

**Doppelt-Diffusionsgewichtete spektroskopische Mes-
sungen an 3 Tesla MRT-Systemen – Evaluation von
Machbarkeit und Nutzen**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Robin Luca Scheiter

aus

Marburg

2025

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation: Prof. Dr. Christian Büchel

Gutachter:in der Dissertation: PD Dr. Thomas Lindner

Vorsitz der Prüfungskommission: PD Dr. Thomas Lindner

Mitglied der Prüfungskommission: Prof. Dr. Jens Fiehler

Mitglied der Prüfungskommission: PD Dr. Laura Fischer-Schulte

Datum der mündlichen Prüfung: 15.12.2025

Inhaltsverzeichnis

1	Arbeitshypothese und Fragestellung	6
2	Einleitung.....	7
2.1	Magnetresonanztomographie	7
2.1.1	Technik	7
2.1.2	Kernspin.....	7
2.1.3	Quer- und Längsrelaxation	10
2.1.4	Repetitions- und Echozeit	11
2.1.5	Signal-Rausch-Verhältnis.....	12
2.1.6	Ortskodierung.....	12
2.1.7	Spoiling und Diffusion	14
2.1.8	Echo-Planar-Bildgebung	14
2.1.9	Fourier-Transformation, k-Raum und Partial-Fourier-Techniken	15
2.1.10	Parallele Bildgebung	15
2.2	Magnetresonanzspektroskopie.....	15
2.2.1	Allgemeines	15
2.2.2	Methodik	16
2.2.3	<i>in vivo</i> Spektroskopie	17
2.2.4	Wasserunterdrückung.....	17
2.2.5	Single-Voxel Lokalisierung.....	18
2.2.6	Medizinische Anwendung	18
2.3	Diffusion	19
2.3.1	Chemische Diffusion und Selbstdiffusion.....	19
2.3.2	Diffusionsbildgebung.....	20
2.3.3	Single Diffusion Encoding (SDE)	21
2.3.4	b-Wert	22
2.3.5	Apparent Diffusion Coefficient.....	23
2.3.6	Diffusions-Tensor-Bildgebung	24
2.3.7	Einschränkungen des Single-Diffusion-Encoding	25
2.3.8	Double Diffusion Encoding (DDE).....	26
2.3.9	Mikroskopische Anisotropie.....	27
2.4	Aktuelle Studienlage	28
3	Material und Methoden.....	31
3.1	MRT-Untersuchungen	31
3.1.1	Anatomische Messungen	31

3.1.2	Sequenzen	31
3.2	Phantommessungen.....	32
3.3	Echo-Planar-Bildgebung	33
3.3.1	Sequenzstruktur und Spoilermodi.....	34
3.3.2	Evaluation der Gradientendauer.....	35
3.3.3	Evaluation der Mischzeit	36
3.3.4	Evaluation der Separationszeit.....	36
3.4	Spektroskopie.....	37
3.4.1	Sequenzstruktur und Spoilermodi.....	38
3.4.2	Evaluation der Gradientendauer.....	38
3.4.3	Evaluation der Mischzeit	39
3.4.4	Evaluation der Separationszeit.....	40
3.4.5	Richtungsschemata	40
3.4.6	Offcenter-Messung	40
3.4.7	Variation der Voxeldimensionen.....	41
3.5	Auswertung der MRT-Untersuchungen	41
3.5.1	Auswertung der Echo-Planar-Bildgebung	41
3.5.2	Auswertung der Spektroskopiedaten	43
3.5.2	Levene-Test	45
4	Ergebnisse	46
4.1	Echo-Planar-Bildgebung	46
4.1.1	Sequenzstruktur und Spoilermodi.....	47
4.1.2	Evaluation der Gradientendauer.....	51
4.1.3	Evaluation der Mischzeit	55
4.1.4	Evaluation der Separationszeit.....	57
4.2	Spektroskopie.....	60
4.2.1	Sequenzstruktur und Spoilermodi.....	62
4.2.2	Evaluation der Gradientendauer.....	66
4.2.3	Evaluation der Mischzeit	68
4.2.4	Evaluation der Separationszeit.....	71
4.2.5	Evaluation des Richtungsschemas.....	74
4.2.6	Offcenter-Messungen	75
4.2.7	Variation der Voxeldimensionen.....	77
4.3	Levene-Test – Auswertung.....	78
5	Diskussion.....	80
5.1	Studiendesign	80

5.2	MR-Messungen	81
5.2.1	Echoplanarbildgebung.....	82
5.2.2	Spektroskopie.....	83
5.3	Interpretation der Ergebnisse	85
5.3.1	Echoplanarbildgebung.....	85
5.3.2	Spektroskopie.....	88
5.3.3	Levene-Test	93
5.4	Limitationen	93
6	Zusammenfassung Summary.....	95
7	Literaturverzeichnis.....	96
8	Abkürzungsverzeichnis.....	102
9	Abbildungsverzeichnis.....	105
10	Tabellenverzeichnis	109
11	Erklärung des Eigenanteils	113
12	Eidesstattliche Versicherung	114
13	Danksagung	115

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Diese Arbeit dient der Evaluation von doppelt diffusionsgewichteten spektroskopischen Messungen an klinischen MRT-Systemen mit einer Feldstärke von 3 Tesla (T). Es soll untersucht werden, ob ein MRT-System bei einer Feldstärke von 3 Tesla eine ausreichende Messstabilität besitzt, um spektroskopische DDE-Messungen mit hohem b-Wert durchzuführen. Zudem soll das SNR dieser Messungen analysiert werden, um eine Aussage über die Durchführbarkeit und Reliabilität machen zu können. Zu diesem Zweck werden DDE-Pulssequenzstrukturen mittels an MRT-Phantomen hinsichtlich ihrer Signalstabilität evaluiert und die zeitlichen Parameter der Sequenz optimiert. Die hier verwendeten Sequenzstrukturen basieren auf den bereits von LAWRENZ ET AL. verwendeten Sequenzen, welche sich als funktional für die Bestimmung der mikroskopischen Anisotropie mittels Echoplanarbildgebung an einem 3-Tesla-System erwiesen haben (Lawrenz and Finsterbusch, 2013, 2015). Weiterhin präsentieren wir eine neue Sequenzstruktur, bei welcher durch eine Reduktion des b-Wertes des ersten diffusionskodierenden Gradientenpaares weniger Spoilergradienten notwendig werden. Dies soll eine Interaktion von Diffusionsgradienten und Spoilergradienten unterbinden, für ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) sorgen und somit die Stabilität bieten, die für eine Anwendung an 3 Tesla MRT-Systemen notwendig ist. Die neue Sequenz wird zunächst mittels Echoplanarbildgebung grundlegend evaluiert und anschließend in Form einer DDE-PRESS-Spektroskopiesequenz mit den von LAWRENZ ET AL. verwendeten Pulssequenzen verglichen, um Effekte unterschiedlicher Pulssequenzstrukturen auf die Signalstabilität zu untersuchen. Des Weiteren wird eine umfassende Auswertung der Sequenzen in Bezug zu unterschiedlichen Diffusionsparametern, Voxel-Lokalisationen sowie Voxel-Dimensionen durchgeführt. Die verschiedenen Sequenzen und Zeitparameter werden an Phantomen mit unterschiedlicher Viskosität und Stoffzusammensetzung erprobt und die Signalintensitäten verglichen. Es soll gezeigt werden, dass eine solche Sequenz an 3-Tesla-Systemen funktioniert und die notwendige Stabilität sowie das notwendige SNR besitzt, um *in vivo*-Messungen zu ermöglichen. Das Ziel möglicher *in vivo*-Messungen einer solchen Sequenz ist das N-Acetylaspartat (NAA), welches sich innerhalb von Neuronen im menschlichen Gehirn befindet. Dies soll explizit die Betrachtung der Diffusionseigenschaften von Neuronen ermöglichen. Da NAA eine viel höhere Viskosität und somit niedrigeren ADC als Wasser hat (Guilfoyle, Suckow and Baslow, 2003), müssen stärkere Diffusionsgradienten verwendet werden als in Studien, die sich mit bildgebenden Messungen des ^1H -Signals beschäftigen, um eine ähnlich ausgeprägte, winkelabhängige Signalmodulation zu erhalten. Der Einfluss unterschiedlicher b-Werte auf die Signalstabilität und das Signal-Rausch-Verhältnis an einem 3 Tesla MRT werden entsprechend untersucht.

2 Einleitung

2.1 Magnetresonanztomographie

2.1.1 Technik

Die Magnetresonanztomographie hat sich seit ihrer Einführung in den frühen 1980er Jahren zu einem weit akzeptierten bildgebenden Verfahren entwickelt, welches die Computertomographie in vielen Bereichen als diagnostisches Medium abgelöst hat (Kauffmann, Sauer and Wolfgang, 2011). Während die Computertomographie Röntgenstrahlung benötigt, um ein Bild zu erzeugen, und somit eine Strahlenexposition für den Patienten mit sich bringt, verwendet die Magnetresonanztomographie oder auch Kernspintomographie starke Magnetfelder und Hochfrequenzimpulse zur Bilderzeugung (Kauffmann, Sauer and Wolfgang, 2011). Kernstück des Magnetresonanztomographen ist eine heliumgekühlte, supraleitende Spule, welche der Erzeugung eines konstanten, statischen Magnetfeldes dient. Die Magneten der Magnetresonanztomographen, die in der Klinik zum Einsatz kommen, besitzen heutzutage Feldstärken von $B = 1.5 \text{ T}$ oder $B = 3 \text{ T}$ (Trattnig, 2023). Um eine Lokalisation des Signals zu ermöglichen, werden zusätzlich zu dem statischen Magnetfeld sogenannte Gradientenspulen benötigt, die in der Lage sind, zusätzliche Magnetfelder in x-, y- und z-Richtung zu schalten (Reiser, Kuhn and Debus, 2017). Diese Gradientenfelder werden auch genutzt, um mögliche externe Einflüsse auf die Homogenität des statischen Magnetfeldes zu kompensieren (Kauffmann, Sauer and Wolfgang, 2011). Dieser Prozess wird als Shimming bezeichnet (Hendrix, 2003). Für die Anregung der Wasserstoffkerne mittels Hochfrequenzpuls (HF-Puls) wird zudem ein Hochfrequenzsender benötigt (Hendrix, 2003; Kauffmann, Sauer and Wolfgang, 2011). Das infolge der Anregung induzierte elektromagnetische Signal wird dann von regionsspezifischen Empfangsspulen in einen elektrischen Strom umgewandelt (Reiser, Kuhn and Debus, 2017). Schlussendlich wird ein leistungsstarker Rechner benötigt, welcher in der Lage ist, die gemessenen elektromagnetischen Signale in einen Bilddatensatz umzuwandeln (siehe Kapitel 1.1.9) (Reiser, Kuhn and Debus, 2017).

2.1.2 Kernspin

Die physikalische Grundlage für die Magnetresonanztomographie beruht auf den elektromagnetischen Eigenschaften von Atomkernen (Hendrix, 2003). Atome bestehen aus einer Hülle mit einem oder mehreren negativ geladenen Elektronen sowie einem Kern, welcher sich aus positiv geladenen Protonen und, außer bei bestimmten Isotopen auch Neutronen zusammensetzt (Kauffmann, Sauer and Wolfgang, 2011; Reiser, Kuhn and Debus, 2017). Sowohl Neutronen als

auch Protonen eines Atomkerns besitzen einen sogenannten Eigendrehimpuls, auch Spin genannt (Hendrix, 2003). Die Spins aller Teilchen eines Atomkerns werden als Kernspin zusammengefasst (Hendrix, 2003; Kauffmann, Sauer and Wolfgang, 2011). Da sich identische Fermionen innerhalb eines Atomkernes nach dem PAULI-PRINZIP nicht im gleichen Quantenzustand befinden können, kommt es bei einer geraden Anzahl an Teilchen zu einer Paarbildung. Zwei Nukleonen mit entgegengesetztem Spin koppeln miteinander, was zu einem resultierenden Spin von null führt (Hendrix, 2003). Der Kernspin tritt somit nur bei Atomen mit ungerader Nukleonenzahl auf (Reiser, Kuhn and Debus, 2017). Die Kernspinquantenzahl des Kernspins ist spezifisch für unterschiedliche Isotope und äußert sich in einem magnetischen Dipolmoment μ (Hendrix, 2003; Reiser, Kuhn and Debus, 2017). Beispiele für Isotope, die einen Kernspin besitzen sind Wasserstoff ^1H , Kohlenstoff ^{13}C , Fluor ^{19}F , Natrium ^{23}Na und Phosphor ^{31}P (Kauffmann, Sauer and Wolfgang, 2011). Für die Bildgebung mittels MRT ist jedoch zu beachten, dass der gemessene Atomkern in ausreichender Menge im menschlichen Körper vorhanden sein und zudem eine hohe Sensitivität besitzen muss (Kauffmann, Sauer and Wolfgang, 2011). Die Sensitivität eines Atomkerns in der MRT ist gegeben durch den Betrag seines gyromagnetischen Verhältnisses γ (Lauterbur and Liang, 1999). Mit $\gamma = 42.6 \text{ MHz/T}$ besitzt der Wasserstoffkern ^1H die höchste Sensitivität der zuvor genannten Atomkerne (Lauterbur and Liang, 1999). Bei ^1H handelt es sich um einen positiv geladenen Atomkern, der aus einem einzelnen Proton besteht und in ausreichender Menge im menschlichen Körper vorhanden ist (Reiser, Kuhn and Debus, 2017).

In einem feldfreien Raum liegen die magnetischen Momente der Protonen im menschlichen Körper ungeordnet vor. Sie erzeugen dabei viele ungerichtete Magnetfelder, die sich in der Summe gegenseitig kompensieren und somit von außen nicht messbar sind (Kauffmann, Sauer and Wolfgang, 2011; Reiser, Kuhn and Debus, 2017). In einem starken Magnetfeld hingegen befinden sich die im Gewebe vorhandenen Protonen entweder in einem parallelen oder antiparallelen Zustand in Bezug zu den Feldlinien des äußeren Magnetfeldes (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Der energieärmere, parallele Zustand wird hierbei minimal bevorzugt und führt durch diesen Überschuss zu einer nach außen wirksamen Magnetisierung, die parallel zu dem externen Magnetfeld steht (Schick, 2005; Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014; Reiser, Kuhn and Debus, 2017). Diese Magnetisierung wird als Gleichgewichtsmagnetisierung M_0 bezeichnet (Schick, 2005). Ihre Stärke ist abhängig von der Feldstärke des externen Magnetfeldes, der Anzahl der untersuchten Protonen sowie der Temperatur (Hendrix, 2003). Je niedriger die Temperatur ist, desto stärker die Magnetisierung (Hendrix, 2003). Der Magnetisierungsvektor lässt sich in zwei Bestandteile, die Längsmagnetisierung M_z und die Quermagnetisierung M_{xy} unterteilen (Schick, 2005). Ohne externe Einflüsse weist die Gleichgewichtsmagnetisierung M_0 nur eine Längskomponente M_z auf (Schick, 2005).

Da die Ausrichtung des Spins der Wasserstoffkerne nicht exakt den Feldlinien des externen Magnetfeldes folgt, kommt es zu einer Rotationsbewegung des magnetischen Dipols um die Längsachse des externen Magnetfeldes (Hendrix, 2003; Reiser, Kuhn and Debus, 2017). Diese Rotationsbewegung wird als Präzession bezeichnet (Hendrix, 2003). Die Rotationsfrequenz ist die sogenannte Larmorfrequenz ω_0 (Gleichung 1):

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (1)$$

In Gleichung 1 sind:

ω_0	Larmorfrequenz in [MHz]
γ	Gyromagnetisches Verhältnis – für Protonen ist $\gamma = 42,58 \text{ MHz/T}$
B_0	magnetische Flussdichte des externen Magnetfeldes in [T]

Sie ist gegeben aus dem Produkt zwischen gyromagnetischem Verhältnis des Atomkerns und der Flussdichte des externen Magnetfeldes (Lauterbur and Liang, 1999; Hendrix, 2003). Da alle Spins eine unterschiedliche Phasenlage der Rotationsbewegung besitzen, ist neben der Längsmagnetisierung in diesem Zustand keine Quermagnetisierung M_{xy} messbar (Hendrix, 2003).

Durch Einwirkung eines Hochfrequenzimpulses mit der Larmorfrequenz kommt es zu einer Synchronisation der Präzessionsbewegungen beziehungsweise der Phasenlage, während gleichzeitig einige der Protonen von dem energieärmeren parallelen Zustand in den energiereicheren antiparallelen Zustand überführt werden (Hendrix, 2003). Dieser Vorgang wird auch als „Anregung“ bezeichnet (Hendrix, 2003). Die Synchronisation der Phasenlage erzeugt eine Quermagnetisierung M_{xy} (Kauffmann, Sauer and Wolfgang, 2011). Parallel kommt es durch eine Änderung der Besetzungszahl zu einer Verringerung der Längsmagnetisierung M_z (Hendrix, 2003; Schick, 2005; Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Die Besetzungszahl beschreibt die Quantenzustände, in denen sich die Protonen befinden (Enders, 2006). Durch diesen Effekt lässt sich die Gesamtmagnetisierung um einen spezifischen Winkel drehen (Hendrix, 2003; Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Dieser Winkel wird als Kippwinkel oder auch Anregungswinkel bezeichnet und ist abhängig von der Amplitude und der Dauer des Hochfrequenzimpulses (Hendrix, 2003). Die so aufgebaute Quermagnetisierung rotiert nun in der Larmorfrequenz um die Achse des externen Magnetfeldes (Hendrix, 2003; Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Durch die Rotationsbewegung der Gesamtmagnetisierung wird ein Radiofrequenzfeld emittiert, das als Wechselspannung in einer Empfangsspule registriert werden kann (Hendrix, 2003).

2.1.3 Quer- und Längsrelaxation

Die Magnetisierung, die infolge des zuvor beschriebenen Prozesses in den Empfangsspulen des Magnetresonanztomographen gemessen werden kann, nimmt aufgrund von Spin-Spin- und Spin-Gitter-Wechselwirkungen schnell wieder ab (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Dieser Vorgang, bei dem die Spins wieder in ihren Grundzustand zurückkehren, wird als Relaxation bezeichnet (Kauffmann, Sauer and Wolfgang, 2011). Als Längsrelaxation wird der Wiederaufbau der Längsmagnetisierung bezeichnet (Hendrix, 2003). Aufgrund von, durch die Molekularbewegung hervorgerufenen, schwankenden Magnetfeldern kommt es zu einer Wiederherstellung der ursprünglichen Besetzungszahlen (Hendrix, 2003). Das frühere Gleichgewicht mit leicht überwiegendem parallelem Zustand wird wiederaufgebaut und die Längsmagnetisierung nimmt erneut zu (Hendrix, 2003; Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Die Zeit, die benötigt wird, bis 63 % der Differenz zwischen M_0 und M_z erreicht werden, bezeichnet man als T1-Relaxationszeit (Hendrix, 2003; Reiser, Kuhn and Debus, 2017). Sie ist davon abhängig, wie schnell die Protonen ihre Energie an die umliegende Gewebestruktur – das Gitter – abgeben können, weswegen dieser Prozess als Spin-Gitter-Wechselwirkung bezeichnet wird (Hendrix, 2003; Kauffmann, Sauer and Wolfgang, 2011). T1-Zeiten unterschiedlicher Gewebestrukturen reichen von 0,5 bis 5 Sekunden (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Die Änderung des Spinzustandes von antiparallel zu parallel geht zudem mit einer Dephasierung der Phasenlage einher, die für die Querrelaxation ebenfalls von Bedeutung ist (Hendrix, 2003; Kauffmann, Sauer and Wolfgang, 2011). Die Querrelaxation beschreibt eine Abnahme der Quermagnetisierung M_{xy} (Hendrix, 2003; Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses kommt es zu einem Verlust der Phasenkohärenz (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Dies ist auf lokale Feldinhomogenitäten des externen Magnetfeldes sowie auf einen Energieaustausch zwischen den einzelnen Spins zurückzuführen, weshalb dieser Vorgang auch als Spin-Spin-Relaxation bezeichnet wird (Hendrix, 2003; Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Insgesamt führen diese Prozesse zu einer exponentiellen Abnahme des transversalen Anteils des Gesamtmagnetisierungsvektors (Hendrix, 2003; Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Die Querrelaxation wird durch die Zeitkonstanten T2 und T2* charakterisiert (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). T2 beschreibt die reine Spin-Spin-Wechselwirkung, während T2* zusätzlich die externen Magnetfeldinhomogenitäten einschließt (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). T2* ist durch den zusätzlichen Einfluss der Feldinhomogenitäten kürzer als T2 (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Die Zeit, die benötigt wird, bis der transversale Gesamtmagnetisierungsvektor auf 37 % seines ursprünglichen Betrags abgesunken ist, bezeichnet man als T2-Relaxationszeit (Hendrix, 2003; Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014; Reiser, Kuhn and Debus, 2017). Sie ist abhängig

von der Beweglichkeit der Protonen im Gewebe. Ein höherer Beweglichkeitsgrad sorgt für eine geringere Interaktion der Spins untereinander und somit zu einer längeren Relaxationszeit (Kaufmann, Sauer and Wolfgang, 2011). Standardgrößen verschiedener Gewebestrukturen reichen hier von etwa 100 bis 300 Millisekunden (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Die T1- und T2-Relaxationsprozesse finden parallel statt (Hendrix, 2003; Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014; Reiser, Kuhn and Debus, 2017). Je nachdem, welche Relaxationszeit den Bildkontrast bestimmt, spricht man von T1- oder T2-gewichteten Bildern (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014).

2.1.4 Repetitions- und Echozeit

In der MRT-Bildgebung werden eine Reihe von Hochfrequenzimpulsen und Gradientenfelder in kurzer Abfolge geschaltet, um eine räumliche Zuordnung zu ermöglichen und Daten aufzunehmen (Hendrix, 2003). Als Pulssequenz bezeichnet man die Reihenfolge, in der dies geschieht (Hendrix, 2003). Wichtige Parameter, die variiert werden können sind die *time of repetition* (TR, Repetitionszeit) und die *time of echo* (TE, Echozeit) (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Die TR beschreibt den Zeitabstand einer sich wiederholenden Pulssequenz und somit die Zeit, die dem Gewebe zur Relaxation zur Verfügung steht (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Für T1-gewichtete Bilder ist die Repetitionszeit von großer Bedeutung, da sie die Zeitspanne bestimmt, in der die Spins erneut eine Längsmagnetisierung ausbilden können (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Bei einer langen TR haben die Spins aus verschiedensten Geweben ausreichend Zeit, eine erneute Längsmagnetisierung auszubilden (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Dementsprechend ist die Signaldifferenz gering und das Bild ist weniger T1-gewichtet (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Bei einer kurzen TR verhält es sich umgekehrt (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Die Signaldifferenz und damit einhergehend auch der Bildkontrast sind aufgrund der unterschiedlichen T1-Zeiten der Gewebestrukturen relativ hoch. Man spricht von einem T1-gewichteten Bild (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014).

Für die T2-gewichteten Bilder ist die TE von größerer Bedeutung (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Bei einer T2-gewichteten Messung kommt es durch die Applikation eines 180°-Inversionsimpulses zu einer Inversion der Phasenlage (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Dies bewirkt, dass die dephasierenden Spins in eine Rephasierungsbewegung übergehen (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Durch die Inversion der Phasenlage erfahren die Spins erneut die bestehenden externen Magnetfeldinhomogenitäten, deren Auswirkung auf das Signal somit kompensiert wird (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Nach genau der gleichen Zeit, die

zwischen Anregung und Inversion verstrichen ist, überschneiden sich die verschiedenen Phasenlagen und erzeugen ein messbares Signal (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Dies wird als Spinecho bezeichnet (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Die TE kann durch Anpassen des Inversionszeitpunktes beeinflusst werden (Kauffmann, Sauer and Wolfgang, 2011; Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Bei einer kurzen TE (<30 ms) hat der T2-Relaxationsprozess gerade erst begonnen und die Signalunterschiede der verschiedenen Gewebestrukturen sind gering. Das Bild ist nur schwach T2-gewichtet. Wird eine längere TE gewählt (>60 ms) ist die Signaldifferenz höher. Das Bild ist stärker T2-gewichtet (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014).

TE und TR können auch so gewählt werden, dass T1- als auch T2-Kontrast vermieden werden (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Dies ist bei einer langen TR und kurzen TE der Fall (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Eine lange TR ist ausreichend, um nach der Anregung erneut eine Längsmagnetisierung aufzubauen. Die TE wird dann derart kurz gewählt, dass es noch nicht zu einem Abbau der Quermagnetisierung kommt (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Diese Bilder werden auch als Protonendichte (PD)-Bilder bezeichnet, da Sie fast ausschließlich von der Protonenkonzentration im Gewebe abhängig sind. Sie weisen zudem ein hohes Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) auf (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014).

2.1.5 Signal-Rausch-Verhältnis

Das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) beschreibt das Verhältnis von dem gemessenen Signal zu dem Umgebungsrauschen und stellt einen Parameter dar, welcher als Maßstab für die Beurteilung der Bildqualität genutzt wird (Nitz, Runge and Schmeets, 2011). Es gibt multiple Möglichkeiten das SNR zu beeinflussen. So können größere Voxel gemessen werden, um ein stärkeres Signal zu erhalten (Nitz, Runge and Schmeets, 2011). Dies kommt gezwungenermaßen mit einer Reduktion der Auflösung einher (Nitz, Runge and Schmeets, 2011). Eine weitere Möglichkeit das SNR zu erhöhen, liegt in repetitiven Messungen mit anschließender Mittelung der Ergebnisse (Traficante, 1991). Es konnte gezeigt werden, dass so eine Verbesserung des SNR um die Quadratwurzel der Anzahl der Messungen erreicht wird (Traficante, 1991).

2.1.6 Ortskodierung

Um einen Bilddatensatz mittels MRT zu erzeugen, ist es wichtig, das Signal im Raum zuordnen zu können (Kauffmann, Sauer and Wolfgang, 2011; Reiser, Kuhn and Debus, 2017). Das Prinzip

dahinter wird als Ortskodierung bezeichnet (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Es gibt insgesamt drei ortskodierende Verfahren (Kauffmann, Sauer and Wolfgang, 2011; Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014; Reiser, Kuhn and Debus, 2017).

Das erste dieser Verfahren ist die Schichtselektion (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Durch das Schalten eines Gradientenfeldes entlang des externen Magnetfeldes wird dieses inhomogen (Reiser, Kuhn and Debus, 2017). Es weist nun einen Gradienten auf: Die Feldstärke ist beispielsweise am Kopfende größer und am Fußende niedriger oder umgekehrt (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014; Reiser, Kuhn and Debus, 2017). Dies beeinflusst auch die Larmorfrequenz der Wasserstoffkerne, da diese von der Feldstärke abhängig ist (vgl. Gleichung 1). Wird nun ein Anregungsimpuls gesendet, sind die Bedingungen für die Kernspinresonanz nur in einer Schicht gegeben. Die Dicke dieser Schicht ist abhängig von der Stärke des Gradientenfeldes (Kauffmann, Sauer and Wolfgang, 2011; Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014; Reiser, Kuhn and Debus, 2017).

Wurde nun eine Schicht angeregt, wird mit der sogenannten Phasenkodierung eine Zuordnung im Raum in einer weiteren Ebene ermöglicht. Dabei wird nach der Anregung ein Gradient orthogonal zu dem Gradienten der Schichtselektion geschaltet (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Dies bewirkt, dass sich die Phasenlage der Spins verändert. In Abhängigkeit von ihrer Lokalisation erfahren Spins einen stärkeren Gradienten und präzedieren entsprechend schneller oder langsamer (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Die Unterschiedliche Phasenlage der Spins kann anschließend gemessen werden (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Um eine eindeutige Zuordnung zu ermöglichen, ist eine Reihe von Messungen mit unterschiedlichem Phasengradienten erforderlich (Lauterbur and Liang, 1999; Hendrix, 2003).

Das letzte Verfahren der Ortskodierung ist die Frequenzkodierung (Hendrix, 2003; Kauffmann, Sauer and Wolfgang, 2011; Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014; Reiser, Kuhn and Debus, 2017). Diese ermöglicht eine Zuordnung der Spins entlang der dritten Ebene im Raum (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Für die Frequenzkodierung wird während der Datenaufnahme ein Gradientenfeld geschaltet (Hendrix, 2003). Dies führt erneut dazu, dass die angeregten Spins unterschiedlich schnell präzedieren (Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014). Die hierbei registrierten Signale sind anhand dieser Frequenzunterschiede differenzierbar. Es entsteht ein Frequenzspektrum, in dem die höheren Frequenzen den Spins zuzuordnen sind, die einer höheren Feldstärke ausgesetzt waren (Kauffmann, Sauer and Wolfgang, 2011; Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014; Reiser, Kuhn and Debus, 2017).

2.1.7 Spoiling und Diffusion

Werden die Parameter einer MRT-Pulssequenz so gewählt, dass die Repetitionszeit kürzer ist als die T2-Zeit der Probe, verschwindet die transversale Magnetisierung vor erneuter Anregung durch einen Hochfrequenzimpuls nicht (Zur, Wood and Neuringer, 1991). Um einen reinen T1-Kontrast zu erhalten, kann es notwendig sein, die verbliebene transversale Magnetisierung zu eliminieren. Dies erfolgt durch sogenannte Spoiler-Gradienten (Elster, 1993). Dabei handelt es sich um einen Gradientenpuls, welcher kurz vor der erneuten Anregung aktiviert wird und somit zu einer Auffächerung der Phasenlage der Spins führt (Elster, 1993). Diese Auffächerung führt zu einem Abbau der verbliebenen transversalen Magnetisierung (Elster, 1993). Während die Notwendigkeit von Spoiler-Mechanismen häufig im Kontext von T1-gewichteten Gradienten-echosequenzen diskutiert wird (Zur, Wood and Neuringer, 1991; Elster, 1993), wurde auch in mehreren Studien ein Einfluss der Spoilergradienten auf Messungen der Diffusion untersucht (Lawrenz and Finsterbusch, 2015; Kobayashi and Terada, 2019). In einer Studie von LAWRENZ ET AL. wird auf den Einfluss von Kreuztermen bei der Verwendung von Pulssequenzen mit multiplen Refokussierungspulsen eingegangen. Da jeder Puls einen eigenen Spoilergradienten benötigt, führen diese zu einer erhöhten Signalvariation im Vergleich zu Messungen mit einer geringeren Anzahl von Refokussierungspulsen sowie Spoilergradienten (Lawrenz and Finsterbusch, 2015). KOBAYASHI ET AL. zeigen, dass die von Ihnen verwendeten Spoilergradienten sensitiv für Diffusion sind und somit zu Fehlern in der Quantifizierung von Parametern führen können (Kobayashi and Terada, 2019).

2.1.8 Echo-Planar-Bildgebung

Die Echo-Planar-Bildgebung (eng. *Echo-planar Imaging*; EPI) bezeichnet ein Verfahren zur Bildakquisition welches 1976 von Sir Peter Mansfield entwickelt wurde (Mansfield and Pykett, 1978). Während bei verschiedenen Aufnahmetechniken eine Hochfrequenzanregung genutzt wird, um ein Echo zu akquirieren, können mittels EPI multiple Echos nach einer Anregung gemessen werden. Dies erfolgt durch die Schaltung alternierender Auslesegradienten und ermöglicht eine signifikante Reduktion der Messzeit (Mansfield and Pykett, 1978; Stehling and Liu, 1999). Um zusätzliche Bildinformationen zu erhalten wird nach jedem Echo durch einen Gradientenpuls die Phasenlage der Spins variiert und so eine räumliche Abtastung ermöglicht (Stehling and Liu, 1999). Die Anzahl der Echos, die mittels einer EPI-Akquisition gemessen werden können, ist abhängig von der Relaxationszeit T2* (Stehling and Liu, 1999).

2.1.9 Fourier-Transformation, k-Raum und Partial-Fourier-Techniken

Das nach einer Hochfrequenzanregung in den Empfangsspulen des MRT messbare elektromagnetische Signal beinhaltet die durch Frequenz- und Phasenkodierung erzeugten räumlichen Informationen der angeregten Wasserstoffkerne (Gallagher, Nemeth and Hacein-Bey, 2008). Um das gemessene komplexe Signal in seine Frequenzen zu zerlegen und so die räumlichen Informationen zu erhalten, ist eine Fourier-Transformation notwendig (Gallagher, Nemeth and Hacein-Bey, 2008). Als Fourier-Transformation wird die mathematische Umwandlung einer Funktion oder eines Signals aus der Zeitdomäne in die Frequenzdomäne bezeichnet (Gallagher, Nemeth and Hacein-Bey, 2008). Die gemessenen Signalinformationen werden zunächst in den sogenannten k-Raum übertragen (Gallagher, Nemeth and Hacein-Bey, 2008). Der k-Raum bezeichnet eine Matrix aus Datenpunkten, welche die verschiedenen Ortsfrequenzen und Amplituden des Signals beinhaltet (Gallagher, Nemeth and Hacein-Bey, 2008). Durch eine inverse Fourier-Transformation des k-Raums werden alle Ortsfrequenzen kombiniert und ein Bild erzeugt (Gallagher, Nemeth and Hacein-Bey, 2008). Da eine Fourier-Transformation symmetrische Daten erzeugt und somit auch der k-Raum Symmetrien aufweist, kann die Menge der zu akquirierenden Datenpunkte reduziert werden. Dies wird als *Partial-Fourier Imaging* bezeichnet. Aufgrund der geringeren Datenmenge, die gemessen werden muss, kann eine kürzere Messzeit erreicht werden (MacFall, Pelc and Vavrek, 1988). Parallel kommt es jedoch zu einer Reduktion des Signal-Rausch-Verhältnisses (MacFall, Pelc and Vavrek, 1988).

2.1.10 Parallele Bildgebung

Eine weitere Möglichkeit die Akquisitionszeit zu reduzieren, besteht in der sogenannten parallelen Bildgebung. Bei der Methode GRAPPA (*Generalized Autocalibrating partially parallel acquisition*) werden Teile des k-Raums nicht gemessen, sondern berechnet. Dies erfolgt auf Basis mehrerer aus den zentralen Anteilen des k-Raumes berechneten Gewichtungsfaktoren für die einzelnen Empfangsspulen. Die Kenntnis dieser Gewichtungsfaktoren erlaubt die Berechnung einzelner Datenpunkte des k-Raums aus benachbarten, akquirierten Datenpunkten (Deshmane et al., 2012).

2.2 Magnetresonanzspektroskopie

2.2.1 Allgemeines

Die Magnetresonanzspektroskopie (MRS), auch als NMR-Spektroskopie (engl. *Nuclear Magnetic Resonance*) bezeichnet, ist seit ihrer Entdeckung vor 70 Jahren zu einer der wichtigsten Techni-

ken für die Bestimmung und Analyse der Struktur, Konfiguration und der Dynamik von Molekülen geworden (de Graaf, 1998; Atkins and de Paula, 2019). Sie beruht analog zur MRT auf der Kernspinresonanz, welche die Wechselwirkung von Atomkernen mit elektromagnetischer Strahlung innerhalb eines starken externen Magnetfeldes bezeichnet (de Graaf, 1998). Die MRS wird heutzutage in verschiedenen naturwissenschaftlichen Fachrichtungen angewandt (de Graaf, 1998; Atkins and de Paula, 2019).

Da MRT und MRS auf dem Effekt der Kernspinresonanz beruhen, kann grundsätzlich jeder Atomkern mit einer ungeraden Nukleonenzahl in der MRS untersucht werden, da diese einen Gesamtdrehimpuls (Kernspin) ungleich Null besitzen. Das jeweilige Spektroskopieverfahren wird entsprechend als ^1H -, ^{13}O -, ^{19}F -, ^{23}Na - und ^{31}P -Spektroskopie bezeichnet (de Graaf, 1998; Kauffmann, Sauer and Wolfgang, 2011).

2.2.2 Methodik

Der technische Aufbau eines Magnetresonanzspektrometers entspricht in der Grundstruktur dem eines Magnetresonanztomographen (siehe Abschnitt 1.1.1) (Atkins and de Paula, 2019). Die Magnetresonanzspektroskopie beruht darauf, dass neben äußeren Magnetfeldeinflüssen auch innere Einflüsse wie die Elektronenhülle oder benachbarte Atomkerne die Resonanzfrequenz eines Stoffes verändern (de Graaf, 1998; Hendrix, 2003; Weishaupt, Köchli and Marcinek, 2014; Atkins and de Paula, 2019). Diese kleinen Frequenzunterschiede werden gemessen und mit einem festgelegten Standard verglichen (de Graaf, 1998; Atkins and de Paula, 2019). Für Protonen (^1H -MRS) ist dieser Standard als die Protonenresonanzfrequenz von Tetramethylsilan ($\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) definiert (Atkins and de Paula, 2019). Die Abweichung der Resonanzfrequenz eines Kernels von diesem Standard bezeichnet man als chemische Verschiebung (Atkins and de Paula, 2019).

Die Angabe der chemischen Verschiebung erfolgt auf der δ -Skala (Gleichung 2) (Atkins and de Paula, 2019). Diese ist wie folgt definiert:

$$\delta = \frac{\nu - \nu^0}{\nu^0} \times 10^6 \quad (2)$$

In Gleichung 2 sind:

ν	gemessene Resonanzfrequenz [Hz]
ν^0	Resonanzfrequenz des Standards [Hz]
δ	Chemische Verschiebung

In einem typischen Spektrum wird die chemische Verschiebung auf der x-Achse und die Signalintensität auf der y-Achse aufgetragen (Abb. 1) (Atkins and de Paula, 2019). In der Literatur wird in Bezug auf den Faktor 10^6 die chemische Verschiebung δ häufig in ppm (*parts per million*) angegeben (Atkins and de Paula, 2019).

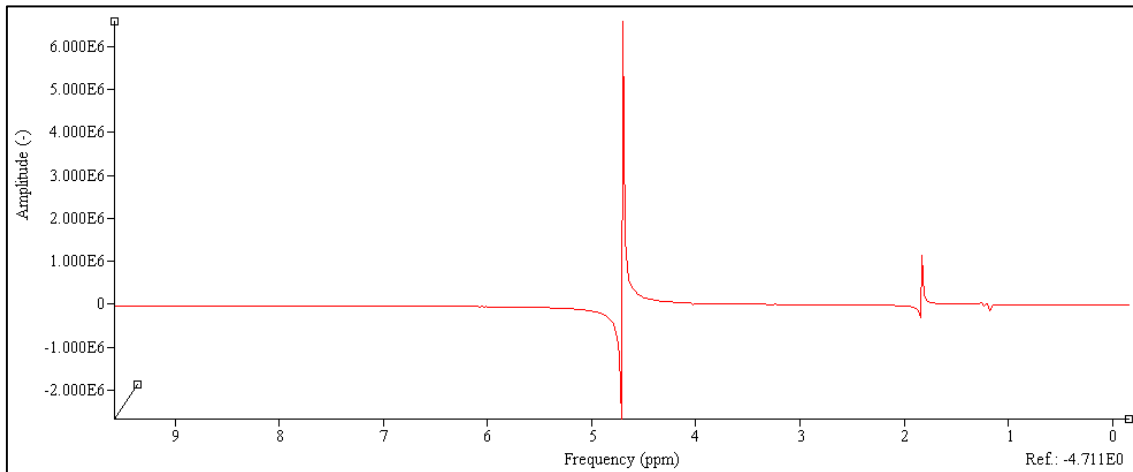


Abbildung 1: Bei 3 Tesla aufgenommenes Spektrum eines Spektroskopiephantoms bestehend aus Wasser, Natriumacetat und Lithiumpyruvat in jMRUI. Das Signal des Wassers ist bei einer Frequenz von 4.7 ppm zu erkennen.

2.2.3 *in vivo* Spektroskopie

Für die *in vivo*-Spektroskopie wird in den meisten Fällen die ^1H -Spektroskopie verwendet, da Wasserstoff im Vergleich zu den anderen Atomkernen häufig im menschlichen Körper vorkommt und somit ein deutlich besseres Signal-Rausch-Verhältnis aufweist (de Graaf, 1998). Bei der *in vivo*-MRS wird das ^1H -Signal unterschiedlicher Metabolite analysiert (de Graaf, 1998). Da das Signal dieser Metabolite sich nur gering von dem Wassersignal unterscheidet und diese im menschlichen Körper in deutlich geringerer Konzentration vorkommen als Wasser kann es zu einer Überschneidung der Resonanzen kommen (de Graaf, 1998). Die Signale der Metabolite werden folglich von dem Wassersignal überdeckt. Um diesen Effekt zu umgehen ist es notwendig, das Wassersignal zu unterdrücken (de Graaf, 1998).

2.2.4 Wasserunterdrückung

Um eine spezifische Resonanzfrequenz wie die von Wasser in einem MRS-Spektrum zu unterdrücken, sind bestimmte Eigenschaften notwendig, anhand derer die Frequenzen von Metaboliten von der Wasserfrequenz getrennt werden können (de Graaf, 1998). Dabei muss es sich um Eigenschaften handeln, die mittels MRS beobachtet werden können (de Graaf, 1998). Die gängigste Methode ist die sogenannte CHESS-Sequenz (*Chemical Shift Selective Saturation*) (Haase

et al., 1985). Diese nutzt die Differenz der chemischen Verschiebung zwischen Wasser und Metaboliten um selektiv Wasser anzuregen (Haase et al., 1985; de Graaf, 1998). Es wird eine kurze Sequenz von drei frequenzspezifischen Hochfrequenzimpulsen genutzt, um die Spins des Wassers in die Transversalebene zu kippen (Haase et al., 1985; de Graaf, 1998). Nach jedem Hochfrequenzimpuls wird ein Spoilergradient geschaltet, um die Spins zu dephasieren (Haase et al., 1985; de Graaf, 1998). Bei einer darauf folgenden Anregung sind die Spins des Wassers noch dephasiert und werden nicht erneut angeregt. Auf diese Weise lässt sich ein Unterdrückungsfaktor von über 10^4 erhalten (de Graaf, 1998).

2.2.5 Single-Voxel Lokalisierung

Im Gegensatz zu der Bildgebung, bei welcher die Protonenkonzentration für viele, möglichst kleine Voxel gemessen wird, kann bei der Magnetresonanzspektroskopie zwischen Multi- und Single-Voxel Spektroskopie unterschieden werden (de Graaf, 1998). Bei der Single-Voxel Spektroskopie (SVS) wird das Signal von einem einzelnen Voxel aufgenommen, während die Multi-Voxel Spektroskopie Signale eine Matrix von Voxeln parallel aufnimmt (de Graaf, 1998). Die SVS hat

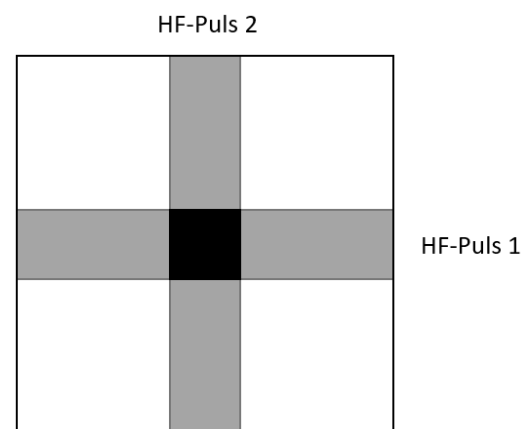


Abbildung 2: Zweidimensionale Veranschaulichung der Anregung durch eine PRESS-Sequenz.

den Vorteil, dass aufgrund des geringen Messvolumens eine sehr gute Shimming erreicht werden kann, was zu einer geringeren Linienbreite beziehungsweise höheren Genauigkeit des Spektrums führt (de Graaf, 1998; Skoch, Jiru and Bunke, 2008).

Um ausschließlich einen einzelnen, vorab definierten Voxel anzuregen, werden besondere Lokalisierungstechniken benötigt (de Graaf, 1998). Die *Point REsolved Spectroscopy* Sequenz (PRESS) basiert auf insgesamt 3 Hochfrequenzimpulsen (Abb. 2) (de Graaf, 1998). Während dieser Pulse wird jeweils ein Feldgradient entlang drei orthogonalen Richtungen geschaltet, was dazu führt, dass jeder Puls nur eine Schicht entlang des jeweiligen Gradienten anregt. Das anschließend messbare Echo basiert auf dem Schnittvolumen der drei Schichten (de Graaf, 1998).

2.2.6 Medizinische Anwendung

In der Medizin wird die MR-Spektroskopie verglichen mit der Bildgebung nur bei spezifischen Fragestellungen angewandt. Hier dient sie unter anderem der Analyse von Molekülstrukturen

von Proben wie Blut, Speichel, Urin und Weiteren aber auch der Evaluation von Gewebestrukturen hinsichtlich bestimmter Biomarker (Ibrahim and Gopalsamy, 2020). In der Neuroradiologie dient das *N*-Acetylaspartat (NAA) als ein solcher Biomarker. Bei NAA handelt es sich um ein Aminosäurederivat, welches im Gehirn von Säugetieren vorhanden ist und sich nahezu ausschließlich innerhalb von Neuronen befindet (Inglese et al., 2008). Dabei eignet es sich aufgrund der relativ hohen Konzentration sowie einer charakteristischen chemischen Verschiebung von 2.0 ppm im Vergleich zu Wasser gut für die Quantifizierung mittels MRS. Spektroskopische Messungen von NAA werden unter anderem genutzt, um Metastasen von Gliomen zu differenzieren (Liu et al., 2010). Es konnte zudem gezeigt werden, dass bei vielen neurologischen Erkrankungen die Konzentration von NAA lokale oder auch globale Unterschiede aufweist (Inglese et al., 2008).

2.3 Diffusion

2.3.1 Chemische Diffusion und Selbstdiffusion

Der Begriff Diffusion bezeichnet die Bewegung von Teilchen auf molekularer Ebene (Brown, 1828; Jones, 2009a). Sie ist auch bekannt als Brown'sche Molekularbewegung und beruht auf der thermischen Energie von Molekülen (Brown, 1828). Sie bedingt sowohl eine spontane Vermischung von Molekülen als auch die Bewegung von Ihnen entlang eines Konzentrationsgradienten (Brown, 1828; Fick, 1855).

Mathematisch betrachtet kann die Diffusion als ein sogenannter *random walk* dargestellt werden (Jones, 2009a; Stickler and Schachinger, 2016). Nach einer bestimmten Zeit bewegt sich ein Teilchen eine definierte Strecke von seinem Ursprungsort weg, wobei die Richtung des Laufs bei jeder Iteration eine gleichverteilte Wahrscheinlichkeit hat. Die Wahrscheinlichkeitsverteilung $P(r, t)$, welche am Ende des *random walk* beobachtet werden kann, hängt sowohl von der Zeit t als auch von der Distanz r ab, die betrachtet wird, und bildet eine Gauß'sche Verteilung der Molekülverschiebung (Jones, 2009b; Stickler and Schachinger, 2016). Entsprechend dieser Verteilung haben kleinere Diffusionsdistanzen eine höhere Wahrscheinlichkeit als große (Brown, 1828; Einstein, 1905; Jones, 2009a, 2009b). Wird der Beobachtungszeitraum t verlängert, wird die Gaußkurve der Molekülverteilung flacher und breiter, da sich die einzelnen Moleküle weiter im Raum verteilen können. Dieser Zusammenhang ist für einen 3-dimensionalen Raum in Gleichung 3 mathematisch dargestellt (Brown, 1828; Einstein, 1905; Berg, 1984).

$$r^2 = 6Dt \tag{3}$$

In Gleichung 3 sind:

r Entfernung zum Ursprungsort [m]

t beobachtete Zeit [s]

D Diffusionskoeffizient $\left[\frac{\text{m}^2}{\text{s}}\right]$

Diese Beziehung erlaubt es, aus der Verschiebung und der beobachteten Zeit den Diffusionskoeffizienten D für eine selbstdiffundierende Spezies zu berechnen (Einstein, 1905). Diffusionsprozesse im menschlichen Körper haben zudem Einfluss auf das MR-Signal (Hahn, 1950). Bereits 1950 hat Erwin Hahn gezeigt, dass gerade bei Flüssigkeiten mit niedrigen Viskositäten (und entsprechend hohen Diffusionskoeffizienten) die Signalintensität von Spin-Echo-Sequenzen nicht nur von den T1- und T2-Zeiten, sondern auch von der Bewegung von Teilchen in Bereiche mit veränderter Feldstärke hinein abhängt (Hahn, 1950). Diese Einflüsse können durch spezielle Gradientenschaltungen verstärkt und quantifiziert werden (Stejskal and Tanner, 1965). In biologischem Gewebe findet Diffusion aufgrund natürlicher Barrieren wie den Zellwandstrukturen nur eingeschränkt statt (Beaulieu, 2002; Mori and Van Zijl, 2002; Jones, 2009a; Laun et al., 2011). Dies bedingt, dass die beobachtete Verteilung der Moleküle von der Gaußkurve abweicht. Verschiedene Einflüsse wie die Zelldichte, Zellpermeabilität oder auch die Verlaufsrichtung von Fasern führen so zu einer beliebig komplizierten Funktion (Laun et al., 2011).

2.3.2 Diffusionsbildgebung

Bei der Diffusionsbildgebung wird der Kontrast des Bildes durch Diffusionsprozesse definiert und man kann Diffusionseigenschaften aus ihm ableiten (Jones, 2009a). Die zuvor beschriebene mikroskopische Bewegung der Teilchen kann hierbei im MRT nachgewiesen und quantifiziert werden (Jones, 2009a; Shemesh et al., 2011). Die verwendeten Methoden werden als *Diffusion-Weighted-Imaging* (DWI) zusammengefasst (Jones, 2009a). Bei einer DWI-Sequenz werden zusätzlich zu den Gradienten der Anregung und Ortskodierung noch weitere Gradientenfelder geschaltet, um die Sequenz sensibel für Diffusionsprozesse zu machen (Stejskal and Tanner, 1965; Shemesh et al., 2011). Die Bezeichnung der einzelnen DWI-Sequenzen richtet sich nach der Anzahl der Diffusionsgradientenpaare oder auch Diffusionswichtungen, die in einer Pulssequenz geschaltet werden (Shemesh et al., 2016). Wird lediglich eine Diffusionswichtung zwischen Anregung und Datenaufnahme geschaltet, spricht man von *Single Diffusion Encoding* (SDE). Entsprechend ist eine Messung mit zwei Diffusionswichtungen als *Double Diffusion Encoding* (DDE) definiert (Shemesh et al., 2016).

2.3.3 Single Diffusion Encoding (SDE)

Das *Single Diffusion Encoding* wurde 1965 von E. O. STEJSKAL und J. E. TANNER erstmals beschrieben (Stejskal and Tanner, 1965). Durch das Einwirken zweier symmetrischer Gradientenimpulse vor und nach dem Hochfrequenzpuls einer Spin-Echo-Sequenz (Abb. 3) wird der Einfluss der Diffusion auf die Signalamplitude verstärkt (Stejskal and Tanner, 1965).

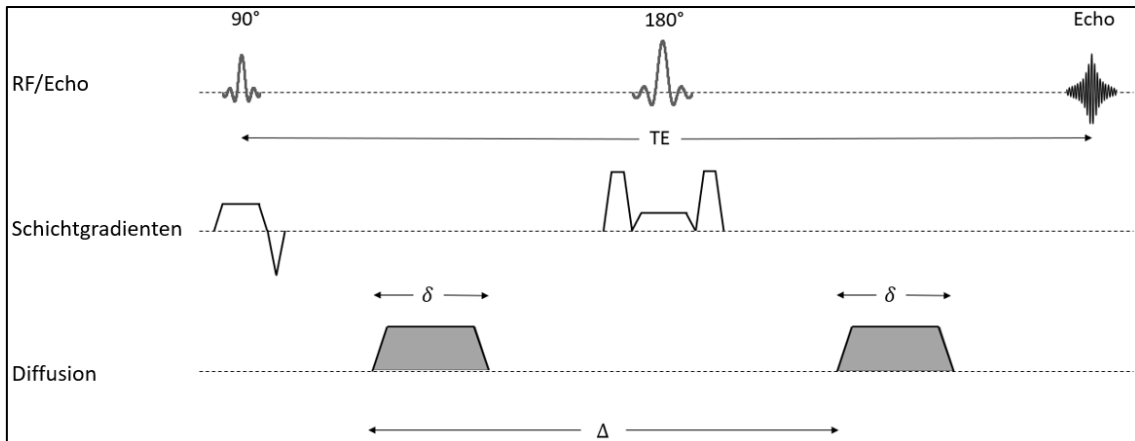


Abbildung 3: Aufbau der von E. O. STEJSKAL und J. E. TANNER verwendeten Pulssequenz. Es befindet sich ein diffusionskodierendes Gradientenpaar symmetrisch um einen 180°-HF-Puls (Stejskal and Tanner, 1965).

Durch die Applikation des ersten Gradientenpulses nach der Anregung wird das Magnetfeld inhomogen (Stejskal and Tanner, 1965; Jones, 2009a; Shemesh et al., 2011). Folglich erfahren die Protonen ortsabhängig eine Phasenverschiebung (Jones, 2009a). Diese wird durch den 180°-Hochfrequenzimpuls der Spinecho-Sequenz invertiert und anschließend durch die erneute Applikation eines identischen Gradientenpulses bei stationären Spins wieder kompensiert (Jones, 2009a; Shemesh et al., 2011). Beide Gradienten bewirken eine Veränderung der Präzessionsfrequenz und damit der Phasenlage der Spins, welche im Falle eines stationären Spins allerdings kompensiert wird (Jones, 2009a). Kam es in dem Zeitraum zwischen den beiden Gradienten zu einer Bewegung des Spins, wird die Phasenverschiebung nicht komplett revidiert und das Gesamtsignal des gemessenen Voxels nimmt ab (Stejskal and Tanner, 1965; Jones, 2009a; Shemesh et al., 2011). Ein höherer Diffusionskoeffizient der untersuchten Probe führt so zu einem stärkeren Signalabfall. Dies ermöglicht durch Messungen unterschiedlicher Gradientenstärke die Quantifizierung der stattgefundenen Diffusion (Stejskal and Tanner, 1965; Shemesh et al., 2011).

Es wurde gezeigt, dass der soeben beschriebene, durch Diffusionsprozesse bedingte Signalabfall abhängig von dem Diffusionskoeffizienten der untersuchten Probe sowie dem angewandten b-Wert (s. u.) ist (Stejskal and Tanner, 1965; Shemesh et al., 2011). In einer Probe mit isotropen Diffusionseigenschaften lässt sich der Abfall der Signalintensität wie in Gleichung 4 dargestellt berechnen (Jones, Horsfield and Simmons, 1999).

$$S = S_0 e^{-TE/T_2} e^{-bD} \quad (4)$$

In Gleichung 4 sind:

S	gemessene Signalintensität
S_0	Ausgangsintensität des Signals
TE	Echozeit in [ms]
T_2	transversale Relaxationszeit in [ms]
D	<i>Apparent Diffusion Coefficient</i> (ADC) in $\left[\frac{\text{m}^2}{\text{s}}\right]$ (s. u.)
b	Der b-Wert in $\left[\frac{\text{s}}{\text{mm}^2}\right]$ (s. u.)

Dieser Zusammenhang ermöglicht es, aus mehreren Messungen mit unterschiedlichen b-Werten (s. u.) den *Apparent Diffusion Coefficient* (ADC, s. u.) der untersuchten Probe zu berechnen (Jones, Horsfield and Simmons, 1999).

2.3.4 b-Wert

Die in einer DWI-Sequenz angewandten Diffusionsgradienten werden über den sogenannten b-Wert weiter spezifiziert (Stejskal and Tanner, 1965; Jones, 2009a). Er setzt sich zusammen aus dem gyromagnetischen Verhältnis des untersuchten Kerns, der Gradientenamplitude, der Gradientendauer sowie dem Zeitabstand zwischen den beiden Diffusionswichtungen und berechnet sich wie folgt (Gleichung 5) (Jones, 2009a):

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta / 3) \quad (5)$$

In Gleichung 5 sind:

γ	gyromagnetisches Verhältnis - für Protonen ist $\gamma = 42,58 \text{ MHz/T}$
G	Gradientenamplitude in [T]
δ	Gradientendauer in [ms]
Δ	Zeitlicher Abstand zwischen den Diffusionsgradienten in [ms]

Die Einheit des b-Wertes, welche sich aus der Gleichung ergibt, ist s mm^{-2} . Um den b-Wert und somit die Stärke der Diffusionswichtung zu erhöhen, muss entsprechend Gleichung 5 entweder die Gradientenamplitude G , der zeitliche Abstand Δ zwischen den Diffusionsgradienten (entspricht der Diffusionszeit) oder die Gradientendauer δ erhöht werden. Bei einer Veränderung der Zeitparameter Δ und δ ist allerdings zu beachten, dass dies auch Einfluss auf die beobachtete

Diffusionsdistanz hat (siehe Gleichung 3) (Jones, 2009a). Um den ADC zu berechnen, ist es dementsprechend wichtig, die Zeitparameter bei den Messungen mit verschiedenen b-Werten konstant zu halten. Da aktuell verwendete Magnetresonanztomographen in ihrer Gradientenamplitude jedoch limitiert sind, muss für hohe b-Werte eine längere Gradientendauer gewählt werden (Jones, Horsfield and Simmons, 1999; Kingsley and Monahan, 2004).

2.3.5 Apparent Diffusion Coefficient

Im menschlichen Körper sind die Diffusionseigenschaften abhängig von der Zusammensetzung des untersuchten Gewebes (Beaulieu and Allen, 1994a; Mori and Van Zijl, 2002; Jones, 2009a). Unterschiedliche Konzentrationen der gelösten Stoffe (z. B. Hormone, Elektrolyte, Glukose), aktive und passive Transportproteine (z. B. Aquaporine) sowie die Einschränkung der Diffusion durch Zellwandstrukturen sorgen für gewebespezifische Diffusionskoeffizienten (Beaulieu and Allen, 1994a, 1994b, 1999).

In einer DWI-Sequenz werden die Diffusionseigenschaften für jeden gemessenen Voxel einzeln berechnet (Jones, 2009a). Hierbei werden Eigenschaften aus unterschiedlichen Geweben und aus intrazellulären sowie extrazellulären Anteilen gemittelt. Der so errechnete Diffusionskoeffizient wird als *Apparent Diffusion Coefficient* (ADC) bezeichnet (Huisman, 2003; Lasič et al., 2011).

Um den ADC zu berechnen, ist es notwendig, zwei Akquisitionen derselben Probe mit unterschiedlichem b-Wert anzufertigen (Jones, 2009a). Dazu wird in der Regel eine Aufnahme mit niedrigem b-Wert (b-Wert nahe 0) und eine mit hohem b-Wert (b-Wert typischerweise bei $b = 1000 \text{ s/mm}^2$) durchgeführt (Jones, 2009a). Berechnet man dann den Logarithmus von Gleichung 4 für beide b-Werte und dividiert diese, ist es möglich, eine Abschätzung der quantitativen Diffusionseigenschaften über die in Gleichung 6 genannte Formel abzuleiten (Stejskal and Tanner, 1965; Jones, 2009a):

$$D = \frac{-1}{b_2 - b_1} \ln(I_2 - I_1) \quad (6)$$

In Gleichung 6 sind

D	Der ADC in $\left[\frac{\text{m}^2}{\text{s}}\right]$
$b_{1/2}$	Die b-Werte der zwei Messungen in $\left[\frac{\text{s}}{\text{mm}^2}\right]$
$I_{1/2}$	Die Signalintensitäten der zwei Messungen

Dies ermöglicht die Berechnung des ADC-Wertes für jeden einzelnen Voxel (Stejskal and Tanner, 1965; Jones, 2009a). Durch Überführen der Werte in einen Bilddatensatz, wird die ADC-Karte generiert. Der Bildkontrast der ADC-Karte enthält keine Anteile aus T2 oder T1. Er stellt lediglich die jeweiligen Diffusionskoeffizienten als funktionale Information dar (Huisman, 2003). Ein heller Voxel entspricht dabei einem hohen ADC und somit einer hohen Rate an Diffusion. Umgekehrt ist die Diffusion und somit auch der ADC bei einem dunkleren Voxel verringert (Huisman, 2003).

Wird die Diffusionszeit Δ lang genug gewählt, kann zudem ein Einfluss der Zellwandstrukturen auf den ADC festgestellt werden (Mori and Van Zijl, 2002). Es zeigt sich dabei eine Abhängigkeit von der Richtung, in der die Diffusionsgradienten geschaltet wurden (Mori and Van Zijl, 2002). Dies zeigt sich insbesondere in der weißen Hirnsubstanz, da diese eine hochgradige Strukturierung aufweist (Shemesh et al., 2011). Die Diffusion ist hier richtungsabhängig, auch „anisotrop“ genannt (Mori and Van Zijl, 2002; Jones, 2009a; Shemesh et al., 2011). Dies bedeutet, dass sie entlang von organisierten Gewebestrukturen eine Diffusionsrichtung bevorzugt (Shemesh et al., 2011). In der weißen Hirnsubstanz ist dies sowohl durch die Membranen von Axonen als auch durch die geordneten, miteinander in Verbindung stehenden Proteinstrukturen innerhalb der Axone bedingt (Mori and Van Zijl, 2002). Durch die Betrachtung von zylindrischem Kompartments, welche eng gepackt entlang der Z-Richtung nebeneinander liegen ist es möglich, den Einfluss von Gewebestrukturen auf den ADC zu veranschaulichen (Shemesh et al., 2011). Da die Diffusion entlang der Z-Achse frei stattfindet, während die Diffusion entlang der X-Achse durch Wandstrukturen behindert wird, ergeben sich unterschiedliche Werte für den ADC. Es gilt $ADC_z > ADC_x$ (Jones, 2009a; Shemesh et al., 2011).

2.3.6 Diffusions-Tensor-Bildgebung

Um die Diffusion in anisotropem Gewebe zu spezifizieren, ist der ADC allein ungenügend (Jones, 2009a). Es bedarf einer Messung, die die Vorzugsrichtung der Diffusion genauer klassifiziert. Um dies zu erreichen, kann die Anisotropie durch einen Diffusionstensor beschrieben werden, welcher die Vorzugsrichtung der Diffusion räumlich darstellt (Shimony et al., 1999; Basser and Jones, 2002; Jones, 2009a). Der Diffusionstensor hat sechs, den unabhängigen Tensorelementen entsprechende Freiheitsgrade. Diese können mit der Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI), einer Generalisation des *Diffusion-Weighted Imaging*, bestimmt werden (Jones, 2009a). Um mittels DTI die Anteile des Diffusionstensors zu bestimmen, sind mindestens 6 SDE-Messungen entlang unterschiedlicher Richtungen, sowie eine ungewichtete Messung notwendig (Basser, Mattiello

and LeBihan, 1994). Dies ermöglicht die Berechnung der Eigenvektoren, welche die Richtungsanteile der Diffusion genauer beschreiben (Jones, 2009a). Der Haupteigenvektor zeigt dabei in die Hauptdiffusionsrichtung, während die anderen beiden Vektoren orthogonal zu ihr ausgerichtet sind (Jones, 2009a). Mit den Eigenvektoren sind zudem drei Eigenwerte assoziiert. Diese positiven Werte beschreiben den gemessenen Diffusionskoeffizienten entlang der Eigenvektoren. Der Hauptdiffusionsvektor entspricht dabei der Vorzugsrichtung der Diffusion und somit dem Faserverlauf des zugrundeliegenden Gewebes (Basser and Pierpaoli, 1996; O'Donnell and Westin, 2011; Shemesh *et al.*, 2011).

Da die Diffusions-Tensor-Bildgebung ein dreidimensionales Abbild der Diffusionseigenschaften erfasst, ist es möglich, aus den Eigenvektoren und Eigenwerten eine rotationsunabhängige Abbildung der räumlichen Verteilung und Größe der anisotropen Komponente der Diffusion zu generieren (Basser, Mattiello and LeBihan, 1994; Jones, 2009a; Shemesh *et al.*, 2011). Diese Diffusionsellipsoide, welche für jeden Voxel generiert werden können, geben so ortsspezifisch Informationen über die Orientierung und den Verlauf von Faserbündeln wieder (Jones, 2009a). Weiterhin ermöglichen sie die Quantifizierung der anisotropen Komponente über die sogenannte Fraktionelle Anisotropie (FA) (Jones, 2009a). Diese berechnet sich aus den Eigenwerten und gibt in Form eines Wertes von 0 bis 1 den Grad der Anisotropie des untersuchten Gewebes wieder. Dabei steht ein Wert von 0 für isotrope Diffusion, während ein Wert von 1 für eine größtmögliche Richtungsabhängigkeit der Diffusion steht (Basser and Pierpaoli, 1996; O'Donnell and Westin, 2011).

Ein weiterer Parameter, der mittels DTI berechnet werden kann, ist die *Mean Diffusivity* (MD). Dieser Wert entspricht dem Mittelwert der Diffusion über alle Richtungen in einem Voxel (Jones, 2009a).

2.3.7 Einschränkungen des Single-Diffusion-Encoding

Die Methoden des Single-Diffusion-Encoding bieten eine Vielfalt an Möglichkeiten, Gewebestrukturen genauer zu klassifizieren. Doch wie zuvor beschrieben, sind viele der Diffusionseigenschaften für den gemessenen Voxel gemittelt. Sofern das Gewebe innerhalb dieses Voxels möglichst homogen ist, lassen sich mit SDE Eigenschaften wie Faserverlauf oder Diffusionsanisotropie adäquat bestimmen (Shemesh *et al.*, 2011). Da die Voxelgrößen, welche bei der Diffusionsbildgebung verwendet werden, in der Regel $\sim 10 \text{ mm}^3$ betragen, ist davon auszugehen, dass sich innerhalb eines Voxels mehrere unterschiedliche Faserverläufe befinden (Shemesh *et al.*, 2011; Lawrenz and Finsterbusch, 2015). Sind mehrere dieser Faserverläufe innerhalb eines Vo-

xels zufällig orientiert, wird die zugehörige DTI-Messung einer isotropen Probe entsprechen, obwohl die zugrundeliegende Gewebestruktur auf mikroskopischer Ebene eine anisotrope Diffusion aufweist (Mori and Van Zijl, 2002; Shemesh et al., 2011).

Da Parameter wie die Fraktionelle Anisotropie ebenfalls aus den DTI-Daten berechnet werden und somit auf dem SDE basieren, sind sie ebenfalls anfällig für Faserverteilungen. Eine homogene Faserverteilung führt so zu ähnlichen FA-Werten wie bei isotroper Diffusion (Shemesh et al., 2011; Lawrenz and Finsterbusch, 2015).

2.3.8 Double Diffusion Encoding (DDE)

Ein Ansatz, der die Probleme des Single-Diffusion Encoding aufgreift, ist das *Double-Diffusion Encoding* (DDE) (Shemesh et al., 2011). DDE bezeichnet die Applikation von zwei diffusionssensibilisierenden Gradientenpaaren G_1 und G_2 zwischen Anregung und Datenaufnahme in einer MR-Sequenz (Lawrenz and Finsterbusch, 2015; Shemesh et al., 2016). Diese Gradienten haben ähnlich dem SDE eine Gradientendauer δ_1 und δ_2 sowie eine Diffusionszeit Δ_1 und Δ_2 . Die Zeit zwischen den beiden Diffusionswichtungen wird als *Mixing Time* beziehungsweise Mischzeit τ_m bezeichnet (Shemesh et al., 2011).

Die ersten Ansätze des DDE wurden 1990 von D. G. CORY ET AL. durchgeführt (Cory, Garroway and Miller, 1990). In einer Studie gelang es ihnen, durch den Vergleich der Signalintensitäten von zwei DDE-Sequenzen auf die mikroskopische Anisotropie von Hefezellen zu schließen (Cory, Garroway and Miller, 1990). Die Sequenzen unterschieden sich dabei zwischen orthogonal und parallel ausgerichteten Diffusionsgradienten G_1 und G_2 . Im Gegensatz dazu wurden mit einer SDE-Sequenz Ergebnisse einer isotropen Diffusion registriert (Cory, Garroway and Miller, 1990). Der theoretische Hintergrund wurde 1995 in einer Studie von P. P. MITRA erarbeitet (Cory, Garroway and Miller, 1990; Mitra, 1995; Shemesh et al., 2011).

Die von P. P. MITRA durchgeführte Studie analysiert die Signalintensität einer DDE-Messungen für Diffusion in zufällig orientierten Poren in Abhängigkeit des Winkels ψ zwischen den beiden diffusionssensibilisierenden Gradienten (Mitra, 1995). Die von ihm verwendete Sequenz und Ableitung basieren auf der Annahme von idealen Bedingungen, wie unendlich kurzen Gradienten, einem unendlich langen Zeitabstand zwischen diesen Gradienten und entweder einer unendlich kurzen oder unendlich langen Mischzeit (Mitra, 1995). Unter diesen Bedingungen zeigt sich für eine Probe mit isotropen Diffusionseigenschaften ein Produkt der Gaussverteilungen, wie sie bei zwei aufeinanderfolgenden SDE-Messungen zu erwarten wäre (Mitra, 1995). Eine Abhängigkeit der Signalintensität von der Orientierung der Gradientenvektoren kann hier nicht beobachtet

werden (Mitra, 1995). Wird mit der besagten Sequenz jedoch eine Probe gemessen, die auf mikroskopischer Ebene Diffusionsrestriktionen aufweist, sind Signalmodulationen in Abhängigkeit von dem Winkel zwischen den Gradientenvektoren zu beobachten, welche Informationen beinhalten, die mit einer SDE-Sequenz nicht erhalten werden können (Mitra, 1995; Shemesh et al., 2011).

Werden exzentrische Poren mit einer unendlich langen Mischzeit gemessen, bildet sich eine wellenförmige Funktion der Signalintensitäten in Abhängigkeit von dem Winkel zwischen den Gradientenpaaren (Mitra, 1995; Shemesh et al., 2011). Dabei existieren Maxima bei parallelen/antiparallelen und Minima bei orthogonalen Gradientenrichtungen (Mitra, 1995). Wird eine Mischzeit $\tau_m = 0$ verwendet, so bilden die Signalintensitäten in Abhängigkeit des Winkels eine glockenförmige Funktion. Die Amplitude dieser Funktion korreliert mit der Größe der untersuchten Poren (Mitra, 1995; Shemesh et al., 2011). DDE-Pulssequenzen mit einer langen Mischzeit ermöglichen es, die Richtungsabhängigkeit von Diffusion weiter zu beschreiben und darauf zu schließen, dass die Diffusion auf mikroskopischer Ebene anisotrop ist (Mitra, 1995; Shemesh et al., 2011; Lawrenz and Finsterbusch, 2015).

2.3.9 Mikroskopische Anisotropie

Die zuvor beschriebene Winkelabhängigkeit der Signalintensität bei langen Mischzeiten ermöglicht eine Beurteilung der Diffusionsanisotropie auf mikroskopischer Ebene und damit der Exzentrizität von Zellen in biologischem Gewebe (Mitra, 1995; Shemesh et al., 2011). Sie spiegelt dabei Informationen wider, die auf der mikroskopischen Ebene der Probe ihren Ursprung haben und mittels konventioneller DTI nicht bestimmt werden können (Shemesh et al., 2011). So kann ein Wert berechnet werden, der mit der Exzentrizität der Zellen in der Probe korreliert (Jespersen et al., 2013; Lawrenz and Finsterbusch, 2015; Szczepankiewicz et al., 2015). Der resultierende Parameter ist die mikroskopische Anisotropie, die den Grad der anisotropen Diffusion innerhalb eines Voxels angibt. Dieser erlaubt es, zwischen isotroper Diffusion und einer homogenen Verteilung anisotroper Fasern zu unterscheiden sowie den Grad der eingeschränkten Diffusion innerhalb unserer Probe zu charakterisieren (Mitra, 1995; Shemesh et al., 2011; Lawrenz and Finsterbusch, 2015). Da die von MITRA veröffentlichte theoretische Betrachtung der Signalmodulation anhand zufällig orientierter Poren erfolgte, ist zudem zu beachten, dass für die Messung von Gewebestrukturen mit zusätzlicher makroskopischer Diffusionsanisotropie weitere Anpassungen erforderlich sind (Lawrenz and Finsterbusch, 2011, 2015).

2.4 Aktuelle Studienlage

Die Durchführbarkeit von Experimenten zur Bestimmung der mikroskopischen Diffusionsanisotropie an klinischen MRT-Systemen wurde kürzlich durch mehrere Studien mit verschiedenen Arten von Phantomen und Proben gezeigt (Lawrenz and Finsterbusch, 2011, 2013; Jespersen et al., 2013; Lawrenz, Brassen and Finsterbusch, 2015; Szczepankiewicz et al., 2015; Nilsson et al., 2018). Weiterhin wurde gezeigt, dass diese Messungen abhängig von der Orientierung der Probe sowie den verwendeten Gradientenvektoren sind (Jespersen et al., 2013; Lawrenz and Finsterbusch, 2015; Szczepankiewicz et al., 2015). Um einen rotationsunabhängigen Wert der mikroskopischen Anisotropie zu erhalten, wurden im Rahmen mehrerer Studien unterschiedliche Parameter definiert (Jespersen et al., 2013; Lawrenz and Finsterbusch, 2015; Szczepankiewicz et al., 2015). Die dafür erforderlichen Messungen enthalten eine Reihe unterschiedlicher Vektorkombinationen und werden nachfolgend am Beispiel des MA-Index erläutert (Lawrenz and Finsterbusch, 2015).

Bei dem MA-Index handelt es sich um einen von M. LAWRENZ und J. FINSTERBUSCH in einer 2015 veröffentlichten Studie etablierten Parameter, welcher unabhängig von der Probanden- und Faserorientierung eine Korrelation mit der mikroskopischen Anisotropie aufweist (Lawrenz and Finsterbusch, 2015). Er basiert auf der durch DDE-Messungen mit langer Mischzeit erhaltenen, wellenförmigen Signalmodulation, die bei Messungen von Proben mit mikroskopischer Anisotropie erhalten werden (Mitra, 1995; Lawrenz and Finsterbusch, 2011). Um den Effekt der Signalmodulation auf die mikroskopisch anisotrope Diffusion zurückzuführen, ist es wichtig, weitere auf der Rotation des Gradientenvektors beruhende Signalmodulationen zu minimieren (Lawrenz and Finsterbusch, 2011). LAWRENZ ET AL. weisen in einer theoretischen Analyse darauf hin, dass sich bei der Untersuchung einer Probe mit makroskopisch anisotroper Diffusion die Signalmodulation in Abhängigkeit der Orientierung verändert. Sie betrachten dabei die Signalintensitäten einer parallel verlaufenden Faserpopulation, die eine hohe makroskopische Diffusionsanisotropie aufweist. Werden beide Gradientenrichtungen parallel entlang der Vorzugsrichtung der Fasern angelegt, ist die Signalintensität geringer, als wenn eine entlang der Faserpopulation und eine orthogonal dazu ausgerichtet ist. Dies widerspricht der bei DDE-Experimenten zu erwartenden Signalmodulation und beruht darauf, dass die Signaldifferenz zwischen parallelen und orthogonalen Diffusionsrichtungen entlang einer Faserpopulation deutlich größer ist als der durch die mikroskopisch anisotrope Diffusion induzierte Effekt (Lawrenz and Finsterbusch, 2011, 2015). Um die Effekte von makroskopischer und mikroskopischer Anisotropie zu trennen ist ein „isotropes“ DDE-Experiment notwendig. Hierbei werden die Gradientenkombinationen über mehrere im Raum verteilte Richtungen gemessen. Die Werte von Kombinationen mit gleichem Winkel zwischen den Gradienten werden anschließend gemittelt (Lawrenz and

Finsterbusch, 2015). Um eine rotationsinvariante Messung der mikroskopischen Anisotropie zu ermöglichen, haben LAWRENZ ET AL. ein Tensor-Modell entworfen, welches auf einer Entwicklung der von MITRA für isotrope Proben berechneten Gleichung bis hin zur vierten Ordnung beruht. Diese enthält den DDE-Effekt (Lawrenz, Koch and Finsterbusch, 2010; Lawrenz and Finsterbusch, 2011). Die resultierenden Parameter sind der IMA- und der MA-Index. Der IMA-Index ist die primäre Rotationsinvariante des Tensors und unabhängig von der Orientierung der Probe sowie makroskopischer Diffusion. Er korreliert nur mit den Effekten mikroskopischer Diffusionsanisotropie, ist dabei allerdings abhängig von der Zell- beziehungsweise Porengröße innerhalb der Probe. Folglich ist er kein reines Maß der Exzentrizität. Bei dem MA-Index handelt es sich um einen größenskalierten IMA-Index mit Werten zwischen 0 und 1. Die Größennormierung ermöglicht es, den Einfluss der Porengröße zu eliminieren (Lawrenz and Finsterbusch, 2011, 2015).

Eine Studie, die die Durchführbarkeit der Bestimmung des IMA an klinischen MRT-Systemen und seine Korrelation mit den zugrundeliegenden mikroskopischen Eigenschaften der Probe belegt wurde durchgeführt (Lawrenz and Finsterbusch, 2011). Es konnte gezeigt werden, dass die Werte durch eine Erweiterung der Richtungskombinationen zuverlässiger bestimmt werden können, da Effekte durch Feldinhomogenitäten sowie unterschiedlicher Reihenfolge der Gradienten reduziert werden. Durch das Hinzufügen von Antipoden, antiparalleler Kombinationen, weiterer Kombinationen bereits vorhandener Richtungen und reverser Applikation der Richtungen ist es möglich, bis zu 84 Richtungskombinationen zu erhalten (Lawrenz and Finsterbusch, 2015).

Zuvor durchgeführte Phantom- und *ex vivo*-Messungen wurden anschließend um *in vivo*-Messungen der weißen Hirnsubstanz ergänzt. Hier zeigen sich aufgrund der mikroskopischen Anisotropie deutlich positive Werte für den IMA-Index. Eine Erhöhung der Anzahl verwendeter Richtungskombinationen führt zu einer geringeren Standardabweichung. Das IMA84-Schema besitzt somit die geringste Fehleranfälligkeit und wurde im Folgenden als Grundlage für die Berechnung des MA-Indexes verwendet (Lawrenz and Finsterbusch, 2015). Bei einem Vergleich von IMA, MA und FA zeigen sich in Regionen, von denen bekannt ist, dass Faserverteilungen vorhanden sind, normale Werte für IMA und MA, während die FA reduziert ist (Lawrenz and Finsterbusch, 2015).

Die Rotationsinvarianz der Messungen wurde durch einen Vergleich der MA-Werte bei unterschiedlichen Szenarien demonstriert. So wurden *in vivo*-Messungen mit einer Rotation des Richtungsschemas, einer Rotation des Probanden sowie einer Kombination aus beiden durchgeführt (Lawrenz and Finsterbusch, 2015). Für alle Voxel mit einer FA größer als 0.08 wurde der primäre Eigenvektor mittels DTI bestimmt und anschließend die Werte des MA-Index gegen Azimut- und Polarwinkel der Faserorientierung aufgetragen. Signifikante Abweichungen konnten

lediglich in den Randbereichen der weißen Hirnsubstanz nachgewiesen werden (Lawrenz and Finsterbusch, 2015). Dies kann auf eine Abweichung der Schichtorientierung zurückzuführen sein. Insgesamt ergab sich eine Standardabweichung der MA-Werte von unter 2 % für beide Winkel. Somit wurde gezeigt, dass die Messungen des MA-Index unabhängig von der absoluten Orientierung des Kopfes, der Orientierung der diffusions-kodierenden Gradienten sowie der Orientierung der gemessenen dominanten Fasern sind (Lawrenz and Finsterbusch, 2015). Damit kann dieser Parameter eine praktikable Lösung zur Charakterisierung der Gewebemikrostruktur im menschlichen Gehirn an klinischen MRT-Systemen darstellen. LAWRENZ ET AL. merken mit dem Verweis auf weitere Studien an, dass die Dauer der Gradientenpulse an klinischen Magnetresonanztomographen zu einer Abnahme der Anisotropie-assoziierten Signalmodulation führt (Lawrenz and Finsterbusch, 2015).

Eine Kombination von DDE-Sequenzen mit einer spektroskopischen Sequenz wurde bisher nur an Ultrahochfeldmagnetresonanztomographen mit einer Feldstärke von 7 Tesla durchgeführt. Hier konnte gezeigt werden, dass eine spektroskopische DDE-Sequenz in der Lage ist, die winkelabhängige Signalmodulation des DDE-Effektes und somit auch die mikroskopische fraktionale Diffusionsanisotropie μ FA einzelner Metabolite *in vivo* nachzuweisen. Bei der μ FA handelt es sich um ein mit dem MA-Index vergleichbaren Maß, welches eine andere mathematische Definition besitzt. Dabei konnte insbesondere festgestellt werden, dass eine niedrigere μ FA bei Sequenzen mit niedrigeren b-Werten gemessen wurde. Unter der Annahme, dass der Beitrag des Extrazellularraumes zu dem gemessenen Signal bei höheren b-Werten abnimmt, kann davon ausgegangen werden, dass der Extrazellularraum einen geringeren Grad an mikroskopischer Diffusionsanisotropie aufweist als intrazelluläre Anteile. Dies zeigt sich insbesondere in der grauen Hirnsubstanz, wo die μ FA von Wasser um Faktor 3 geringer ist als in weißer Hirnsubstanz. Die Autoren verweisen hier auf die Exzentrizität des Extrazellularraumes in weißer Hirnsubstanz aufgrund der dichten Anordnung von Axonen. Somit ermöglicht die DDE-Spektroskopie eine Differenzierung der Diffusionseigenschaften von Intra- und Extrazellularraum und stellt ein mögliches Werkzeug der Beurteilung der Integrität der Neuronen insbesondere in grauer Hirnsubstanz dar, da die Eigenschaften des Extrazellularraumes bei höheren b-Werten nicht mit abgebildet werden (Lundell et al., 2021). Bisherige Studien an klinischen Magnetresonanztomographen haben in der DDE-Bildgebung signifikant niedrigere Werte der mikroskopischen Diffusionsanisotropie in grauer Hirnsubstanz im Vergleich zu weißer Hirnsubstanz nachgewiesen (Lawrenz and Finsterbusch, 2019).

3 Material und Methoden

3.1 MRT-Untersuchungen

Alle Messungen wurden an einem Magnetresonanztomographen MAGNETOM Prisma der Firma Siemens Medical Solutions (Erlangen, Deutschland) mit einer Feldstärke von $B_0 = 3 \text{ T}$, einer maximalen Gradientenstärke von $G = 80 \text{ mT/m}$ und einer Slew Rate von 200 T/m/s durchgeführt. Für alle Messungen wurde eine 64-Kanal-Kopfspule verwendet.

3.1.1 Anatomische Messungen

Für die anatomischen Messungen wurde eine FLASH-Localizer-Sequenz (Fast Low Angle Shot) mit einer Auflösung von $1.0 \times 1.0 \text{ mm}$, einer Schichtdicke von 5 mm , einer Bandbreite von 260 Hz verwendet. So sind insgesamt drei Schichten entlang der Hauptachse des MRT-Systems mit folgenden Parametern akquiriert worden: TR 6.5 ms ; TE 2.5 ms ; Flipwinkel 15° ; Field of View (FoV) $320 \times 320 \text{ mm}$.

Bei den spektroskopischen Messungen wurde die Localizer-Sequenz um eine MPRAGE-Sequenz (*Magnetization Prepared – Rapid Gradient Echo*) mit einer Auflösung von $1.0 \times 1.0 \text{ mm}$, einer Schichtdicke von 1.0 mm , einer Bandbreite von 240 Hz ergänzt, um eine bessere Positionierung des gemessenen Voxels zu ermöglichen. Es wurden insgesamt 240 Schichten mit folgenden Parametern akquiriert: TR 2300 ms ; TE 2.98 ms ; Flipwinkel 9° ; Field of View $256 \times 192 \text{ mm}$.

3.1.2 Sequenzen

Sowohl in der durchgeführten Bildgebung als auch in der Spektroskopie sind zunächst zwei verschiedene Sequenzstrukturen mit unterschiedlichen Spoilereinstellungen evaluiert worden, um ihren Einfluss auf die Signalstabilität zu untersuchen. Diese Sequenzen unterscheiden sich in der Orientierung der angewandten Diffusionsgradienten, sowie der Anzahl der verwendeten 180° -HF-Pulse. Die erste Sequenz basiert auf den von LAWRENZ ET AL. genutzten Sequenzen und verwendet einen 180° -HF-Puls innerhalb der Mischzeit τ_m , sowie antiparallele Diffusionsgradienten (Abb. 4). (Lawrenz and Finsterbusch, 2013, 2015)

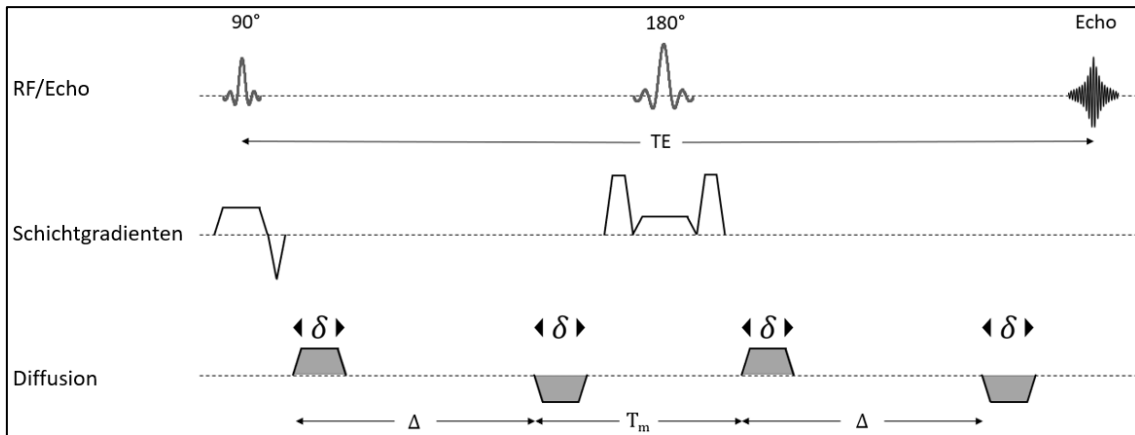


Abbildung 4: Doppelt diffusionsgewichtete MRT-Pulssequenz mit einem refokussierenden 180°-HF-Puls. Der 180°-HF-Puls befindet sich innerhalb der Mischzeit τ_m . Die Diffusionsgradienten eines Paares weisen eine entgegengesetzte Polarität auf.

Bei der zweiten Sequenz wird ein zusätzlicher 180°-HF-Puls geschaltet. Dies erlaubt die Nutzung einer PRESS-Anregung. Weiterhin wird durch die zusätzlichen HF-Pulse das Signal refokussiert und somit resistenter für externe Einflüsse. Die beiden HF-Pulse befinden sich innerhalb von Δ zwischen den Diffusionsgradienten. Diese sind folglich parallel ausgerichtet (Abb. 5).

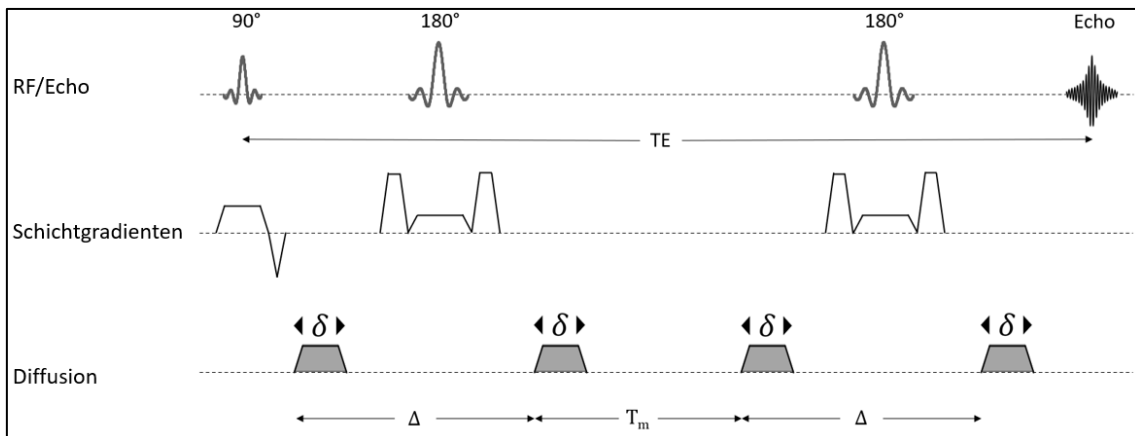


Abbildung 5: Doppelt diffusionsgewichtete MRT-Pulssequenz mit zwei refokussierenden 180°-HF-Pulsen. Die beiden 180°-HF-Pulse befinden sich innerhalb von Δ . Die Diffusionsgradienten eines Paares sind parallel ausgerichtet.

3.2 Phantommessungen

Die Phantommessungen wurden an insgesamt drei unterschiedlichen Phantomen durchgeführt:

- Wasserphantom: 1.25g $\text{NiSO}_4 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (Nickelsulfat) auf 1000g destilliertes Wasser
- Spektroskopiephantom: 8.2g $\text{Na C}_2\text{H}_3\text{O}_2$ (Natriumacetat) + 9.6g $\text{C}_3\text{H}_3\text{O}_3\text{Li}$ (Lithiumpyruvat) auf 1000g destilliertes Wasser
- *N*-Dodecan-Phantom >99.9 % *N*-Dodecan

Jedes dieser Testobjekte besitzt ein isotropes Diffusionsverhalten. Entsprechend ist bei DDE-Experimenten eine Signalmodulation in Abhängigkeit von dem Winkel zwischen den Diffusionsrichtungen nicht zu erwarten und jede zu beobachtende Modulation auf experimentelle Probleme zurückzuführen. Nach der Aufnahme einer Localizer-Sequenz werden zunächst die verschiedenen Sequenzstrukturen am Wasserphantom und dem *N*-Dodecanphantom evaluiert. Dabei werden zunächst Messungen der Echoplanarbildgebung durchgeführt, um an den Experimenten von LAWRENZ ET AL. anzusetzen. Anschließend erfolgen dann die spektroskopischen Messungen.

3.3 Echo-Planar-Bildgebung

Für die DDE-Bildgebung wurde eine Echo-Planar-Sequenz (*Echo Planar Imaging* – EPI) verwendet, die den in der Einleitung erwähnten Studien entspricht (siehe Kapitel 1.4). Das Messprotokoll beinhaltet ein Richtungsschema basierend auf einer Kombination von 8 unterschiedlichen Richtungen, in zwei räumlichen Ebenen. Vor jeder Sequenz wurde das systemintegrierte, erweiterte Shimprotokoll durchgeführt. Für die diffusionsgewichteten Aufnahmen wurden b -Werte von $b = 0 \text{ s mm}^{-2}$ im Referenzbild und $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ beziehungsweise $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ verwendet. So wurden insgesamt 20 transversale Schichten bei einer Auflösung von $4,0 \times 4,0 \text{ mm}$, einer Schichtdicke von 4 mm , einer Bandbreite von 2520 Hz , $7/8$ Partial Fourier Sampling und einem GRAPPA-Beschleunigungsfaktor von 2 bei einer Echozeit TE von 135 ms aufgenommen. Des Weiteren wurden die folgenden Parameter verwendet: TR 4000 ms ; Flipwinkel 90° ; Field of View $256 \times 224 \text{ mm}$. Für die Phantommessungen der EPI wurde ein $N \times N$ Richtungsschema in Phase-Read-Richtung (PR) untersucht. Es wurden insgesamt 64 verschiedene Richtungskombinationen basierend auf 8 unterschiedlichen Richtungen gemessen.

Zunächst wird die sequenzspezifischen Signalmodulation von den in Kapitel 3.1.2 präsentierten Sequenzen bewertet. Anschließend wird für die neue Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* der Einfluss der Diffusionsparameter sowohl für einen b -Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ und $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ untersucht. Diese Messungen sind an dem Wasserphantom sowie dem *N*-Dodecan-Phantom durchgeführt worden. Die genauen Parameter sind in den folgenden Kapiteln für die jeweiligen b -Werte aufgeführt.

3.3.1 Sequenzstruktur und Spoilermodi

Um die Einflüsse der angewandten Sequenzen auf die Signalmodulation zu untersuchen, wurden die in Kapitel 3.1.2 vorgestellten Sequenzstrukturen evaluiert. Bei der Sequenz mit zwei refokussierenden HF-Pulsen (Abb. 5) wurde neben aktiviertem und deaktiviertem Spoilergradienten der neue Spoilermodus *Rephased for Diffusionweighting* hinsichtlich der sequenzbedingten Signalmodulation evaluiert. Bei diesem sind die Spoilergradienten deaktiviert. Die notwendige Spoilerwirkung wird durch eine Verringerung des b-Wertes des ersten diffusionskodierenden Gradientenpaares um 25% über die geschalteten Diffusionsgradienten erreicht. So werden Kreuzterme reduziert und eine höhere Signalstabilität erreicht. Die genauen Sequenzstrukturen können Abbildung 6 und 7 entnommen werden.

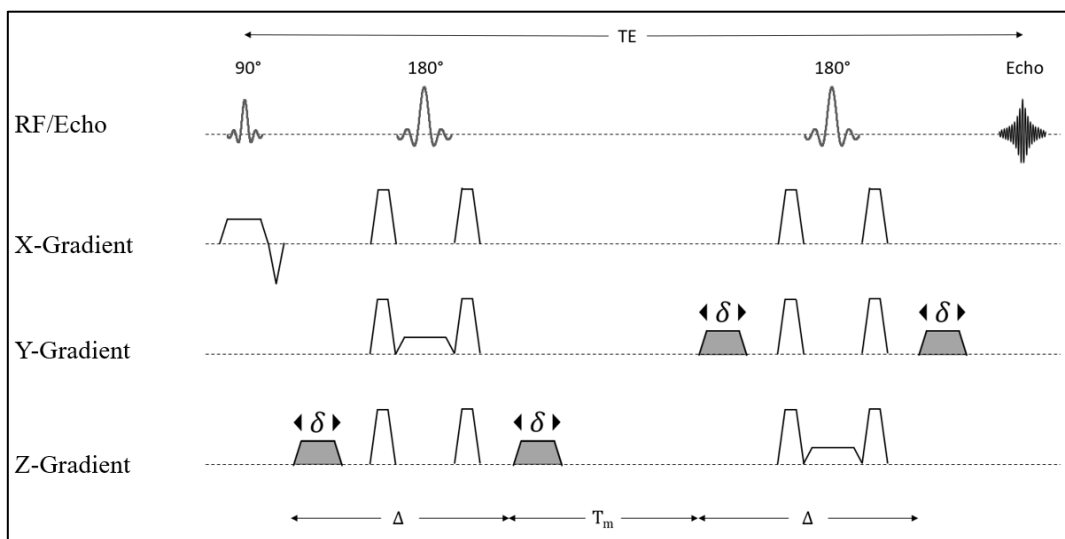


Abbildung 6: Spoilergradienten einer doppelt diffusionsgewichteten Sequenz mit zwei refokussierenden HF-Pulsen und eingeschalteten Spoilergradienten.

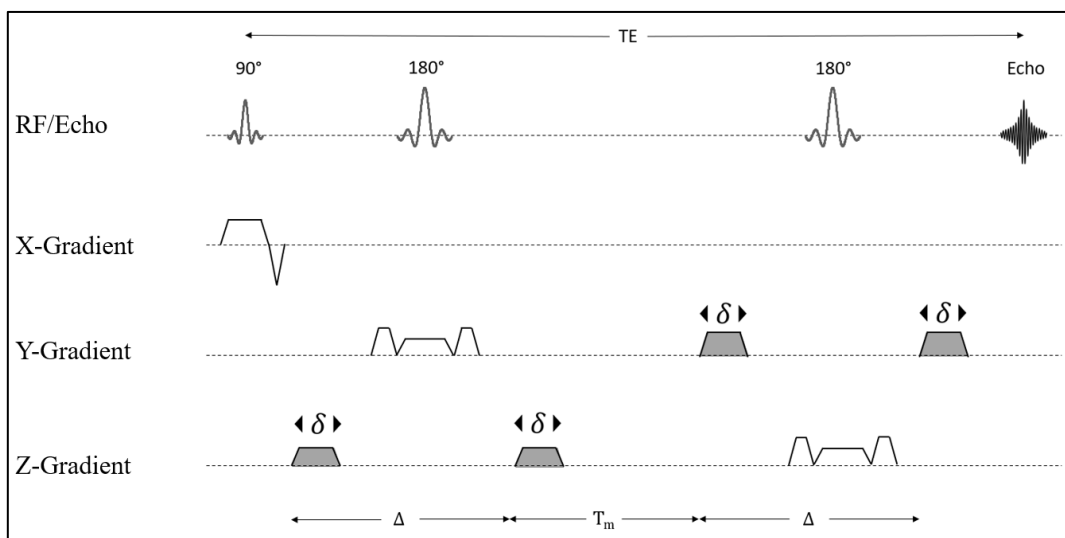


Abbildung 7: Spoilergradienten einer doppelt diffusionsgewichteten Sequenz bei Verwendung des Spoilermodus *Rephased for Diffusionweighting*.

Für die Messungen wurde das jeweilige Phantom zentral in dem MRT positioniert und die *Region-of-Interest* (ROI) nach Messung der Localizer-Sequenz manuell mittig in dem Phantom positioniert. Die verwendete ROI war kugelförmig mit einem Durchmesser von 2,5 cm. Die Messergebnisse wurden anschließend mit der in der Literatur verwendeten Sequenzstruktur in τ_m verglichen. Damit ein Einfluss der verwendeten Diffusionsparameter ausgeschlossen werden kann, wurden identische Parameter verwendet. Bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ wurden die Messungen mit einer Diffusionsgradientendauer $\delta = 8.0 \text{ ms}$ und einer Separationszeit $\Delta = 31.0 \text{ ms}$ durchgeführt. Die *Mixing Time* betrug bei beiden Sequenzen $\tau_m = 40.0 \text{ ms}$. Die Messungen mit einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ wurden mit einer Diffusionsgradientendauer von $\delta = 16.6 \text{ ms}$, einer Separationszeit $\Delta = 31.4 \text{ ms}$ und einer *Mixing Time* $\tau_m = 30.0 \text{ ms}$. Bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ war eine Messung mit eingeschaltetem Spoilergradienten mit den gewählten Diffusionsparametern nicht möglich, da ein systemseitiger Abbruch der Messung aufgrund einer technisch nicht realisierbaren Gradientenamplitude erfolgte. Hier wurde, um dennoch einen Vergleich zu ermöglichen eine Gradientendauer von $\delta = 18.0 \text{ ms}$ gewählt.

3.3.2 Evaluation der Gradientendauer

Um einen möglichen Einfluss der Diffusionsgradientendauer δ auf die Messtabilität der neuen Sequenzstruktur *Rephased for Diffusionweighting* zu eruieren, wurden bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ und $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ Messungen mit unterschiedlicher Diffusionsgradientendauer durchgeführt. Beide Messreihen wurden erneut an dem Wasserphantom und dem N-Dodecanphantom durchgeführt. Die genauen Messparameter sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1: Diffusionsparameter der EPI-Sequenzen bei Variation der Diffusionsgradientendauer δ .

b-Wert	Diffusionsgradientendauer δ	Separationszeit Δ	Mischzeit τ_m
500 s mm^{-2}	14.8 ms	31.0 ms	30.0 ms
	14.0 ms		
	12.0 ms		
	10.0 ms		
	8.0 ms		
	6.8 ms		
2500 s mm^{-2}	14.0 ms	37.0 ms	30.0 ms
	15.0 ms		
	16.0 ms		

3.3.3 Evaluation der Mischzeit

Des Weiteren wurde der Einfluss der Mischzeit τ_m auf die Signalmodulation der Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* für die b-Werte $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ und $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ untersucht. Diese Messungen wurden sowohl an dem Wasserphantom als auch an dem N-Dodecanphantom durchgeführt. Die Parameter sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Diffusionsparameter der EPI-Sequenzen bei Variation der Mischzeit τ_m .

b-Wert	Diffusionsgradientendauer δ	Separationszeit Δ	Mischzeit τ_m
500 s mm^{-2}	8.0 ms	31.0 ms	45.0 ms
			40.0 ms
			35.0 ms
			30.0 ms
			25.0 ms
2500 s mm^{-2}	15.0 ms	35.0 ms	32.0 ms
			28.0 ms
			24.0 ms
			20.0 ms

3.3.4 Evaluation der Separationszeit

Abschließend wurde der Einfluss der Separationszeit auf die Signalmodulation der Sequenz bei b-Werten von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ und $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ untersucht. Auch diese Messungen wurden sowohl an dem Wasserphantom als auch an dem N-Dodecanphantom durchgeführt. Die Parameter sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: Diffusionsparameter der EPI-Sequenzen bei Variation der Separationszeit Δ .

b-Wert	Diffusionsgradientendauer δ	Separationszeit Δ	Mischzeit τ_m
500 s mm^{-2}	8.0 ms	36.0 ms	30.0 ms
		33.0 ms	
		30.0 ms	
		27.0 ms	
		24.0 ms	
2500 s mm^{-2}	15.0 ms	21.0 ms	30.0 ms
		22.0 ms	
		20.0 ms	
		18.0 ms	

Für die Bestimmung des Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR) der EPI-Messungen wurde das Hintergrundrauschen der Messungen analysiert. Hierzu wurden 4 quadratische ROIs außerhalb des jeweiligen Phantoms definiert, welche sich in einem Abstand von mindestens einem Zentimeter von dem Phantom befinden (Abb. 8).

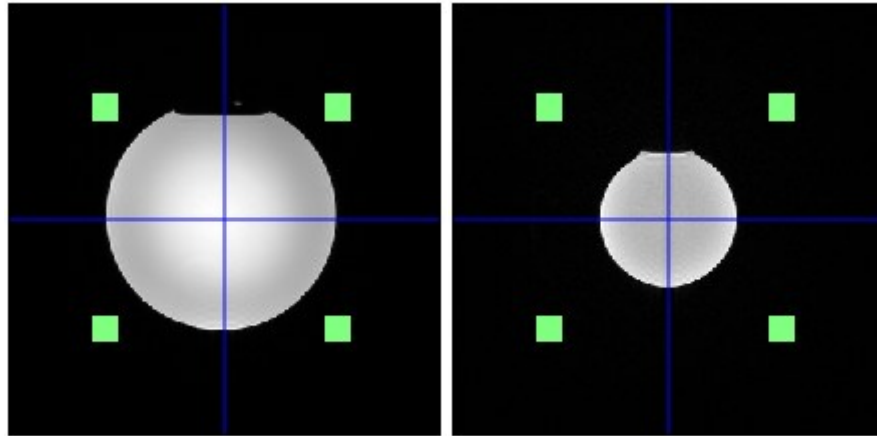


Abbildung 8: Darstellung der ROIs für die Bestimmung des Hintergrundrauschens für das Wasserphantom (links) und das *N*-Dodecanphantom (rechts)

Die Signalintensitäten dieser ROIs wurden gemittelt und als Wert für das Rauschen genutzt. Anschließend wird die Signalintensität der ROI innerhalb des Phantoms durch die, des Rauschens geteilt, sodass für jeden Messschritt das SNR berechnet werden kann. Angegeben werden das maximale SNR, das minimale SNR sowie Mittelwert, Varianz und Standardabweichung für die jeweilige Messreihe.

3.4 Spektroskopie

Bei den spektroskopischen Messungen kam eine PRESS-Spin-Echo-Sequenz an dem in Kapitel 3.2 beschriebenen Spektroskopiephantom zum Einsatz. Um eine kurze Messzeit zu gewährleisten, wurde für die Evaluation der Messparameter am Phantom ein Richtungsschema mit 8 x 8 Richtungskombinationen verwendet. Abschließend wurde das MA-Richtungsschema (siehe Kapitel 2.4) mit insgesamt 84 verschiedenen Richtungskombinationen evaluiert. Vor jeder Sequenz wurde zunächst ein erweiterter systemintegrierter Shim durchgeführt. Im Anschluss wurden die Shim-Parameter manuell überprüft und eine Optimierung durch Anpassung der Shim-Gradienten in X, Y und Z Richtung vorgenommen.

Bei den spektroskopischen Messungen wurden die Sequenzstrukturen *in τ_m* und *Rephased for Diffusionweighting* hinsichtlich ihrer Messstabilität bei variablen Diffusionsparametern untersucht und verglichen. Bei diesen Messungen wurde analog zu der EPI ein b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ und $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ verwendet. Zudem wurde untersucht, ob die Lokalisation sowie die Dimensionen des gemessenen Voxels einen Einfluss auf die Signalmodulation haben. Bei jeder Sequenz wurde ein Flipwinkel von 90° , eine Bandbreite von 1200 Hz sowie eine reduzierte Was-

serunterdrückung bei einer Echozeit von 135 ms und einer Repetitionszeit von 6000 ms verwendet. Es wurde ein $N \times N$ Richtungsschema mit 64 Richtungskombinationen in Phase-Read-Richtung (PR) bei einer Voxelgröße von $25 \times 25 \times 25 \text{ mm}^3$ gemessen.

3.4.1 Sequenzstruktur und Spoilermodi

Die zuvor bereits für die EPI evaluierten Sequenzstrukturen mit den Spoilermodi „On“, „Off“ und *Rephased for Diffusionweighting* (Siehe Abb. 6 & 7) sowie die in der Literatur verwendete Sequenz mit Refokussierungspuls in τ_m werden auch für die Spektroskopie hinsichtlich des Einflusses auf die Signalmodulation verglichen. Dabei wurde bei der Sequenz in τ_m bei spektroskopischen Messungen ein weiterer Hochfrequenzpuls vor der ersten Diffusionswichtung geschaltet, um eine PRESS-Anregung zu ermöglichen. Die antiparallele Ausrichtung der Diffusionsgradienten einer Diffusionswichtung bleibt erhalten. Diese Messungen sind sowohl an dem Spektroskopiephantom als auch an dem *N*-Dodecanphantom für die *b*-Werte $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ und $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ durchgeführt worden. Bei einem *b*-Wert $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ wurden für alle Sequenzen eine Gradientendauer von $\delta = 8 \text{ ms}$, eine Separationszeit $\Delta = 31 \text{ ms}$ und eine Mischzeit $\tau_m = 30 \text{ ms}$ verwendet. Bis auf die Mischzeit entsprechen diese Parameter denen, die zuvor in der EPI evaluiert wurden (siehe Kapitel 3.3.1). Bei der Mischzeit handelt es sich um einen Parameter, welcher nach der DDE-Theorie (siehe Kapitel 2.3.8) bei isotroper Diffusion in der gemessenen Probe keinen Einfluss auf die diffusionsbedingte winkelabhängige Signalmodulation hat. Um einen möglichen sequenzinternen Einfluss auszuschließen, wird die Signalmodulation bei unterschiedlichen Mischzeiten in Kapitel 3.4.3 weiter untersucht.

Bei einem *b*-Wert $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ betrug die Gradientendauer $\delta = 15 \text{ ms}$, die Separationszeit $\Delta = 33 \text{ ms}$ und die Mischzeit $\tau_m = 19 \text{ ms}$. Bei eingeschaltetem Spoiler musste die Gradientendauer aufgrund von Systemlimitationen um 2 Millisekunden verlängert werden.

3.4.2 Evaluation der Gradientendauer

Der Einfluss der Gradientendauer auf die Signalstabilität der Spektroskopiesequenz wurde untersucht. Die Signalmodulation der Sequenzstrukturen in τ_m und *Rephased for Diffusionweighting* ist bei einem *b*-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ für das Spektroskopiephantom und das *N*-Dodecanphantom bestimmt worden. Bei einem *b*-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ konnte die Signalmodulation nur für das *N*-Dodecanphantom evaluiert werden, da eine Auswertung der Ergebnisse des Spektroskopiephantoms aufgrund eines zu geringen Signal-Rausch-Verhältnisses nicht möglich war. Die genauen Parameter, welche verwendet wurden, sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Diffusionsparameter der Spektroskopie-Sequenzen bei Variation der Diffusionsgradientendauer δ .

Sequenz	<i>b</i> -Wert	Diffusionsgradientendauer δ	Separationszeit Δ	Mischzeit τ_m
<i>in τ_m</i>	500 s mm ⁻²	12.0 ms	31.0 ms	30.0 ms
		10.0 ms		
		8.0 ms		
	2500 s mm ⁻²	17.0 ms	33.0 ms	15.0 ms
		16.0 ms		
		15.0 ms		
<i>Rephased for Diffusion-weighting</i>	500 s mm ⁻²	12.0 ms	30.0 ms	30.0 ms
		10.0 ms		
		8.0 ms		
	2500 s mm ⁻²	17.0 ms	33.0 ms	30.0 ms
		16.0 ms		
		15.0 ms		

3.4.3 Evaluation der Mischzeit

Variable Mischzeiten wurden für einen *b*-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ und $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ evaluiert. Diese Messungen sind an dem Spektroskopiephantom und dem *N*-Dodecanphantom durchgeführt worden. Die Auswertung erfolgte für das Spektroskopiephantom nur bei einem *b*-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$, da das Signal-Rausch-Verhältnis bei höherem *b*-Wert zu gering war. Die exakten Parameter können Tabelle 5 entnommen werden.

Tabelle 5: Diffusionsparameter der Spektroskopie-Sequenzen bei Variation der Mischzeit τ_m .

Sequenz	<i>b</i> -Wert	Diffusionsgradientendauer δ	Separationszeit Δ	Mischzeit τ_m
<i>in τ_m</i>	500 s mm ⁻²	8.0 ms	31.0 ms	40.0 ms
				35.0 ms
				30.0 ms
				25.0 ms
				20.0 ms
	2500 s mm ⁻²	16.4 ms	31.4 ms	20.0 ms
<i>Rephased for Diffusion-weighting</i>	500 s mm ⁻²	8.0 ms	29.0 ms	20.0 ms
				16.0 ms
				12.0 ms
				35.0 ms
	2500 s mm ⁻²	15.0 ms	35.0 ms	30.0 ms
				25.0 ms
				20.0 ms
				20.0 ms

3.4.4 Evaluation der Separationszeit

Abschließend wurde zudem der Einfluss der Separationszeit auf die Signalmodulation bei b-Werten von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ und $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ untersucht. Auch diese Messungen wurden sowohl an dem Wasserphantom als auch an dem N-Dodecanphantom durchgeführt. Die gewählten Parameter sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Diffusionsparameter der Spektroskopie-Sequenzen bei Variation der Separationszeit Δ .

Sequenz	b-Wert	Diffusionsgradientendauer δ	Separationszeit Δ	Mischzeit τ_m
<i>in τ_m</i>	500 s mm^{-2}	8.0 ms	35.0 ms	29.0 ms
			32.0 ms	
			29.0 ms	
			26.0 ms	
			23.0 ms	
	2500 s mm^{-2}	17.0 ms	34.0 ms	13.0 ms
			32.0 ms	
			30.0 ms	
			27.0 ms	
			24.0 ms	
<i>Rephased for Diffusion-weighting</i>	500 s mm^{-2}	8.0 ms	41.0 ms	30.0 ms
			38.0 ms	
			35.0 ms	
			32.0 ms	
			29.0 ms	
	2500 s mm^{-2}	17.0 ms	36.0 ms	20.0 ms
			34.0 ms	
			32.0 ms	
			29.0 ms	
			26.0 ms	

3.4.5 Richtungsschemata

Der Einfluss unterschiedlicher Richtungsschemata wurde ebenfalls untersucht. Verglichen wurden die 2-dimensionalen $N \times N$ Richtungsschemata in Phase-Read- (PR), Phase-Slice- (PS) und Read-Slice-Ebene (RS) mit 64 Richtungskombinationen basierend auf 8 individuellen Richtungen in der jeweiligen Ebene. Zusätzlich wurde das 3-dimensionale „MA“-Richtungsschema mit 84 Richtungskombinationen basierend auf 9 Richtungen und deren Antipoden evaluiert. Letztere dient der Präparation für mögliche *in vivo*-Messungen, da sich das MA-Schema als adäquate Methode für die Bestimmung des MA-Index gezeigt hat (siehe Kapitel 2.4).

3.4.6 Offcenter-Messung

Eine lokalisationsbedingte Signalmodulation wurde mittels Messungen außerhalb des Isocenters evaluiert. Hierzu wurde der gemessene Voxel um 25 Millimeter versetzt. Diese Off-Center Messungen wurden für eine Verschiebung des Voxels nach anterior, posterior, kranial, kaudal

sowie Rechts und Links lateral des Isocenters durchgeführt. Als Richtungsschema wurde, das aus 84 Richtungskombinationen bestehende MA-Schema verwendet.

3.4.7 Variation der Voxeldimensionen

Unterschiedliche Voxeldimensionen sind untersucht worden. Verglichen wurden Voxel mit den Kantenlängen 20 mm x 20 mm x 40 mm bei unterschiedlicher Orientierung der Längsachse. Diese befindet sich entweder auf der Anterior-Posterior-Achse, der kraniokaudalen Achse oder der Rechts-Links-Achse. Das Volumen dieser Voxel entspricht in etwa dem, des zuvor gemessenen Voxel mit identischer Seitenlänge (25mm³).

3.5 Auswertung der MRT-Untersuchungen

Die erfassten Daten wurden mit den Programmen Matlab und jMRUI (*Java-based Magnetic Resonance User Interface*) verarbeitet. Diese Softwarepakete wurden aufgrund ihrer Fähigkeit zur genauen Verarbeitung und Analyse der Daten ausgewählt, wobei der Schwerpunkt auf der Bestimmung der Intensitätswerte und des Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR) lag.

3.5.1 Auswertung der Echo-Planar-Bildgebung

Die Auswertung der Bilddateien erfolgte in Matlab Version 9.6.0 R2019a. Die Datenanalyse der EPI erfolgte durch Konvertierung der DICOM-Bilddateien des Siemens Magnetom Prisma in das nifti-Dateiformat unter Verwendung des "*Statistical Parametric Mapping*"-Softwarepakets (SPM) für Matlab. Bei dem nifti-Dateiformat handelt es sich um ein offenes Dateiformat der „*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*“. Es wird heute von einer Großzahl öffentlich zugänglicher Neuroimaging-Softwarepakete als Standardformat genutzt und ermöglicht so eine softwareübergreifende Verarbeitung der Bilddateien. Eine nifti-Datei enthält dabei sowohl Bildinformationen inklusive der gewählten Orientierung als auch den sogenannten *Header* mit Meta-Informationen (Larobina and Murino, 2014). Einer der wichtigsten Aspekte der Datenanalyse in dieser Studie war die genaue Bestimmung des Signal-Rausch-Verhältnisses. Um dies zu erreichen, wurde die Fähigkeit von SPM genutzt, nifti-Dateien verschiedener ROIs für unterschiedliche Messungen zu erstellen. Diese ROIs wurden manuell erstellt, was eine gezielte Auswertung bestimmter Regionen in den Bilddateien ermöglichte. Dieser Ansatz erlaubt es, Regionen außerhalb der gemessenen Phantome zu definieren, die als Referenz für die Quantifizierung des SNR dienen. Diese Methode der ROI-Definition ermöglicht eine präzisere Auswertung des

SNR, da sie die exakte Anpassung an die Lokalisation des gemessenen Phantoms ermöglicht (Abb. 9).

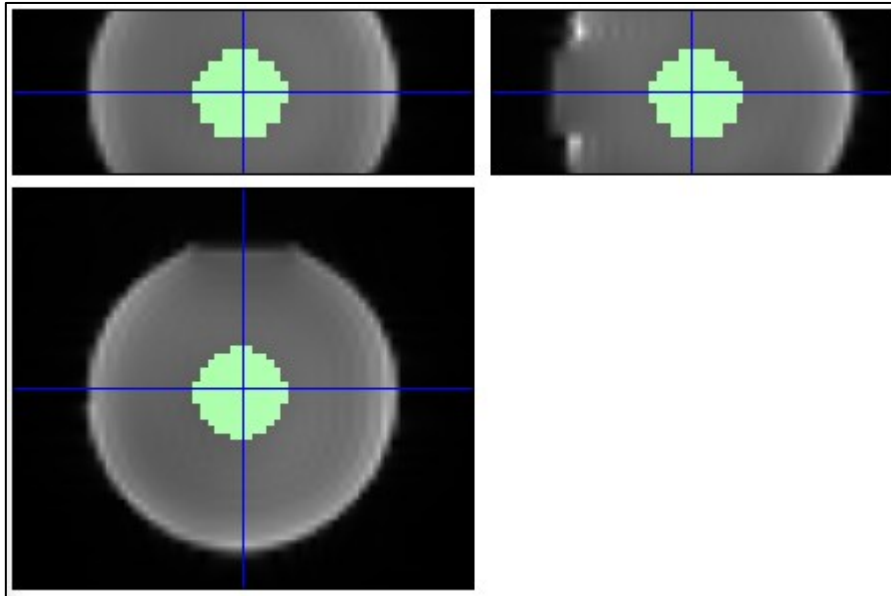


Abbildung 9: Positionierung einer kugelförmigen ROI mit einem Radius von 25 mm innerhalb des Wasserphantoms mit SPM.

Die Auswertung der Intensitätswerte aus der ROI erfolgte in einem Matlab-Skript. Dabei wurden zunächst die Intensitätswerte aus der vorab definierten ROI für jedes Bild gemittelt und die prozentuale Abweichung von dem Gesamtmittelwert von allen Bildern berechnet. Es erfolgte eine Gruppierung der Bilddateien anhand des angewandten Richtungsschemas. Bilder, bei denen der Winkel zwischen den beiden Diffusionsrichtungen identisch war, wurden zusammengefasst. Die für jeden Winkel gemittelte Abweichung vom Gesamtmittelwert wurde anschließend in einem Graphen aufgetragen.

Für die Bestimmung des Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR) der EPI-Messungen wurde das Hintergrundrauschen der Messungen analysiert. Hierzu wurden 4 quadratische ROIs außerhalb des jeweiligen Phantoms definiert, welche sich in einem Abstand von mindestens einem Zentimeter von dem Phantom befinden (Abb. 10).

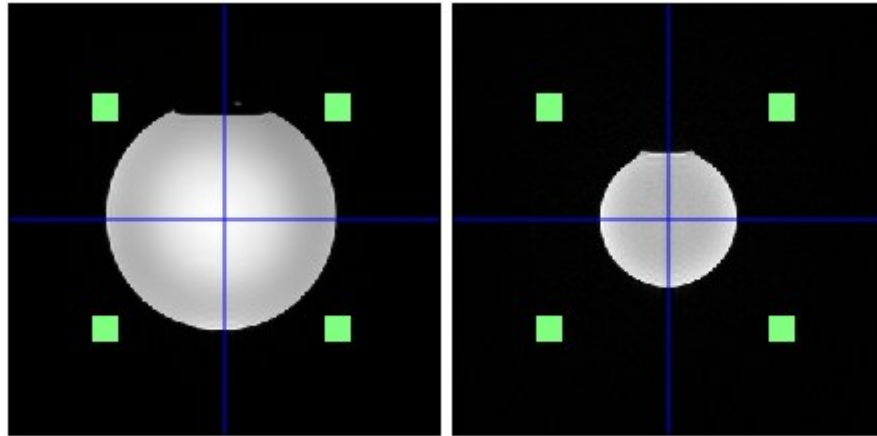


Abbildung 10: Darstellung der ROIs für die Bestimmung des Hintergrundrauschens für das Wasserphantom (links) und das *N*-Dodecanphantom (rechts)

Die Signalintensitäten dieser ROIs wurden gemittelt und als Wert für das Rauschen genutzt. Anschließend wird die Signalintensität der ROI innerhalb des Phantoms durch die, des Rauschens geteilt, sodass für jeden Messschritt das SNR berechnet werden kann. Angegeben werden das maximale SNR, das minimale SNR sowie Mittelwert, Varianz und Standardabweichung für die jeweilige Messreihe.

3.5.2 Auswertung der Spektroskopiedaten

Die Auswertung der Spektroskopie-Messungen erfolgte mit jMRUI v5.2.1 & v6.0 beta sowie Matlab Version R2019a & R2023a. Bei jMRUI handelt es sich um ein java-basiertes Interface, welches der Analyse von *in vivo* MR-Spektroskopiedaten dient (Abb. 11) (Naressi *et al.*, 2001; Stefan *et al.*, 2009). Es enthält eine Vielzahl von Werkzeugen für die Verarbeitung, Analyse und Visualisierung von MRS-Daten, einschließlich Methoden zur Wasserunterdrückung und Quantifizierung von Metaboliten-Konzentrationen. Die Quantifizierung der Metabolit-Peaks erfolgte mit AMARES (*advanced method for accurate, robust, and efficient spectral fitting*), einem Least-Squares-Algorithmus, der für die Quantifizierung von simulierten und *in vivo* Spektren mit niedrigem SNR geeignet ist (Vanhamme, van den Boogaart and van Huffel, 1997). Der neben dem Wassersignal darstellbare Peak kann dem Natriumacetat, welches in dem Spektroskopiephantom gelöst ist, zugeordnet werden. Mit einer chemischen Verschiebung von 1.92 ppm entspricht es nahezu dem *in vivo* vorkommenden *N*-Acetylaspartat. Bei dem AMARES-Algorithmus handelt es sich um einen *least-squares* Algorithmus, welcher für die Quantifizierung rauschiger MR-Spektren gedacht ist (Vanhamme, van den Boogaart and van Huffel, 1997).

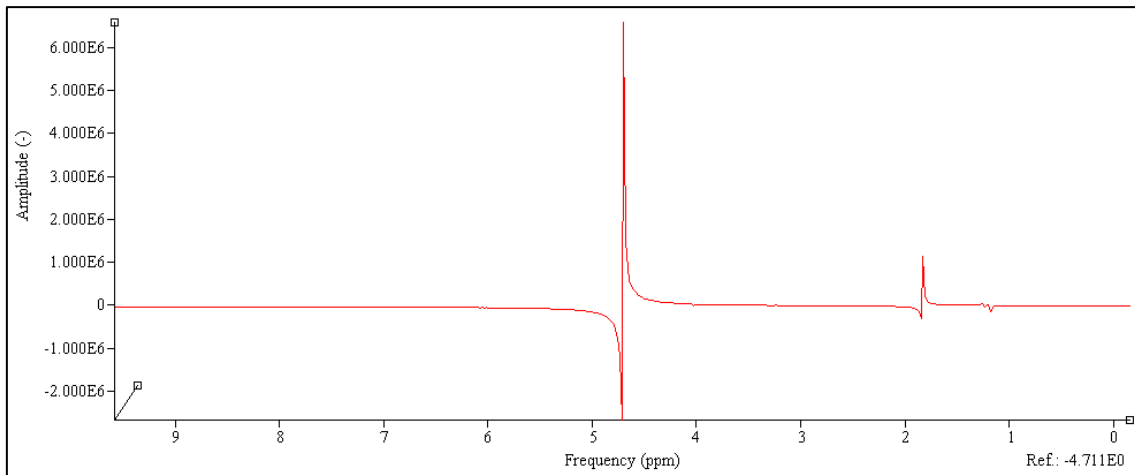


Abbildung 11: Darstellung eines MR-Spektrums des Spektroskopiephantoms in jMRUI. Der Peak bei etwa 2 ppm gehört zu dem Natriumacetat.

Die so erhaltenen Intensitätswerte wurden in Matlab importiert und in einem Skript ausgewertet. Wie bereits bei der Auswertung der EPI-Dateien wurden die Intensitätswerte für Spektren mit identischem Winkel zwischen den Diffusionswichtungen gemittelt und die prozentuale Abweichung von dem Gesamtmittelwert errechnet. Diese wurde dann für jeden Winkel in einem Graphen aufgetragen.

Das Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR) der Spektroskopie-Messungen wurde ebenfalls mittels jMRUI analysiert. Das Programm gibt bei der Auswertung der einzelnen Peaks für jeden Messschritt die Signalintensität des quantifizierten Peaks, die Intensität des Hintergrundrauschens sowie das SNR an. Um das Hintergrundrauschen zu berechnen, wird Gleichung 7 genutzt.

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sigma_{re}^2 + \sigma_{im}^2}{2}} \quad (7)$$

In Gleichung 7 sind

- σ Die Standardabweichung des Rauschens in der Zeitdomäne
- σ_{re} Die Varianz des Rauschens des reellen Signalanteiles der Zeitdomäne
- σ_{im} Die Varianz des Rauschens des imaginären Signalanteiles der Zeitdomäne

Die Berechnung des SNR erfolgt dann über Gleichung 8.

$$SNR = \frac{S_{max}}{\sigma \sqrt{N}} \quad (8)$$

In Gleichung 8 sind

S_{max}	Die Signalintensität des modellierten Spektrums
σ	Die Standardabweichung des Rauschens in der Zeitdomäne
N	Anzahl der Datenpunkte in dem freien Induktionszerfall

Angegeben werden das maximale SNR, das minimale SNR sowie Mittelwert, Varianz und Standardabweichung für jeweils eine Messreihe.

3.5.2 Levene-Test

Um die statistische Signifikanz der unterschiedlichen Messtabilität der beiden Sequenzstrukturen zu vergleichen wurde ein Levene-Test durchgeführt. Hierbei handelt es sich um ein statistisches Verfahren, mit dem geprüft werden kann, ob die Varianzen von zwei Gruppen signifikant unterschiedlich sind („Test auf Varianzhomogenität“). Der hier erhaltene p-Wert gibt die Signifikanz der Abweichung an, wobei ein p-Wert < 0.05 für einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Varianzverteilung und somit der Stabilität der beiden Messreihen steht. Verglichen werden hierbei die Messparameter, welche für zukünftige *in vivo* erarbeitet wurden. Dabei handelt es sich um die in **3.4.5**, **3.4.6** und **3.4.7** beschriebenen Messungen mit MA-Schema sowie Variation der Voxeldimensionen und -lokalisationen.

4 Ergebnisse

4.1 Echo-Planar-Bildgebung

Die Messungen der Echoplanarbildgebung wurden durchgeführt, um das verwendete System sowie die eingesetzten Sequenzen zu validieren. Weiterhin dienten Sie der Vorbereitung der Spektroskopie. Es sollte evaluiert werden, welche der mit spektroskopischen Messungen kompatiblen Sequenzen die höchste Messstabilität sowie das beste Signal-Rausch-Verhältnis aufweist. Da die verwendeten Phantome ein isotropes Diffusionsverhalten aufweisen, ist folglich jede zu beobachtende Signalmodulation auf experimentelle Probleme zurückzuführen, welche es zu optimieren gilt. Diese Probleme könnten bei *in vivo* Messungen die Bestimmung der mikroskopischen Anisotropie erschweren oder anisotrope Diffusion vortäuschen.

Die Sequenz mit einem einzelnen HF-Puls innerhalb der Mischzeit wird im Folgenden als *in τ_m* , die Sequenz mit je einem HF-Puls zwischen den Diffusionsgradienten als *Rephased for Diffusion-weighting* bezeichnet. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse die experimentelle Durchführbarkeit doppelt-diffusionsgewichteter EPI-Messungen an dem von uns verwendeten System. Auch die für die spektroskopischen Messungen neu konstruierte Sequenz mit zusätzlichem HF-Puls und verändertem Spoiler-Setup wies eine ausreichende Messstabilität auf. Die einzelnen Messreihen sowie die zugehörigen Signal-Rausch-Verhältnisse der Messungen sind anschließend aufgeführt. Eine Auswertung der DDE-EPI war bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ ausschließlich für das N-Dodecanphantom möglich. Die Messungen im Wasserphantom wiesen aufgrund des in Relation zu N-Dodecan erhöhten Diffusionskoeffizienten ein zu niedriges Signal-Rausch-Verhältnis auf.

4.1.1 Sequenzstruktur und Spoilermodi

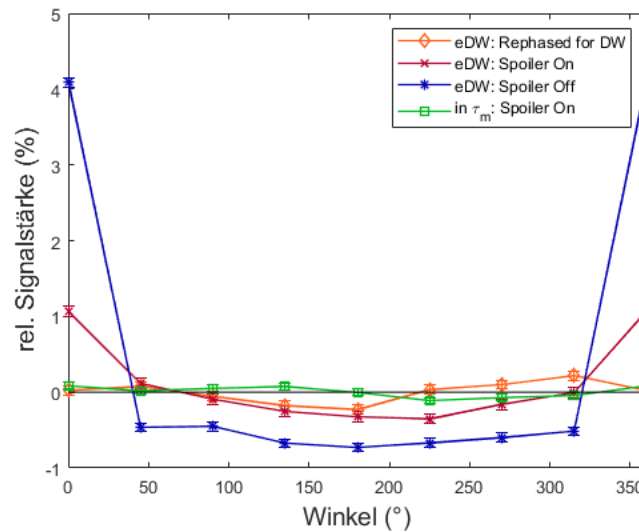


Abbildung 12: Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionsrichtungen bei unterschiedlichen Sequenzstrukturen, *N*-Dodecanphantom, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$

Die Struktur einer Pulssequenz hat maßgeblichen Einfluss auf die erhaltene Signalmodulation (Abb. 12). Sie bestimmt die Entstehung von Kreuztermen oder auch einem stimulierten Echo und es ist entsprechend wichtig, diese systemischen Einflüsse auszuschließen. Dabei sind aufgrund ihrer Unterschiede insbesondere die Sequenzen *in τ_m* und *Rephased for Diffusionweighting* interessant. Während *in τ_m* an den Experimenten von LAWRENZ ET AL. ansetzt und der Validierung des Systems dient, handelt es sich bei *Rephased for Diffusionweighting* um eine, die mit einer PRESS-Anregung kompatiblen Sequenzen. Ein Vergleich mit den regulären Spoilergradienten soll den Einfluss der Spoilergradienten auf die Signalstabilität zeigen.

Im Wasserphantom bei einem b -Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ kann die geringste Signalmodulation bei der Sequenzstruktur mit einem refokussierenden HF-Puls in der Mischzeit τ_m gemessen werden. Die Messungen mit parallelen/antiparallelen sowie orthogonalen Gradientenkombinationen wurden gemittelt, wobei eine relative Signalintensität von 0.0821 % bei paralleler/antiparalleler und -0.0206 % bei orthogonaler Ausrichtung erzielt wurde. Die Sequenzstruktur *Rephased for Diffusionweighting* zeigte eine maximale Abweichung der relativen Signalintensität von 0.2180 %. Hier ergab die Mittelung der Messungen mit parallel/antiparallel geschalteten Gradientenpaaren eine relative Signalintensität von -0.2031 %. Die orthogonalen Kombinationen wiesen eine gemittelte relative Signalintensität von 0.0488 % auf. Die Messungen mit aktivierten Spoilergradienten weisen eine im Vergleich erhöhte Signalvariation auf. So kann bei parallelen/antiparallelen Diffusionsgradienten eine relative Signalintensität von 1.065 % gemessen werden, was potenziell auf die Entstehung von Kreuztermen infolge parallel geschalteter Diffusionsgradienten hindeutet. Bei Messungen mit deaktiviertem Spoilergradienten kann wie erwartet eine signifikant höhere Signalmodulation in Abhängigkeit von dem Winkel mit deutlichen

Maxima bei parallel geschalteten Gradientenpaaren gemessen werden. Dieses Maximum beträgt 4.09 % und beruht auf der fehlenden Unterdrückung von Störsignalen. Diese Ergebnisse zeigen, dass das von uns verwendete System abhängig von der gewählten Sequenz die Stabilität aufweist, welche für die Messung des winkelabhängigen DDE-Signals mittels EPI notwendig ist. Weiterhin kann gezeigt werden, dass der Spoilermodus *Rephased for Diffusionweighting* für eine winkelabhängige Messung des DDE-Signals mit zwei refokussierenden HF-Pulsen im Wasserphantom geeignet ist, während es bei regulären Spoilergradienten zu einer winkelabhängigen Signalmodulation kommt.

Tabelle 7: Signal-Rausch-Verhältnisse von EPI-Messungen mit unterschiedlichen Sequenzstrukturen bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ im Wasserphantom.

Sequenz- struktur	Gemittelt SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardab- weichung
HF in τ_m	8.9388	8.80	9.08	0.005	0.0708
Reph f. DW	9.6254	9.24	9.97	0.0206	0.1434
Spoiler on	7.3427	6.49	9.10	0.3130	0.5595
Spoiler off	7.3901	7.23	7.93	0.0167	0.1292

Ein Vergleich der Signal-Rausch-Verhältnisse (Tab. 7) der verschiedenen Sequenzstrukturen hat Unterschiede aufgezeigt. Das höchste SNR konnte bei der Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* gemessen werden. Die Ursache könnte auf einer geringeren Interaktion von Spoilergradienten und Diffusionsgradienten basieren. Weiterhin führt auch der verringerte b-Wert des ersten diffusionskodierenden Gradientenpaares bei dieser Sequenz zu einer geringeren diffusionsbedingten Signalabschwächung und somit zu einem höheren SNR. Die Sequenzstruktur mit einem HF-Puls innerhalb der Mischzeit wies ein geringgradig niedrigeres SNR auf, was insbesondere durch eine geringere Standardabweichung im Vergleich mit den restlichen Sequenzen gekennzeichnet war. Bei den Messungen mit eingeschaltetem oder deaktiviertem Spoiler-Gradienten konnte im Gegensatz zu den anderen Sequenzen ein niedrigeres SNR gemessen werden. Während bei aktivierten Spoilergradienten womöglich eine Interaktion zwischen Spoiler- und Diffusionsgradienten vorliegt, kann es bei deaktivierten Spoilergradienten auch zur Bildung von Kohärenzpfaden kommen, welche Einfluss auf die Signalintensität haben.

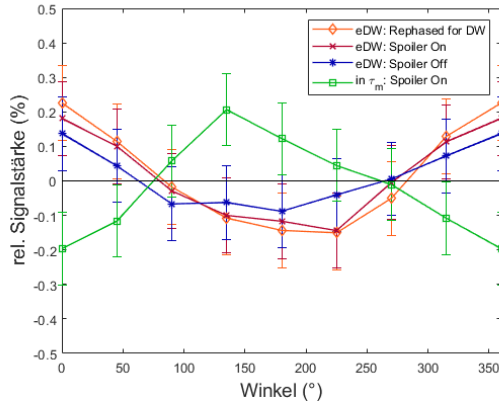


Abbildung 13: Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionsrichtungen bei unterschiedlichen Sequenzstrukturen, *N*-Dodecanphantom, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$

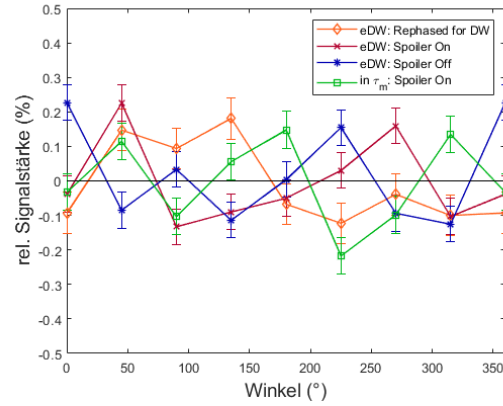


Abbildung 14: Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionsrichtungen bei unterschiedlichen Sequenzstrukturen, *N*-Dodecanphantom, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$

In dem *N*-Dodecanphantom zeigten sich bei $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ für alle Sequenzstrukturen niedrigere winkelabhängige Signalmodulationen in der Echoplanarbildgebung (Abb. 13). Signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Sequenzstrukturen konnten nicht nachgewiesen werden. Bei der Sequenz mit einem refokussierenden HF-Puls *in* τ_m betrugen die gemittelten relativen Signalintensitäten für parallele/antiparallele Gradientenkombinationen 0.0014 % und bei orthogonalen 0.0033 %. Bei Verwendung von *Rephased for Diffusionweighting* konnte eine gemittelte relative Signalintensität von -0.0253 % für parallele/antiparallele und 0.0051 % für orthogonale Kombinationen gemessen werden. Auch bei eingeschalteten beziehungsweise deaktivierten Spoilergradienten konnte eine niedrige Abweichung vom Mittelwert beobachtet werden. Bei aktiviertem Spoiler ergab sich für orthogonal zueinander ausgerichteten Gradienten eine relative Signalintensität von -0.0009 %. Bei parallelen/antiparallelen Gradienten lag Sie bei 0.0024 %. Ohne den Einsatz von Spoilergradienten betrug die relative Signalintensität orthogonaler Gradientenkombinationen 0.0064 % und die der Parallelen/Antiparallelen -0.0075 %. Maxima bei parallelen Gradientenkombinationen wie sie im Wasserphantom für die Sequenzen mit aktiviertem oder deaktiviertem Spoiler zu beobachten waren können in dem *N*-Dodecanphantom nicht nachgewiesen werden. Es wäre denkbar, dass der verwendete b -Wert bei niedrigerem Diffusionskoeffizienten der Probe nicht zu einer signifikanten Signalabschwächung und somit auch nicht zu der Ausbildung spezifischer Maxima/Minima führt.

Tabelle 8: Signal-Rausch-Verhältnisse von EPI-Messungen mit unterschiedlichen Sequenzstrukturen bei einem b -Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ im N -Dodecanphantom.

Sequenz- struktur	Gemittelt SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardab- weichung
HF in τ_m	22.3250	22.03	22.69	0.0218	0.1477
Reph f. DW	21.6078	21.33	21.97	0.0264	0.1626
Spoiler on	21.4218	20.37	22.84	0.3484	0.5903
Spoiler off	21.4950	21.15	21.81	0.0216	0.1470

Die Signal-Rausch-Verhältnisse dieser Messreihe waren deutlich höher (Tab. 8). Dies ist ebenfalls auf den niedrigeren Diffusionskoeffizienten des N -Dodecan zurückzuführen. Der diffusionsbedingte Signalabfall ist deutlich niedriger und das SNR entsprechend höher. Ein Vergleich der Sequenzstrukturen zeigte in Bezug auf das SNR nur geringe Unterschiede. Der im Wasserphantom gemessene Vorteil der *Rephased for Diffusionweighting*-Sequenzstruktur war in dem N -Dodecanphantom nicht mehr nachweisbar. Die geringere Diffusion in der Probe könnte den Effekt der höheren Signalstärke bei Verringerung der Gradientenamplitude des ersten diffusionskodierenden Gradientenpaares abschwächen. Das höchste SNR ist hier bei der Sequenz mit nur einem refokussierenden HF-Puls messbar.

Die Erhöhung des b -Werts auf $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ führte in dem N -Dodecanphantom zu einer höheren Signalmodulation (Abb. 14). Dies beruht auf einer deutlich stärkeren Signalabschwächung durch die erhöhten Diffusionsgradienten und somit stärkerem Einfluss des Hintergrundrauschens. So kann für die EPI-Sequenz in τ_m bei $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ im Wasserphantom eine Reduktion der Signalstärke um etwa 88,6 % gemessen werden. Im Dodecanphantom fällt die Reduktion aufgrund der höheren Viskosität und dem somit erniedrigten Diffusionskoeffizienten des N -Dodecans geringer aus. Sie beträgt 57,5 %. Bei der Erhöhung des b -Werts auf $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ ist die Signalreduktion aufgrund der stärkeren Diffusionsgradienten ausgeprägter. Hier kann eine Reduktion um 96,8 % gemessen werden. Der Einfluss des Hintergrundrauschens auf die Signalmodulation ist bei $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ somit erwartungsgemäß am höchsten. So ergaben bei der Sequenz in τ_m die Messungen mit orthogonal ausgerichteten Diffusionsgradienten eine gemittelte relative Signalintensität von 0.0684 % und die paralleler und antiparalleler Kombinationen 0.1601 %. Bei Verwendung von *Rephased for Diffusionweighting* lag die relative Signalintensität für orthogonale Gradienten bei 0.1252% während für parallele/antiparallele Schaltungen 0.0565% gemessen werden konnten. Auch bei erhöhtem b -Wert zeigten die Messungen mit aktivierten beziehungsweise deaktivierten Spoilergradienten geringe Signalmodulationen. Die Differenz der relativen Signalintensität orthogonaler und paralleler/antiparalleler Gradientenkombinationen betrug bei der Sequenz mit aktiviertem Spoiler und zwei HF-Pulsen 0.07595 %. Die Sequenz ohne Verwendung der Spoilergradienten wies eine Differenz von 0.77298 % auf.

Tabelle 9: Signal-Rausch-Verhältnisse von EPI-Messungen mit unterschiedlichen Sequenzstrukturen bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ im *N*-Dodecanphantom.

Sequenz- struktur	Gemittelt SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardab- weichung
HF in τ_m	1.2718	1.2476	1.2919	0.000067	0.0082
Reph f. DW	1.4742	1.4470	1.4961	0.00013107	0.0114
Spoiler on	1.2059	1.1659	1.2576	0.00035109	0.0187
Spoiler off	1.2147	1.1941	1.2336	0.00005969	0.0075

Die signifikant höhere Signalabschwächung durch die erhöhten Diffusionsgradienten spiegelt sich auch in den zugehörigen SNRs wider (Tab. 9). Diese fallen deutlich geringer aus. Das höchste SNR konnte erneut bei der Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* gemessen werden. Dies könnte auf der Reduzierung der Amplitude des ersten diffusionskodierenden Gradientenpaares beruhen. Da der Einfluss von Rauschen durch Mittelung mehrerer Messungen reduziert wird, kann bei insgesamt 16 Kombinationen orthogonaler und paralleler/antiparalleler Diffusionsgradienten der Einfluss um den Faktor 4 reduziert werden.

Insgesamt waren die Unterschiede zwischen den Sequenzen in dem *N*-Dodecanphantom unabhängig von dem gewählten b-Wert nicht signifikant. Die Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* weist auch hier die grundlegende Stabilität auf, die notwendig ist, um spektroskopische Messungen mit einer PRESS-Anregung durchzuführen. Um weitere Einflüsse auf die Signalmodulation auszuschließen, werden in separaten Messreihen die unterschiedlichen Diffusionsparameter (Gradientendauer, Mischzeit und Separationszeit) weiter untersucht.

4.1.2 Evaluation der Gradientendauer

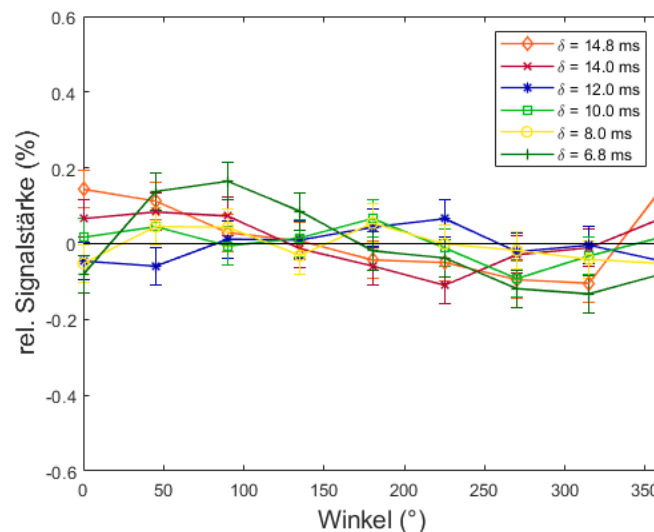


Abbildung 15: Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionsrichtungen bei unterschiedlicher Gradientendauer, Wasserphantom, RfDW, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$

Die Verwendung einer kurzen Gradientendauer δ geht bei konstantem b-Wert mit einer Erhöhung der Gradientenamplitude einher. Da bei höherer Amplitude auch stärkere Wirbelströme entstehen können, muss zur adäquaten Quantifizierung von Diffusion ein systematischer Einfluss der Gradientendauer ausgeschlossen werden. Ein Vergleich der Signalmodulationen in Abhängigkeit von der Gradientendauer δ ergab für EPI-Sequenzen der Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* im Wasserphantom bei $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ unabhängig von der gewählten Gradientendauer relative Signalintensitäten unter 0.2 % des Durchschnittswertes (Abb. 15). Signifikante Unterschiede zwischen den Sequenzen konnten nicht nachgewiesen werden. Die höchsten Abweichungen der Signalintensität konnten bei der maximal möglichen Gradientendauer von $\delta = 14.8 \text{ ms}$ sowie bei der minimal möglichen Gradientendauer $\delta = 6.8 \text{ ms}$ beobachtet werden. Die geringste Signalmodulation bei Mittelung anhand des Winkels zwischen den Gradientenpaaren konnte bei $\delta = 12.0 \text{ ms}$ gemessen werden. Die gemittelte Signalintensität antiparalleler und paralleler Gradientenkombinationen betrug hier 0.00463 %. Bei Orthogonalen lag sie bei -0.0012 %. Die höchste Abweichung der gemittelten Signalintensität wurde mit 0.049 % für orthogonale und 0.0414 % für parallele/antiparallele Gradientenkombinationen bei einer Gradientendauer von 10.0 ms gemessen. Die Vorliegenden Ergebnisse zeigen keine systematische Komponente hinsichtlich der Signalmodulation im Wasserphantom.

Tabelle 10: Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-EPI-Messungen in Abhängigkeit von der Gradientendauer bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ im Wasserphantom.

Gradientendauer (ms)	Gemittelt SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardabweichung
14.8	33.5979	32.7167	34.4727	0.1226	0.3502
14.0	33.6307	32.7805	34.6728	0.1901	0.4360
12.0	33.3094	32.4690	33.9661	0.1226	0.3502
10.0	33.2315	32.5899	34.1185	0.1148	0.3388
8.0	32.8431	32.2575	33.4968	0.0894	0.2991
6.8	32.4648	31.8937	33.1246	0.0827	0.2877

Die Signal-Rausch-Verhältnisse in Abhängigkeit von der Gradientendauer können Tabelle 10 entnommen werden. Es fällt auf, dass eine Reduktion der Gradientendauer δ zu einer geringgradigen Abnahme des SNR führte. Dabei lag das minimale gemittelte SNR bei $\delta = 6.8 \text{ ms}$ 3.4668% unter dem maximalen gemittelten SNR. Eine mögliche Ursache kann in der bereits angesprochenen Induktion von Wirbelströmen liegen, welche bei der Reduktion der Gradientendauer und somit der Erhöhung der Gradientenamplitude verstärkt werden.

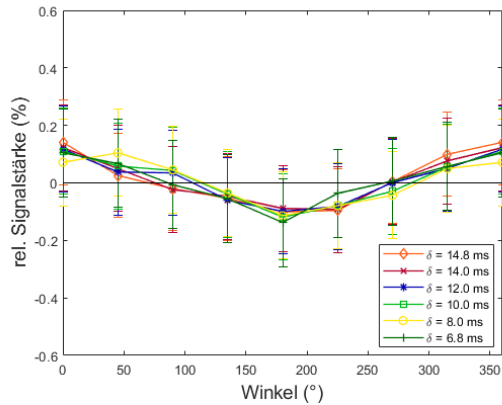


Abbildung 16: Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionsrichtungen bei unterschiedlicher Gradientendauer, N-Dodecanphantom, RfDW, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$

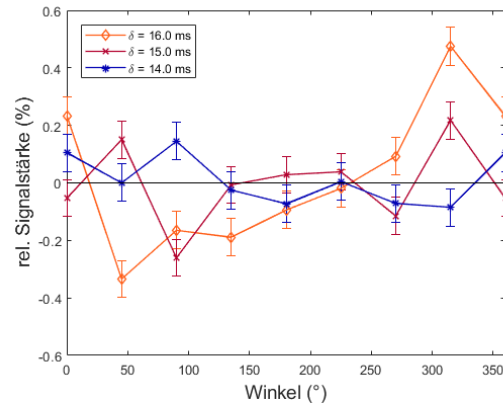


Abbildung 17: Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionsrichtungen bei unterschiedlicher Gradientendauer, N-Dodecanphantom, RfDW, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$

Auch im N-Dodecanphantom ließ sich für die Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* bei EPI-Messungen kein Trend hinsichtlich der Höhe der Signalmodulation in Abhängigkeit der Gradientendauer feststellen (Abb. 16). Es fällt auf, dass unabhängig von der Gradientendauer bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ ein Maximum der Signalintensität bei parallelen Gradienten und ein Minimum bei antiparallelen Gradienten gemessen werden konnte. Betrachtet man die gemittelte relative Signalintensität orthogonaler sowie bei paralleler/antiparalleler Gradientenkombinationen können nur geringgradige Abweichungen festgestellt werden. Orthogonale Kombinationen wiesen eine maximale Abweichung von 0.015 % bei $\delta = 6.8 \text{ ms}$ auf. Bei parallelen/antiparallelen Kombinationen betrug die höchste Abweichung 0.0076 % bei $\delta = 14.0 \text{ ms}$. Bei einer Erhöhung des b-Wertes auf $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ war die sequenzbedingte Signalmodulation im Vergleich höher. Die maximale Abweichung der Signalintensität beträgt 0.4464 % bei 45° für $\delta = 14.0 \text{ ms}$. Gemittelt nach orthogonalen und parallelen/antiparallelen Gradientenkombinationen zeigte sich die höchste Signalmodulation bei $\delta = 16.0 \text{ ms}$. Für orthogonale Kombinationen beträgt die gemittelte relative Signalintensität 0.167 % und für parallele/antiparallele Kombinationen 0.1039 %. Auch in Bezug auf die Gradientendauer kann keine signifikante Abweichung von dem Mittelwert festgestellt werden.

Tabelle 11: Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-EPI-Messungen in Abhängigkeit von der Gradientendauer bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ im N-Dodecanphantom.

Gradienten-dauer (ms)	Gemittelt SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardab- weichung
14.8	22.2197	21.9678	22.4301	0.0141	0.1188
14.0	22.1614	21.8502	22.5868	0.0186	0.1365
12.0	22.1154	21.8811	22.3568	0.0142	0.1191
10.0	21.9849	21.7569	22.2665	0.0146	0.1206
8.0	21.9269	21.5289	22.2154	0.0257	0.1602
6.8	21.8207	21.5179	22.1766	0.0165	0.1286

In dem *N*-Dodecanphantom kommt es ebenfalls zu einem leichten Abfall des SNR in Abhängigkeit von der Gradientendauer (Tab. 11). Der prozentuale Abfall zwischen maximalem und minimalem gemitteltem SNR liegt hier bei 1.7957 %.

Tabelle 12: Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-EPI-Messungen in Abhängigkeit von der Gradientendauer bei einem b -Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ im *N*-Dodecanphantom.

Gradienten- dauer	Gemittelt SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardab- weichung
16.0	1.5182	1.5009	1.5420	9.9439e-05	0.0100
15.0	1.5221	1.4941	1.5449	1.1269e-04	0.0106
14.0	1.5253	1.5011	1.5543	1.3290e-04	0.0115

Der bei einem b -Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ zu beobachtende Trend mit abfallendem SNR bei kürzerer Gradientendauer kann bei $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ nicht mehr nachgewiesen werden (Tab. 12). Dies beruht potenziell auf der deutlich reduzierten Signalstärke bei Wahl höherer b -Werte.

Während die Ergebnisse bei $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ im *N*-Dodecanphantom eine geringe Abhängigkeit der Signalmodulation von dem Winkel vermuten lassen, ist dies bei $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ nicht der Fall (Abb. 17). Diese Winkelabhängigkeit wird bei einer Mittelung der parallelen/antiparallelen sowie orthogonalen Gradientenkombinationen negiert. Die im *N*-Dodecanphantom bei $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ leicht erhöhte Signalmodulation könnte erneut durch das niedrigere SNR der Messungen bedingt sein. Zusammenfassend zeigt sich kein signifikanter Einfluss der Gradientendauer auf die Signalmodulation. Entsprechend kann die Gradientendauer frei gewählt werden.

4.1.3 Evaluation der Mischzeit

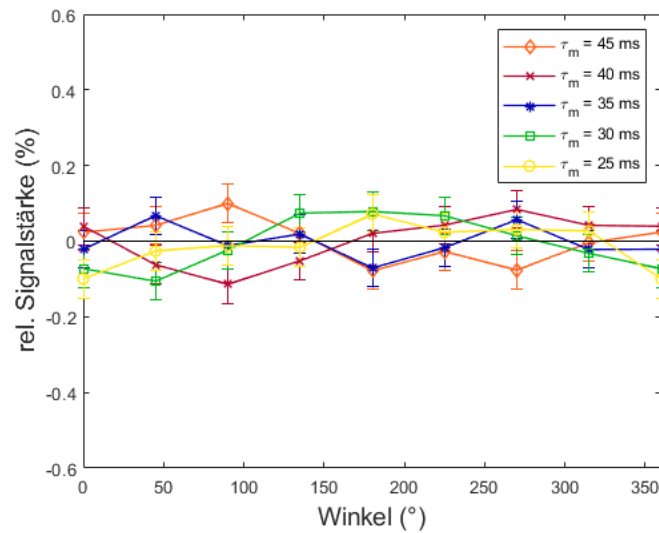


Abbildung 18: Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionsrichtungen bei unterschiedlicher Mischzeit, Wasserphantom, RfDW, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$

Die Evaluation der Mischzeit ist besonders wichtig, da eine konsequenzlose Variation notwendig ist, um sowohl DDE-Experimente mit langen als auch mit kurzen Mischzeiten durchführen zu können (siehe **2.3.8**). In den durchgeführten Messungen zeigte sich bei DDE-EPI-Messungen der Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* im Wasserphantom unabhängig von der gewählten Mischzeit für $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ eine geringe Signalmodulation (Abb. 18). Die maximale gemessene Differenz der Signalintensität zwischen orthogonal und parallel/antiparallel geschalteten Gradienten betrug 0.0685 % bei einer Mischzeit von $\tau_m = 35 \text{ ms}$. Es lässt sich keine klare Abhängigkeit der Signalmodulation von der Mischzeit feststellen.

Tabelle 13: Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-EPI-Messungen in Abhängigkeit von der Mischzeit bei einem b -Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ im Wasserphantom.

Mischzeit (ms)	Gemitteltetes SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardabweichung
45	32.8695	32.0325	33.7420	0.1518	0.3897
40	32.6285	32.0690	33.3921	0.0813	0.2851
35	32.5813	32.1055	33.3506	0.0915	0.3026
30	32.2754	31.6032	32.9489	0.0903	0.3005
25	32.0792	31.3732	32.9682	0.0930	0.3049

Das höchste SNR der Messreihe konnte mit 32.8695 bei einer Mischzeit $\tau_m = 45 \text{ ms}$ gemessen werden (Tab. 13). Es fällt auf, dass es bei kürzeren Mischzeiten zu einem geringgradigen Abfall des SNR kommt. Auch diese Interaktion kann auf dem Einfluss von Wirbelströmen beruhen.

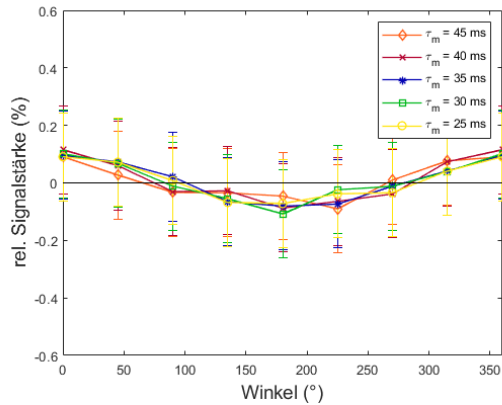


Abbildung 19: Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionsrichtungen bei unterschiedlicher Mischzeit, *N*-Dodecanphantom, RfDW, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$

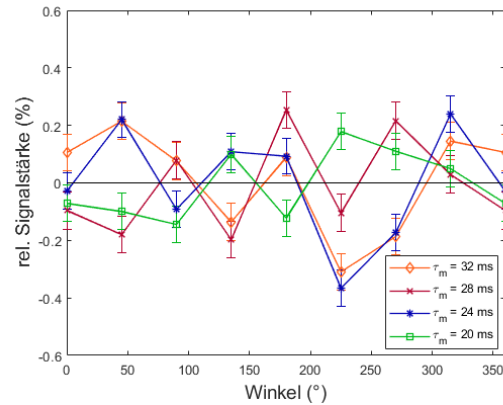


Abbildung 20: Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionsrichtungen bei unterschiedlicher Mischzeit, *N*-Dodecanphantom, RfDW, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$

Im *N*-Dodecanphantom hat eine Variation der Mischzeit keinen Einfluss auf die Signalmodulation bei $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ (Abb. 19). Ähnlich wie bei 4.1.2 können Maxima für parallele und Minima für antiparallele Gradientenkombinationen bei insgesamt sehr niedrigen Abweichungen von der mittleren Signalintensität gemessen werden. Die höchste Abweichung beträgt 0.06867 % bei einem Winkel von 0° und einer Mischzeit $\tau_m = 35 \text{ ms}$. Die höchste Signaldifferenz zwischen orthogonalen und parallelen/antiparallelen Gradientenkombinationen konnte bei $\tau_m = 25 \text{ ms}$ gemessen werden. Sie betrug 0.0471 %. Bei einem b -Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ ist die gemessene Signalmodulation unsystematisch höher (Abb. 20). Dies ist erneut auf das niedrigere SNR zurückzuführen. Die höchste Abweichung konnte mit -0.3888 % bei 45° und einer Mischzeit $\tau_m = 28 \text{ ms}$ gemessen werden. Die maximale Differenz der relativen Signalintensität bei Mittelung der orthogonalen und parallelen/antiparallelen Gradientenkombinationen wurde bei $\tau_m = 24 \text{ ms}$ gemessen und beträgt 0.157 %.

Tabelle 14: Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-EPI-Messungen in Abhängigkeit von der Mischzeit bei einem b -Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ im *N*-Dodecanphantom.

Mischzeit (ms)	Gemitteltetes SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardabweichung
45	21.8105	21.4851	22.0406	0.0183	0.1351
40	21.7796	21.3710	22.0979	0.0263	0.1623
35	21.6473	21.3074	21.9507	0.0157	0.1254
30	21.6457	21.3127	22.0798	0.0239	0.1547
25	21.6311	21.3506	21.9914	0.0204	0.1429

Auch im *N*-Dodecanphantom kann ein minimaler Abfall des SNR beobachtet werden (Tab. 14). Ein signifikanter Trend kann nicht definiert werden.

Tabelle 15: Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-EPI-Messungen in Abhängigkeit von der Mischzeit bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ im N-Dodecanphantom.

Mischzeit (ms)	Gemittelltes SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardabweichung
32	1.4886	1.4677	1.5107	1.1678e-04	0,0108
28	1.4830	1.4592	1.5104	1.0777e-04	0,0104
24	1.4776	1.4512	1.5042	9.4085e-05	0,0097
20	1.4648	1.4386	1.4989	1.3202e-04	0,0115

Die gemessenen Signal-Rausch-Verhältnisse bei $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ können Tabelle 15 entnommen werden. Aufgrund des gewählten b-Wertes sind die Werte für das SNR insgesamt niedrig, sodass der auch hier zu beobachtende Trend des geringen, mischzeitabhängigen SNR-Abfalls auch durch Rauschen bedingt sein könnte.

Insgesamt präsentiert sich die Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* in der EPI hinsichtlich der sequenzbedingten Signalmodulation unabhängig von der verwendeten Mischzeit. Die Nutzung der Sequenz für unterschiedliche DDE-Experimente erscheint somit möglich.

4.1.4 Evaluation der Separationszeit

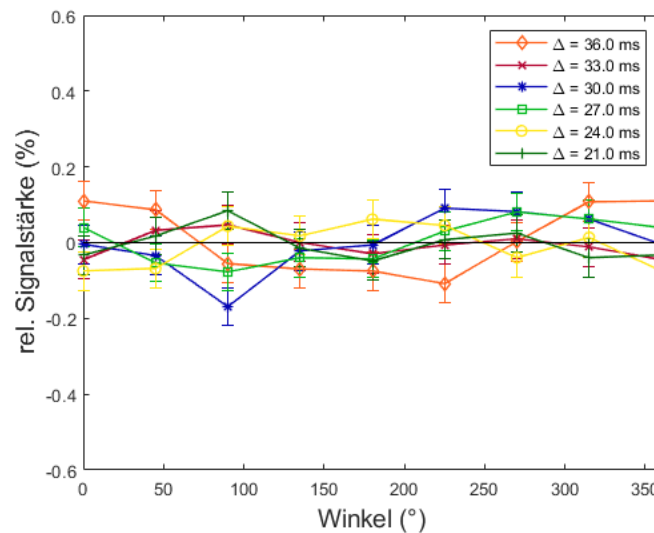


Abbildung 21: Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionswichtungen bei unterschiedlicher Separationszeit, Wasserphantom, RfDW, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$

Die Separationszeit beschreibt den Zeitraum zwischen den beiden Gradientenpulsen eines Diffusionsgradientenpaares. Eine Verkürzung kann aufgrund der zeitlich engen Lagebeziehung womöglich zu einer Interaktion der Gradientenpulse mit den Spoilergradienten führen, weswegen insbesondere kurze Separationszeiten kritisch zu betrachten sind. In den durchgeführten Messungen lag die Signalmodulation von *Rephased for Diffusionweighting* bei Variation der Separationszeit

tionszeit Δ auf einem ähnlichen Niveau wie in den vorherigen Messreihen (Abb. 21). Die maximale relative Signalintensität im Wasserphantom konnte bei $\Delta = 36$ ms beobachtet werden. Bei Mittelung der orthogonalen und parallelen/antiparallelen Gradientenkombinationen ergab sich die höchste Signaldifferenz zwischen orthogonal und parallel/antiparallel für $\Delta = 21$ ms. Hier betrug sie 0.0953 %. Die minimale Signaldifferenz war bei $\Delta = 27$ ms zu beobachten. Diese lag bei 0.0035 %. Signifikante Unterschiede zwischen den Messungen gab es nicht.

Tabelle 16: Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-EPI-Messungen in Abhängigkeit von der Separationszeit bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem Wasserphantom.

Separationszeit (ms)	Gemitteltetes SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardabweichung
36	32.6072	31.7014	33.3590	0.1304	0.3612
33	32.6083	31.9237	33.2897	0.1121	0.3348
30	32.3658	31.6031	33.0298	0.0923	0.3039
27	32.2420	31.6077	32.9648	0.0977	0.3125
24	31.9549	31.0893	32.8128	0.1104	0.3322
21	31.7656	31.0377	32.4641	0.0928	0.3047

Unabhängig von der gewählten Separationszeit kann ein hohes SNR gemessen werden (Tab. 16). Auch hier fällt ein geringer Abfall bei kürzeren Separationszeiten auf. Die Standardabweichung befindet sich auf einem niedrigen Niveau.

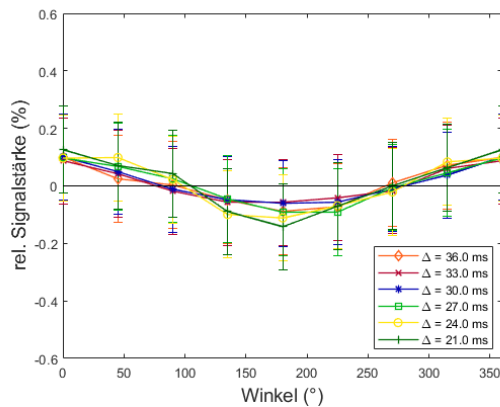


Abbildung 22: Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionsrichtungen bei unterschiedlicher Separationszeit, N-Dodecanphantom, RfDW, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$

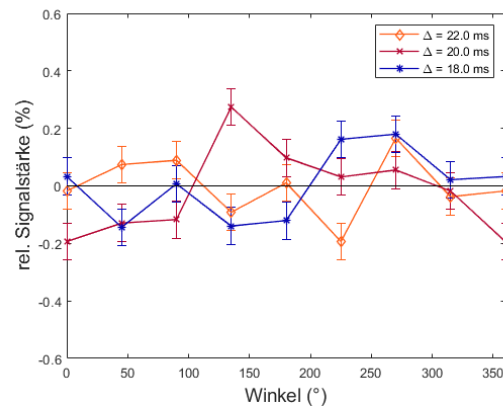


Abbildung 23: Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionsrichtungen bei unterschiedlicher Separationszeit, N-Dodecanphantom, RfDW, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$

In dem N-Dodecanphantom befindet sich die Signalmodulation erneut einem sehr niedrigen Niveau. Für $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ waren sowohl Maximum als auch Minimum bei $\Delta = 24$ ms messbar (Abb. 22). Weiterhin zeigte sich eine ähnliche Konfiguration der Signalmodulation wie bereits bei vorherigen Messungen des N-Dodecanphantoms. Die höchste Differenz der relativen Signalamplitude zwischen orthogonal und parallel/antiparallel ausgerichteten Gradientenkombinationen zeigte sich bei $\Delta = 30$ ms und betrug 0.049 %. Die geringste Differenz lag bei 0.0126 %

für $\Delta = 27$ ms. Ein Einfluss der Separationszeit auf die Signalmodulation ist nicht erkennbar. Die bei $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ verglichenen Separationszeiten wiesen ebenfalls niedrige Signalmodulationen im *N*-Dodecanphantom auf (Abb. 23). Hier betrug die maximale relative Signalintensität 0.1894 % bei einem 90° -Winkel und einer Separationszeit $\Delta = 20$ ms. Das Minimum konnte bei $\Delta = 22$ ms gemessen werden und betrug -0.2301 % für einen Winkel von 135° . Die höchste gemessene Signaldifferenz zwischen orthogonal geschalteten Diffusionsgradienten und antiparallel/parallel geschalteten Diffusionsgradienten konnte mit 0.203 % bei $\Delta = 22$ ms gemessen werden. Ein signifikanter Trend ist auch hier nicht erkennbar.

Tabelle 17: Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-EPI-Messungen in Abhängigkeit von der Separationszeit bei einem b -Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem *N*-Dodecanphantom.

Separationszeit (ms)	Gemitteltetes SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardabweichung
36	21.5099	21.1714	21.8662	0.0236	0.1535
33	21.5335	20.9681	22.0443	0.0505	0.2247
30	21.4557	21.1217	21.7709	0.0178	0.1334
27	21.4021	21.0424	21.6943	0.0164	0.1282
24	21.2935	21.0025	21.6465	0.0172	0.1310
21	21.2864	21.0027	21.5278	0.0145	0.1204

Auch in dieser Messreihe präsentierte sich in der Echoplanarbildgebung ein stabil hohes SNR, das nahezu unabhängig von der Separationszeit ist (Tab. 17). Der bereits im Wasserphantom beschriebene geringe Abfall bei kürzeren Separationszeiten bestätigt sich.

Tabelle 18: Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-EPI-Messungen in Abhängigkeit von der Separationszeit bei einem b -Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem *N*-Dodecanphantom.

Separationszeit (ms)	Gemitteltetes SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardabweichung
22	1.4918	1.4728	1.5201	1.3351e-04	0.0116
20	1.5017	1.4741	1.5347	2.0901e-04	0.0145
18	1.5056	1.4781	1.5324	1.7285e-04	0.0131

Bei einem b -Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ konnten nur minimale Unterschiede des SNR in Abhängigkeit von der Separationszeit festgestellt werden (Tab. 18). Der bei niedrigen b -Werten zu beobachtende Trend eines SNR-Abfalls bei kürzeren Separationszeiten kann hier nicht dargestellt werden. Bei erneut geringem SNR kann ein Einfluss auf die gemessene Signalmodulation nicht ausgeschlossen werden.

4.2 Spektroskopie

Im Folgenden werden die Ergebnisse der spektroskopischen Messungen dargestellt und analysiert. Die Messungen wiesen im Phantom insgesamt eine höhere Variation der relativen Signalintensität in Abhängigkeit des Winkels zwischen den Diffusionsgradienten auf. Von besonderer Bedeutung ist hierbei die Durchführung einer Mittelung nach orthogonalen und parallel/antiparallelen Gradientenpaaren, da diese den DDE-Effekt beinhalten. Die entsprechenden Ergebnisse wurden in den Abbildungen ergänzt und visualisiert.

Die Struktur und Messreihenfolge der spektroskopischen Messungen entsprach den bereits durchgeführten Messungen der Echoplanarbildgebung (siehe 4.1). Bis auf die Evaluation der Sequenzstrukturen wurde auf spektroskopische Messungen des *N*-Dodecanphantoms bei $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ verzichtet. Dies geschah aufgrund der bereits ausreichenden Stabilität der Sequenzen im Spektroskopiephantom. Des Weiteren wäre das Ziel spektroskopischer *in vivo*-Messungen das deutlich viskosere *N*-Acetylaspartat, bei welchem für den Nachweis eines signifikanten DDE-Effektes ein höherer b -Wert erforderlich ist. Zusätzlich wurden Messungen der Sequenzstruktur *in τ_m* ergänzt, die in der Fachliteratur für EPI-Messungen bereits etabliert sind und ein Vergleich mit der von uns präsentierten Sequenzstruktur *Rephased for Diffusionweighting* durchgeführt. Nach Evaluation der zeitlichen Parameter erfolgte ein Vergleich der unterschiedlichen Gradienten-Richtungsschemata sowie eine Bewertung verschiedener Voxeldimensionen und -positionen. Diese Analysen dienten dazu, die Stabilität unterschiedlicher Messkonfigurationen für die spektroskopischen Messungen zu ermitteln und zu überprüfen.

Bereits die initialen Ergebnisse der durchgeführten spektroskopischen Messungen zeigten im Spektroskopiephantom ausgeprägte Instabilitäten, die die planmäßige Evaluation der Diffusionsparameter unmöglich machte. Bei längeren Messreihen konnte ein starker Signalabfall festgestellt werden, der sequenz- und parameterunabhängig nach einiger Zeit auftrat. Um dies weiter zu untersuchen, wurden spektroskopische Langzeitmessungen ohne Diffusionsgradienten durchgeführt. Zwecks Ausschlusses systemspezifischer Ursachen, wurden diese Messungen auch an einem baugleichen System der klinischen Forschung durchgeführt. Auch hier zeigte sich der von uns beobachtete Signalabfall, sodass wir weitere Untersuchungen durchführten. Eine mit Hilfe von Siemens durchgeführte Analyse der Messrohdaten konnte zeigen, dass es einen Zusammenhang mit der genutzten Wasserunterdrückung gibt. So wird bei Nutzung einer Wasserunterdrückung das Wassersignal zunächst invertiert. Mutmaßlich aufgrund von Einflussfaktoren wie Wärmeentwicklung kommt es konsekutiv zu Schwankungen der Amplitude des RF-Senders oder auch einer geringen Frequenzverschiebung des Wassersignals. Dies führt im Ver-

lauf der Messreihe zu einer Abnahme der Inversion des Wassersignals, bis es schließlich zu einem Nulldurchgang kommt. Dieser führt zu einer Interaktion mit der, bei Nutzung mehrerer Spulenelemente notwendigen Phasenkorrektur was schließlich die Signalintensität beeinflusst. Um dies zu adressieren, wurden Messungen mit einer Variation der Wasserunterdrückung durchgeführt. So konnte gezeigt werden, dass es bei Nutzung der systemintegrierten „reduzierten“ Wasserunterdrückung im Vergleich zu der standardmäßig aktivierten „vollen“ Wasserunterdrückung erst später zu einer Signalinversion und einem damit einhergehenden Abfall der Signalintensität kommt (Abb. 24 und 25).

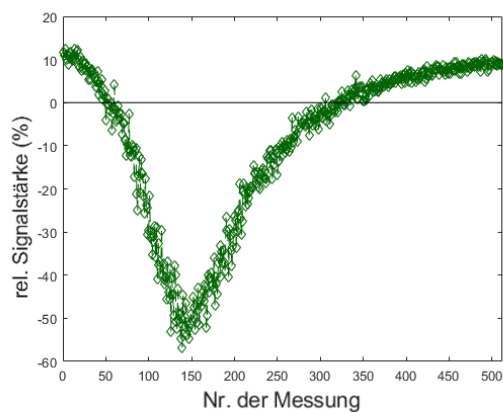


Abbildung 24: SVS-Messstabilität, aktivierte Wasserunterdrückung, 256 Minuten, 10 Average

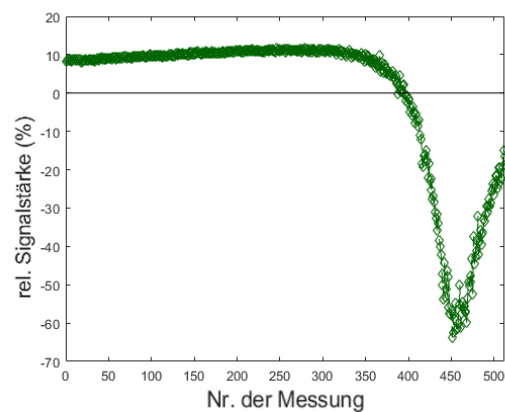


Abbildung 25: SVS-Messstabilität, „reduzierte“ Wasserunterdrückung, 256 Minuten, 10 Average

Um eine Inversion der Spins durch die repetitive Applikation von frequenzspezifischen HF-Pulsen vollständig zu unterbinden, wurde die Wasserunterdrückung der genutzten Sequenzen so modifiziert, dass die Kippwinkel der HF-Pulse nominell unter 90° liegen. Dies führt zwangsläufig dazu, dass der Effekt der Wasserunterdrückung nachlässt. Weiterhin ist es jedoch durch die Begrenzung des Kippwinkels nicht mehr möglich, dass es zu einer Inversion der Spins kommt (Abb. 26).

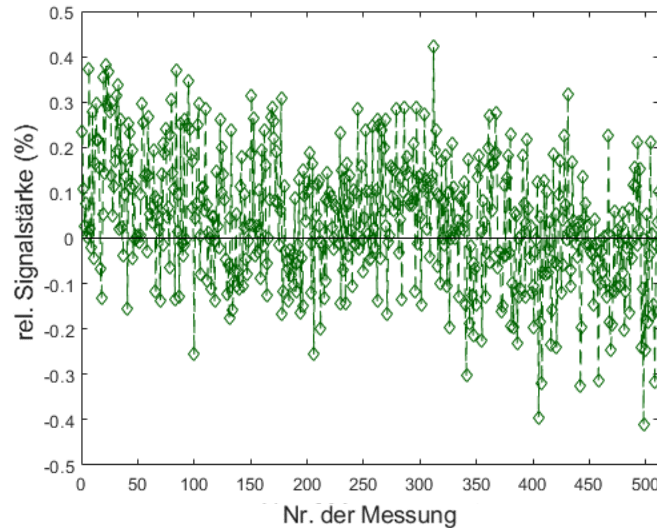


Abbildung 26: SVS-Messtabilität, modifizierte Wasserunterdrückung, 256 Minuten, 10 Average

Die Anschließend durchgeführten spektroskopischen Messungen wurden alle mit der modifizierten Wasserunterdrückung durchgeführt. Dies erlaubte auch Messungen über lange Zeiträume.

4.2.1 Sequenzstruktur und Spoilermodi

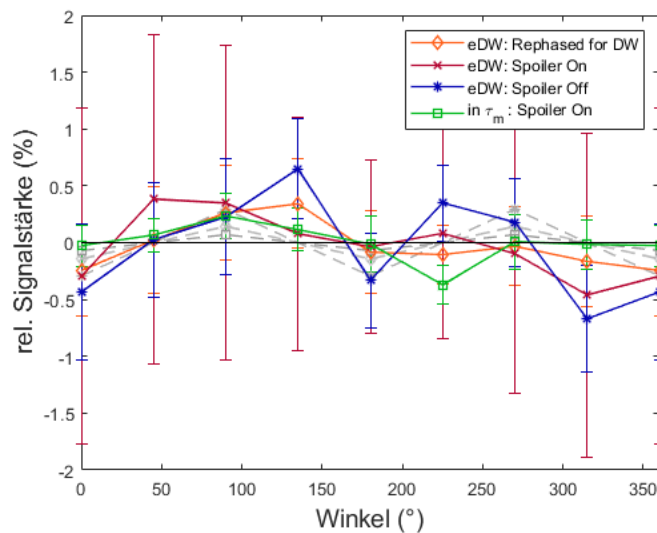


Abbildung 27: Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel zwischen den Diffusionswichtungen bei unterschiedlichen Sequenzstrukturen, Spektroskopiephantom, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$.

Bei dem Vergleich der Sequenzstrukturen sind auch bei den spektroskopischen Messungen erneut die Sequenzen *in τ_m* und *Rephased for Diffusionweighting* interessant. Es ist zu beachten, dass bei allen Sequenzen eine PRESS-Anregung mit, sofern notwendig, zusätzlichem Hochfrequenzpuls vor den Diffusionsgradienten genutzt wurde. In dem Spektroskopiephantom konnte

bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ ein Vergleich der Sequenzstrukturen und Spoilermodi zeigen, dass das Signal des Natriumacetats unabhängig von der gewählten Sequenz eine geringe winkelabhängige Signalmodulation aufweist (Abb. 27). Während insbesondere die Sequenz mit aktiviertem Spoilergradienten eine höhere Varianz der Messwerte aufwies, konnten keine signifikanten Unterschiede der nach relativem Winkel gemittelten Signalintensitäten zwischen den Sequenzen nachgewiesen werden. Für die in der Echoplanarbildgebung etablierte Methode *in τ_m* mit einem Refokussierungspuls konnte eine maximale Abweichung der gemittelten Signalintensität von -0.3697 % bei einem 225°-Winkel gemessen werden. Bei dem Spoilermodus *Rephased for Diffusionweighting* mit zwei Refokussierungspulsen betrug die höchste Abweichung 0.3419 % bei einem Winkel von 135°. Die Messungen mit zwei Refokussierungspulsen sowie aktiviertem beziehungsweise deaktiviertem Spoilergradienten wiesen geringfügig höhere Abweichungen der Signalintensität auf. Die höhere Varianz der Messwerte bei aktiviertem Spoilergradienten basiert womöglich erneut auf der Entstehung von Wirbelströmen aufgrund der Spoilergradienten.

Auch bei der isolierten Betrachtung von orthogonalen sowie parallelen/antiparallelen Gradientenkombinationen wiesen die Sequenzen *in τ_m* und *Rephased for Diffusionweighting* die geringsten Abweichungen vom Mittelwert auf. Die Differenzen der relativen Signalintensitäten zwischen orthogonalen und parallelen/antiparallelen Kombinationen beliefen sich auf 0.1402 % für *in τ_m* und 0.2802 % für *Rephased for Diffusionweighting*. Einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Sequenzen gibt es somit nicht. Beide spektroskopische Sequenzen und die implementierte PRESS-Anregung weisen somit die notwendige Stabilität auf, die für die Quantifizierung des DDE-Effektes notwendig ist.

Tabelle 19: Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen in Abhängigkeit von der Sequenzstruktur bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem Spektroskopiephantom.

Sequenz- struktur	Gemittelt SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardab- weichung
HF in τ_m	34.8234	33.93	36.14	0.3228	0.5682
Reph f. DW	31.0575	24.33	35.84	10.3307	3.2141
Spoiler on	32.5027	26.83	37.20	6.7218	2.5926
Spoiler off	34.0772	30.11	36.58	2.4977	1.5804

Das gemittelte SNR dieser Messungen wies nur geringfügige Unterschiede auf (Tab. 19). Auffällig ist, dass insbesondere bei *Rephased for Diffusionweighting* eine erhöhte Varianz beziehungsweise Standardabweichung der SNR-Werte gemessen werden kann. Insgesamt zeigt die Sequenz *in τ_m* hinsichtlich des SNR die höchste Stabilität in dem Spektroskopiephantom.

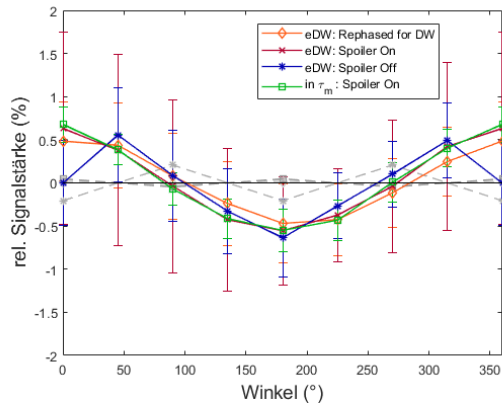


Abbildung 28: Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionsrichtungen bei unterschiedlichen Sequenzstrukturen, Dodecanphantom, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$

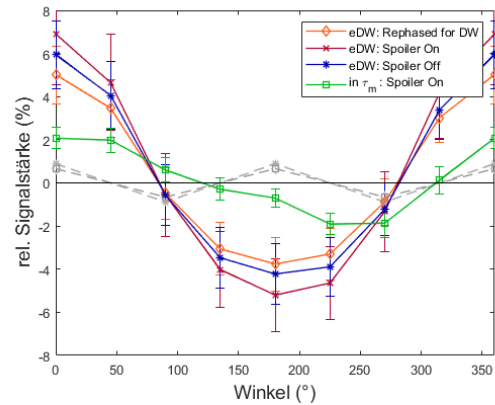


Abbildung 29: Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionsrichtungen bei unterschiedlichen Sequenzstrukturen, Dodecanphantom, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$

In dem N -Dodecanphantom befindet sich die Signalmodulation bei $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ auf einem ähnlichen Niveau wie in dem Spektroskopiephantom (Abb. 28). Es fällt auf, dass unabhängig von dem verwendeten b -Wert ein Minimum bei antiparallelen und ein Maximum bei parallelen Gradientenkombinationen gemessen werden kann. Da dieser Effekt nur bei den Sequenzen mit je einem HF-Puls innerhalb des Diffusionsgradientenpaares auftritt, kann es sich um eine Interaktion handeln, welche auf der parallelen Ausrichtung der einzelnen Diffusionsgradienten innerhalb eines Paares beruht. Womöglich könnten die Entstehung von Wirbelströmen oder auch nicht adäquat kompensierten Kreuztermen die Ursache sein. Betrachtet man isoliert die Signalmodulationen der gemittelten orthogonalen und parallelen/antiparallelen Kombinationen gleichen sich die zuvor beschriebenen Extremwerte aus. Bei $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ können so nur minimale Abweichungen vom Mittelwert festgestellt werden. Die geringste Differenz zwischen orthogonalen und parallelen/antiparallelen Kombinationen kann hier mit 0.0255 % bei *Rephased for DW* gemessen werden. Die Differenz der Sequenz *in τ_m* liegt bei 0.0953 %. Die Differenz der Sequenzstruktur mit aktiviertem Spoiler befindet sich auf einem ähnlichen Niveau während bei deaktiviertem Spoiler eine geringere Intensität der parallelen Kombinationen zu einer höheren Differenz führt. Diese beträgt hier 0.413 %.

Tabelle 20: Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen in Abhängigkeit von der Sequenzstruktur bei einem b -Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem N -Dodecanphantom.

Sequenzstruktur	Gemitteltetes SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardabweichung
Hf in τ_m	114.0644	104.14	126.56	30.7044	5.5412
Reph f. Dw	119.5667	90.38	154.13	263.2195	16.2240
Spoiler on	117.0200	86.34	152.70	288.5604	16.9871
Spoiler off	119.3417	88.66	154.69	304.2634	17.4431

Die spektroskopischen Messungen des *N*-Dodecanphantoms weisen bei $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ ein deutlich höheres SNR auf als die des Spektroskopiephantoms (Tab. 20). Dies liegt insbesondere an der höheren Konzentration des *N*-Dodecan im Vergleich zu dem Natriumacetat des Spektroskopiephantoms. Weiterhin ist aufgrund der höheren Viskosität von *N*-Dodecan mit einem geringeren diffusionsbedingten Signalabfall zu rechnen (siehe 5.2.2). Das höchste SNR kann bei *Rephased for Diffusionweighting* bestimmt werden. Die Standardabweichung fällt im Vergleich der Sequenzstrukturen bei τ_m am geringsten aus.

In dem *N*-Dodecanphantom konnte eine deutlich höhere Signalmodulation bei $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ gemessen werden (Abb. 29). Auch hier fällt auf, dass bei den Sequenzen mit zwei Refokussierungspulsen unabhängig von dem verwendeten b -Wert ein Minimum bei antiparallelen und ein Maximum bei parallelen Gradientenkombinationen gemessen werden kann, welches sich bei Mittelung der orthogonalen und parallelen/antiparallelen wieder ausgleicht. Bei $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ zeigten sich lediglich minimale Unterschiede zwischen den Differenzen der relativen Signalintensitäten. *Rephased for Diffusionweighting* und τ_m wiesen eine Differenz von 1.3102 % sowie 1.32 % auf. Die Sequenzen mit aktiviertem und deaktiviertem Spoiler lagen mit Differenzen von 1.7968 % und 1.7756 % darüber. Die Differenz zwischen beiden Sequenzen ist somit gering. Die insgesamt erhöhten Abweichungen sind womöglich durch die Verwendung eines zweidimensionalen Richtungsschemas bedingt. Ein Vergleich der Sequenzen mit zusätzlichen Richtungsvektoren und somit zunehmend isotropem Aufbau folgt.

Tabelle 21: Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen unterschiedlicher Sequenzstrukturen bei einem b -Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem *N*-Dodecanphantom.

Sequenzstruktur	Gemittelt SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardabweichung
Hf in τ_m	307.8661	269.31	363.08	479.3294	21.8936
Reph f. DW	330.4086	262.68	426.32	1351.2996	36.7600
Spoiler on	330.3902	252.39	453.91	2253.2670	47.4686
Spoiler off	336.7223	246.79	838.27	5901.4747	76.8211

Die Signal-Rausch-Verhältnisse der Messungen mit $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ sind noch einmal deutlich höher als bei $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ (Tab. 21). Dies kann an dem separat durchgeführten Shim der Messreihe liegen. Weiterhin ist davon auszugehen, dass der höhere b -Wert auch den Signalbeitrag des Hintergrundrauschens beeinflusst, wodurch das in Relation visköse *N*-Dodecan ein höheres SNR aufweist. Die prozentualen Unterschiede zwischen den SNRs ist marginal. Das höchste SNR konnte bei deaktiviertem Spoilergradienten gemessen werden. Bei einem direkten Vergleich der Sequenzen *Rephased for Diffusionweighting* und τ_m konnte festgestellt werden, dass *Rephased for Diffusionweighting* das höhere SNR aufweist. Die Ursache liegt hier in der

25%igen Reduktion des b-Werts des ersten diffusionskodierenden Gradientenpaares. Die Standardabweichung fiel im Vergleich der Sequenzstrukturen bei $\text{in } \tau_m$ am geringsten aus.

4.2.2 Evaluation der Gradientendauer

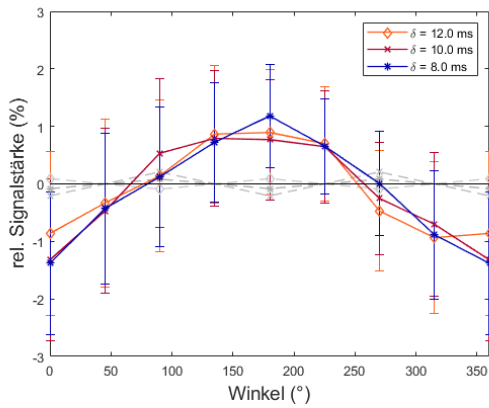


Abbildung 30: Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionsrichtungen bei unterschiedlicher Gradientendauer, *Rephased for DW*, Spektroskopiephantom, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$

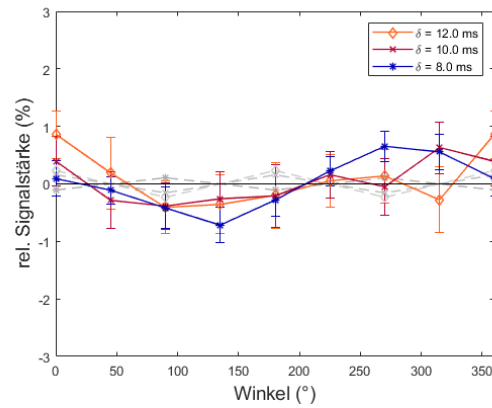


Abbildung 31: Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionsrichtungen bei unterschiedlicher Gradientendauer, $\text{in } \tau_m$, Spektroskopiephantom, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$

Auch bei spektroskopischen DDE-Messungen ist es wichtig systematische Einflüsse der Gradientendauer und somit auch -amplitude auszuschließen. In dem Spektroskopiephantom konnte bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ für die nach orthogonal und parallel/antiparallel gemittelte Signalmodulation kein signifikanter Unterschied zwischen den Sequenzstrukturen *Rephased for Diffusionweighting* und $\text{in } \tau_m$ im Spektroskopiephantom gezeigt werden (Abb. 30 und 31). Eine Abhängigkeit der Signalmodulation von der Gradientendauer δ zeigte sich ebenfalls nicht. Die maximale Abweichung der gemittelten Signalintensität vom Durchschnitt betrug bei *Rephased for Diffusionweighting* -1.3804 % und bei $\text{in } \tau_m$ 0.8614 %. Es fällt auf, dass für die Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* Minima bei parallelen Gradientenkombinationen und Maxima bei antiparallelen Kombinationen gemessen werden konnten. Dieser Effekt könnte erneut auf gradienteninduzierten Wirbelströmen beruhen und gleicht sich bei Mittelung der orthogonalen und parallelen/antiparallelen Messungen wieder aus.

Tabelle 22: Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* in Abhängigkeit von der Gradientendauer bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem Spektroskopiephantom.

Gradienten-dauer (ms)	Gemitteltetes SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardabweichung
12.0	30.4831	21.00	41.01	27.1060	5.2063
10.0	30.5630	20.69	42.34	28.9731	5.3827
8.0	37.8370	31.26	46.97	22.0418	4.6949

Das Signal-Rausch-Verhältnis der Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* befindet sich auf einem ähnlichen Niveau wie bereits in 4.2.1 mit dem Spektroskopiephantom gemessen werden konnte (Tab. 22). Im direkten Vergleich fällt auf, dass insbesondere die Messung mit einer Gradientendauer von $\delta = 8.0$ ms ein höheres SNR sowie eine geringere Standardabweichung der einzelnen Messschritte aufweist.

Tabelle 23: Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz in τ_m in Abhängigkeit von der Gradientendauer bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem Spektroskopiephantom.

Gradienten-dauer (ms)	Gemitteltetes SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardab- weichung
12.0	33.7158	25.35	40.03	19.0647	4.3663
10.0	33.3838	25.10	40.23	20.3959	4.5162
8.0	34.6970	25.49	40.26	16.1326	4.0165

Bei der Sequenz *in τ_m* konnten nur geringgradige Unterschiede hinsichtlich des SNR gemessen werden. Auch hier weist die Sequenz mit einer kurzen Gradientendauer das höchste SNR auf (Tab. 23). Im Vergleich mit *Rephased for Diffusionweighting* zeigte sich hier eine geringere Standardabweichung.

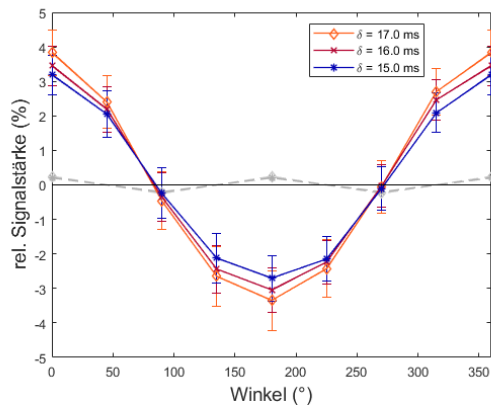


Abbildung 32: Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionsrichtungen bei unterschiedlicher Gradientendauer, *Rephased for DW*, N-Dodecanphantom, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$

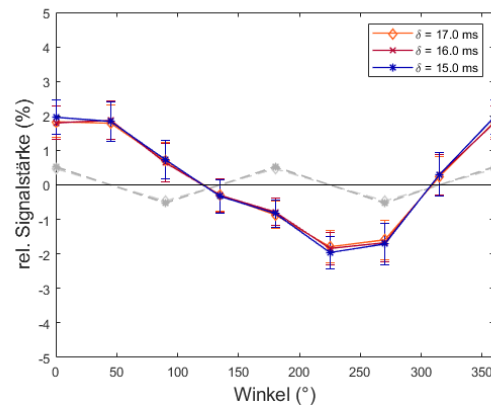


Abbildung 33: Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionsrichtungen bei unterschiedlicher Gradientendauer, *in τ_m* , N-Dodecanphantom, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$

Eine Erhöhung des b-Wertes auf $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ führte unabhängig von der verwendeten Gradientendauer zu einer Zunahme der winkelabhängigen Signalmodulation (Abb. 32 und 33). Dennoch konnte nach der Mittelung der antiparallelen/parallelen sowie orthogonalen Gradientenkombination nur eine sehr niedrige Abweichung vom Mittelwert beobachtet werden. Ein Trend hinsichtlich der gewählten Gradientendauer zeigte sich nicht. Nach der Mittelung der parallelen/antiparallelen und orthogonalen Gradientenkombinationen zeigte *Rephased for Diffusionweighting* eine geringere Signalmodulation als *in τ_m* .

Tabelle 24: Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* in Abhängigkeit von der Gradientendauer bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem *N*-Dodecanphantom.

Gradienten- dauer (ms)	Gemittelt SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardab- weichung
17.0	316.3678	247.87	376.63	1151.3669	33.9318
16.0	325.6031	236.10	404.04	1508.3129	38.8370
15.0	314.5795	241.18	383.74	1217.2038	34.8884

In dem *N*-Dodecanphantom zeigte sich für *Rephased for Diffusionweighting* ein durchgehend hohes SNR (Tab. 24). Es befindet sich somit auf dem Niveau der vorherigen Messungen im *N*-Dodecanphantom. Das höchste gemittelte SNR dieser Messreihe konnte bei einer Gradientendauer von $\delta = 16 \text{ ms}$ gemessen werden.

Tabelle 25: Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz *in τ_m* in Abhängigkeit von der Gradientendauer bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem *N*-Dodecanphantom.

Gradienten- dauer (ms)	Gemittelt SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardab- weichung
17.0	314.4320	271.46	350.86	362.1835	19.0311
16.0	272.2092	232.71	328.86	497.9057	22.3138
15.0	308.3844	363.08	269.31	483.7136	21.9935

Die gemessenen SNR-Werte mit der Sequenz *in τ_m* sind bei $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ im Vergleich zu *Rephased for Diffusionweighting* etwas niedriger (Tab. 25), was mit den Ergebnissen aus Abschnitt 4.2.1 übereinstimmt.

4.2.3 Evaluation der Mischzeit

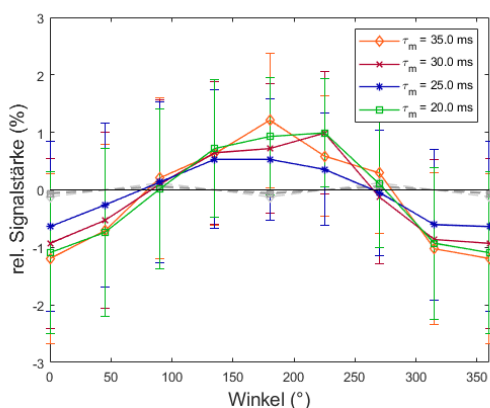


Abbildung 34: Variation der Mischzeit, *Rephased for DW*, Spektroskopiephantom, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$

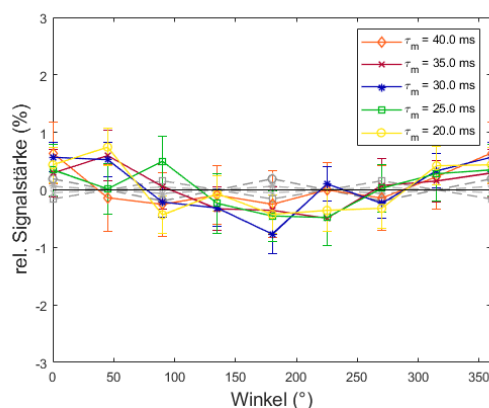


Abbildung 35: Variation der Mischzeit, *in τ_m* , Spektroskopiephantom, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$

Eine Variation der Mischzeit führte bei $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ im Spektroskopiephantom lediglich zu geringgradigen Änderungen der messbaren winkelabhängigen Signalmodulation (Abb. 34 und

35). Die Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* wies wie bereits in 4.2.1 sowie 4.2.2 im Spektroskopiephantom Minima bei parallel und Maxima bei antiparallel geschalteten Diffusionsgradienten auf. Die Abweichungen dieser Extremwerte sind verglichen mit der Sequenzstruktur in τ_m bis auf einzelne Messungen höher. Eine Mittelung der orthogonalen und parallelen/antiparallelen Gradientenkombinationen zeigte für beide Sequenzstrukturen niedrige Abweichungen vom Mittelwert der Signalintensität. Im direkten Vergleich konnte eine geringere gemittelte Signalmodulation bei Messungen der Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* nachgewiesen werden. Innerhalb der beiden Messreihen zeigte sich keine signifikante Variation der Signalmodulation in Abhängigkeit von der Mischzeit.

Tabelle 26: Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* in Abhängigkeit von der Mischzeit bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem Spektroskopiephantom.

Mischzeit (ms)	Gemittelt SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardabweichung
35	33.7172	21.89	46.89	52.3672	7.2365
30	32.1442	21.51	46.11	50.4495	7.1028
25	31.4319	20.79	45.17	43.2545	6.5768
20	32.3055	21.71	45.20	47.8791	6.9195

In dem Spektroskopiephantom konnte bei $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ mit *Rephased for Diffusionweighting* unabhängig von der gewählten Mischzeit ein ausreichendes SNR gemessen werden (Tab. 26). Ein Trend zeichnet sich nicht ab. Die gemittelten SNR-Werte liegen auf einem ähnlichen Niveau wie die vorherigen Messreihen.

Tabelle 27: Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz in τ_m in Abhängigkeit von der Mischzeit bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem Spektroskopiephantom.

Mischzeit (ms)	Gemittelt SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardabweichung
40	33.9550	25.11	40.70	23.9004	4.8888
35	33.7953	25.05	41.76	24.6118	4.9610
30	33.4288	25.12	40.20	19.3683	4.4009
25	30.3267	25.14	35.16	6.9189	2.6304
20	30.2350	24.63	36.78	13.9414	3.7338

Bei der Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* wurden ähnliche SNR-Werte gemessen (Tab. 27). Bei den Mischzeiten $\tau_m = 25 \text{ ms}$ und $\tau_m = 20 \text{ ms}$ konnten mit 30.3267 und 30.2350 geringgradig niedrigere Werte gemessen werden. Die minimal gemessenen Werte lagen mit 25.14 und 24.63 jedoch auf einem Niveau mit den anderen Messungen.

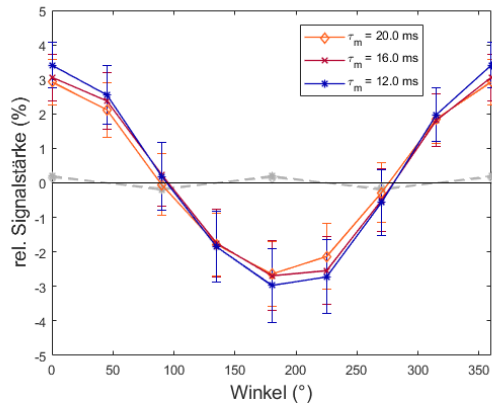


Abbildung 36: Variation der Mischzeit, *Rephased for DW*, *N-Dodecanphantom*, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$

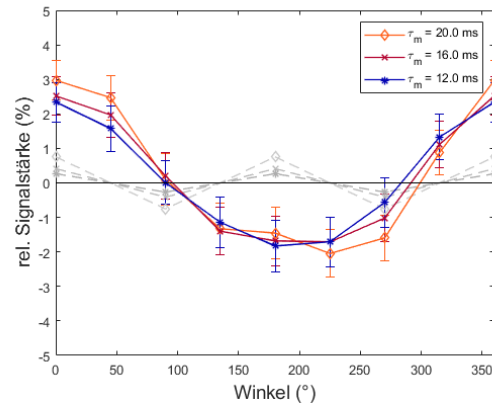


Abbildung 37: Variation der Mischzeit, *in τ_m* , *N-Dodecanphantom*, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$

Eine Erhöhung des b -Werts auf $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ führte erneut zu einer wesentlichen Zunahme der winkelabhängigen Signalmodulation (Abb. 36 und 37). Diese bewegt sich auf einem ähnlichen Niveau wie in den vorherigen Messreihen. Ein Einfluss der Mischzeit auf die Signalmodulation existiert nicht. Es ist zu beachten, dass aufgrund der langen Gradientendauer bei hohem b -Wert nur geringe Änderungen der Mischzeit möglich sind, ohne die Echozeit zu variieren. Werden die orthogonalen und antiparallelen/parallelen Kombinationen gemittelt weist die Sequenzstruktur *Rephased for Diffusionweighting* erneut deutlich geringere Abweichungen vom Mittelwert als *in τ_m* auf. Auch hier kann innerhalb der jeweiligen Messreihe kein signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Mischzeiten festgestellt werden.

Tabelle 28: Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* in Abhängigkeit von der Gradientendauer bei einem b -Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem *N-Dodecanphantom*.

Mischzeit (ms)	Gemitteltetes SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardabweichung
20	325.0350	238.48	403.88	1516.1215	38.9374
16	319.0422	228.89	381.46	1268.6087	35.6175
12	321.6170	245.58	396.93	1314.7976	36.2601

Wie bereits in den vorherigen Messreihen weist das *N-Dodecanphantom* bei $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ ein hohes SNR auf (Tab. 28). Eine Abhängigkeit des SNR von der gewählten Mischzeit gibt es nicht.

Tabelle 29: Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz in τ_m in Abhängigkeit von der Gradientendauer bei einem b -Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem N -Dodecanphantom.

Mischzeit (ms)	Gemitteltetes SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardabweichung
20	324.9631	286.98	355.37	375.4121	19.3756
16	296.6172	249.32	334.19	457.9788	21.4004
12	267.1344	236.19	299.24	194.5233	13.9472

Wie bereits in den vorherigen Messreihen konnte mit der Sequenz in τ_m ein niedrigeres SNR gemessen werden (Tab. 29). Dabei zeigt sich ein Trend in Abhängigkeit von der Mischzeit. Während bei einer Mischzeit von $\tau_m = 20 \text{ ms}$ ein ähnliches SNR wie bei *Rephased for Diffusionweighting* gemessen werden konnte, führt eine Reduktion der Mischzeit um jeweils 4 ms zu einer Abnahme des gemittelten SNR um etwa 10%. Dennoch ist auch bei kurzen Mischzeiten mit einem gemittelten SNR von 267.1344 ein ausreichend hohes Signal-Rausch-Verhältnis vorhanden.

4.2.4 Evaluation der Separationszeit

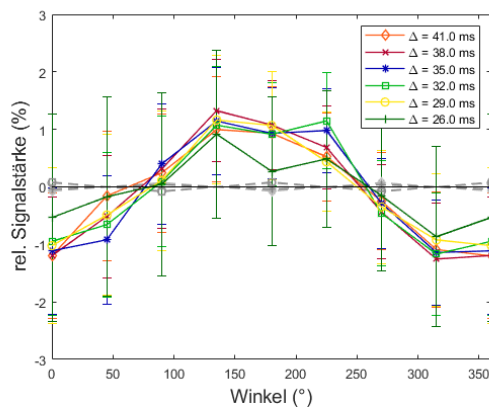


Abbildung 38: Variation der Separationszeit, *Rephased for DW*, Spektroskopiephantom, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$

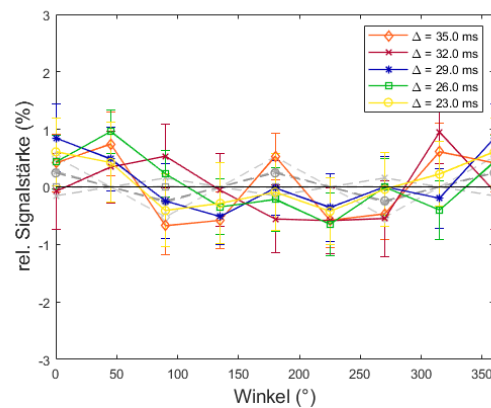


Abbildung 39: Variation der Separationszeit, in τ_m , Spektroskopiephantom, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$

Auch bei unterschiedlichen Separationszeiten kann unabhängig von der gewählten Sequenzstruktur kein signifikanter Trend hinsichtlich der winkelabhängigen Signalmodulation im Spektroskopiephantom festgestellt werden (Abb. 38 und 39). In Bezug auf die gemittelten Werte präsentierten sich ähnliche Ergebnisse wie in den vorherigen Messreihen. Die Sequenzstruktur *Rephased for Diffusionweighting* wies eine deutlich niedrigere gemittelte Signalmodulation auf als in τ_m . Während bei *Rephased for Diffusionweighting* eine maximale Signaldifferenz zwischen orthogonalen und parallelen/antiparallelen Gradientenkombinationen von 0.1686 % bei $\Delta = 35 \text{ ms}$ gemessen werden konnte, betrug Sie bei in τ_m 1.0462 % für $\Delta = 32 \text{ ms}$.

Tabelle 30: Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* in Abhängigkeit von der Separationszeit bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem Spektroskopiephantom.

Separationszeit (ms)	Gemitteltetes SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardabweichung
27	31.4322	22.32	36.45	14.5586	3.8156
24	30.7291	22.76	36.72	15.9723	3.9965
21	31.8648	23.30	36.47	12.1462	3.4851
18	31.3084	22.33	37.50	17.770	4.2155
15	31.5958	22.62	36.65	14.7567	3.8414

Rephased for Diffusionweighting präsentierte sich im Vergleich unabhängiger von der gewählten Separationszeit (Tab. 30). Die gemittelten SNR-Werte lagen alle auf einem Niveau. Minima, Maxima sowie Standardabweichung zeigten sich ebenfalls unabhängig von der Separationszeit.

Tabelle 31: Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz in τ_m in Abhängigkeit von der Separationszeit bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem Spektroskopiephantom.

Separationszeit (ms)	Gemitteltetes SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardabweichung
33	37.7702	31.60	44.21	18.0542	4.2490
30	37.5506	31.62	45.47	18.1814	4.2640
27	37.5056	30.92	46.53	19.7004	4.4385
24	37.5477	31.22	45.46	18.9263	4.3504
21	38.2478	31.12	48.21	23.1339	4.8098
18	31.7984	20.47	46.99	52.0399	7.2139

Die SNR von den Messungen der Sequenz in τ_m befanden sich nahezu auf einem Niveau (Tab. 31). Zu einer Abweichung kam es lediglich bei den kürzeren Separationszeiten $\Delta = 21 \text{ s}$ und $\Delta = 18 \text{ s}$. Bei $\Delta = 18 \text{ s}$ konnte zudem eine deutliche Zunahme der Standardabweichung sowie eine Abnahme des minimal gemessenen SNRs festgestellt werden.

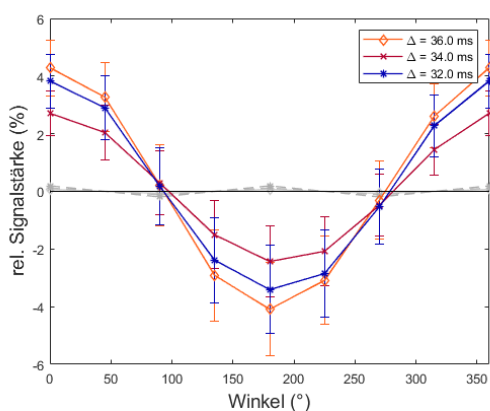


Abbildung 40: Variation der Separationszeit, *Rephased for DW*, N-Dodecanphantom, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$

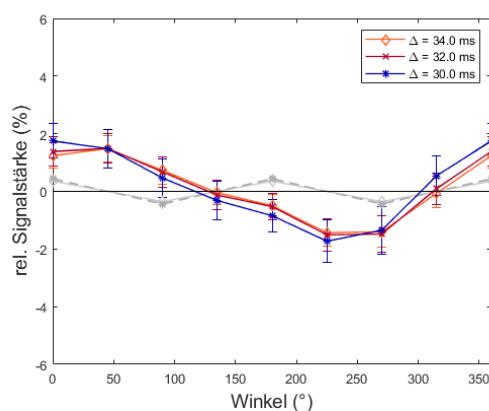


Abbildung 41: Variation der Separationszeit, in τ_m , N-Dodecanphantom, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$

Auch in dem N-Dodecanphantom und bei hohem b-Wert zeigte sich hinsichtlich der Separationszeit ein ähnliches Muster wie bei den vorherigen Messreihen (Abb. 40 und 41). Ein Trend basierend auf der gewählten Separationszeit konnte nicht nachgewiesen werden. Im direkten Vergleich weist *Rephased for Diffusionweighting* erneut eine geringere gemittelte Signalmodulation auf als in τ_m .

Tabelle 32: Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* in Abhängigkeit von der Separationszeit bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem N-Dodecanphantom.

Separationszeit (ms)	Gemittelt SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardabweichung
36	293.6189	181.12	371.28	3059.3701	55.3116
34	341.2723	239.56	447.70	2979.9625	54.5890
32	283.7062	183.40	388.72	3483.3701	59.0201

Ein Vergleich der Signal-Rausch-Verhältnisse der Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* konnte zeigen, dass insbesondere die maximal beziehungsweise minimal möglichen Separationszeiten ein geringeres SNR und höhere Standardabweichungen aufwiesen (Tab. 32). Diese Beobachtung erscheint bei durchweg hohen SNRs jedoch irrelevant.

Tabelle 33: Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz in τ_m in Abhängigkeit von der Separationszeit bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem N-Dodecanphantom.

Separationszeit (ms)	Gemittelt SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardabweichung
34	213.2362	120.32	337.38	4133.8077	64.2947
32	326.7395	241.84	427.27	2344.1736	48.4167
30	213.7033	152.61	329.37	1966.3198	44.3432

Die Sequenz in τ_m wies ebenfalls deutlich niedrigere Werte für maximal sowie minimal mögliche Separationszeiten auf (Tab. 33). Im Vergleich mit *Rephased for Diffusionweighting* waren die SNR erwartungsgemäß niedriger. Mit einem minimal gemessenen SNR von 120.32 ist auch hier von einer ausreichenden Stabilität auszugehen.

4.2.5 Evaluation des Richtungsschemas

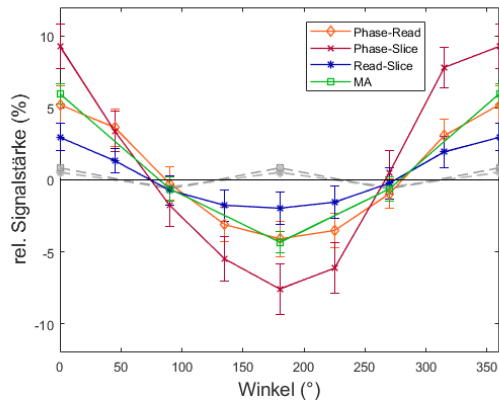


Abbildung 42: Vergleich verschiedener Richtungsschemata, *Rephased for DW*, *N-Dodecanphantom*, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$

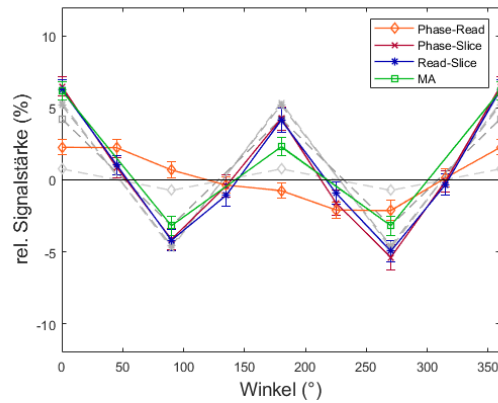


Abbildung 43: Vergleich verschiedener Richtungsschemata, *in τ_m* , *N-Dodecanphantom*, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$

Die Wahl des Richtungsschemas ist von besonderer Bedeutung. Um Parameter zu bestimmen, welche mit der mikroskopischen Diffusionsanisotropie korrelieren, muss ein isotropes Experiment durchgeführt werden. Das Richtungsschema, welches diese Eigenschaft aufweist, ist das sogenannte MA-Schema. Bei der Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* konnten unabhängig von dem gewählten Richtungsschema für die nach orthogonal und parallel/antiparallel gemittelte Signalmodulation Werte ähnlicher Größenordnung gemessen werden (Abb. 42). Die Sequenz *in τ_m* wies deutliche Unterschiede zwischen den Richtungsschemata auf (Abb. 43). Insbesondere für das zuvor bei der Evaluation der Zeitparameter gewählte Richtungsschema „Phase-Read“ konnte eine deutlich niedrigere gemittelte Signalmodulation gemessen werden. Alle anderen Richtungsschemata wiesen Maxima bei parallelen sowie antiparallelen Gradienten und Minima bei orthogonalen Gradienten auf. Das für ein isotropes Experiment notwendige MA-Richtungsschema wies bei *Rephased for Diffusionweighting* eine Differenz der nach orthogonal und parallel/antiparallel gemittelten Signalintensitäten von 1.4451 % auf. Bei *in τ_m* lag sie bei 7.4348 %. Dabei ist zu beachten, dass die Maxima und Minima eine identische Konfiguration aufweisen, wie sie bei *in vivo* EPI-Messungen der mikroskopischen Anisotropie nachgewiesen wurden. Eine höhere Abweichung führt somit zu Problemen bei der adäquaten Quantifizierung der mikroskopischen Diffusionsanisotropie und ist entsprechend nicht gewünscht.

Tabelle 34: Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen bei Verwendung der Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* in Abhängigkeit von dem gewählten Richtungsschema bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem N-Dodecanphantom.

Richtungs- schema	Gemitteltetes SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardab- weichung
PR	324.1825	252.22	428.82	1664.3605	40.7966
PS	321.6528	180.29	435.39	4917.2238	70.1229
RS	294.2586	201.95	407.18	2167.5597	46.5571
MA	316.0685	180.86	415.70	3002.0611	54.7911

Ein Wechsel des Richtungsschemas bei Verwendung der Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* hat auf das SNR lediglich einen geringen Einfluss (Tab. 34). Das minimale SNR konnte für das PS-Richtungsschema gemessen werden. Mit SNR-Werten über 180 konnte bei jeder Messung ein ausreichendes SNR nachgewiesen werden.

Tabelle 35: Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen bei Verwendung der Sequenz *in τ_m* in Abhängigkeit von dem gewählten Richtungsschema bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem N-Dodecanphantom.

Richtungs- schema	Gemitteltetes SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardab- weichung
PR	284.9517	252.07	332.85	441.7134	21.0170
PS	284.8339	227.15	364.31	1515.7479	38.9326
RS	314.7731	260.95	350.43	580.2353	24.0881
MA	272.8234	238.55	338.92	462.7613	21.5119

Die Unterschiede zwischen den Richtungsschemata sind bei der Sequenz *in τ_m* ebenfalls gering (Tab. 35). Es fällt auf, dass die Standardabweichung deutlich geringer ist als jene, die mit *Rephased for Diffusionweighting* gemessen werden konnte.

4.2.6 Offcenter-Messungen

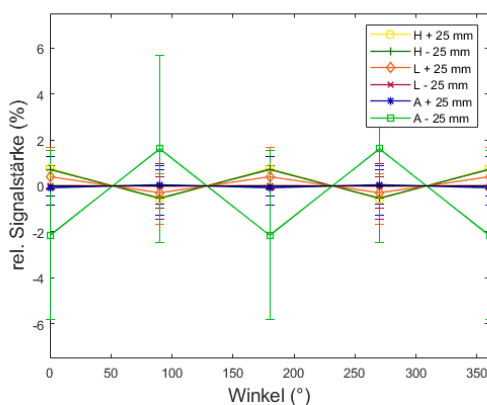


Abbildung 44: Vergleich von Offcenter-Messungen, *Rephased for DW*, N-Dodecanphantom, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$

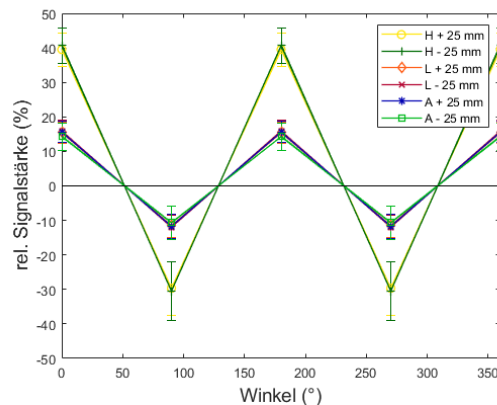


Abbildung 45: Vergleich von Offcenter-Messungen, *in τ_m* , N-Dodecanphantom, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$

Offcenter-Messungen sind ebenfalls äußerst relevant, da Probanden für die in vivo-Quantifizierung nicht immer die gleiche Anatomie besitzen oder auch oft eine andere Position im Scanner einnehmen. Bei den Offcenter-Messungen konnten signifikante Unterschiede zwischen *Rephased for Diffusionweighting* und *in τ_m* festgestellt werden (Abb. 44 und 45). Bei *Rephased for Diffusionweighting* wurde eine maximale Differenz der relativen Signalintensität zwischen orthogonalen und parallelen/antiparallelen Gradientenkombinationen von 3.7518 % für einen um 25 mm nach dorsal verschobenen Voxel gemessen. Im Vergleich zu den aufgrund des DDE-Effekts erwarteten Extremwerten bei *in vivo*-Messungen zeigen die Maxima/Minima dieser Messung entgegengesetzte Verhaltensmuster mit Minima bei parallelen/antiparallelen und Maxima bei orthogonalen Gradientenkombinationen. Weitere Messungen von *Rephased for Diffusionweighting* zeigen eine niedrigere Abweichung der Signalintensitäten. Insbesondere die Messungen, welche mit einem Vershub auf der Z-Achse einhergehen (Abb. 39; H+25 mm & H-25 mm) weisen einer Verteilung der Extremwerte auf, die der des DDE-Effektes entspricht. Die maximale Differenz der relativen Signalintensitäten zwischen den verschiedenen Gradientenkombinationen betrug hier lediglich 1.3234 %.

Im Vergleich dazu zeigt die Sequenz *in τ_m* eine außerordentlich hohe Varianz der relativen Signalintensitäten. Besonders beim Versatz des Voxels entlang der Z-Achse (Abb. 40; H+25 mm & H-25 mm) tritt diese Abweichung verstärkt auf. Die maximale Differenz der relativen Signalintensität betrug hier für einen kaudal gelegenen Voxel 71.1072 %, während die minimale Differenz für einen anterior gelegenen Voxel bei 24.9667 % lag. Diese signifikant hohen Abweichungen machen eine Quantifizierung des DDE-Effektes unmöglich.

Tabelle 36: Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* in Abhängigkeit von der Voxellokalisierung bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem N-Dodecanphantom.

Voxellokalisierung	Gemitteltetes SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardabweichung
Anterior	389.7649	316.85	488.71	1938.1992	44.0250
Posterior	322.5190	145.25	491.29	4755.5993	68.9609
Kranial	352.3304	166.26	460.23	3925.1716	62.6512
Kaudal	279.0063	164.06	368.60	2214.0823	47.0540
Sinister	332.2533	198.86	442.75	3043.2047	55.1652
Dexter	324.1605	176.67	462.13	4139.9108	64.3421

Aufgrund der unterschiedlichen Lokalisationen ist eine separate Shimmung vor den einzelnen Messungen erforderlich. Dies führt zwangsläufig zu unterschiedlichen Signal-Rausch-Verhältnissen bei jeder Messung. Unabhängig von der gewählten Voxellokalisierung lässt sich ein ausreichend hohes SNR erzielen (Tab. 36).

Tabelle 37: Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz *in τ_m* in Abhängigkeit von der Voxellokalisation bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem N-Dodecanphantom.

Voxellokalisation	Gemitteltetes SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardabweichung
Anterior	365.9968	125.54	474.69	2781.4072	52.7390
Posterior	323.2018	145.25	491.29	4738.6037	68.8375
Kranial	311.7905	189.93	401.64	2216.9665	47.0847
Kaudal	258.6853	146.91	380.55	2342.0981	48.3952
Sinister	395.1005	246.13	447.69	1259.5076	35.4895
Dexter	323.6927	202.07	413.95	1565.1893	39.5625

Auch für die Sequenz *in τ_m* liegt das SNR aller Messungen auf einem stabilen Niveau (Tab. 37). Ein Vergleich ist aufgrund der separaten Shimmung auch hier nicht sinnvoll.

4.2.7 Variation der Voxeldimensionen

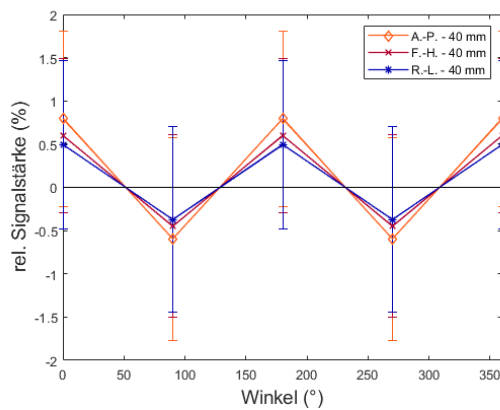


Abbildung 46: Vergleich von Offcenter-Messungen, *Rephased for DW*, N-Dodecanphantom, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$

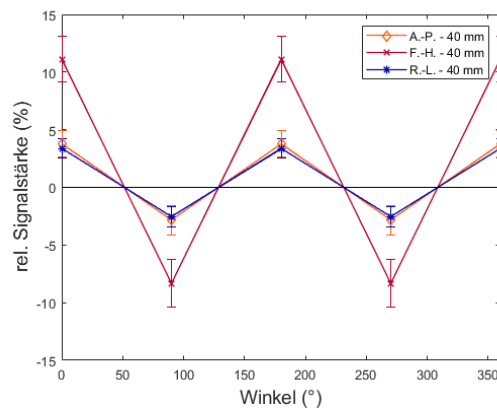


Abbildung 47: Vergleich von Offcenter-Messungen, *in τ_m* , N-Dodecanphantom, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$

Eine konsequenzlose Veränderung der Voxeldimensionen ist ebenfalls aufgrund unterschiedlicher anatomischer Gegebenheiten bei *in vivo* Messungen wünschenswert. Bei *Rephased for Diffusionweighting* hatte die Variation der Voxeldimensionen nur einen geringfügigen Einfluss auf die gemessene Signalmodulation (Abb. 46). Die stärkste Abweichung vom Mittelwert wurde mit 0.7937 % in der Messung mit der längeren Voxelseite in Anterior-Posterior-Richtung festgestellt.

Im Vergleich zeigt sich erneut eine signifikant stärkere Signalmodulation für die Sequenz *in τ_m* (Abb. 47). Hierbei wies die Messung mit der Voxellängsseite in Ausrichtung der Z-Achse eine bedeutend höhere Signalmodulation auf als die anderen beiden. Die maximale Abweichung vom Mittelwert beträgt hier 11.1064 % für parallele und antiparallele Gradientenkombinationen. Die minimale Abweichung kann für einen Voxel mit Längsseite entlang der X-Achse (Rechts-Links – 40mm) Richtung gemessen werden. Sie beträgt 2.5357 % für orthogonale Gradienten.

Tabelle 38: Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* in Abhängigkeit von den Voxeldimensionen bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem N-Dodecanphantom.

Voxeldimen- sionen	Gemittelt SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardab- weichung
AP – 40 mm	348.7418	184.74	508.47	7201.6681	84.8626
FH – 40 mm	351.0481	202.91	491.82	3141.6796	56.0507
RL – 40 mm	393.1167	266.98	603.98	4811.9957	69.3685

Auch bei verschiedenen Voxeldimensionen ist eine separate Justage erforderlich. Mit einem minimalen gemittelten SNR von 351.0481 bei Längsseite in kraniokaudaler Ausrichtung ist die Signalstärke unabhängig von der gewählten Voxel-Konfiguration auf einem stabilen Niveau (Tab. 38).

Tabelle 39: Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz *in τ_m* in Abhängigkeit von den Voxeldimensionen bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem N-Dodecanphantom.

Voxeldimen- sionen	Gemittelt SNR	Minimum	Maximum	Varianz	Standardab- weichung
AP – 40 mm	294.0098	183.40	398.13	3670.7876	60.5870
FH – 40 mm	375.2182	289.15	432.86	963.0279	31.0327
RL – 40 mm	347.2899	263.08	498.01	1992.4998	44.6374

Bei Verwendung der Sequenz *in τ_m* erfolgte ebenfalls eine separate Justage für jeden Voxel. Die Signalstärke bleibt unabhängig von der gewählten Konfiguration ausreichend (Tab. 39). Das minimale gemittelte SNR beträgt 294.0098 für den Voxel mit Längsseite in anterior-posterior-Richtung.

4.3 Levene-Test – Auswertung

Die erhaltenen Ergebnisse wurden mittels eines Levene-Tests analysiert. Beide Sequenzen wurden unter der Verwendung des MA-Schemas sowohl im Isozentrum als auch mit den zuvor verwendeten Voxelparametern hinsichtlich ihrer Varianz verglichen. Die in den zugehörigen Boxplots gegebenen Parameter sind der Median (rote Linie), die Interquartilsdifferenz (blaue Kästen) sowie die zugehörigen Whiskers (schwarze Linien). Werte, die außerhalb der

Whiskers liegen werden als Ausreißer bezeichnet und sind als rote Kreuze aufgeführt.

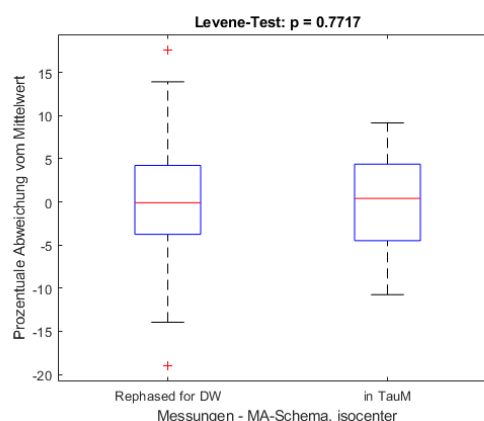


Abbildung 48:
Levene-Test, MA-Schema, Isozentrum

Ein Vergleich beider Sequenzstrukturen bei Wahl eines isotropen, im Isozentrum lokalisier-
ten Voxels zeigt keinen signifikanten Unter-
schied (Abb. 48). Der p-Wert beträgt 0.7717.
Dies deckt sich mit den **4.2.1** gemessenen, gerin-
gen Unterschieden zwischen den Sequenzstruk-
turen.

Werden hingegen die Messungen mit unter-
schiedlichen Voxeldimensionen und -lokalisatio-
nen verglichen, ist die Messstabilität und somit
die Varianzverteilung der Messungen teils hoch-
signifikant unterschiedlich (Abb. 49).

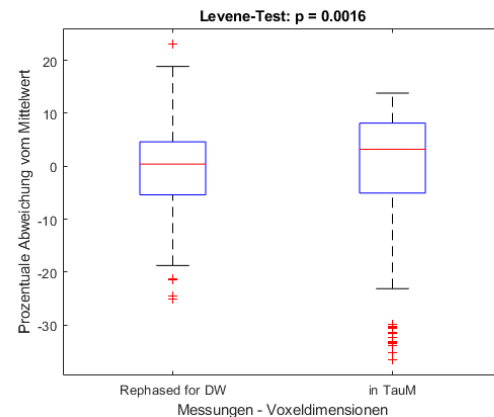


Abbildung 49:
Levene-Test, MA-Schema, Voxeldimensionen

Die Variation der Voxeldimensionen führt bei der Verwendung der Sequenzstruktur *in* τ_m zu mehreren Ausreißern mit niedriger Signalintensität. Der p-Wert beträgt hier $p = 0.0016$. Die Messung mit der Sequenzstruktur *Rephased for Diffusionweighting* weist somit eine signifikant geringere Verteilung der Messwerte und entsprechend auch Messtabilität auf.

Noch ausgeprägter ist der Unterschied der Varianzverteilung bei den durchgeführten Offcenter-Messungen (Abb. 50). Hier weist *Rephased for Diffusionweighting* mit einem p-Wert von

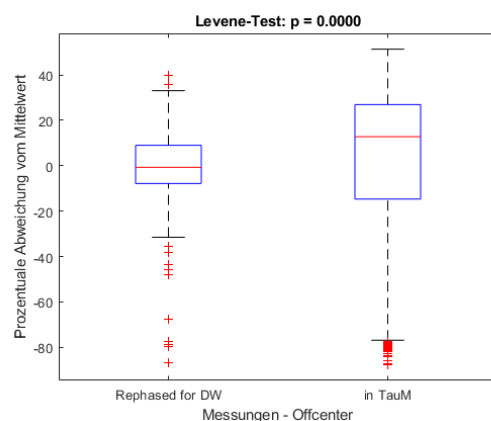


Abbildung 50:
Levene-Test, MA-Schema, Voxellokalisierung

$p = 4.4283 \times 10^{-32}$ eine hochsignifikant geringere Varianzverteilung auf als *in* τ_m . Unter Berücksichtigung der in **4.2.6** durchgeführten Messungen, welche eine ausgeprägte, ungewünschte Signalmodulation bei Verwendung der Sequenz *in* τ_m zeigten, war dies zu erwarten.

Insgesamt kann somit die Aussage getroffen werden, dass unter Ausnahme von Messungen im Isozentrum die Sequenzstruktur *in* τ_m in der aktuellen Form unbrauchbar für spektroskopische DDE-Experimente ist.

5 Diskussion

5.1 Studiendesign

Die durchgeführte Studie sollte den Nachweis erbringen, dass doppelt-diffusionsgewichtete spektroskopische Messungen an klinischen MRT-Systemen mit 3 T Feldstärke eine ausreichende Stabilität aufweisen, um *in vivo* Messungen zu ermöglichen. Im Gegensatz zu dem klinisch etablierten Single-Diffusion-Encoding (SDE) findet das Prinzip des Double-Diffusion-Encodings (DDE) heutzutage primär in der Forschung Anwendung. Bisherige Studien auf dem Gebiet haben Parameter etabliert und Rahmenbedingungen geschaffen, die für eine klinische Anwendung notwendig sind. Des Weiteren konnte bereits demonstriert werden, dass bildgebende EPI-Sequenzen an klinischen MRT-Systemen mit einer Feldstärke von 3 T in der Lage sind, die mikroskopische Anisotropie des ^1H -Signals im menschlichen Gehirn zuverlässig und reproduzierbar zu quantifizieren. Um spektroskopische Messungen durchzuführen, orientierten wir uns an in der Literatur bereits etablierten Sequenzen. Das hier gewählte Studiendesign basierte dabei auf einer Fortführung dieser bereits als valide gezeigten Experimente. So wurden zunächst Messungen der Echo-Planar-Bildgebung (EPI) durchgeführt, welche den von LAWRENZ genutzten Sequenzen entsprechen. Es sollte gezeigt werden, dass die etablierten Messungen der EPI an dem verwendeten System funktionieren und eine ausreichend hohe Stabilität aufweisen. Die schrittweise Anpassung der Sequenzen von EPI-Messungen zu einer funktionalen spektroskopischen Sequenz, diente der Validierung der Spektroskopie. Nachdem bereits bei den initial durchgeführten spektroskopischen Messungen deutliche Instabilitäten hinsichtlich der winkelabhängigen Signalmodulation feststellbar waren, wurden multiple Ansätze, dies weiter zu untersuchen verfolgt. So wurde die in 4.2 beschriebene Anpassung der Wasserunterdrückung vorgenommen und begonnen, eine Sequenz mit zwei refokussierenden HF-Pulsen zu evaluieren. Um einen möglichen negativen Effekt durch die zusätzlich notwendigen HF-Pulse und Spoilergradienten zu verhindern, wurde die Sequenz mit dem Spoilermodus *Rephased for Diffusionweighting* weiter untersucht und ein Vergleich der unterschiedlichen Spoilermodi sowohl für die Echoplanarbildgebung als auch die Spektroskopie durchgeführt. Der Vergleich zeitlicher Parameter der Pulssequenz diente der Untersuchung von möglichen Interaktionen sowie dem Nachweis einer parameterunabhängigen Zuverlässigkeit der Quantifizierung des DDE-Effektes. Anpassungen der geometrischen Parameter sind notwendig gewesen, um die Sequenzen für die Anwendung an Menschen weiter zu untersuchen. Es muss möglich sein, Anpassungen der Voxellokalisierung und Voxeldimensionen vorzunehmen, um die individuelle Anatomie möglicher Probanden und Patienten angemessen zu berücksichtigen.

5.2 MR-Messungen

Die Datenerhebung erfolgte an einem Magnetresonanztomographen der Firma Siemens (Magnetom Prisma, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). Mit einer Feldstärke von 3 T entspricht das MRT-System dem aktuellen klinischen Standard sowie dem Standard bereits durchgeführter DDE-EPI-Studien. Die verwendeten Sequenzen basieren auf dem Prinzip der Echo-Planar-Bildgebung sowie der Single-Voxel-Spektroskopie. In den durchgeführten Messungen wurden Unterschiede der Sequenzstrukturen und Diffusionsparameter hinsichtlich der Stabilität sowie des Signal-Rausch-Verhältnisses (SNR) untersucht. Dies ist insbesondere von Bedeutung, da die gemessene Signalstärke und somit das SNR abhängig von der vorhandenen Feldstärke, aber auch der Anzahl der Diffusionswichtungen, dem verwendeten b-Wert, den Diffusionseigenschaften der Probe, der gewählten Voxelgröße und der intrinsischen Signalmodulation der Sequenz ist. Es ist zu beachten, dass die Temperatur sowie eventuelle Diffusionsrestriktionen in der Probe die Diffusionseigenschaften und somit die Abnahme der Signalintensität durch diffusionsgewichtete Messungen beeinflussen können. Bei vorhandenen Diffusionsrestriktionen innerhalb der gemessenen Probe haben je nach Orientierung der Restriktionen auch die Richtungsvektoren der Diffusionsgradienten einen Einfluss auf die Signalstärke. Eine der grundlegenden Problematiken, die mit der Nutzung von diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen einhergeht, liegt in der notwendigen Abschwächung der Signalstärke durch die diffusionskodierenden Gradienten. So kommt es mit einer Zunahme des gewählten b-Werts zu einem Abfall des SNR. Um dennoch eine adäquate Signalstärke zu erhalten, sind entsprechende Anpassungen notwendig. Möglichkeiten hierfür bestehen in der Wahl niedrigerer b-Werte, der Anpassung der Voxeldimensionen oder einer Reduktion der TE. Während letztere jedoch in der Regel durch die Dauer der Sequenzbestandteile limitiert ist, muss der b-Wert so gewählt werden, dass der Diffusionseffekt noch adäquat quantifizierbar ist. Bei DDE-Experimenten wird dieser Signalabfall durch das zusätzliche diffusionskodierende Gradientenpaar weiter verstärkt, sodass auch hier Anpassungen notwendig sind. Aufgrund dieser multiplen Einflussmöglichkeiten ist eine möglichst große Stabilisierung des Signals anzustreben.

Eine Möglichkeit, die Stabilität der verwendeten Sequenz zu erhöhen, kann darin bestehen, zwischen Anregung und Echo zusätzliche Refokussierungspulse zu schalten. Dies führt bei geeigneter Wahl der Refokussierungszeitpunkte zu einer Invertierung der Magnetisierung und somit der inhärenten Kompensation dephasierender Effekte. So werden Signalalterationen aufgrund von lokalen Einflüssen wie Magnetfeldinhomogenitäten kompensiert. Auch der Einfluss möglicher Kreuzterme, also Interaktionen der Diffusionsgradienten mit den für die Signalauswertung notwendigen Messgradienten, kann dadurch minimiert werden. Da eine adäquate Bestimmung der

Diffusionseigenschaften nur möglich ist, wenn jeder Gradient exakt definiert ist, können Kreuzterme zu einer Abweichung führen, die bedacht werden müssen. Werden die Inversionspulse zwischen beiden Diffusionsgradienten einer Diffusionswichtung geschaltet, ist eine gleichpolige Ausrichtung der Diffusionsgradienten notwendig. Durch die zusätzlich notwendige Inversion des Signals zwischen beiden Gradienten werden mögliche Effekte von Kreuztermen kompensiert. Um für die spektroskopischen Messungen eine möglichst hohe Stabilität des Signals zu erreichen, wurde die Schaltung zusätzlicher Inversionspulse sowohl in der Echoplanarbildgebung als auch der Spektroskopie weiter untersucht. Dabei muss abgewogen werden, ob die Signalalterationen durch die zusätzlich notwendigen Spoilergradienten den positiven Effekt der Signalstabilisierung überwiegen. Über den Spoilermodus *Rephased for Diffusionweighting* wird versucht, mögliche Interaktionen zwischen den Gradienten zu minimieren.

5.2.1 Echoplanarbildgebung

Doppelt-Diffusionsgewichtete EPI-Messungen an menschlichen Probanden wurden bereits in mehreren Studien an 3 T Magnetresonanztomographen demonstriert. Dabei gelang es, Parameter zu erheben, die mit den mikroskopischen Diffusionseigenschaften des Gewebes korrelieren. Die verwendeten Diffusionswichtungen sind hier jedoch – bedingt durch die Hardwarelimitationen und ein zu niedriges SNR bei der Verwendung klinischer MRT-Systeme – mit einer Feldstärke von 3 T in aktuellen Publikationen häufig auf einen b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ pro Diffusionswichtung begrenzt. Da NAA im menschlichen Gehirn einen um Faktor 4 niedrigeren ADC besitzt, sind deutlich höhere b-Werte notwendig, um im Verlauf eine ähnliche winkelabhängige Signalmodulation durch den DDE-Effekt für NAA in der Spektroskopie zu erbringen (Guilfoyle, Suckow and Baslow, 2003). Aus diesem Grund wurden sämtliche Messungen in dieser Studie mit b-Werten von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ sowie $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ durchgeführt, um die Möglichkeit einer Erhebung des DDE-Effektes bei einem höheren b-Wert für NAA an einem klinischen MRT-System mit 3 T zu evaluieren. Die Wahl eines hohen b-Werts führte dazu, dass die EPI-Messungen im Wasserphantom ein zu niedriges SNR aufweisen, um eine Auswertung zu ermöglichen. Dies ist bedingt durch den hohen Diffusionskoeffizienten von Wasser, der zu einem starken Signalabfall durch die Diffusionsgradienten führt. Das N-Dodecanphantom weist bei einer Temperatur von 15°C einen um den Faktor 2,63 niedrigeren Diffusionskoeffizienten als das Wasserphantom auf (Holz, Heil and Sacco, 2000). Es entspricht hinsichtlich seiner Diffusionseigenschaften somit eher dem NAA. Folglich ist der Signalabfall durch die Diffusionswichtungen geringer, was das SNR der Messungen erhöht und somit die Auswertung der winkelabhängigen Signalmodulation bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ mittels EPI ermöglicht. Die durchgeführten Messungen sollen zeigen,

dass ein 3 T MRT-System die grundsätzlichen Voraussetzungen besitzt, um DDE-Messungen bei einem b-Wert, der für *in vivo* Messungen notwendig ist, durchzuführen.

5.2.2 Spektroskopie

Während die EPI bereits in vielen klinischen Messungen Anwendung findet, wird die MR-Spektroskopie aktuell primär in den Bereichen der Chemie und Physik genutzt, um Molekülstrukturen zu untersuchen. Spektroskopische Messungen im klinischen Setting befassen sich fast ausschließlich mit der Quantifizierung der verschiedenen Metabolite wie NAA oder Kreatinin, um Rückschlüsse auf den Stoffwechsel, die Gewebeintegrität und eventuelle Pathologien zu ziehen (Van Der Graaf, 2010). Da NAA als neuronaler Marker gilt, ermöglichen diffusionsgewichtete spektroskopische Messungen des NAA einen Rückschluss auf die Diffusionsanisotropie einer Komponente innerhalb der Nervenfasern und somit auf deren Integrität. Bisherige klinische Studien zu diffusionsgewichteten spektroskopischen Messungen befassen sich jedoch fast ausschließlich mit der Bestimmung von SDE-Parametern wie dem ADC für einzelne Metabolite wie NAA, Cholin, Phosphokreatinin und Kreatinin (Liu et al., 2011). Damit unterliegen Sie den Limitierungen, die mit SDE einhergehen. Anwendungen von DDE-Spektroskopie sind bisher limitiert auf Experimente an MRT-Systemen mit 7 T (Skinner et al., 2017; Lundell et al., 2021). Spektroskopische Messungen von Parametern, die mit der mikroskopischen Diffusionsanisotropie korrelieren, wurden bisher nicht an MRT-Systemen mit einer Feldstärke von 3 T durchgeführt. Aktuelle Studien haben gezeigt, dass an Geräten mit 7 T oder mehr die Bestimmung der mikroskopischen fraktionellen Anisotropie mittels DDE-Spektroskopie möglich ist (Lundell et al., 2021). Es konnte demonstriert werden, dass eine solche Sequenz bei einer Feldstärke von 7 T die Differenzierung der Diffusionseigenschaften verschiedener Metabolite ermöglicht. Auf Basis dieser Diffusionseigenschaften und mit dem Wissen, welche Metabolite Extra- und Intrazellulär vorkommen, kann eine getrennte Berechnung der mikroskopischen fraktionellen Anisotropie für den intra- und den extrazellulärraum erfolgen. Damit bietet die DDE-Spektroskopie eine neue Möglichkeit, die Integrität der zellulären Strukturen zu beurteilen (Lundell *et al.*, 2021) und stellt ein mögliches diagnostisches Werkzeug für neurodegenerative Erkrankungen und Tumorerkrankungen, aber auch Störungen des Extrazellulärraums dar. Die verwendeten Parameter der DDE-Spektroskopie von LUNDELL ET AL. nutzen die Vorteile eines Ultrahochfeld-MRTs. So können aufgrund des höheren Signal-Rausch-Verhältnisses eine längere Echozeit von $TE = 185 \text{ ms}$ und stärkere Diffusionsgradienten gewählt werden. Insgesamt wurden eine Diffusionsgradientendauer von $\delta = 124 \text{ ms}$ und ein b-Wert von $b = 7199 \text{ s mm}^{-2}$ verwendet (Lundell et al., 2021). Es ist zu beachten, dass Ultrahochfeld-MRT-Systeme mit einer Feldstärke von 7 T eine neue Entwicklung

der medizinischen Forschung darstellen, die im Vergleich zu den aktuellen Systemen mit 1.5 bzw. 3 T bisher nicht allgemein verfügbar sind. So gab es im Januar 2017 lediglich 80 Systeme weltweit (van der Zwaag et al., 2016). Die erste klinische Zulassung eines Ultrahochfeld-MRT-Systems erfolgte in den USA im Oktober 2017 (U.S. Food & Drug Administration, 2017). Insgesamt bieten die neuen Systeme ein deutlich höheres SNR und somit auch die Möglichkeit einer höheren räumlichen und spektralen Auflösung (van der Zwaag et al., 2016).

Um eine ausreichende Aussagekraft der Ergebnisse an einem 3 T System zu erreichen, ist ein hohes SNR der spektroskopischen Messungen notwendig. Eine Anpassung der Diffusionsgradienten ist hier nur beschränkt möglich, da der gewählte b-Wert ausreichen muss, um den DDE-Effekt nachzuweisen. Die Diffusionsparameter wie die Gradientendauer und -amplitude lassen sich entsprechend nur in begrenztem Maße verändern. Um dennoch ein gutes SNR zu erhalten, muss der Voxel ein adäquates Volumen umfassen. Ein Quader mit einer Kantenlänge von 2.5 cm bietet in den durchgeführten Messungen ein ausreichendes SNR für die Bestimmung des Natriumacetat-Peaks im Spektroskopiephantom. Mit einer molaren Masse von 82.034 g/mol ergibt sich für das Spektroskopiephantom eine Konzentration von etwa 100.26 Millimolar Natriumacetat. Die Konzentration von *N*-Acetylaspartat im menschlichen Gehirn beträgt laut einer Studie von GONEN etwa 10.63 Millimolar. Somit ist im menschlichen Gehirn eine geringere Signalintensität zu erwarten (Gonen et al., 1998; Inglese et al., 2008). Um dies zu kompensieren, müssen womöglich mehrere *in vivo* Messungen durchgeführt und anschließend gemittelt werden.

Die spektroskopischen Messungen wurden analog zur EPI mit den b-Werten $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ und $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ durchgeführt. Die Messungen mit niedrigem b-Wert dienen dabei der Validitätsprüfung der spektroskopischen Sequenzen und sollen überprüfen, ob es signifikante Unterschiede zwischen der Spektroskopie und der Echo-Planar-Bildgebung gibt. Neben den veränderten Messgradienten, die bei einer PRESS-Sequenz notwendig sind, wird bei spektroskopischen *in vivo*-Messungen in der Regel eine Unterdrückung des Wassersignals angewandt, da der Fokus auf der Analyse der Metabolite und deren chemischer Verschiebung liegt und diese durch das Wassersignal überlagert werden können. Entsprechend wurden sämtliche spektroskopischen Messungen mit einer Wasserunterdrückung durchgeführt, um mögliche Interaktionen zu evaluieren.

5.3 Interpretation der Ergebnisse

5.3.1 Echoplanarbildgebung

Die Echoplanar-Bildgebung wurde bereits in mehreren Studien evaluiert und hat sich bei der Bestimmung von Parametern der mikroskopischen Anisotropie auf 3 T MRT-Systemen als zweckmäßig erwiesen. SNR-bedingt sind diese Messungen häufig beschränkt auf niedrige b-Werte. Die durchgeführten Messungen bestätigen dies. Eine Auswertung bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ führt bei einer Voxelgröße von 4.0 mm^3 zu einem starken Signalabfall, welcher eine Auswertung der EPI-Messungen am Wasserphantom aufgrund eines zu niedrigen SNR unmöglich macht.

Der initiale Vergleich der Sequenzstrukturen diente der Evaluation der von uns neu entworfenen Sequenzstruktur *Rephased for Diffusionweighting*, der Validierung der bereits in der Literatur als funktional gezeigten Sequenz in τ_m sowie einer Untersuchung von Einflüssen des Spoiler-setups auf die Signalmodulation. Die EPI-Sequenz mit der niedrigsten Signalmodulation im Wasserphantom besaß nur einen Refokussierungspuls in τ_m . Dies deckt sich mit den Ergebnissen, die von LAWRENZ ET AL. berichtet wurden. Interessant ist die Beurteilung der Sequenzstrukturen mit mehreren Refokussierungspulsen – hier zeigen sich deutliche Unterschiede. Während LAWRENZ ET AL. eine Sequenz mit angepassten Spoilergradienten verwenden, um Signalalterationen zu unterbinden, wird bei den hier durchgeführten Messungen mit dem Spoilermodus *Rephased for Diffusionweighting* lediglich ein Spoiler entlang der Richtung des HF-Pulses geschaltet. Die restliche Spoilerwirkung wird durch eine Reduktion der Amplitude des ersten diffusionskodierenden Gradientenpaares erreicht. Auf diese Weise sollen mögliche Interaktionen zwischen Spoiler-, Mess- und Diffusionsgradienten reduziert werden, während das Signal ausreichend dephasiert wird. Eine exakte Berechnung der Diffusionsparameter bleibt bei Kenntnis des exakten b-Werts weiterhin möglich. Der Vergleich zwischen Spoilergradienten und dem Fehlen von Spoilergradienten wurde durchgeführt, um festzustellen, ob es Wechselwirkungen zwischen ihnen gibt und ob fehlende Spoilergradienten die Signalmodulation beeinflussen. Hier ist zu erkennen, dass insbesondere bei deaktivierten Spoilergradienten eine deutliche relative Signalerhöhung bei parallel geschalteten Diffusionswichtungen vorliegt. Eine wahrscheinliche Ursache kann die fehlende Unterdrückung von Kohärenzpfaden und somit die Entstehung eines stimulierten Echos bei der Verwendung mehrerer Refokussierungspulse sein (siehe Abb. 46). In MRT-Messungen mit mehreren Refokussierungspulsen können zusätzlich zu dem gewünschten Echo auch unerwünschte Echos und Signale entstehen. Diese können zu einer konstruktiven oder auch destruktiven Überlagerung des gewünschten Signals führen und somit das Messergebnis beeinflussen. Durch geeignete Spoilergradienten kann die Entstehung zusätzlicher Echos unterdrückt werden. Hier

muss jedoch bedacht werden, dass zusätzliche Gradienten die Entstehung von Kreuztermen bedingen, welche wiederum die Signalintensität beeinflussen können. Diese Problematik tritt aufgrund des zusätzlichen Refokussierungspulses sowie den fehlenden Spoilergradienten auch bei der Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* auf. Um eine ausreichende Dephasierung zur Unterbindung eines möglichen stimulierten Echos zu erreichen, erfolgt hier die Reduktion des b -Werts der ersten Diffusionswichtung. Lediglich der Pfad, welcher symmetrisch um die Refokussierungspulse ausgerichtet wird erfährt eine komplette Rephasierung durch die Diffusionswichtungen. Mögliche Kohärenzpfade werden durch die Differenz der Gradientenamplitude unterdrückt. Da auf diese Weise auch keine Spoilergradienten angewandt werden, kann es auch nicht zu der Entstehung von spoilerbedingten Kreuztermen kommen (Burstein, 1996).

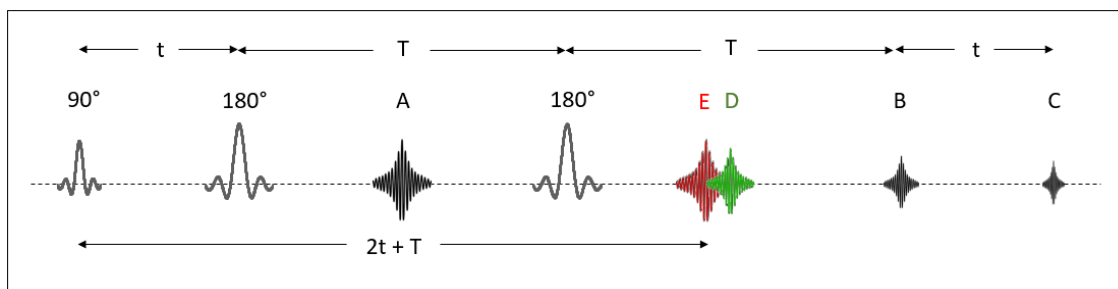


Abbildung 51: 3 HF-Pulse mit 3 Spin-Echos (A, B, C), einem sekundären Spin-Echo (D) und einem stimulierten Echo (E). Bei dem sekundären Spin-Echo (D) handelt es sich um das messrelevante Signal. Dieses kann durch das stimulierte Echo (E) beeinflusst werden.

Jeder Hochfrequenzpuls induziert ein zugehöriges Spin-Echo (Abb. 51: A, B, C). Erfolgt nach einem Spin-Echo erneut ein HF-Puls, kommt es zu einer Rephasierung und folglich zu einem sekundären Spin-Echo (Abb. 51: D). Dabei handelt es sich bei dem sekundären Spin-Echo um das für die Messung gewünschte Signal. Bei einem stimulierten Echo werden die initial angeregten Spins durch einen der HF-Pulse in die vertikale Ebene gekippt. In dieser behalten die Spins ihre Ausrichtung zueinander. Ein weiterer HF-Puls kann die Magnetisierung anschließend wieder in die transversale Ebene drehen, wo es dann zu einer Rephasierung kommt. Diese führt schließlich zu dem stimulierten Echo (Abb. 51: E), welches mit dem sekundären Spin-Echo (Abb. 51: D) interagieren kann. Da die Sequenzstruktur in τ_m aktivierte Spoilergradienten beinhaltet, kann kein stimuliertes Echo auftreten. Bei *Rephased for Diffusionweighting* erfolgt durch die Reduktion der Amplitude des ersten diffusionskodierenden Gradientenpaares eine ausreichende Dephasierung, um diesen Pfad zu unterbinden. Bei Verzicht auf Spoilergradienten kommt es zu einem stimulierten Echo. Dieses wird bei DDE-Messungen durch die Hinzunahme des zweiten, nicht parallel ausgerichteten Gradientenvektors unterbunden, weshalb dieser Effekt lediglich bei parallelen Gradienten zu beobachten ist. Auf diesem Effekt kann auch die zu beobachtende Signal-

modulation in dem *N*-Dodecanphantom mit Maxima bei parallelen und Minima bei antiparallelen Diffusionswichtungen beruhen. Dass dieser Effekt in dem Spektroskopiephantom nicht zur Darstellung kommt, liegt am ehesten an dem – im Vergleich zu dem *N*-Dodecan – erhöhten Diffusionskoeffizienten, welcher bei Bewegung der Spins zu einer durch die Diffusionsgradienten bedingten Dephasierung führt. Bei aktivierten Spoilergradienten ist dieser Effekt in schwächerer Ausprägung ebenfalls zu beobachten. Eine mögliche Ursache hierfür ist eine geringe Amplitude der Spoilergradienten. Auch die Ausrichtung der Spoilergradienten sorgt womöglich für eine inadäquate Suppression des stimulierten Echos. Ghosting-Effekte, wie Sie bei EPI-Bildern auftreten können, wurden durch manuelle Bildüberprüfung ausgeschlossen.

Werden diese Ergebnisse mit den identischen Messungen im *N*-Dodecanphantom verglichen, fällt auf, dass diese ausgeprägte Signalmodulation (unabhängig von der gewählten Sequenz) im *N*-Dodecanphantom nicht vorhanden ist. Da ein identischer Sequenzaufbau vorliegt, müssen die Gründe hierfür in den Eigenschaften des Phantoms liegen. Wie bereits zuvor beschrieben, weist *N*-Dodecan eine höhere Viskosität als Wasser auf. Es konnte gezeigt werden, dass mit steigender Viskosität die Relaxationszeiten T_1 und T_2 abnehmen (Kim, 2008). Dies kann die Entstehung eines stimulierten Echos beeinflussen und führt womöglich dazu, dass sich keine signifikanten Unterschiede der Sequenzstrukturen in dem *N*-Dodecanphantom bei insgesamt äußerst niedrigen relativen Signalintensitäten zeigen. Letzteres liegt zudem an der erhöhten Viskosität, die die geringere Signalabschwächung durch die Diffusionsgradienten bewirkt und somit das gemessene SNR bei den Messungen des *N*-Dodecanphantoms erhöht. Diese SNR-Erhöhung ermöglicht es zudem, EPI-Messungen bei einem b -Wert von 2500 s mm^{-2} durchzuführen.

Die Erhöhung der Gradientenstärke auf $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ führt erwartungsgemäß zu einem deutlichen Abfall des SNR. Es zeigte sich ein geringgradiger Vorteil der Sequenz *Rephased for Diffusionweighting*. Durch die Reduktion der Amplitude des ersten diffusionskodierenden Gradientenpaares um 25% ist das SNR bei Verwendung dieser Sequenzstruktur höher. Bei den in **4.2.1** durchgeführten Messungen kann so ein um etwa 15.91 % höheres SNR bei einer Reduktion des b -Wertes um insgesamt 12.5 % erreicht werden. In Bezug auf die Signalmodulation konnten keine sequenzspezifischen Unterschiede nachgewiesen werden. Der Vergleich der Sequenzstrukturen in τ_m und *Rephased for Diffusionweighting* diente der Validierung unseres Systems sowie der grundlegenden Überprüfung der neu entworfenen Sequenzstruktur. Bei vergleichbaren Ergebnissen hinsichtlich der Signalmodulation beider Sequenzen in dem initialen Vergleich sowie einem Vorteil der Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* hinsichtlich des SNRs erfolgte die detaillierte Analyse der Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* in der Echoplanarbildgebung. Dies sollte die Funktionalität der Sequenz bei unterschiedlichen Diffusionsparametern

evaluieren, bevor die Sequenzstruktur in eine DDE-PRESS-Sequenz für spektroskopische Messungen eingebunden wird. Auf eine detaillierte Untersuchung der Sequenz *in τ_m* wurde verzichtet, da diese nicht mit der, für die Spektroskopie notwendigen PRESS-Anregung kompatibel ist und lediglich eine angepasste Sequenz mit zusätzlichem Refokussierungspuls vor der Diffusionswichtung für eine grobe Einordnung mit der finalen *Rephased for Diffusionweighting*-Sequenz verglichen wurde. Die Sequenzen mit zwei refokussierenden HF-Pulsen und eingeschaltetem beziehungsweise deaktiviertem Spoiler wurden für die detaillierte Evaluation verworfen, da diese eine weitaus höhere Abweichung der relativen Signalintensität bei niedrigem b -Wert aufwiesen.

In der folgenden Evaluation der Diffusionsparameter zeigte die Sequenzstruktur *Rephased for Diffusionweighting* durchgehend niedrige Abweichungen der relativen Signalintensität. Ein signifikanter Einfluss der Gradientendauer, der Separationszeit sowie der Mischzeit auf die Signalmodulation konnte weder bei einem b -Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ im Wasserphantom noch bei $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ im *N*-Dodecanphantom nachgewiesen werden. Die Signal-Rausch-Verhältnisse dieser Messungen waren bei einer Voxelgröße von 4 mm^3 und $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ durchgehend auf einem stabilen Niveau. Innerhalb der einzelnen Messreihen konnte ein geringgradiger Abfall des SNR bei kürzeren Diffusionsparametern festgestellt werden. SNR-Unterschiede zwischen verschiedenen Messreihen beruhen auf dem separat durchgeführten Shimprotokoll, welches vor jeder Messreihe angewandt wurde. Die Sequenz präsentierte sich somit unabhängig von den gewählten Diffusionsparametern in der Echoplanarbildgebung.

5.3.2 Spektroskopie

Bei den durchgeführten spektroskopischen Messungen erfolgte zunächst ein Vergleich der bereits aus der EPI (siehe Abschnitt 4.1.1) bekannten Sequenzstrukturen. Dies diente der Validierung sowie der Adressierung möglicher Komplikationen bei der Implementation der DDE-Sequenz in die PRESS-Sequenz. Bei den spektroskopischen Sequenzen mit aktiviertem bzw. deaktiviertem Spoilergradienten konnte bei $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ im Gegensatz zu den EPI-Messungen kein Maximum bei parallelen Diffusionsgradientenvektoren festgestellt werden. Da sich die Sequenzen in dem gewählten Anregungsmuster unterscheiden liegt dies womöglich an der genutzten PRESS-Anregung, welche konkretere Refokussierungspulse nutzt. Weiterhin fällt auf, dass insbesondere die Sequenz mit aktiviertem Spoiler eine deutlich höhere Varianz der Messwerte und somit einen größeren Fehler aufweist. Die geringsten Abweichungen vom Mittelwert wurden auch hier bei den Sequenzen *in τ_m* und *Rephased for Diffusionweighting* gemessen. Verglichen mit den Ergebnissen aus der Echoplanarbildgebung fällt auf, dass die gemessene Abweichung

vom Mittelwert in den spektroskopischen Messungen bei den Sequenzen *Rephased for Diffusionweighting* und in τ_m höher liegt. Maxima bei parallelen Diffusionsgradienten, wie sie bei aktiviertem und deaktiviertem Spoiler zu beobachten waren, treten in der Spektroskopie nicht auf. Auch dies mag durch die gewählten Hochfrequenzpulse und somit präziseren Kippwinkelbeträge zustande kommen. Ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der zu beobachtenden Signalmodulation konnte für keine der beiden Sequenzstrukturen nachgewiesen werden. Bei einem Vergleich der Signal-Rausch-Verhältnisse zeigte sich im Spektroskopiephantom hingegen ein Vorteil der Sequenz in τ_m .

In Bezug auf den Vergleich der Diffusionsparameter der spektroskopischen Messungen ist zu beachten, dass bei der Notwendigkeit hoher b-Werte und somit längerer Diffusionsgradienten eine Variation der Diffusionsparameter an klinischen MRT-Systemen leider nur begrenzt möglich ist, ohne die Echozeit zu verlängern und somit das Signal weiter abzuschwächen. Zwar ist der Diffusionskoeffizient von *N*-Acetylaspartat höher als von *N*-Dodecan (siehe 5.2.1) – was zu einer geringeren Signalabschwächung durch die diffusionskodierenden Gradienten führt – dennoch wäre dies aufgrund der *in vivo* niedrigeren NAA-Konzentration (siehe 5.2.2) nicht wünschenswert, weswegen auf eine Verlängerung der TE verzichtet wurde.

Im Anschluss erfolgte ein Vergleich des Einflusses der Diffusionsgradientendauer δ auf die Signalmodulation für die Sequenzen *Rephased for Diffusionweighting* und in τ_m . Der initiale Vergleich wurde bei $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ durchgeführt. Aufgrund der zeitlichen Limitationen, welche mit der Implementation der DDE-Sequenz in die PRESS-Sequenz einhergehen, ist nur eine geringe Variation der Gradientendauer möglich. Während MITRA in der von ihm durchgeführten Analyse des DDE-Effektes mit unendlich kurzen Gradientenpulsen rechnet, wurde in den von LAWRENZ durchgeführten Studien eine Diffusionsgradientendauer δ von 22 ms pro Gradientenpaar in der Echoplanarbildgebung als funktional in der Bestimmung des MA-Index präsentiert. Eine möglichst kurze Diffusionsgradientendauer ist wünschenswert, da mehr Flexibilität bei der Wahl weiterer Diffusionsparameter gegeben ist. Weiterhin entsprechen kurze Gradienten der theoretischen Grundlage von MITRA – eine Abweichung hiervon kann das Signalverhalten beeinflussen. Da es sich bei den Phantomen um Proben mit isotroper Diffusion handelt, dient der Vergleich der Diffusionsgradientendauer primär der Identifikation von Interaktionen zwischen Diffusions-, Mess- und Spoilergradienten. So können unterschiedlich konfigurierte Gradienten in der Theorie auch variable Wirbelströme bedingen. Bei den in unseren Messungen gegebenen Limitationen konnte jedoch kein Vorteil von längeren oder kürzeren Gradientenpulsen hinsichtlich der Signalstabilität nachgewiesen werden, sodass dieser Effekt in einer Probe mit isotroper Diffusion nicht relevant zu sein scheint. Die erhöhte Signalabweichung, die bei einem b-Wert von

$b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ im *N*-Dodecanphantom beobachtet werden kann, ist am ehesten bedingt durch das zu niedrige SNR.

Der Evaluation des Einflusses unterschiedlicher Mischzeiten auf die Signalmodulation kommt, verglichen mit der Separationszeit und der Diffusionsgradientendauer, eine besondere Bedeutung zu. Dies beruht auf der Tatsache, dass DDE-Experimente grundsätzlich in Sequenzen mit langer oder kurzer Mischzeit eingeteilt werden können (siehe Abschnitt **2.3.8**). Bei Wahl langer Mischzeiten können bei zugrundeliegender Exzentrizität der Probe Maxima mit parallelen/antiparallelen und Minima mit orthogonalen Diffusionswichtungen gemessen werden. Bei einer Mischzeit von $\tau_m = 0 \text{ ms}$ hingegen korreliert das Messergebnis mit der Größe zugrundeliegender Poren. Da die von uns durchgeführten Experimente dem Nachweis von Exzentrizität dienen sollen, ist eine möglichst lange Mischzeit τ_m anzustreben. Die durchgeführten spektroskopischen Messungen zeigten unabhängig von der gewählten Sequenzstruktur bei $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ in dem Spektroskopiephantom nur vereinzelt signifikante Abweichungen vom Mittelwert. Während die Varianz der einzelnen Messwerte bei der Sequenz *in* τ_m gering ist, konnte mit *Rephased for Diffusionweighting* bei Mittelung der parallelen/antiparallelen und orthogonalen Gradientenkombinationen eine noch geringere Abweichung vom Mittelwert gemessen werden. Bei einer Erhöhung des b -Werts auf $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ sind in dem *N*-Dodecanphantom bei beiden Sequenzstrukturen deutliche Abweichungen zu beobachten. Dabei sind die Ergebnisse beider Sequenzen mit Minima bei antiparallelen und Maxima bei parallelen Diffusionswichtungen ähnlich konfiguriert. Diese Konfiguration führt bei einer Mittelung der orthogonalen und parallelen/antiparallelen Messungen zu einer insgesamt niedrigeren Abweichung bei beiden Sequenzen. Im direkten Vergleich ist diese Abweichung bei *Rephased for Diffusionweighting* wesentlich niedriger ausgeprägt. Ein Trend in Abhängigkeit der Mischzeit ist sowohl bei *Rephased for Diffusionweighting* als auch bei *in* τ_m nicht nachweisbar. In Bezug auf das SNR ist lediglich bei *Rephased for Diffusionweighting* ein Trend zu beobachten. Hier kommt es bei kürzeren Mischzeiten zu einem Abfall des SNR.

Eine Betrachtung des Einflusses der Separationszeit auf die Signalmodulation ist insbesondere für die Sequenzstruktur *Rephased for Diffusionweighting* von Relevanz, da diese die HF-Pulse sowie die dazugehörigen Spoilergradienten beinhalten und somit mögliche Interaktionen auftreten könnten. Während sich bei den EPI-Messungen unabhängig von der verwendeten Separationszeit kein Trend hinsichtlich der Signalvariation erkennen lässt, kann bei den spektroskopischen Messungen eine geringe Zunahme der winkelabhängigen Signalmodulation bei kürzeren Separationszeiten erkannt werden. Ein Einfluss auf die Signalvariation bei nach orthogonal und parallel/antiparallel gemittelten Werten gibt es unabhängig von der gewählten Separationszeit

jedoch nicht. Somit ist die Quantifizierung des DDE-Effekts unabhängig von der gewählten Separationszeit. Eine Analyse des SNR dieser Messungen zeigt, dass insbesondere bei den maximal und minimal möglichen Separationszeiten niedrigere SNR-Werte gemessen werden können. Dieser Effekt ist bei hohem b -Wert ausgeprägter.

Die deutlichsten Unterschiede zwischen den Sequenzstrukturen sind bei dem Vergleich unterschiedlicher Richtungsschemata zu beobachten. Während die Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* unabhängig des Richtungsschemas eine ähnliche Konfiguration der Signalmodulation mit den bereits aus den vorherigen Messreihen bekannten Maxima und Minima aufweist, zeigen sich bei der Sequenz *in τ_m* signifikante Unterschiede. So kann bei *Rephased for Diffusionweighting* nach Mittelung orthogonaler und paralleler/antiparalleler Kombinationen kein signifikanter Unterschied zwischen den Richtungsschemata nachgewiesen werden. Bei *in τ_m* fallen hier deutliche Unterschiede auf. Das zuvor für die Evaluation der Diffusionsparameter gewählte Schema „Phase-Read“ weist im Vergleich mit den anderen Richtungsschemata deutlich niedrigere Abweichungen vom Mittelwert auf. Die Wahl jedes der anderen Schemata führt zu extremen Abweichungen vom Mittelwert. Dabei kommt es in dem isotropen Phantom zu der Ausbildung von Maxima bei parallelen/antiparallelen und Minima bei orthogonalen Gradientenkombinationen. Dies entspricht der Konfiguration, die bei einer Exzentrizität der Probe zu erwarten wäre, und erschwert somit eine Messung und die Quantifizierung der mikroskopischen Anisotropie mittels der Sequenz *in τ_m* oder macht sie sogar unmöglich. Es fällt auf, dass diese Abweichung nur bei Richtungsschemata mit Beteiligung der Z-Achse des MRT auftritt. Mögliche Ursachen hierfür liegen in einer Interaktion mit der Schichtselektion oder Feldinhomogenitäten entlang der Z-Achse des Systems. Insgesamt wird diese Problematik bei einer isotropen Betrachtung wieder ausgeglichen. Zudem haben diese Beobachtungen keinen Einfluss auf die gemessenen SNRs, die sich unabhängig von der Sequenzstruktur und dem gewählten Richtungsschema auf einem ähnlichen Niveau befinden.

Bei dem Vergleich der Offcenter-Messungen können ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen den Sequenzstrukturen festgestellt werden. Auch hier zeigt sich die aus dem Vergleich der Richtungsschemata bekannte W-förmige Konfiguration bei Verwendung der Sequenzstruktur *in τ_m* . Es fällt auf, dass auch hier insbesondere die Messungen mit einem Verschiebung entlang der Z-Achse des MRT betroffen sind (siehe Abb. 40; $H + 25 \text{ mm}$ | $H - 25 \text{ mm}$). Dass auch die anderen Voxel betroffen sind liegt, am ehesten an der Verwendung des MA-Richtungsschemas, welches bereits in 4.2.5 diese Konfiguration gezeigt hat. Die Sequenzstruktur *Rephased for Diffusionweighting* hingegen weist keine signifikante Abweichung vom Mittelwert auf. Bei Wahl eines posterior gelegenen Voxels (siehe Abb. 39; $A - 25 \text{ mm}$) kann eine höhere Varianz der Messwerte gemessen werden. Die Abweichung vom Mittelwert ist jedoch auch hier nicht signifikant gewesen, sodass

am ehesten von einem schlechten Shim auszugehen ist, der die höhere Varianz der Messwerte bedingt.

Ähnliche Ergebnisse konnten auch bei Variation der Voxeldimensionen festgestellt werden. Während die Sequenzstruktur *Rephased for Diffusionweighting* keine signifikante Abweichung aufweist, kann bei τ_m eine deutliche Signalmodulation bei allen verglichenen Voxeldimensionen nachgewiesen werden. Erneut fällt auf, dass insbesondere die Messung mit Beteiligung der Z-Achse betroffen ist.

Eine Besonderheit, die alle spektroskopischen Messungen mit der Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* betrifft, ist die U-Förmige Signalvariation, die in Abhängigkeit von dem Winkel zwischen den Diffusionsgradientenpaaren gemessen werden kann. So kommt es bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ in dem Spektroskopiephantom immer zu einem Maximum bei antiparallelen Diffusionsvektoren und einem Minimum bei parallelen Diffusionsvektoren. Dieser Effekt beruht womöglich auf der bereits angesprochenen Abweichung von MITRAS Berechnungen. So ist eine – wie in der Theorie notwendig – unendlich kurze Gradientendauer nicht umsetzbar. Dies führt dazu, dass es während der Gradientendauer zu einer Akkumulation von Phase in den Spins der Probe kommt. Dieser Effekt wird innerhalb eines Diffusionsgradientenpaares durch den refokussierenden HF-Puls kompensiert, sodass insbesondere der relative Winkel zwischen beiden Diffusionsrichtungen relevant ist. Es wäre denkbar, dass diese Phasenakkumulation zu einem konstruktiven Effekt führt, welcher zu einer höheren Signalstärke bei antiparallelen Gradientenvektoren führt. Dies ist womöglich durch kleine, gerichtete Bewegungen in dem Phantom zu erklären, welche zu einer diffusionsbedingten Signalabschwächung durch die Gradienten führen. Betrachtet man isoliert die Teilchenbewegungen zwischen den beiden refokussierenden HF-Pulsen kann vermutet werden, dass diese bei antiparalleler Ausrichtung kompensiert werden. Dies führt folglich zu einem stärkeren Signal und somit einem messbaren Maximum bei antiparallelen Gradientenvektoren. Bei erhöhtem b-Wert ist die zu beobachtende Signalmodulation invertiert: Es kommt zu Minima bei antiparallelen Diffusionsvektoren und zu Maxima bei parallelen Diffusionsvektoren. Womöglich ist die Gradientenstärke und die damit einhergehende Phasenakkumulation so hoch, dass antiparallele Gradientenpaare zu einem destruktiven Effekt führen und die Signalstärke bei den entsprechenden Kombinationen in Relation zu dem Mittelwert absinkt. Insgesamt sind diese Effekte bei einem isotropen Experiment hinsichtlich der Bestimmung des DDE-Effektes nicht relevant, da sie über die verschiedenen Winkelkombinationen ausgeglichen werden.

5.3.3 Levene-Test

Die Ergebnisse des Levene-Tests zeigen ebenfalls die Schwächen der Sequenz *in τ_m* . Während die Messtabilität der im Isozentrum durchgeführten Messungen keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Sequenzstrukturen aufzeigte, kommt es bei Variation von Voxellokalisierung und -dimension zu ausgeprägten, statistisch höchst signifikanten Instabilitäten bei Nutzung der Sequenzstruktur *in τ_m* . Diese Instabilitäten machen eine Quantifizierung des DDE-Effektes unmöglich. Dabei fällt insbesondere auf, dass es bei der Sequenz *in τ_m* zu multiplen Ausreißern mit niedrigen Signalintensitäten kommt.

5.4 Limitationen

In dieser Studie wurden DDE-Messungen an einem 3 T MRT-System mit unterschiedlichen Phantomen durchgeführt, um die Stabilität des Systems für *in vivo* DDE-Messungen zu demonstrieren und eine Sequenz zu präsentieren, die solche Messungen ermöglicht. Dabei wurden alle Messungen an einem Siemens Magnetom Prisma mit einer Feldstärke von 3 T durchgeführt. Entsprechend können die Ergebnisse systemspezifische Besonderheiten beinhalten, die an anderen MRT-Systemen nicht zu beobachten sind. Insbesondere eine Anwendung an Systemen mit einer Feldstärke von 1.5 T ist nicht erfolgt.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse ist zu beachten, dass Phantommessungen eine Stabilität und Genauigkeit ermöglichen, die bei *in vivo* Messungen nicht erreicht werden können. So ist – bedingt durch die individuelle Anatomie möglicher Probanden und Patienten – insbesondere von einem komplexeren Shim-Prozess auszugehen. Dies kann mit einem Abfall des Signal-Rausch-Verhältnisses einhergehen und somit die Quantifizierung des DDE-Effektes erschweren. Weiterhin kann es bei *in vivo* Messungen zu Artefakten durch die Bewegung von Probanden kommen, was die Signalintensitäten einzelner Messungen beeinflussen kann. Zudem können die einzigartigen Eigenschaften von lebendem Gewebe, wie zum Beispiel Veränderungen des Blutflusses und der Temperatur, nicht durch die Verwendung von Phantomen erfasst werden und entsprechend in unseren Messungen nicht adressiert werden.

Eine Problematik, die mit diesem Studiendesign einhergeht, ist, dass lediglich die Stabilität der Messungen optimiert wurde und kein Nachweis mikroskopischer Anisotropie erbracht wurde. Probleme, die bei der Quantifizierung des Effektes *in vivo* auftreten, können mit dem gewählten Studiendesign nicht erkannt werden. Hierzu zählen beispielsweise die Anpassung der Messungen an die Individuelle Anatomie des Probanden, erhöhte Feldinhomogenitäten bei Probandenmessungen sowie die veränderte Stoffzusammensetzung im menschlichen Probanden.

Ebenfalls zu erwähnen sind eine Reihe an anwendungsspezifischen Limitationen für die *in vivo* Bildgebung. So wurden bei dieser Studie spektroskopische Messungen mit einer Voxelgröße von 15.625 mm^3 durchgeführt. Dies entspricht bei isometrischen Voxel einer Kantenlänge von 2.5 cm. Eine solche Kantenlänge kann die Detektion kleinerer Läsionen einschränken. Die Wahl kleinerer Voxel ginge wiederum mit einer Reduktion des Signal-Rausch-Verhältnisses einher.

Bei dem Vergleich der beiden Sequenzstrukturen in τ_m muss bedacht werden, dass die Sequenz *Rephased for Diffusionweighting* durch die Reduktion der Amplitude des ersten Diffusionskodierenden Gradientenpaares einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des zu erwartenden Signal-Rausch-Verhältnisses hat. Die zu erwartende und zu beobachtende Signalmodulation ist bei einem isotropen Experiment hiervon allerdings unabhängig.

6 Zusammenfassung | Summary

Die durchgeführte Studie zeigt, dass doppelt diffusionsgewichtete spektroskopische Messungen an klinischen MRT-Systemen mit einer Feldstärke von 3 T grundsätzlich durchführbar sind. Solche Messungen stellen ein mögliches, nicht-invasives Werkzeug zur Bestimmung der Gewebeintegrität dar. Mit *Rephased for Diffusionweighting* präsentieren wir eine neue Sequenzstruktur, die sich in unseren Messungen unabhängig von den gewählten Diffusionsparametern, dem gewählten Richtungsschema sowie der Lokalisation und Konfiguration des gemessenen Voxels präsentiert. Die zu beobachtenden Schwankungen befinden sich nach Mittelung der für die Berechnung von Parametern der mikroskopischen Anisotropie wichtigen Vektorkombinationen unter Berücksichtigung des berechneten Fehlers innerhalb der theoretisch zu erwartenden Werte. Bei der Anwendung dieser Sequenz sind gesonderte Einstellungen der Wasserunterdrückung zu berücksichtigen, um die Stabilität der Messungen über einen längeren Zeitraum zu gewährleisten. Dies ist insbesondere für *in vivo* Messungen wichtig, bei denen im Falle eines schlechten Shims und bei bekannt niedrigeren NAA-Konzentrationen viele Mittelungen notwendig sind, um eine adäquat zu quantifizierende Signalstärke zu erhalten.

The study we conducted shows that double-diffusionencoded spectroscopic measurements are feasible on a clinical MRI system with a field strength of 3 Tesla. Those measurements represent a non invasive tool to determine tissue integrity. With *Rephased for Diffusionweighting* we present a new MRI-sequence that proves to be independent of the chosen diffusion parameters, the directional scheme as well as the localisation and configuration of the measured voxel. After averaging the vector combinations important for the calculation of microscopic anisotropy parameters and taking into account the calculated error, the observed fluctuations are within the theoretically expected values. When using this sequence, special settings for water suppression are necessary in order to ensure the stability of the measurements over a longer period of time. This is particularly important for *in vivo* measurements where, in the case of a poor shim and known low NAA concentrations, many averages are necessary to obtain a signal strength that can be adequately quantified.

7 Literaturverzeichnis

Atkins, P.W. and de Paula, J. (2019) 'Kurzlehrbuch Physikalische Chemie : Für Natur- und Ingenieurwissenschaftliche Studiengänge'.

Basser, P.J. and Jones, D.K. (2002) 'Diffusion-tensor MRI: Theory, experimental design and data analysis - A technical review', *NMR in Biomedicine*, 15(7–8), pp. 456–467. Available at: <https://doi.org/10.1002/nbm.783>.

Basser, P.J., Mattiello, J. and LeBihan, D. (1994) 'Estimation of the Effective Self-Diffusion Tensor from the NMR Spin Echo', *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, pp. 247–254.

Basser, P.J. and Pierpaoli, C. (1996) 'Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. 1996.', *Journal of magnetic resonance (San Diego, Calif. : 1997)*, 213(2), pp. 560–570. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2011.09.022>.

Beaulieu, C. (2002) 'The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - A technical review', *NMR in Biomedicine*, 15(7–8), pp. 435–455. Available at: <https://doi.org/10.1002/nbm.782>.

Beaulieu, C. and Allen, P.S. (1994a) 'Anisotropic Water Diffusion in Nerves', *Applied Sciences*, 31, pp. 394–400.

Beaulieu, C. and Allen, P.S. (1994b) 'Water diffusion in the giant axon of the squid: Implications for diffusion-weighted MRI of the nervous system', *Magnetic Resonance in Medicine*, 32(5), pp. 579–583. Available at: <https://doi.org/10.1002/mrm.1910320506>.

Beaulieu, C. and Allen, P.S. (1999) 'An in Vivo Evaluation of the Effects of Local Magnetic Susceptibility-Induced Gradients on Water Diffusion Measurements in Human Brain', *Journal of Magnetic Resonance*, 141(1), pp. 52–61. Available at: <https://doi.org/10.1006/jmre.1999.1872>.

Berg, H.C. (1984) 'Chapter 1. Diffusion: Microscopic Theory', in *Random Walks in Biology*. Princeton University Press, pp. 5–16. Available at: <https://doi.org/10.1515/9781400820023-004>.

Brown, R. (1828) 'XXVII. A brief account of microscopical observations made in the months of June, July and August 1827, on the particles contained in the pollen of plants; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies', *The Philosophical Magazine*, 4(21), pp. 161–173. Available at: <https://doi.org/10.1080/14786442808674769>.

Burstein, D. (1996) 'Stimulated echoes: Description, applications, practical hints', *Concepts in Magnetic Resonance*, 8(4), pp. 269–278. Available at: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0534\(1996\)8:4<269::AID-CMR3>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0534(1996)8:4<269::AID-CMR3>3.0.CO;2-X).

- Cory, D.G., Garroway, A.N. and Miller, J.B. (1990) 'Applications of spin transport as a probe of local geometry', in *American Chemical Society, Polymer Preprints, Division of Polymer Chemistry*, pp. 149–150.
- Deshmane, A. *et al.* (2012) 'Parallel MR imaging', *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, pp. 55–72. Available at: <https://doi.org/10.1002/jmri.23639>.
- Einstein, A. (1905) 'Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen [AdP 17, 549 (1905)]', *Annalen der Physik*, 14(S1), pp. 182–193. Available at: <https://doi.org/10.1002/andp.200590005>.
- Elster, A.D. (1993) 'Gradient-echo MR imaging: Techniques and acronyms', *Radiology*, 186(1), pp. 1–8. Available at: <https://doi.org/10.1148/radiology.186.1.8416546>.
- Enders, P. (2006) *Von der klassischen Physik zur Quantenphysik*.
- Fick, A. (1855) 'Über diffusion', *Annalen der Physik*, 94(1), p. 56. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/andp.18551700105>.
- Gallagher, T.A., Nemeth, A.J. and Hacein-Bey, L. (2008) 'An introduction to the Fourier transform: Relationship to MRI', *American Journal of Roentgenology*, pp. 1396–1405. Available at: <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2874>.
- Gonen, O. *et al.* (1998) 'Total brain N-acetylaspartate concentration in normal, age-grouped females: Quantitation with non-echo proton NMR spectroscopy', *Magnetic Resonance in Medicine*, 40(5), pp. 684–689. Available at: <https://doi.org/10.1002/mrm.1910400506>.
- Van Der Graaf, M. (2010) 'In vivo magnetic resonance spectroscopy: Basic methodology and clinical applications', *European Biophysics Journal*, pp. 527–540. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00249-009-0517-y>.
- de Graaf, R.A. (1998) *In vivo NMR spectroscopy., Basic life sciences*. John Wiley & Sons. Available at: https://doi.org/10.1007/978-1-4613-1473-8_59.
- Guilfoyle, D.N., Suckow, R.F. and Baslow, M.H. (2003) 'The apparent dependence of the diffusion coefficient of N-acetylaspartate upon magnetic field strength: evidence of an interaction with NMR methodology', *NMR in Biomedicine*, 16(8), pp. 468–474. Available at: <https://doi.org/10.1002/nbm.849>.
- Haase, A. *et al.* (1985) '*¹H NMR chemical shift selective (CHESS) imaging?*', *Phys. Med. Biol.*
- Hahn, E.L. (1950) 'Spin echoes', *Physical Review*, 80(4), pp. 580–594. Available at: <https://doi.org/10.1103/PhysRev.80.580>.
- Hendrix, A. (2003) *Magnete, Spins und Resonanzen - Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie*, Siemens Medical. Available at: papers2://publication/uuid/9656E631-1F00-4E8C-8BC4-BC13F55D7A05.
- Holz, M., Heil, S.R. and Sacco, A. (2000) 'Temperature-dependent self-diffusion coefficients of water and six selected molecular liquids for calibration in accurate ¹H NMR

- PFG measurements', *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2(20), pp. 4740–4742. Available at: <https://doi.org/10.1039/b005319h>.
- Huisman, T.A.G.M. (2003) 'Diffusion-weighted imaging: Basic concepts and application in cerebral stroke and head trauma', *European Radiology*, 13(10), pp. 2283–2297. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00330-003-1843-6>.
- Ibrahim, B. and Gopalsamy, K. (2020) 'Applications of NMR Spectroscopy in Medical Diagnosis', in, pp. 61–80. Available at: <https://doi.org/10.2174/9789811439971120080006>.
- Inglese, M. *et al.* (2008) 'Global average gray and white matter N-acetylaspartate concentration in the human brain', *NeuroImage*, 41(2), pp. 270–276. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.02.034>.
- Jespersen, S.N. *et al.* (2013) 'Orientationally invariant metrics of apparent compartment eccentricity from double pulsed field gradient diffusion experiments', *NMR in Biomedicine*, 26(12), pp. 1647–1662. Available at: <https://doi.org/10.1002/nbm.2999>.
- Jones, D.K. (2009a) 'Fundamentals of diffusion MR imaging', in J.H. Gillard, A.D. Waldman, and P.B. Barker (eds) *Clinical MR Neuroimaging*. Cambridge: Cambridge University Press, pp. 44–67. Available at: <https://doi.org/10.1017/CBO9781139193481.007>.
- Jones, D.K. (2009b) *Gaussian Modeling of the Diffusion Signal, Diffusion MRI*. Elsevier Inc. Available at: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-374709-9.00003-1>.
- Jones, D.K., Horsfield, M. and Simmons, A. (1999) 'Optimal Strategies for Measuring Diffusion in Anisotropic', *Magnetic Resonance in Medicine*, 525(September 2015), pp. 515–525. Available at: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1522-2594\(199909\)42](https://doi.org/10.1002/(SICI)1522-2594(199909)42).
- Kauffmann, G., Sauer, R. and Wolfgang, W. (2011) *Radiologie*.
- Kim, T.H. (2008) *Pulsed NMR: Relaxation times as function of viscosity and impurities*.
- Kingsley, P.B. and Monahan, W.G. (2004) 'Selection of the Optimum b Factor for Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Assessment of Ischemic Stroke', *Magnetic Resonance in Medicine*, 51(5), pp. 996–1001. Available at: <https://doi.org/10.1002/mrm.20059>.
- Kobayashi, Y. and Terada, Y. (2019) 'Diffusion-weighting caused by spoiler gradients in the fast imaging with steady-state precession sequence may lead to inaccurate T2 measurements in MR fingerprinting', *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, 18(1), pp. 96–104. Available at: <https://doi.org/10.2463/mrms.tn.2018-0027>.
- Larobina, M. and Murino, L. (2014) 'Medical image file formats', *Journal of Digital Imaging*. Springer New York LLC, pp. 200–206. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10278-013-9657-9>.
- Lasič, S. *et al.* (2011) 'Apparent exchange rate mapping with diffusion MRI', *Magnetic Resonance in Medicine*, 66(2), pp. 356–365. Available at: <https://doi.org/10.1002/mrm.22782>.

- Laun, F.B. *et al.* (2011) ‘Einführung in die Grundlagen und Techniken der Diffusionsbildgebung’, *Radiologe*, 51(3), pp. 170–179. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00117-010-2057-y>.
- Lauterbur, P.C. and Liang, Z.-P. (1999) *Principles of Magnetic Resonance Imaging*.
- Lawrenz, M., Brassen, S. and Finsterbusch, J. (2015) ‘Microscopic diffusion anisotropy in the human brain: Reproducibility, normal values, and comparison with the fractional anisotropy’, *NeuroImage*, 109, pp. 283–297. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.025>.
- Lawrenz, M. and Finsterbusch, J. (2011) ‘Detection of microscopic diffusion anisotropy on a whole-body MR system with double wave vector imaging’, *Magnetic Resonance in Medicine*, 66(5), pp. 1405–1415. Available at: <https://doi.org/10.1002/mrm.22934>.
- Lawrenz, M. and Finsterbusch, J. (2013) ‘Double-wave-vector diffusion-weighted imaging reveals microscopic diffusion anisotropy in the living human brain’, *Magnetic Resonance in Medicine*, 69(4), pp. 1072–1082. Available at: <https://doi.org/10.1002/mrm.24347>.
- Lawrenz, M. and Finsterbusch, J. (2015) ‘Mapping measures of microscopic diffusion anisotropy in human brain white matter in vivo with double-wave-vector diffusion-weighted imaging’, *Magnetic Resonance in Medicine*, 73(2), pp. 773–783. Available at: <https://doi.org/10.1002/mrm.25140>.
- Lawrenz, M. and Finsterbusch, J. (2019) ‘Detection of microscopic diffusion anisotropy in human cortical gray matter in vivo with double diffusion encoding’, *Magnetic Resonance in Medicine*, 81(2), pp. 1296–1306. Available at: <https://doi.org/10.1002/mrm.27451>.
- Lawrenz, M., Koch, M.A. and Finsterbusch, J. (2010) ‘A tensor model and measures of microscopic anisotropy for double-wave-vector diffusion-weighting experiments with long mixing times’, *Journal of Magnetic Resonance*, 202(1), pp. 43–56. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2009.09.015>.
- Liu, X. *et al.* (2010) ‘N-Acetyl peak in MR spectra of intracranial metastatic mucinous adenocarcinomas’, *Magnetic Resonance Imaging*, 28(9), pp. 1390–1394. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mri.2010.06.015>.
- Liu, Z. *et al.* (2011) ‘Apparent diffusion coefficients of metabolites in patients with MELAS using diffusion-weighted MR spectroscopy’, *American Journal of Neuroradiology*, 32(5), pp. 898–902. Available at: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2395>.
- Lundell, H. *et al.* (2021) ‘Compartmental diffusion and microstructural properties of human brain gray and white matter studied with double diffusion encoding magnetic resonance spectroscopy of metabolites and water’, *NeuroImage*, 234. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.117981>.
- MacFall, J.R., Pelc, N.J. and Vavrek, R.M. (1988) ‘Correction of spatially dependent phase shifts for partial Fourier Imaging’, *Magnetic Resonance Imaging*, 6, pp. 143–155.
- Mansfield, P. and Pykett, I.L. (1978) *Biological and Medical Imaging by NMR, JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE*.

- Mitra, P.P. (1995) 'Multiple wave-vector extensions of the NMR pulsed-field-gradient spin-echo diffusion measurement', *Physical Review B*, 51(21), pp. 74–78.
- Mori, S. and Van Zijl, P.C.M. (2002) 'Fiber tracking: Principles and strategies - A technical review', *NMR in Biomedicine*, 15(7–8), pp. 468–480. Available at: <https://doi.org/10.1002/nbm.781>.
- Naressi, A. *et al.* (2001) 'Java-based graphical user interface for the MRUI quantitation package', *Magma: Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology, and Medicine*, 12(2–3), pp. 141–152. Available at: <https://doi.org/10.1007/bf02668096>.
- Nilsson, M. *et al.* (2018) 'Liquid crystal phantom for validation of microscopic diffusion anisotropy measurements on clinical MRI systems', *Magnetic Resonance in Medicine*, 79(3), pp. 1817–1828. Available at: <https://doi.org/10.1002/mrm.26814>.
- Nitz, W., Runge, V. and Schmeets, S. (2011) *Praxiskurs MRT*. Edited by W.R. Nitz, V.M. Runge, and S.H. Schmeets. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. Available at: <https://doi.org/10.1055/b-004-134432>.
- O'Donnell, L.J. and Westin, C.-F. (2011) 'An introduction to diffusion tensor image analysis', 1(2), pp. 1–23. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.12.004.An>.
- Reiser, M., Kuhn, F.-P. and Debus, J. (2017) *Duale Reihe Radiologie, 4. Auflage*.
- Schick, F. (2005) 'Grundlagen der magnet-resonanztomographie (MRT)', *Radiologe*, pp. 69–88. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00117-004-1146-1>.
- Shemesh, N. *et al.* (2011) 'Gleaning new microstructural information from double-PFG NMR and MRI', *NMR in Biomedicine*, 23(7), pp. 757–780. Available at: <https://doi.org/10.1002/nbm.1550.Gleaning>.
- Shemesh, N. *et al.* (2016) 'Conventions and nomenclature for double diffusion encoding NMR and MRI', *Magnetic Resonance in Medicine*, 75(1), pp. 82–87. Available at: <https://doi.org/10.1002/mrm.25901>.
- Shimony, J.S. *et al.* (1999) 'Quantitative Diffusion-Tensor Anisotropy Brain MR Imaging: Normative Human Data and Anatomic Analysis', *Radiology*, 212(3), pp. 770–784. Available at: <https://doi.org/10.1148/radiology.212.3.r99au51770>.
- Skinner, N.P. *et al.* (2017) 'Rapid in vivo detection of rat spinal cord injury with double-diffusion-encoded magnetic resonance spectroscopy', *Magnetic Resonance in Medicine*, 77(4), pp. 1639–1649. Available at: <https://doi.org/10.1002/mrm.26243>.
- Skoch, A., Jiru, F. and Bunke, J. (2008) 'Spectroscopic imaging: Basic principles', *European Journal of Radiology*, 67(2), pp. 230–239. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2008.03.003>.
- Stefan, D. *et al.* (2009) 'Quantitation of magnetic resonance spectroscopy signals: The jMRUI software package', *Measurement Science and Technology*, 20(10). Available at: <https://doi.org/10.1088/0957-0233/20/10/104035>.
- Stehling, M.K. and Liu, L. (1999) *Echo planar imaging's impact on modern diagnostic MR-imaging: general principles and historic facts*, *Biology and Medicine*. Available at: www.elsevier.com/locate/magma.

Stejskal, E.O. and Tanner, J.E. (1965) ‘Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient’, *The Journal of Chemical Physics*, 42(1), pp. 288–292. Available at: <https://doi.org/10.1063/1.1695690>.

Stickler, B.A. and Schachinger, E. (2016) *Basic Concepts in Computational Physics: Second Edition*, *Basic Concepts in Computational Physics: Second Edition*. Available at: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-27265-8>.

Szczepankiewicz, F. *et al.* (2015) ‘Quantification of microscopic diffusion anisotropy disentangles effects of orientation dispersion from microstructure: Applications in healthy volunteers and in brain tumors’, *NeuroImage*, 104, pp. 241–252. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.09.057>.

Traficante, D.D. (1991) ‘Time averaging. Does the noise really average toward zero?’, *Concepts in Magnetic Resonance*, 3(2), pp. 83–87. Available at: <https://doi.org/10.1002/cmr.1820030203>.

Trattinig, S. (2023) *Die Welt der 7 Tesla MRT*, <https://www.oerg.at/die-welt-der-7-tesla-mrt/>.

U.S. Food & Drug Administration (2017) *FDA clears first 7T magnetic resonance imaging device*, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-clears-first-7t-magnetic-resonance-imaging-device>.

Vanhamme, L., van den Boogaart, A. and van Huffel, S. (1997) ‘Improved Method for Accurate and Efficient Quantification of MRS Data with Use of Prior Knowledge’, *Journal of Magnetic Resonance*, 129(1), pp. 35–43. Available at: <https://doi.org/10.1006/jmre.1997.1244>.

Weishaupt, D., Köchli, V.D. and Marcinek, B. (2014) *Wie funktioniert MRI?*

Zur, Y., Wood, M.L. and Neuringer, L.J. (1991) ‘Spoiling of Transverse Magnetization in Steady-State Sequences’, *Magnetic Resonance in Medicine*, pp. 251–263.

van der Zwaag, W. *et al.* (2016) ‘Recent applications of UHF-MRI in the study of human brain function and structure: a review’, *NMR in Biomedicine*, 29(9), pp. 1274–1288. Available at: <https://doi.org/10.1002/nbm.3275>.

8 Abkürzungsverzeichnis

ADC	<i>Apparent Diffusion Coefficient</i>
B	Magnetische Flussdichte in [T]
b	Der b-Wert in $\left[\frac{s}{mm^2}\right]$
B_0	Magnetische Flussdichte des externen Magnetfeldes in [T]
C3H3O3Li	Lithiumpyruvat
CHESS	<i>Chemical Shift Selective Saturation</i>
CT	Computertomographie
D	Diffusionskoeffizient $\left[\frac{m^2}{s}\right]$
DDE	<i>Double Diffusion Encoding</i>
DTI	<i>Diffusion Tensor Imaging / Diffusions-Tensor-Bildgebung</i>
DWI	<i>Diffusion-Weighted-Imaging</i>
EPI	<i>Echo-planar Imaging / Echoplanarbildgebung</i>
FA	Fraktionelle Anisotropie
FoV	<i>Field of View</i>
G	Amplitude der diffusionskodierenden Gradienten in [T]
G_1/G_2	Diffusionsgradientenpaare beim Double Diffusion Encoding
GRAPPA	Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions
HF	Hochfrequenz
Hz	Hertz
I	Signalintensität
IMA	IMA-Index
M_0	Gleichgewichtsmagnetisierung

MA	MA-Index
MD	<i>Mean Diffusivity</i>
MHz	Megahertz
mm	Millimeter
MPRAGE	<i>Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo</i>
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
M_{xy}	Quermagnetisierung
M_z	Längsmagnetisierung
N	Anzahl der Datenpunkte des freien Induktionszerfalls
NA C ₂ H ₃ O ₂	Natriumacetat
NAA	<i>N</i> -Acetylaspartat
NAA	<i>N</i> -Acetylaspartat
NiSO ₄	Nickelsulfat
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonanz</i>
ppm	<i>parts per million</i>
PR	<i>Phase-Read</i>
PRESS	<i>Point Resolved Spectroscopy</i>
PS	<i>Phase-Slice</i>
r	Distanz [m]
RS	<i>Read-Slice</i>
S	gemessene Signalintensität
S_0	Ausgangsintensität des Signals
SDE	<i>Single Diffusion Encoding</i>

SNR	<i>Signal-Noise-Ratio / Signal-Rausch-Verhältnis</i>
SVS	Single-Voxel-Spektroskopie
SVS	<i>Single Voxel Spectroscopy</i>
T	Tesla
<i>t</i>	Zeit [s]
<i>T₂</i>	transversale Relaxationszeit in [ms]
<i>TE</i>	Echozeit in [ms]
<i>TR</i>	Repetitionszeit in [ms]
γ	Gyromagnetisches Verhältnis
δ	Dauer der diffusionskodierenden Gradienten in [ms] Chemische Verschiebung (MRS)
Δ	Zeitlicher Abstand zwischen den Diffusionsgradienten in [ms]
σ	Standardabweichung des Rauschens in der Zeitdomäne
σ_{im}	Varianz des Rauschens des imaginären Signalanteiles der Zeitdomäne
σ_{re}	Varianz des Rauschens des reellen Signalanteiles der Zeitdomäne
τm	Mischzeit in [ms]
ν	gemessene Resonanzfrequenz [Hz]
ν^0	Resonanzfrequenz des Standards [Hz]
ψ	Winkel zwischen den Vektoren einer DDE-Sequenz
ω_0	Larmorfrequenz in [MHz]

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Bei 3 Tesla aufgenommenes Spektrum eines Spektroskopiephantoms bestehend aus Wasser, Natriumacetat und Lithiumpyruvat in jMRUI.	17
Abbildung 2	Zweidimensionale Veranschaulichung der Anregung durch eine PRESS-Sequenz.	19
Abbildung 3	Aufbau der von E. O. STEJSKAL und J. E. TANNER verwendeten Pulssequenz. Es befindet sich ein diffusionskodierendes Gradientenpaar symmetrisch um einen 180°-HF-Puls (Stejskal and Tanner, 1965).	22
Abbildung 4	Doppelt diffusionsgewichtete MRT-Pulssequenz mit einem refokussierenden 180°-HF-Puls.	33
Abbildung 5	Doppelt diffusionsgewichtete MRT-Pulssequenz mit zwei refokussierenden 180°-HF-Pulsen.	33
Abbildung 6	Spoilergradienten einer doppelt diffusionsgewichteten Sequenz mit zwei refokussierenden HF-Pulsen und eingeschalteten Spoilergradienten.	35
Abbildung 7	Spoilergradienten einer doppelt diffusionsgewichteten Sequenz bei Verwendung des Spoilermodus <i>Rephased for Diffusionweighting</i> .	35
Abbildung 8	Darstellung der ROIs für die Bestimmung des Hintergrundrauschens für das Wasserphantom (links) und das <i>N</i> -Dodecanphantom (rechts)	38
Abbildung 9	Positionierung einer kugelförmigen ROI mit einem Radius von 25 mm innerhalb des Wasserphantoms mit SPM.	43
Abbildung 10	Darstellung der ROIs für die Bestimmung des Hintergrundrauschens für das Wasserphantom (links) und das <i>N</i> -Dodecanphantom (rechts)	44
Abbildung 11	Darstellung eines MR-Spektrums des Spektroskopiephantoms in jMRUI. Der Peak bei etwa 2 ppm gehört zu dem Natriumacetat.	45
Abbildung 12	Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionswichtungen bei unterschiedlichen Sequenzstrukturen, <i>N</i> -Dodecanphantom, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$	48
Abbildung 13	Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionswichtungen bei unterschiedlichen Sequenzstrukturen, <i>N</i> -Dodecanphantom, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$	50

Abbildung 14	Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionswichtungen bei unterschiedlichen Sequenzstrukturen, N-Dodecanphantom, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$	50
Abbildung 15	Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionswichtungen bei unterschiedlicher Gradientendauer, Wasserphantom, RfDW, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$	52
Abbildung 16	Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionswichtungen bei unterschiedlicher Gradientendauer, N-Dodecanphantom, RfDW, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$	54
Abbildung 17	Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionswichtungen bei unterschiedlicher Gradientendauer, N-Dodecanphantom, RfDW, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$	54
Abbildung 18	Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionswichtungen bei unterschiedlicher Mischzeit, Wasserphantom, RfDW, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$	56
Abbildung 19	Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionswichtungen bei unterschiedlicher Mischzeit, N-Dodecanphantom, RfDW, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$	57
Abbildung 20	Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionswichtungen bei unterschiedlicher Mischzeit, N-Dodecanphantom, RfDW, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$	57
Abbildung 21	Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionswichtungen bei unterschiedlicher Separationszeit, Wasserphantom, RfDW, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$	58
Abbildung 22	Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionswichtungen bei unterschiedlicher Separationszeit, N-Dodecanphantom, RfDW, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$	59
Abbildung 23	Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionswichtungen bei unterschiedlicher Separationszeit, N-Dodecanphantom, RfDW, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$	59
Abbildung 24	SVS-Messstabilität, aktivierte Wasserunterdrückung, 256 Minuten, 10 Average	62
Abbildung 25	SVS-Messstabilität, „reduzierte“ Wasserunterdrückung, 256 Minuten, 10 Average	62

Abbildung 26	SVS-Messtabilität, modifizierte Wasserunterdrückung, 256 Minuten, 10 Average	63
Abbildung 27	Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel zwischen den Diffusionswichtungen bei unterschiedlichen Sequenzstrukturen, Spektroskopiephantom, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$.	63
Abbildung 28	Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionswichtungen bei unterschiedlichen Sequenzstrukturen, <i>N</i> -Dodecanphantom, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$	65
Abbildung 29	Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionswichtungen bei unterschiedlichen Sequenzstrukturen, <i>N</i> -Dodecanphantom, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$	65
Abbildung 30	Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionswichtungen bei unterschiedlicher Gradientendauer, <i>Rephased for DW</i> , Spektroskopiephantom, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$	67
Abbildung 31	Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionswichtungen bei unterschiedlicher Gradientendauer, in τ_m , Spektroskopiephantom, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$	67
Abbildung 32	Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionswichtungen bei unterschiedlicher Gradientendauer, <i>Rephased for DW</i> , <i>N</i> -Dodecanphantom, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$	68
Abbildung 33	Vergleich der Abhängigkeit des DDE-Signals vom relativen Winkel der beiden Diffusionswichtungen bei unterschiedlicher Gradientendauer, in τ_m , <i>N</i> -Dodecanphantom, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$	68
Abbildung 34	Variation der Mischzeit, <i>Rephased for DW</i> , Spektroskopiephantom, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$	69
Abbildung 35	Variation der Mischzeit, in τ_m , Spektroskopiephantom, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$	69
Abbildung 36	Variation der Mischzeit, <i>Rephased for DW</i> , <i>N</i> -Dodecanphantom, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$	71
Abbildung 37	Variation der Mischzeit, in τ_m , <i>N</i> -Dodecanphantom, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$	71
Abbildung 38	Variation der Separationszeit, <i>Rephased for DW</i> , Spektroskopiephantom, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$	72
Abbildung 39	Variation der Separationszeit, in τ_m , Spektroskopiephantom, $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$	72
Abbildung 40	Variation der Separationszeit, <i>Rephased for DW</i> , <i>N</i> -Dodecanphantom, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$	73

Abbildung 41	Variation der Separationszeit, in τ_m , N-Dodecanphantom, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$	73
Abbildung 42	Vergleich verschiedener Richtungsschemata, Rephased for DW, N-Dodecanphantom, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$	75
Abbildung 43	Vergleich verschiedener Richtungsschemata, in τ_m , N-Dodecanphantom, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$	75
Abbildung 44	Vergleich von Offcenter-Messungen, Rephased for DW, N-Dodecanphantom, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$	76
Abbildung 45	Vergleich von Offcenter-Messungen, in τ_m , N-Dodecanphantom, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$	76
Abbildung 46	Vergleich von Offcenter-Messungen, Rephased for DW, N-Dodecanphantom, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$	78
Abbildung 47	Vergleich von Offcenter-Messungen, in τ_m , N-Dodecanphantom, $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$	78
Abbildung 48	Levene-Test, MA-Schema, Isozentrum	79
Abbildung 49	Levene-Test, MA-Schema, Voxeldimensionen	80
Abbildung 50	Levene-Test, MA-Schema, Voxellokalisierung	80
Abbildung 51	3 HF-Pulse mit 3 Spin-Echos (A, B, C), einem sekundären Spin-Echo (D) und einem stimulierten Echo (E). Bei dem sekundären Spin-Echo (D) handelt es sich um das messrelevante Signal. Dieses kann durch das stimulierte Echo (E) beeinflusst werden.	87

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Diffusionsparameter der EPI-Sequenzen bei Variation der Diffusionsgradientendauer δ .	36
Tabelle 2	Diffusionsparameter der EPI-Sequenzen bei Variation der Mischzeit τ_m .	37
Tabelle 3	Diffusionsparameter der EPI-Sequenzen bei Variation der Separationszeit Δ .	37
Tabelle 4	Diffusionsparameter der Spektroskopie-Sequenzen bei Variation der Diffusionsgradientendauer δ .	40
Tabelle 5	Diffusionsparameter der Spektroskopie-Sequenzen bei Variation der Mischzeit τ_m .	40
Tabelle 6	Diffusionsparameter der Spektroskopie-Sequenzen bei Variation der Separationszeit Δ .	41
Tabelle 7	Signal-Rausch-Verhältnisse von EPI-Messungen mit unterschiedlichen Sequenzstrukturen bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ im Wasserphantom.	49
Tabelle 8	Signal-Rausch-Verhältnisse von EPI-Messungen mit unterschiedlichen Sequenzstrukturen bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ im N-Dodecanphantom.	51
Tabelle 9	Signal-Rausch-Verhältnisse von EPI-Messungen mit unterschiedlichen Sequenzstrukturen bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ im N-Dodecanphantom.	52
Tabelle 10	Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-EPI-Messungen in Abhängigkeit von der Gradientendauer bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ im Wasserphantom.	53
Tabelle 11	Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-EPI-Messungen in Abhängigkeit von der Gradientendauer bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ im N-Dodecanphantom.	54
Tabelle 12	Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-EPI-Messungen in Abhängigkeit von der Gradientendauer bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ im N-Dodecanphantom.	55
Tabelle 13	Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-EPI-Messungen in Abhängigkeit von der Mischzeit bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ im Wasserphantom.	56

Tabelle 14	Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-EPI-Messungen in Abhängigkeit von der Mischzeit bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ im <i>N</i> -Dodecanphantom.	57
Tabelle 15	Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-EPI-Messungen in Abhängigkeit von der Mischzeit bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ im <i>N</i> -Dodecanphantom.	58
Tabelle 16	Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-EPI-Messungen in Abhängigkeit von der Separationszeit bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem Wasserphantom.	59
Tabelle 17	Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-EPI-Messungen in Abhängigkeit von der Separationszeit bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem <i>N</i> -Dodecanphantom.	70
Tabelle 18	Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-EPI-Messungen in Abhängigkeit von der Separationszeit bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem <i>N</i> -Dodecanphantom.	60
Tabelle 19	Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen in Abhängigkeit von der Sequenzstruktur bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem Spektroskopiephantom.	64
Tabelle 20	Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen in Abhängigkeit von der Sequenzstruktur bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem <i>N</i> -Dodecanphantom.	65
Tabelle 21	Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen unterschiedlicher Sequenzstrukturen bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem <i>N</i> -Dodecanphantom.	66
Tabelle 22	Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz Re-phased for Diffusionweighting in Abhängigkeit von der Gradientendauer bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem Spektroskopiephantom.	67
Tabelle 23	Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz in τ_m in Abhängigkeit von der Gradientendauer bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem Spektroskopiephantom.	68
Tabelle 24	Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz Re-phased for Diffusionweighting in Abhängigkeit von der Gradientendauer bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem <i>N</i> -Dodecanphantom.	69

Tabelle 25	Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz in τ_m in Abhängigkeit von der Gradientendauer bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem N-Dodecanphantom.	69
Tabelle 26	Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz Rephased for Diffusionweighting in Abhängigkeit von der Mischzeit bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem Spektroskopiephantom.	70
Tabelle 27	Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz in τ_m in Abhängigkeit von der Mischzeit bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem Spektroskopiephantom.	70
Tabelle 28	Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz Rephased for Diffusionweighting in Abhängigkeit von der Gradientendauer bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem N-Dodecanphantom.	71
Tabelle 29	Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz in τ_m in Abhängigkeit von der Gradientendauer bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem N-Dodecanphantom.	72
Tabelle 30	Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz Rephased for Diffusionweighting in Abhängigkeit von der Separationszeit bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem Spektroskopiephantom.	73
Tabelle 31	Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz in τ_m in Abhängigkeit von der Separationszeit bei einem b-Wert von $b = 500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem Spektroskopiephantom.	73
Tabelle 32	Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz Rephased for Diffusionweighting in Abhängigkeit von der Separationszeit bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem N-Dodecanphantom.	74
Tabelle 33	Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz in τ_m in Abhängigkeit von der Separationszeit bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem N-Dodecanphantom.	74
Tabelle 34	Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen bei Verwendung der Sequenz Rephased for Diffusionweighting in Abhängigkeit von dem gewählten Richtungsschema bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem N-Dodecanphantom.	76

Tabelle 35	Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen bei Verwendung der Sequenz <i>in</i> τm in Abhängigkeit von dem gewählten Richtungsschema bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem N-Dodecanphantom.	76
Tabelle 36	Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz Re-phased for Diffusionweighting in Abhängigkeit von der Voxellokalisation bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem N-Dodecanphantom.	77
Tabelle 37	Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz <i>in</i> τm in Abhängigkeit von der Voxellokalisation bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem N-Dodecanphantom.	78
Tabelle 38	Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz Re-phased for Diffusionweighting in Abhängigkeit von den Voxeldimensionen bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem N-Dodecanphantom.	79
Tabelle 39	Signal-Rausch-Verhältnisse von DDE-SVS-Messungen der Sequenz <i>in</i> τm in Abhängigkeit von den Voxeldimensionen bei einem b-Wert von $b = 2500 \text{ s mm}^{-2}$ in einem N-Dodecanphantom.	79

11 Erklärung des Eigenanteils

Ich habe diese Doktorarbeit in dem Zentrum für experimentelle Medizin am Institut für Systemische Neurowissenschaften unter der Betreuung von Prof. Dr. Christian Büchel und Dr. Jürgen Finsterbusch durchgeführt. Das Konzept der durchgeführten Arbeit wurde von Dr. Finsterbusch entworfen. An der Planung der Umsetzung sowie der Festlegung des zeitlichen Ablaufs habe ich mitgewirkt. Prof. Büchel stand uns jederzeit beratend zur Seite.

Nach der initial notwendigen Sicherheitseinweisung wurde ich durch Dr. Finsterbusch umfangreich in die selbstständige Arbeit an dem Magnetresonanztomographen des Instituts eingearbeitet. Die Sequenzen für die notwendigen Messungen an dem Magnetresonanztomographen wurden von Dr. Jürgen Finsterbusch programmiert.

Anschließend war ich für die Erhebung sämtlicher Messdaten, deren Auswertung sowie der anschließenden Diskussion der Ergebnisse verantwortlich. Probleme bei den Messungen wurden von mir erarbeitet, an Dr. Finsterbusch gespiegelt und gemeinsam Lösungen diskutiert. Die erarbeiteten, notwendigen Anpassungen der Sequenzen erfolgte durch Dr. Finsterbusch, welche wiederum von mir implementiert und überprüft wurden. Zwecks Implementierung war es notwendig, mich mit der auf Linux basierten Serverstruktur des Instituts vertraut zu machen. Die für die durchgeführten Messungen notwendigen Auswertungsskripte habe ich eigenständig mit dem Programm „Matlab“ programmiert. Über dieses wurden anschließend sämtliche Abbildungen und Tabellen generiert. Hierzu gehörte auch die Erstellung von Skripten für die Auswertung der Signal-Rausch-Verhältnisse, welche ich in Tabellen aufgetragen habe. Für die Auswertung der spektroskopischen Messungen habe ich eine Literaturrecherche durchgeführt, um Programme zu evaluieren die für die Auswertung der, von dem Magnetresonanztomographen generierten Spektroskopiedaten geeignet sind. Die Auswahl des Programmes „jMRUI“ habe ich getroffen. Die notwendige Einarbeitung in das gewählte Programm sowie die anschließende Auswertung der spektroskopischen Messungen hinsichtlich Signalmodulation und Signal-Rausch-Verhältnissen habe ich eigenständig durchgeführt. Die Diskussion der Ergebnisse wurde durch den Doktoranden erarbeitet und anschließend mit Dr. Finsterbusch diskutiert und weiter angepasst.

12 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum Hamburg, 25.03.2025

Unterschrift

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke extending to the right.

13 Danksagung

Die Erfahrungen, die ich bei dem Anfertigen dieser Arbeit gesammelt habe, sind für mich unersetzlich: Ich habe einen riesigen Einblick in die wissenschaftliche Arbeit bekommen und vieles gelernt. In dieser Zeit habe ich zudem viele großartige Menschen kennengelernt und Freunde gefunden, die auch nach meiner Institutszeit stets an meiner Seite sind.

Hierfür möchte Ich allen voran meinem Betreuer Dr. Jürgen Finsterbusch danken. Seine Begeisterung für die Magnetresonanztomographie hat mich von Anfang an gefangen. Er war der Grund, warum ich mich für dieses Thema entschieden habe. Zudem stand er immer an meiner Seite und hat sich unbegrenzt Zeit für den kleinen Mediziner in der Physikwelt genommen. Danke dafür!

Dank gilt zudem Prof. Christian Büchel, dessen Unterstützung dieses Projekt erst möglich gemacht hat sowie auch generell den Mitarbeitenden des Instituts für systemische Neurowissenschaften. Diese haben mich von Anfang an in Ihre Familie aufgenommen und es war eine Freude mit Ihnen zu arbeiten. Insbesondere Francesco J. Fritz und Jan Malte Oeschger die auch nach meiner Institutszeit stets Kontakt gehalten haben gilt mein Dank.

In meinem Umfeld möchte ich zunächst meiner Freundin Nathalie für ihre konsequente und unendliche Unterstützung danken! Sie hat mich stets ermuntert und stand mir in Momenten, in denen nicht alles nach Plan lief, immer zu Seite. Ich liebe dich!

Auch meinem Freund Lennart möchte ich dafür danken, dass er sich immer Zeit für meine teils endlosen Vorträge und Fachsimpeleien genommen hat. Es ist doch erstaunlich, wie viele Gedanken man aus einem solchen Projekt mit in die Freizeit nimmt. Danke!

Auch meine Familie stand mir stets mit Rat und Tat beiseite. So möchte Ich insbesondere meiner Mama danken, die sich immer Zeit für mich genommen hat und sich trotz der Fachfremde die mühe gemacht hat, mich sprachlich zu beraten!

Und auch wenn er erst zum Ende dieser Arbeit Teil meines Lebens wurde möchte Ich Dr. Jonas Hafner für die konstanten Witzeleien danken, die mich weiter motiviert haben.

Danke euch allen!