderungen gestellt:

1. Zur Kalibration sollte keine Volumenselektion verwendet werden, d.h. eine Beeinflussung der Magnetfeldhomogenität durch die Geometrie des Phantoms und ein großer Temperaturgradient innerhalb des Phantoms sollten vermieden werden.
2. Der Temperatenausgleich innerhalb des Phantoms bei den Messungen von Temperaturverteilungen sollte nicht durch die Bewegung des Mediums erfolgen, d.h. keine Flüssigkeit verwendet werden.
3. Wegen der angestrebten Ortsauflösung im Bereich von 1 – 2 cm sollte die Abmessung des Phantoms für die Messung von Temperaturverteilungen nicht zu klein gewählt werden.
4. Referenzmessungen mit dem faseroptischen Thermometer sollten möglich sein.

Deshalb wurden drei Arten von Phantomen verwendet:

1. Tischtennisbälle (Durchmesser 38 mm) mit 10 mM und 1 mM Pr-MOE-DO3A in wässriger Lösung,
2. 50 ml Glaskolben (Durchmesser 50 mm), gefüllt mit Agarose-Gel und verschiedenen Pr-MOE-DO3A-Konzentrationen (1% Agarose, 10 mM, 3 mM und 1 mM Pr-MOE-DO3A), und
3. ein Doppelzylinder aus Plexiglas (Innendurchmesser Innenrohr 14,4 cm, Außendurchmesser Außenrohr 20 cm, Länge 25 cm, s. Abbildung 7.11), der mit fünf etwa 5 cm dicken Schichten aus Agarose-Gel mit unterschiedlichen Pr-MOE-DO3A-Konzentrationen gefüllt wurde (1% Agarose, 10 mM, 3 mM und 1 mM Pr-MOE-DO3A), wobei die beiden äußeren Schichten kein Kontrastmittel enthielten. Um eine Diffusion des Kontrastmittels zwischen den verschiedenen Schichten zu verhindern, wurden diese durch dünne Silikonschichten voneinander getrennt. Für die Referenzmessungen mit dem faseroptischen

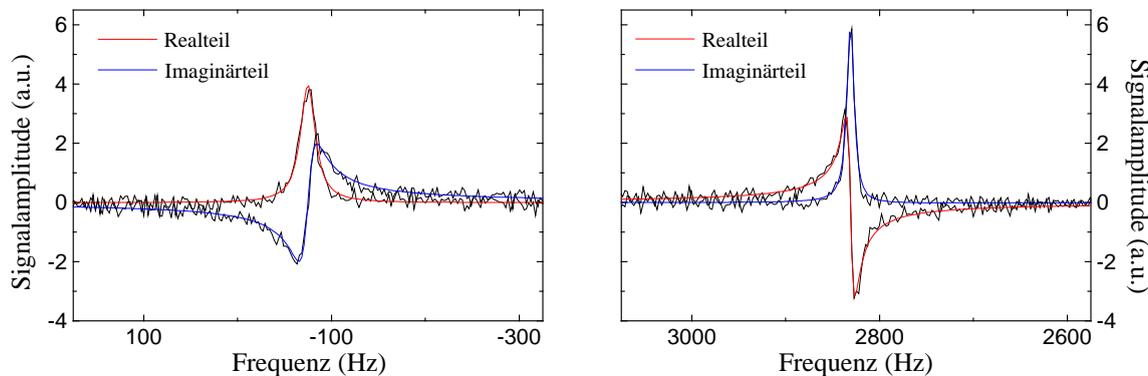
---

<sup>6</sup>Frequenz nach der Quadraturdemodulation mit der Referenz-(Empfänger)-Frequenz (s. Abschnitt 2.4).

Thermometer durchzogen 14 dünne Teflonschläuche (Durchmesser 2 mm) das Phantom der Länge nach. Durch ein zentrales Rohr (Durchmesser 2 cm) und den äußeren Zylinder konnte das Phantom durch Wasser temperiert werden.

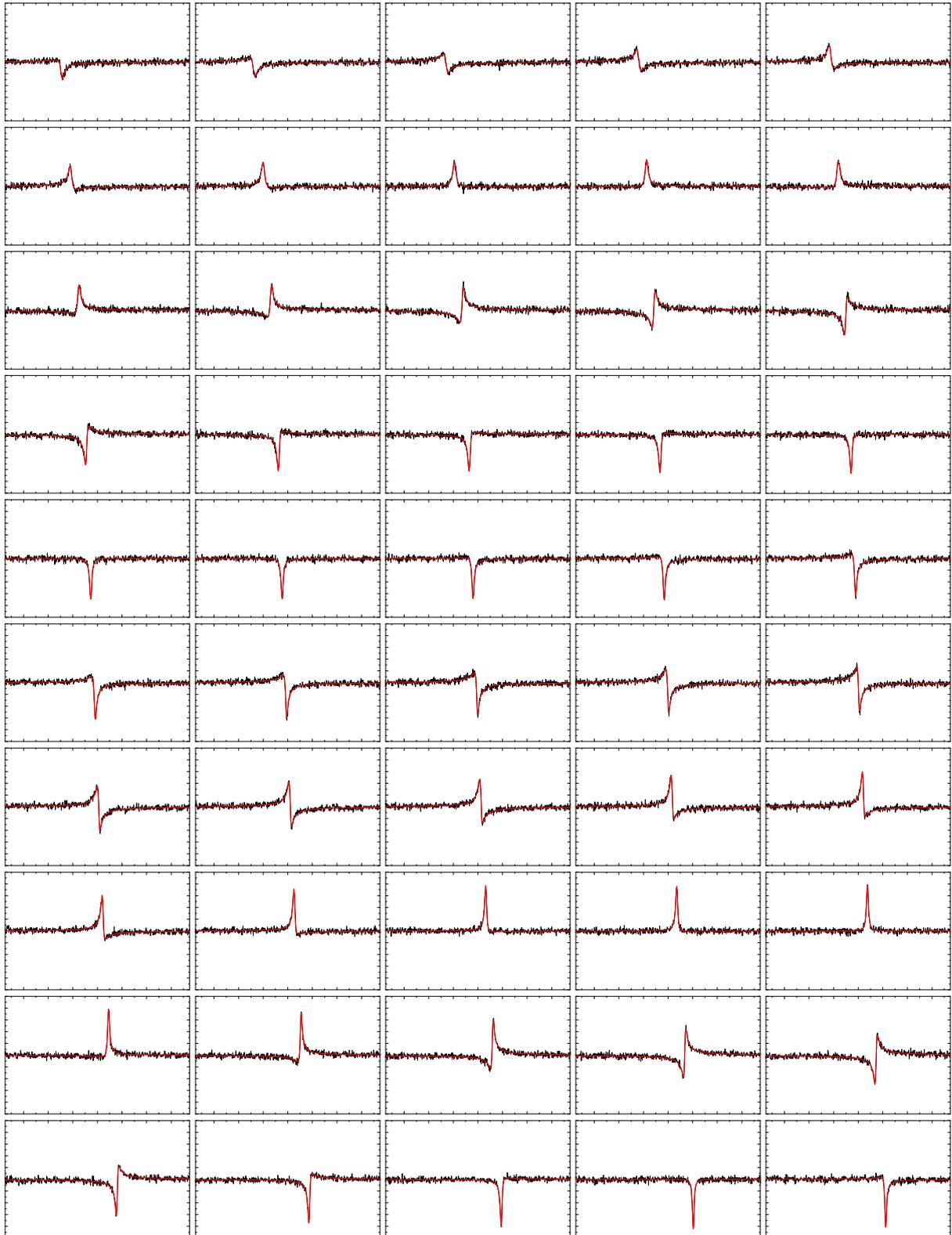
## 7.1.2 Temperaturabhängigkeit

Die Temperaturabhängigkeit von  $\Delta f$  wurde mit Hilfe des kleinen, sphärischen Phantoms, das mit 10 mM Pr-MOE-DO3A in wässriger Lösung gefüllt war, bestimmt. Dazu wurde das Phantom auf etwa 70 °C erwärmt und in einer Styroporummantelung in die Mitte des Koprfresonators gestellt. Mit dem faseroptischen Thermometer wurde während des gesamten Experiments die Temperatur in der Mitte des Phantoms gemessen (vier Meßwerte pro Sekunde). Die Spektren wurden mit einer FID-Sequenz (Herstellerbezeichnung *onepulse*) mit folgenden Parametern aufgenommen: Abtastfrequenz 10 kHz, 2048 komplexe Datenpunkte,  $T_R = 250$  ms, 64 Mittelungen, 3 ms *gauss*-Anregungspuls (FWHM 700 Hz). Die Anregungsfrequenz wurde auf die Resonanzfrequenz des Methoxygruppen-Signals bei etwa 40 °C, d.h. der Mitte des interessanten Temperaturbereichs von 35 – 45 °C, eingestellt. Durch die Styropor-Isolation war die Abkühlrate kleiner als 0,2 °C/min. Die Referenztemperatur wurde aus dem Mittel der 64 Meßwerte während der 16 s Meßzeit berechnet. Durch die off-resonante Anregung wurde eine sehr gute Wasserunterdrückung erzielt (s. Abbildung 7.3).



**Abbildung 7.3:** Ausschnitte aus einem mit einer FID-Sequenz gemessenen Spektrum mit angepassten Signalen (HLSVD-Fit) von 10 mM Pr-MOE-DO3A in wässriger Lösung. (links) Methoxygruppen-Signal und (rechts) Wassersignal. Durch eine frequenzselektive Anregung bei der Resonanzfrequenz der Methoxygruppe wird das etwa 4000 mal stärkere Signal des Wassers sehr gut unterdrückt.

Durch einen Fit im Zeitbereich mit der HLSVD (*Hankel Lanczos Singular Value Decomposition*) Methode [Bee92] wurden die Resonanzfrequenzen  $f_{\text{H}_2\text{O}}$  und  $f_{\text{OCH}_3}$  bestimmt (s. Anhang D). Der Realteil des Spektrums um das Methoxygruppen-Signal ist in Abbildung 7.4 dargestellt (spektraler Bereich 1,5 kHz). Da der FID nicht direkt nach der Anregung aufgenommen wurde, sondern ein kurzes *Delay* von 2 ms dazwischen lag, verändert sich mit der Frequenz auch die Phase des Signals (s. Abschnitt 6.2.3). In Abbildung 7.5a sind  $f_{\text{H}_2\text{O}}$  und  $f_{\text{OCH}_3}$  und in Abbildung 7.5b die Differenz  $\Delta f = f_{\text{H}_2\text{O}} - f_{\text{OCH}_3}$  gegen die mit dem faseroptischen Thermometer gemessene Temperatur aufgetragen. In dem großen Temperaturbereich von 25 – 65 °C ist eine leichte Abweichung von einer linearen Abhängigkeit zu erkennen. Dabei ist es aufgrund des

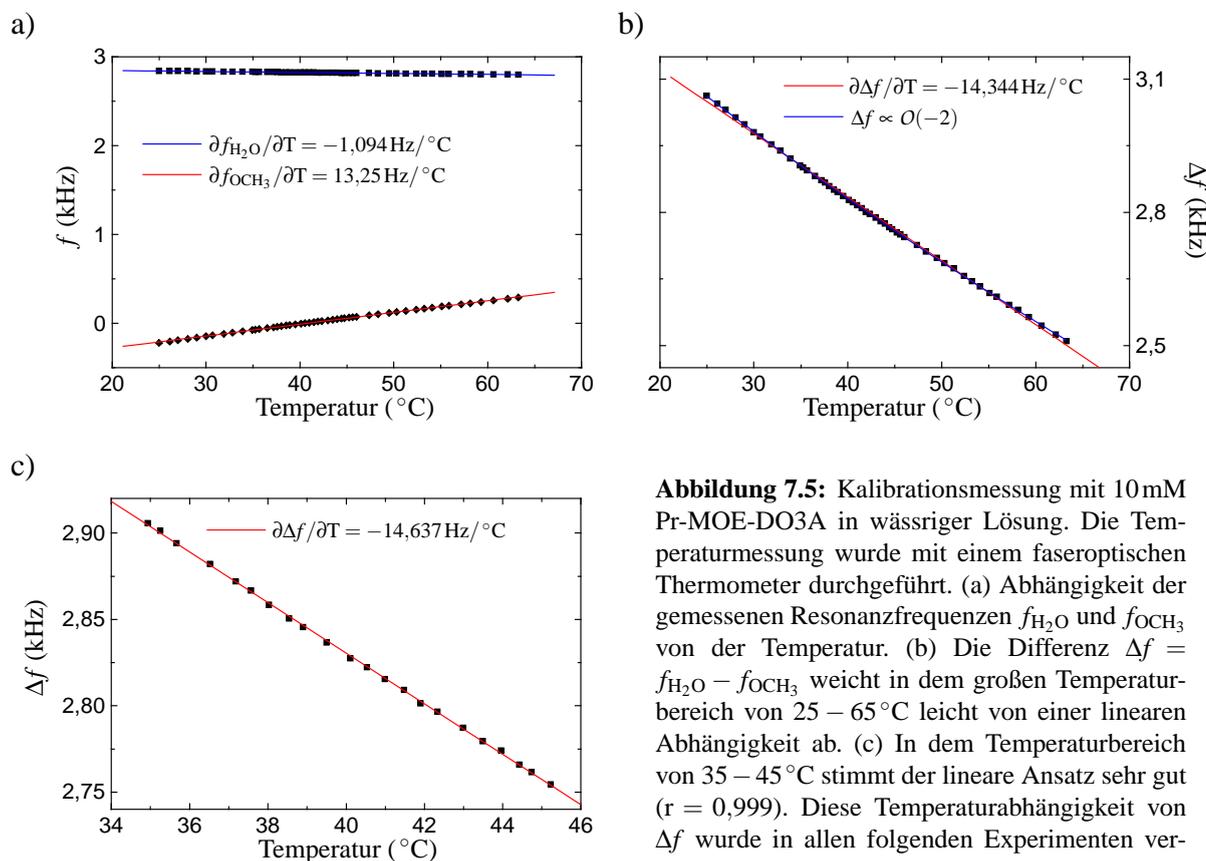


**Abbildung 7.4:** Realteil des Spektrums (schwarz, Ausschnitt 1,5 kHz) und angepaßtes Methoxygruppen-Signal (rot, HLSVD-Fit) während des Kalibrationsexperimentes. Durch die Zeit zwischen Anregung und Auslesen (2 ms) ändert sich mit der Resonanzfrequenz auch die Phase des Signals (s. Abschnitt 6.2.3).

kleinen Meßbereiches nicht möglich, die genaue Temperaturabhängigkeit ( $\propto T^{-1}$  oder  $\propto T^{-2}$ , s. Anfang des Kapitels) zu bestimmen. Deshalb wurde diese nur aus den Meßwerten des inter-

essanten Temperaturbereichs von 35 – 45 °C bestimmt (s. Abbildung 7.5c) und betrug

$$\begin{aligned}\partial\Delta f/\partial T &= -14,637\text{Hz}/^\circ\text{C} = -0,117\text{ppm}/^\circ\text{C}, \\ \Delta f(0) &= 3415,94\text{Hz}.\end{aligned}\quad (7.9)$$



**Abbildung 7.5:** Kalibrationsmessung mit 10mM Pr-MOE-DO3A in wässriger Lösung. Die Temperaturmessung wurde mit einem faseroptischen Thermometer durchgeführt. (a) Abhängigkeit der gemessenen Resonanzfrequenzen  $f_{\text{H}_2\text{O}}$  und  $f_{\text{OCH}_3}$  von der Temperatur. (b) Die Differenz  $\Delta f = f_{\text{H}_2\text{O}} - f_{\text{OCH}_3}$  weicht in dem großen Temperaturbereich von 25 – 65 °C leicht von einer linearen Abhängigkeit ab. (c) In dem Temperaturbereich von 35 – 45 °C stimmt der lineare Ansatz sehr gut ( $r = 0,999$ ). Diese Temperaturabhängigkeit von  $\Delta f$  wurde in allen folgenden Experimenten verwendet.

Frenzel et. al [Fre96] haben gezeigt, daß  $\Delta f$  nicht von dem pH-Wert (im Bereich von pH5,6 – 9,6) und der Konzentration des Kontrastmittels (im Bereich von 0,2 – 10mM) beeinflusst wird.

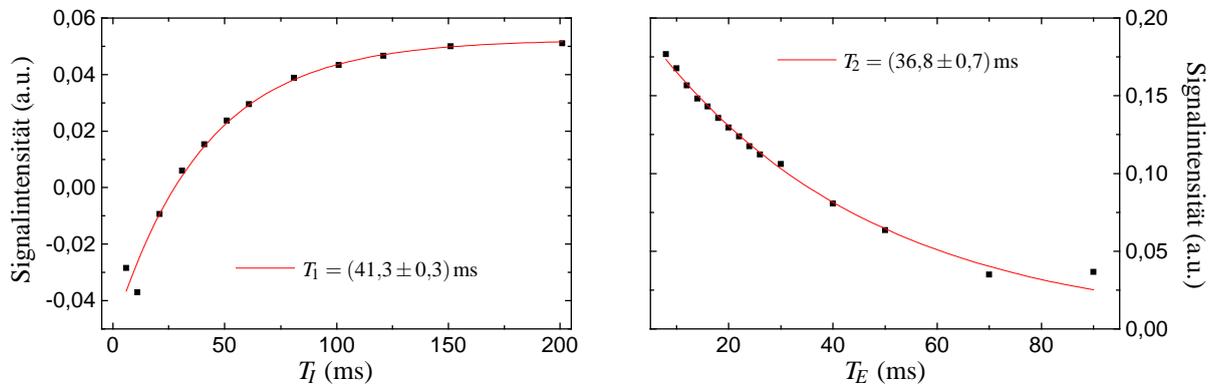
### 7.1.3 Relaxationszeiten

Das paramagnetische Zentralion bewirkt nicht nur eine Verschiebung der Resonanzfrequenz, sondern auch eine Verkürzung der Relaxationszeiten. Da die Repetitions- und die Auslesezeit das S/R beeinflussen, müssen diese bezüglich der  $T_1$ - und  $T_2$ -Relaxationszeiten des Methoxygruppen-Signals hin optimiert werden.

Dazu wurden die  $T_1$ -Relaxationszeit mit einer *Inversion-Recovery*-Sequenz ( $6\text{ms} \leq T_I \leq 201\text{ms}$ , s. Abschnitt 4.2.4) und die  $T_2$ -Relaxationszeit mit einer Spin-Echo-Sequenz ( $8\text{ms} \leq T_E \leq 90\text{ms}$ , s. Abschnitt 4.2.4) bestimmt. Als Phantom wurde ein 50ml Glaskolben, gefüllt mit Agarose-Gel und 10mM Pr-MOE-DO3A, verwendet.

Die kurzen Relaxationszeiten  $T_1 = (41,4 \pm 0,3)\text{ms}$  und  $T_2 = (36,8 \pm 0,7)\text{ms}$  (s. Abbildung 7.6) ermöglichen kurze Repetitionszeiten, wodurch zusätzlich das Wassersignal unterdrückt (gesät-

tigt) wird. Jedoch führt die kurze  $T_2$ -Relaxationszeit auch zu einem schnellen Signalabfall und somit zu einer breiten Linie.



**Abbildung 7.6:** Messung der (a)  $T_1$ - und (b)  $T_2$ -Relaxationszeiten des Methoxygruppen-Signals des Pr-MOE-DO3A Komplexes in Agarose-Gel (10mM Pr-MOE-DO3A, 1% Agarose). Die kurzen Relaxationszeiten ermöglichen kurze Repetitionszeiten, ohne Signalverluste aufgrund von Sättigungseffekten in Kauf nehmen zu müssen.

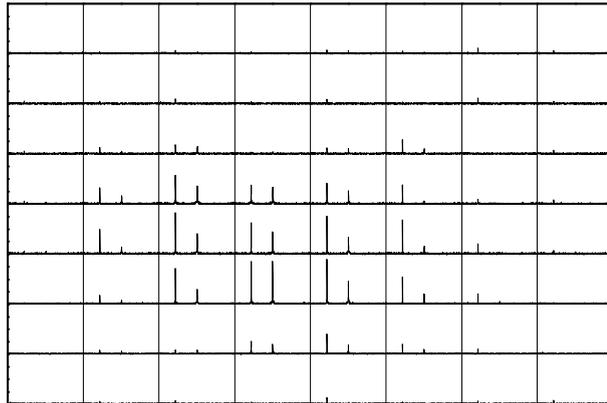
## 7.2 Spektroskopische Bildgebung

Mit Hilfe der spektroskopischen Bildgebung (s. Abschnitt 2.7.2) ist eine Messung der orts aufgelösten Temperaturverteilung möglich. Die Ortsauflösung ist dabei durch das S/R des Methoxygruppen-Signals, das für eine (möglichst) automatische Auswertung der Spektren ausreichen muß, beschränkt, da sowohl die Dosis des Kontrastmittels aufgrund der Toxizität und die Meßzeit durch die Anwendung vorgegeben sind. Um die spektroskopischen Bildgebungsmethoden zu untersuchen, wurde zuerst mit einer hohen Konzentration (10 mM) gearbeitet.

### 7.2.1 4D-CSI

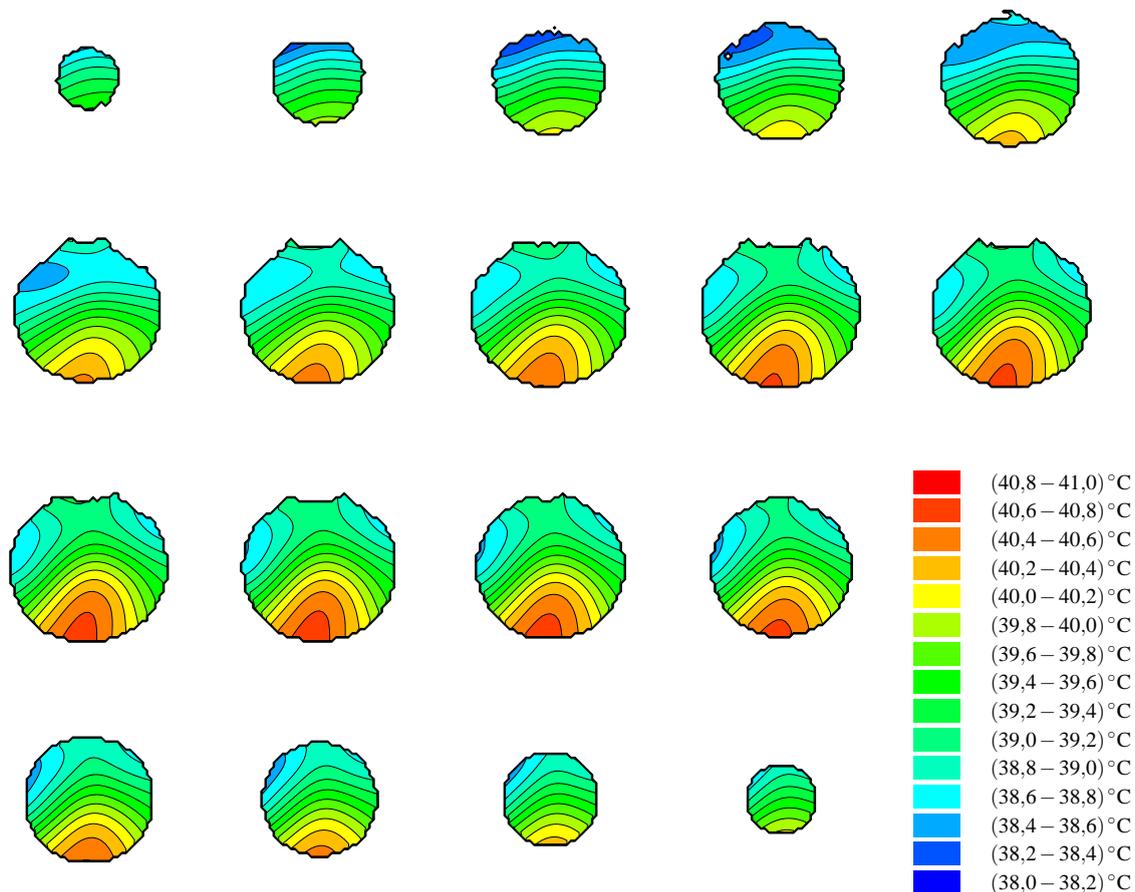
Das Phantom, das zur Bestimmung der Relaxationszeiten benutzt wurde (s. Abschnitt 7.1.3) wurde in einem Wasserbad erwärmt und dann auf einem Korkring stehend in die Mitte des Kopfresonators gestellt. Mit einer 4D-CSI Sequenz (s. Abschnitt 2.7.2) wurden während des Abkühlvorgangs Temperaturverteilungen gemessen. Die Parameter der Sequenz waren: Matrix  $8 \times 8 \times 8$ , FOV  $8 \times 8 \times 8 \text{ cm}^3$ ,  $T_R = 150 \text{ ms}$ , Abtastfrequenz 10 kHz, 1024 komplexe Datenpunkte, 3 ms *gauss*-Anregungspuls bei der Resonanzfrequenz des Methoxygruppen-Signals. Trotz der kleinen Datenmatrix betrug die Meßzeit etwa 77 s. In Abbildung 7.7 sind  $8 \times 8$  Spektren einer Schicht abgebildet (vollständiger Frequenzbereich). Das S/R des Methoxygruppen-Signals reichte in allen Voxeln für eine automatische Auswertung aus.

Aus einem 3D-Bildgebungsdatensatz (Matrix  $64 \times 64 \times 64$ , FOV  $8 \times 8 \times 8 \text{ cm}^3$ ) und einem einfachen Schwellenwertverfahren wurden die Voxel bestimmt, die das Objekt enthalten. Nur diese Spektren wurden dann mit der HLSVD-Methode ausgewertet und auf die  $64 \times 64 \times 64$  Matrix des Bildgebungsdatensatzes interpoliert. In Abbildung 7.8 ist die Temperaturverteilung

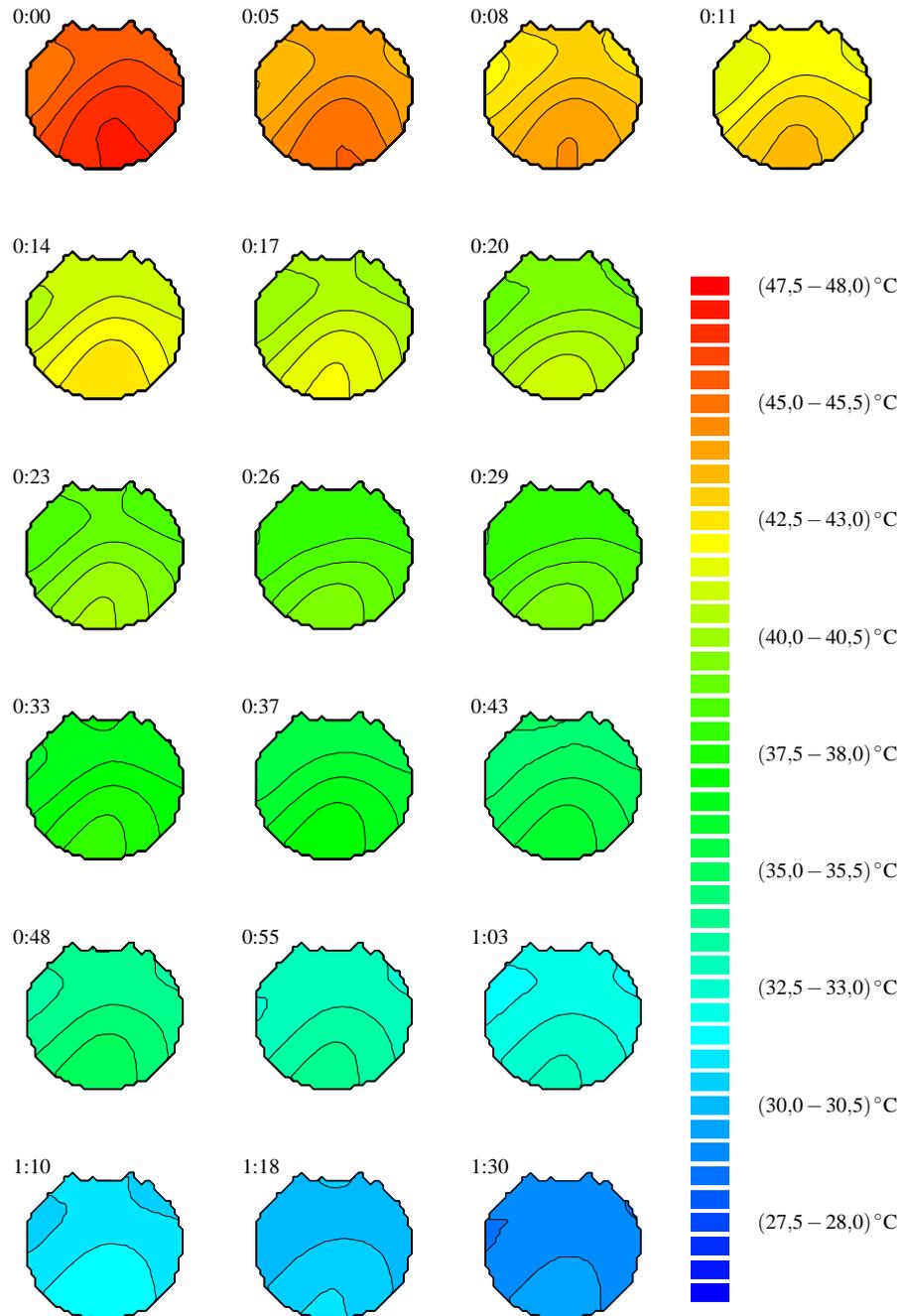


**Abbildung 7.7:**  $8 \times 8$  Spektren einer Schicht, aufgenommen mit einer 4D-CSI Sequenz (Voxelgröße  $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$ ). Das Signal in der Mitte der Spektren stammt von der Methoxygruppe. Die Umrisse des Phantoms (50ml Glaskolben, Durchmesser 50mm) sind deutlich zu erkennen. Wegen der kleinen Matrix besitzt die Punktbildfunktion (*sinc*-Funktion) Nebenmaxima, die zu Signalen in einigen Voxeln auch außerhalb des Objektes führen.

in dem gesamten Glaskolben zu einem Zeitpunkt des Experiments und in Abbildung 7.9 in der Mittelschicht (transversaler Schnitt) während des gesamten Experiments dargestellt. Durch den Korkring blieb der untere Teil des Phantoms während des Experiments wärmer.



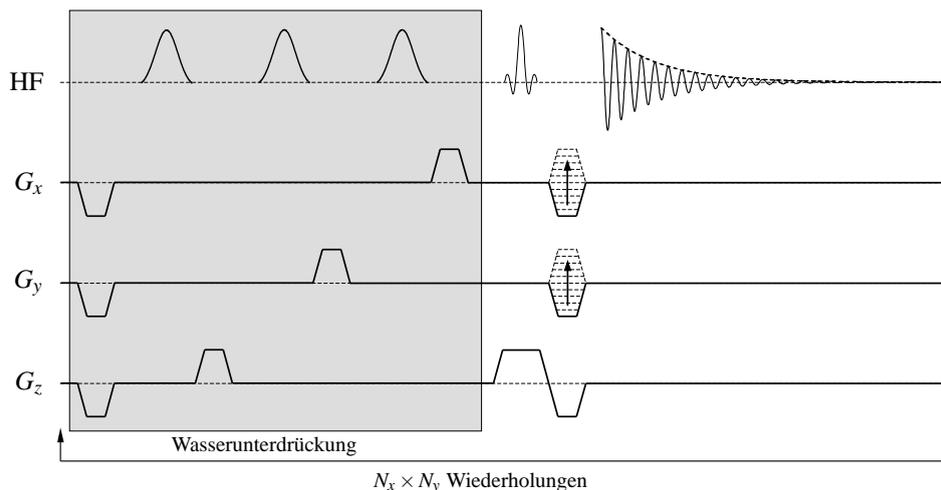
**Abbildung 7.8:** Temperaturverteilung (transversale Schichten, Abstand 2,5 mm) in einem mit Agarose-Gel homogen gefüllten 50ml Glaskolbens (10mM Pr-MOE-DO3A, 1% Agarose), zu einem Zeitpunkt während des Abkühlvorganges (23min nach Beginn des Experimentes), aufgenommen mit einer 4D-CSI Sequenz. Durch die Auflage auf einem Korkring kühlt sich das Phantom im unteren Teil langsamer ab.



**Abbildung 7.9:** Temperaturverteilung in einer transversalen Schicht eines mit Agarose-Gel homogen gefüllten 50ml Glaskolbens (10mM Pr-MOE-DO3A, 1% Agarose), während des Abkühlvorganges, aufgenommen mit einer 4D-CSI Sequenz. In der oberen Ecke ist der Zeitpunkt der Aufnahme (h : min) nach dem Beginn des Experimentes angegeben. Durch die Auflage auf einem Korkring kühlt sich das Phantom im unteren Teil langsamer ab.

## 7.2.2 3D-CSI

Die 4D-CSI Methode führt bei größeren Objekten zu sehr langen Meßzeiten bzw. einer schlechten Ortsauflösung. Deshalb wurde im folgenden eine 3D-CSI Sequenz mit einer schichtselektiven Anregung (s. Abbildung 7.10) verwendet. Jedoch tritt wegen der großen chemischen Verschiebung  $\Delta f = f_{\text{H}_2\text{O}} - f_{\text{OCH}_3} \approx 2,8\text{kHz}$  ( $42^\circ\text{C}$ ) der beiden interessierenden Signale ein star-



**Abbildung 7.10:** Pulssequenz der verwendeten 3D-CSI Sequenz. Die Wasserunterdrückung besteht aus drei CHESS Sequenzen.

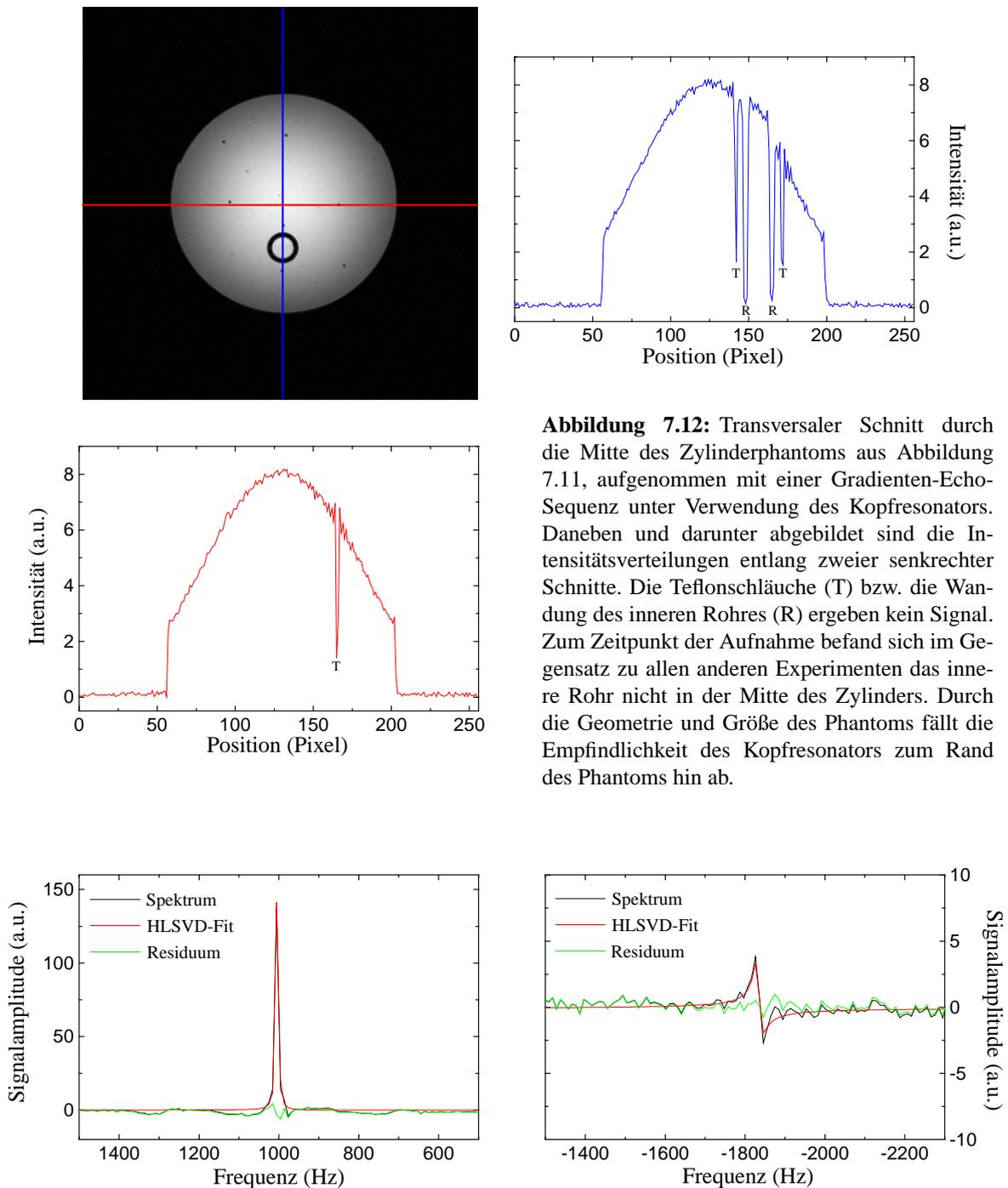
kes *chemical shift* Artefakt auf (s. Abschnitt 2.6.2), d.h. die Schichten, aus denen das Wasser- bzw. das Methoxygruppen-Signal stammen, sind gegeneinander verschoben. Diese Verschiebung wird durch  $\Delta f$  und die Bandbreite des Anregungspulses bestimmt. Der verwendete *sinc3*-Puls (Dauer 1 ms, FWHM 6,2 kHz) bewirkt somit eine Verschiebung um etwa die halbe Schichtdicke (s. Gleichung 7.9). Darüber hinaus wird eine zusätzliche Wasserunterdrückungs-Sequenz benötigt, die aus drei CHESS (*Chemical Shift Selective*) Sequenzen besteht. Die Parameter der verwendeten Sequenz betragen: Matrix  $20 \times 20$ , FOV  $20 \times 20 \times 1 \text{ cm}^3$ ,  $T_R = 150 \text{ ms}$ , Abtastfrequenz 10 kHz, 1024 komplexe Datenpunkte, 1 ms *sinc3*-Anregungspuls, Gesamtmeßzeit 60 s.



**Abbildung 7.11:** Temperierbares zylindrisches Agarosephantom. Die drei mittleren jeweils etwa 5 cm dicken Schichten sind mit unterschiedlichen Konzentrationen des Kontrastmittels Pr-MOE-DO3A gefüllt (1% Agarose, 10 mM, 3 mM und 1 mM Pr-MOE-DO3A). Um die Diffusion des Kontrastmittels zwischen den einzelnen Schichten zu reduzieren, sind diese durch dünne Silikonschichten voneinander getrennt. Auf der rechten Seite sind die Teflonschläuche (2 mm Durchmesser, 14 Stück) zu erkennen, die für die Sensoren des faseroptischen Thermometers der Länge nach durch das Phantom gezogen sind.

Für die Messungen wurde das große Phantom verwendet (Doppelzylinder, s. Abschnitt 7.1.1, s. Abbildung 7.11). Die Zylindergeometrie des Phantoms verursacht im Kopfresonator jedoch eine inhomogene Empfindlichkeitsverteilung (s. Abbildung 7.12). Innerhalb einer transversalen

Schicht nimmt die Empfindlichkeit nach außen hin ab. Dadurch ist die Wasserunterdrückung deutlich schlechter als bei der 4D-CSI Sequenz (s. Abbildung 7.13).



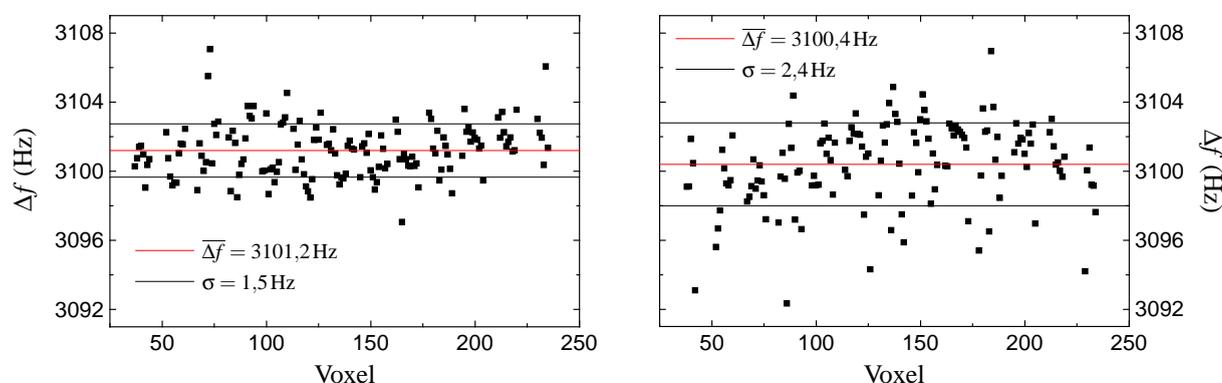
**Abbildung 7.12:** Transversaler Schnitt durch die Mitte des Zylinderphantoms aus Abbildung 7.11, aufgenommen mit einer Gradienten-Echo-Sequenz unter Verwendung des Koprfresonators. Daneben und darunter abgebildet sind die Intensitätsverteilungen entlang zweier senkrechter Schnitte. Die Teflonschläuche (T) bzw. die Wandung des inneren Rohres (R) ergeben kein Signal. Zum Zeitpunkt der Aufnahme befand sich im Gegensatz zu allen anderen Experimenten das innere Rohr nicht in der Mitte des Zylinders. Durch die Geometrie und Größe des Phantoms fällt die Empfindlichkeit des Koprfresonators zum Rand des Phantoms hin ab.

**Abbildung 7.13:** Spektrum (Realteil) und angepasste Signale (HLSVD-Fit) aus einem Voxel (Größe  $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$ ) der 10mM Schicht, aufgenommen mit einer 3D-CSI Sequenz. (links) Ausschnitt um das Wassersignal und (rechts) um das Methoxygruppen-Signal. Trotz Wasserunterdrückung ist das Wassersignal deutlich größer als das Methoxygruppen-Signal. Durch die Wasserunterdrückung und die schichtselektive Anregung wird die Linienform verändert, so daß nach dem HLSVD-Fit einer Resonanz an das Spektrum an der Stelle des Wassersignals das Residuum größer ist als das Methoxygruppen-Signal, wodurch mehr als zwei Resonanzen an das Spektrum angepasst werden mußten (s. Anhang D).

Die schichtselektive Anregung in Kombination mit der Wasserunterdrückung führt zu einer

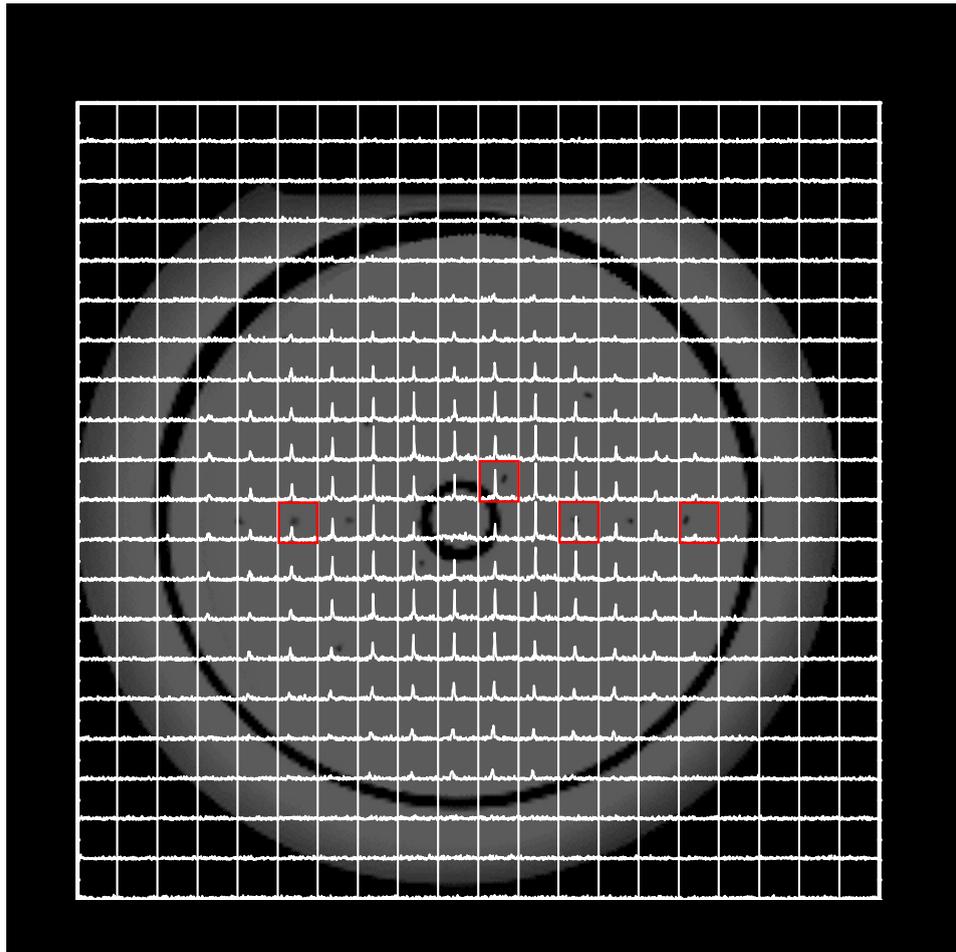
Veränderung der Linienform (Abweichung von der Lorentz-Form). Da das Wassersignal deutlich größer als das Methoxygruppen-Signal ist, paßt die HLSVD-Methode an das Wassersignal mehrere Signale an bevor das Methoxygruppen-Signal gefunden wird, was in der Regel bei einer Anzahl anzupassender Resonanzen von 10 der Fall war (s. Anhang D). Für das Wassersignal wurde deshalb ein Fit mit einer Resonanz und für das Methoxygruppen-Signal mit 10 Resonanzen durchgeführt. Bei einigen Voxeln am Rande des Phantoms mußte die Anzahl der anzupassenden Resonanzen auf 20 erhöht werden, da die Abweichung der Linienform des Wassersignals von der Lorentz-Form sehr stark war.

Bei konstanter Temperaturverteilung im Phantom (Raumtemperatur) konnten alle Spektren automatisch ausgewertet werden, wobei sich eine Temperatur von  $(21,5 \pm 0,1)^\circ\text{C}$  in der 10mM bzw.  $(21,6 \pm 0,2)^\circ\text{C}$  in der 3mM Schicht ergab (s. Abbildung 7.14).

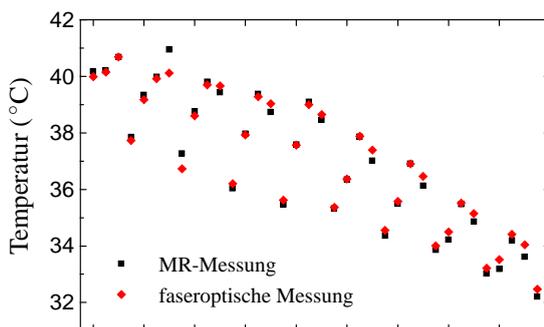


**Abbildung 7.14:** Messung von  $\Delta f = f_{\text{H}_2\text{O}} - f_{\text{OCH}_3}$  bei konstanter Temperaturverteilung im Phantom (Raumtemperatur) mit anschließender, automatischer Auswertung; (links) in der 10mM und (rechts) in der 3mM Schicht. Die Standardabweichungen entsprechen  $0,1^\circ\text{C}$  bzw.  $0,2^\circ\text{C}$ .

Das Phantom wurde dann durch etwa  $50^\circ\text{C}$  warmes Wasser, das durch den äußeren Zylinder geleitet wurde, langsam auf über  $40^\circ\text{C}$  aufgeheizt. Um das Phantom nicht zu beschädigen, konnte keine höhere Wassertemperatur gewählt werden, so daß aufgrund der Größe des Phantoms der Aufwärmvorgang über 8 Stunden dauerte. Nach Erreichen der gewünschten Temperatur wurde in den äußeren Zylinder eine Salzlösung (2g/l NaCl) gefüllt, um im Kopfresonator eine Beladung zu erreichen, die der eines menschlichen Kopfes entspricht. Daraufhin wurde in verschiedenen zeitlichen Abständen mit Hilfe der 3D-CSI Sequenz die Temperaturverteilung bestimmt und an vier Orten mit den Messungen des faseroptischen Thermometers verglichen. Abbildung 7.15 zeigt einen spektralen Ausschnitt (1 kHz um das Methoxygruppen-Signal) von  $20 \times 20$  Spektren einer transversalen Schicht (10mM), die dem MR-Bild überlagert sind. Rot gekennzeichnet sind die vier Voxel, in denen sich die Meßfasern des faseroptischen Thermometers befanden. Deutlich zu erkennen ist der Intensitätsabfall des Signals zum Rande des Phantoms hin, der durch die abnehmende Empfindlichkeit des Kopfresonators (s. Abbildung 7.12) zu erklären ist. In Abbildung 7.17 sind die Temperaturverteilungen in dieser Schicht während des Abkühlvorganges dargestellt. Zwischen dem Ende des Aufwärmvorganges und dem Beginn der Messung hat sich das Phantom schon etwas abgekühlt, so daß es außen schon etwas kälter als im Zentrum war. Im Verlauf des Experiments (Dauer über zwei Stunden) kühlt sich das Phantom weiter ab, wobei die Wärmeabgabe im oberen Teil etwas stärker ist.

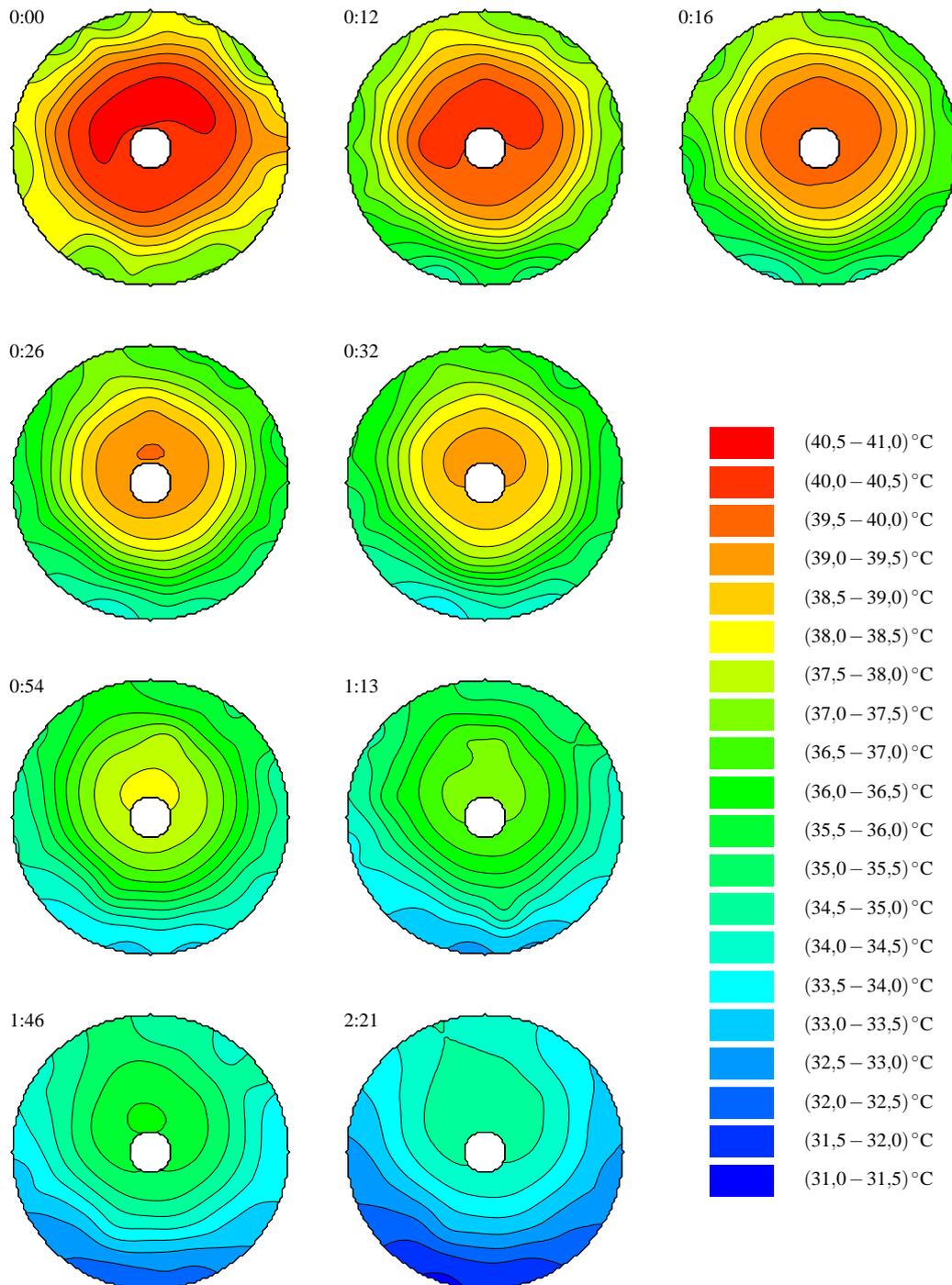


**Abbildung 7.15:**  $20 \times 20$  Spektren einer transversalen Schicht (10 mm), aufgenommen mit einer 3D-CSI Sequenz (Auflösung  $1 \times 1 \times 1 \text{ cm}^3$ , Gesamtmeßzeit 60 s). Die Spektren sind dem MR-Bild dieser Schicht überlagert. Dargestellt sind Auschnitte von 1 kHz um das Methoxygruppen-Signal. Rot gekennzeichnet sind die vier Voxel, in denen sich die Meßfasern des faseroptischen Thermometers befanden.



**Abbildung 7.16:** Vergleich der durch die MR-Messung bestimmten Temperatur  $T_{MRS}$  während des Abkühlvorganges (s. Abbildung 7.17) mit der faseroptischen Temperaturmessung  $T_{faser}$ . Der Mittelwerte  $\overline{T_{faser} - T_{MRS}} = 0,05 \text{ °C}$  und die Standardabweichung  $\sigma = 0,25 \text{ °C}$  weisen auf keinen signifikanten Unterschied zwischen  $T_{faser}$  und  $T_{MRS}$  hin (T-Test:  $p = 0,25$ ).

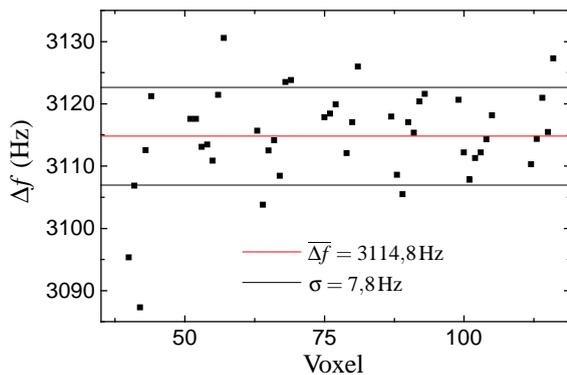
Der Vergleich der aus der MR-Messung in den ausgewählten Voxeln ermittelten Temperaturen mit denen aus der Messung mit dem faseroptischen Thermometer ergab eine sehr gute Übereinstimmung ( $\overline{T_{faser} - T_{MRS}} = (0,05 \pm 0,25) \text{ °C}$ , s. Abbildung 7.16), wobei ein Meßpunkt zwischen zwei Voxeln lag, so daß dort eine lineare Interpolation zwischen den Werten aus den zwei angrenzenden Voxeln verwendet wurde.



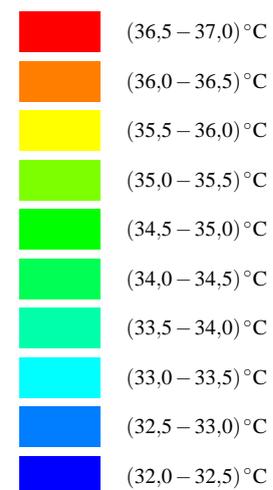
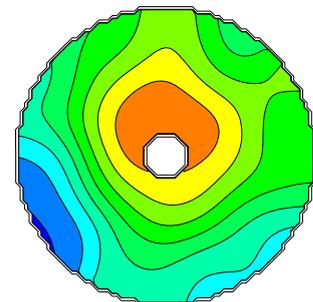
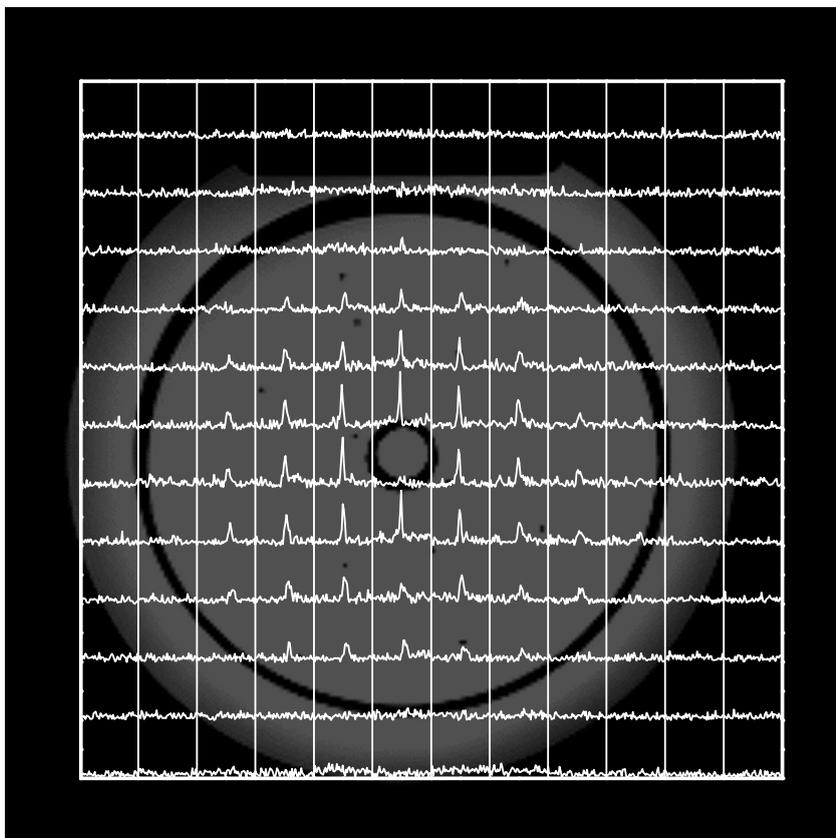
**Abbildung 7.17:** Temperaturverteilung in einer transversalen Schicht des Zylinderphantoms (Schichtdicke 1 cm, 10 mM Pr-MOE-DO3A), aufgenommen mit einer 3D-CSI Sequenz während des Abkühlvorganges. In der oberen Ecke ist jeweils die Zeit (h : min) nach dem Beginn des Experiments angegeben. Der Aufwärmvorgang, der über 8 Stunden dauerte, erzeugte keine homogene Temperaturverteilung. Die Abkühlung des Phantoms erfolgte etwas stärker im oberen Teil des Phantoms.

Um auch in der 1 mM Schicht ein ausreichendes S/R zu erzielen, wurde dort die Voxelgröße erhöht. Die Parameter betragen: Matrix  $12 \times 12$ , FOV  $20 \times 20 \times 1,6 \text{ cm}^3$ ,  $T_R = 100 \text{ ms}$ , Abtastfrequenz 12 kHz, 1024 komplexe Datenpunkte, 1 ms *sinc3*-Anregungspuls. Die Gesamtmeßzeit betrug 14 s. Bei Raumtemperatur war eine automatische Auswertung in allen Voxeln möglich (s. Abbildung 7.18). Durch die abnehmende Empfindlichkeit zum Rand des Phantoms hin wird

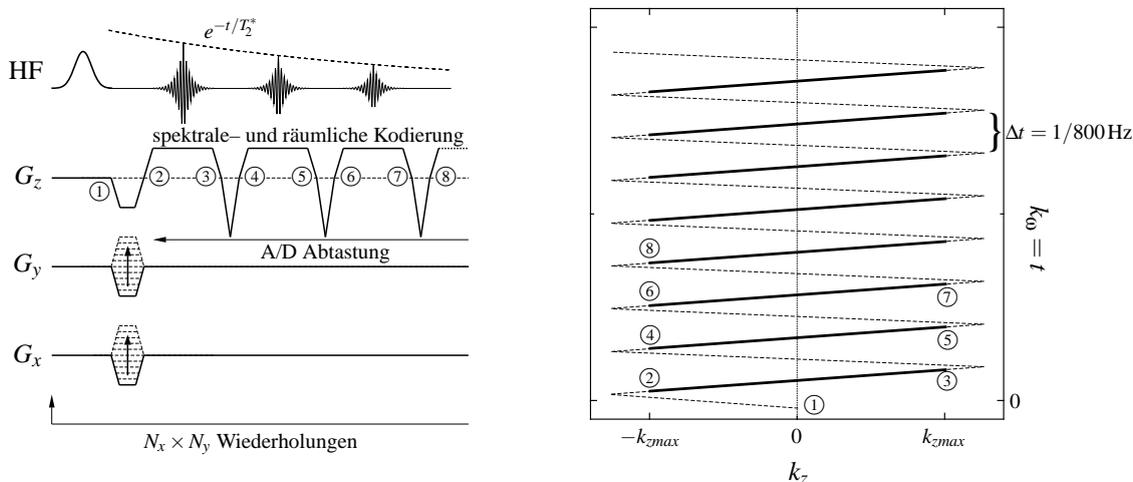
dort das S/R sehr klein, so daß der Fehler in der Auswertung steigt und eine Temperatur von  $(20,6 \pm 0,5)^\circ\text{C}$  berechnet wurde. In Abbildung 7.19 sind spektrale Ausschnitte (500Hz um das Methoxygruppen-Signal) der  $12 \times 12$  Spektren einer transversalen Schicht und die daraus berechnete Temperaturverteilung dargestellt.



**Abbildung 7.18:** Messung von  $\Delta f = f_{\text{H}_2\text{O}} - f_{\text{OCH}_3}$  bei konstanter Temperaturverteilung im Phantom (Raumtemperatur) mit anschließender, automatischer Auswertung in der 1 mM Schicht mit einer 3D-CSI Sequenz (Voxelgröße etwa  $1,6 \times 1,6 \times 1,6 \text{ cm}^3$ ). Die Standardabweichung der Meßwerte entspricht einer Temperatur von  $0,5^\circ\text{C}$ . Die abnehmende Empfindlichkeit des Kopresonators zum Rand des Phantoms hin erschwert den HLSVD-Fit (schlechtes S/R).



**Abbildung 7.19:**  $12 \times 12$  Spektren einer transversalen Schicht (Voxelgröße etwa  $1,6 \times 1,6 \times 1,6 \text{ cm}^3$ , 1 mM Pr-MOE-DO3A), aufgenommen mit einer 3D-CSI Sequenz während des Abkühlvorganges und rechts daneben die dazugehörige Temperaturverteilung.



**Abbildung 7.20:** (links) Pulssequenz der implementierten EPSI Sequenz und (rechts) die dazugehörige  $k$ -Raum-Trajektorie. Die Parameter der Sequenz sind: asymmetrischer Auslesegradient, Matrix  $16 \times 16 \times 16$ , Voxelgröße  $1,5 \times 1,5 \times 1,5 \text{ cm}^3$ ,  $T_R = 55 \text{ ms}$ , spektrale Bandbreite  $\Delta s = 800 \text{ Hz}$ , Abtastfrequenz  $20 \text{ kHz}$ ,  $5 \text{ ms}$  *gauss*-Anregungspuls (FWHM  $450 \text{ Hz}$ ,  $-2,8 \text{ kHz}$  Offset), 32 Echos, Gesamtmeßzeit  $14 \text{ s}$ . Die Oszillationsfrequenz des Gradienten bestimmt die spektrale Bandbreite  $\Delta s$ . Die gescherte  $k$ -Raum-Trajektorie verursacht ein *chemical shift* Artefakt in Ausleserichtung, das aber korrigiert werden kann.

## 7.3 Schnelle spektroskopische Bildgebung

Neben den Problemen der Wasserunterdrückung und des *chemical shift* Artefaktes in Schicht-richtung bei der 3D-CSI Methode, sind die langen Meßzeiten ein weiterer Nachteil. Innerhalb einer Atemanhalteperiode ist so maximal die Aufnahme einer Schicht möglich. Schnelle spektroskopische Bildgebungsmethoden wie EPSI (*Echo Planar Spectroscopic Imaging*, s. Abschnitt 2.7.2) [Pos94] oder EBI (*Echo-time-encoded Burst Imaging*) [Jak95] erlauben eine Reduktion der Meßzeit auf Kosten des S/R.

### 7.3.1 4D-EPSI

Die im Rahmen dieser Arbeit implementierte EPSI Sequenz (s. Abbildung 7.20) wurde speziell für den 3-Tesla-Ganzkörpertomographen und die Thermosonden-Methode mit folgenden Parametern optimiert: asymmetrischer Auslesegradient, Matrix  $16 \times 16 \times 16$ , Voxelgröße  $1,5 \times 1,5 \times 1,5 \text{ cm}^3$ ,  $T_R = 55 \text{ ms}$ , spektrale Bandbreite  $\Delta s = 800 \text{ Hz}$ , Abtastfrequenz  $20 \text{ kHz}$ ,  $5 \text{ ms}$  *gauss*-Anregungspuls (FWHM  $450 \text{ Hz}$ ,  $-2,8 \text{ kHz}$  Offset), 32 Echos, Gesamtmeßzeit  $14 \text{ s}$ . Durch das Abtasten der  $k_z k_\omega$ -Ebene nach einer Anregung ist die spektrale Bandbreite einer solchen Sequenz durch die Schaltfrequenz des oszillierenden Gradienten beschränkt. Da diese kleiner als der spektrale Abstand der beiden interessierenden Signale ist, kommt es zu einer Einfaltung des Wassersignals in den gewählten Frequenzbereich. Um eine Trennung der Signale in dem Temperaturbereich von  $37 - 43 \text{ }^\circ\text{C}$  zu erreichen, wurde eine Oszillationsfrequenz von  $\Delta s = 800 \text{ Hz}$  gewählt, so daß bei etwa  $42 \text{ }^\circ\text{C}$  mit  $\Delta f \approx 2,8 \text{ kHz}$  der Abstand maximal ist ( $400 \text{ Hz} = 0,5 \Delta s = 2,8 \text{ kHz} - 3 \Delta s$ ). Zur Weiterverarbeitung wurden nur die Datenpunkte ver-

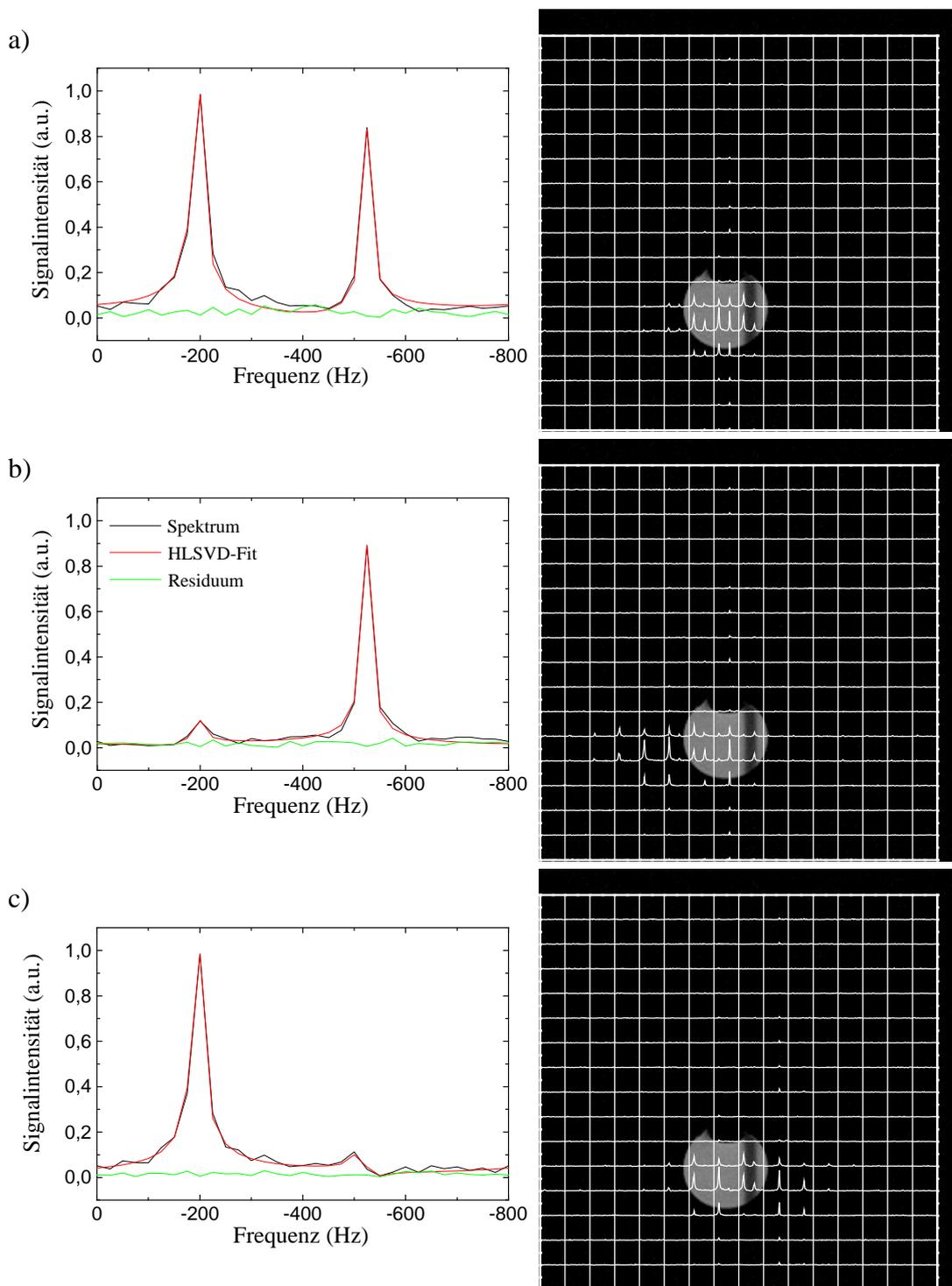
wendet, die während eines konstanten Feldgradienten abgetastet wurden. Dennoch mußten wegen der zeitlichen Verschiebung des Gradientenverlaufes gegenüber dem Stromverlauf in den Gradientenverstärkern (s. Abschnitt 3.2) und der Datenverschiebung durch das digitale Filter (s. Abschnitt 3.2.1) zunächst alle Daten, d.h. auch die Daten während der Schaltzeiten des Gradienten aufgenommen werden. Deshalb beträgt die Abtastfrequenz ein Vielfaches von  $\Delta s$ , damit der  $k_z$ -Wert am Anfang jeder  $k$ -Raum-Zeile identisch ist. Da die durch das digitale Filter verursachte Datenverschiebung erst ab der Version 2.0 von ParaVision ausgeglichen werden kann und der *Standard*-Filter verwendet wurde (etwa 70 komplexe Datenpunkte Verschiebung), mußte die Akquisitionszeit auf eine Zeit, die der Aufnahme von 35 Echos entspricht, verlängert werden, um in den aufgenommenen Daten 32 Echos zu erhalten. Bei vorgegebener Auflösung sollten die Schaltzeiten minimal sein, da das Verhältnis aus Auslesezeit zur Gesamtmeßzeit das S/R bestimmt. Bei der implementierten Sequenz betrug das Verhältnis der eigentlichen Meßzeit, d.h. der Zeit während der ein konstanter Feldgradient anlag, und der Abtastzeit  $800\mu\text{s}/1,25\text{ ms}$  ( $800\mu\text{s} = 16 \cdot 1/20\text{ kHz}$ ,  $1,25\text{ ms} = 1/800\text{ Hz}$ ), so daß ein Verlust im S/R gegenüber einer CSI Sequenz von etwa 20% besteht. Wegen der geringen räumlichen Auflösung würde ein alternierender Gradientenverlauf (s. Abbildung 2.17) lediglich einen Gewinn von 10% im S/R bedeuten, jedoch aufwendigere Rekonstruktionsmethoden erfordern, die darüber hinaus artefaktanfälliger sind (z.B. Auftreten des *nyquist ghost*). Das S/R hängt zusätzlich noch von der  $T_2^*$ -Relaxationszeit ab. Ein optimales S/R wird erzielt, wenn die Auslesezeit  $1,26T_2^*$  beträgt [Poh97], weshalb die kurze Auslesezeit von 40 ms ( $= 32 \cdot 1,25\text{ ms} > T_2 > T_2^*$ ) ausreicht.

Um Einfaltungen in Ortsrichtung aufgrund der großen Ausdehnung des Objektes bzw. des Menschen parallel zum  $B_0$ -Feld ( $z$ -Achse) zu verhindern, wurde für die Ausleserichtung (spektrale- und räumliche Kodierung) die  $z$ -Achse gewählt, so daß das digitale Filter Einfaltungen verhindert.

Die Weiterverarbeitung der aufgenommenen Daten, um für jedes Voxel einen FID zu erhalten, der mit der HLSVD-Methode ausgewertet werden kann, ist bei der EPSI-Methode, und insbesondere bei dieser Anwendung, komplexer als bei den CSI-Methoden.

## Datenverarbeitung

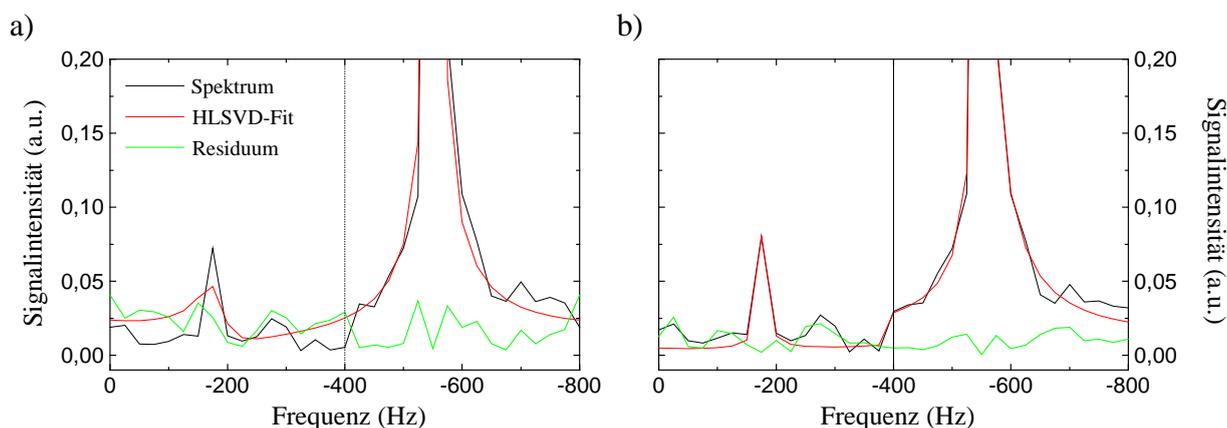
Wegen der gescherten  $k$ -Raum-Trajektorie der EPSI Sequenz tritt in Ausleserichtung ( $z$ -Richtung) ein *chemical shift* Artefakt auf (s. Abschnitt 2.5). Die Auslesebandbreite pro Pixel beträgt  $\Delta f_p = 1,25\text{ kHz}$ , so daß das Wassersignal um mehr als zwei Pixel gegenüber dem Methoxygruppen-Signal verschoben ist (s. Abbildung 7.21). Im Gegensatz zu einer Bildgebungssequenz wird jedoch auch die Zeitachse ( $k_\omega$ ) abgetastet, so daß dieses Artefakt korrigiert werden kann. In jeder  $z$ - $\omega$ -Ebene des Ortsraums ist das Objekt daher abhängig von der Frequenz  $f$  um  $f/\Delta f_p$  Pixel gegenüber dem tatsächlichen Ort verschoben. Eine solche Verschiebung kann durch eine Multiplikation mit einer linearen Phase im  $k$ -Raum wieder ausgeglichen werden (*Shift Theorem*) [Hen95]. Da der Frequenzabstand der beiden Signale aber größer als die spektrale Bandbreite  $\Delta s$  ist, wird das Wassersignal in den Frequenzbereich von  $\pm 400\text{ Hz}$  eingefaltet, so daß eine Frequenz-Mehrdeutigkeit entsteht. Deshalb wurden zwei verschiedene Rekonstruktionsverfahren implementiert.



**Abbildung 7.21:** Durch die gescherte  $k$ -Raum-Trajektorie der implementierten EPSI Sequenz (s. Abbildung 7.20) tritt in Ausleserichtung ein *chemical shift* Artefakt auf. Bei einer Abtastfrequenz von  $1,25\text{ kHz/Pixel}$  und  $\Delta f = f_{\text{H}_2\text{O}} - f_{\text{OCH}_3} \approx 3\text{ kHz}$  führt dies zu einer Verschiebung des Wassersignals um mehr als zwei Pixel. Dargestellt sind (links) das Spektrum des Mittelvoxel des Phantoms (50 ml Glaskolben, Methoxygruppen-Signal bei  $-200\text{ Hz}$  und Wassersignal bei etwa  $-500\text{ Hz}$ , was einer tatsächlichen Frequenz von  $2700\text{ Hz} = -500\text{ Hz} + 4\Delta s$  entspricht) und (rechts)  $16 \times 16$  Spektren einer sagittalen Schicht, rekonstruiert mit beiden implementierten Rekonstruktions-Methoden (s. Text). (a) Erste Rekonstruktions-Methode: Unterschiedliche Korrektur in den zwei Frequenzhälften. (b,c) Zweite Rekonstruktions-Methode: (b) Korrektur zur Bestimmung von  $f_{\text{H}_2\text{O}}$  (Methoxygruppen-Signal ist räumlich verschoben) und (c) von  $f_{\text{OCH}_3}$  (Wassersignal ist räumlich verschoben).

1. Der 4D-Datensatz wurde zuerst in der spektralen Richtung Fourier-transformiert. Daraufhin wurde in Ausleserichtung die eine Hälfte des Frequenzbereiches um das Methoxygruppen-Signal mit einer linearen Phase abhängig von der Frequenz  $f$  und die andere Hälfte mit dem Wassersignal abhängig von  $3\Delta s + f$  (bzw.  $4\Delta s + f$  wenn  $f_{\text{H}_2\text{O}} < f_{\text{OCH}_3}$ ) multipliziert. Abschließend wurde der Datensatz in den drei Raumrichtungen Fourier-transformiert und in der spektralen Richtung rücktransformiert, um einen FID für jedes Voxel zu erhalten. Mit Hilfe der HLSVD-Methode wurden zwei Resonanzen angepaßt und daraus  $\Delta f$  bestimmt, wobei der Einfaltungs-Effekt des Wassersignals berücksichtigt wurde (s. Abbildung 7.21a).
2. Ist die ortsabhängige Frequenzvariation der beiden Signale aufgrund der  $B_0$ -Feldinhomogenität und der Temperaturverteilung deutlich kleiner als  $\Delta f_p$ , so kann der gesamte Datensatz in Ausleserichtung einmal mit einer linearen Phase abhängig von der mittleren Frequenz des Methoxygruppen-Signals und ein zweites Mal abhängig von der mittleren Frequenz des Wassersignals multipliziert werden. Durch eine abschließende Fourier-Transformation in den drei Raumrichtungen erhält man zwei FIDs für jedes Voxel (insgesamt zwei 4D-Datensätze). Aus dem einen wird  $f_{\text{OCH}_3}$  und aus dem anderen  $f_{\text{H}_2\text{O}}$  mit Hilfe der HLSVD-Methode unter Berücksichtigung des Einfaltungs-Effektes bestimmt (s. Abbildungen 7.21b,c).

Durch die zwei unterschiedlichen Bereiche in der ersten Rekonstruktions-Methode tritt eine Diskontinuität zwischen diesen Bereichen auf, die bei stark unterschiedlich großen Signalen zu keinem guten Fit-Ergebnis und somit zu Fehlern führen kann (s. Abbildung 7.22). Deshalb wurde auch die zweite Methode implementiert.



**Abbildung 7.22:** (a) Durch die unterschiedliche Korrektur in den zwei Frequenzhälften bei der ersten Rekonstruktions-Methode treten Diskontinuitäten zwischen diesen Bereichen auf ( $[0, -400\text{Hz}]$  und  $[-400\text{Hz}, -800\text{Hz}]$ ). Ist das Wassersignal deutlich größer als das Methoxygruppen-Signal, so wird der HLSVD-Fit dadurch erschwert. (b) Die zweite implementierte Rekonstruktions-Methode liefert dann ein besseres Fit-Ergebnis, wobei die beiden Hälften des dargestellten Spektrums von zwei unterschiedlichen Datensätzen stammen (s. Abbildung 7.21b,c).

Aufgrund der geringen Anzahl von Punkten (32) und anzupassender Resonanzen (2) in jedem FID betrug die Rechenzeit der HLSVD-Methode auf einem INDY R5000 Computer weniger als 20ms.

Für die Auswertung der Datensätze wurde ein Programm mit graphischer Benutzeroberfläche (Tcl/Tk) geschrieben, das beide Rekonstruktionsmethoden enthält (s. Abbildung 7.23).

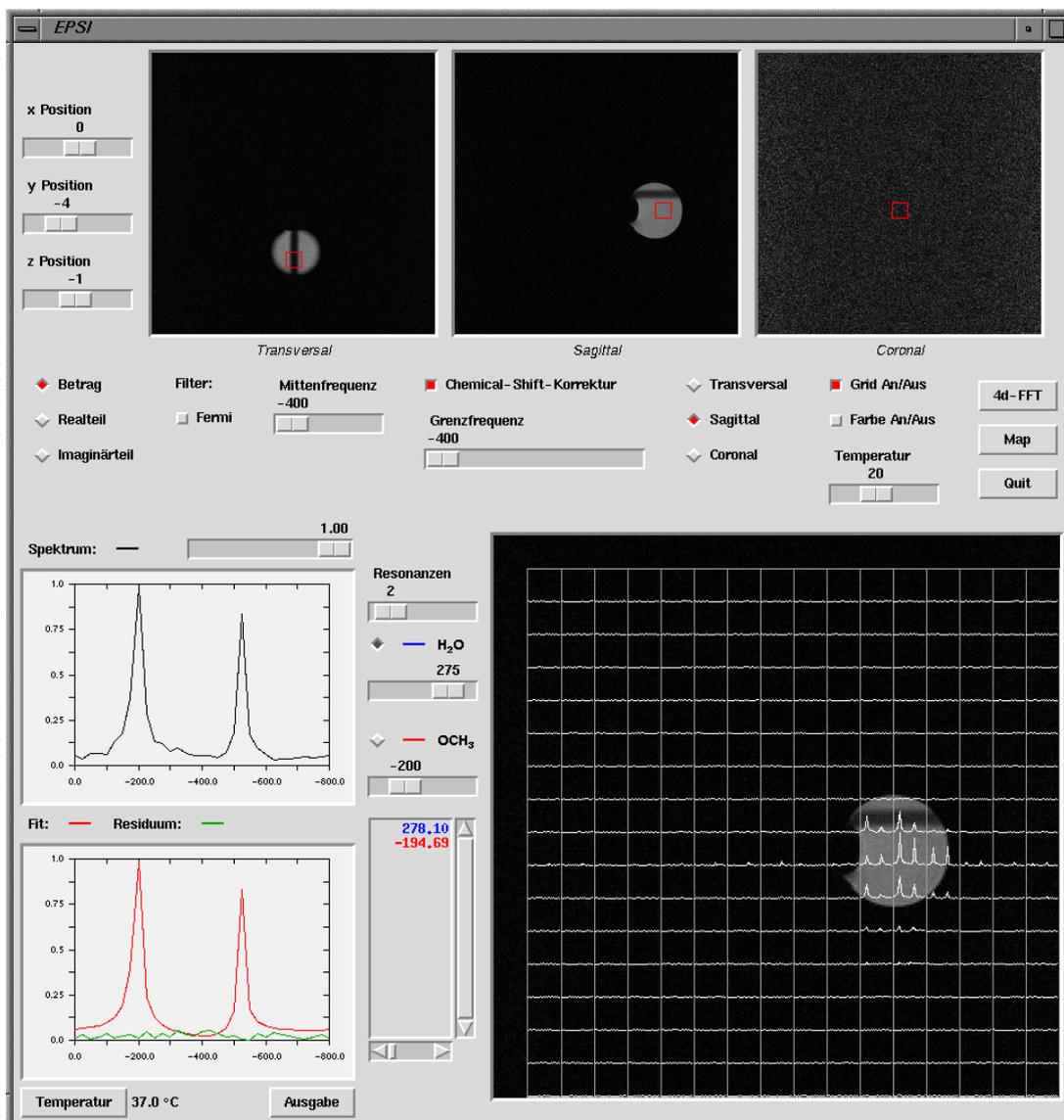
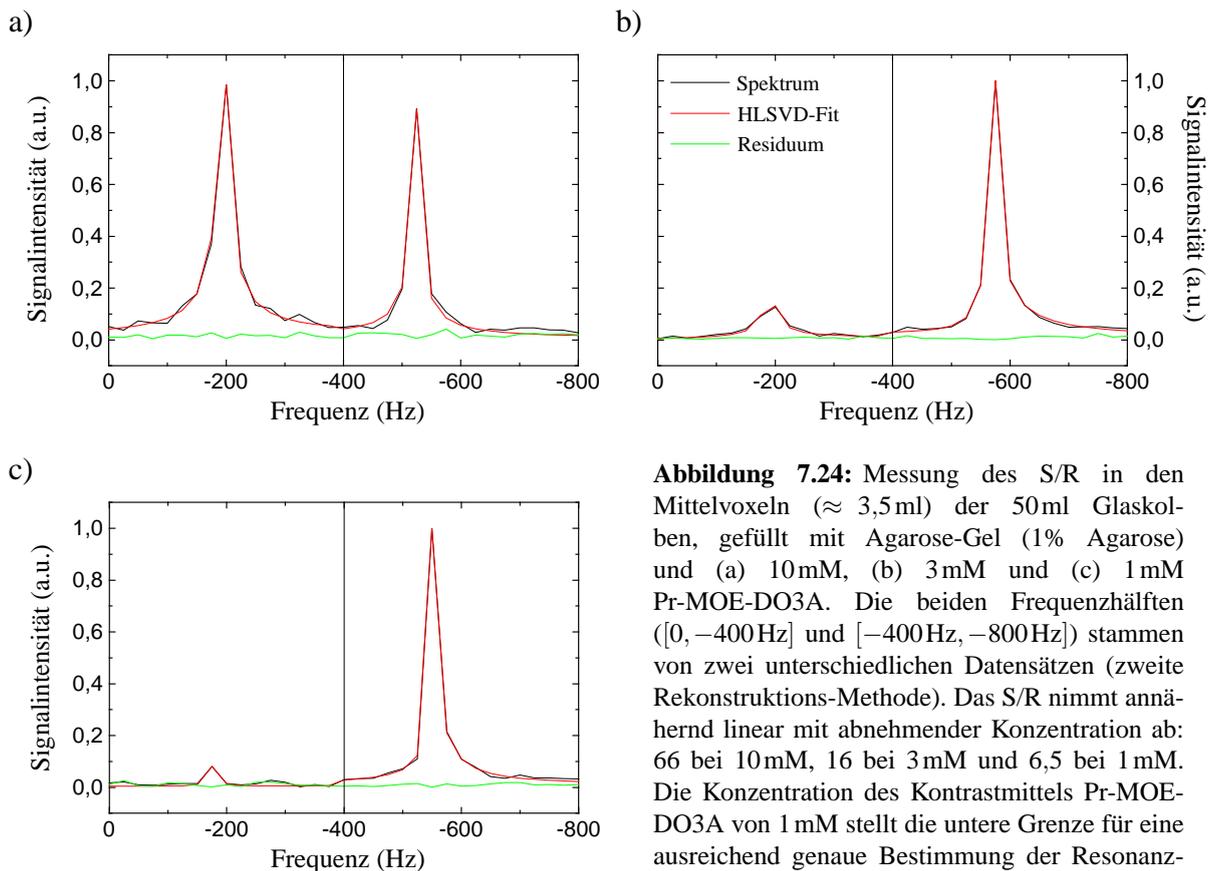


Abbildung 7.23: Graphische Benutzeroberfläche (Tcl/Tk) für die Auswertung der 4D-EPSI Datensätze.

### Signal-Rausch-Verhältnis

Um die Abhängigkeit des S/R von der Konzentration bzw. die Auswirkungen auf die automatische Auswertung zu untersuchen, wurde das S/R in dem Mittelvoxel der Glaskolben, die mit Agarose-Gel und unterschiedlichen Pr-MOE-DO3A Konzentrationen gefüllt waren (s. Abschnitt 7.1.1) bestimmt. Dazu mußten die Phantome in einem Wasserbad erwärmt werden, da bei Raumtemperatur  $\Delta f \approx 3,1$  kHz ist und sich somit die beiden Signale überlagern. Aufgrund der off-resonanten Anregung, dem kurzen  $T_R$  ( $\ll T_1$  des Wassersignals) und der großen Differenz der chemischen Verschiebungen, konnte mit dem einfachen *gauss*-Anregungspuls eine sehr gute Wasserunterdrückung erzielt werden (besser als 1:4000).

Da bei der Konzentration von 1 mM das Wassersignal deutlich größer als das Methoxygruppen-Signal war, führte die Anpassung nach der ersten Rekonstruktionsmethode zu einem schlechten Fit-Ergebnis (s. Abbildung 7.22a), so daß zur Bestimmung des S/R die zweite Methode verwendet wurde. In Abbildung 7.24 sind jeweils die Hälften der beiden resultierenden Spektren abgebildet. Das S/R nahm wie erwartet mit der Konzentration ab (66 bei 10 mM, 16 bei 3 mM und 6,5 bei 1 mM). Bei der gewählten Auflösung und Meßzeit stellt 1 mM die untere Grenze der verwendbaren Konzentration des Kontrastmittels dar.



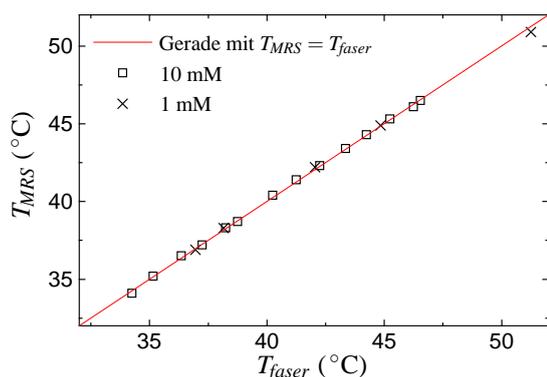
**Abbildung 7.24:** Messung des S/R in den Mittelvoxeln ( $\approx 3,5$  ml) der 50 ml Glaskolben, gefüllt mit Agarose-Gel (1% Agarose) und (a) 10 mM, (b) 3 mM und (c) 1 mM Pr-MOE-DO3A. Die beiden Frequenzhälften ( $[0, -400$  Hz] und  $[-400$  Hz,  $-800$  Hz]) stammen von zwei unterschiedlichen Datensätzen (zweite Rekonstruktions-Methode). Das S/R nimmt annähernd linear mit abnehmender Konzentration ab: 66 bei 10 mM, 16 bei 3 mM und 6,5 bei 1 mM. Die Konzentration des Kontrastmittels Pr-MOE-DO3A von 1 mM stellt die untere Grenze für eine ausreichend genaue Bestimmung der Resonanzfrequenz dar.

## Genauigkeit

Das Kalibrationsexperiment aus Abschnitt 7.1.2 wurde mit zwei verschiedenen Phantomen (10 mM und 3 mM Pr-MOE-DO3A in wässriger Lösung) und unter Verwendung der EPSI Sequenz wiederholt. Im Temperaturbereich von  $34 - 52$  °C wurden verschiedene Messungen durchgeführt und die Temperatur, die mit der EPSI-Methode im Mittelvoxel bestimmt wurde, mit der mit dem faseroptischen Thermometer gemessenen Temperatur verglichen (s. Abbildung 7.25). Die Abweichung betrug dabei weniger als  $\pm 0,2$  °C (Mittel der Abweichungen  $0,1$  °C).

## Temperaturverteilung

Für die Messung von Temperaturverteilungen wurde das große Zylinderphantom verwendet (s. Abbildung 7.11). Um die Beladung des menschlichen Kopfes in dem Kopfesektor zu errei-



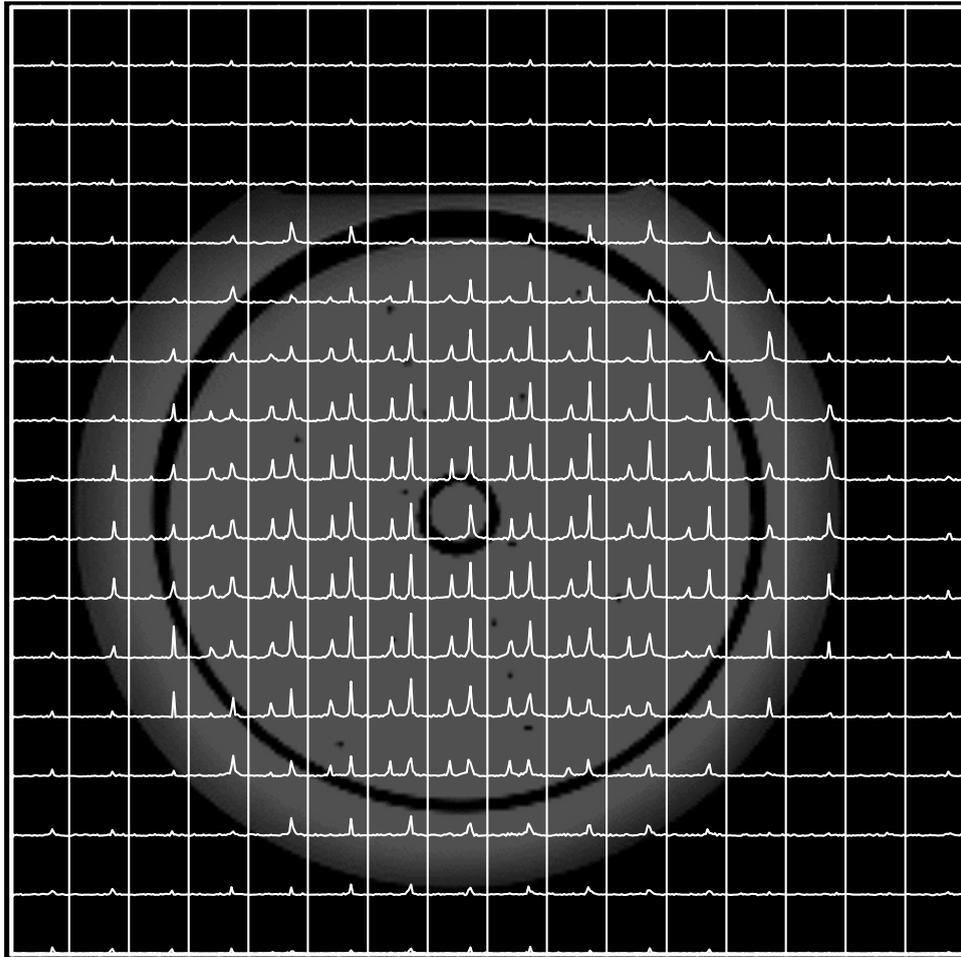
**Abbildung 7.25:** Temperatur (MRS, EPSI) gegen Temperatur (faseroptisches Thermometer) des Mittelvoxels ( $\approx 3,5$  ml) während des Abkühlvorganges von mit 1 mM bzw. 10 mM Pr-MOE-DO3A in wässriger Lösung gefüllten Phantomen (Tischtennisbälle).

chen wurde der äußere Zylinder mit einer Salzlösung (2 g/l NaCl) gefüllt. Da bei der Erwärmung durch Wasser das Phantom mit der Zeit durch den erhöhten Wasserdruck an mehreren, durch Silikon abgedichteten Klebestellen undicht wurde, mußte das Phantom in einem Trockenschrank bei etwa  $60^{\circ}\text{C}$  für vier Stunden erwärmt werden. Obwohl so im Gegensatz zum Erwärmen durch Wasser zusätzlich das Wechseln der Flüssigkeit im äußeren Zylinder vermieden wurde, konnte die Temperatur im Phantom während des Aufwärmvorganges nicht kontrolliert werden. Die  $16 \times 16$  Spektren einer transversalen Schicht (3 mM) sind in Abbildung 7.26 dargestellt. In dem zentralen Rohr und dem äußeren Zylinder, in denen sich nur Wasser befindet, ist auch nur das Wassersignal sichtbar. Ebenso zu erkennen ist erneut der Intensitätsabfall zum Rand des Phantoms hin, der durch die abnehmende Empfindlichkeit des Kopffresonators (s. Abbildung 7.12) zu erklären ist. Während des Abkühlvorganges wurden eine bzw. zwei Stunden nach der ersten Aufnahme weitere Messungen durchgeführt und daraus Temperaturverteilungen berechnet (s. Abbildung 7.27). Durch das „schnelle“ Aufheizen im Trockenschrank, bei dem auch das Salzwasser im äußeren Zylinder erwärmt wurde, ist zu Beginn des Experimentes die Temperatur in der Mitte des Phantoms etwas geringer als außen. Zusätzlich sorgt das heiße Salzwasser dafür, daß während des Abkühlvorganges zuerst ein Temperatúrausgleich im Phantom stattfindet, d.h. daß sich innere Teile des Phantoms weiter erwärmen, und daß dieser Vorgang sehr langsam abläuft.

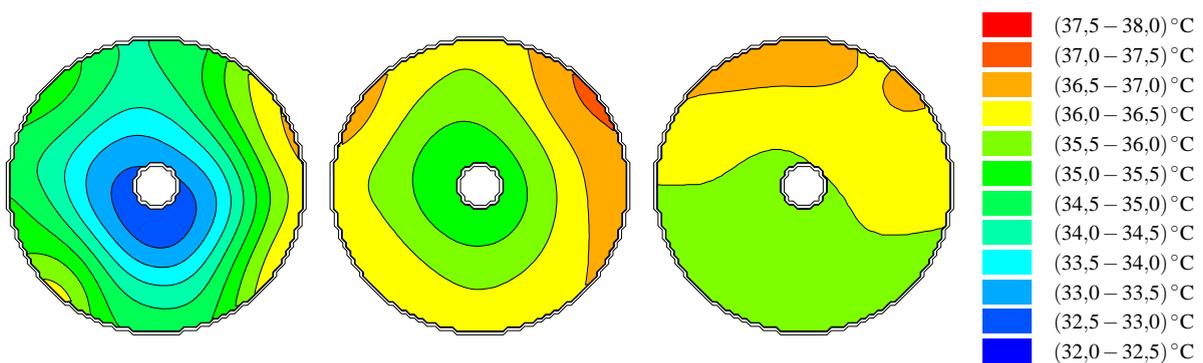
Die an vier Stellen mit dem faseroptischen Thermometer gemessenen Temperaturen wichen zu den drei Zeitpunkten um maximal  $0,4^{\circ}\text{C}$  ( $T_{faser} - T_{MRS} = (0,02 \pm 0,22)^{\circ}\text{C}$ , s. Abbildung 7.28) von den durch die EPSI-Methode berechneten ab, so daß diese Methode eine Genauigkeit von  $\pm 0,45^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 2$  Standardabweichungen) aufweist.

## Probleme

Durch die schlechte Ortsauflösung (große Voxel) führen  $B_0$ -Inhomogenitäten und die Temperaturverteilung innerhalb eines Voxels zu einer Verbreiterung der Linien, d.h. zu einem schnelleren Signalabfall und somit zu einem schlechteren S/R. Dies ist in den Abbildungen 7.29a,b dargestellt. Zusätzlich tritt in einigen Schichten ein großes, drittes Signal auf (s. Abbildung 7.29c), das vom Silikon stammt und sich mit den anderen beiden überlagert. In vivo könnte das Fettsignal in einigen Bereichen zu dem gleichen Problem führen.



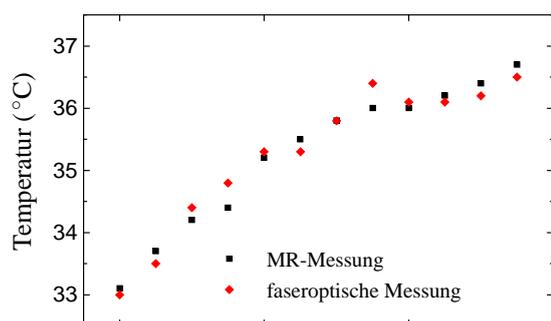
**Abbildung 7.26:**  $16 \times 16$  Spektren einer transversalen Schicht (3 mM Pr-MOE-DO3A), aufgenommen mit der 4D-EPSI Sequenz (Voxelgröße  $1,5 \times 1,5 \times 1,5 \text{ cm}^3$ , Gesamtmeßzeit 14 s). In dem inneren Rohr und dem äußeren Zylinder befindet sich nur Wasser, so daß sich dort kein Methoxygruppen-Signal in den Spektren befindet.



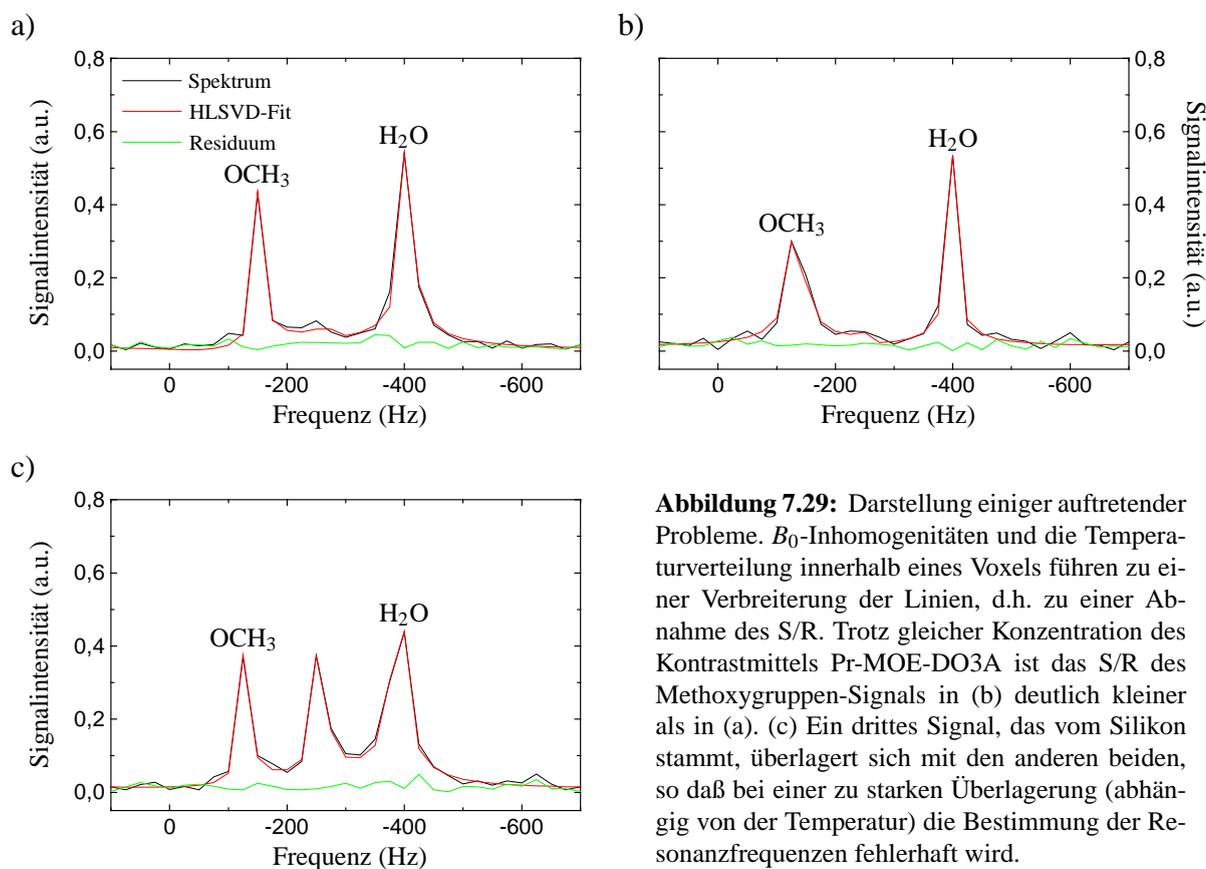
**Abbildung 7.27:** Temperaturverteilung in einer transversalen Schicht während des Abkühlvorganges, berechnet aus einem 4D-EPSI Datensatz (s. Abbildung 7.26). Die Messung in der Mitte wurde eine, die rechts zwei Stunden nach der ersten durchgeführt.

## 7.4 Schlußfolgerung

An einem 3-Tesla-Ganzkörpertomographen kann mit der Thermosonden-Methode im Phantom innerhalb einer Atemanhalteperiode ( $< 20 \text{ s}$ ) in einem Volumen von  $24 \times 24 \times 24 \text{ cm}^3$  die Tem-



**Abbildung 7.28:** Vergleich der durch die MR-Messung (EPSI) bestimmten Temperatur  $T_{MRS}$  während des Abkühlvorganges (s. Abbildung 7.27) mit der faseroptischen Temperaturmessung  $T_{faser}$ . Der Mittelwert  $\overline{T_{faser} - T_{MRS}} = 0,02^\circ\text{C}$  und die Standardabweichung  $\sigma = 0,22^\circ\text{C}$  weisen auf keinen signifikanten Unterschied zwischen  $T_{faser}$  und  $T_{MRS}$  hin (T-Test:  $p = 0,8$ ).



**Abbildung 7.29:** Darstellung einiger auftretender Probleme.  $B_0$ -Inhomogenitäten und die Temperaturverteilung innerhalb eines Voxels führen zu einer Verbreiterung der Linien, d.h. zu einer Abnahme des S/R. Trotz gleicher Konzentration des Kontrastmittels Pr-MOE-DO3A ist das S/R des Methoxygruppen-Signals in (b) deutlich kleiner als in (a). (c) Ein drittes Signal, das vom Silikon stammt, überlagert sich mit den anderen beiden, so daß bei einer zu starken Überlagerung (abhängig von der Temperatur) die Bestimmung der Resonanzfrequenzen fehlerhaft wird.

peratur mit einer Genauigkeit von  $\pm 0,45^\circ\text{C}$  gemessen werden.

Nachteil der 3D-CSI-Methode ist die Messung nur einer Schicht, wodurch ein nicht korrigierbares *chemical shift* Artefakt in Schichtrichtung auftritt. Zusätzlich ist eine Wasserunterdrückung nötig, die in großen Volumina aufgrund der  $B_1$ -Inhomogenität sehr schwer durchzuführen ist. Der Vorteil dieser Methode ist ein optimales S/R, da das Verhältnis von Auslesezeit zur gesamten Meßzeit nicht durch Schaltzeiten der Gradienten verringert wird. Durch die für die Wasserunterdrückung benötigte Zeit, kann dieser Vorteil jedoch verloren gehen.

Die 4D-EPSI-Methode liefert gegenüber der CSI-Methode ein geringfügig schlechteres S/R (80% des S/R bei Nichtberücksichtigung der Wasserunterdrückung bei der CSI-Methode). Die EPSI-Methode ist anfälliger für Suszeptibilitätsartefakte, auch wenn diese Anfälligkeit nicht so

stark ist wie bei Echo-Planar-Methoden in der Bildgebung, wo auch die zweite innerhalb des EPI-Experimentes auftretende Dimension eine Raumrichtung ist. Auftretende *chemical shift* Artefakte in Ausleserichtung lassen sich jedoch korrigieren. Darüber hinaus ist die Aufnahme des gesamten Volumens innerhalb der vorgegebenen Zeit möglich.

Da das Methoxygruppen-Signal des Kontrastmittels direkt gemessen wird, liegt die für die Thermosonden-Methode benötigte Dosis (1 mmol/kg Körpergewicht) deutlich höher als bei anderen MR-Kontrastmitteln, die für eine Bildgebung eingesetzt werden, wie z.B. die auf Gadolinium basierenden Kontrastmittel für die MR-Angiographie (0,1 mmol/kg Körpergewicht). Diese Dosis liegt an der oberen Grenze der Tolerierbarkeit ( $LD_{50} = 12,5$  mmol/kg Körpergewicht), wenn man berücksichtigt, daß es sich nicht um ein reines Diagnostikum, sondern um einen Bestandteil der Therapie handelt. Jedoch stellt selbst bei dieser hohen Dosis das erzielte S/R das Hauptproblem dar. Die Hauptfehlerquellen der Temperaturbestimmung sind einerseits die  $B_0$ -Feldinhomogenität und andererseits die Temperaturverteilung innerhalb eines Voxels (Größe  $\approx 3,5$  ml). Beide verursachen einen Signalverlust (Verbreiterung der Linien) und somit eine Verschlechterung des S/R. Deshalb führt eine weitere Erhöhung der Voxelgröße nicht zwangsläufig zu einem besseren S/R. Somit lassen sich Ergebnisse, die an einem tierexperimentellen Hochfeld-Tomographen unter der Verwendung eines kleinen Phantoms (Durchmesser 36,5 mm) und kleiner Voxelgrößen ( $3 \times 3 \times 3$  mm<sup>3</sup>) erzielt wurden [Hen99] nicht auf klinische Bedingungen skalieren.

Ein Vorteil der Thermosonden-Methode ist die starke Temperaturabhängigkeit der Differenz der chemischen Verschiebungen, die etwa eine Größenordnung größer als die Verschiebung der Wasser-Resonanzfrequenz ist, die bei der PRF Methode ausgenutzt wird ( $-0,12$  ppm/°C im Vergleich zu  $-0,01$  ppm/°C). Zusätzlich ermöglicht das Verwenden des Wassersignals als interne Referenz eine Messung der absoluten Temperatur (im Gegensatz zu der Messung von Temperaturänderungen bei der D-,  $T_1$ - bzw. PRF-Methode). Wesentlich ist jedoch der Verzicht auf eine Referenzaufnahme am Anfang der Behandlung, die weit über eine Stunde dauern kann, wodurch viele Probleme der anderen MR-Thermometrie-Verfahren bei der Thermosonden-Methode nicht auftreten. So konnten z.B. aufgrund der Bewegung des Patienten zwischen den Messungen oder Drifts des  $B_0$ -Feldes (PRF-Methode) die guten Ergebnisse, die mit den anderen MR-Thermometrie-Verfahren in Phantomexperimenten erzielt wurden, bisher noch nicht in vivo bestätigt werden. Diese Effekte sollten die Thermosonden-Methode nicht beeinflussen.

Bei in vivo Messungen muß jedoch auch bei der Thermosonden-Methode mit zusätzlichen Problemen gerechnet werden. Gewebehomogenitäten führen zu Suszeptibilitätssprüngen, wodurch lokale Feldinhomogenitäten entstehen, die zu einem Signalverlust führen. Das größere Zielvolumen erfordert andere Spulen, wie z.B. Oberflächenspulen-Arrays (s. Abschnitt 3.4.4), deren Spulenempfindlichkeit hoch genug sein muß, um ein ausreichendes S/R für das Methoxygruppen-Signal zu erzielen. Deshalb kommt der Ganzkörperresonator für die Anwendung der Thermosonden-Methode in-vivo nicht in Frage. Das zusätzlich zu erwartende starke Fettsignal kann bei der EPSI-Methode zu Signalüberlagerungen und Schwierigkeiten bei der Auswertung führen. Durch die Reduktion der Meßzeit, die innerhalb einer Atemanhalteperiode liegt, sollten Bewegungen des Patienten während der Aufnahme zu vermeiden sein, die zu weiteren Artefakten führen würden.