

Methodische Aspekte der quantitativen  
Magnetresonanztomographie für  
endogene Biomarker auf dem Gebiet  
der muskuloskeletalen Bildgebung

An der Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik der  
Technische Universität Graz  
zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Dr. techn.

eingereichte Dissertation

von

**Markus Josef Kraiger**

2012

**Referent:** Prof. Dipl.-Ing. Dr. techn. Rudolf Stollberger

**Koreferent:** Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Fritz Schick



# Abstract

Magnetic resonance imaging allows us to assess the physiological status of biological systems by quantitatively determining endogenous biomarkers, such as, magnetic relaxation quantities and proton density. For clinical routine as well as clinical research these quantitative techniques gain more and more importance, for instance, in evaluating degenerative musculoskeletal disorders, like osteoarthritis and osteoporosis.

In the presented work selected MR measurement techniques and data analysis methods for specific quantitative imaging applications have been investigated and developed. Based on computer simulations and in vivo experiments, the influence of different main magnetic fields (1.5 T and 3 T) on the optimal parameters  $T_R$ ,  $T_E$  and  $\alpha$  of two gradient- and spinecho-based techniques could be demonstrated. This work also focussed on evaluating the iterative regularised Gauss-Newton method, a non-linear parallel reconstruction procedure to determine the transverse relaxation time  $T_2$ .

In a further part of this work, within MR osteodensitometry, we investigated the peri- trabecular performance of the resonance signal by means of simplified models (oblate and prolate ellipsoids).

Finally, a completely automated analysis tool of quantitative  $T_2^*$  image series was developed, which aimed at improving the reproducibility and sensitivity towards subtle changes within the trabecular microstructure.

Quantitative Magnetic Resonance Imaging, musculoskeletal imaging, contrast optimization, IRGN method, ellipsoids, image processing

# Zusammenfassung

Die Magnetresonanzbildgebung ermöglicht durch quantitative Bestimmung endogener Biomarker, typischerweise den magnetischen Relaxationsgrößen und der Protonendichte, die Abfrage des physiologischen Status biologischer Systeme. Zur Beurteilung degenerativer Erkrankungen des muskuloskeletalen Systems, etwa durch Osteoarthrose oder Osteoporose, gewinnen quantitative Techniken in klinischen Studien wie auch im klinischen Alltag stetig an Bedeutung.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden für spezifische Anwendungen der quantitativen Bildgebung ausgewählte methodologische Aspekte auf Seiten der MR-Messtechnik und der Datenauswertung untersucht. Der Einfluß unterschiedlicher Grundfeldstärken von 1.5 und 3 T auf optimale Geräteparameter  $T_R$ ,  $T_E$  und  $\alpha$  zweier Gradienten- und Spinecho-basierter Techniken konnte in Computersimulationen und in vivo Experimenten dargelegt werden. Im Fokus der Arbeit stand auch die Evaluierung eines nicht-linearen parallelen Rekonstruktionsverfahrens, der iterativ regularisierten Gauß-Newton Methode, zur Bestimmung der transversalen Relaxationszeit  $T_2$ . In einem weiteren Teil der Arbeit wurde für das Gebiet der MR-Osteodensitometrie anhand vereinfachter Modelle (langgestreckte und abgeplattete Rotationsellipsoide) das Verhalten des Resonanzsignals in der Umgebung von Trabekeln untersucht. Abschließend wurde mit dem Ziel einer Verbesserung der Reproduzierbarkeit und Empfindlichkeit gegenüber kleinsten Veränderungen der trabekulären Mikroarchitektur ein vollständig automatisiertes Auswerteverfahren von quantitativen  $T_2^*$  Bildserien entwickelt.

Quantitative Magnetresonanztomographie, Muskuloskeletale Bildgebung, Kontrastoptimierung, IRGN Methode, Rotationsellipsoide, Bildverarbeitung

# Liste der Veröffentlichungen

Die Kapitel 4–7 der vorliegenden Arbeit beruhen auf den folgenden Originalarbeiten:

## Refereed Journal Publications

- Kapitel 4: Kraiger M, Martirosian P, Schick F: Kontrastoptimierung muskuloskeletaler Gewebe des Kniebereichs in Spinecho- und gespoilten Gradientenechoaufnahmen. *Zeitschrift für Medizinische Physik* 18:91-101, 2008
- Kapitel 7: Kraiger M, Martirosian P, Opriessnig P, Eibofner F, Rempp H, Hofer M, Schick F, Stollberger R: A fully automated trabecular bone structural analysis tool based on T2\*-weighted magnetic resonance imaging. *Computerized Medical Imaging and Graphics* 36:85-94, 2012

## Refereed Conference booklet

- Kapitel 5: Kraiger M, Knoll F, Clason C, Stollberger R: Assessment of Iterative Regularized Parallel Imaging Reconstruction for Quantitative Magnetic Resonance Imaging. *Proceedings of the 44th Annual Meeting of the German-Austrian-Swiss Society for Biomedical Engineering*, Rostock, Germany, 5-8 October, 2010, *Biomedizinische Technik* 55:s1 234-237, 2010

## Institutsbericht

- Kapitel 6: Kraiger M and Schnizer B: Reaction Fields of Homogeneous Magnetic Spheroids of Arbitrary Direction in a Homogeneous Magnetic Field. A Toolbox for MRI and MRS of Heterogeneous Tissue. *Institutsreport; Institut für Theoretische Physik – Computational Physics*, Graz, Austria, *ITPR-2011-021*

## Refereed Conference Proceedings

- Kraiger M, Knoll F, Clason C, Stollberger R: Quantification of Transversal Relaxation Time T2 using an Iterative Regularized Parallel Imaging Reconstruction. *Proceedings of the 18th Scientific Meeting and Exhibition of ISMRM, Stockholm, Sweden, 1-7 May 2010*
- Kraiger M, Martirosian P, Eibofner F, Rempp H, Schick F: Automatic analysis tool for assessment of trabecular bone quality in the distal femur. *On CD of 25th Annual Scientific Meeting of the ESMRMB electronic supplement to Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine (MAGMA), DOI: 10.1007/s10334-008-0126-2 (2008)*

## Co-Author

- Wojtczyk H, Graf H, Martirosian P, Ballweg V, Kraiger M, Pintaske, J, Schick F: Quantification of direct current in electrically active implants using MRI methods. *Zeitschrift für Medizinische Physik* 21:134-146, 2011
- Rempp H, Martirosian P, Boss A, Clasen S, Kickhefel A, Kraiger M, Schraml C, Claussen C, Pereira P, Schick F: MR temperature monitoring applying the proton resonance frequency method in liver and kidney at 0.2 and 1.5 T: Segment-specific attainable precision and breathing influence. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 21:333-343, 2008

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Theoretische Grundlagen</b>	<b>5</b>
2.1	Physikalische Grundlagen der magnetischen Resonanz . . . . .	5
2.1.1	Quantenmechanische und klassische Sichtweise . . . . .	5
2.1.2	Nukleare magnetische Resonanz . . . . .	6
2.1.3	Bloch´schen Gleichungen . . . . .	7
2.1.4	Inhomogenitäten des statischen Magnetfeldes . . . . .	10
2.2	Magnetresonanzbildgebung . . . . .	16
2.2.1	Einfaches MR Experiment . . . . .	16
2.2.2	Grundlegende MR-Techniken . . . . .	17
2.2.3	Ortskodierung . . . . .	20
2.2.4	Parallele Bildgebung . . . . .	23
2.2.5	Nicht lineare Techniken – IRGN . . . . .	28
2.3	Quantitative MRT – Relaxationszeiten . . . . .	30
2.3.1	Longitudinale Relaxationszeit $T_1$ . . . . .	31
2.3.2	Transversale Relaxationszeit $T_2$ . . . . .	34
2.3.3	Effektive transversale Relaxationszeit $T_2^*$ . . . . .	39
2.3.4	Quantitative MRT: Knorpeldicke und Volumen . . . . .	44
2.3.5	Weitere quantitative Methoden . . . . .	45
2.3.6	Signal-zu-Rausch Betrachtungen . . . . .	49
2.4	Degenerative Gelenkserkrankungen . . . . .	52
2.4.1	Osteoarthritis . . . . .	53
2.4.2	Osteoporose . . . . .	54
<b>3</b>	<b>Ziele der vorliegenden Arbeit</b>	<b>57</b>

<b>4</b>	<b>Quantitative Bildgebung muskuloskeletaler Gewebe</b>	<b>59</b>
4.1	Einleitung . . . . .	59
4.2	MR-Relaxometrie . . . . .	60
4.2.1	Material und Methoden . . . . .	60
4.2.2	Ergebnisse . . . . .	62
4.3	Kontrastoptimierung . . . . .	65
4.3.1	Material und Methoden . . . . .	65
4.3.2	Ergebnisse . . . . .	67
4.3.3	Diskussion . . . . .	72
<b>5</b>	<b>Iterativ regularisierte parallele Bildrekonstruktion zur Quantifizierung der transversalen Relaxationszeit <math>T_2</math></b>	<b>75</b>
5.1	Einleitung . . . . .	75
5.2	Iterativ regularisierte Gauß-Newton Methode . . . . .	76
5.2.1	Regularisierung der Spulensensitivitäten . . . . .	77
5.2.2	Wahl der Rekonstruktionsparameter . . . . .	78
5.3	Evaluierung der Rekonstruktionsergebnisse bei quantitativer MRT	78
5.3.1	Material und Methoden . . . . .	79
5.3.2	Ergebnisse . . . . .	80
5.3.3	Diskussion . . . . .	83
<b>6</b>	<b>Simulation – Magnetfeldverteilung innerhalb spongiöser Knochen</b>	<b>85</b>
6.1	Einleitung . . . . .	85
6.2	Material und Methoden . . . . .	87
6.2.1	Computersimulation . . . . .	88
6.3	Ergebnisse . . . . .	93
6.3.1	Skalare magnetische Potential und magnetische Reaktionsfeld . . . . .	93
6.3.2	Modell I, Einfluß der Orientierung . . . . .	95
6.3.3	Modell I, Einfluß der Volumsfraktion . . . . .	98
6.3.4	Modell II, Unterbrechung der Trabekel . . . . .	100
6.4	Diskussion . . . . .	103

<b>7</b>	<b>Vollautomatisiertes Auswerteprogramm zur Analyse der Spongiosa</b>	<b>107</b>
7.1	Einleitung . . . . .	108
7.2	Material und Methoden . . . . .	109
7.2.1	MR Bildgebung . . . . .	109
7.2.2	Bildverarbeitung . . . . .	110
7.2.3	Klassifizierung des Hintergrundes . . . . .	110
7.2.4	Klassifizierung des Knochenmarks . . . . .	112
7.2.5	Verfeinerung der Kontur . . . . .	113
7.2.6	Generierung der ROIs . . . . .	114
7.2.7	$T_2^*$ quantitative Magnetresonanzbildgebung . . . . .	115
7.2.8	Statistische Auswertung . . . . .	116
7.3	Ergebnisse . . . . .	116
7.3.1	Bildverarbeitung . . . . .	116
7.3.2	MR-Relaxometrie . . . . .	118
7.3.3	Short term variability . . . . .	118
7.3.4	Intraoperator reliability . . . . .	119
7.4	Diskussion . . . . .	122
7.4.1	MR Bildgebung . . . . .	122
7.4.2	Hintergrund Klassifizierung . . . . .	122
7.4.3	Knochenmark Klassifizierung . . . . .	122
7.4.4	Verfeinerung der Kontur . . . . .	123
7.4.5	Generierung der ROIs . . . . .	123
7.4.6	MR $T_2^*$ -Relaxometrie . . . . .	124
7.4.7	Short term precision . . . . .	124
7.4.8	Intraoperator reliability . . . . .	125
7.4.9	Image parameter setting . . . . .	125
7.5	Konklusion . . . . .	126
<b>8</b>	<b>Zusammenfassung und Schlussfolgerungen</b>	<b>129</b>
<b>A</b>	<b>Magnetisches Potential und Feld eines abgeplatteten Rotationsellipsoiden in einem homogenen magnetischen Feld</b>	<b>133</b>
A.1	Das primäre Feld . . . . .	133
A.1.1	Das Reaktionsfeld in abgeplatteten Ellipsoidkoordinaten	133

A.1.2	Das Reaktionsfeld in kartesischen Koordinaten . . . . .	137
A.2	Potential und Feld für beliebige Orientierung der Symmetrie- achse des Ellipsoids . . . . .	138
A.3	Endgültigen Formeln für das Feld . . . . .	140
<b>B</b>	<b>Magnetisches Potential und Feld eines langgestreckten Rota- tionsellipsoiden in einem homogenen magnetischen Feld</b>	<b>141</b>
B.1	Das primäre Feld . . . . .	141
B.1.1	Das Reaktionsfeld in langgestreckten Ellipsoidkoordinaten	141
B.1.2	Das Reaktionsfeld in kartesischen Koordinaten . . . . .	145
B.2	Potential und Feld für beliebige Orientierung der Symmetrie- achse des Ellipsoids . . . . .	146
B.3	Endgültigen Formeln für das Feld . . . . .	148

# Kapitel 1

## Einleitung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat sich seit ihrer Einführung in die klinische Routine Anfang der 1980er Jahre zu einem der wichtigsten diagnostischen Bildgebungsverfahren der radiologischen Diagnostik entwickelt. Der wesentliche Vorteil der Magnetresonanztomographie im Vergleich zu anderen Schnittbildverfahren, wie etwa der Computertomographie (CT), ist deren erzielbarer hohe Weichteilkontrast ohne Einsatz von ionisierender Röntgenstrahlung. Als weitere Stärke ermöglicht es die MRT, ohne die Gabe von radioaktiv markierten Stoffen, wie in der Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) oder in der Positronen Emissions Tomographie (PET) zu diesem Zwecke erforderlich, Informationen über Zustand und Funktion von Geweben sowie Organen zu gewinnen. Im Prinzip basiert die MRT auf der Akquisition von elektromagnetischen Feldern, die von Wasserstoffkernen nach Einbringung in ein starkes statisches Magnetfeld, zusätzlichen Gradientenfeldern zur Ortskodierung sowie der Einstrahlung von elektromagnetischen Pulsen zur Signalanregung generiert werden. Die physikalische Grundlage dieser Bildgebungstechnik beruht auf dem Phänomen der nuklearen Magnetresonanz (NMR) [232, 21, 20, 230].

In der medizinischen Diagnostik bieten die Techniken der quantitativen MR-Bildgebung die Möglichkeit, gewebespezifische, endogene Biomarker, wie etwa den Relaxationsparametern, abzufragen, wodurch wertvolle Erkenntnisse über den physiologischen- und biochemischen Status des untersuchten Gewebes gewonnen werden. In der muskuloskeletalen Bildgebung liegt das Hauptanwendungsgebiet der quantitativen Verfahren in der Untersuchung von dege-

nerativen Gelenkserkrankungen und pathologischen Knochenumbauprozessen [28, 69, 116].

Arthrose, eine Erkrankung der hyalinen Gelenke, ist die häufigste Ursache einer Beeinträchtigung der älteren Bevölkerung [118, 159]. Maßgeblich für das Verhalten des hyalinen Knorpels unter mechanischer Einwirkung sind die Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Komponenten [207]. Die Intaktheit der Bestandteile, beispielsweise das Makromolekül der Proteoglykane (PG) und das Netzwerk der Typ II Kollagene, sind kritische Faktoren für die einwandfreie Funktion von Knorpelgewebe [40]. Frühe Anzeichen einer Osteoarthrose umfassen die Zunahme des Wassergehaltes und den Verlust von PG, was eine Verminderung der mechanischen Eigenschaften des Gewebes nach sich zieht [40]. Im Stadium der Auflösung des kollagenen Netzwerkes sind diese pathologischen Prozesse irreversibel [40]. Begleitet wird die Degeneration von einer Sklerose des subchondralen Knochens und einer Fragmentierung des Knorpels [40]. Somit sind sowohl der Gelenkknorpel als auch der subchondrale Knochen betroffen. Degenerations- und Krankheitsprozess sind eng mit dem subchondralen Knochen verbunden, wobei es im Hinblick auf therapeutische Optionen sowie den zahlreichen Methoden der Diagnostik wichtig ist, beide Bereiche des Gelenkes in einem gemeinsamen Kontext zu betrachten [17].

Osteoporose ist die häufigste generalisierte Skeletterkrankung, und zeichnet sich durch eine erniedrigte Knochenmasse sowie eine beeinträchtigte Architektur des Knochengewebes aus, wodurch das Risiko einer Fraktur erhöht ist. Die Ursachen der Osteoporose, bzw. der Osteopenie, sind multifaktorieller Natur. Etwa 95 % der Osteoporosepatienten leiden an der senilen oder der postmenopausalen Form [254], bei den restlichen 5 % sind seltene, endokrinologisch verursachte oder angeborene Erkrankungen des Mineralstoffwechsels ausschlaggebend [267].

Untersuchungen zur demographischen Entwicklung in den Industrieländern prognostizieren eine wachsende Alterung der Bevölkerung, wodurch sich die Prävalenz von Gelenks- und Skeletterkrankungen im Alter zunehmend verstärken wird. In Anbetracht dieser Feststellungen ist die Grundlagenforschung der Genese und die Entwicklung klinisch praktikabler Methoden zur Frühdiagnose und Therapie von Pathologien des Stütz- und Bewegungsapparates oberstes Ziel des von der WHO ausgerufenen Jahrzehnts 2000–2010 des *Bone*

---

*and Joint Decade.*

Der überwiegende Teil an klinischen Gelenks- und muskuloskeletalen Untersuchungen beruht auf invasiven Methoden. Die dabei eingesetzten Techniken sind radiographische Verfahren der Gelenke und des appendikulären Skeletts. Mittels solcher Modalitäten wird die Osteoarthrose anhand einer Verschmälerung des Gelenkspaltes und der Zunahme der Dichte des subchondralen Knochens diagnostiziert [41]. Durch invasive arthroskopische Techniken erfolgt eine direkte Beurteilung der Gelenksflächen, ebenfalls bietet die Analyse von Synovialflüssigkeit Aufschluß über den Zustand des betroffenen Gelenks [41]. Die Beurteilung osteoporotischer Frakturen kann mit konventionellen und digitalen Röntgenaufnahmen erfolgen [171]. Densitometrische Verfahren ermöglichen eine Quantifizierung der Osteoporose sowie eine Abschätzung des Frakturrisikos. Unter den densitometrischen Verfahren stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Flächenprojektionsverfahren wie Ein-Energie-Röntgenabsorptiometrie (single-energy X-ray absorptiometry, SXA) oder deren Weiterentwicklung die Zwei-Energie-Röntgenabsorptiometrie (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) generieren einen gemeinsamen Schwächungswert von Kortikalis und Spongiosa [93]. Eine Möglichkeit der getrennten Messung von Kortikalis- und Spongiosadichte bietet das volumetrische Verfahren der quantitativen Computertomographie (qCT) [76]. Hierbei wird die Schwächung für jedes Volumenelement überlagerungsfrei berechnet, und mittels einer Regressionsgeraden sowie eines simultan mitvermessenen Kalibrierungsphantoms daraus die Knochendichte berechnet [145, 96]. Weiters besteht die Möglichkeit der peripheren qCT, welche Untersuchungen am peripheren Skelett bei geringerer Strahlenexposition erlaubt [238].

Röntgenverfahren beruhen auf ionisierender Strahlung. Arthroskopische Techniken sind invasiv, da sie ein Öffnen des Gelenks erfordern. Mit Ausnahme der quantitativen Computertomographie sind zur Detektion von molekularen Änderungen oder frühen Anzeichen einer muskuloskeletalen Erkrankung keine der zuvor genannten Technik speziell empfindlich. Alternativ stehen zur Diagnose solcher Pathologien neue nicht- oder nur minimal invasive Techniken, wie beispielsweise die quantitative Ultraschallmessung [93] und die quantitative Magnetresonanztomographie [4, 23, 15], zur Verfügung. MRT Methoden sind vielseitig und bieten unterschiedliche Möglichkeiten der morphologischen Bild-

gebung und der Untersuchung endogener biochemischer Marker [24, 98, 106].

Die vorliegende Arbeit behandelt die methodologischen Aspekte der Magnetresonanztomographie zur Bestimmung typischer endogener Biomarker sowie morphologischer, quantitativer Parameter. Mit dem Ziel der Optimierung des Kontrast- zu Messzeitverhältnisses typischer Gewebe des Kniegelenks, akquiriert bei 1.5 und 3 Tesla mittels Gradientenecho- und Spinecho Techniken, wurden unter zu Hilfe nahme von Signalgleichungen entsprechende Computersimulationen durchgeführt. In Hinblick auf die Bestimmung morphologischer Parameter wie beispielsweise Dicke und Volumen betreffender Gewebe, begünstigt ein hoher Bildkontrast zwischen angrenzenden Geweben die Charakterisierung der zu untersuchenden Gewebe und ermöglicht eine Verbesserung der Messgenauigkeit. Die quantitative Ermittlung der Relaxationsgröße  $T_2$  ist Thema eines weiteren Kapitels. Dazu wurden in vivo Untersuchungen am Kniegelenk durchgeführt, anhand derer die Eignung einer neuen Rekonstruktionsmethode der nicht-linearen parallelen Bildgebung zur Bestimmung des Relaxationsparameters evaluiert wurde. Kapitel 6 befasst sich mit der Auswirkung variierender histomorphometrischer Größen des trabekulären Knochens auf das Signalverhalten eines Gradientenecho Experiments. Zu diesem Zwecke wurden an zwei- und dreidimensionalen (2- 3D) Knochenmodellen, zusammengesetzt aus Rotationsellipsoiden, die induzierte Magnetfeldkonfiguration mittels analytischen Lösungen des magnetostatischen Problems simuliert. Den Abschluß der Arbeit bildet die Entwicklung eines Programmes, welches durch Kombination von Bild- und Datenverarbeitung eine vollständig automatische Auswertung der trabekulären Struktur des distalen Femurs in 3D fett-selektiven  $T_2^*$ -gewichteten Aufnahmen ermöglicht. Im Zuge einer Validierungsstudie konnte damit, verglichen zur manuellen Auswertung, eine Erhöhung der Sensitivität gegenüber feinen Knochenumbauprozessen gezeigt werden.

## Kapitel 2

# Theoretische Grundlagen

### 2.1 Physikalische Grundlagen der magnetischen Resonanz

In den folgenden Abschnitten werden die grundlegenden Konzepte der Magnetresonanzbildung und die Prinzipien der, in der vorliegenden Arbeit untersuchten, Hauptthemen erläutert. Für detailliertere Abhandlungen der fundamentalen Theorie sei auf Standardwerke verwiesen [1, 44, 109, 136, 233, 275, 202]. Diese Werke dienen als Quellen der hier vorgestellten theoretischen Aspekte, und wurden, sofern notwendig, durch weiterführende Arbeiten ergänzt.

#### 2.1.1 Quantenmechanische und klassische Sichtweise

Generell werden für die Betrachtung von NMR Phänomenen zwei unterschiedliche Modellevorstellungen herangezogen. Abhängig davon, welcher Effekt gerade mathematisch erfasst werden soll, wird zwischen den beiden Modellen und deren entsprechenden Herleitungen hin- und hergewechselt.

Quantenmechanisch betrachtet man den einzelnen Spin. Dieser kann gegenüber einem äußeren, statischen Magnetfeld nur bestimmte Ausrichtungen, definiert durch die z-Komponenten, einnehmen. Das verwendete Koordinatensystem wird, in Übereinstimmung mit der allgemein akzeptierten Konvention, dabei so festgelegt, dass ein angelegtes statisches Feld stets parallel zur z-Achse verläuft. Die Ausrichtung der Spins im Magnetfeld ist energetisch betrach-

tet verschieden. Es gibt somit Unterschiede zwischen den Besetzungszahlen. Weiters besteht die Möglichkeit, durch Einstrahlung von elektromagnetischer Energie, Übergänge zwischen den Energieniveaus zu induzieren.

In der klassischen Sichtweise wird die Magnetisierung eines Gesamtsystems betrachtet, also die Magnetisierung eines Ensembles einzelner Spins. In einem dreidimensionalen Bezugssystem kann die Magnetisierung durch einen Vektor repräsentiert werden, der sowohl in eine beliebige Richtung zeigen als auch um die z-Achse rotieren kann. Dieser Vektorpfeil setzt sich aus der Vektorsumme der einzelnen Elementarmagneten, den einzelnen Kernspins, zusammen. Entscheidend für die Energie des Gesamtsystems ist die z-Komponente der Gesamtmagnetisierung, während für die Wechselwirkung mit äußeren Hochfrequenzfeldern auch die transversalen Komponenten eine Rolle spielen. Diese Betrachtungsweise bildet die Grundlage der nun folgenden Betrachtungen.

### 2.1.2 Nukleare magnetische Resonanz

Die Magnetresonanztomographie basiert auf den Phänomenen der Kernspinresonanz. Aus der intrinsischen Eigenschaft des Kernspins erhält der Kern ein magnetisches Dipolmoment  $\vec{\mu}$ . Beim Einbringen in ein statisches Magnetfeld strebt der Dipol danach, gemäß der energetisch günstigeren Konfiguration, sich parallel entlang der Feldlinien auszurichten. Analog einem klassischen Gyroskop weicht das rotierende Proton dem Drehmoment der Ausrichtung aus, und präzediert dadurch um die Achse des statischen Grundfeldes. Richtung und Frequenz dieser kernspezifischen Präzession definiert die Larmor-Gleichung:

$$\vec{\omega}_0 = -\gamma \times \vec{B}_0, \quad (2.1)$$

wobei  $\gamma$  für das gyromagnetische Verhältnis steht. Im thermodynamischen Gleichgewicht, etabliert durch das statische Grundfeld, besetzt ein Teil der Spins das niedrigere Energieniveau. Die Atome des Wasserstoffs  $^1\text{H}$  sind aufgrund ihrer Spin-1/2-Kerne Teil eines thermodynamischen zwei-Niveau-Systems, wodurch sich das Besetzungsverhältnis nach der Boltzmann-Statistik berechnen lässt:

$$\frac{N_{m_I=-1/2}}{N_{m_I=1/2}} = \frac{N_\beta}{N_\alpha} = e^{\frac{\Delta E}{kT}}. \quad (2.2)$$

Die Energiedifferenz zwischen den beiden Niveaus ist durch  $\Delta E = -\gamma \hbar \vec{B}_0$  bezeichnet,  $k$  ist die Boltzmann-Konstante,  $T$  die Temperatur und  $\hbar = h/(2\pi)$

mit  $h$  als dem Planck'schen Wirkungsquantum.  $N_\alpha$  und  $N_\beta$  repräsentieren die Anzahl der Spins in den jeweiligen Energieniveaus.

In der klassischen Vorstellung wird durch vektorielle Addition aus den einzelnen magnetischen Momenten der Spins die Gesamtmagnetisierung  $\vec{M}$  gebildet. Die Bewegungsgleichung der Magnetisierung  $\vec{M}$  bei Anwesenheit eines externen statischen Feldes  $\vec{B}_{ext}$  lautet:

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \frac{1}{V} \sum_i \gamma \vec{\mu}_i \times \vec{B}_{ext} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}_{ext}. \quad (2.3)$$

Wird dieser dynamische Prozess der Spinensembles gestört, beispielsweise durch ein zusätzlich angelegtes magnetisches Wechselfeld  $\vec{B}_1$ , so wird das System aus dem Gleichgewichtszustand gebracht. Solch ein Störfeld, im einfachsten Falle ein linear polarisiertes Feld, kann durch Superposition zweier rotierender HF-Feldern erzeugt werden:

$$\vec{B}_1 = B_1(\cos \omega_0 t e_x - \sin \omega_0 t e_y). \quad (2.4)$$

Von einem dynamischen Koordinatensystem aus betrachtet, welches mit der Larmorfrequenz um die z-Achse rotiert, erscheint das Hauptfeld  $\vec{B}_0$  zu  $\Delta B$  reduziert.  $\Delta B$  resultiert aus der Differenz zwischen  $\omega_0$  und der Rotationsfrequenz des dynamischen Koordinatensystems. Unter theoretisch idealen Bedingungen stimmen die beiden Frequenzen überein und  $\Delta B = 0$ ; nur mehr das  $\vec{B}_1$  Feld wirkt im rotierendem System. Im praktischen Experiment bilden jedoch diese beiden Felder ein effektives magnetisches Feld

$$B_{eff} = \sqrt{B_1^2 + \Delta B^2}, \quad (2.5)$$

entlang dessen, unter Einwirkung des Wechselfeldes  $\vec{B}_1$ , die Magnetisierung  $\vec{M}$  ausgelenkt wird.

### 2.1.3 Bloch'schen Gleichungen

Generell läßt sich das Verhalten des Resonanzsignals durch einen exponentiellen Zerfall charakterisieren. Dabei tragen auf dem Gebiet der magnetischen Resonanz unterschiedliche inhärente Mechanismen zur Signalentwicklung bei. Mikroskopische Kern-Kern und Kern-Elektronen Wechselwirkungen zwischen

Atomen und Molekülen rufen eine Vielzahl von dissipativen Relaxationsmechanismen hervor. Diese werden zusammenfassend durch die sogenannte longitudinale  $T_1$  und transversale  $T_2$  Relaxationszeit charakterisiert. Den Einfluß dieser Relaxationsmechanismen auf die Signalentwicklung beschreiben die empirischen Bloch Gleichungen (2.11-2.13).

Aus Versuchen der experimentellen Physik geht hervor, dass Spins, nachdem sie aus dem Gleichgewicht gebracht wurden, durch das Phänomen der Relaxation wieder ihren Gleichgewichtszustand einnehmen. Im Verlauf des Relaxationsprozesses erfahren die Protonen lokal zufällige Magnetfeldschwankungen im Bereich der Larmorfrequenz. Dabei wird solange Energie absorbiert oder emittiert, bis das thermische Gleichgewicht wiederhergestellt ist. Als Quellen der fluktuierenden Felder sind dabei Schwankungen der chemischen Verbindungen wie auch zufällige Bewegungen von Molekülen zu nennen. Diese dynamischen Prozesse, welche zu Irritationen des ansonsten homogenen Magnetfeldes führen, sind von zufälliger Natur. Eine exakte mathematische Charakterisierung der beteiligten Wechselwirkungen ist daher nur bedingt möglich.

Einen Ansatz zur quantitativen Behandlung des Relaxationsphänomens bietet die Formulierung des statistischen Begriffs der Korrelationszeit  $\tau_c$ . Die spektrale Dichte  $J(\omega)$ , das Frequenzspektrum der Korrelationsfunktion, beschreibt darin die Frequenzverteilung der taumelnden Moleküle, und ist definiert als:

$$J(\omega) = \frac{\tau_c}{\omega^2 \tau_c^2 + 1} . \quad (2.6)$$

Der Zeitmaßstab der dynamischen Prozesse ist darin durch die Korrelationszeit  $\tau_c$  ausgedrückt.

### Longitudinale Relaxation

Die longitudinale Komponente der Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_0 e_z$ , welche durch die Larmorpräzession unbeeinflusst bleibt, ist parallel zum statischen Grundfeld ausgerichtet. Wird  $M_0 e_z$  aus der Gleichgewichtslage ausgelenkt, geben die Spins die zuvor erhaltene Anregungsenergie durch Wechselwirkungen mit der Umgebung wieder ab. Es folgt ein stetiges Anwachsen der longitudinalen Komponente in Richtung  $e_z$ , charakterisiert durch die Relaxationszeit  $T_1$ . Die Spin-Gitter Relaxationszeit  $T_1$  erfasst die Rate der Übergänge zwischen den möglichen Energiezuständen des Wasserstoffprotons. Diese Größe ist von

den fluktuierenden Feldern, hervorgerufen durch molekulare Bewegungen im Frequenzbereich der Resonanzfrequenz  $J(\omega_0)$ , abhängig:

$$\frac{1}{T_1} \propto B_{xy}^2 J(\omega_0) . \quad (2.7)$$

Am effizientesten verläuft die  $T_1$  Relaxation bei molekularen Bewegungen in der Größenordnung der Resonanzfrequenz, bei  $\tau_c \omega = 1$ .

### Transversale Relaxation

Nach Auslenkung der Magnetisierung  $M_0$  aus der Gleichgewichtslage detektiert eine Empfangsspule eine gedämpfte Rotationsbewegung der transversalen Magnetisierungskomponente  $\vec{M}_\perp$ . Die stetige Abnahme dieser transversalen Magnetisierung gegen Null ist durch die Spin-Spin Relaxation beschrieben. Während die Protonen in der transversalen Ebene gemäß Gl. (2.1) präzedieren, wirken auf sie Feldfluktuationen im Bereich der Resonanzfrequenz ein. Solche Fluktuationen entstehen durch magnetische Momente umliegender Atomkerne sowie ungepaarter Elektronen. Aufgrund der dadurch induzierten Schwankungen der Larmorfrequenz erleiden die um die z-Achse präzedierenden Spins einen irreversiblen Verlust ihrer anfänglich vorhandenen Phasenkohärenz. Als Konsequenz nimmt die Vektorsumme über die transversalen Komponenten ab. Neben diesen lokalen Fluktuationen der Resonanzfrequenz wird der  $T_2$  Relaxationsprozess zusätzlich durch niederfrequente Komponenten infolge molekularer Bewegungen beeinträchtigt:

$$\frac{1}{T_2} \propto B_z^2 \tau_c . \quad (2.8)$$

Diese Beziehung ist, mit der Ausnahme  $\omega \sim 0$ , im Wesentlichen gleichbedeutend mit Gl. (2.7). Die Feldstärke  $B_z$  steht dabei unter dem Einfluß dipolarer Wechselwirkung, und weist somit folgende Winkelabhängigkeit auf:

$$B_z \propto (3\cos^2\theta - 1) . \quad (2.9)$$

Darin ist  $\theta$  bezeichnend für den Winkel zwischen dem Ortsvektor zweier wechselwirkender Spins mit dem äußeren statischen Magnetfeld. Dieser Einfluß ist speziell dann von Bedeutung, wenn wechselwirkende Spins zueinander in einer ortsfesten Beziehung stehen, etwa in Festkörpern oder in stark organisierten Strukturen wie Kollagen [303].

### Bewegungsgleichungen mit Relaxation

Die Erweiterung der Bewegungsgleichung (2.3) um die longitudinale und transversale Relaxation und auch die Berücksichtigung des HF Feldes durch entsprechende Zusatzterme führt zu der vollständigen Bewegungsgleichung für die Magnetisierung  $\vec{M}$ :

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}_0 - \frac{1}{T_1}(M_z - M_0 e_z) - \frac{1}{T_2} \vec{M}_\perp. \quad (2.10)$$

$\vec{M}_\perp = M_x e_x + M_y e_y$  bezeichnet die transversale Magnetisierung,  $T_1$  und  $T_2$  sind die empirischen Relaxationskonstanten, und das statische Grundfeld  $B_0$  liegt entlang  $e_z$  an. In Komponentenschreibweise kann weiters geschrieben werden:

$$\frac{dM_z}{dt} = -\frac{M_z - M_0}{T_1} \quad (2.11)$$

$$\frac{dM_x}{dt} = \omega_0 M_y - \frac{M_x}{T_2} \quad (2.12)$$

$$\frac{dM_y}{dt} = -\omega_0 M_x - \frac{M_y}{T_2}, \quad (2.13)$$

mit der Allgemeinen Lösung:

$$M_x(t) = (M_x(0) \cos \omega_0 t + M_y(0) \sin \omega_0(t)) e^{-t/T_2} \quad (2.14)$$

$$M_y(t) = (M_y(0) \cos \omega_0 t - M_x(0) \sin \omega_0(t)) e^{-t/T_2} \quad (2.15)$$

$$M_z(t) = M_z(0) e^{-t/T_1} + M_0(1 - e^{-t/T_1}). \quad (2.16)$$

Dabei wurde  $M_0$  als Magnetisierung im Gleichgewicht entlang der z-Achse vorausgesetzt. Diese Gleichungen werden nach dem schweizer Physiker Felix Bloch, einem der Entdecker der magnetischen Kernresonanz, als Bloch'sche Gleichungen bezeichnet [20].

#### 2.1.4 Inhomogenitäten des statischen Magnetfeldes

Zwei grundlegende Effekte beeinflussen die NMR Signalentwicklung bei Anwesenheit externer statischer Feldinhomogenitäten. Ersterer stammt von lokal unterschiedlichen Larmorfrequenzen, und diese reversible Frequenzdispersion bewirkt vor und während der Signalakquisition eine Ansammlung unterschiedlicher Phasenlagen der einzelnen Nuklei. Zweitens wirken Diffusionseffekte, wodurch Moleküle innerhalb eines inhomogenen Magnetfeldes ihre Positionen

wechseln, dabei Phasenunterschiede akkumulieren und aus dieser Phaseninkohärenz somit ein irreversibler Signalverlust hervorgeht.

Es ist allgemein bekannt, dass magnetische Inhomogenitäten einen wesentlichen Einfluß auf die Entwicklung des magnetischen Resonanzsignals haben. Magnetische Inhomogenitäten lassen sich dabei bezüglich ihres Ursprunges sowie ihrer Stärke unterscheiden, und beeinflussen das Verhalten der Signalrelaxation auf verschiedene Weise. Zum Teil sind diese Wechselwirkungen unerwünscht, andererseits können daraus nützliche Rückschlüsse über das untersuchte System abgeleitet werden. Bei Kenntnis der Entstehung von Feldstörungen können zusätzlich zur Bildgebung wertvolle quantitative Informationen über biochemische Prozesse (welche etwa Strukturänderungen auf mikroskopischer Ebene einleiten) und auch über spezielle physiologische Mechanismen gewonnen werden. Als Beispiele konkreter Anwendungen sind die Bestimmung von Körperfett in verschiedenen Gewebedepots, die Detektion der Änderung des Oxigenierungszustandes des Blutes, die Untersuchung von Veränderungen der trabekulären Knochenstruktur und die Beurteilung von Knorpelgewebe zu nennen [251, 217, 54, 187].

### Magnetische Suszeptibilitätseffekte

In diesem Abschnitt sollen jene Phänomene rekapituliert werden, welche zum Verständnis der Interaktion zwischen Magnetfeld und Materie grundlegend sind. Im wesentlichen werden, bezogen auf das *SI*-Einheitensystem, die Zusammenhänge beschrieben, die beim Einbringen einer Probe in ein äußeres statisches Magnetfeld auftreten.

Das Maxwell'sche Gesetz respektive das Bio-Savart'sche Gesetz erfassen die grundlegenden Zusammenhänge zwischen elektrischem Strom und dem durch bewegte Ladungen erzeugten Magnetfeld  $\vec{H}$ . Zum vollständigen Verständnis magnetischer Felder gesellt sich an die Seite der magnetischen Feldstärke  $\vec{H}$  ein zweites Vektorfeld  $\vec{B}$  hinzu. Im Vakuum können diese als zwei wechselseitig aufeinander skalierbare Größen betrachtet werden (es entsprechen 800 kA/m genau 1 T).

Aus experimentell gewonnenen Erkenntnissen ist bekannt, dass sich Materie beim Einbringen in ein Magnetfeld magnetisiert und ein magnetisches Moment erlangt. Die mikroskopische Ursache für diese magnetische Polari-

sierbarkeit liegt in der Ausrichtung der magnetischen Momente, hervorgerufen durch orbitale Ströme in Atomen und Molekülen sowie durch Elektronenspins. Die daraus resultierende makroskopische Magnetisierung  $\vec{M}$  ist mit dem erzeugendem Feld  $\vec{H}$  über die Größe der magnetischen Suszeptibilität  $\chi$  verknüpft. Für den Fall  $\vec{H}$  liegt parallel zu  $\vec{M}$  kann geschrieben werden:

$$\vec{M} = \chi \vec{H}. \quad (2.17)$$

Allgemein wird  $\chi_{ij}(\vec{H}, T)$  als temperatur- und feldabhängige Ableitung der Magnetisierung nach dem Feld betrachtet. Damit ergibt sich für die Suszeptibilität der Tensor

$$\chi_{ij} = \frac{\partial M_i}{\partial H_j}. \quad (2.18)$$

In Abhängigkeit der magnetischen Eigenschaft der Materie (Diamagnetismus, Paramagnetismus, etc.) wechselwirkt die, durch Polarisation hervorgerufene, Magnetisierung  $\vec{M}$  mit dem äußeren Feld  $\vec{H}$  und bildet die magnetische Flussdichte  $\vec{B}$ :

$$\vec{B} = \mu_0(\vec{M} + \vec{H}), \quad (2.19)$$

mit  $\mu_0$  als magnetische Permeabilitätskonstante des Vakuums. Aus Gl. (2.17) zusammen mit Gl. (2.19) läßt sich für die Flussdichte folgende Beziehung ableiten:

$$\vec{B} = \mu_0(1 + \chi)\vec{H} = \mu\vec{H}, \quad (2.20)$$

wobei die Permeabilität  $\mu$  des Mediums durch:

$$\mu = \mu_0(1 + \chi) \quad (2.21)$$

gegeben ist, und die makroskopische Magnetisierung durch:

$$\vec{M} = \frac{\chi}{1 + \chi \mu_0} \vec{B}. \quad (2.22)$$

Nun besagt die Larmor Beziehung (2.1), dass sich die Resonanzfrequenz des Protons direkt proportional zum, in unmittelbarer Kernnähe vorherrschendem, Feld  $\vec{B}$  verhält. Aus Gl. (2.20) erkennbar, ist  $\vec{B}$  eine Funktion der Suszeptibilität des Mediums, wodurch lokale Änderungen in  $\chi$  zu lokalen Verschiebungen der Resonanzfrequenz führen. Neben der Materialgröße  $\chi$  ist das Magnetfeld  $\vec{B}$  auch von der Geometrie des magnetisch polarisierten Mediums abhängig.

Somit ist  $\vec{B}$  eine Funktion der Geometrie und der magnetischen Suszeptibilität  $\chi$  des Mediums, in dessen unmittelbarer Umgebung sich der Nukleus befindet. Die durch unterschiedliche Suszeptibilitäten hervorgerufene Verschiebung der Resonanzfrequenz wird als *bulk magnetic susceptibility shift* (BMS) bezeichnet [48].

Bei biologischem Gewebe herrschen aufgrund der internen heterogenen Struktur komplexe Feldverteilungen mit zumeist nichtlinearen Feldgradienten. Näherungsweise lassen sich die dabei auftretenden Felder aus der Überlagerung von geschlossen analytisch lösbarer Feldverteilungen spezieller Geometrien abschätzen [202]. In unterschiedlichen Anwendungsgebieten konnten durch den Einsatz vereinfachter Modelle nützliche Erkenntnisse bezüglich der Einflussnahme induzierter, inhomogener magnetischer Feldverteilungen auf die Signalentwicklung abgeleitet werden [46, 25, 179]. Mit Hilfe eines 2-Kompartiment-Modells, bestehend aus einem Hintergrund mit der Suszeptibilität  $\chi_0$  und den darin eingebrachten Störobjekten (etwa Eisenoxidpartikel oder trabekulärer Knochen) mit der Suszeptibilität  $\chi_2$ , kann die vorherrschende Feldkonfiguration abgeschätzt werden. Bei biologischem Gewebe sind Suszeptibilitätswerte in der Größenordnung von ungefähr  $10^{-6}$  zu erwarten [247]. Im Falle einer solchen Größenordnung lässt sich das magnetische Feld, welches ein Kern innerhalb eines bestimmten Störers erfährt, bis zur ersten Ordnung der Suszeptibilität anschreiben zu [63]:

$$\vec{B}_{mic} \approx \vec{B}_0 + \mathcal{D}(\chi_2 - \chi_0)\vec{B}_0 - \frac{2}{3}\chi_2\vec{B}_0. \quad (2.23)$$

Gleichung (2.23) beschreibt das Feld an einem Punkt innerhalb der Probe, welche von einem lokalen Vakuum umgeben ist.  $\vec{B}_0$  steht dabei für die Flussdichte im Vakuum,  $\mathcal{D}$  bezeichnet den geometrischen Demagnetisierungsfaktor [48].

Weiterführend werden in Kapitel 6 für die quantitative Magnetresonanzbildung die Auswirkungen von Geometrieparametern und magnetischer Suszeptibilität auf das Magnetfeld und auf die Relaxationskonstanten untersucht.

### Diffusionszeit-Regime

Neben der Empfindlichkeit gegenüber Magnetfeldinhomogenitäten wird die Evolution des Resonanzsignals auch wesentlich durch Diffusionsvorgänge beeinträchtigt. In diesem Zusammenhang werden als Diffusionsvorgänge auch un-

gerichtete Bewegungen von Wasserstoffkernen betrachtet, solange diese, während der Dauer der Ortskodierung, zu einer Ortsveränderung führen. Die Signaldephasierung infolge Diffusionsprozessen entlang magnetischer Feldgradienten kann sogar die intrinsische transversale Relaxation dominieren. Diffusionsbedingte Dephasierungseffekte lassen sich, durch Erweitern der Bloch Beziehungen um zusätzliche Diffusionsterme, mit den so formulierten Bloch-Torrey Gleichungen:

$$\frac{\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B} + D \cdot \Delta \vec{M} \quad (2.24)$$

behandeln. Dieses partielle Differentialgleichungssystem, mit  $\Delta$  als Laplace-Operator und  $D$  als Diffusionskoeffizienten, kann unter Annahme linearer Feldgradienten geschlossen analytisch gelöst werden. Bei isotropen Medien vereinfacht sich der Diffusionskoeffizient zu einem Skalar, im Falle anisotroper Diffusion ist  $D$  ein Tensor. In der Präsenz von Diffusionsphänomenen und statischen Feldinhomogenitäten ließe sich auf Grundlage von Gleichung (2.24) und unter Einbezug der realen Feldverteilung das Signalverhalten charakterisieren. Generell ist aber innerhalb biologischen Gewebes die aktuelle Feldverteilung nicht exakt bekannt. Zur Untersuchung von Diffusionsvorgängen entlang Feldinhomogenitäten wird daher vorwiegend auf statistische Modelle zurückgegriffen, wie etwa in den Studien von Yung et al. [311].

In [305] konnte gezeigt werden, dass die Dephasierung des MR Signals infolge suszeptibilitätsinduzierter Magnetfeldinhomogenitäten durch nukleare Bewegung nicht wesentlich beeinflusst wird. Noch bevor molekulare Diffusionsphänomene die angesammelten Phasen der unterschiedlichen Nuklei vermögen auszugleichen, bewirken solche induzierten Feldinhomogenitäten eine Phasenaufweitung. In dieser Situation wird vom sogenannten *static dephasing regime* (SDR) gesprochen, der Einfluss von Diffusion auf die Dephasierung der transversalen Magnetisierung kann vernachlässigt werden. Dabei begünstigen starke externe Magnetfelder, große Suszeptibilitätsunterschiede und große Suszeptibilitätseinschlüsse das SDR [268]. Im Gegensatz dazu ist beim *motional-narrowing regime*, hierbei gilt  $\delta\omega \cdot \tau_D \ll 1$ , die nukleare Diffusion entlang eines inhomogenen Feldes eine entscheidende Größe der Signalentwicklung. In diesem Regime liegt die charakteristische Diffusionszeit  $\tau_D$  in der Größenordnung der Zeit, die ein Wassermolekül benötigt, um eine Distanz vergleichbar mit dem Radius des Partikels welcher die Feldstörung hervorgerufen hat, zu

diffundieren. Dabei charakterisiert  $\delta\omega$  die Präzessionsfrequenz aufgrund jenes Magnetfeldes, welches entlang des Äquators an der Oberfläche des feldgenerierenden Partikels herrscht.

Zusammenfassend, in Abhängigkeit der Größenordnungen von  $\delta\omega$  und  $\tau_D$  werden drei Regime unterschieden: das *outersphere regime*, das *fast dephasing regime* und das *static dephasing regime* [91, 291, 305]. Ist eine Behandlung des gesamten dynamischen Bereiches erforderlich, so kann dies mit der von Anderson und Weiss [3] entwickelten *mean field theory* durchgeführt werden. Zweckmäßigerweise erfolgten die im Kapitel 6 durchgeführten Untersuchungen des Signalverhaltens in der Umgebung von trabekulären Knochen im *static dephasing regime*. Maßgebend dafür waren die verwendeten Parameter des Knochenmodells, die Stärke der Trabekel wurde mit ungefähr  $280\ \mu\text{m}$  [126] und die Diffusionseigenschaften des Knochenmarks mit  $0.15 \times 10^{-5}\ \text{cm}^2/\text{s}$  [285] angenommen.

**Static dephasing regime** Im Fall des SDR gilt  $\delta\omega \gg 1/\tau_D$ , die Diffusionseffekte können vernachlässigt werden und entscheidend für die transversale Relaxation ist der Verlust der Phasenkohärenz infolge der Feldinhomogenitäten [305].

In einem Gradientenecho Experiment kann das Resonanzsignal zur Echozeit  $T_E$  angeschrieben werden als:

$$S(T_E) = S_0 \langle e^{(-i\Phi_j)} \rangle_{T_E} = S_0 \langle (-i\gamma B_{\text{mic}} T_E) \rangle . \quad (2.25)$$

Darin drückt  $\langle \rangle$  die räumliche Mittelung über das gesamte Voxel und  $B_{\text{mic}}$  das durch Suszeptibilitätsvariationen hervorgerufene mikroskopische Feld aus. Weiters sind die Phasen der im Feld  $B_{\text{mic}}$  präzedierenden Spins  $j$  zum Zeitpunkt  $T_E$  durch  $\Phi_j$  repräsentiert. In der Praxis ist die tatsächliche Feldverteilung meist nur näherungsweise bekannt und wird deshalb durch eine normierte Verteilungsdichtefunktion  $p(B_{\text{mic}})$  angesetzt:

$$S(T_E) = S_0 \int_{-\infty}^{\infty} p(B_{\text{mic}}) e^{-i\gamma B_{\text{mic}} T_E} dB_{\text{mic}} . \quad (2.26)$$

In etlichen Anwendungen sind als Dichtefunktionen Lorentz'sche oder Gauß'sche Feldverteilungen zweckmäßig.

Liegt innerhalb des Messvolumens ein gaußverteiltes Magnetfeld mit der Varianz  $\sigma_B$  vor, so resultiert in Gleichung (2.26) die räumliche Mittelung über alle Werte von  $B_{\text{mic}}$  zu folgendem Signal:

$$S(T_E) = S_0 e^{\left(-\frac{\gamma^2 \sigma_B^2 T_E^2}{2}\right)}. \quad (2.27)$$

Gemäß Kennan et al. [146] folgt damit für die effektive transversale Relaxationsrate  $R2^*$ :

$$R2^* = \frac{\gamma^2 T_E \sigma_B^2}{2}. \quad (2.28)$$

Hingegen ergibt sich bei Lorentzverteilung eine  $R2^*$ , welche unabhängig von der Echozeit  $T_E$  ist. Entsprechend verhält sich in einem Gradientenecho Experiment das Resonanzsignal zu:

$$S(T_E) = S_0 e^{-\gamma \sigma_B T_E}, \quad (2.29)$$

mit der effektiven transversalen Relaxationsrate nach [146]:

$$R2^* = \gamma \sigma_B. \quad (2.30)$$

Bei einer Gaußverteilung des Feldes weist die  $R2^*$  eine lineare Abhängigkeit von  $T_E$  auf, wodurch das Signal einem nicht-monoexponentiellen Verhalten gehorcht. Unter der Annahme einer lorentzförmigen Feldverteilung ist die Relaxationsrate über den gesamten Zeitbereich hinweg konstant, und das Resonanzsignal kann durch eine monoexponentielle Zeitfunktion repräsentiert werden. Die in der vorliegenden Arbeit abgeleiteten Zeitkonstanten für  $R2^*$  bzw.  $R2'$  wurden unter der Annahme einer Lorentzverteilung gewonnen.

## 2.2 Magnetresonanzbildgebung

### 2.2.1 Einfaches MR Experiment

In einem homogenen statischen Magnetfeld befinde sich eine Probe mit der Spindichte  $\rho(\vec{x})$ . Die Probe sei von einer Spule umschlossen, welche normal zum statischen Feld ausgerichtet ist. Durch einen resonanten HF-Puls werden die Spins der Probe um den Kippwinkel  $\alpha$  in die transversale Ebene gekippt [140]. Unmittelbar nach der Anregung präzediert die Magnetisierung um das statische Grundfeld und induziert dabei in der Spule ein elektrisches Signal,

welches als der freie Induktionszerfall FID (free induction decay) bezeichnet wird. Im rotierendem Koordinatensystem betrachtet, welches gleichsinnig wie die Kernspins mit der Larmorfrequenz umläuft, lautet die Transversalmagnetisierung  $M_{xy}$  in komplexer Schreibweise:

$$M_{xy}(\vec{x}) = M_0(\vec{x}) \sin(\alpha) e^{i(\Delta\omega t + \phi)} e^{-t/T_2}. \quad (2.31)$$

$\Delta\omega$  erfasst die Differenz zwischen der Frequenz des rotierenden Systems und der lokalen Präzessionsfrequenz,  $\phi$  den Winkel zwischen  $M_{xy}$  und der x-Achse des rotierenden Systems. Nach erfolgter Quadraturdetektion des Induktionszerfalls FID und anschließender Fouriertransformation lautet der Real- und Imaginärteil des Spektrums  $F(\omega)$ :

$$F(\omega) = \frac{T_2}{T_2^2(\omega - \Delta\omega)^2 + 1} - i \frac{T_2^2(\omega - \Delta\omega)}{T_2^2(\omega - \Delta\omega)^2 + 1}. \quad (2.32)$$

Unter idealen Verhältnissen besteht solch ein Spektrum aus einer einzigen Resonanzlinie. Diese liegt an der Position der Differenzfrequenz  $\Delta\omega$ , und weist eine Lorentzform mit der Linienbreite  $1/(\pi T_2)$  auf. Lokale Feldinhomogenitäten, wie im Abschnitt 2.1.4 beschrieben, führen zu einer Verbreiterung und Formänderung dieser Resonanzlinie. Für das Zeitverhalten des FID bedeuten Inhomogenitäten eine Verkürzung der Abfallzeit. Den Einfluß von solchen Inhomogenitäten berücksichtigt die effektive Relaxationszeit  $T_2^*$ , welche unter der Voraussetzung einer Lorentzverteilung wie folgt definiert ist:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'}. \quad (2.33)$$

Die statischen Inhomogenitäten sind dabei durch die Zeitkonstante  $T_2'$  ausgedrückt, welche sich bei Kenntnis der Inhomogenität  $\Delta B$  wie folgt bestimmen läßt:

$$R_2' \equiv \frac{1}{T_2'} = \frac{\gamma \Delta B}{2} \quad (2.34)$$

## 2.2.2 Grundlegende MR-Techniken

### Prinzip: Spinecho Technik

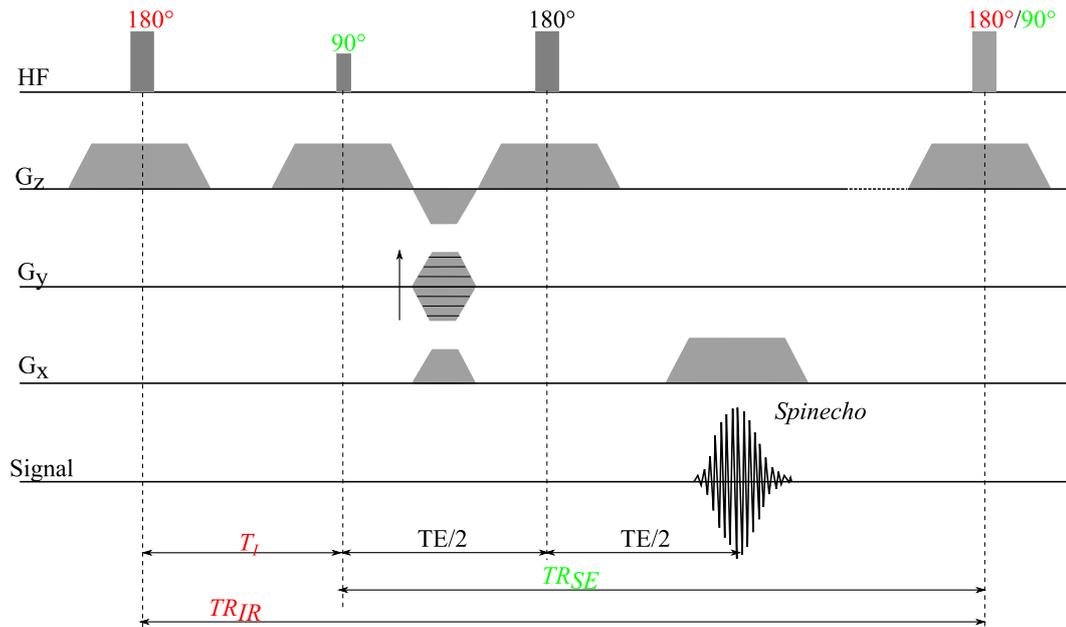
Spinecho-basierte Aufnahmetechniken beruhen auf den von E. Hahn im Jahre 1950 beschriebenen Phänomen des Spinechos [111]. In Abbildung 2.1 ist dazu

ein prinzipielles Pulsschema gezeigt. Die Sequenz beginnt mit einem  $90^\circ$  Anregungspuls, wonach die transversale Magnetisierung infolge lokaler Feldinhomogenitäten sowie unter der Einwirkung eines Lesegradienten während der Dauer  $t = T_E/2$  dephasiert. Anschließend invertiert ein zweiter Puls zum Zeitpunkt  $t = T_E/2$  mit  $\alpha = 180^\circ$  die angesammelten Phasen der Spinensembles. Während der folgenden Rephasierungsphase stehen die Ensembles, Bewegungsphänomene vernachlässigt, unter dem identen Einfluß der lokalen Inhomogenitäten und Lesegradienten. Nach dem Inversionspuls laufen nun während der weiteren Dauer  $t = T_E/2$  die zuvor auseinanderlaufenden Phasen zusammen, wodurch sich zum Zeitpunkt  $t = T_E$  ein Spinecho (SE) ausbildet. Statische Inhomogenitäten werden durch den refokussierenden Effekt des Inversionspulses kompensiert, und die Echoamplitude des Spinechos zerfällt mit der transversalen Relaxationszeit  $T_2$ . Dabei ist zu erwähnen, dass das, durch den Lesegradienten forcierte, De-Refokussierungsschema an den  $T_E/2-180^\circ-T_E$  Zeitablauf entsprechend anzupassen ist. Zum Erreichen der maximalen Echoamplitude müssen sich das Spin- und Gradientenecho zeitlich überlagern.

Bei der in Abbildung 2.1 skizzierten Spinecho Sequenz wird innerhalb eines Repetitionszykluses ( $TR_{SE}$ ) nur jeweils ein Echo akquiriert. In der Praxis stellt der Einsatz solcher single-echo Techniken aufgrund der langen Messzeit eine Ausnahme dar. Stattdessen ermöglichen multi-echo Techniken eine effizientere Spinecho Bildgebung. Hierbei werden innerhalb eines Repetitionszykluses mehrere, zeitlich äquidistante Refokussierungspulse ausgespielt, zwischen denen entsprechende Lesegradienten einzelne Spinechos aufzeichnen [122]. Infolge der eingesetzten multi-Puls Anregung steigt dabei jedoch die HF Feld-Exposition an. Diese Exposition darf die, für die jeweilige Körperregion von der *FDA* (Food and Drug Administration) und *IEC* (International Electrotechnical Commission) gesetzlich festgelegte, spezifische Absorptionsrate (SAR) nicht überschreiten [37]. In solchen kritischen Fällen kann dann auf den Einsatz alternativer Spinecho Techniken ausgewichen werden [125, 123].

### Prinzip: Gradientenecho Techniken

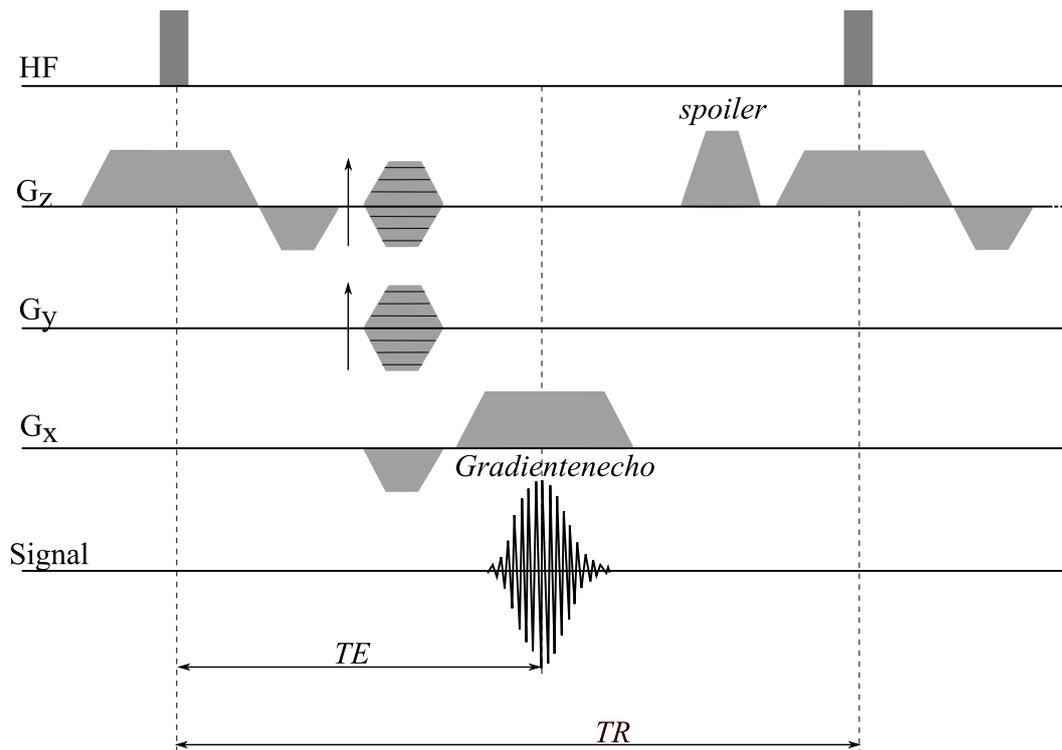
Bei Gradientenecho-basierter Bildgebung tritt im Gegensatz zum Spinecho der Lesegradient an die Stelle des  $180^\circ$  Pulses. Ein prinzipielles Sequenzdiagramm einer GRE Sequenz ist in Abbildung 2.2 gezeigt. Dabei ermöglicht das Um-



**Abbildung 2.1:** 2D-Inversion Recovery (IR) Sequenz mit Spinecho (SE) Akquisition; Zur Generierung von  $T_1$ -gewichteten Daten ist die SE-Sequenz ( $TR_{SE}$ ) um einen anfänglichen  $180^\circ$  Plus erweitert. Die Gewichtung kann über die Inversionszeit  $T_I$  variiert werden.

polen des Lesegradients (die  $z$ -Komponente des Gradientenfeldes  $G_x(\vec{x})$  wird in  $-G_x(\vec{x})$  geändert) ein gezieltes Wechseln von der De- in die Rephasierungsphase. Ist die Gesamtsumme der Phasen unterschiedlicher Spinechoensembles, akkumuliert während der De- und Rephasierungsphase, exakt Null, d.h. die Momente der Phasen kompensieren sich, so bildet sich ein Gradientenecho (GRE). Der dephasierende Einfluß lokaler statischer Feldinhomogenitäten kann jedoch durch das Invertieren des Lesegradients nicht ausgeglichen werden. Somit sind GRE Techniken empfindlich gegenüber Feldschwankungen, und die Echoamplitude fällt mit der effektiven transversalen Relaxationszeit  $T_2^*$  ab.

Im Allgemeinen lassen sich die unterschiedlichen GRE Varianten danach unterteilen, in welcher Weise die Echo formende transversale Magnetisierungskomponente die Entwicklung des Resonanzsignals beeinflusst. Bei den spoiled oder auch incoherent genannten Techniken wird versucht, durch dephasierende Maßnahmen den Einfluß der remanenten transversalen Magnetisierung des  $n$ -ten Repetitionszykluses auf die Echoentwicklung im  $n + 1$ -ten Zyklus zu minimieren [110]. Hingegen wird im Falle von coherenten GRE Sequenzen der remanente Magnetisierungsanteil gezielt konstruktiv zur Erhöhung der Echo-

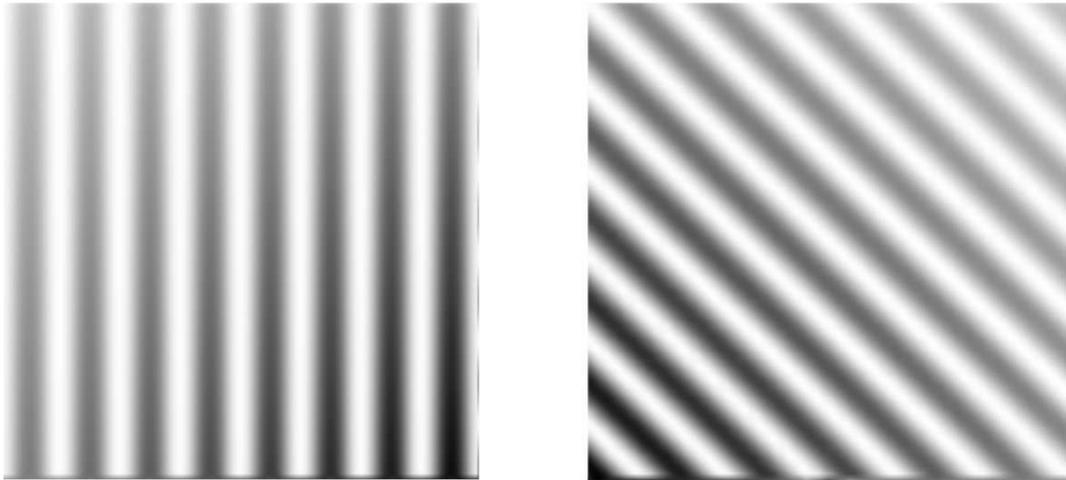


**Abbildung 2.2:** Prinzipieller Pulsablauf einer gespoilten 3D-Gradientenecho Sequenz. Ein zusätzlicher Spoiler-Puls erwirkt eine Dephasierung der remanenten transversalen Magnetisierung vor dem nächsten Repetitionszyklus.

amplitude genützt [45, 83, 218, 317].

### 2.2.3 Ortskodierung

Generell, bei GRE- als auch SE-basierten Techniken entspricht die transversale Magnetisierung dem Summenvektor aller, im untersuchten Objekt enthaltenen und angeregten, räumlich verteilten Spinensembles. Gemäß dem Faraday'schen Gesetz induzieren diese angeregten Spins in der Empfangsspule das Resonanzsignal. Voraussetzung für die Nutzung der NMR in der medizinischen Bildgebung ist eine eindeutige räumliche Zuordnung der dabei detektierten Echos. Neben der Signalgenerierung ist eine Ortskodierung zwingend erforderlich, um die Resonanzsignale verschiedenen räumlichen Ursprungs so zu kodieren, dass diese ihrem Entstehungsort zugewiesen werden können. Das derzeit für die Ortskodierung standardmäßig angewendete Verfahren, eine Technik basierend auf dem Konzept des k-Raumes, wurde zur Kodierung von Echos-



**Abbildung 2.3:** Beispiele zweier Bilder unterschiedlicher Ortsfrequenzen. Linkes Bild besitzt eine horizontale Ortsfrequenz, während im rechten die Grauwerte auch in vertikaler Richtung variieren.

gnalen erstmalig um die Zeit von 1983 für die MRT angepasst [38, 277]. Als Einführung in das Prinzip des  $k$ -Raumes soll an dieser Stelle der Begriff Ortsfrequenz anhand Darstellung 2.3 erläutert werden. Dazu seien in Abbildung 2.3 zwei Bilder mit unterschiedlichen Ortsfrequenzen gezeigt. Salopp gesagt, wird als Ortsfrequenz die Änderung der Grauwerte einzelner Bildpunkte entlang horizontaler und vertikaler Richtung bezogen auf die Einheitslänge verstanden. Somit wird bei einem zwei-dimensionalen Bild von Ortsfrequenzen in  $x$  und  $y$  Richtung gesprochen. Die Anzahl der maximal auftretenden, unterschiedlichen Ortsfrequenzen ist dabei von der Auflösung des Bildes, den Bildpunkten, abhängig. Ein Bild mit einer Pixelanzahl von 256 Bildpunkten in  $x$  und  $y$  Richtung kann daher maximal  $256^2$  unterschiedliche Ortsfrequenzen aufweisen. Sind alle entsprechenden Ortsfrequenzen eines Bildes bekannt, so ist das Bild durch diese Ortsfrequenzen vollständig definiert. Die Repräsentation eines Bildes im Frequenz- respektive  $k$ -Raum durch dessen Ortsfrequenzen ist jener im Bildraum vollständig äquivalent. Den Übergang vom Bildraum in den  $k$ -Raum ermöglicht die Fourier-Transformation, welche angewendet auf ein Bild vollständig dessen Ortsfrequenzen wiedergibt.

Im Konzept des  $k$ -Raumes auf die MRT umgelegt entsprechen die Grauwertschwankungen eines Bildes der räumlich variierenden Spindichte der Probe. Implementiert wird die Ortskodierung, indem die NMR Echoentwicklung gezielt manipuliert wird, sodass die generierten Echosignale eindeutige Orts-

frequenzen darstellen. Einfach gesagt, die Datenakquisition entspricht einer Fourier-Transformation, wo in jedem Lesezyklus Teile des  $k$ -Raumes mit den Zahlenwerten der aktuellen Ortsfrequenzen aufgefüllt werden.

Realisiert wird dieses Konzept, indem dem statischen Grundfeld in den drei Raumrichtungen zusätzlich drei magnetische Gradientenfelder überlagert werden. Folglich ändert sich der Betrag der  $z$ -Komponente des resultierenden Feldes entsprechend den vorherrschenden lokalen Gradientenfeldern:

$$B_z(\vec{r}) = B_0(\vec{r}) + (G_x x + G_y y + G_z z) . \quad (2.35)$$

Die gezielte Beeinflussung des Echos verdeutlicht die fundamentale Larmor-Beziehung. Das Verstimmen des Feldes über die zusätzlichen Gradientenfelder bewirkt eine direkte Veränderung der Resonanzfrequenz. Im Kontext des rotierenden Koordinatensystems werden dadurch örtlich die Phasen der Spinnensembles verdreht. Die unterschiedlichen Ortsfrequenzen (= Koordinaten des  $k$ -Raumes) entsprechen direkt den resultierenden Gradientenflächen, beziehungsweise den Momenten der Gradienten:

$$\vec{k}(t) = \gamma \int_{t_0}^t \vec{G}(t') dt' . \quad (2.36)$$

Im Zuge der Datenakquisition erfolgt somit durch adäquates Anlegen von Gradientenfeldern während der Echoentwicklung die gezielte Abfrage der unbekanntenen Ortsfrequenzen. Systematisch wird dabei, je nach  $k$ -Raum Auffüllschema, innerhalb eines Repetitionszykluses ein Abschnitt des  $k$ -Raumes mit den gemessenen Ortsfrequenzen beschrieben. Abschließend läßt sich anhand der mathematischen Abbildung der inversen Fourier-Transformation aus dem aufgefüllten  $k$ -Raum das gesuchte MR-Schnittbild rekonstruieren. Bei zweidimensionaler Anwendung hat das Fouriertransformationspaar, die gesuchte lokale Verteilung der Spindichte  $\rho(x, y)$  und das orstkodierte Resonanzsignal  $S(k_x, k_y)$ , folgende Vorschrift:

$$S(k_x, k_y) = \int_{x'} \int_{y'} \rho(x, y) e^{ik_x x} e^{ik_y y} dx dy , \quad (2.37)$$

$$\rho(x, y) = \int_{k'_x} \int_{k'_y} S(k_x, k_y) e^{-ik_x x} e^{-ik_y y} dk_x dk_y . \quad (2.38)$$

Im Idealfall ist mit diesem Transformationspaar der Zusammenhang zwischen Bildbereich und k-Raum eindeutig charakterisiert. Jegliche störende Einflüsse, beispielsweise durch Feldinhomogenitäten oder physiologische Bewegungen, beides verantwortlich für die in der MRT häufig auftretenden Bildfehler (Artefakte), wurden darin vernachlässigt.

Im Falle der zweidimensionalen MRT mit kartesischem k-Raum Füllschema erfolgt nach der HF-Anregung das Anlegen eines ortskodierenden Gradienten (Phasenkodierung), wodurch die im k-Raum aufzufüllende Zeile ( $k_y$ ) selektiert wird. Während der Ausbildung des Echos wird, orthogonal zum ersten, ein zweiter Gradient ausgespielt ( $k_x$ ). Die Empfangseinheit detektiert das, sich unter dem Einfluß des zweiten Gradientenfeldes entwickelnde, Resonanzsignal, welches im k-Raum an die entsprechenden Koordinaten ( $k_x, k_y$ ) abgelegt wird. Die Zuordnung der detektierten Ortsfrequenzen erfolgt anhand Gleichung (2.36). Die Akquisition eines Echos entspricht dem Auffüllen einer Zeile des k-Raumes. Durch Wiederholen solch eines Lesezyklusses mit unterschiedlichen Gradientenstärken des ersten Gradientenfeldes ( $k_y$ ), als Phasenkodierschritt bezeichnet, läßt sich das vollständige Auffüllen realisieren. Die Anzahl der Zeilen, respektive der Phasenkodierschritte, ist durch die gewünschte räumliche Auflösung festgelegt. Eine höhere räumliche Auflösung erfordert eine Erhöhung der Anzahl der Phasenkodierschritte, wodurch die Messzeit direkt proportional anwächst.

Die Verkürzung der Messzeit und Erhöhung der Robustheit gegenüber Störeinflüssen ist seit Einführung der Ortskodierung die treibende Motivation unzähliger Ingenieure und Forscher. Kontinuierlich erschienen im Laufe der Jahre Weiterentwicklungen des k-Raum-basierten Schemas [135]. Die wohl bedeutendste Weiterentwicklung auf diesem Bereich ist das Konzept der parallelen Bildgebung [158]. Diese Technik kam auch in den durchgeführten MR-Experimenten zur Anwendung, und soll im anschließenden Kapitel einführend behandelt werden.

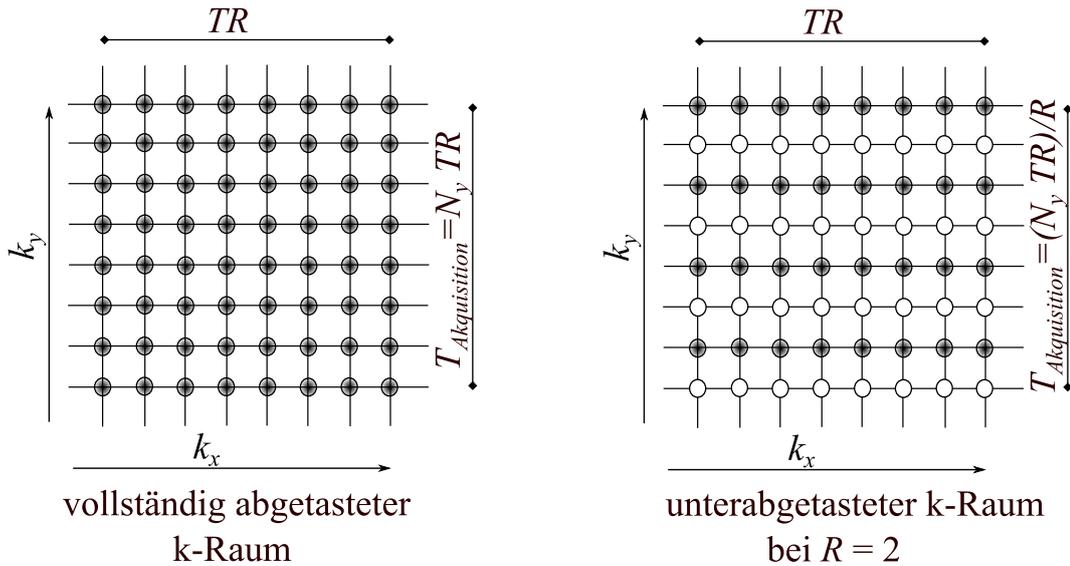
#### 2.2.4 Parallele Bildgebung

Ein typisches Messprotokoll zur Beurteilung von Biomarkern stellt erhebliche Anforderungen an die Aufnahmezeit einer quantitativen MR-Untersuchung. Zur Bestimmung der transversalen Relaxationszeit  $T_2$  ist eine Serie von  $T_2$ -

gewichteten Bilddaten erforderlich, welche in der Regel mit SE-Derivaten bei relativ langen Repetitionszeiten, somit langer Aufnahmedauer, akquiriert werden. Solch lang andauernde Untersuchungen sind problematisch, da die Wahrscheinlichkeit von Bewegungsstörungen anwächst und sich dadurch die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit des untersuchten Parameters reduziert.

Seit dem routinemäßigen klinischen Einsatz der MRT gelangen durch kontinuierliche technologische Weiterentwicklung auch Fortschritte, die eine Verkürzung der Messzeit ermöglichten. Neben der steten Zunahme der Grundfeldstärke seien in diesem Zusammenhang die erbrachten Neuerungen auf dem Gebiet der Spulentechnologie, optimierte k-Raum Auffüllschemata und die immer leistungsfähigeren Gradientensysteme zu erwähnen. Trotz dieser Erfolge ist bei der konventionellen MRT das Potential zur Reduzierung der Untersuchungszeit nahezu ausgeschöpft. Maßgeblich dafür verantwortlich sind die biologischen Effekte, welche durch die Gradientensysteme und den eingesetzten Magnetfelder hervorgerufen werden. Entsprechende Sicherheitsvorschriften betreffend das Schalten des ortskodierenden Gradientensystems wie auch betreffend die Exposition durch die HF-Leistung verhindern eine weitere Beschleunigung der Aufnahmegeschwindigkeit.

Eine weitere revolutionäre Entwicklung auf dem Gebiet der Ortskodierung ist heute unter dem Begriff der parallelen Bildgebung bekannt. Diese Technik nutzt die räumliche Spulensensitivität der verwendeten *phased-array* Spulenelemente zur Ortskodierung [241]. Dadurch reduziert sich die Anzahl der für die räumliche Kodierung notwendigen Phasenkodierschritte, und die Akquisition wird erheblich beschleunigt. Diese räumliche Zusatzinformation wird während des Rekonstruktionsvorganges dazu genutzt, um die fehlende Ortsinformation infolge des Weglassens von Phasenkodierschritten rückzugewinnen. Ein typisches Akquisitionsschema bei paralleler Bildgebung zeigt Darstellung 2.4. In Abhängigkeit des Beschleunigungsfaktors  $R$  wird, wie in der Abbildung schematisch gezeigt, nur jede  $R$ -te Zeile des k-Raumes beschrieben, wodurch sich die Messzeit proportional um den Faktor  $R$  verkürzt. Die Größe des k-Raumes entspricht trotzdem weiterhin jener im vollständig abgetasteten Falle. Jedoch reduziert sich durch das Überspringen von Zeilen des k-Raumes der Untersuchungsbereich (FOV). Eine direkte Rekonstruktion von unterabgetasteten Daten resultiert in ein stark von Einfaltungerscheinungen beeinträchtigtes



**Abbildung 2.4:** Schematische Darstellung der k-Raumzeilen bei vollständig abgetastetem k-Raum (links) und bei paralleler Bildgebung (rechts); da nur jede 2-te Zeile ( $R = 2$ ) gemessen wird, reduziert sich hier die Aufnahmezeit um den Faktor 2.

Bild. Somit wird anhand unterschiedlicher paralleler Rekonstruktionstechniken versucht, durch Auswertung der zusätzlichen räumlichen Information aus den unterschiedlichen Sensitivitäten der Empfangsspulen, anhand komplexer mathematischer Algorithmen störungsfreie Bilder zu rekonstruieren.

Zusammenfassend, die Datenakquisition mittels paralleler Bildgebung kann als eine Kombination aus konventioneller Gradientenkodierung und Sensitivitätskodierung betrachtet werden. Es wird ein Teil der Ortskodierung durch die räumlich variierenden Sensitivitätsprofile der Empfangsspulen realisiert, und dadurch die Akquisitionszeit drastisch verkürzt.

### Lineare Techniken

Das Problem der Bildrekonstruktion kann in allgemeiner Form als ein verallgemeinertes lineares inverses Problem formuliert werden [34]. In diesem Kontext lässt sich das detektierte MR-Signal als Matrixgleichung ausdrücken:

$$\mathbf{s} = \mathbf{E}\rho. \quad (2.39)$$

Darin bezeichnet  $\mathbf{E}$  die räumliche Kodiermatrix, *spatial encoding matrix*. Diese umfasst die, für die Ortskodierung entscheidenden Größen: den Kippwin-

kel  $\alpha(\vec{r})$ , das lokale statische Magnetfeld  $B(\vec{r})$  und die räumlich variierenden Spulenprofile  $C(\vec{r})$  [308]. Die lokale wahre Spindichte ist durch  $\rho$  bezeichnet. Konventionelle Rekonstruktionsalgorithmen, inklusive jene der linearen parallelen Verfahren, unterscheiden sich zwar hinsichtlich der Lösungsansätze, doch verfolgen sie alle ein gemeinsames Ziel. Nämlich durch Bestimmung der Einträge der Matrix  $\mathbf{E}$ , die Generierung der inversen  $\mathbf{E}^{-1}$  und die Minimierung von Fehlern bei der Lösung nach  $\rho$ :

$$\rho = \mathbf{E}^{-1}\mathbf{s} . \quad (2.40)$$

Bezüglich des Rekonstruktionsablaufes haben alle linearen Methoden eine Gemeinsamkeit: sie alle operieren in zwei sequentiellen Arbeitsschritten. In einem Kalibrierungsschritt werden die akquirierten Signale, beziehungsweise ein Teil der unterabgetasteten Daten, dazu benützt, um die erforderlichen Spulenprofile zu gewinnen. Im zweiten Schritt, dem Rekonstruktionsschritt, erfolgt die Vervollständigung der beschleunigten Datensätze, oder es wird aus den unterabgetasteten Daten das eigentliche Bild zusammen mit den Empfangsensitivitäten rekonstruiert.

Die linearen parallelen Techniken können prinzipiell in zwei Gruppen eingeteilt werden [158]: in Rekonstruktionsverfahren, bei welchen die Vervollständigung der räumlichen Information im  $k$ -Raum durchgeführt wird (zu diesen  $k$ -Raum-basierten Verfahren gehören unter anderem *SMASH* [264], *AUTO-SMASH* [137] sowie *GRAPPA* [104], welches in den Kapiteln 5 und 7 eingesetzt wurde) und in bildraumbasierte Methoden, welche die fehlende Ortsinformation im Bildraum ermitteln; zu deren wichtigsten Vertretern zählen *SENSE* [229] und *PILS* [105].

Generell, gemäß der Korrektheitsdefinition nach Hadamard ist das dabei zu lösende Rekonstruktionsproblem aufgrund der zwangsläufig fehlerbehafteten Messdaten inkorrekt gestellt [107]. Vorwiegend treten Fehler durch Rauschen, Patientenbewegung, physiologische Bewegungen oder durch molekulare Transportprozesse auf. Dem zufolge kann beispielsweise die Stabilitätsbedingung durch stark verrauschte Messsignale verletzt werden. Solch eine Inkorrektheit bedeutet, dass für einen linearen Operator kein stetiger inverser Operator existiert. Wodurch beliebig kleine Störungen der Messdaten zu beliebig großen Abweichungen der Lösung führen können. Eine Möglichkeit der Handhabung sol-

cher Komplikationen bieten Regularisierungsverfahren, welche das ursprüngliche Problem durch ein stabiles Ersatzproblem approximieren [72, 129].

## GRAPPA

Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions (GRAPPA) setzt voraus, dass die ausgelassenen Ortsfrequenzen in den beschleunigten Datensätzen einer jeden Empfangsspule durch Linearkombination der benachbarten k-Raum Datenpunkte der akquirierten Daten aller verwendeten Spulenelemente ausgedrückt werden können. Diese Annahme ist durch die Tatsache motiviert, dass der Messvorgang des Resonanzsignals einer Multiplikation des räumlichen Sensitivitätsprofils der Empfangsspule mit der zu rekonstruierenden Spindichte verteilt entspricht. Eine Multiplikation im Bildraum ist äquivalent einer Faltung im Frequenzraum. Folglich resultieren die im k-Raum abgelegten Ortsfrequenzen aus der Faltung der beiden Fouriertransformierten der Spindichte mit dem Empfangsprofil. Die in jedem k-Raum Punkt enthaltene räumliche Information ist somit durch die Faltungsoperation lokal auf die Nachbarschaft der betreffenden k-Raum Position verteilt. Dieser grundlegende Zusammenhang ermöglicht es, die durch Unterabtastung übersprungenen Ortsfrequenzen aus den benachbarten k-Raum Punkten wieder herzustellen. Zu diesem Zwecke werden die Empfangsprofile der eingesetzten Spulen, welche im Bildraum allgemein als glatte Funktionen betrachtet werden können, benötigt. Zur Bestimmung dieser Sensitivitäten werden um den zentralen Bereich des k-Raumes zusätzliche k-Raum Linien vollständig aufgezeichnet. Mit Hilfe der so akquirierten Referenzlinien und der *GRAPPA*-Signalgleichung kann ein Gleichungssystem aufgestellt werden, dessen Einträge auf der linken Seite bekannt sind (= Referenzdatenpunkte). Die Bezeichnung *autokalibrierende* Methode leitet sich dabei aus der Tatsache ab, dass die für die Bestimmung der Empfangsprofile notwendigen Referenzzeilen gleichzeitig mit der beschleunigten Messung aufgezeichnet werden.

Wie von Griswold et al. [105] gezeigt, können die übersprungenen Zeilen des k-Raumes  $S_j(k_y + m\Delta k_y)$ , mit  $m = 1, \dots, R-1$ , durch Linearkombination der aufgezeichneten benachbarten k-Raumpunkte berechnet werden:

$$S_j(k_y + m\Delta k_y) = \sum_{i=1}^I \sum_{b=1-B/2}^{B/2} C(j, m, i, b) S_i(k_y + bR\Delta k_y). \quad (2.41)$$

Die Indizes  $i$  und  $j$  bezeichnen die aktuellen Spulensignale,  $m$  die zu synthetisierende Zeile des  $k$ -Raumes im Block  $k_y$ , und  $b$  kennzeichnet die Blöcke. Die Spulensensitivitäten respektive Wichtungsfaktoren der akquirierten Zeile sind in der Variable  $C(j, m, i, b)$  ausgedrückt. Unter Berücksichtigung der zusätzlich gemessenen Referenzlinien läßt sich folgende Matrixgleichung aufstellen [105]:

$$S(jm, xk_y) = \sum_{ib} C(jm, ib)S(ib, xk_y) ,$$

$$\mathbf{S}_r = \mathbf{C}\mathbf{S}_b . \quad (2.42)$$

Auf der linken Seite, in der Matrix  $\mathbf{S}_r$ , sind die Referenzdatenpunkte abgelegt, in  $\mathbf{S}_b$  die  $k$ -Raum Einträge in den entsprechenden Blöcken. Dieses Gleichungssystem mit den gesuchten Empfangsprofilen  $\mathbf{C}$  als Unbekannte kann durch entsprechende Rechenoperationen, beispielsweise durch Bildung einer Pseudoinversen, gelöst werden [133, 13]:

$$\mathbf{C} = \mathbf{S}_r \mathbf{S}_b^\dagger (\mathbf{S}_r \mathbf{S}_b^\dagger)^{-1} . \quad (2.43)$$

Der *GRAPPA*-Algorithmus generiert für jedes Spulenelement, unter Verwendung der approximierten Sensitivitäten (Gleichung (2.43)) und der Signalgleichung (Gleichung (2.41)), einen vollständigen  $k$ -Raum. Anschließend werden durch inverse Fouriertransformation die Bilder der einzelnen Spulen rekonstruiert, aus welchen durch geeignete Kombination, typischerweise durch eine *sum of squares* Operation, das endgültige Tomogramm gewonnen wird [241]. Eine Verallgemeinerung der *GRAPPA*-Technik hin zu dreidimensionaler Rekonstruktion, mit Reduktion der  $k$ -Raum Zeilen in beiden Phasenrichtungen ist in [19], sowie für nicht kartesische Trajektorien in [117] dargelegt.

### 2.2.5 Nicht lineare Techniken – IRGN

Im Gegensatz zu den konventionellen parallelen Rekonstruktionsmethoden, wo die Aufgabe der Bildrekonstruktion als ein lineares inverses Problem betrachtet wird, kann das Rekonstruktionsproblem alternativ als ein nicht-lineares inverses Problem formuliert werden. Mit dem nicht-linearen Formalismus lassen sich die unterabgetasteten Daten, die Referenzlinien oder gegebenenfalls die Kalibrierungsdaten in einer einzigen Operation berücksichtigen. Dadurch

können die Sensitivitätsprofile der Empfangsspulen und das gesuchte Tomogramm simultan generiert werden.

Im Unterschied zur linearen parallelen Bildgebung wird bei nicht-linearen Techniken die MR-Signalgleichung als eine nicht-lineare Operatorgleichung aufgefasst [11]. Dabei bildet ein Operator  $\mathbf{F}$  die Protonendichte wie auch die Empfangsprofile der Spulen auf die akquirierten Daten ab. Mit

$$\mathbf{F} : D(\mathbf{F}) \subset X \rightarrow Y \quad (2.44)$$

als injektiven Operator zwischen den Hilbert-Räumen  $X, Y$  kann dieses inverse Problem durch die nicht-lineare Operatorgleichung:

$$\mathbf{F}(\mathbf{x}) = \mathbf{y} \quad (2.45)$$

formuliert werden [11]. Mit den verwendeten Notationen:  $\mathbf{x} = (\rho, c_1, \dots, c_N)$  als die gesuchte Lösung,  $\rho$  für den Bildinhalt, die Größen  $c_1, \dots, c_N$  für die Sensitivitätseigenschaften der  $N$  Empfangsspulen,  $\mathbf{y}$  für die exakten, sowie die tatsächlich gemessenen Daten  $\mathbf{y}^{noise}$ . Gleich dem linearen Fall ist  $\mathbf{y}^{noise}$  durch Störeinflüsse mit dem Rauschlevel  $\delta$  gestört:

$$\|\mathbf{y} - \mathbf{y}^{noise}\| \leq \delta. \quad (2.46)$$

Weiters gilt für dieses nicht-lineare Problem bezüglich der Inkorrektheit und der daraus resultierenden Stabilität das in Abschnitt 2.2.4 Gesagte. Somit hängt infolge von Rauscheinflüssen die Lösung nicht mehr kontinuierlich von den Daten ab, und es werden für eine stabile Lösung Maßnahmen der Regularisierungstheorie erforderlich.

Zur Lösung nicht-linearer inverser Probleme stehen, wie von Engl et al. [72] gezeigt, eine Vielzahl von Lösungsalgorithmen zur Verfügung. Bei den im Kapitel 5 durchgeführten Studien zur Untersuchung des Einflusses der parallelen Bildgebung auf die Performance der quantitativen Magnetresonanzbildgebung, wurde zur Lösung des nicht-linearen inversen Problems auf das iterativ regularisierte Gauß-Newton Verfahren (IRGN) zurückgegriffen [6]. Die Implementierung basierte dabei auf den von Uecker et al. [279] veröffentlichten Rekonstruktionsalgorithmus.

## 2.3 Quantitative MRT – Relaxationszeiten

Das Verhalten des Resonanzsignals wird durch eine Vielzahl von äußeren und inhärenten, dem Messobjekt charakteristischen, Faktoren beeinflusst. Die äußeren Faktoren können anhand der Spezifikationen des MR Systems, beispielsweise durch die statische Grundfeldstärke, festgelegt werden. Variieren lassen sich die äußeren Parameter etwa durch die Wahl der Empfangsspulen und durch Abstimmung der Sequenzparameter. Hingegen sind für die inhärenten Faktoren der untersuchten Probe deren spezifische Eigenschaften (Protonendichte, Relaxationsphänomene, Austauschprozesse, etc.) bestimmend.

Im Falle der quantitativen MRT ermöglicht der Einsatz spezieller MR Techniken das Akquirieren von Bilddaten, deren Pixelintensitäten vom zu untersuchenden Kontrastmechanismus dominiert werden. Notwendigerweise ist dazu die MR Pulssequenz auf den jeweiligen inhärenten Faktor spezifisch abzustimmen. Anschließend lassen sich anhand spezieller Auswerterroutinen aus den, mit dem spezifischen Mechanismus gewichteten, Datenreihen die gesuchten Größen quantifizieren: Relaxationszeiten, Austauschkonstanten, Diffusionsphänomene, etc. [275].

Bei der quantitativen Bildgebung zur Bestimmung der Relaxationszeiten werden die notwendigen Ausgangsdaten mittels speziellen Pulssequenzen gemessen, wobei GRE- und SE-basierte Standardsequenzen die Grundlage bilden. Zum Zwecke einer exakten Quantifizierung sind dabei die quantitativen Sequenzen bezüglich Sequenzparameter und -timing entsprechend zu optimieren.

Im Folgenden sollen nun jene quantitativen Messmethoden erläutert werden, welche bei den Untersuchungen zur Bestimmung der Relaxationszeiten typischer Gewebe des Kniegelenks in den Kapiteln 4, 5 und 7 angewendet wurden. Bezugnehmend auf die Eignung dieser Zeitkonstanten als robuste biochemische Marker wird weiters eine Auswahl an aktuellen Studienergebnissen präsentiert, und die dabei auftretenden methodologischen Schwierigkeiten angesprochen.

### 2.3.1 Longitudinale Relaxationszeit $T_1$

#### Messmethodik – Inversion recovery Sequenz (IR)

Abbildung 2.1 zeigt schematisch das allgemeine Pulsdiagramm einer IR Sequenz. Grob ist dieses Messprotokoll aus zwei Blöcken zusammengesetzt, beginnend mit einem Vorbereitungspuls, welcher zusammen mit der Inversionszeit  $T_I$  verantwortlich für die  $T_1$ -Gewichtung des Resonanzsignals ist. Im zweiten Teil des Protokolls, hier als SE-basierter Ausleseblock implementiert, erfolgt die Datenakquisition.

Der initiale  $180^\circ$  Inversionspuls kippt die Magnetisierung  $M_0$  vollständig in die negative  $z$ -Richtung. Während der Inversionszeit  $T_I$  relaxiert die invertierte Magnetisierung in Richtung positiver  $z$ -Richtung mit der Zeitkonstanten  $T_1$ . Die Dauer der Inversionszeit ist dabei an die zu bestimmende Relaxationszeit anzupassen. Nach dem Verstreichen von  $T_I$  dreht ein  $90^\circ$  Puls die  $T_1$ -gewichtete Magnetisierung nun in die transversale Ebene, es beginnt der SE-basierte Ausleseteil. Durch einen weiteren  $180^\circ$  Puls zum Zeitpunkt  $T_I + T_E/2$  kann anschließend zum Zeitpunkt  $T_I + T_E$  ein  $T_1$ -gewichtetes Spinecho  $S_{IR}$  akquiriert werden. Die Signalintensität  $S_{IR}$  ist dabei proportional dem Anteil der Magnetisierung, welcher während  $T_I$  relaxierte, und ist eine Funktion der  $T_1$  und der Einstellungen der IR Sequenz [176]:

$$S_{IR}(T_I) = M_0 (1 - k e^{-T_I/T_1} + e^{-T_R/T_1}) e^{-T_E/T_2} + \text{noise}. \quad (2.47)$$

Die Größe  $M_0$  bezeichnet die Gleichgewichtsmagnetisierung, die Abweichungen des tatsächlichen Inversionspulses vom idealen  $180^\circ$  Puls werden durch den Parameter  $k$  erfasst. Im Idealfall ist  $k = 2$  zu setzen. Die gesuchte  $T_1$  Zeit kann somit mittels nicht linearer Approximation einer Messreihe, akquiriert mit unterschiedlichen Inversionszeiten  $T_I$ , an die Signalgleichung (2.47) bestimmt werden. Um eine zusätzliche  $T_1$ -Gewichtung zu unterbinden, muss gewährleistet werden, dass bis zum Ausspielen des nächsten Inversionspulses jegliche Magnetisierung wieder annähernd ihre Gleichgewichtsmagnetisierung erlangt hat. Umgesetzt wird diese Anforderung durch eine geeignete Wahl von  $T_R$ , konkret ist  $T_R = 5T_1$  zu setzen. Im Falle einer zu kurzen  $T_R$  berücksichtigt der Ausdruck  $e^{-T_R/T_1}$  in Gleichung (2.47) die nur teilweise Wiederherstellung von  $M_0$ . Diese zeitliche Bedingung resultiert somit bei dem hier vorgestellten Verfahren in relativ lange Messzeiten. In einem exzellenten Reviewartikel über

konventionelle  $T_1$ -Messtechniken behandelt Kingsley [147] ausführlich Eigenschaften und Anwendungsgebiete alternativer Techniken.

### $T_1$ mapping – methodologische Studien

Der nativen longitudinalen Relaxationszeit  $T_1$  des Knorpels ist in den vergangenen Jahren lediglich geringe Aufmerksamkeit gewidmet worden. Aus quantitativen Studien ist heutzutage bekannt, dass die  $T_1$  bei Feldstärken zwischen 1.5–2 Tesla im Bereich um eine Sekunde schwankt, und mit steigender Feldstärke auf annähernd zwei Sekunden bei 9.4 T anwächst [9, 162, 213].

In einem der ersten in vitro Experimente zur Untersuchung der  $T_1$  an Knorpelproben des Rindes, durchgeführt an einem 0.5 T MR System, konnten erfolgreich Unterschiede in der Wasserkonzentration zwischen der obersten (superficial) und der tiefen Knorpelschicht nachgewiesen werden [162]. Bei MR Experimenten an osteoarthrotischem Knorpelgewebe stellten McKeag et al. [195] fest, dass sich im Falle  $T_1$  kürzer als 2.5 Sekunden ein Zusammenhang zwischen einer Osteoarthrose im Anfangsstadium und der  $T_1$  ableiten lässt. Dabei zeigte sich, dass im Falle eines erhöhten Prozentsatzes an freiem Wasser, sich längere Relaxationszeiten mit dem frühen Stadium des Krankheitsprozesses in Verbindung bringen lassen. Anhand eines Osteoarthrose-Modells untersuchte JWK. Lee [161] das  $T_1$  Relaxationsverhalten von gesundem und erkranktem Knorpelgewebe. Mittels in vitro Experimenten an einem 270 MHz Spektrometer konnte an Rinderproben gezeigt werden, dass die  $T_1$  mit der Pathologie generell zunimmt. Die Bewertung der Empfindlichkeit der  $T_1$  auf Änderungen des Wassergehaltes ergaben eine Zunahme der Relaxationskonstante von 5 auf 7 % bei ansteigender Wasserkonzentration von 4 auf 6 %.

Derzeit wird bei der Knorpeldiagnostik der Stellenwert der nativen  $T_1$  eher übersehen. Der longitudinale Relaxationsparameter wird daher oft, über die unterschiedlichen Knorpelschichten hinweg, als konstant verlaufend angenommen. Eine Reihe von Untersuchungen, ausgehend von der Evaluierung des physiochemischen Hintergrundes des hyalinen Knorpels [190, 281], über Untersuchungen betreffend die Eigenschaften von MR Kontrastmitteln [61], führten zur Entwicklung einer spezifischen  $T_1$ -Technik für Gelenkknorpel: *delayed enhanced MRI of articular cartilage*, kurz *dGEMRIC* [7, 8, 43, 156, 274, 298]. Grundlage dieser Technik sind drei Prinzipien: 1) Proteoglykane (PG) sind hauptverant-

wortlich für die negativen Ladungen des Gelenkknorpels, *II*) das Kontrastmittel Gd-DTPA<sup>2-</sup> besitzt ebenfalls negative Ladungen und *III*) wird angenommen, dass sich das Kontrastmittel invers proportional zur Konzentration der PGs im Knorpel verteilt [215]. Dadurch ist die Kontrastmittel-induzierte Änderung der  $T_1$  des Knorpelgewebes mit der Ladungsdichte (Fixed Charge Density, FCD) des Knorpels und somit mit der PG-Konzentration verknüpft [10].

### Fehler

Die Genauigkeit der  $T_1$  Relaxometrie mittels zwei-dimensionaler IR Technik ist im wesentlichen durch die räumlichen Anregungsprofile des Inversionspulses sowie der SE-erzeugenden Pulse festgelegt. Die Wahl der  $T_I$  Intervalldauer und Anzahl der Abtastzeitpunkte sind dabei ebenfalls von Relevanz. Auch stellen jegliche Einflüsse, welche zu einem räumlichen Versatz zwischen den einzelnen Bildern einer Serie führen, eine nicht vernachlässigbare Fehlerquelle dar [144].

Typischerweise erfolgt die Schichtselektion in der zwei-dimensionalen Bildgebung durch Einstrahlen frequenzselektiver Pulse. Im Experiment weicht jedoch deren Frequenzprofil von jenem eines idealen rechteckförmigen Pulsprofils ab, wodurch entlang der angeregten Schicht eine räumliche Verteilung des Kippwinkels resultiert. Infolge inhomogener Inversion bilden sich stimulierte Echos. Falls sich diese Komponenten mit den gewünschten Spinechos überlagern und zusammen als ein resultierendes Echo aufgezeichnet werden, entstehen systematische Fehler [242]. Die Annahme einer homogenen Verteilung kann sogar zu einem scheinbaren multi-exponentiellen Relaxationsverhalten führen [115]. Außerdem induziert off-resonante Schichtselektion Magnetisierungstransfer, welcher die  $T_1$  Bestimmung beeinträchtigt [60]. Um eine möglichst homogene Invertierung zu erzielen, können spezielle Pulstypen, wie etwa zusammengesetzte Pulse (composite pulse) [164] oder adiabatische Pulse (fast passage pulse) [88] mit dem Vorteil der Selbstkompensation von  $B_1$ -Inhomogenitäten, eingesetzt werden. Hingegen verlieren bei drei-dimensionaler Bildgebung die hier erwähnten Komplikationen vollständig an Bedeutung, da die schichtselektive Anregung durch Phasenkodierung entlang der Schichtrichtung erfolgt [119, 56].

Eine weitere Herausforderung stellt das inhomogene Anregungsfeld  $B_1$  des

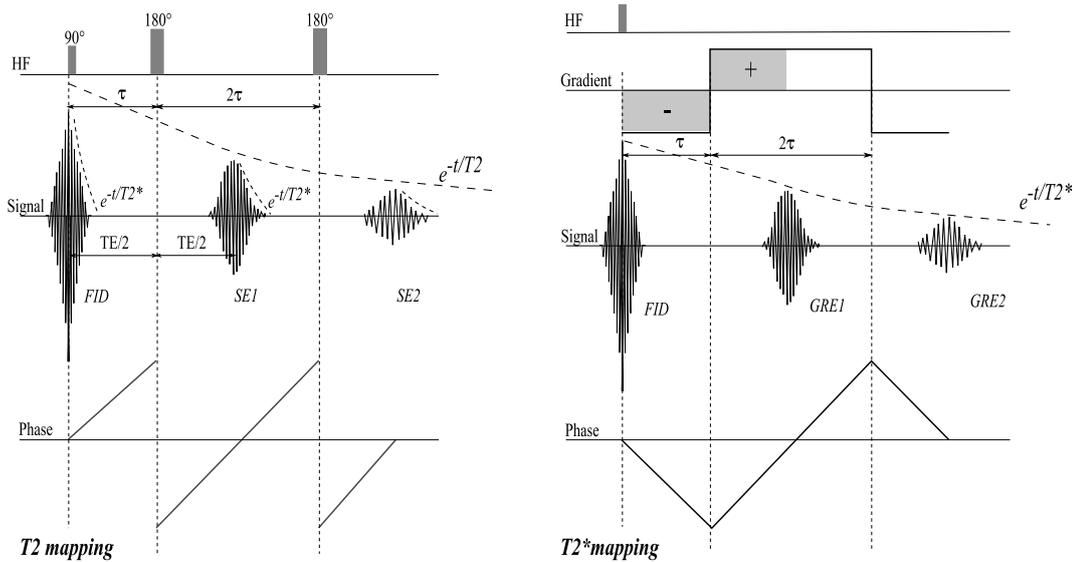
Ausleseteils dar, typischerweise auf SE-Akquisition basierend. Die dadurch zusätzlich induzierten stimulierten Echos können zu groben Messungenauigkeiten führen. Eine mögliche Abhilfe bieten komplexe Fit-Modelle, welche bei der Parameterschätzung von  $T_1$  die aktuelle räumliche  $B_1$  Verteilung mitberücksichtigen [128].

Die Anforderungen an das Abtastschema des  $T_1$  Relaxationverhaltens der IR Sequenz sollten sich idealerweise an die zum Zeitpunkt der Messung noch unbekanntes  $T_1$  orientieren [14]. Bei kurzen  $T_1$  Zeiten etwa, vergleichbar mit  $T_E/2$ , verkompliziert sich das Signalverhalten, Beiträge ausgehend von stimulierten Echos bestimmen maßgeblich das Signal, wodurch in solchen Situationen die Signalgleichung (2.47) ihre Gültigkeit verliert [266].

MR Relaxometrie basiert im allgemeinen auf einer pixelweisen Auswertung der akquirierten Bildserien. Jeglicher räumlicher Versatz zwischen den fortlaufenden Daten einer Messreihe führt zu Fehlern in der quantitativen Bestimmung. Solche Verschiebungen können sowohl von unausgeglichenen Kodiergradienten als auch von physiologischen- und Patientenbewegungen stammen. Um die Wahrscheinlichkeit von Patientenbewegungen zu verringern, sollte bei längeren Untersuchungen auf eine bequeme Lagerung geachtet werden. Stark von Bewegung beeinträchtigte Bilder sind bei Möglichkeit nicht für die quantitative Auswertung heranzuziehen, respektive sollte durch entsprechende Bildregistrierung versucht werden, die räumlichen Abweichungen retrospektiv zu kompensieren.

### 2.3.2 Transversale Relaxationszeit $T_2$

Eine äußerst robuste, und daher als die Standardsequenz zur Bestimmung der  $T_2$  angesehene Methode, ist die nach Carr, Purcell, Meiboom und Gill benannte *CPMG* Spinecho Technik [196]. Entscheidend für die damit erzielbare Messgenauigkeit dieser einzel-Echo Akquisition ist die Phasenbeziehung zwischen den Anregungspulsen. Der  $180^\circ$  Puls ist gegenüber dem  $90^\circ$  Puls um  $90^\circ$  verschoben. Trotz der damit erzielbaren Reduktion von Fehlerquellen sind einzel-Echo Techniken infolge der dafür notwendigen langen Messzeiten für die klinische Routine nur bedingt geeignet. In der Praxis kommen daher vermehrt zeitlich effektivere Verfahren wie etwa multi-Echo Spinecho Sequenzen *MESE* zum Einsatz [178]. Innerhalb des Repetitionszykluses  $T_R$  werden bei *MESE* Se-



**Abbildung 2.5:** Schematische Darstellung einer multi-Spinecho Sequenz zur Bestimmung der  $T_2$  und einer multi-Gradientenecho Sequenz zur Bestimmung der  $T_2^*$ . Ein  $180^\circ$  Puls zum Zeitpunkt  $\tau$  auf das Spinsystem eingestrahlt erzeugt zum Zeitpunkt  $2\tau$  Phasenkohärenz, ein Spinecho ( $SE1$ ) formt sich. Phasenkohärenz kann auch durch die Anwendung von Dephasierungs- und Rephasierungsgradienten erzielt werden. Dabei wird die Phasenaufweitung infolge des negativen Moments durch Umpolung des Gradienten kompensiert, zum Zeitpunkt des Momentengleichgewichts formiert sich ein Gradientenecho.

quenzen durch das Ausspielen von  $n$   $180^\circ$  Pulsen jeweils  $n$  Spinechos generiert. Verglichen zu multi-Spinecho Sequenzen wie *RARE* [122] besitzen die Echos dabei idente Phasenkodierung, und die  $T_2$ -gewichteten Resonanzsignale werden in  $n$  separate k-Räume abgelegt [318]. Die verschiedenen *MESE* Varianten unterscheiden sich hinsichtlich des angewendeten Gradientenschemas, mit welchem versucht wird, Einflüsse auf die Echoformierung infolge statischer Feldinhomogenitäten zu reduzieren [142]. Ein typisches Sequenzdiagramm mit entsprechendem  $T_2$  Signalverhalten ist schematisch in Abbildung 2.5 gezeigt. Die zur Quantifizierung notwendigen  $T_2$ -gewichteten Daten lassen sich durch geeignete Wahl des Auslesezeitpunktes  $T_E$  realisieren, wodurch bei SE-basierten Methoden im Gegensatz zu alternativen Techniken der  $T_2$ -Vorbereitungspuls entfällt [36, 77]. Unter der Annahme eines monoexponentiellen Zerfalls lautet die Signalintensität  $S(T_E)$  eines multi-Spinecho Experiments:

$$S(T_E) = M_0 (1 + e^{-T_R/T_1} - k e^{(T_R - nT_E)/T_1}) e^{-T_E/T_2} + \text{noise} . \quad (2.48)$$

Darin wurde berücksichtigt, dass die longitudinale Relaxation erst nach dem letzten  $180^\circ$  Puls des Echozuges beginnt, ausgedrückt durch den zweiten  $e$ -Term im Klammersausdruck mit  $n$  als Echozuglänge. Weiters wurde das inhomogene Schichtprofil durch die Größe  $k$  erfasst, welche im Idealfall mit  $k = 2$  zu setzen ist.

### **$T_2$ mapping – methodologische Studien**

Die transversale Relaxationszeit  $T_2$  ist ein nicht-invasiver Marker von Knorpeldegeneration, der sensitiv auf Gewebehydrierung und auf die biochemische Zusammensetzung anspricht. Dies ermöglicht die Bewertung der räumlichen Struktur von kollagenen Fibrillen des hyalinen Knorpels [97, 98, 197, 201, 225, 215]. Ein Zusammenhang zwischen der  $T_2$  Relaxationszeit und Knorpelmatrix konnte durch optische Untersuchungen mittels polarisierter Lichtmikroskopie (PLM) an Fibrillen belegt werden [212, 304]. Studien von Nieminen et al. [214] kamen zu dem Ergebnis, dass die  $T_2$  sensitiv bezüglich Änderungen der Integrität des kollagenen Netzwerkes ist. Zurückzuführen ist dieses Verhalten auf die residuale dipolare Kopplung der Spins von an Kollagen assoziiertem Wasser [73, 244, 29]. Die Stärke der dipolaren Wechselwirkung ist orientierungsabhängig, bei einem Winkel von ungefähr  $54.7^\circ$  zwischen dem statischen Grundfeld und dem Ortsvektor der wechselwirkenden Protonen vergrößert sich die  $T_2$  signifikant, auch bekannt als *magic angle effect* [303]. Für die Anwendung als biochemischer Marker entscheidend ist die Tatsache, dass die  $T_2$  Zeit sowohl mit der Kollagenkonzentration [80, 198] wie auch mit dem Wassergehalt des Knorpelgewebes [167, 175, 259] in Verbindung steht. Dazu wurden in den letzten Jahren widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Sensitivität gegenüber der Evaluierung des PG Gehaltes veröffentlicht [205, 286]. Eine Hälfte der Arbeiten ist der Meinung, dass die Änderungen der  $T_2$  primär mit dem Kollagengehalt des Knorpels und der Orientierung der Kollagenfasern korrelieren [53, 303]. Die andere Seite kommt zu dem Schluss, dass ebenso Änderungen im Wassergehalt des Knorpels die  $T_2$  beeinflussen [175]. Laut Studien von Mosher et al. [204] und Fragonas et al. [80] ist die  $T_2$  gegenüber Änderungen der Proteoglykankonzentration des Gelenkknorpels unempfindlich, und wird maßgeblich durch den Kollagen- nicht aber vom Proteoglykangehalt beeinflusst.

Durch die Sensitivität der  $T_2$  für das räumliche Gefüge der Kollagenfibrillen

konnte gezeigt werden, dass die Änderungen der  $T_2$  entlang der Knorpeldicke den Vorzugsrichtungen der Fibrillen im heterogenen Knorpelnetzwerk folgen [97, 304]. Bei Ausrichtung der Gelenksfläche normal zum statischen Hauptfeld entspricht die dadurch resultierende laminare Erscheinung auf  $T_2$ -gewichteten Bildern und in den quantitativen  $T_2$ -Karten annähernd den spezifischen Knorpelschichten. Diese Änderungen des Kollagennetzwerkes konnten durch PLM Studien an hyalinen Knorpelproben bestätigt werden [304]. In weiteren Untersuchungen wurde das laminare Verhalten auch mit dem Alter des Knorpelgewebes [106, 212], und auch mit strukturbedingten Unterschieden infolge räumlich variierender Beanspruchung des Gelenkes in Verbindung gebracht [112].

Weiters wurde  $T_2$ -Relaxometrie zur Beurteilung von Knorpel-Reperaturgewebe angewendet, sowie nach knorpelchirurgischen Verfahren zur Verlaufskontrolle. White et al. [297] stellten zwischen gesundem und nach osteochondraler autologer Transplantation (OAT) bzw. Mikrofrakturierung (MFX) unterzogenen Knorpelproben Unterschiede der  $T_2$  Zeiten in den Knorpelzonen fest. Trattng et al. [276] wiesen anhand intra-individuellen Vergleichs bei Patienten nach erfolgter Matrix-induzierter Autologener Chondrozyten Implantation (MACI), verglichen zu unbehandelten Stellen, signifikant höhere  $T_2$  Werte im Reperaturgewebe nach.

## Fehler

Ähnlich der Situation wie bei der  $T_1$  Relaxometrie ist die inhomogene Schichtanregung bei zwei-dimensionaler Ortskodierung, generell das räumlich variierende  $B_1$  Feld, hauptverantwortlich für ungewollte Signalstörungen. Stimulierte Echos infolge der inhomogenen Anregung, sowie Magnetisierungstransfer (MT) zwischen angrenzenden Schichten überlagern das Signalverhalten und können die  $T_2$  Auswertung signifikant verfälschen [124, 183, 227, 60]. Drei-dimensionale Bildgebung unterbindet den unerwünschten MT-Effekt, die Feldinhomogenitäten jedoch bleiben aufrecht, wodurch die Spinecho-Signale weiterhin zusätzlich mit stimulierten Echos gewichtet sind [184].

In einer Studie zur Validierung der  $T_2$  Relaxometrie zeigten Maier et al. [178], dass sich die mittels *MESE* Technik abgeleiteten Relaxationszeiten von jenen anhand einzel-Spinecho Technik bestimmten Werten um ungefähr 10 % unterscheiden. Die Abweichungen vergrößerten sich dabei mit zunehmender

$T_1$ . Dieser Unterschied konnte reduziert werden, indem bei der Auswertung das erste Spinecho des abgetasteten  $T_2$  Zerfalls nicht berücksichtigt wurde. Pai und Kollegen [221] erfassten anhand Vergleichsuntersuchungen den Einfluss unterschiedlicher Sequenzen auf die  $T_2$  Quantifizierung. Als Referenz diente dabei eine *CPMG* Sequenz. Die resultierende Reproduzierbarkeit der *MESE* im Phantom, ausgedrückt als Variationskoeffizient (COV), lag im Bereich von 0.1–2.8 %, und im patellaren Knorpel (in vivo) bei ungefähr 5.3 %. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass Validierungsstudien an Phantomen nur bedingt auf in vivo Bedingungen übertragbar sind, denn in homogenen Phantomen herrschen in der Regel optimalere  $B_1$  Bedingungen als in heterogenen, biologischen Geweben [148].

In einer Reproduzierbarkeitsstudie bestimmten Koff et al. [152] die Inter- und Intrarater Reliabilität der  $T_2$  Bestimmung an osteoarthrotischen Knorpel. Die Untersuchungen ergaben für die Intrarater- mittlere  $T_2$  Werte von  $0.6 \pm 2.4$  ms sowie für Interrater Reliabilität mittlere Werte von  $0.7 \pm 3.1$  ms. In Untersuchungen von Glaser et al. [92] schwankte der relative Präzisionsfehler für den patellaren Knorpel im Bereich von 2.76–5.37 %.

Einen weiteren signifikanten Einfluss besitzt auch das Abtastschema. Beispielsweise zeigten Shrager et al. [262] in einer Studie zur Ermittlung der optimalen Anzahl und Verteilung von Abtastpunkten entlang der Zerfallskurve deren Auswirkung auf die Bestimmung des Relaxationsparameters in mono- und biexponentiellen Systemen.

Ebenfalls von Bedeutung ist die gewählte Auswerterroutine. In Experimenten, durchgeführt an gesundem Patellarknorpel, wichen die resultierenden  $T_2$  Zeiten dreier unterschiedlicher Fit-Funktionen, ausgehend von einem monoexponentiellen  $T_2$  Zerfall, signifikant voneinander ab [151]. Den exaktesten Schätzer der Relaxationszeit  $T_2$  lieferte der dabei untersuchte Ansatz der nichtlinearen kleinsten Quadrate [193].

Zusammenfassend, der Vergleich zwischen  $T_2$  Studien bleibt problematisch, idealerweise sollten nur Untersuchungen mit identem Messprotokoll, Spulentyp sowie Auswertalgorithmus miteinander verglichen werden.

### 2.3.3 Effektive transversale Relaxationszeit $T_2^*$

Die effektive transversale Relaxationszeit  $T_2^*$  erfasst den, infolge Feldinhomogenitäten innerhalb des abzubildenden Volumenelements zusätzlich induzierten, reversiblen Dephasierungsprozess. Dieser Relaxationsmechanismus ist der intrinsischen  $T_2$  Relaxation überlagert und verursacht in Summe eine Beschleunigung der Dephasierung, wodurch die transversale Magnetisierungskomponente des Resonanzsignals (FID) schneller zerfällt.

Inhomogene Magnetfeldverteilungen lassen sich mit Gradientenecho Techniken als auch mit speziellen Spinecho Verfahren untersuchen. Zum Vergleich der beiden transversalen Relaxationen sind in Abbildung 2.5 die entsprechenden transversalen Signalverläufe und das Pulsschema einer typischen multi-Echo Gradientenecho Sequenz gezeigt. Der refokussierende Effekt wird nicht wie beim SE Experiment durch Einstrahlen eines  $180^\circ$  Inversionspulses erreicht, sondern durch Umpolen der Polarität des Lesegradienten. Zum Zeitpunkt, wo sich unter der Einwirkung des Lesegradienten der dephasierende Effekt mit jenem des rephasierenden Effektes kompensiert, tritt das Signalmaximum des Gradientenechos auf.

Unter der Gültigkeit der in Abschnitt 2.1.4 getroffenen Voraussetzung ( Vernachlässigung dynamischer Prozesse wie etwa Diffusionsphänomene) folgt die Signalintensität eines multi-Echo Gradientenechos folgendem Zusammenhang:

$$S(T_E) = M_0 \left( 1 + e^{-T_R/T_1} - k e^{(T_R - nT_E)/T_1} \right) e^{-T_E/T_2^*} + \text{noise} . \quad (2.49)$$

Im Gegensatz zum SE-basierten Refokussierungsschema werden bei GRE- Bildgebung lokale Feldinhomogenitäten nicht kompensiert. In Gl. (2.49) ist somit die intrinsische  $T_2$  durch  $T_2^*$  zu ersetzen. Dieser entscheidende Unterschied ermöglicht den Zugriff auf lokale, mikroskopische Magnetfeldkonfigurationen, wodurch zugrundeliegende biochemische Veränderungen mittels der quantitativen  $T_2^*$  MRT erfassbar werden.

#### $T_2^*$ mapping – methodologische Studien

Der Stellenwert der effektiven transversalen Relaxationszeit  $T_2^*$  als robuster Biomarker zur Beurteilung von Knorpelgewebe als auch Reperaturgewebe an unterschiedlichen anatomischen Regionen konnte anhand Patientenstudien eta-

bliert werden [18, 153, 231, 292, 188]. Vorrangig erfolgte in den durchgeführten Untersuchungen die Bewertung der Aussagekraft der  $T_2^*$  Relaxometrie mittels Korrelationsstudien zwischen der  $T_2^*$  Relaxationszeit und etablierten quantitativen MR Techniken wie der  $T_2$  Bestimmung [153, 231, 292, 188] und dem *dGEMRIC-T<sub>1</sub>* Verfahren [18]. Hauptanwendungsgebiete waren dabei die Beurteilung sowie Verlaufskontrolle von Knorpel- und Reperaturgewebe nach chirurgischer Behandlung mit *MACT* und *MFX* an Knie-, Sprung- und Hüftgelenk. Übereinstimmend führten die Experimente zu dem Resultat, dass die  $T_2^*$ -Technik gegenüber unterschiedlichen Reperaturgeweben sensitiv ist. Ähnlich den Ergebnissen des  $T_2$ -mappings im Reperaturgewebe nach *MACT* Eingriff reflektierten die Ergebnisse der  $T_2^*$  deutlich die charakteristische zonale Änderung der Relaxationszeit entlang der Knorpeldicke [292, 231]. Hingegen konnten nach *MFX* mit beiden Relaxationszeiten  $T_2^*$  und  $T_2$  keine signifikanten Änderungen entlang der Knorpeldicke festgestellt werden [187]. Weiters wurden zwischen Knorpel-Kontrollgewebe und Reperaturgewebe, anhand von intra-individuellen Vergleichen an den betroffenen Gelenken, Unterschiede in der  $T_2^*$  festgestellt, wobei Reperaturgewebe eine signifikant kürzere  $T_2^*$  besaß. In einer Ausgangsstudie zur Beurteilung der Anwendbarkeit der  $T_2^*$ -Relaxometrie bei Patienten mit Fehlstellung Pes-Cavovarus wurden zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe mit symptomatischer anteromedialer Sprunggelenksarthrose im medialen-Kompartiment des Sprunggelenks signifikante Unterschiede in den  $T_2^*$  Zeiten festgestellt [153]. Bittersohl et al. [18] untersuchten den Zusammenhang zwischen  $T_2^*$  und dem Grad des Knorpelschadens bei Patienten mit symptomatischen Femoroacetabulären Impingement (FAI). In der Studie konnte am Kontrollknorpel (Grad 0) verglichen zum stark degenerierten Knorpelgewebe (Grad 2) eine statistisch signifikante Abnahme der mittleren  $T_2^*$  gezeigt werden.

Zusammenfassend, möglicherweise reflektiert die  $T_2^*$  zusätzliche biochemische Eigenschaften des Knorpels, wie beispielsweise Proteoglykane, und fungiert als zusätzlicher Biomarker neben dem Standard  $T_2$ . Betreffend solch einer Hypothese liegen jedoch generell und auch in den obigen dargelegten Ergebnisse noch keine histologischen Nachweise vor.

Weiters wurden  $T_2^*$  MR Bildgebungsmethoden adaptiert, um sowohl Struktur als auch Funktion des trabekulären Knochens zu bewerten [290, 226].

In Anwesenheit von Knochenbälkchen (Trabekel) ist die  $T_2^*$  Relaxationszeit des Knochenmarks infolge der Inhomogenität des magnetischen Feldes, induziert durch Diskontinuitäten der magnetischen Suszeptibilität entlang der Knochenoberfläche, verkürzt [54, 185]. In einer der ersten Untersuchungen konnten Davis et al. [54] anhand von in vitro Experimenten zeigen, dass, in Abhängigkeit der Konzentration von Knochengranulat, es bei den umliegenden Wasserprotonen zu Änderungen der  $T_1$  wie auch zu Verkürzung der  $T_2^*$  kommt. Aufbauend auf diesen Beobachtungen wurden in einer Vielzahl von Studien die Relaxationszeit  $T_2^*$  mit der Knochenmineraldichte (BMD) [4, 177, 173, 181, 102, 288] wie auch mit mechanischen Eigenschaften des trabekulären Knochens [35, 157, 49, 16, 138] in Verbindung gebracht. Weiters konnten zwischen Veränderungen der BMD, bestimmt mittels radiologischen Techniken wie der Computertomographie (CT) oder dem Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) Verfahren, direkte Korrelationen mit der  $T_2^*$  abgeleitet werden. Etwa folgte in einer von Majumdar et al. [181] durchgeführten Studie im Knochenmark des distalen Radius die Relaxationsrate  $R_2^*$  der Zunahme der BMD mit einer Steigung von  $0.2 \text{ s}^{-1}/\text{mg}/\text{cm}^{-3}$ . In einer der ersten klinischen Studien konnte von Wehrli et al. [287] zwischen  $T_2^*$  und dem Alter eine signifikante Korrelation nachgewiesen werden. Außerdem wurde in dieser Studie gezeigt, dass zwischen Patienten mit Osteoporose und gesundem Probanden bei Knochenmark  $T_2^*$  ein signifikanter Unterschied existiert.

Neben dem Ansatz, die  $T_2^*$  aus einer Reihe von Gradientenecho Aufnahmen zu bestimmen, besteht die Möglichkeit, die Relaxationszeit mittels Messung der Linienbreite des Resonanzsignals zu ermitteln. Lokalisierte MR-Spektroskopie ermöglicht dabei die Bestimmung von  $T_2^*$  jeder einzelnen spektralen Komponente. Beispielsweise konnte in einer Spektroskopie-Studie am Calcaneus von Schick [249] als Antwort auf den Verlust der trabekulären Struktur eine Abnahme der Linienbreite des  $CH_2$  Resonanzsignals festgestellt werden. Außerdem konnte gezeigt werden, dass es ausreicht, anstatt  $T_2^*$  zu bestimmen, das Verhältnis von Signalamplituden bei zwei unterschiedlichen Echozeiten  $T_E$  zu berechnen. Machann et al. [177] berechneten aus Calcaneus Aufnahmen das Verhältnis des Betragssignals zweier Echozeiten und konnten eine starke Korrelation mit der Knochendichte feststellen.

Weiters ermöglichen alternative MR Techniken die direkte Bestimmung der

statischen Feldvariationen, abgebildet im Parameter  $T_2'$ . Um  $T_2'$  in vivo zu bestimmen, verwendeten Majumdar et al. [181] eine asymmetrische Spinecho (ASE) Technik, und stellten fest, dass zwischen  $T_2'$  und Änderungen der BMD ein Zusammenhang besteht. Song et al. [265] untersuchten anhand einer speziellen Sequenz (GESFIDE), die gleichzeitig  $T_2'$  und  $T_2$  ermittelt, am Calcaneus die Abhängigkeit von  $T_2'$ . In dieser Studie konnten innerhalb unterschiedlicher Regionen Variationen der  $T_2'$  von gleichem Ausmaß wie die Änderungen der Dicke und Orientierung der Trabekel gefunden werden.

Für die quantitative MR Bildgebung sind die hier angeführten Studien von großem Interesse, da mit diesen Untersuchungen ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Relaxationszeit  $T_2^*$  und den mechanischen Eigenschaften sowie der BMD des spongiösen Knochen belegt werden konnte.

### Fehler

Die Quantifizierung der effektiven transversalen Relaxationszeit  $T_2^*$  wird generell durch technische Unvollkommenheiten des MR Messverfahrens [81, 182], den komplexen Zusammenhängen zwischen Signalzerfall und lokal vorherrschender Magnetfeldverteilung [185], als auch durch die Wahl der Approximationsfunktion des Resonanzsignals geprägt [209].

Die, durch Suszeptibilitätsunterschiede induzierten, Feldinhomogenitäten in der Umgebung des trabekulären Netzwerkes weisen, wie von Selby et al. [255] in Phantomuntersuchungen und von Newitt et al. [209] anhand in vitro Experimenten gezeigt, eine Winkelabhängigkeit auf. Aus der Theorie der Magnetostatik folgt, dass beim Einbringen von Materie in ein zuvor homogenes Magnetfeld das resultierende Feld vom Suszeptibilitätsunterschied, der Feldstärke selbst, der Orientierung des Störers bezogen zur Magnetfeldrichtung und von der Form der Grenzflächen des Objektes abhängt. Yablonskiy und Haacke [305] konnten anhand theoretischer Überlegungen mittels Zylindermodellen zeigen, dass bei trabekulären Knochen mit ausgeprägter Vorzugsrichtung der Trabekel, Verhältnisse wie sie beispielsweise in Wirbelknochen vorliegen, die Winkelabhängigkeit des Resonanzsignals durch eine  $\sin^2$ -Funktion angenähert werden kann. Hingegen ist bei isotrop orientierter trabekulärer Mikroarchitektur die Orientierungsabhängigkeit reduziert, und für den Zusammenhang zwischen BMD und der Änderung der Magnetfeldverteilung kann eine analy-

tische Lösung gefunden werden [305].

Maßgebend für die  $T_2^*$  innerhalb eines Voxels ist die lokal vorherrschende Magnetfeldverteilung. Majumdar und Genant [181] untersuchten den Einfluß der räumlichen Auflösung auf die Ergebnisse der  $T_2^*$  Relaxometrie. Mit immer feiner werdender räumlicher Auflösung nähert sich das Feld einer homogenen Verteilung, woraus längere Relaxationszeiten resultieren. Um den Einfluß der Auflösung zu minimieren, ist die Voxelgröße um ein Vielfaches größer als die Abmessungen der trabekulären Morphometrie, speziell den intertrabekulären Abständen, zu wählen.

Als Folge der heterogenen Zusammensetzung des Knochenmarks, Wasser- und Olefin-Komponenten, ge- und ungesättigte Fettsäuren sowie Methylgruppen resultieren relative Suszeptibilitätsbeiträge von 3.4 ppm und ungefähr 4 ppm sowie -0.4 ppm und 0.6–1.5 ppm [251]. Zusätzlich üben hämatopietische Zellen und paramagnetisches Hämosiderin einen feldverzerrenden Einfluß aus [250]. Infolge der unterschiedlichen chemischen Verschiebung treten in Abhängigkeit des Messparameters  $T_E$  Modulationen des Resonanzsignals auf [289, 287]. Eine mögliche Abhilfe dieses Phänomens bietet die gezielte Anregung spezifischer Komponenten mittels selektiven Anregungspulsen [248]. Außerdem setzt sich somit auch der resultierende Suszeptibilitätseffekt aus den relativen Anteilen der Knochenmarkkomponenten zusammen. Bei bekannter Zusammensetzung der einzelnen Beiträge ist eine Gewichtung entsprechend den Volumanteilen möglich, wodurch sich, wie von Wehrli et al. [288] gezeigt, die Korrelation zwischen beobachteten Änderungen des BMD und der resultierenden Feldverteilung verbessern läßt.

Die Gültigkeit der Annahme eines monoexponentiellen Signalzerfalls, Ausgangspunkt der angewendeten  $T_2^*$  Quantifizierung, beruht auf der Existenz einer Lorentz'schen Feldverteilung sowie auf der Unbedeutsamkeit dynamischer Diffusionsvorgänge, vergleiche dazu Abschnitt 2.1.4. Anhand in vitro Untersuchungen (Newitt et al. [209]) konnte nachgewiesen werden, dass während des charakteristischen Zeitbereichs, respektive zu Beginn des Signalzerfalls, der zeitliche Verlauf vom exponentiellen Verlauf abweicht. Hingegen konnten bei in vivo Messungen am Radius- beziehungsweise Tibiaknochen keine so deutlichen Abweichungen festgestellt werden [209, 82]. Infolge dieser Erkenntnisse beruht auf dem Gebiet der Untersuchung des spongiösen Knochens mittels quantita-

tiven MR Techniken die Mehrheit der in vivo Studien auf der Annahme eines monoexponentiellen Signalzerfalls.

Infolge natürlicher Knochenumbauprozesse, beispielsweise postmenopausal, kommt es zu einer jährlichen Abnahme der Knochenmasse von ungefähr 2–5 % [94]. Neben einer hohen Genauigkeit stellt dies somit auch hohe Anforderungen an die Reproduzierbarkeit der  $T_2^*$  Quantifizierung. Die manuelle Auswertung von Longitudinaluntersuchungen, Verlaufskontrollen und auch Medikamentenstudien stellt somit stets eine wesentliche Fehlerquelle dar. Erst durch die entsprechende Verfügbarkeit von automatisierten Auswerteverfahren für den klinischen Einsatz lassen sich solche systematischen Fehler zuverlässig ausschließen [89].

### 2.3.4 Quantitative MRT: Knorpeldicke und Volumen

Hochaufgelöste MR Bildgebung bietet die Möglichkeit, an betroffenen Geweben wie beispielsweise Knorpelgewebe bei Osteoarthrose, Veränderungen des Volumens und der Dicke zu quantifizieren. Die geforderte Reproduzierbarkeit stellt dabei hohe Anforderungen an die Bildauswertung, im Speziellen an die Gewebesegmentierung [67]. Derzeit ist aber noch kein völlig automatisches Segmentierungsverfahren klinisch etabliert. Hauptverantwortlich dafür ist der geringe Kontrast zwischen Knorpel und umliegendem Gewebe [68].

Nach abgeschlossener Segmentierung erweisen sich Knorpeldicke-Karten, in welchen die regionalen Änderungen der Knorpeldicke abgebildet sind, als äußerst hilfreich bei der Visualisierung von fokalen Unterschieden. Dabei ergaben jedoch Auswertungen longitudinaler Studien zur Quantifizierung von Knorpeländerungen bei Osteoarthrose widersprüchliche Ergebnisse. Keine Veränderung des Knorpelvolumens bei OA zeigten Studien von Gandy et al. [87], Eckstein et al. [68] hingegen quantifizierte jährliche Änderungen von ungefähr 4–6 %.

Andere Studien zum Thema OA befassten sich mit dem Zusammenhang zwischen Änderungen des Knorpels und übrigen Geweben des Kniegelenks. Trat auf einer Seite des Kniegelenks ein Knorpelverlust auf, so konnte dieser mit einer Abnahme des trabekulären Knochens auf der gegenüberliegenden Seite in Verbindung gebracht werden [23, 168]. Auch konnte die Knorpeldegeneration mit Veränderungen der Architektur des subchondralen Knochens in

Zusammenhang gesetzt werden [26, 15].

Die Quantifizierung des Knorpelvolumens und -dicke basierend auf MR Untersuchungen ermöglicht bei Gelenkserkrankungen wie Osteoarthrose die Bestimmung des Knorpelverlustes. Auch lassen sich Verbindungen zwischen Knorpelveränderungen und degenerativen Prozessen der restlichen Gewebe des Gelenkes untersuchen.

### 2.3.5 Weitere quantitative Methoden

Zur Untersuchung des spongiösen Knochens wie auch des hyalinen Knorpels stellt die Magnetresonanztomographie weitere quantitative MR Techniken zur Verfügung [24, 260]. Auf Grund ihres Stellenwertes auf dem Gebiet der klinischen Forschung werden nun drei dieser quantitativen Methoden eingeführt.

#### Spin-Lock $T_{1\rho}$

Ein häufig ermittelter Parameter des Knorpelgewebes ist die  $T_{1\rho}$  Zeitkonstante, die Relaxationszeit im rotierendem Koordinatensystem [29]. Durch die dabei zum Einsatz kommende Spin-Lock (SL) Technik lassen sich Wechselwirkungen zwischen Wassermolekülen, welche in ihrer Mobilität eingeschränkt sind, und deren lokaler makromolekularer Umgebung untersuchen.

Generell wird bei einem SL Experiment die longitudinale Magnetisierung nach Auslenkung um  $90^\circ$  durch kontinuierliches Einstrahlen eines HF Pulses  $B_{1SL}$  in der transversalen Ebene festgehalten. Während dem Aussenden des SL Pulses relaxieren die Spins entlang des  $B_{1SL}$  Feldes mit der Zeitkonstante  $T_{1\rho}$ . Dabei schwächt das  $B_{1SL}$  den Einfluß der dipolaren Relaxation, der statischen dipolaren Kopplung, des chemischen Austausches und der Hintergrundgradienten auf die präzidierenden Spinensembles [233]. Der SL Puls unterbindet auch longitudinale und transversale Relaxationsphänomene. Hingegen bilden sich in der  $T_{1\rho}$  Relaxationszeit physikochemische Prozesse ab, deren inverse Korrelationszeiten in der Größenordnung der Nutationsfrequenz des SL Pulses liegen.

In einem SL Experiment kann eine  $T_{1\rho}$  Gewichtung des Signals dadurch erreicht werden, dass die Amplitude des SL Pulses ( $\omega_1 = \gamma B_{1SL}$ ) auf die Frequenz des zu untersuchenden molekularen Prozesses abgeglichen wird. Bei der

prinzipiellen Pulsabfolge zur Aufnahme  $T_{1\rho}$  gewichteter Daten wird die Magnetisierung zu Beginn in die transversale Ebene gekippt, dort durch den SL Puls gehalten, und von einem  $90^\circ$  Puls nach Ausbildung der  $T_{1\rho}$  Gewichtung in die longitudinale Achse zurückgekippt. Zum anschließenden Auslesen der  $T_{1\rho}$ -gewichteten Magnetisierung stehen Gradientenecho- als auch Spinecho-basierte Pulssequenzen für zwei- und drei-dimensionale Anwendungen zur Verfügung [64, 30, 293, 165]. Aus einer Serie von  $T_{1\rho}$ -gewichteten Bildern unterschiedlicher SL Dauer läßt sich anschließend die  $T_{1\rho}$  bestimmen. Alternativ ist auch die Messung von  $T_{1\rho}$  als Funktion der  $B_{1SL}$  Amplitude bei konstanter Spin-Lock Dauer möglich. Ebenfalls ist die Messung von  $T_{1\rho}$  unter off-Resonanz Bedingungen durchführbar, wobei in biologischem Gewebe Magnetisierungstransfer-Effekte, hervorgerufen durch die off-resonanten HF Pulse, zu berücksichtigen sind [246]. Generell sind bei der Festlegung der  $T_{1\rho}$  Gewichtung die SAR-Grenzwerte zu beachten. In Fällen der Grenzwerteüberschreitung helfen eigens dafür entwickelte Protokolle mit variabler Spin-Lock Leistung die SAR zu reduzieren [294].

In mehreren Untersuchungen konnte die Sensitivität von  $T_{1\rho}$  gegenüber PG [2, 66], als auch longitudinale Änderungen der PG Konzentration des hyalinen Knorpels [65], nachgewiesen werden. In einer Studie von Wheaton et al. [295] wurde der Zusammenhang zwischen  $T_{1\rho}$  und den biomechanischen Eigenschaften des Knorpels untersucht.  $T_{1\rho}$ -Relaxometrie wurde auch angewendet, um Knorpel Eigenschaften in vivo [237], den PG Gehalt sowie frühe Anzeichen von Knorpeldegenerationen zu beurteilen [27, 236].

### Magnetisierungstransfer (MT)

MT Methoden umfassen MR Sequenztechniken, welche Wechselwirkungen zwischen makromolekularen Strukturen und dem sie umgebenden freien Wasser gezielt ansprechen, um somit einen spezifischen Kontrast zu erzeugen. Unter Ausnützung der Methode des Sättigungstransfers wurden die ersten MT Experimente ursprünglich an einem System, bestehend aus Spin-Pools unterschiedlicher chemischer Verschiebung, durchgeführt [79, 189]. In biologischem Gewebe weicht die chemische Verschiebung der austauschbaren Pools, jenen des freien Wassers und der Makromoleküle, nur gering voneinander ab. Für praktische Anwendungen wird die Sättigungstechnik daher so angepaßt, dass

die beiden sich austauschenden Pools nun anhand ihrer Relaxationszeiten  $T_2$  voneinander unterschieden werden können. Typische  $T_2$  Werte makromolekularer Strukturen liegen ungefähr bei  $< 1$  ms.

In biologischem Gewebe kann der MT Effekt durch ein vereinfachtes Zweikompartiment-Modell, deren Spins sich durch unterschiedliche  $T_2$  Zeiten auszeichnen, mit ausreichender Genauigkeit beschrieben werden [120, 203]. Der Pool der freien Wasserprotonen mit langer  $T_2$  Zeit ist in MR Experimenten als eine schmale Spektrallinie, der Pool der gebundenen Protonen mit kurzer  $T_2$  als eine breite spektrale Komponente detektierbar.

Um den makromolekularen Pool indirekt zu detektieren und die gebundenen Protonen zu sättigen, werden bei MT Verfahren frequenzselektive HF Pulse eingestrahlt. Anschließend transferieren dipolare oder direkte chemische Wechselwirkungen den Sättigungseffekt an die Protonen im freien Wasser, wodurch sich die Gleichgewichtsmagnetisierung dieses Kompartimentes verringert [47, 127]. Der Sättigungseffekt des Wasser-Pools ist dabei proportional zur relativen Größe der Kompartimente, zur Protonenrelaxationsrate der einzelnen Pools sowie zur Kreuzrelaxationsrate [300].

Aus *in vivo* Untersuchungen des Knorpelgewebes ist bekannt, dass bei manchen Menschen der MT Effekt zu verschiedenen Zeitpunkten unterschiedlich stark ausgeprägt ist [280]. Weiters hängt der MT vom Kippwinkel des HF Pulses, dessen Abweichung von der Resonanzfrequenz sowie von der Feldintensität ab [192]. Somit ist die allgemeine Gültigkeit quantitativer Daten eingeschränkt. In einer von Yao et al. [307] durchgeführten Studie am patellaren Knorpel zur Evaluierung der Eignung des MT Effektes als Parameter zur Frühdiagnose von Osteoarthrose konnten zwischen der Kontrollgruppe und der OA Gruppe keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Basierend auf diesem Resultat wurde gefolgert, dass anhand eines einzelnen MT-Verhältnisses ein bestimmter Grad der degenerativen Veränderungen im hyalinen Knorpelgewebe nicht erfasst werden kann. Nach Auswertung von *in vitro* Experimenten an patellaren Rinderknorpelproben kamen Regatte et al. [235] zu einem ähnlichen Schluss. Dabei wurde angenommen, dass bei erkrankten Knorpel die Abnahme des Gehaltes der Makromoleküle und die Zerstörung der Kollagenfasern den MT Effekt reduzieren. Weiters wurde vorgeschlagen, dass mit dichter werdender Struktur der Kollagenfasern, als Konsequenz mechanischer Kompression,

sich der Abstand zwischen freiem Wasser und des an Kollagen gebundenen Wassers verkleinert, was wiederum den Austausch begünstigt und der MT Effekt somit zunimmt. Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen heben sich diese beiden Phänomene teilweise gegenseitig auf, wodurch das MT-Verhältnis gegenüber dem Grad der Knorpeldegeneration unempfindlich wird [235]. Aus diesem Grund wurde vorgeschlagen, dass die Struktur der Kollagenfasern des Knorpelgewebes durch die Bestimmung der räumlichen Verteilung des Knorpel MT-Verhältnisses effektiver abgebildet werden kann [224].

Zukünftige Studien sind notwendig, um den Stellenwert der quantitativen MT-Bildgebung zur Bewertung des hyalinen Knorpelgewebes zu etablieren.

### **Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST)**

Der CEST Effekt ist ein ähnlicher MR Kontrastmechanismus wie jener des MT. Er kann angewendet werden, um molekulare Spezies, welche zwischen verschiedenen Kompartimenten magnetische Kerne austauschen, gezielt zu detektieren [300, 261]. Als Beispiel sei Glykogen zu nennen, welches mit dem umliegenden Wasser-Kompartiment Wasserstoffkerne austauscht [315].

Da typischerweise die beiden wechselwirkenden Kompartimente eine unterschiedliche chemische Verschiebung aufweisen, erfolgt die Untersuchung der chemischen Austauschprozesse mittels spektralsensitiver Anregung der Nuclei des einen Pools (zBsp. Glykogen) und der Detektion des Resonanzsignals stammend aus dem anderen Kompartiment. Zuerst werden die austauschbaren Protonen des kleineren Pools (small Pool) durch HF Pulse selektiv gesättigt. Infolge des chemischen Austausches mit Volumenwasser (bulk water) wird der resultierende Grad der Sättigung als Abnahme des bulk water Signals detektierbar. Der bulk water Pool fungiert dabei als eine Art Detektor der Molekülkonzentration des small Pool Kompartiments. Mittels der CEST Methode kann somit eine größere Kontrasterhöhung erreicht werden, als durch direkte Messung des, von den spektralsensitiv angeregten Molekülen stammenden, Signals. Dieser Ansatz ermöglichte die Realisierung spezifischer Kontrastmechanismen wie beispielsweise den Amid Protonen Transfer (APT) [313], GlycoCEST [315] und gagCEST [169]. Weiters stehen auch exogene paramagnetische CEST (paraCEST) Mittel zu Verfügung, welche hoch selektive MR Kontrastmechanismen ermöglichen [301].

Die Haupteinschränkung der MR Technik zur Beobachtung von Austauschprozessen liegt darin begründet, dass CEST Bilddaten infolge räumlicher  $B_0$  und  $B_1$  (CEST Amplitude) Inhomogenitäten inhärent fehleranfällig sind. Es lassen sich jedoch physiologische Austauschraten anhand des sogenannten z-Spektrums bestimmen. Dazu wird bei einer bestimmten Resonanzfrequenz, etwa jener des Volumenwassers, die Signalintensität als Funktion der Frequenz des selektiv angelegten Sättigungspulses akquiriert [99]. Das z-Spektrum ermöglicht nun eine Korrektur des effektiven  $B_0$  Feldes sowie die Modellierung der Austauschprozesse zwischen den Kompartimenten, um dadurch  $B_1$  Änderungen zu kompensieren [269]. Somit ist die z-Spektroskopie ein geeignetes Werkzeug um CEST Effekte abzubilden, und um die, zur spezifischen Kontrastgenerierung notwendigen, potentiell austauschbaren Gruppen aufzufinden.

Die Sensitivität der CEST Technik gegenüber Glykosaminoglykanen (GAG) konnte in mehreren *in vitro* Untersuchungen am hyalinen Knorpel etabliert werden [170]. In einer der ersten Machbarkeitsstudien demonstrierten Ling et al. [169] die klinische Eignung von *in vivo* gagCEST-mapping bei einer Feldstärke von 3 T am Kniegelenk. Dabei zeichneten sich an OA Patienten deutliche räumliche Änderungen der GAG Konzentration entlang des Knorpels ab. Diese Resultate stehen in Übereinstimmung mit älteren Ergebnissen aus  $^{23}\text{Na}$ -MR Experimenten, durchgeführt von Shapiro et al. [258]. Schmitt et al. [253] verglichen die Anwendbarkeit der gagCEST Methode bei einer Feldstärke von 7 T mit  $^{23}\text{Na}$  Bildgebung zur Evaluierung von Knorpel-Reperaturgewebe. Zwischen diesen beiden Techniken konnte eine große Korrelation gefunden werden. Anhand beider Verfahren konnte festgestellt werden, dass das Reperaturgewebe verglichen zu nativem Knorpel eine geringere GAG-Konzentration aufweist.

Infolge der Möglichkeiten des gagCEST Verfahrens zeichnet sich auf dem Gebiet der *in vivo* Quantifizierung von GAG eine vielversprechende Entwicklung ab, doch sind weitere Studien notwendig, um im klinischen Einsatz Spezifität, Genauigkeit und Reproduzierbarkeit zu validieren.

### 2.3.6 Signal-zu-Rausch Betrachtungen

Die präzedierenden Kernspins induzieren in der HF-Spule eine Spannung, welche proportional zur Präzessionsfrequenz, zur Anzahl der Spins, zum Grad der Spinpolarisation sowie zur Stärke der Kopplung zwischen den Kernen und der

Spule ist. Die Anzahl der Spins ist proportional dem Messvolumen. Die Spinpolarisation ist proportional dem statischen Grundmagnetfeld, welches auch für die Präzessionsfrequenz bestimmend ist. Der Grad der Kopplung zwischen den Spins und der Empfangsspule ist abhängig von der Geometrie, beschrieben durch das Prinzip der Reziprozität [131, 134].

Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) wird als das Verhältnis zwischen der Signal- und der Rauschspannung bezeichnet. Die Rauschspannung ist ein elektrisches Signal, induziert durch zufällige Bewegung von Ladungsträgern in einem leitfähigen Medium. Dieses thermische Rauschen, auch als Nyquist-Johnson-Rauschen bezeichnet [216, 141], kann bei hinreichend kleinen Frequenzen durch die Rayleigh-Jeans-Näherung beschrieben werden

$$U_R = \sqrt{4kTR\Delta\nu}. \quad (2.50)$$

$R$  bezeichnet den effektiven Rauschwiderstand bei der Temperatur  $T$ , und  $\Delta\nu$  die Empfängerbandbreite.  $R$  setzt sich weiters aus den Komponenten des Spulenwiderstandes und des Probewiderstandes zusammen. Diese thermische Rauschspannung entsteht somit in der HF-Empfangskette und im Messobjekt selbst. Angenommen, alle Elemente der Empfangskette operieren im linearen Bereich, so addieren sich die einzelnen Rauschkomponenten unabhängig zu den verarbeiteten Signalen. Weiters wird bei der konventionellen Bildrekonstruktion ein Resampling des  $k$ -Raumes und eine diskreten Fourier Transformation durchgeführt, beides wiederum lineare Operationen. Somit ist die Annahme eines additiven Gauß'schen Rauschmodells der Real- und Imaginärkomponente des rekonstruierten Bildes ausreichend gerechtfertigt.

In den meisten MR Anwendungen wird jedoch nur der Betrag des komplexen Bildes genützt. Diese Betragsbildung ändert dabei die Verteilungs- als auch die additiven Eigenschaften des Rauschsignals. Sind Real- und Imaginärkomponenten von gleicher Varianz und normalverteilt, so kann das resultierende Betragsbild durch eine Rice-Verteilung adäquat charakterisiert werden [239, 108]. Besitzt nun ein Voxel im Betragsbild kein echtes Signal, beispielsweise wird ein Voxel im Hintergrund betrachtet, so tendiert die Rauschverteilung zu einer Rayleigh-Verteilung mit einem Mittelwert von

$$[2 \langle \epsilon(0, \sigma)^2 \rangle]^{1/2}, \quad (2.51)$$

welcher linear von der Standardabweichung des Rauschsignals abhängt [200].

In solchen Situationen weisen die transversalen Relaxationsverläufe eine von Null abweichende Basislinie auf. Dennoch nähert sich die Rauschverteilung im Falle eines höheren SNR, ab einem  $\text{SNR} > 2$ , wie von Gudbjartsson und Platz [108] gezeigt, wieder der Gauß'schen Verteilung an.

Werden, wie beispielsweise bei den parallelen Rekonstruktionsverfahren, spezielle phased-array Empfangsspulen verwendet, so setzt sich das resultierende Gesamtbild aus den rekonstruierten Bildern der einzelnen Spulenelementen zusammen. Standardmäßig wird dabei zur Kombination dieser einzelnen Spulendaten die Quadratsumme (sum of squares SOS) gebildet, welche infolge ihrer nicht-linearen Eigenschaft zu einer Abänderung der Rauschverteilung des Gesamtbildes führt. Speziell bei quantitativer Bildgebung ist deshalb in Situationen von geringem SNR der Einfluß einer nicht normalverteilten Rauschverteilung zu berücksichtigen.

### Phased-array Spulen

Phased-array Spulen sind Oberflächenspulen, welche aus mehreren, sich überlappenden Spulenelementen bestehen [241]. Jedes Spulenelement eines phased-arrays benötigt einen eigenen Empfangskanal. Im Zuge der Bildrekonstruktion stellt sich daher die Frage, wie diese einzelnen Bilder zu einem Gesamtbild zu kombinieren sind, um im daraus resultierenden Bild ein optimales SNR zu erhalten. Roemer [241] belegte, dass für eine optimale Kombination der einzelnen Spulenelemente die explizite Kenntnis der einzelnen Spulensensitivitäten notwendig ist. Ebenso konnte dargelegt werden, dass in beinahe allen Situationen, in denen das SNR an sich hoch ist, eine Kombination gemäß der SOS-Operation zu einer guten Näherungslösung führt. Die Kenntnis der Spulenausleuchtung ist in solchen Fällen nicht mehr zwingend erforderlich.

Die nicht-lineare SOS-Kombination einzelner phased-array Elemente führt jedoch zu einer Verteilungsfunktion, welche sich durch eine modifizierte Bessel-Funktion 1. Art beschreiben lässt [50]. Speziell in Regionen mit geringem SNR führt diese Rauschverteilung zu einer Verzerrung der Beziehung zwischen der Bildintensität und dem zugrundeliegenden Signal. In Simulationen zeigten Hardy et al. [113], dass bei kleinen SNR das geschätzte Betragsbild größer ist, als das entsprechende wahre rauschfreie Signal. Mit sinkendem SNR steigt dabei der Bias im Betragsbild. Auch konnte in der Studie belegt werden, dass

diese Art der Signalstörung mit der Anzahl der array Elemente zunimmt. Mit steigender Anzahl an Empfängern können selbst bei höheren SNR die Abweichung zwischen geschätztem Betragsbild und rauschfreiem Signal nicht mehr vernachlässigt werden. In der  $T_2$ -Relaxometrie, speziell bei der Bestimmung kurzer  $T_2$  Zeiten oder der Anwendung langer Echozeiten  $T_E$ , kann dieser Sachverhalt zu einem biased Schätzer des gesuchten Relaxationsparameters führen [113].

## 2.4 Degenerative Gelenkserkrankungen

Im Jahre 2000 wurde mit dem *Bone and Joint Decade* eine weltweite Initiative ins Leben gerufen [166, 302]. Erklärtes Ziel dieser internationalen Initiative ist es, die Lebensqualität von Personen, welche unter muskuloskeletalen Erkrankungen leiden, weltweit zu verbessern. Erkrankungen des Bewegungsapparates, Gelenkserkrankungen sowie Erkrankungen der Wirbelsäule stellen die am meisten verbreitete Volkskrankheit dar. Dazu sei als Beispiel angeführt, dass als zweithäufigsten Grund für eine frühzeitige Arbeitsunfähigkeit chronische Rückenschmerzen angegeben werden.

Die Osteoarthrose, im angelsächsischen Raum auch Osteoarthritis und im deutschsprachigen Raum oft vereinfacht Arthrose genannt, ist die häufigste Ursache einer gesundheitlichen Beeinträchtigung der älteren Bevölkerung [139]. Schätzungen zufolge sind 40 % der Frauen über 50 von osteoporotischen Frakturen betroffen. Generell weisen Gelenkserkrankungen eine spezifische Signifikanz bei älteren Menschen auf, die Hälfte aller chronischen Beschwerden bei Personen im Alter von 65 und darüber ist dadurch begründet. Durch gezielte Prävention, frühzeitige Diagnose und anschließender adäquater Therapie erhöhen sich für die Betroffenen die Chancen auf eine gesundheitliche Verbesserung.

Bildgebende Diagnosesysteme spielen auf den Gebieten der Diagnose, bei Verlaufskontrollen, in der Grundlagenforschung als auch bei Medikamentenstudien eine entscheidende Rolle. Wie durch etliche Studien belegt, beispielsweise in [143, 252, 180, 194, 84, 283], gewinnt auf dem Gebiet der muskuloskeletalen Bildgebung die Magnetresonanztomographie mehr und mehr an Bedeutung. Als ein nicht invasives Verfahren liegen neben der morphologischen Darstellung die Stärken der MRT zusätzlich darin, im Zuge quantitativer Bildgebung

biochemische Informationen, als Biomarker bezeichnete Parameter, bereitzustellen.

In den folgenden beiden Abschnitten soll kurz zusammengefasst Einblick in jene Gebiete der muskuloskeletalen Erkrankungen gegeben werden, welche für das Verständnis der aktuell eingesetzten Untersuchungsmethoden relevant sind.

### 2.4.1 Osteoarthrose

Osteoarthrose (OA) ist eine multifaktorielle Gelenkserkrankung die mit Knorpelverlust, Umwandlung des subchondralen Knochens und Entzündungsreaktionen der Synovialis einhergeht. Als sekundäre Arthrose wird das Missverhältnis zwischen Belastung und Regeneration aufgefasst. Diese kann sich durch Übergewicht, instabile Bandapparate, Überbelastung, Deformitäten sowie auch schon im frühen Alter, beispielsweise durch traumatische Gelenkschäden und Knorpeldefekte, entwickeln. Generell finden während des Vorganges der OA schichtspezifisch im hyalinen Knorpel unzählige Prozesse auf molekularer Ebene statt, welche wie von Sandell et al. [245] erstmals vorgenommen, beispielsweise in fünf Abläufe eingeteilt werden können. In den anfänglichen Stadien kommt es zum Verlust von Proteoglykanen, der Zunahme des Wassergehaltes sowie zu einer Desorganisation des kollagenen Netzwerkes. Mit fortlaufender Entartung ulzeriert der Knorpel, Proteoglykane diffundieren dabei in die Gelenksflüssigkeit. Im fortgeschrittenen Stadium schwindet die Dicke des Knorpels, Proteoglykan- und Wassergehalt sinken weiter ab. In den Spätphasen von OA sind der Wassergehalt, Kollagen und Proteoglykane weiter reduziert, das kollagene Netzwerk ist schwer beeinträchtigt [57].

Die Diagnose von OA ist schwierig, da Knorpel ein avaskuläres, aneurales Gewebe ist, und Anzeichen einer Erkrankung erst zu späteren Erkrankungsstufen deutlich werden [40, 211]. Wurde Osteoarthrose diagnostiziert, ist es sehr wahrscheinlich, dass mit der Zeit die Intensität des Schmerzes und auch der Grad der Beeinträchtigung zunimmt [222].

## 2.4.2 Osteoporose

Die Osteoporose ist definiert als eine systemische Erkrankung des Skelettes, bei der eine verminderte Knochenmasse einhergehend mit strukturellen Veränderung vorliegt, welche zu einem erhöhten Frakturrisiko führt. Die Abnahme der Festigkeit resultiert nicht allein aus dem Knochenverlust. Dafür verantwortlich zeigen sich auch Änderungen der trabekulären Struktur oder der Dicke der Kortikalis. Die eigentliche klinische Komplikation der Osteoporose sind Frakturen. Die typische osteoporotische Fraktur ist eine Sinterfraktur (Wirbelkörperfraktur), welche über Monate zunimmt. Ursachen einer Osteoporose reichen von der alters- oder postmenopausal bedingten Osteoporose bis hin zu angeborenen Störungen des Mineralstoffwechsels oder endokrinologisch verursachten Erkrankungen [267]. Die anatomische Verteilung der Osteoporose hängt von der ihr zugrundeliegenden Ursache ab. Die Erkrankung kann prinzipiell generalisiert, regional oder auch auf einen einzigen Körperteil lokalisiert auftreten. Als häufigste generalisierte Skeletterkrankung ist die senile Osteoporose zu nennen [58].

Für die mechanische Festigkeit des Knochens ist nicht allein die Masse ausschlaggebend, auch die Änderung der Materialverteilung hat einen wesentlichen Einfluß. Ein Verlust der Knochendichte entspricht einer Strukturänderung der Kortikalis sowie des trabekulären Knochens, wobei der trabekuläre Knochen infolge seiner größeren Oberfläche auf metabolische Veränderungen schneller reagiert. Am ausgeprägtesten sind Änderungen der trabekulären Mikrostruktur am Achsenskelett [100] und an den Apophysen langer Röhrenknochen [102]. Typisch für den trabekulären Verlust ist, dass zuerst die nichtgewichttragenden Trabekel mineralisiert werden. In den Wirbelknochen kommt es dadurch vorwiegend zum Abbau der horizontal verlaufenden Trabekel. Dadurch reduziert sich die sogenannte Knicklast viel stärker, als dies durch die Masseänderung repräsentiert wird. Dabei kann der trabekuläre Knochen des Wirbelkörpers zwischen 30–40 % an Masse verlieren, ehe es zu zunehmenden Unterbrechungen der horizontalen Verbindungen kommt. Ab diesem Zeitpunkt der Erkrankung reicht ein geringer Masseverlust aus, um die trabekuläre Struktur zu zerstören, die mechanische Festigkeit ist drastisch verringert und das Frakturrisiko steigt [74].

Zahlreiche Aspekte der Osteoporoseerkrankung sind bekannt: Veränderung

der geometrischen Struktur und verminderte Knochenmasse; beides führt zu einer erhöhten Brüchigkeit des Knochens. Für die abnehmende Festigkeit sind eine Reihe von Prozessen verantwortlich: die Änderung der Materialverteilung, die Veränderung der Knochenoberfläche sowie der Masseverlust. All diese Vorgänge reduzieren die Brüchigkeit, sind aber nicht gleichzusetzen mit dem Frakturrisiko. Das Frakturrisiko ist ein komplexer Begriff, der auch durch den Sturzmechanismus mitbestimmt wird. Periphere Frakturen, wie etwa Schenkelhals-, Radius- oder Humerusfrakturen, sind äußerst unwahrscheinlich, ohne Sturz also keine periphere Fraktur.

Im Jahre 1994 wurde von der WHO-Osteoporosestudiengruppe vorgeschlagen, die Osteoporose über die Messung der Knochendichte zu definieren [219]. Jedoch sollte die Diagnostik keinesfalls auf die Knochendichtemessung beschränkt werden. Die Nachteile dieses Verfahrens sind sowohl in experimentellen als auch klinischen Studien belegt [52, 154, 282, 284]. Das Hauptproblem liegt in der Überschneidung der Knochenmineraldichte (BMD) von gesunden Individuen und Patienten mit osteoporotischen Frakturen [172]. Am Beginn der Osteoporosedagnostik stehen daher anamnestische Erhebungen, anschließend zur Frakturdiagnostik Röntgenuntersuchungen der Lendenwirbel- und der Brustwirbelsäule. Die Knochendichtemessung dient der Frühdiagnostik sowie der Verlaufskontrolle unter Therapie [171]. Zusammenfassend, mit den konventionellen radiologischen Methoden können die Knochenmasse bestimmt und eingetretene Frakturen diagnostiziert werden. Objektive quantitative Strukturdiagnostik ist der Routinediagnostik zur Zeit nicht zugänglich [75].



## Kapitel 3

# Ziele der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit methodologischen Aspekten der quantitativen MR Bildgebung muskuloskeletaler Gewebe. Im speziellen umfassen die durchgeführten Studien quantitative Relaxationsbestimmungen zur Optimierung der Messeffizienz an Feldstärken von 1.5 und 3 T. Weiters eine Evaluierung eines nicht-linearen parallelen Rekonstruktionsalgorithmus zur Bestimmung der transversalen Relaxationszeit  $T_2$ . Auf dem Gebiet der Magnetostatik werden neue analytische Lösungen präsentiert, um Suszeptibilitätseffekte innerhalb des spongiösen Knochens sowie pathologische Knochenumbauprozesse anhand Simulationsmodellen zu studieren. Die Anwendung der effektiven transversalen Relaxationszeit  $T_2^*$  zur longitudinalen Überwachung der trabekulären Mikrostruktur wurde als Auswerteprogramm, inklusive automatischer Segmentierung von trabekularen Knochen sowie Generierung standardisierter Untersuchungsregionen, realisiert.

Die nun anschließenden Kapitel umfassen folgende Themen:

- Optimierung der Aufnahmeparameter von Gradientenecho- und Spinecho-basierten Sequenzen zur Verbesserung des Kontrast-zu-Messzeit-Verhältnisses typischer Gewebe des Kniegelenks bei Feldstärken von 1.5 und 3 T.
- Kapitel 5 untersucht die Eignung eines nicht-linearen parallelen Rekonstruktionsverfahrens zur Quantifizierung von  $T_2$ , durch Phantom- und in vivo Experimente sowie durch Vergleich der Ergebnisse mit einer *MESE*-Standardmethode.
- In Hinblick auf die Anwendung der  $T_2^*$ -Relaxometrie zur Beurteilung von

trabekularen Mikrostrukturen wurden für den Fall der Einbringung von langgestreckten und abgeplatteten Rotationsellipsoiden in ein homogenes Magnetfeld neue analytische Lösungen der Potentialgleichung aufgestellt. Ausgehend von diesen Resultaten folgen anhand von zwei- und dreidimensionalen Knochenmodellen Simulationen zur Untersuchung der Relaxationszeit  $T_2'$  als Funktion der Winkelabhängigkeit, der Abnahme von Knochenmasse sowie der Unterbrechung einzelner Trabekel.

- Die Entwicklung sowie Evaluierung eines neuen Auswerteprogrammes zur Beurteilung des trabekulären Knochens ist Thema des Kapitel 7. Eine automatische Segmentierung des trabekulären Knochens sowie die Berechnung der effektiven Relaxationszeit  $T_2^*$  in standardisierten Untersuchungsregionen, unter Berücksichtigung der räumlichen Anisotropie der trabekulären Struktur, bilden dabei den Kern des Programmes.

## Kapitel 4

# Quantitative Bildgebung muskuloskeletaler Gewebe

### 4.1 Einleitung

Der Großteil der konventionellen MR Untersuchungen des muskuloskeletalen Systems erfolgt an 1.5 T Geräten. Gleichzeitig steigt die Verfügbarkeit von Systemen mit höheren Feldstärken, typischerweise 3 T, im klinischen Umfeld stetig an. Der Wechsel auf höhere Magnetfelder resultiert in einen proportionalen Signalzuwachs, einer Zunahme des Effekts der chemischen Verschiebung und einer Änderung der Relaxationszeiten. Beim Umstieg auf höhere Feldstärken sind diese Phänomene bei der Wahl der optimalen Sequenzparameter daher zu beachten. Sind die Relaxationsgrößen beim aktuellen Grundfeld bekannt, so läßt sich eine Parameteroptimierung beispielsweise basierend auf den Signalgleichungen der betreffenden Sequenz mittels Computersimulationen durchführen.

Im ersten Abschnitt dieses Kapitels werden anhand von in vivo Experimenten an zwei unterschiedlichen MR Systemen die Relaxationskonstanten wie auch die relativen Spindichten typischer Gewebe des Kniegelenks abgeleitet. Basierend auf den daraus resultierenden Gewebeeigenschaften werden anschließend die Sequenzparameter  $T_R$ ,  $T_E$  sowie der Kippwinkel  $\alpha$  von Gradienten- und Spinecho-basierten Techniken optimiert. Als Kriterium der Optimierung wird dazu das Verhältnis von Kontrast zu eingesetzter Messzeit des jeweiligen untersuchten Gewebes herangezogen.

## 4.2 MR-Relaxometrie

Ziel der Studie ist die Validierung eines Messprotokolls zur Quantifizierung typischer muskuloskeletaler Gewebe. Anhand von Probandenstudien bei zwei unterschiedlichen Magnetfeldstärken werden die Relaxationszeiten  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_2^*$  sowie die relativen Spindichten, bezogen auf die Synovialflüssigkeit, bestimmt.

### 4.2.1 Material und Methoden

Die Untersuchungen zur Bestimmung der Gewebeeigenschaften des Kniebereichs wurden an drei gesunden Probanden durchgeführt. Die Experimente erfolgten an einem 1.5 T System (Magnetom Sonata, Siemens AG, Erlangen, Deutschland) mit einer 1-Kanal Extremitätenspule, und an einem 3 T Tomograph (Magnetom TIM Trio, Siemens AG, Erlangen, Deutschland) mit einer 8-Kanal Rx/Tx Kniespule. Die Auswahl der Untersuchungsregion (ROI) erfolgte in allen Aufnahmen jeweils in einer sagittalen Schicht des rechten Knies, welche durch den äußeren Femurkondylus verlief. Anschließend wurde in einer homogenen Region des auszuwertenden Gewebes manuell eine ROI eingezeichnet. Die Relaxationszeiten von Muskel, Knorpel, Synovialflüssigkeit, Knochenmark und des Hoffaschen Fettkörpers wurden mittels einer monoexponentiellen 3-Parameter Methode der kleinsten Fehlerquadrate der mittleren Signalintensitäten aus den jeweiligen ROIs an die entsprechende Signalgleichung (2.47-2.49) approximiert.

#### $T_1$ Quantifizierung

Zur quantitativen Bildgebung wurde eine Inversion-Recovery Technik (IR) angewendet, wobei der Ausleseblock durch eine Turbo-Spinecho Sequenz realisiert wurde [122]. Insgesamt wurden 21 Aufnahmen mit unterschiedlichen Inversionszeiten  $T_I$  akquiriert. So konnte ein  $T_I$  Bereich von 30 bis 10000 ms abgedeckt werden. Bei der Wahl der Repetitionszeit  $T_R$  wurde darauf geachtet, dass vor jedem Inversionspuls jeweils die gleiche Ausgangsmagnetisierung vorherrscht. Somit wurde die Repetitionszeit einer jeden Messung entsprechend  $T_R = 5000 \text{ ms} + T_I$  angepaßt. Die vollständigen Messparameter sind in der Tabelle 4.1 zusammengefaßt.

### $T_2$ Quantifizierung

Die Messung der zeitlichen Signalverläufe zur Bestimmung der transversalen Relaxationszeit  $T_2$  erfolgte durch eine *CPMG* multi-Echo Spinecho Sequenz (*MESE*). Beginnend mit der Echozeit  $T_E$  von 20 ms wurde die transversale Relaxationskurve linear, anhand von 32 akquirierten Echos, alle 10 ms abgetastet. Ein Überblick über die restlichen Sequenzparameter ist in Tabelle 4.1 gegeben.

Um den Einfluss der  $T_1$ -Relaxation zu berücksichtigen, wurden die gemessenen Signalintensitäten mit folgendem Korrekturfaktor  $cor_\rho$  gewichtet:

$$cor_\rho = \frac{1}{1 - e^{(T_R - nT_E)/T_1}}. \quad (4.1)$$

Der Term  $(T_R - nT_E)$  berücksichtigt dabei die Tatsache, dass die Längsrelaxation nach Ablauf des Echozuges nahe Null ist. Wodurch erst ab dem Zeitpunkt  $nT_E$  die  $T_1$ -Relaxation erfolgt.

### $T_2^*$ Quantifizierung

Für die Aufzeichnung der  $T_2^*$ -gewichteten Daten wurde eine gespoilte, multi-Gradientenecho Sequenz verwendet. Mit einem Echoabstand von jeweils 4.92 ms, beginnend bei einer Echozeit  $T_E$  von 4.92 ms, wurden 16  $T_2^*$ -gewichtete Bilder akquiriert. Anhand des so gewählten inter-Echoabstand konnte für alle  $T_E$  Messpunkte die in-Phasen Bedingung zwischen dem Wasser- und Fettsignal ( $\Delta\chi = 3.5$  ppm) erfüllt werden. Die übrigen Parameter der Gradientenecho Sequenz sind in Tabelle 4.1 aufgelistet.

### Bestimmung der relativen Protonendichte

Für die Berechnung der relativen Protonendichte wurden die Ergebnisse der  $T_2$ -Approximation herangezogen. Anhand der resultierenden  $T_2$  Zeiten und der Signalgleichung (2.48) wurde die Signalamplitude innerhalb des betreffenden Gewebes zum Zeitpunkt  $T_E = 0$  ms extrapoliert. Anschließend wurden die resultierenden Protonendichten der betrachteten Gewebetypen auf jene der Synovialflüssigkeit normiert.

	$T_1$	$T_2$	$T_2^*$
	<i>IR</i>	<i>MESE</i>	<i>multi-GRE</i>
FOV (mm)	128	128	128
Matrix	256 <sup>2</sup>	256 <sup>2</sup>	256 <sup>2</sup>
Phasenkod.	A/P	A/P	A/P
BW (Hz/Pixel)	190	190	385
Kippwinkel $\alpha$ (°)	180	180	90
$T_R$ (ms)	5000+ $T_I$	3000	3000
$T_E$ (ms)	10	20	4.92–79.72
$T_I$ (ms)	30–10000	-	-
Echos	21	32	16
ETL $n$	15	1	1

**Tabelle 4.1:** Messprotokolle der angewendeten MR-Sequenzen zur Bestimmung der Relaxationsparameter bei 1.5 und 3 T. Alle Aufnahmen wurden bei sagittaler Orientierung, einer Schichtdicke von 4 mm, einer 0.5 mm isotropen Schichtauflösung und einer Mittelung akquiriert.

## 4.2.2 Ergebnisse

Die resultierenden mittleren Relaxationszeiten und die relativen Spindichten sind zusammen mit der Angabe der prozentuellen Änderung infolge des Wechsels der Grundfeldstärke von 1.5 auf 3 T in den Tabellen 4.2-4.5 angeführt. Aus den approximierten Zeitkonstanten ist deutlich der feldstärkeabhängige Einfluß zu erkennen. Beim Übergang zu höheren Magnetfeldern steigt die  $T_1$ , die transversale Relaxationszeit  $T_2$  verkürzt sich.

<i>Gewebe</i>	<i>In vivo T<sub>1</sub> Relaxationszeiten (ms)</i>		<i>Zunahme %</i>
	<i>1.5 T</i>	<i>3 T</i>	
Muskel	1035 ± 52	1338 ± 68	29.3
Knorpel	990 ± 39	1152 ± 93	16.3
Synovialflüssigkeit	3274 ± 212	3421 ± 280	4.5
Knochenmark	306 ± 23	383 ± 18	25.1
Hoffascher Fettkörper	324 ± 24	432 ± 49	33.3

**Tabelle 4.2:** In vivo  $T_1$  Relaxationszeit bei 1.5 und 3 T.

<i>Gewebe</i>	<i>In vivo T<sub>2</sub> Relaxationszeiten (ms)</i>		<i>Abnahme %</i>
	<i>1.5 T</i>	<i>3 T</i>	
Muskel	38 ± 3	34 ± 3	10.5
Knorpel	48 ± 8	46 ± 12	4.2
Synovialflüssigkeit	996 ± 95	641 ± 124	35.6
Knochenmark	93 ± 6	87 ± 5	6.5
Hoffascher Fettkörper	94 ± 6	83 ± 4	11.7

**Tabelle 4.3:** In vivo  $T_2$  Relaxationszeit bei 1.5 und 3 T.

Generell sind die Ergebnisse vergleichbar mit Resultaten aus ähnlichen Untersuchungen, wie beispielsweise mit jenen von Gold et al. [95] ermittelten Relaxationszeiten typischer Kniegewebe. Dabei ist beim Wechsel von 1.5 zu 3 T die abrupte Änderung der  $T_2$  von Synovialflüssigkeit auffällig. Ein Phänomen, welches auch von anderen Forschungsgruppen beschrieben wurde, und daher in der Fachliteratur die  $T_2$  Relaxationszeit in einem relativ breiten Bereich angegeben wird [95, 121, 114, 310]. Ein ähnlich starkes feldabhängiges Verhalten war auch bei der effektiven transversalen Relaxationszeit  $T_2^*$  zu beobachten. Bezüglich der erhöhten Standardabweichung der Synovialflüssigkeit und des Knorpels wird angenommen, dass die dafür entscheidenden Einflussfaktoren von Partialvolumen-Effekten oder auch von natürlichen Variationen ausgehen. Fullerton et al. [86] konnten zeigen, dass im biologischen Gewe-

<i>Gewebe</i>	<i>In vivo T<sub>2</sub><sup>*</sup> Relaxationszeiten (ms)</i>		<i>Abnahme %</i>
	<i>1.5 T</i>	<i>3 T</i>	
Muskel	19 ± 2	17 ± 4	10.5
Knorpel	35 ± 7	31 ± 9	11.4
Synovialflüssigkeit	111 ± 64	86 ± 78	22.5
Knochenmark	7 ± 0.6	6 ± 2	14.2
Hoffascher Fettkörper	21 ± 3	19 ± 5	9.5

**Tabelle 4.4:** In vivo  $T_2^*$  Relaxationszeit bei 1.5 und 3 T.

be die Feldabhängigkeit der  $T_1$  durch Kreuzrelaxationsphänomene, etwa durch makromolekulare und hydrodynamische Effekte, induziert wird. Diese Wech-

<i>Gewebe</i>	<i>Relative Spindichte</i>		<i>Zunahme %</i>
	<i>1.5 T</i>	<i>3 T</i>	
Muskel	$0.70 \pm 0.02$	$0.71 \pm 0.03$	1.4
Knorpel	$0.77 \pm 0.02$	$0.79 \pm 0.04$	2.6
Synovialflüssigkeit	1	1	/
Knochenmark	$0.61 \pm 0.02$	$0.65 \pm 0.07$	6.5
Hoffascher Fettkörper	$0.83 \pm 0.02$	$0.84 \pm 0.04$	1.2

**Tabelle 4.5:** In vivo relative Spindichten bei 1.5 und 3 T.

selwirkungen führen in der konventionellen MR Bildgebung, mit statischen Feldstärken bis 3 Tesla, zu einer Dispersion der  $T_1$ . Bei Feldstärken  $< 0.5$  T resultiert die Dispersion in relativ kurze  $T_1$  Werte; mit zunehmender Feldstärke wächst die  $T_1$  [32].

Gemäß der Theorie von Bloembergen et al. [22] nehmen mit steigender Feldstärke die  $T_2$  Werte leicht zu. Diese Theorie basiert auf einem Ein-Phasen-Modell. Biologisches Gewebe ist hingegen ein Multi-Phasen Gebilde, darin herrscht in jeder Phase ein lokales Magnetfeld mit eigenen Korrelationszeiten der unterschiedlichen Phasen. Im Ein-Phasen-Modell resultiert der chemische Austausch von Protonen zwischen diesen beiden Phasen in eine Dephasierung, welche mit der Änderung in Frequenz<sup>2</sup> skaliert [299]. Aus Experimenten an biologischen Systemen folgerten Zhong et al. [312], dass Kreuzrelaxationseffekte die  $T_2$  Relaxation bis zu einer Frequenz von 100 MHz maßgeblich beeinflussen, darüber ist der  $T_2$  Zerfall vom chemischen Austausch dominiert. Somit ist bei höheren Feldstärken der chemische Austausch für die Abnahme der Relaxationszeit  $T_2$  maßgebend [312].

Die Verkürzung der  $T_2$  Werte bei 3 T ließe sich aufgrund dieser Erkenntnisse erklären. Obwohl die Proteinkonzentration geringer ist als im Gewebe [271], und somit durch solch ein Modell definiert sein müßte, ist die, verglichen mit den übrigen Geweben, relativ beträchtliche Abnahme der  $T_2$  als auch  $T_2^*$  von Synovialflüssigkeit durch das Ein-Phasen-Modell nicht ausreichend erklärbar. Eine mögliche Erklärung dafür ist der hohe Diffusionskoeffizient des Wassers [160], wodurch sich Protonen verstärkt entlang Suszeptibilitätsgradienten bewegen. Dabei dephasieren die Protonen irreversibel, und die transversale Re-

laxationszeit verkürzt sich. Da die Suszeptibilitätsgradienten linear mit der Feldstärke ansteigen, wird davon ausgegangen, dass auch die bewegungsinduzierte Dephasierung linear mit der Feldstärke zunimmt. Dieser Relaxationseffekt könnte auch für die anderen Gewebearten gelten, jedoch würde, infolge des kleineren Diffusionskoeffizienten, dieser Mechanismus eine untergeordnete Rolle spielen [62].

## 4.3 Kontrastoptimierung

Ein Resultat der ständigen Weiterentwicklung auf dem Gebiet der Aufnahmetechnik in der Magnetresonanztomographie ist eine deutliche Beschleunigung der Datenakquisition. Dadurch steigt bei vielen Untersuchungen die Anzahl der akquirierten MR-Bilder, obwohl die Auswertzeit, die dem Arzt für die Diagnosestellung zur Verfügung steht, unverändert bleibt. Eine wesentliche Verbesserung könnte in Zukunft die computerunterstützte Diagnostik bringen, die in der Literatur auch mit dem Schlagwort *Computer Aided Diagnostics* (CAD) beschrieben wird [90]. Als Ausgangsbasis zur automatischen Gewebesegmentierung benötigen die entsprechenden Programme Datensätze, in denen die zu unterscheidenden Gewebe einen möglichst hohen Kontrast aufweisen.

Diese Arbeit konzentriert sich auf die Anforderungen bei der Gewebesegmentierung typischer Gewebe im Bereich des Kniegelenks. Für Muskel, Synovialflüssigkeit, Knorpel, Knochenmark (im Condylus lateralis) und Fett (subkutanes Fett und Hoffascher Fettkörper) sollen die Aufnahmeparameter  $T_R$  und  $T_E$  bei Spinecho Sequenzen beziehungsweise  $T_R$ ,  $T_E$  und Kippwinkel  $\alpha$  bei gespoilten Gradientenecho Sequenzen so optimiert werden, dass in der zur Verfügung stehenden Messzeit für jedes Gewebepaar der maximale Kontrast erzeugt wird.

### 4.3.1 Material und Methoden

Die verwendete Methodik zur Bestimmung der Gewebeparameter sowie die Auswertung der quantitativen Bildgebung sind unter Abschnitt 4.2.1 *Material und Methoden* bereits beschrieben worden. Die Grundlage für die Kontrastoptimierung stellen die zuvor bestimmten Relaxationszeiten und Spindichten bei den beiden Feldstärken von 1.5 und 3 T dar, angeführt in den Tabellen 4.2-4.5.

### Simulation des Kontrastverhaltens

Mit den Ausdrücken

$$E_1 = e^{-T_R/T_1}, \quad E_2 = e^{-T_E/T_2}, \quad (4.2)$$

und der Protonendichte  $\rho$  lässt sich das Signal der gespoilten GRE Sequenz im Gleichgewichtszustand wie folgt ausdrücken [110]:

$$S_{GRE} = \rho \sin(\alpha) \frac{1 - E_1}{1 - E_1 \cos(\alpha)} e^{-T_E/T_2^*}. \quad (4.3)$$

Diese Signalgleichung basiert auf idealisierten Annahmen, rechteckiges Schichtprofil und perfektes HF-Spoiling.

Simuliert wurde das Kontrastverhalten der gespoilten GRE Sequenz für den Bereich: von  $T_E = 2\text{--}100$  ms, mit einer Schrittweite von 2 ms, von  $T_R = 10\text{--}3000$  ms, mit einer Schrittweite 10 ms und von  $\alpha = 1\text{--}90^\circ$  in  $1^\circ$  Inkrementen. Als kürzeste  $T_R$  wurde die aktuelle Repetitionszeit als  $T_R = T_E + 5$  ms festgelegt.

Das Signal einer SE Sequenz im Gleichgewichtszustand kann wie folgt geschrieben werden [109]:

$$S_{SE} = \rho \left( 1 + E_1 - 2e^{-\frac{T_R - T_E/2}{T_1}} \right) E_2. \quad (4.4)$$

Auch in diesem Fall werden idealisierte Bedingungen angenommen; die Signalgleichung gilt für einen perfekten  $90^\circ$  Anregungspuls, einen perfekten  $180^\circ$  Refokussierungspuls und für ein rechteckiges Schichtprofil.

Für die SE Sequenz wurde das Signalverhalten als Funktion der Messparameter in den Bereichen: von  $T_E = 10\text{--}1000$  ms, mit einer Schrittweite von 10 ms und von  $T_R = 200\text{--}10000$  ms in 50 ms Schritten analysiert. Zusätzlich wurde die minimale Repetitionszeit als  $T_R \geq T_E + 10$  ms definiert.

### Simulation und Optimierung des Verhältnisses Kontrast zu Messzeit

Als Maß für den Kontrast zwischen zwei Geweben  $A$  und  $B$  diene der Betrag der Signaldifferenz  $\Delta I$ . Die Einbeziehung der für die Ausbildung einer Signaldifferenz erforderlichen Messzeit in die Effektivitätskalkulation erfolgte durch Division von  $\Delta I$  mit dem Ausdruck  $\sqrt{T_R}$  [39, 70]. Dies ist zweckmäßig, da die Messzeit bei konstanter Matrixgröße proportional zu  $T_R$  ist, und das SNR

mit der Wurzel der Akquisitionen skaliert. Somit wurde folgender Ausdruck als Optimierungskriterium ausgewertet:

$$C_{eff} = \frac{|I(A) - I(B)|}{\sqrt{T_R}}. \quad (4.5)$$

Die Indizes  $A$  und  $B$  bezeichnen darin die beiden aktuell betrachteten Gewebetypen. In den Simulationen wurde vorausgesetzt, dass außer  $T_R$ ,  $T_E$  und  $\alpha$  bei jeder Messung und Feldstärke die restlichen Messparameter sowie das Rauschen konstant bleiben.

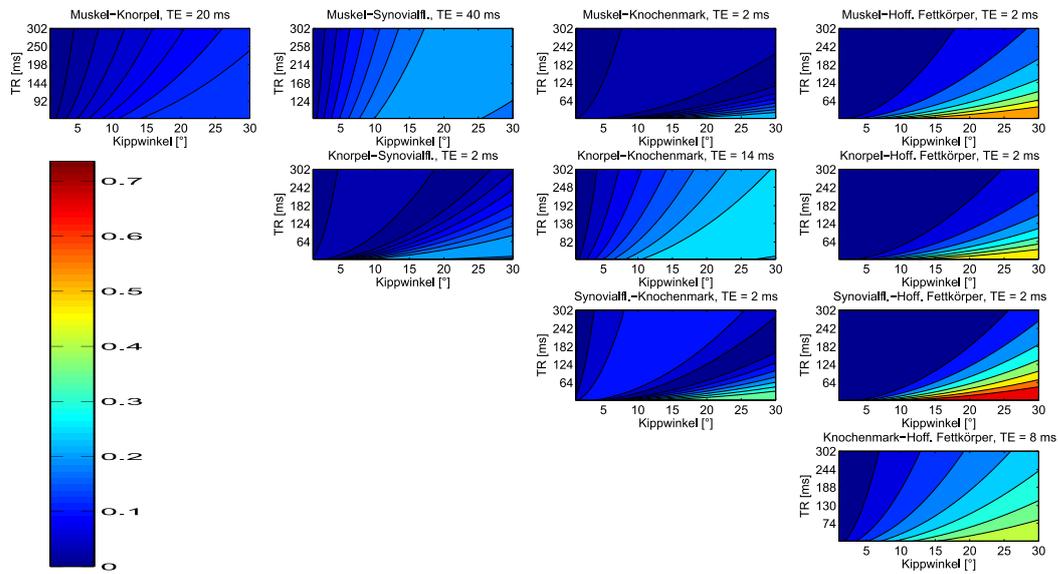
Um nun für ein spezielles Gewebepaar die optimalen Geräteeinstellungen zu ermitteln, wurde  $C_{eff}$  für alle entsprechenden Parameterkombinationen berechnet. Als optimal wurde jener Parametersatz definiert, welcher für das aktuell untersuchte Gewebepaar  $C_{eff}$  maximierte.

### 4.3.2 Ergebnisse

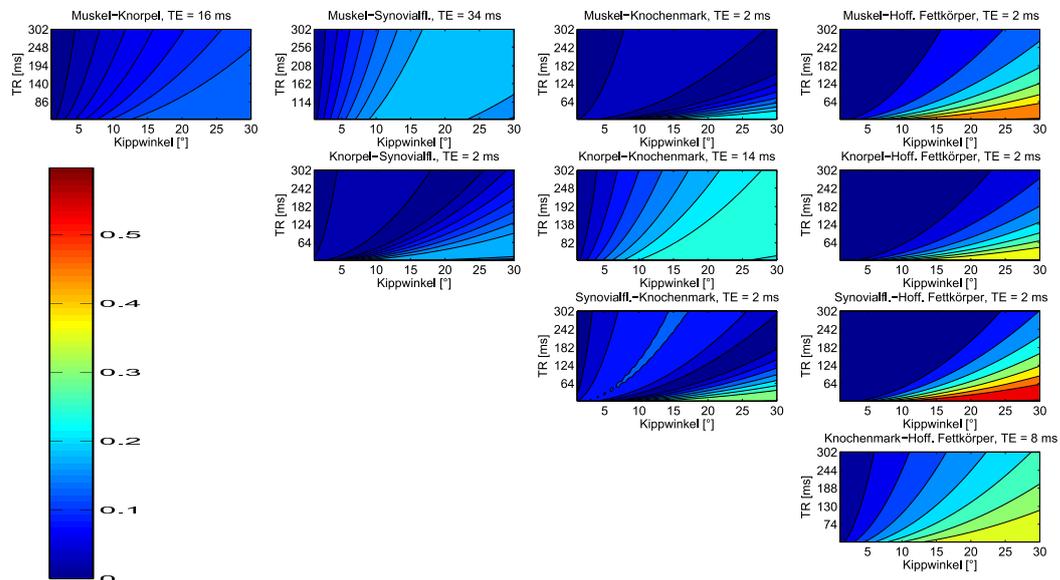
#### Gradientenecho Sequenz

In den Abbildungen 4.1 und 4.2 sind die Resultate der Simulation des Kontrast/ Messzeit-Verhältnis  $C_{eff}$  der zehn untersuchten Gewebepaare für Grundfeldstärken von 1.5 beziehungsweise 3 T dargestellt. Die angegebenen Echozeiten  $T_E$  entsprechen denjenigen, bei welchen das optimale  $C_{eff}$  ermittelt wurde;  $T_R$  und  $\alpha$  bleiben in der Darstellung als Variable erhalten.

Das Gewebepaar Synovialflüssigkeit/Hoffascher Fettkörper führte zum maximalen Wert von  $C_{eff}$ . Das kleinste Verhältnis ergab die Kombination Muskel/Knorpel. Aus dem Verlauf von  $C_{eff}$  für die Paarung Muskel/ Synovialflüssigkeit ist zu erkennen, wie sich mit zunehmendem  $T_R$  der optimale Kippwinkel anpasst und ebenfalls ansteigt. Für diese Gewebekombination lässt sich weiters ableiten, dass bei der optimalen  $T_E$  mehrere Parametersätze von  $T_R$  und  $\alpha$  existieren, die zu einem annähernd optimalen  $C_{eff}$  führen. Aus diesen Simulationen wird deutlich, dass mit dem jeweiligen optimalen  $T_E$  für beliebige Kippwinkel  $\alpha$  zwischen  $10^\circ$  und  $90^\circ$  stets eine optimale  $T_R$  gefunden werden kann. Kleine  $\alpha$  und schnelle Messungen erzeugen, verglichen mit den Kontrasten bei großen  $\alpha$  und längeren  $T_R$ , zwar geringere Signaldifferenzen, jedoch infolge der Normierung auf die eingesetzte Messzeit erbringen diese beiden unterschiedlich langen Akquisitionen in etwa dieselbe Kontrasteffektivität  $C_{eff}$ .



**Abbildung 4.1:** Gradientenecho Sequenz bei 1.5 T: simulierte  $C_{eff}$  für die zehn unterschiedlichen Gewebepaarungen bei jeweils optimaler  $T_E$ .



**Abbildung 4.2:** Gradientenecho Sequenz bei 3 T: simulierte  $C_{eff}$  für die zehn unterschiedlichen Gewebepaarungen bei jeweils optimaler  $T_E$ .

Die vollständigen Simulationsergebnisse der  $C_{eff}$ -Optimierung für die gespoilte GRE Sequenz sind in der Tabelle 4.6 zusammengefasst.

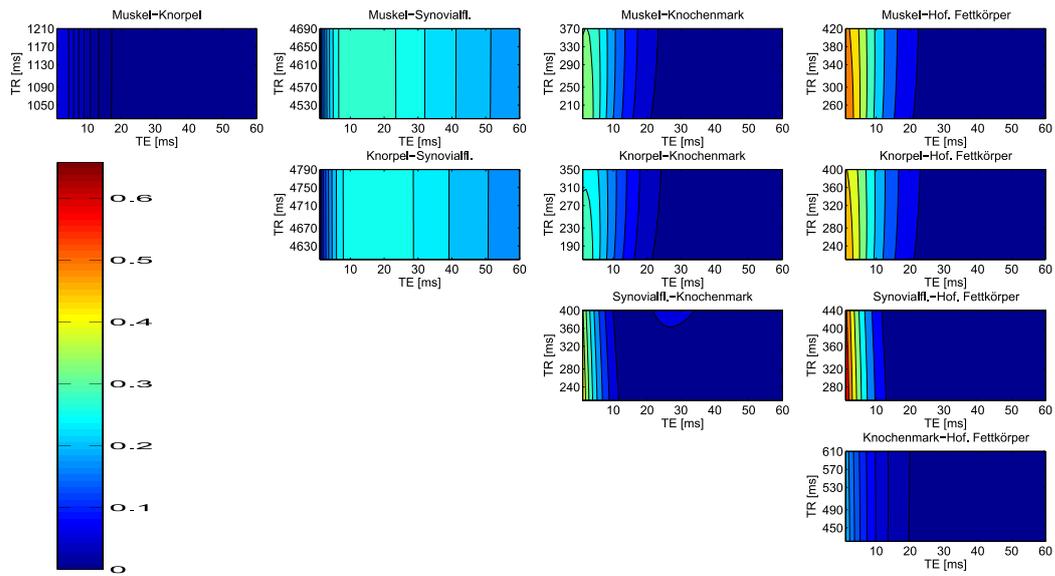
		<i>Knorpel</i>		<i>Synovialfl.</i>		<i>Knochenm.</i>		<i>Hoff. Fett.</i>	
		1.5T	3T	1.5T	3T	1.5T	3T	1.5T	3T
<i>Muskel</i>	$C_{eff}$	0.140	0.142	0.224	0.206	0.256	0.247	0.593	0.503
	$\alpha$	14	12	11	11	22	22	15	18
	$T_R$	28	21	75	78	10	13	7	13
	$T_E$	20	16	40	34	2	2	2	2
	$C_{eff}$	/	/	0.228	0.199	0.287	0.271	0.529	0.411
<i>Knorpel</i>	$\alpha$	/	/	17	16	17	13	16	17
	$T_R$	/	/	19	19	58	37	7	10
	$T_E$	/	/	2	2	14	14	2	2
	$C_{eff}$	/	/	/	/	0.389	0.335	0.737	0.597
	$\alpha$	/	/	/	/	16	15	17	19
<i>Synovialfl.</i>	$T_R$	/	/	/	/	7	7	10	16
	$T_E$	/	/	/	/	2	2	2	2
	$C_{eff}$	/	/	/	/	/	/	0.470	0.398
	$\alpha$	/	/	/	/	/	/	16	15
<i>Knochenm.</i>	$T_R$	/	/	/	/	/	/	13	16
	$T_E$	/	/	/	/	/	/	8	8

**Tabelle 4.6:** Gespoilte GRE Sequenz: optimale Aufnahmeparameter in  $ms$  bzw.  $^\circ$  zum Erreichen eines maximalen Kontrast/Messzeit-Verhältnis  $C_{eff}$  in  $a.U.$  für die untersuchten Gewebepaare.

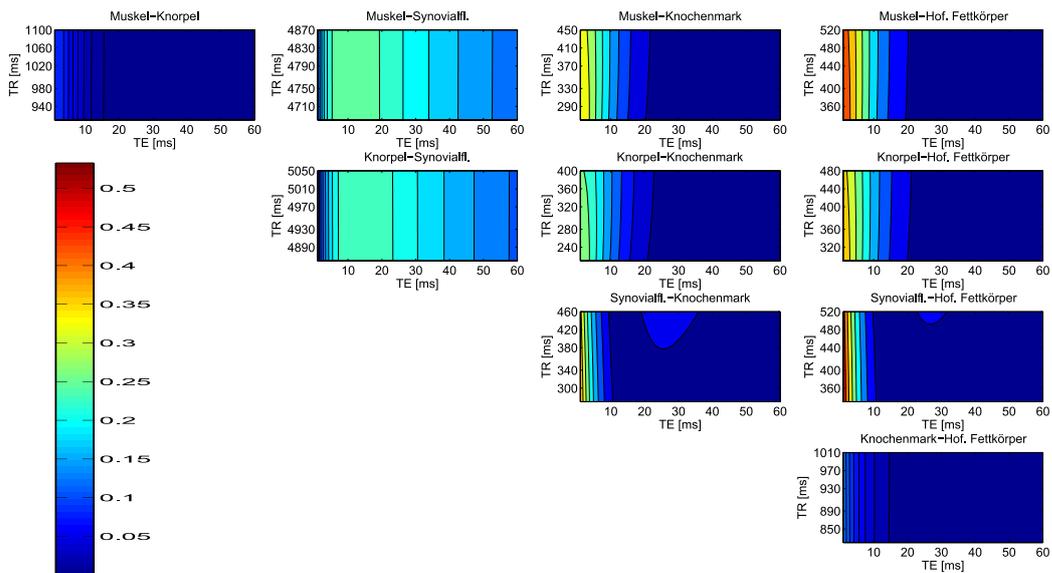
### Spinecho Sequenz

Die Simulationsergebnisse des Kontrast/Messzeit-Verhältnisses der zehn Gewebepaare für die Spinecho Sequenz sind für die beiden unterschiedlichen Feldstärken in Abbildung 4.3 und 4.4 gezeigt.

Die Kombination Synovialflüssigkeit/Fettkörper resultierte in das größte Verhältnis  $C_{eff}$ , während die geringste Kontrasteffektivität bei der Kombination Muskel/Knorpel auftrat. Diese beiden wasserhaltigen Gewebe konnten infolge der ähnlichen Gewebegrößen  $T_1$ ,  $T_2$  sowie Spindichte nur schwer voneinander getrennt werden. Allgemein zeigte sich bei der Spinecho Technik, dass



**Abbildung 4.3:** Spinecho Sequenz bei 1.5 T: simulierte  $C_{eff}$  für die zehn unterschiedlichen Gewebepaarungen.



**Abbildung 4.4:** Spinecho Sequenz bei 3 T: simulierte  $C_{eff}$  für die zehn unterschiedlichen Gewebepaarungen.

die Messparameter möglichst nahe an den optimalen Werten zu wählen sind. Bereits bei leichten Abweichungen vom optimalen Parametersatz verringert sich die Kontrasteffektivität  $C_{eff}$  deutlich. Einzig die Gewebepaarungen Synovialflüssigkeit zu Muskel beziehungsweise Knorpel tolerieren diesbezügliche

Abweichungen. Die vollständigen Simulationsergebnisse der  $C_{eff}$ -Optimierung für die SE Sequenz sind in der Tabelle 4.7 zusammengefasst.

		<i>Knorpel</i>		<i>Synovialfl.</i>		<i>Knochenm.</i>		<i>Hoff. Fett.</i>	
		1.5T	3T	1.5T	3T	1.5T	3T	1.5T	3T
<i>Muskel</i>	$C_{eff}$	0.067	0.090	0.295	0.275	0.377	0.376	0.571	0.489
	$T_R$	1110	1000	4590	4770	270	350	320	420
	$T_E$	20	10	120	100	10	10	10	10
<i>Knorpel</i>	$C_{eff}$	/	/	0.283	0.257	0.329	0.304	0.520	0.412
	$T_R$	/	/	4690	4950	250	300	300	380
	$T_E$	/	/	150	130	10	10	10	10
<i>Synovialfl.</i>	$C_{eff}$	/	/	/	/	0.461	0.419	0.658	0.533
	$T_R$	/	/	/	/	300	360	340	420
	$T_E$	/	/	/	/	10	10	10	10
<i>Knochenm.</i>	$C_{eff}$	/	/	/	/	/	/	0.206	0.134
	$T_R$	/	/	/	/	/	/	510	910
	$T_E$	/	/	/	/	/	/	10	10

**Tabelle 4.7:** SE Sequenz: optimale Aufnahmeparameter in *ms* zum Erreichen eines maximalen Kontrast/Messzeit-Verhältnis  $C_{eff}$  in *a.U.* für die untersuchten Gewebepaare.

### Eignung von GRE und SE Sequenzen zur Differenzierung bestimmter Gewebepaare des Kniegelenks

Aus den Simulationsergebnissen kann abgeleitet werden, dass sich basierend auf  $C_{eff}$  die betrachteten zehn Gewebepaare in zwei gleich große Gruppen einteilen lassen. Für die Kombination Muskel/Knorpel sowie den vier Gewebepaarungen, mit jeweils dem Fettkörper als ein Element, erbringt die Gradientenecho Technik die zeitlich effektiveren Messungen. Bei den übrigen fünf Paaren weisen die Simulationen hingegen der Spinecho Sequenz die höheren  $C_{eff}$  aus.

Trotz der, verglichen zur GRE Technik, stets längeren Messzeit  $T_R$  sollte bei der Auswahl der geeigneten Aufnahmesequenz als Entscheidungsgrundlage  $C_{eff}$  herangezogen werden. In der Praxis könnte dann auf Messzeit verkürzende Maßnahmen, wie beispielsweise auf die fast-Spinecho Methode [122], welche

ein ähnliches Kontrastverhalten aufweist wie die Spinecho Technik, oder auf Verfahren der parallelen Bildgebung, zum Beispiel auf *GRAPPA* oder *SENSE* [104, 229] zurückgegriffen werden.

### 4.3.3 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie sollen dazu beitragen, möglichst alle Gewebetypen zukünftig mit automatischen Prozeduren differenzieren und segmentieren zu können. Die Gegenüberstellung der resultierenden Ergebnisse aus Simulationen bei zwei unterschiedlichen Feldstärken war nicht Thema der Untersuchungen.

An zwei unterschiedlichen Grundfeldstärken wurden für zehn verschiedene Gewebepaare jeweils optimale Geräteparameter bestimmt, mit welchen die Kontrasteffektivität, respektive der Kontrast bezogen auf die Messzeit, maximiert wird. Aus den vollzogenen Simulationen folgt, dass hinsichtlich der Kontrasterzeugung insgesamt beide untersuchten Sequenztypen etwa gleich effektiv sind. Allerdings sind dabei die GRE Sequenzen flexibler, da sich mit verschiedenen Parametersätzen von  $T_R$  und  $\alpha$  ähnliche Kontrasteffektivität erreichen lässt.

Der Einfluß der Feldstärke auf die erzielbare Kontrasteffektivität lässt sich am deutlichsten an den Gewebepaarungen mit Beteiligung des Hoffa'schen Fettkörpers erkennen, da die  $T_1$  relativ großen feldabhängigen Schwankungen unterlag. Auch bei den Kombinationen mit der Synovialflüssigkeit als Element traten relativ große Änderungen in  $C_{eff}$  auf, dieses Mal infolge der Schwankungen der transversalen Relaxationszeiten. Aus den Ergebnissen der Simulationen ließe sich vermuten, dass der Übergang zu höheren Feldstärken, bezogen auf die Effektivität  $C_{eff}$ , keinen Vorteil erbringt. Daher sei bei der Interpretation von  $C_{eff}$  zu betonen, dass in dem angewendeten Optimierungsverfahren der positive Einfluß höherer Feldstärken auf das Signal-zu-Rausch-Verhältnis nicht berücksichtigt wurde. Lediglich die Änderungen der Relaxationszeiten reflektierten den Effekt einer höheren Feldstärke. In ähnlichen Untersuchungen zur Kontrastoptimierung bei unterschiedlichen Feldstärken wurde anhand unterschiedlicher Optimierungsmethoden versucht, diesem Effekt Rechnung zu tragen [95].

Die Grenzen der hier präsentierten Optimierung sind einerseits durch die Messgenauigkeit der quantitativen Bildgebung gegeben, andererseits konnten

nicht alle Effekte, die bei praktischen Messungen auftreten, in den Simulationen berücksichtigt werden. Als diesbezügliche Punkte wären, im Falle nicht Lorentz'scher Feldverteilung oder infolge Diffusionseffekte, die nicht-exponentielle Abhängigkeit des Signales von der Echozeit, der Einfluss des Schichtprofils bei Anregung und Refokussierung, sowie das nicht perfekte HF-Spoiling zu nennen. Außerdem wurde die Problematik einer möglicherweise inhomogenen Signalausleuchtung der Empfängerspule hier noch nicht berücksichtigt. Auch sei darauf hinzuweisen, dass Vergleiche zwischen unterschiedlichen Techniken nur bei konstanter räumlicher Auflösung, identer Spulenkfiguration und Auslesebandbreite sowie Grundfeldstärke gültig sind. Als zusätzliche Einschränkung wäre zu erwähnen, dass die Optimierungen an gesunden Gewebedaten durchgeführt wurden. Hinsichtlich der Gewebeeigenschaften weicht jedoch pathologisches Gewebe von gesundem ab. Entsprechende Abweichungen sind in vielen Fällen nicht vorhersehbar, somit schränkt sich die Praktikabilität der abgeleiteten Ergebnisse auf die Anwendung bei gesundem Gewebe ein.

Es gibt aber Ansätze für MR-Untersuchungen, bei denen kein pathologisches Gewebe zu erwarten ist. So ist beispielsweise die Analyse der Körperfett- und Muskelverteilung bei der Risikobeurteilung für Diabetes ein wichtiges und zunehmend häufig eingesetztes Instrument. Auch die Bestimmung von Form und Morphologie gesunder Gelenkflächen sowie der Skelettgeometrie können durchaus Informationen über die Eignung eines Individuums für belastende Berufe oder Sportarten erbringen.

In Hinblick auf das erzielbare, relativ geringe Kontrast/Messzeit-Verhältnis der Paarung Muskel/Knorpel stellen die daraus resultierenden Falschklassifizierungen von Knorpel- beziehungsweise Muskelgewebe, zusammen mit der zeit- und bedienerintensiven Auswertung, die eigentliche Hürde einer Einführung spezieller Analysen als routinemäßige Diagnosemethode zur Gewinnung quantitativer Größen, wie etwa der Knorpeldicke bzw. -volumen, dar. Hingegen ermöglichte, wie in Kapitel 7 noch gezeigt wird, die bei Gradientenecho-basierter Bildgebung resultierende hohe Kontrasteffektivität eine automatische Trennung der beiden hier untersuchten fetthaltigen Gewebe.



## Kapitel 5

# Iterativ regularisierte parallele Bildrekonstruktion zur Quantifizierung der transversalen Relaxationszeit $T_2$

### 5.1 Einleitung

In der MR-Bildgebung konnten durch den Einsatz von Techniken der nicht-linearen parallelen Bildrekonstruktion, im Speziellen durch die Verwendung der iterativ regularisierten Gauß-Newton Methode (*IRGN*), bereits erfolgreich hohe Beschleunigungsfaktoren realisiert werden [279, 150, 149]. Als eine nicht-lineare Technik bietet die *IRGN* Methode die Möglichkeit, aus den unterabgetasteten Messdaten sowohl die Spulensensitivitäten als auch das Bild simultan zu bestimmen. Dabei sind für die Lösung des inversen Problems und gleichzeitig für die Schätzung der Spulensensitivitäten Normierungs- als auch Regularisierungsschritte zwingend erforderlich.

In dem aktuellen Kapitel wird daher untersucht, ob bei der Anwendung des *IRGN*-Verfahrens für die quantitative Bestimmung der transversalen Relaxationszeit  $T_2$  infolge des komplexen Rekonstruktionsvorganges mögliche Einschränkungen auftreten können. Zu diesem Zweck wurden bei unterschiedlichen Parametereinstellungen die Ergebnisse der *IRGN*-Rekonstruktion mit jenen bei voller Ortskodierung verglichen.

## 5.2 Iterativ regularisierte Gauß-Newton Methode

Die grundlegende MR Signalgleichung kann als nicht-lineare Operatorgleichung aufgefasst werden, in der ein Operator  $\mathbf{F}$  den Bildinhalt, respektive die Protonendichte  $\rho$ , und die Spulensensitivitäten  $c$  auf die Messdaten abbildet:

$$\mathbf{F}(x) = y \text{ mit } x = \begin{pmatrix} \rho \\ c_1 \\ \vdots \\ c_N \end{pmatrix}. \quad (5.1)$$

Die unterschiedlichen Empfangsprofile der verschiedenen Spulen sind darin durch  $c_1$  bis  $c_N$  bezeichnet. In der vorliegenden Arbeit wird zur Lösung dieser MR Signalgleichung auf die Methode des iterativ regularisierten Gauß-Newton Algorithmus zurückgegriffen.

Die grundlegende Idee ist die Linearisierung des Problems um eine initiale Schätzung  $x_n$ :

$$\mathbf{F}(x_n + dx) \approx D\mathbf{F}(x_n)dx + \mathbf{F}(x_n). \quad (5.2)$$

Darin bezeichnet  $D\mathbf{F}(x_n)$  die Fréchet Ableitung von  $\mathbf{F}$  an der Stelle  $x_n$ . Diese linearisierte Gleichung wird dann für die Aktualisierung  $dx$  gelöst:

$$D\mathbf{F}(x_n)dx + \mathbf{F}(x_n) = y. \quad (5.3)$$

Zur Berechnung eines Schätzers für die Lösung des linearisierten Problems kann die Methode der konjugierten Gradienten angewendet werden. Infolge der schlechten Konditionierung der linearisierten Gleichungen ist für die Inversion im Zuge der Lösung eine Regularisierung zwingend notwendig, mit dem Resultat der Reformulierung entsprechend dem Levenberg-Marquardt Algorithmus [163, 191]. Eine weitere Verbesserung der Lösung kann durch Abänderung der Aktualisierungsvorschrift gewonnen werden. Dadurch wirkt die Regularisierung auf das Ergebnis der Aktualisierung bezogen auf den anfänglichen Schätzer. Die Aktualisierungsvorschrift der daraus resultierenden *IRGN* Methode lautet somit [279]:

$$dx = (D\mathbf{F}(x_n)^H D\mathbf{F}(x_n) + \alpha_n I)^{-1} (D\mathbf{F}(x_n)^H (y - \mathbf{F}(x_n)) + \alpha_n (x_n - x_0)). \quad (5.4)$$

Der Regularisierungsparameter  $\alpha_n$  wird gemäß  $\alpha_n = \alpha_0 q^n$  gewählt, mit  $q \in (0, 1)$ .

Für den Einsatz der *IRGN* Methode bei der parallelen Bildrekonstruktion sind aus den gemessenen Daten der Einzelspulen die Berechnung des Operators  $\mathbf{F}$ , dessen Ableitungen sowie die Adjungierten der Ableitungen zu ermitteln. Weitere Details zur Implementierung sowie eine ausführliche theoretische Abhandlung des *IRGN* Algorithmus für parallele Bildgebung sind in den Arbeiten von Uecker et al. [279, 278] als auch von Bauer und Kannengiesser [11] zu finden.

### 5.2.1 Regularisierung der Spulensensitivitäten

Uecker et al. [279] weisen in ihren Arbeiten darauf hin, dass die direkte Anwendung des *IRGN* Algorithmus auf das Problem der autokalibrierenden parallelen Bildgebung zu unrealistischen Rekonstruktionsergebnissen führen würde. Nämlich würden die Lösungen der Spulensensitivitäten Teile der Bildinformation, und das resultierende Bild Anteile der Spulenprofile beinhalten. Verantwortlich für dieses Verhalten ist die Signalgleichung, welche selbst im vollständig abgetasteten Fall unterbestimmt ist. Das zeigt sich an der Tatsache, dass beispielsweise eine Multiplikation des Bildanteils der Lösung  $(\rho, c_n)$  mit einer beliebigen komplexen Funktion  $f$ , und eine gleichzeitige Division der Spulenprofile durch selbige, eine vollkommen andere Funktion  $(\rho \cdot f, c_n/f)$  generiert.

Eine mögliche Abhilfe dieser Mehrdeutigkeit erbringt das Hinzufügen von a priori Information bezüglich dem Verhalten der Objekt- und Sensitivitätsinformation im Frequenzraum. Im Allgemeinen weist das zu rekonstruierende Objekt scharfe Kontrastübergänge auf, während die Spulenprofile als glatte Funktionen charakterisiert sind. Diese glatte Eigenschaft der Spulenempfindlichkeit kann durch eine zusätzliche Norm sichergestellt werden, welche in jeder Newton-Iteration die Lösung des Optimierungsproblems mitbeeinflusst. Solch eine Norm kann durch Gewichtung der  $L^2$ -Norm [314] in der Frequenzdomäne mittels des zusätzlichen Ausdrucks

$$(1 + s \|k\|^2)^{l/2} \quad (5.5)$$

realisiert werden. Mit  $s$  als Skalierungsparameter werden hohe Ortsfrequenzen bestraft, wobei der Strafterm ein Polynom des Abstandes vom  $k$ -Raum

Zentrum vom Grad  $l$  ist. Diese adaptierte  $L^2$  Norm regularisiert die Lösung des Spulenanteils, hohe Frequenzanteile werden bestraft woraus die geforderte Glattheit der Spulensensitivitäten resultiert.

### 5.2.2 Wahl der Rekonstruktionsparameter

Die Wahl der erforderlichen Parameter zur nicht-linearen parallelen Rekonstruktion erfolgte in Anlehnung an die veröffentlichten Startwerte aus der Arbeit von M. Uecker [278]. Die initiale Schätzung  $x_0$  des Objekts  $\rho$  wurde auf den konstanten Wert von 1 gesetzt, die Spulenprofile  $c_1, \dots, c_n$  wurden mit Null initialisiert. Vor dem Beginn der Berechnungen erfolgte eine Normalisierung der Messdaten in der  $L^2$ -Norm auf den Wert 100. Der Regularisierungsparameter der ersten Newton-Iteration  $\alpha_0$  betrug den Wert 1, und wurde in jedem weiteren Iterationsschritt mit dem Faktor  $q = 2/3$  multipliziert. Die Parameter zur Regularisierung der Spulenprofile wurden mit  $s = 220$  sowie  $l = 16$  gesetzt.

Ein wesentlicher Faktor einer jeden iterativ regularisierenden Methode ist ein geeignetes Abbruchkriterium. Dabei ist im Sinne einer Charakterisierung mittels einer Norm das beste Bild nicht notwendigerweise auch ein optimales Bild für medizinische Anwendungen. In der Praxis ist für das Verhalten von Rauschen und anderen Störeinflüssen zu erwarten, dass sich diese Faktoren von Messung zu Messung nur geringfügig ändern. Die Bestimmung der Anzahl der Iterationsschritte wurde aus diesem Grund anhand visueller Überprüfung der Rekonstruktionsergebnisse vorgenommen. Allgemein ist bezüglich des Verhaltens des Rekonstruktionsalgorithmus zu erwähnen, dass die Wahl der Iterationsanzahl ein Kompromiss zwischen geringem Rauschen bei wenigen Schritten, und geringen Artefakten infolge der Unterabtastung bei steigenden Iterationen, ist.

## 5.3 Evaluierung der Rekonstruktionsergebnisse bei quantitativer MRT

Als nächstes wird die Eignung der nicht-linearen parallelen Rekonstruktion für den Einsatz der quantitativen MR-Bildgebung evaluiert. Ziel ist es, den Einfluß von Faktoren wie den Grad der Unterabtastung auf die Genauigkeit der MR-

Relaxometrie zu ermitteln. Weiters soll auch die Frage untersucht werden, in wie weit die Messgenauigkeit durch die Aktualität der Spulensensitivitäten beeinträchtigt wird. Wenn die zuvor ermittelten Spulensensitivitäten zur Lösung des inversen Problems an darauffolgenden Echozeitpunkten herangezogen werden, wird für diesen Fall das Rekonstruktionsverhalten untersucht. In solchen Situationen gleicht der *IRGN* Algorithmus dann der konjugierten Gradienten Variante des *SENSE* Verfahrens (CG-SENSE) [228].

### 5.3.1 Material und Methoden

Für die experimentelle Ermittlung der Iterationsschritte sowie Evaluierung der quantitativen Bildgebung wurden drei in vivo Experimente bei unterschiedlichen Beschleunigungsfaktoren ( $R = 1/2/4$ ) durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten an einem klinischen 3 T System, Tim Trio (Siemens, Deutschland, Erlangen). Mittels einer 8-Kanal Knie Sende/Empfangsspule wurden dabei Daten vom rechten Kniegelenk eines gesunden Probanden akquiriert. Die Messparameter der  $T_2$ -gewichteten 2D-*MESE* Sequenzen für die Aufnahme von 10 sagittalen Schichten lauteten wie folgt:  $T_R = 1800$  ms, 10 Echos mit einem Echoabstand von 9.2 ms beginnend bei  $T_E = 9.2$  ms,  $90^\circ/180^\circ$  Kippwinkel und eine Bandbreite von 230 Hz/Pixel. Die räumliche Auflösung leitete sich von einem  $150 \text{ mm}^2$  FOV, einer Schichtdicke von 2 mm und einer  $256^2$  Matrix ab. Für die Bestimmung der Spulensensitivitäten wurden während den beschleunigten Aufnahmen 24 Referenzlinien aufgezeichnet.

Die Ermittlung eines Schätzers der transversalen Relaxationszeit  $T_2$  aus den beschleunigten Spinecho Daten erfolgte gemäß dem in Abschnitt 2.3.2 erläuterten Ablauf. Zusätzlich wurde das erste Spinecho von dem Approximationsverfahren ausgeschlossen, um Artefakte in der  $T_2$  Berechnung aufgrund von  $B_1$ -Inhomogenitäten oder nicht-idealem Schichtprofil zu minimieren [243]. Innerhalb der sechsten Schicht, der zentralen Schicht des untersuchten Volumens, wurde in den auszuwertenden Geweben manuell jeweils eine Untersuchungsregion eingezeichnet. Für die pixelweise Approximation wurde ein monoexponentieller Signalzerfall angenommen, die Fitprozedur erfolgte mittels eines 3-Parameter Algorithmus (least squares).

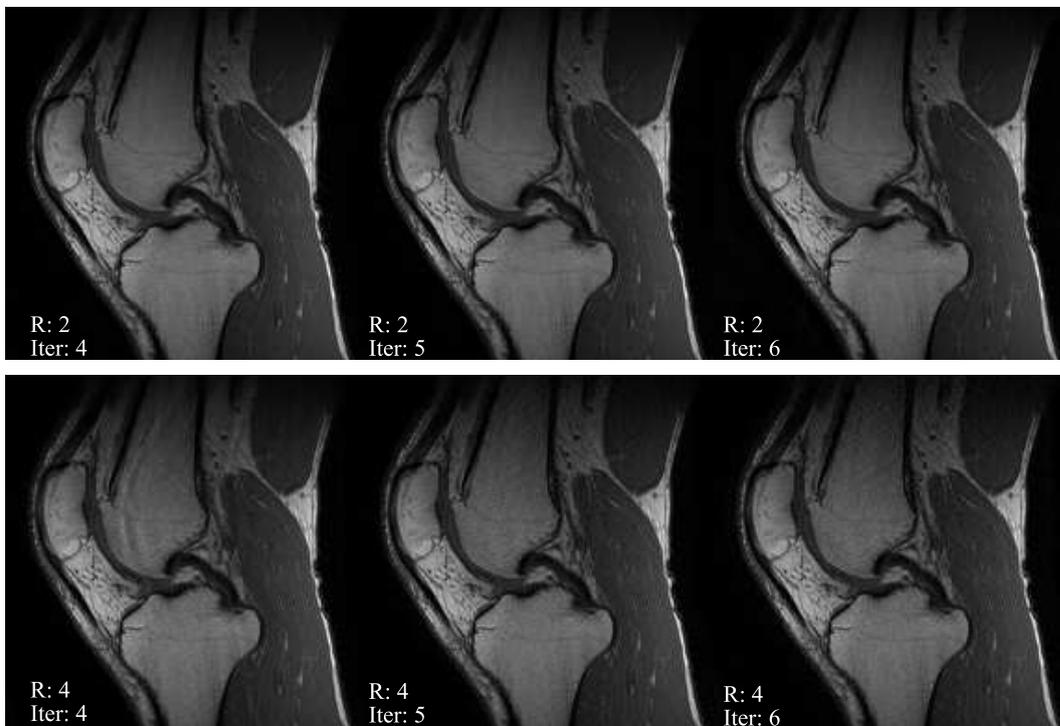
Die nicht-lineare parallele Rekonstruktion der beschleunigten Daten erfolgte lokal, wobei der *IRGN* Algorithmus, wie in Abschnitt 5.2.2 erläutert, in

*MATLAB* (The MathWorks, Inc.) implementiert und die notwendigen komplexen Rohdaten zuvor vom MR-System exportiert wurden.

### 5.3.2 Ergebnisse

#### Ermittlung der Iterationsschritte

Anhand visueller Inspektion der rekonstruierten Bilder wurde als Abbruchkriterium eine notwendige Anzahl von fünf Gauß-Iterationsschritten festgesetzt. Diese qualitative Bewertung beruht auf den in Abbildung 5.1 gezeigten Rekonstruktionsergebnissen als Funktion der Iterationsanzahl und unterschiedlichen Beschleunigungsfaktoren. Im Falle einer Unterabtastung von  $R = 2$  resultieren



**Abbildung 5.1:** Ergebnisse der *IRGN*-Rekonstruktion der beschleunigten Datensätze  $R = 2/4$  als Funktion der Anzahl der Iterationsschritte. Bereits ab dem fünften Iterationsschritt weist das rekonstruierte Bild keinerlei Einfaltungsstörungen auf, ein weiterer Gauß-Schritt entfällt somit.

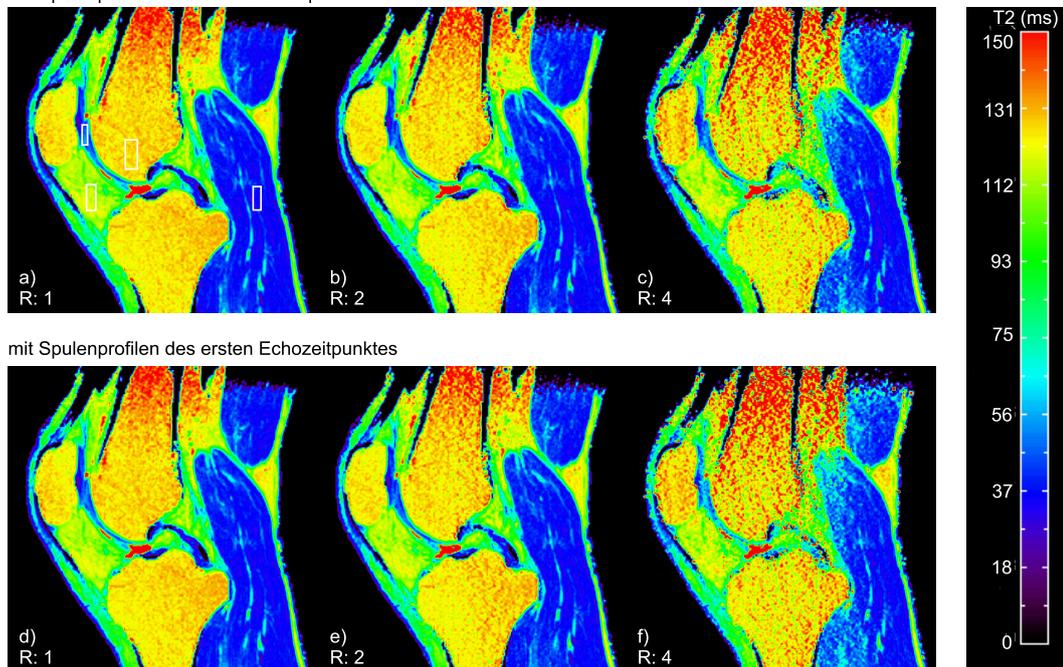
bereits vier Durchläufe in ein einfallungsfreies Rekonstruktionsergebnis. Hingegen sind bei einem Beschleunigungsfaktor von  $R = 4$  bei vier Iterationen Einfaltungserscheinungen im zentralen Bildbereich noch deutlich zu erkennen. Basierend auf diesen Resultaten gilt für die hier untersuchten Beschleunigungs-

faktoren, dass ab der fünften Gauß-Iteration keine weitere qualitative Verbesserung des Rekonstruktionsergebnisses auftritt. Weitere Berechnungsdurchläufe führen wohl aber zu einer Zunahme von Bildrauschen, wie für  $R = 4$  entlang des Femurschaftes zu erkennen ist.

### Nicht-lineare parallele $T_2$ -Relaxometrie

Die berechneten  $T_2$  Relaxationskarten für unterschiedliche Beschleunigungsfaktoren  $R$ , basierend auf den Rekonstruktionsergebnissen des *IRGN*-Verfahrens sowie der *CG*-Variante, sind in Abbildung 5.2 gezeigt. In den Zeilen *a*–*c* wurden

mit Spulenprofilen zu allen Echozeitpunkten



mit Spulenprofilen des ersten Echozeitpunktes

**Abbildung 5.2:** Resultierende  $T_2$  Relaxationskarten bei unterschiedlichen Beschleunigungsfaktoren; Zeilen *a*–*c* aus *IRGN*-Verfahren, Zeilen *d*–*f* aus *CG*-Variante. Weiters sind in *a*) die untersuchten Geweberegionen weiß eingezeichnet.

die Spulenprofile zu jedem Echozeitpunkt neu ermittelt; in der *CG*-Variante (Zeilen *d*–*f*) wurden zur Lösung des inversen Problems für die restlichen neun Echozeitpunkte die berechneten Sensitivitäten der acht Spulen zum Zeitpunkt des ersten Echos ( $T_E = 9.2$  ms) herangezogen. Verglichen zu den  $T_2$  Werten aus den unbeschleunigten Aufnahme steigt für die Fälle  $R = 2/4$  die heterogene Erscheinung der  $T_2$  Zeiten in den ansonsten homogenen Geweben. Nicht

nur im zentralen Bildbereich (entlang des Femurs und der Tibia) sondern auch in den Randgebieten des FOV (beispielsweise im Muskelgewebe) dominierte bei einem Beschleunigungsfaktor von  $R = 4$ , das durch die Unterabtastung generierte Rauschen die Genauigkeit des  $T_2$  Schätzers.

Anhand rein visuellen Vergleiches zwischen den Ergebnissen des *IRGN*-Verfahrens und der *CG*-Variante sind keine Unterschiede in den  $T_2$  Werten festzustellen. Erst die quantitative Auswertung der Relaxationszeiten in den ausgewählten vier Untersuchungsgebieten erbrachte zwischen den beiden Rekonstruktionsvarianten kleine Abweichungen hervor. Dazu sind in Tabelle 5.1 die mittleren Gewebeparameter der vier Regionen beider Varianten bei unterschiedlichen Beschleunigungsfaktoren zusammen mit den abgeleiteten  $T_2$  Zeiten aus der Standard-*MESE* Sequenz angeführt. Diese ermittelten Relaxationsparameter stehen in allgemeiner Übereinstimmung mit veröffentlichten Zeiten, beispielsweise in [206, 95]. Wie bereits aus Abbildung 5.2 bekannt, belegen die untersuchten Relaxationswerte ein Anwachsen der Standardabweichung mit zunehmender Unterabtastung, vergleiche dazu Tabelle 5.1. Hingegen decken sich die resultierenden Mittelwerte des vollständigen Datensatzes ( $R = 1$ ) der nicht-linearen Rekonstruktionsverfahren mit den resultierenden Relaxationszeiten der *MESE*-Referenzwerte. Nur im Falle des Knorpelgewebes resultiert die *CG*-Variante mit einem  $R = 4$  in eine deutliche Abweichung der mittleren  $T_2$ .

		<i>Muskel</i>	<i>Knorpel</i>	<i>Hof fa.Fett</i>	<i>Knochenm.</i>
<i>MESE</i>	$R = 1$	$39.53 \pm 1.89$	$52.37 \pm 3.05$	$116.56 \pm 1.76$	$124.38 \pm 2.06$
	$R = 1$	$40.11 \pm 2.20$	$51.87 \pm 2.91$	$117.01 \pm 3.19$	$125.90 \pm 3.08$
<i>IRGN</i>	$R = 2$	$40.05 \pm 2.16$	$48.31 \pm 3.09$	$118.81 \pm 3.86$	$127.69 \pm 4.07$
	$R = 4$	$42.39 \pm 3.50$	$53.26 \pm 6.03$	$118.90 \pm 5.09$	$122.30 \pm 11.78$
<i>CG-Var.</i>	$R = 1$	$40.15 \pm 2.22$	$51.27 \pm 2.93$	$118.05 \pm 3.12$	$125.67 \pm 3.96$
	$R = 2$	$40.51 \pm 2.17$	$48.44 \pm 3.05$	$118.80 \pm 3.80$	$125.72 \pm 4.08$
	$R = 4$	$41.95 \pm 3.94$	$54.36 \pm 7.02$	$119.38 \pm 5.44$	$124.58 \pm 12.80$

**Tabelle 5.1:** Ergebnisse der mittleren  $T_2$  Werte in *ms* für unterschiedliche Beschleunigungsfaktoren des nicht-linearen parallelen Rekonstruktionsalgorithmus; Spulenprofile zu allen Echozeitpunkten bzw. nur zum ersten Echozeitpunkt aktualisiert.

### 5.3.3 Diskussion

Die vorliegende Evaluierung an einem gesunden Probanden zeigt erfolgreich die Eignung der nicht-linearen parallelen Rekonstruktionstechnik zur Quantifizierung des transversalen Relaxationsparameters bei einer Feldstärke von 3 T. Durch den Einsatz der parallelen Bildgebung konnten bei annähernder Halbierung der Akquisitionszeit (von 7:46 min bei  $R = 1$  auf 4:17 min bei  $R = 2$ ) vergleichbare Rekonstruktionsergebnisse, wie jene im Falle einer vollständigen k-Raum Abtastung, erzielt werden.

Neben der gewünschten Reduzierung der Messzeit verringert sich bei der parallelen Technik, infolge der geringeren Anzahl akquirierter k-Raum Datenpunkte, notgedrungen auch das SNR. Als Konsequenz sind höhere Beschleunigungsfaktoren, wie hier gezeigt bei  $R = 4$ , aufgrund der erhöhten Standardabweichung nur bedingt für eine exakte Quantifizierung von Relaxationsparametern geeignet. Im Falle einer vierfachen Messreduktion verdoppelten sich annähernd die Standardabweichungen in den vier unterschiedlichen Geweberegionen. Verglichen zu den Referenzwerten im vollständig abgetasteten Fall zeigen die hier durchgeführten Auswertungen bis zu einem Reduzierungsfaktor von  $R = 2$  keine signifikante Beeinflussung der mittleren  $T_2$  Zeiten. Ähnliche Resultate konnten auch von Zuo et al. [316] bei einer Evaluierungsstudie des parallelen Verfahrens *GRAPPA* gezeigt werden.

Der Vergleich der berechneten Parameter  $T_2$ , resultierend aus den Rekonstruktionsergebnissen der *IRGN* Methode und dessen *CG*-Variante, zeigt eine vergleichbare Genauigkeit beider Techniken. Eine signifikante Abweichung ergibt sich lediglich für die Relaxationswerte des Knorpelgewebes bei einer Unterabtastung von  $R = 4$ . Dafür liegt der Vorteil der *CG*-Variante im kürzeren Rechenaufwand, und stellt mit einer Reduktion der Berechnungszeit von ungefähr einem Drittel eine effiziente Alternative zur *IRGN* Technik dar. Es sollte jedoch nicht übersehen werden, dass die Spulenprofile zu den unterschiedlichen Echozeitpunkten beispielsweise infolge von Patientenbewegungen variieren können. Dadurch wäre die Gültigkeit der zum ersten Echozeitpunkt ermittelten Sensitivitäten verletzt. Im schlechtesten Falle könnten im rekonstruierten Bild dadurch Einfaltungsartefakte nicht mehr vollständig korrigiert werden. Aktuelle Profile zu jeder Echozeit, wie sie der *IRGN* Algorithmus generiert, bieten in solchen Situationen Abhilfe.

Anhand der durchgeführten Evaluierung an typischen Geweben des Kniegelenks konnte gezeigt werden, dass die nicht-lineare parallele Bildgebung bis zu einem Beschleunigungsfaktor von  $R = 2$  die Messgenauigkeit der  $T_2$  nicht nachteilig beeinträchtigt, und sich als äquivalent zur *MESE* Referenztechnik verhielt. Speziell in Situationen mit geringem SNR, respektive kurzen  $T_2$  Zeiten und hohen  $R$ , ist die Rauschcharakteristik des Rekonstruktionsverfahrens, vergleiche dazu Abschnitt 2.3.6, bei der Wahl des Signalmodells und des Approximationsverfahrens zu berücksichtigen. Für die quantitative MRT bieten parallele Rekonstruktionstechniken die Möglichkeit zufällige Fehler zu minimieren, da durch eine Verkürzung der Messzeit die Wahrscheinlichkeit der Patientenbewegungen reduziert wird.

## Kapitel 6

# Simulation – Magnetfeldverteilung innerhalb spongiöser Knochen

### 6.1 Einleitung

Es ist allgemein bekannt, dass Störungen des homogenen, statischen Magnetfeldes einen wesentlichen Einfluß auf die Entwicklung des Resonanzsignals ausüben. Prinzipiell lassen sich magnetische Inhomogenitäten bezüglich der Entstehungsursache und Stärke unterteilen, die daraus resultierenden Auswirkungen auf das Verhalten der Signalrelaxation variieren ebenfalls [268, 305].

In praktischen Anwendungen kann für ein Gradientenecho Experiment der durch Lorentz´sche Feldinhomogenitäten hervorgerufene zusätzliche Signalverlust durch folgenden empirischen Ausdruck angegeben werden:

$$S(T_E) \propto \exp^{-R_2^* T_E} \quad \text{mit} \quad R_2^* = 1/T_2 + R_2' \quad (6.1)$$

Der Beitrag zur Relaxationsrate  $R_2^*$ , ausgehend von den lokalen Feldinhomogenitäten, ist darin durch die Größe  $R_2'$  berücksichtigt. Im einfachsten Fall variiert das inhomogene Magnetfeld näherungsweise linear über das Untersuchungsgebiet, wodurch  $R_2' \approx \gamma \Delta B$  angesetzt werden kann, mit  $\Delta B$  als Feldänderung entlang der Untersuchungsregion.

Thema dieses Kapitels ist die Untersuchung von magnetischen Feldstörungen, welche innerhalb spongiöser Knochen aufgrund des Suszeptibilitätseffekts induziert werden, und deren Einfluß auf die Bestimmung der Relaxationsparameter bei der quantitativen MR-Bildgebung die Grundlage der Evaluierung

des Status der trabekulären Mikroarchitektur basierend auf qMRT darstellt [290].

Auf dem Gebiet der MR-Osteodensitometrie bieten Simulationen von susceptibilitätsinduzierten Magnetfeldverteilungen die Möglichkeit, Erkenntnisse über die Zusammenhänge zwischen histomorphometrischen Parametern der trabekulären Mikroarchitektur und dem davon beeinflussten zeitlichen Verhalten des Resonanzsignals zu gewinnen. Ziel ist es, Effekte, hervorgerufen durch morphometrische Größen wie den intertrabekulären Abstand, der Trabekeldicke, sowie der Knochenvolumsfraktion  $\zeta$  auf die induzierte Linienverbreiterung des Resonanzspektrums zu analysieren.

Vorangegangene Arbeiten, durchgeführt an theoretischen Modellen als auch an Phantommessungen, konzentrierten sich vorwiegend auf die Untersuchung einer speziellen Mikrostruktur. Dabei wurde zur Modellierung von sogenannten *rod-like* Strukturen (den Grundelementen des trabekulären Netzwerkes wie sie beispielsweise in Wirbelknochen vorkommen [126]) in den Simulationen zur Bestimmung der Magnetfeldverteilungen auf unendlich ausgedehnten Zylindern, beziehungsweise in Phantomuntersuchungen zur Nachbildung der Knochenstruktur auf Zylindermodelle zurückgegriffen [78, 255, 306].

Zur Untersuchung der gelenkbildenden Knochen in den Extremitäten sind solche Modelle nur bedingt geeignet. Aus der histomorphometrischen Auswertung von  $\mu$ CT Untersuchungen ist bekannt, dass innerhalb des distalen Femurs sich die Mikroarchitektur der Spongiosa durch sogenannte *plate-like* Strukturen charakterisieren lässt [126].

Der Schwerpunkt der folgenden theoretischen Studie liegt in der Simulation von Magnetfeldverteilungen in der unmittelbaren Umgebung des trabekulären Netzwerkes, welches beispielsweise im distalen Ende des Femurknochens vorkommt. Zur Nachbildung des knöchernen Gitters werden dabei Rotationsellipsoide verwendet, welche innerhalb einer sogenannten Einheitszelle, die das Untersuchungsgebiet repräsentiert, entsprechend angeordnet werden, und so als vereinfachtes Modell der tatsächlichen Trabekelkonfiguration dienen.

## 6.2 Material und Methoden

Als Grundmodell für die Auswertung der magnetischen Feldverteilung wurde ein 2-Kompartiment-Modell, Knochenmark und mineralisierter Knochen, eingesetzt. Die Realisierung des Modells einer *plate-like* trabekulären Architektur erfolgte mittels abgeplatteter Rotationsellipsoide. Für die Analysen der Unterbrechungen von Trabekelverbindungen anhand eines *rod-like* Modells wurden langgestreckte Rotationsellipsoide herangezogen.

Die für diese Aufgaben erforderlichen mathematischen Beziehungen zur analytischen Beschreibung der induzierten Magnetfeldverteilung infolge der Einbringung von Ellipsoiden in ein homogenes, statisches Magnetfeld sind im Anhang A und B ausführlich dargelegt.

Das magnetische Reaktionsfeld, hervorgerufen durch einen beliebig orientierten abgeplatteten Rotationsellipsoiden lautet für den Außenraum in kartesischen Koordinaten:

$$\frac{r^2 - (\mathbf{n} \cdot \mathbf{r})^2}{a_o^2} + \frac{(\mathbf{n} \cdot \mathbf{r})^2}{c_o^2} \geq 1 \quad :$$

$$\begin{aligned} \mathbf{H}_{r1}(x, y, z) = & - \mathbf{H}_0 \bar{L}_1 (\bar{g}_1 - \bar{g}_2) - \mathbf{n}(\mathbf{H}_0 \cdot \mathbf{n})[\bar{L}_0 (\bar{g}_1 - \bar{g}_3) - \bar{L}_1 (\bar{g}_1 - \bar{g}_2)] \\ & + \mathbf{r}_o (\mathbf{H}_0 \cdot \mathbf{r}) \bar{L}_1 \frac{\bar{u}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n})}{\bar{w}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n})} \frac{4}{[2 + (\bar{u}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n}))^2]^2} \quad (6.2) \\ & - \mathbf{r}_o (\mathbf{H}_0 \cdot \mathbf{n})(\mathbf{r} \cdot \mathbf{n}) \bar{L}_0 \frac{2}{[2 + (\bar{u}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n}))^2] \bar{u}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n}) \bar{w}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n})} \\ & - \mathbf{r}_o (\mathbf{H}_0 \cdot \mathbf{n})(\mathbf{r} \cdot \mathbf{n}) \bar{L}_1 \frac{4 \bar{u}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n})}{\bar{w}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n}) [(\bar{u}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n}))^2 + 2]^2} . \end{aligned}$$

Im Falle eines langgestreckten Rotationsellipsoiden kann das Reaktionsfeld in kartesischen Koordinaten ausgedrückt werden als:

$$\frac{r^2 - (\mathbf{n} \cdot \mathbf{r})^2}{a_p^2} + \frac{(\mathbf{n} \cdot \mathbf{r})^2}{c_p^2} \geq 1 \quad :$$

$$\begin{aligned} \mathbf{H}_{r1}(x, y, z) = & - \mathbf{H}_0 L_1 (\bar{f}_1 - \bar{f}_2) - \mathbf{n}(\mathbf{H}_0 \cdot \mathbf{n})[L_0 (\bar{f}_1 - \bar{f}_3) - L_1 (\bar{f}_1 - \bar{f}_2)] \\ & - \mathbf{r}_p (\mathbf{H}_0 \cdot \mathbf{r}) L_1 \frac{\bar{u}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n})}{\bar{w}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n})} \frac{4}{[(\bar{u}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n}))^2 - 2]^2} \quad (6.3) \\ & - \mathbf{r}_p (\mathbf{H}_0 \cdot \mathbf{n})(\mathbf{r} \cdot \mathbf{n}) L_0 \frac{2}{[2 - (\bar{u}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n}))^2] \bar{u}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n}) \bar{w}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n})} \\ & + \mathbf{r}_p (\mathbf{H}_0 \cdot \mathbf{n})(\mathbf{r} \cdot \mathbf{n}) L_1 \frac{4 \bar{u}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n})}{\bar{w}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n}) [(\bar{u}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n}))^2 - 2]^2} . \end{aligned}$$

Der Vektor  $\mathbf{H}_0$  repräsentiert das homogene, statische Magnetfeld in kartesischen Koordinaten,  $\mathbf{r}$  bezeichnet den Ortsvektor. Die Ausrichtung des homo-

genen Feldes zur Symmetrieachse (z-Achse) ist durch die beiden Winkel  $\alpha$  und  $\beta$ , für Abweichungen in der x-z beziehungsweise der y-z Ebene, erfasst;  $\alpha = \beta = 0^\circ$  entspricht  $\mathbf{H}_0$  parallel z. Die Symmetrieachse der Rotationskörper ist durch den Normalvektor  $\mathbf{n}$  festgelegt. Die weiteren Funktionen sowie die Konstanten  $L_0, L_1, M_0, M_1$ , welche die Materialeigenschaften  $\chi$  berücksichtigen, sind für den abgeplatteten und den langgestreckten Fall im Anhang A beziehungsweise im Anhang B definiert.

### 6.2.1 Computersimulation

Die für die Untersuchung des MR Signalverlaufs entwickelten Simulationen folgen dem, von Bakker et al. [5] beschriebenen, allgemeinen Ansatz. Dem entsprechend werden in einem ersten Schritt die Feldstörungen des statischen Magnetfeldes infolge des Suszeptibilitätsunterschiedes zwischen den Rotationsellipsoiden (Trabekel,  $\chi_2$ ) und dem Hintergrund (Knochenmark,  $\chi_1$ ) berechnet. Anschließend resultiert die gesuchte MR Signalkurve aus der Fourier Transformation der räumlichen Magnetfeldverteilung bezogen auf die Zeit.

Die Präzessionsfrequenz der Spins im homogenen Magnetfeld ist durch die magnetische Induktion  $\mathbf{B}$  bestimmt. Gemäß der Materialgleichung der Magnetostatik lautet die resultierende magnetische Induktion  $B_z$ , hervorgerufen durch das eingebrachte Netzwerk von Rotationsellipsoiden:

$$B_z = \mu (H_{0z} + M_z(\mathbf{r})) = \mu_0(1 + \chi) (H_{0z} + M_z(\mathbf{r})) . \quad (6.4)$$

$M_z$  bezeichnet die aufgrund des Suszeptibilitätseffekts induzierte Magnetisierung. Als verwendetes Maßsystem kommt im gesamten Kapitel das *MKS*-System zur Anwendung; die Suszeptibilitäten wurden auf das Einheitsvolumen bezogen [130]. Der Zerfall der transversalen Magnetisierung des mineralisierten Knochens ist verglichen zu jenem innerhalb des Knochenmarks viel kurzlebiger. Das empfangene Resonanzsignal bei der MR-Osteodensitometrie entspringt daher überwiegend aus der transversalen Magnetisierungskomponente des Knochenmarks. Somit entspricht  $M_z$  der z-Komponente des berechneten Reaktionsfeldes  $\Delta H_{r1,z}$ , hervorgerufen durch die unterschiedliche magnetische Eigenschaft von Knochen und Mark.

Aus der Summe der einzelnen Beiträge  $H_{zi}$  aller Rotationsellipsoiden innerhalb der Einheitszelle kann der resultierende Effekt aller Feldinhomogenitäten

bestimmt werden:

$$\Delta H_{r1,z}(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^n H_{zi}(\mathbf{r}) . \quad (6.5)$$

Wechselwirkungen zwischen den Ellipsoiden wurden nicht berücksichtigt. Diese Vereinfachung ist gültig, da Wechselwirkungen zwischen den Strukturen Störeffekte von zweiter Ordnung umfassen, welche zum Gesamtfeld Beiträge in der Größenordnung von  $\mathbf{H}_0 (\Delta\chi)^2$ , oder  $\approx \mathbf{H}_0 \cdot 10^{-12}$  hervorrufen. Solche Felder sind gegenüber den Beiträgen erster Ordnung, aufsummiert in Gleichung (6.5), vernachlässigbar klein.

In einem einfachen MR Experiment, Anregungspuls gefolgt von einer Ausleseperiode, kann das FID Signal wie folgt repräsentiert werden:

$$S(t) = \text{const} \int_{VOI} d^3\mathbf{r} e^{-i\omega(\mathbf{r})t} e^{-T_2/t} ; \quad (6.6)$$

Mit  $\omega(\mathbf{r}) = \gamma B_z(\mathbf{r})$  folgt weiter:

$$S(t) = \text{const} \int_{VOI} d^3\mathbf{r} e^{-i\gamma B_z(\mathbf{r})t} e^{-T_2/t} . \quad (6.7)$$

Nach Einsetzen von (6.4) kann folgender Ausdruck in  $\mathbf{H}$  gefunden werden:

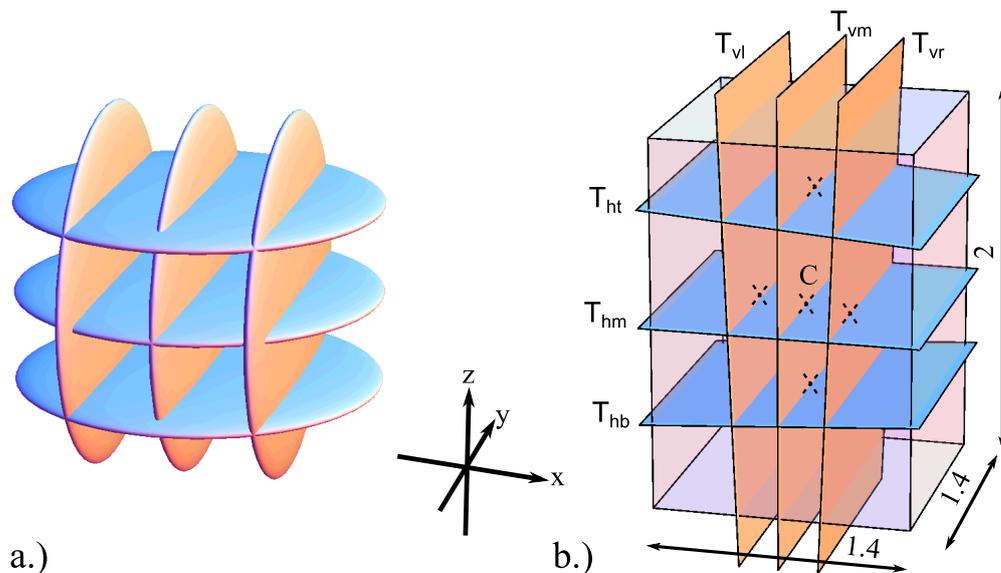
$$S(t) = \text{const} \int_{VOI} d^3\mathbf{r} e^{-i\gamma t \mu_0(1+\chi_1)(H_{0z} + \Delta H_{r1,z}(\mathbf{r}))} e^{-T_2/t} . \quad (6.8)$$

Durchzuführen ist dieses Integral über die gesamte Einheitszelle, welche die Ellipsoide beinhaltet, mit  $\gamma = 267.522 \cdot 10^6 \text{ rad s}^{-1} \text{ Tesla}^{-1}$  als gyromagnetisches Verhältnis.

Um die Simulationsergebnisse mit MR Betragsbildern vergleichen zu können, ist das Betragssignal von  $S(t)$  zu bilden. Abgesehen vom dissipativen Relaxationsmechanismus  $e^{-T_2/t}$  sind in (6.8) die Terme in  $H_{0z}$  rein oszillierend. Somit kann der für die Auswertung wesentliche Zerfallsverlauf wie folgt geschrieben werden:

$$|S(t)| = \text{const} \int_{VOI} d^3\mathbf{r} e^{-i\gamma t \mu_0(1+\chi_1)\Delta H_{r1,z}(\mathbf{r})} . \quad (6.9)$$

Der Term  $\mu_0(1 + \chi_1)$  bezeichnet die magnetische Permeabilität am Ort  $\mathbf{r}$ ,  $\Delta H_{r1,z}(\mathbf{r})$  berechnet sich gemäß (6.5) als Summe über die Reaktionsfelder der beteiligten Rotationsellipsoiden.



**Abbildung 6.1:** a.) Schematische Darstellung des Modell I, *plate-like* Struktur. b.) Einheitszelle mit Bemaßung; Um Randeffekte zu minimieren, sind die Abmessungen der Zelle kleiner als die Rotationsellipsoiden; Bemaßung in *mm*.  $\gamma_{h,v}$  bezeichnet den Neigungswinkel der horizontalen- bzw. vertikalen Trabekel,  $T_{v,h}$  deren Zentren;  $C$  den Koordinatenursprung der Einheitszelle.

## Modell I

In einer ersten Simulationsreihe soll der Einfluß der Lage der Einheitszelle in Bezug zur Ausrichtung des Hauptmagnetfeldes geprüft werden. Zu diesem Zwecke wurde für einen Winkelbereich von  $\alpha = \pm 20^\circ$  und  $\beta = 0^\circ$  in  $5^\circ$ -Schritten die Lageabhängigkeit der Feldverteilung und die dadurch resultierenden Zeitkonstanten  $T_2'$  analysiert. Die Abnahme der Knochenmasse war Thema einer zweiten Simulationsreihe. Im Zuge dieser Untersuchung wurde daher die Volumenfraktion  $\zeta$  schrittweise reduziert, wobei die Dicke der horizontal als auch vertikal ausgerichteten Rotationsellipsoide gleichermaßen verringert wurde. Die Konfiguration der drei-dimensionalen Einheitszelle wie auch die verwendeten Simulationsparameter sind in Darstellung 6.1 abgebildet beziehungsweise in Tabelle 6.1-6.2 zusammengefaßt.

## Modell II

Anhand eines zwei-dimensionalen Modells wurde der Einfluß auf die Feldverteilung bei vollständiger Unterbrechung der Trabekel simuliert. Zu diesem Zwecke

<i>Modell I</i>				
<i>Trabecula</i>	<i>Vector n (x,y,z)</i>		<i>Center T (x,y,z)</i>	
	$\mathbf{n}_v$	$\mathbf{n}_h$	$T_v$	$T_h$
left/top	$\sin 10^\circ, 0, \cos 10^\circ$	$0, \sin 95^\circ, \cos 95^\circ$	-400,0,0	0,0,-700
middle	1, 0, 0	0, 0, 1	0, 0, 0	0, 0, 0
right/bottom	$\sin 15^\circ, 0, \cos 15^\circ$	$0, \sin 95^\circ, \cos 95^\circ$	400,0,0	0,0,700

**Tabelle 6.1:** Parameter der abgeplatteten Ellipsoide eingesetzt im Modell I. Die Einheiten der Zentren sind in  $\mu\text{m}$  gegeben. Die Suszeptibilität der trabekulären Knochen und des Knochenmarks wurden wie folgt gesetzt:  $\chi_1 = -0.62 \cdot 4 \cdot \pi \cdot 10^{-6}$  und  $\chi_2 = -0.9 \cdot 4 \cdot \pi \cdot 10^{-6}$  [130]. Ein Hauptmagnetfeld der Stärke  $B_{0z} = 3 \text{ T}$ , respektive  $H_{0z} = 2.38732 \cdot 10^6 \text{ A/m}$ ,  $\alpha = 5^\circ$  und  $\beta = 0^\circ$  wurde angelegt.

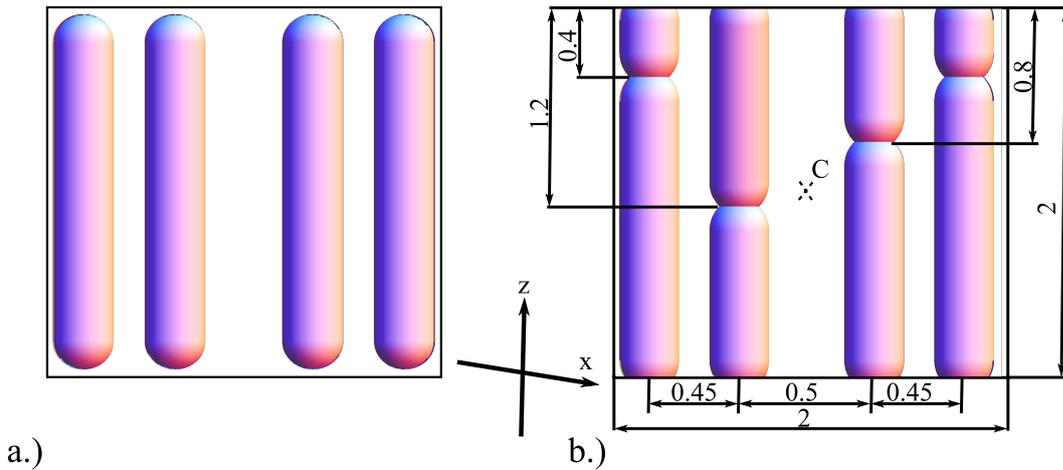
wurde die dafür verwendete Einheitszelle aus langgestreckten Rotationsellipsoiden modelliert. Vor der Unterbrechung bildeten vier Ellipsoide die Zelle. Eine Unterbrechung wurde dadurch simuliert, indem jedes der vier Trabekel durch jeweils zwei Ellipsoide, deren Enden um  $25 \mu\text{m}$  versetzt auseinander lagen, ersetzt wurde. Die Konfiguration der zwei-dimensionalen Einheitszelle wie auch die verwendeten Simulationsparameter sind in Darstellung 6.2 abgebildet beziehungsweise in Tabelle 6.2-6.3 zusammengefasst.

### Algorithmus

Unter Verwendung der Feldgleichungen (6.2) und (6.3) wurden in *Mathematica* (Wolfram Research, Inc.) zwei Simulationsreihen implementiert, welche zur Berechnung der Feldverteilung der z-Komponente von  $\mathbf{H}_{r1}(\mathbf{r})$  in Form eines Histogrammes sowie der Generierung der MR-Signalkurve gemäß Gl. (6.9)

<i>Dimensions</i>				
	<i>Modell I</i>		<i>Modell II</i>	
ellipsoids	$a/b_{v,h}$	3000/100 $\mu\text{m}$	$a/b_v$	3000/150 $\mu\text{m}$
unit cell	volume	3.92 $\text{mm}^3$	area	4.00 $\text{mm}^2$
initial BV/TV	$s_0$	0.482	$s_0$	0.35

**Tabelle 6.2:** Abmessungen der Ellipsoide, der Einheitszellen sowie der anfänglichen Knochenvolumensfraktion BV/TV.



**Abbildung 6.2:** a.) Schematische Darstellung des Modell II (skizziert durch Zylinder), *rod-like* Struktur. b.) Einheitszelle zur Nachbildung von Unterbrechungen der Trabekel mit Bemaßung. Um Randeffekte zu minimieren, sind die Abmessungen der Zelle kleiner als die Rotationsellipsoide; Bemaßung in *mm*.

### Modell II

Trabecula	Vector $\mathbf{n}$ ( $x,y,z$ )		Center $T$ ( $x,y,z$ )	
	$\mathbf{n}_{crackA}$	$\mathbf{n}_{crackB}$	$T_{crackA}$	$T_{crackB}$
Nr. 1/2	[0,0,1]	[0,0,1]	(-700,0,3500)	(-700,0,-2525)
Nr. 3/4	[0,0,1]	[0,0,1]	(-250,0,1500)	(-250,0,-3525)
Nr. 5/6	[0,0,1]	[0,0,1]	(250,0,3000)	(250,0,-3025)
Nr. 7/8	[0,0,1]	[0,0,1]	(700,0,3500)	(700,0,-2525)

**Tabelle 6.3:** Parameter der langgestreckten Ellipsoide eingesetzt im Modell II. Die Einheiten der Zentren sind in  $\mu m$  gegeben. Die Suszeptibilität der trabekulären Knochen und des Knochenmarks wurden wie folgt gesetzt:  $\chi_1 = -0.62 \cdot 4 \cdot \pi \cdot 10^{-6}$  und  $\chi_2 = -0.9 \cdot 4 \cdot \pi \cdot 10^{-6}$  [130]. Ein Hauptmagnetfeld der Stärke  $B_{0z} = 3$  Tesla,  $\alpha = 30^\circ$  und  $\beta = 0^\circ$  wurde angelegt.

dienten.

Die notwendigen Eingabeparameter der Simulationen waren die Abstände der Trabekelmodelle in x-, y- und z-Richtung, die Dicke der Rotationsellipsoide sowie die Lage der Symmetrieachsen in Bezug zur z-Achse. Weiters sind die Suszeptibilitätswerte der Trabekel und des Hintergrunds als auch die Orientierung und Feldstärke des homogenen Grundfeldes festzulegen.

Als Ergebnisse werden die Magnetfeldverteilung in Form eines Histogramm-

mes, wie auch die Signalkurve, aus welcher mittels einer zusätzlichen Fit-Prozedur die Relaxationskonstante  $R'_2$  abgeleitet wird, ausgegeben.

### Data Fitting

Für die Bestimmung der Relaxationszeit  $T'_2$  aus den simulierten Signalverläufen wurden zwei Signalmodelle herangezogen. Dabei wurde das Relaxationsverhalten unter der Annahme eines bi-exponentiellen Verhaltens

$$S(t) = A_{exp} + B_{exp} e^{-t/T'_2} \quad (6.10)$$

und eines Gauß'schen, quadratischen Zerfallverhaltens

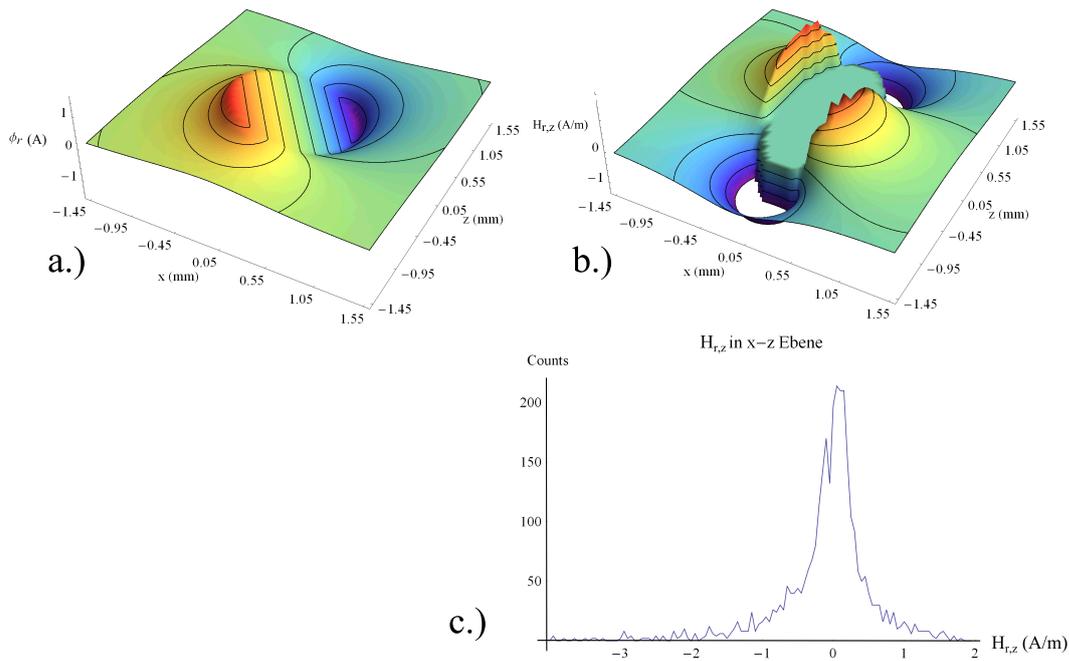
$$S(t) = A_{gau} + B_{gau} e^{-t^2/(2T'^2_2)} \quad (6.11)$$

analysiert. Die zusätzlichen Konstanten  $A_{exp}$  und  $A_{gau}$  sind äquivalent zu einer bi-exponentiellen, respektive gauß'schen Funktion. Dabei weist jeweils ein Term,  $A$  bzw.  $B$ , eine signifikant größere Relaxationskonstante als die hier simulierte maximale Echozeit auf. Das Verhältnis  $A/B$  kann als eine Art Index, welcher die Abweichung des tatsächlichen Relaxationsverlaufs vom mono-exponentiellen Verlauf charakterisiert, aufgefasst werden. Ein großer Wert von  $A/B$  entspricht einer signifikanten Abweichung [82].

## 6.3 Ergebnisse

### 6.3.1 Skalare magnetische Potential und magnetische Reaktionsfeld

Unter Anwendung der Feldgleichungen wurden exemplarisch für das langgestreckte und das abgeplattete Rotationsellipsoid das skalare magnetische Potential  $\phi$ , die z-Komponente des Reaktionsfeldes  $H_{zr}$  und die Feldverteilung von  $H_{zr1}$  ausgewertet. Die resultierenden Feldbilder und Histogramme sind in den Abbildungen 6.3 beziehungsweise 6.4 dargestellt. Das Achsenverhältnis  $b/a$  betrug jeweils  $1/2$ , als Symmetrieachse der Ellipsoiden wurde die z-Achse festgelegt. Die Lösungen wurden für ein homogenes Feld  $B_{0z} = 3$  Tesla,  $\alpha = 30^\circ$  und  $\beta = 0^\circ$  bestimmt. Die magnetische Suszeptibilität der Rotationsellipsoiden

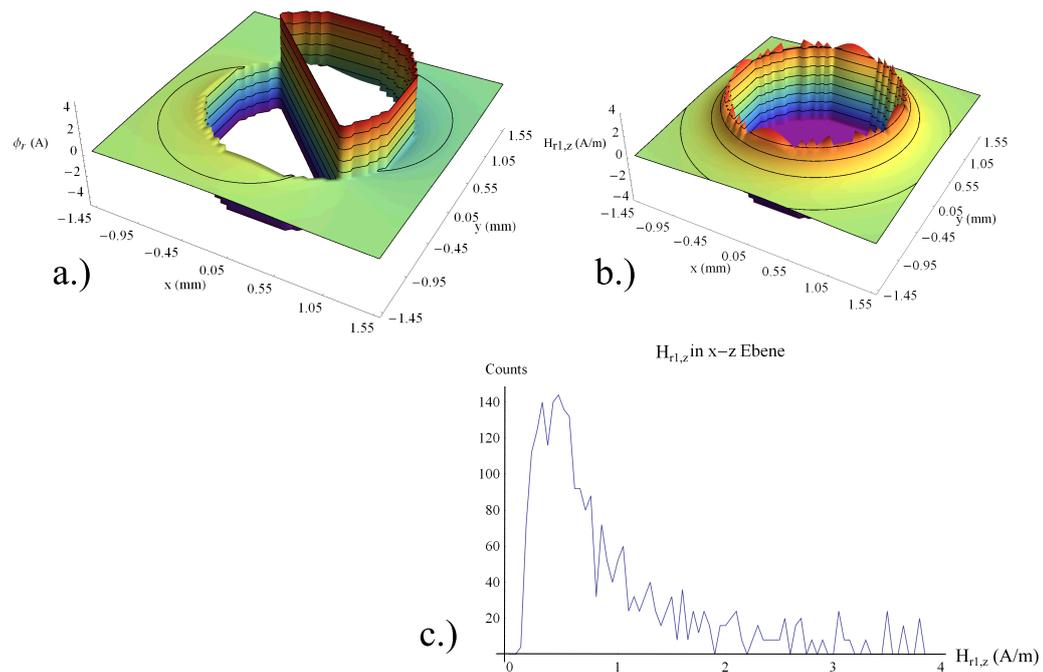


**Abbildung 6.3:** a.) skalare Potential  $\phi(x, z)$ , b.) magnetische Feld  $H_{r,z}(x, z)$  und c.) Feldverteilung  $H_{r,z}$  für das langgestreckte Rotationsellipsoid; Schnitt entlang der Äquatorialfläche in der  $x - z$  Ebene.

betrug  $\chi_2 = -0.9 \cdot 4 \cdot \pi \cdot 10^{-6}$ , jene des Außenraums  $\chi_1 = -0.62 \cdot 4 \cdot \pi \cdot 10^{-6}$  [130].

Im Inneren der beiden Rotationsellipsoide herrscht eine homogene Feldverteilung [208]. Hingegen ist im Außenraum der Ellipsoide die Homogenität der Reaktionsfelder, respektive des Grundfeldes, wesentlich beeinträchtigt. Im speziellen treten in der unmittelbaren Umgebung der Grenzflächen ausgeprägte Feldabweichungen auf. Im langgestreckten Fall geht von den Krümmungsradien der Enden des Ellipsoids ein signifikanter Einfluß auf die Form des Reaktionsfeldes aus.

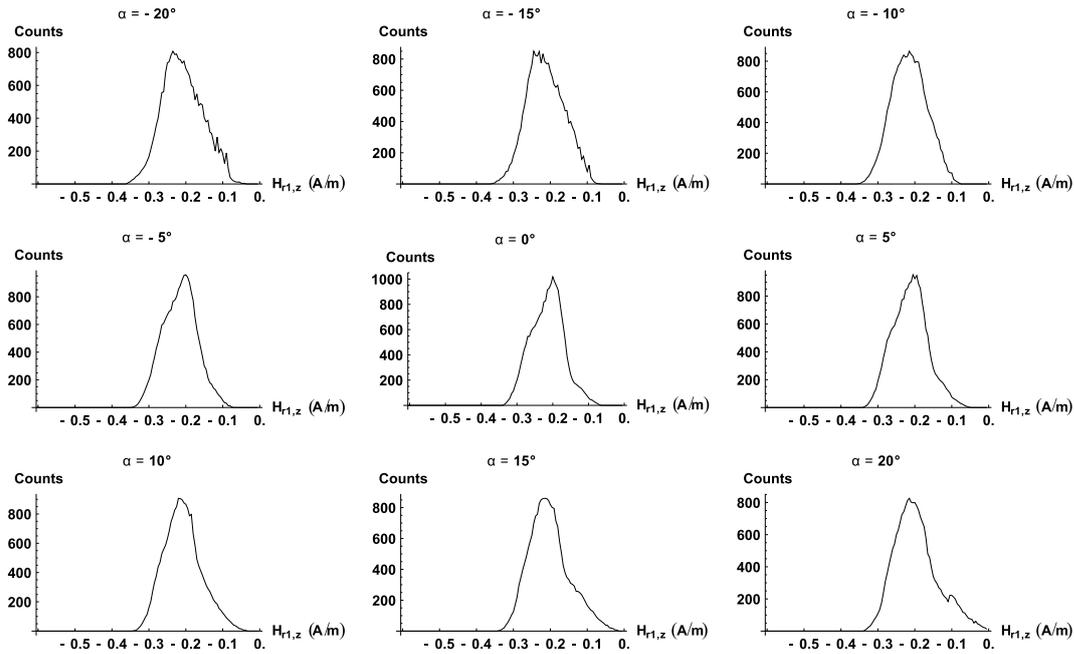
Stärke und Orientierung des angelegten homogenen Grundfeldes, die magnetische Suszeptibilität des Hintergrundes und des Störkörpers, als auch die Morphologie des eingebrachten Ellipsoiden sind für das Reaktionspotential  $\phi$  und -feld  $\mathbf{H}_{r1,2}$  bestimmend.



**Abbildung 6.4:** a.) skalare Potential  $\phi(x, y)$ , b.) magnetische Feld  $H_{r1,z}(x, y)$  und c.) Feldverteilung  $H_{r1,z}$  für das abgeplattete Rotationsellipsoid; Schnitt entlang der Äquatorialfläche in der  $x - y$  Ebene.

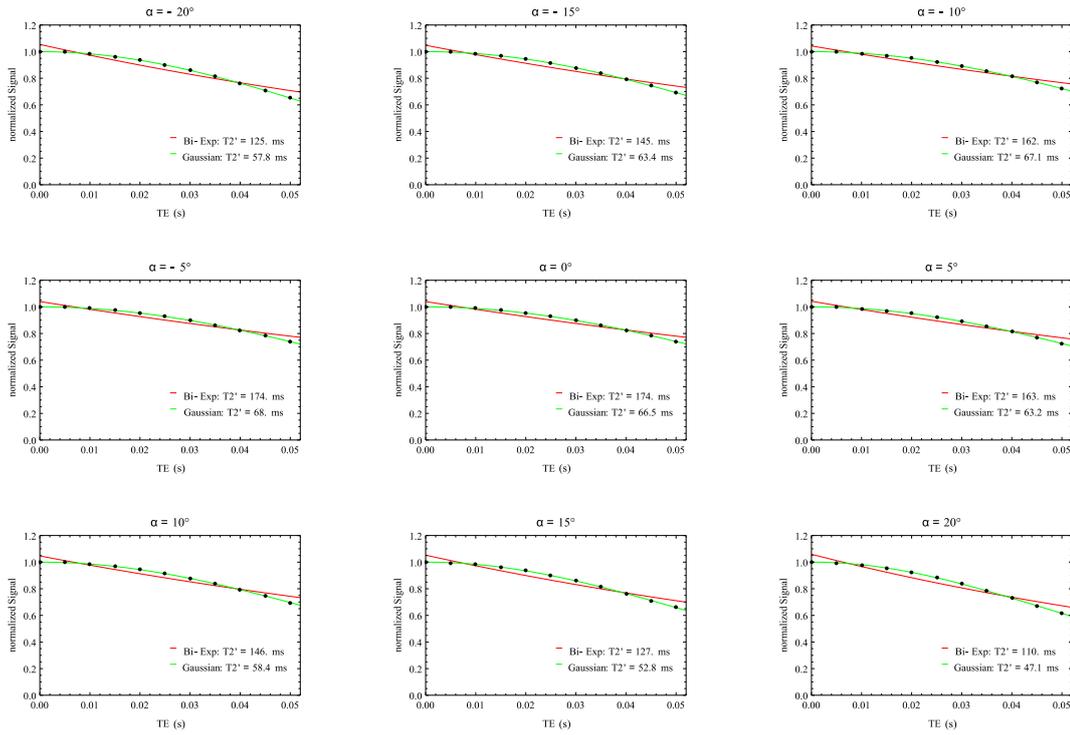
### 6.3.2 Modell I, Einfluß der Orientierung

In dieser Simulationsreihe wurde quantitativ untersucht, welchen Effekt unterschiedlich orientierte homogene Grundfelder auf das Reaktionsfeld des Außenraums ausüben. Die Winkelabhängigkeit des Reaktionsfeldes bei unterschiedlichen Konfigurationen von  $\alpha$  zeigen die Histogramme in der Abbildung 6.5. Da dem spongiösen Knochen als auch dem umliegenden Knochenmark diamagnetisches Verhalten zugeschrieben wird, und der Knochen diamagnetischer als das Knochenmark ist, bildet sich ein Reaktionsfeld aus, welches dem angelegten Grundfeld entgegengerichtet ist. In Zahlen ausgedrückt variiert das Reaktionsfeld im Außenraum ungefähr zwischen  $-0.35$  bis  $0$  A/m. Die Maxima der Feldverteilungen variieren im Bereich zwischen  $-0.25$  und  $-0.2$  A/m. Positive und negative Lageabweichungen  $\alpha$  resultieren in unterschiedliche Histogramme, dafür verantwortlich ist der Aufbau der Einheitszelle. Die horizontalen als auch vertikalen Trabekel sind entgegen dem Uhrzeigersinn geneigt. Negative Winkelabweichungen  $\alpha$  resultieren somit, verglichen zu positiven Winkelabweichungen, in relativ längere  $T_2'$  Zeiten.



**Abbildung 6.5:** Feldverteilung, respektive Histogramme, des Reaktionsfeldes  $H_{zr1}$  als Funktion des Winkels  $\alpha$  mit  $\beta = 0^\circ$  und  $\zeta = 0.482$ .

Unter Verwendung der beiden Modelle, bi-exponentielles und gauß'sches Signalmodell, konnte aus diesen simulierten MR-Signalverläufen die Relaxationszeit  $T'_2$  ermittelt werden. Die resultierenden Signalverläufe sind in Abbildung 6.6 gezeigt, die damit approximierten Relaxationsparameter als Funktion von  $\alpha$  in Tabelle 6.4 aufgelistet. Für die untersuchte Mikrostruktur ist im anfänglichen Teil der Signalkurve deutlich die Abweichung der Signalfunktion vom mono-exponentiellen Verlauf sichtbar. Mit einer quadratischen Zeitfunktion, im Sinne einer Gauß-Funktion, können solche Signalverläufe geeigneter beschrieben werden; bestimmendes Fakt für die Wahl der Gauß-Funktion in Gleichung (6.11) als zweites Signalmodell. Im Falle des bi-exponentiellen Modells variiert  $T'_2$  zwischen 110.09–174.03 ms, unter Annahme eines gauß'schen Verhaltens ergab sich ein  $T'_2$  Wertebereich von 47.14–67.98 ms. Generell fallen im exponentiellen Modell die  $T'_2$  Zeiten länger aus, als in der gauß'schen Variante. Im quadratischen Signalmodell nimmt die Relaxationszeit  $T'_2$  bei einer Ausrichtung von  $\alpha = -10^\circ$  leicht zu, um dann wieder dem allgemeinen Trend, der Abnahme der  $T'_2$  verglichen zur parallelen Ausrichtung, zu folgen. Der resultierende Einfluss der geneigten Trabekel und des Winkels  $\alpha$  führt da-



**Abbildung 6.6:** Berechneten Signalverläufe anhand der approximierten Zeitverläufe, als Funktion des Winkels  $\alpha$  mit  $\beta = 0^\circ$  und  $\zeta = 0.482$ . Die Markierungen entlang der Kurve stellen die simulierten MR-Signalverläufe dar.

$\alpha$	<i>bi-Exp</i>				<i>Gauß</i>			
	$A_{exp}$	$B_{exp}$	$T'_2$ (ms)	$RMSE$	$A_{gau}$	$B_{gau}$	$T'_2$ (ms)	$RMSE$
$-20^\circ$	$2.40 \cdot 10^{-10}$	1.10	125.33	0.033	-0.117	1.117	57.80	$34.48 \cdot 10^{-6}$
$-15^\circ$	$2.31 \cdot 10^{-9}$	1.05	144.53	0.029	-0.154	1.154	63.43	$19.69 \cdot 10^{-6}$
$-10^\circ$	$8.70 \cdot 10^{-9}$	1.04	162.33	0.026	-0.145	1.145	67.08	$11.87 \cdot 10^{-6}$
$-5^\circ$	$17.0 \cdot 10^{-6}$	1.04	173.64	0.024	-0.102	1.102	67.98	$8.29 \cdot 10^{-6}$
$0^\circ$	$25.05 \cdot 10^{-6}$	1.04	174.03	0.024	-0.057	1.057	66.50	$6.96 \cdot 10^{-6}$
$5^\circ$	$24.91 \cdot 10^{-6}$	1.04	163.42	0.025	-0.024	1.024	63.19	$9.68 \cdot 10^{-6}$
$10^\circ$	$55.57 \cdot 10^{-9}$	1.05	146.12	0.028	0.010	0.990	58.41	$23.86 \cdot 10^{-6}$
$15^\circ$	$22.04 \cdot 10^{-12}$	1.05	127.25	0.031	0.055	0.945	52.78	$61.11 \cdot 10^{-6}$
$20^\circ$	$21.01 \cdot 10^{-6}$	1.06	110.09	0.035	0.106	0.895	47.14	$132.23 \cdot 10^{-6}$

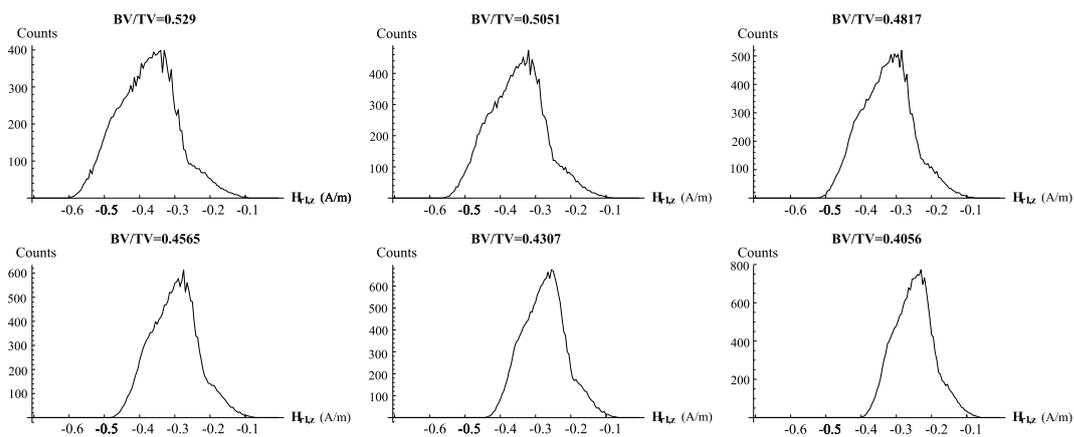
**Tabelle 6.4:** Resultierende Parameter der MR-Signal Approximation anhand zweier Signalfunktionen als Funktion des Winkels  $\alpha$  mit  $\beta = 0^\circ$  und  $\zeta = 0.482$ .

bei zur einer Reduzierung der Feldstörungen, welche in der Simulation vom gauß'schen Modell empfindlicher detektiert werden.

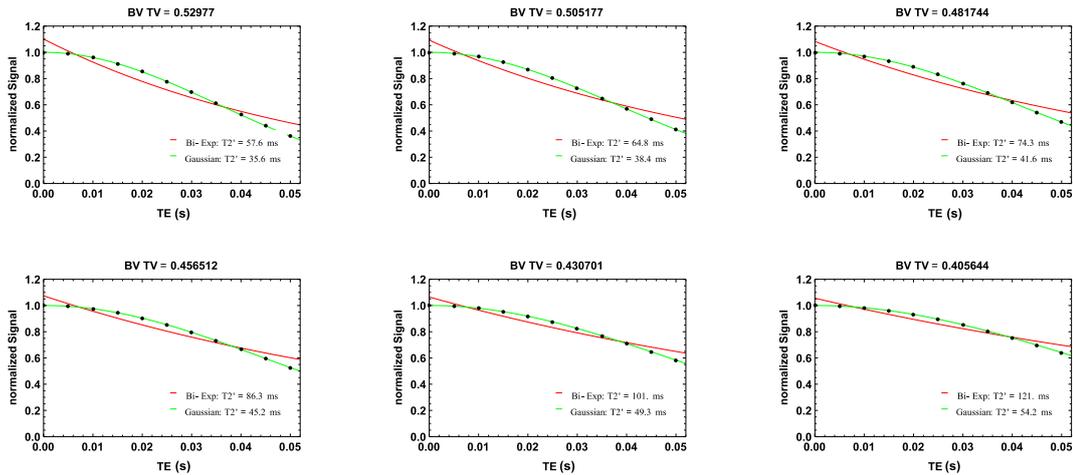
Für das Modell I kann allgemein festgestellt werden, dass mit zunehmender Abweichung aus der parallelen Lage der Einfluß der Orientierung von  $\mathbf{H}_0$  auf die Relaxationskonstante anwächst. So tritt die größte Winkelabhängigkeit im exponentiellen Modell bei einer Lageänderung von  $-15^\circ$  nach  $-20^\circ$  auf und beträgt 19.2 ms, im quadratischen Fall kommt es bei der Änderung von  $15^\circ$  nach  $20^\circ$  zu einer Abnahme von 5.64 ms. Die Winkelabhängigkeit des exponentiellen Signalmodells ist ausgeprägter, hingegen weist das quadratische Modell bei positiver Auslenkung zwischen  $\alpha = 5-20^\circ$  eine relativ moderate Winkelunabhängigkeit auf. Anhand der Winkelabhängigkeit des  $T_2'$  Verhaltens lassen sich mit beiden Modellen strukturelle Informationen über die Vorzugsrichtung der beteiligten Trabekel gewinnen.

### 6.3.3 Modell I, Einfluß der Volumsfraktion

Im folgenden werden die Ergebnisse der Simulationsreihe präsentiert, welche die Auswirkung einer Knochenabnahme auf die Feldverteilung und der daraus resultierenden  $T_2'$  untersucht. In dem verwendeten Modell wurde, durch gleichzeitiges Reduzieren der Dicke der horizontalen und vertikalen Trabekel, ein schrittweiser Knochenabbau simuliert. Die Konfiguration der dreidimensionalen Einheitszelle ist in Tabelle 6.1 aufgestellt. Das externe Feld wurde mit  $\alpha = 5^\circ$  und  $\beta = 0^\circ$  angelegt.



**Abbildung 6.7:** Feldverläufe des Reaktionsfeldes  $H_{zr1}$  innerhalb der Einheitszelle als Funktion des Knochen-Volumenanteils  $\zeta$ .



**Abbildung 6.8:** MR-Signalverlauf infolge des Reaktionsfeldes  $H_{r,1,z}$  innerhalb der Einheitszelle als Funktion des Knochen-Volumenanteils  $\varsigma$ .

Durch eine schrittweise Reduzierung der Trabekeldicke um  $12.5 \mu\text{m}$  bei gleichbleibendem Volumen der Einheitszelle (*total volume TV*) verringert sich der von den Ellipsoiden besetzte Volumensanteil (*bone volume BV*), ausgedrückt als Volumensfraktion  $\varsigma = BV/TV$ . Dabei wurde, entsprechend den gefundenen Ergebnissen von Hildebrand et al. [126] am distalen Femur, ein Bereich von  $\varsigma = 0.530\text{--}0.406$  untersucht.

Die Histogramme in Abbildung 6.7 zeigen den Effekt einer Abnahme der Volumensfraktion auf die Feldverteilung des Reaktionsfeldes. Je nach Verhältnis  $BV/TV$  variiert das magnetische Feld  $H_{r,1,z}$  örtlich zwischen ungefähr  $-0.6$  bis  $-0.05 \text{ A/m}$ . Diese simulierte Knochenabnahme hatte zur Folge, dass sich das Reaktionsfeld vereinheitlicht, wodurch sich die Breite des Histogramms verschmälert, und deren Maximum sich in Richtung positiver Feldstärke verschiebt.

Die simulierten Signalverläufe als Funktion von  $\varsigma$ , zusammen mit den gewonnenen Relaxationsparametern beider Signalmodelle, sind in Abbildung 6.8 gezeigt. Eine Zusammenfassung der resultierenden Approximationsparameter ist in Tabelle 6.5 angeführt. Verglichen zum bi-exponentiellen Modell antwortet das gauß'sche Modell bei Abnahme des Knochenanteils mit einer relativ kleinen Zunahme der  $T_2'$ . Auch resultiert der gauß'sche Ansatz für den hier untersuchten  $\varsigma$  Bereich in einen annähernd linearen Zusammenhang zwischen Knochenabnahme und Anstieg der  $T_2'$ , siehe dazu Tabelle 6.5. In den hier prä-

BV/TV	<i>bi-Exp</i>				<i>Gauß</i>			
	$A_{exp}$	$B_{exp}$	$T_2'$ (ms)	$RMSE$	$A_{gau}$	$B_{gau}$	$T_2'$ (ms)	$RMSE$
0.530	$8.89 \cdot 10^{-12}$	1.10	57.59	0.062	-0.021	1.021	35.64	$0.13 \cdot 10^{-3}$
0.505	$15.06 \cdot 10^{-9}$	1.09	64.76	0.057	-0.029	1.030	38.36	$0.11 \cdot 10^{-3}$
0.482	$10.25 \cdot 10^{-9}$	1.08	74.28	0.051	-0.035	1.034	41.59	$0.08 \cdot 10^{-3}$
0.457	$6.97 \cdot 10^{-9}$	1.07	86.31	0.045	-0.035	1.035	45.19	$0.06 \cdot 10^{-3}$
0.431	$45.33 \cdot 10^{-12}$	1.06	101.15	0.039	-0.037	1.037	49.34	$0.04 \cdot 10^{-3}$
0.406	$71.53 \cdot 10^{-6}$	1.05	120.71	0.033	-0.035	1.035	54.18	$0.02 \cdot 10^{-3}$

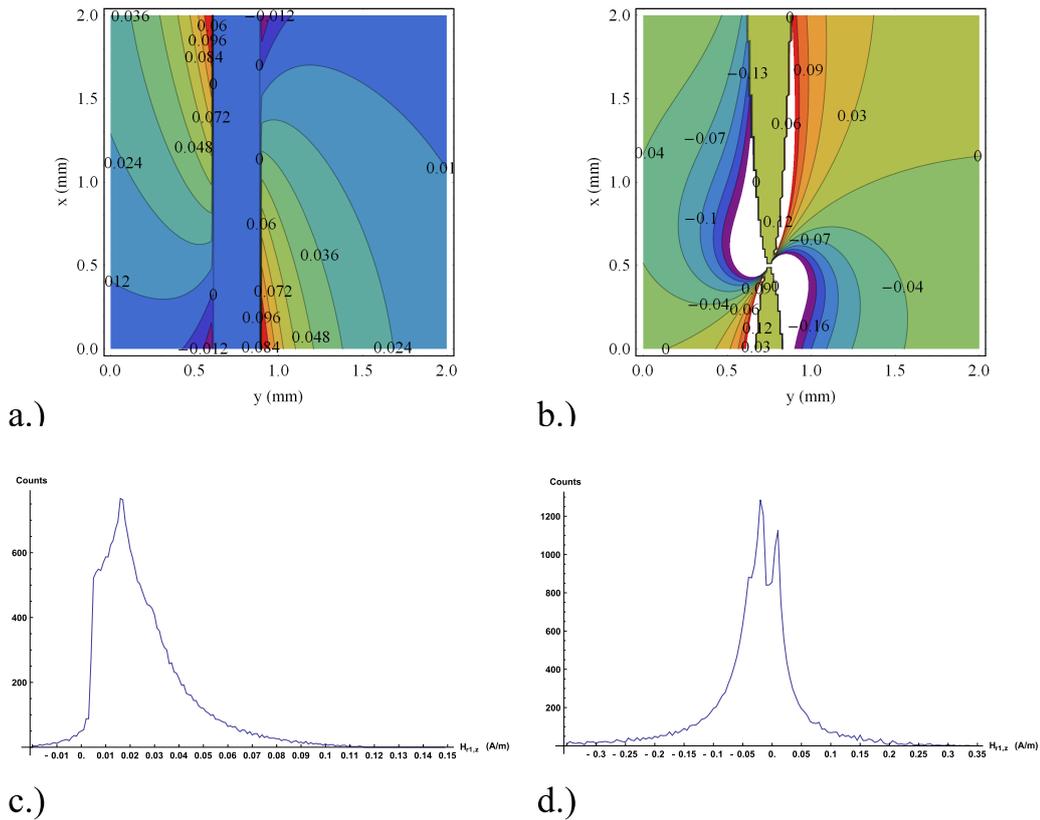
**Tabelle 6.5:** Resultierende Parameter der MR-Signal Approximation anhand zweier Signalfunktionen als Funktion des Knochenanteils  $BV/TV$ , mit  $\alpha = 5^\circ$  und  $\beta = 0^\circ$ .

sentierten Simulationsergebnissen führen kleinste Änderungen von  $\Delta\zeta = 0.025$  bei beiden Signalansätzen zu einer deutlichen Änderung der  $T_2'$ , wodurch die hohe Empfindlichkeit der qMRT Methode gegenüber einer Abnahme der Knochenmasse theoretisch gezeigt werden konnte.

### 6.3.4 Modell II, Unterbrechung der Trabekel

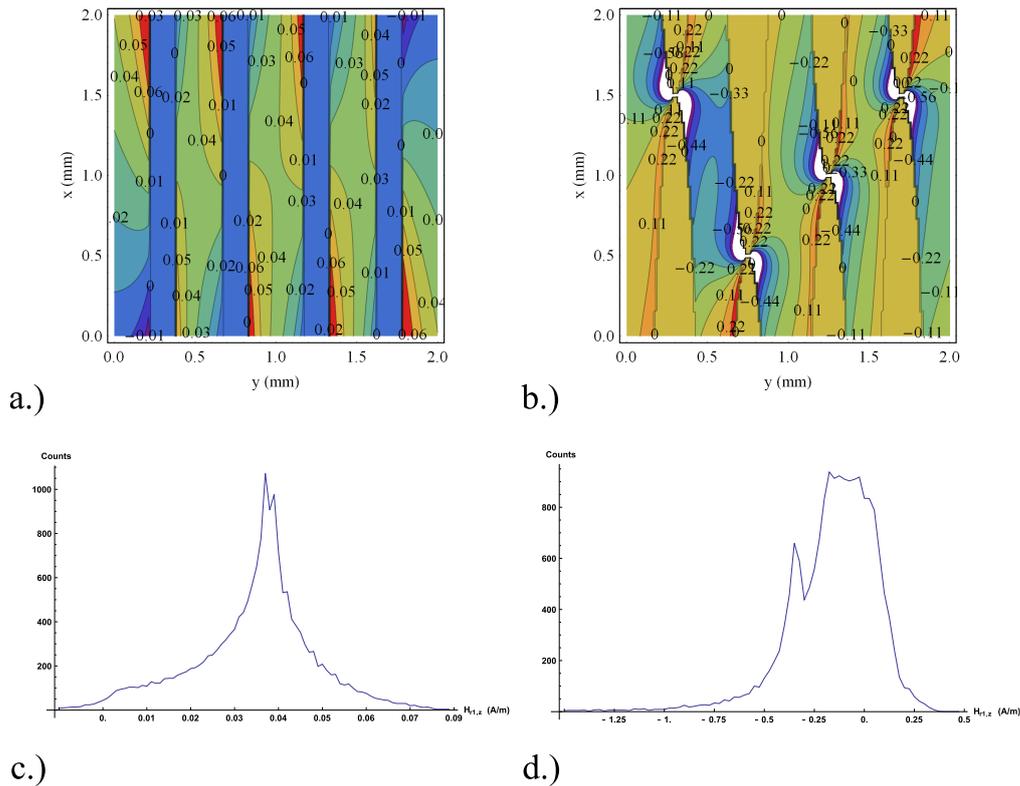
In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Simulationen präsentiert, welche anhand eines zwei-dimensionalen Modells die Auswirkungen von Unterbrechungen der Trabekel auf das induzierte Feld untersuchen. Für die Simulationsreihen wurde ein zwei-dimensionales Modell gewählt, worin die Feldverhältnisse entlang der äquatorialen Ebene der Rotationsellipsoide bestimmt wurden. Der Effekt eines Trabekelaufbruches wurde dadurch simuliert, indem der Spalt zwischen zwei gegenüberliegenden Trabekel um  $25 \mu\text{m}$  verbreitert wurde.

Zu Beginn sollen exemplarisch die Feldverhältnisse an einem einzelnen Trabekel untersucht werden. Die Abmessungen der dabei eingesetzten langgestreckten Rotationsellipsoide sind in Tabelle 6.3 angeführt. Für den Fall der Unterbrechung eines Trabekels ist in Abbildung 6.9 das Reaktionsfeld  $H_{r1,z}$  zusammen mit der Feldverteilung gezeigt. Aus diesen Ergebnissen kann abgeleitet werden, dass infolge der relativ spitzen Bruchstelle, es zu einer wesentlichen Verzerrung des, im intakten Zustand relativ homogenen, Reaktionsfeldes kommt. Verglichen zum intakten Zustand weist das Reaktionsfeld nun eine symmetrische Feldverteilung auf, dessen Maximum um den Nullpunkt liegt.



**Abbildung 6.9:** Feldbild und Feldverteilung des Reaktionsfeldes  $H_{r1,z}$  innerhalb der 2D-Einheitszelle vor a.) bzw. c.), und nach b.) bzw. d.) der Modellierung eines Aufbruches des Trabekel. Mit  $\chi_1 = -0.62 \cdot 4 \cdot \pi \cdot 10^{-6}$ ,  $\chi_2 = -0.9 \cdot 4 \cdot \pi \cdot 10^{-6}$  und  $B_{0z} = 3$  Tesla, sowie  $\alpha = 30^\circ$ .

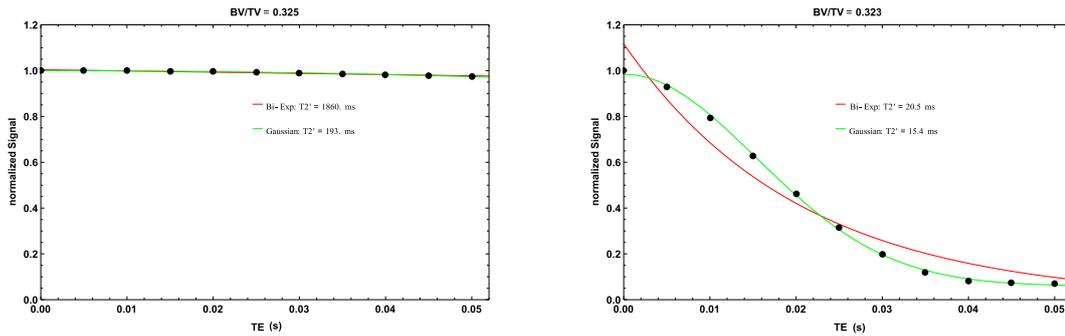
Als nächstes wurde unter Verwendung des Modells II, Einheitszelle bestehend aus ursprünglich vier intakten Trabekel, die Auswirkung einer vollständigen Unterbrechung aller Trabekel auf das Reaktionsfeld untersucht. Die Abmessungen sowie der Aufbau der Einheitszelle vor und nach der Unterbrechung sind in Abbildung 6.2 beziehungsweise in Tabelle 6.3 angeführt. In Abbildung 6.10 ist das simulierte Reaktionsfeld  $H_{r1,z}$  und die resultierende Feldverteilung, für den intakten als auch den unterbrochenen Zustand, gezeigt. Es zeigt sich, dass Unterbrechungen der Trabekel zu einer signifikanten Verzerrung des ursprünglich annähernd homogenen Reaktionsfeldes führen. Entscheidend ist dabei die Form der Bruchstelle. Wie in Darstellung 6.10 abgebildet, liegt in der Umgebung spitzer Unterbrechungen eine starke, inhomogene Feldverteilung vor. Beim Übergang von einem intakten Netzwerk zum Aufbruch der



**Abbildung 6.10:** Feldbild und Feldverteilung des Reaktionsfeldes  $H_{\tau_{1,z}}$  innerhalb der 2D-Einheitszelle vor a.) bzw. c.), und nach b.) bzw. d.) der Modellierung eines Aufbruchs der vier Trabekel. Mit  $\chi_1 = -0.62 \cdot 4 \cdot \pi \cdot 10^{-6}$ ,  $\chi_2 = -0.9 \cdot 4 \cdot \pi \cdot 10^{-6}$  und  $B_{0z} = 3$  T, sowie  $\alpha = 30^\circ$ .

Knochenbälkchen zeigt sich eine drastische Änderung der Feldverteilung. Das ursprüngliche, scharfe Resonanzspektrum verbreitert sich schlagartig, auch ist infolge der Unterbrechung bei ungefähr -0.3 A/m ein zweites lokales Maximum erkennbar. Die anfängliche Feldverteilung von ungefähr  $\pm 0.075$  A/m erstreckt sich nach der Unterbrechung über einen Bereich von ungefähr -1.25 bis 0.4 A/m.

Der Effekt einer Unterbrechung auf das MR-Resonanzsignal, und in weiterer Folge auf die approximierten Relaxationszeit  $T_2'$  ist in Abbildung 6.11 gezeigt. Die verwendeten Signalmodelle führen im intakten Zustand zu voneinander stark unterschiedlichen Zeitkonstanten, 1860 ms sowie 193 ms im bi-exponentiellen bzw. gauß'schen Ansatz. Nach der Unterbrechung resultieren die beiden Ansätze in ähnlichen Relaxationsparametern, mit 20.5 ms und 15.4 ms im bi-exponentiellen bzw. gauß'schen Modell. Der gauß'sche Ansatz erzielt



**Abbildung 6.11:** MR-Signalverlauf infolge des Reaktionsfeldes  $H_{r1,z}$  innerhalb der Einheitszelle; vor (links) und nach (rechts) der Unterbrechung der vier Trabekel.

dabei eine genauere Approximation an die berechneten MR-Signalwerte.

## 6.4 Diskussion

In den durchgeführten Simulationsreihen konnten die beiden, für das kartesische Koordinatensystem gefundenen, analytischen Lösungen der Laplace'schen Potentialgleichung für Rotationsellipsoide erfolgreich bei zwei- (2D) als auch drei-dimensionalen (3D) Aufgaben angewendet werden. In den Simulationen der entsprechenden Einheitszellen zeichneten sich die analytischen Lösungen besonders durch die Praktikabilität in der Modellierung der Geometrien und in der Orientierung der eingesetzten Trabekel aus.

Die Untersuchungen des Effektes der Feldinhomogenitäten auf die Relaxationszeit  $T_2'$  basierte auf der Arbeit von Selby et al. [255]. Dabei wurde nicht die effektive transversale  $T_2^*$  bestimmt, vielmehr zielten die Analysen auf die Berechnung der, durch Feldinhomogenitäten induzierten,  $T_2'$  ab. Im Falle einer konstanten  $T_2$  des Knochenmarks sind Veränderungen der  $T_2'$  direkt proportional zu  $T_2^*$ , womit unter dieser Voraussetzung die durchgeführten Simulationsergebnisse auch bei der Betrachtung des Verhaltens der  $T_2^*$  zutreffend sind.

Ziel der durchgeführten Simulationen war die Untersuchung der Feldverhältnisse am distalen Ende des Femurknochens. Aus diesem Grund, und basierend auf den Ergebnissen histomorphometrischer Untersuchungen von Hildebrand et al. [126], erfolgte im Modell I die Modellierung der Einheitszelle aus abgeplatteten Rotationsellipsoiden. Die trabekuläre Struktur von Wirbelknochen, und der Effekt einer Unterbrechung der Knochenbälkchen konnte im Modell II

anhand langgestreckter Ellipsoide analysiert werden. Beide Modelle stellen eine Vereinfachung der tatsächlichen Mikroarchitektur dar, jedoch konnten anhand dieser einfachen Strukturen wesentliche Erkenntnisse bezüglich der Winkelabhängigkeit, dem Verlust der Knochenmasse, als auch dem Aufbruch einzelner knöcherner Verbindungen gewonnen werden.

Aus der Untersuchung der Winkelabhängigkeit der  $T_2'$  anhand des Modells I zeigte sich, dass in beiden Signalansätzen der Effekt einer Winkeländerung keinem linearen Verhalten folgte. Generell zeigten positive Winkeländerung einen stärkeren Einfluss auf die Relaxationszeit, wobei das bi-exponentielle Modell eine stärkere Winkelabhängigkeit aufwies. Hingegen verhielt sich der gauß'sche Ansatz für den Bereich bis  $\alpha = -15^\circ$  robuster. Basierend auf den Approximationsergebnissen, den jeweiligen *RMSE* (root mean square error), kann die gauß'sche Zeitfunktion als das geeignetere der beiden Signalmodelle betrachtet werden. Anhand von Knochenproben als auch in vivo Experimenten wurde der Einfluß der Orientierung auf das MR-Signalverhalten bereits von [209, 255, 306] ausgiebig untersucht. Bezüglich dem gauß'schen und bi-exponentiellen Signalmodells konnten beispielsweise Newitt et al. [209] zeigen, dass die Winkelabhängigkeit bei in vitro Versuchen einen dominanteren Effekt auf die  $T_2'$  Quantifizierung ausübt, als bei in vivo Messungen. Angewendet auf in vivo Daten resultierten bei [209] die beiden Signalmodelle, bi-exponentiell und quadratisch, in annähernd gleiche Relaxationszeiten  $T_2'$ . Begründet wurde dieses Ergebnis mit der isotropen Mikrostruktur, wodurch bei in vivo Untersuchungen es nur im anfänglichen Zeitbereich der Relaxationskurve zu Abweichungen vom exponentiellen Verhalten kommt. Somit werden solche Abweichungen mit den üblichen Echozeiten,  $T_E > 1$  ms, wie sie bei der Bestimmung der  $T_2^*$  verwendet werden, nicht ausreichend aufgelöst. Zusammenfassend, in den Simulationsreihen wurde die Winkelabhängigkeit eines Modells untersucht, dessen Trabekel eine Vorzugsrichtung aufweisen. Dies erklärt die Abweichungen des Signalzerfalls von einem exponentiellen Verhalten.

Aus den Simulationen zur Beurteilung des Effektes einer Knochenabnahme auf die Relaxationszeit geht hervor, dass bereits geringe Abnahmen von  $\varsigma = 0.025$  in beiden Signalmodellen zu deutlichen Änderungen der approximierten  $T_2'$  führen. Verfügbare Zahlenwerte aus der Literatur gehen im Falle einer Osteoporose von einem jährlichen Knochenverlust von ungefähr 2–3 %

aus [74]. In guter Näherung entspricht dies der simulierten Knochenabnahme, wodurch die Empfindlichkeit der Methode gegenüber realistischen, pathologischen Veränderungen gezeigt werden konnte. Aus den Simulationsergebnissen kann abgeleitet werden, dass bei den hier untersuchten Signalmodellen zwischen  $\Delta\zeta$  und  $T_2'$  kein eindeutiger linearer Zusammenhang besteht. Jedoch der gauß'sche Ansatz in ein annähernd lineareres Verhalten resultiert. Beim Vergleich der Ergebnisse mit jenen der Simulation zur Untersuchung der Winkelabhängigkeit zeigt sich, dass ausgehend von der aktuellen Orientierung  $\alpha = 5^\circ$  eine Winkelabweichung von  $\Delta\alpha = \pm 10^\circ$  im gauß'schen Ansatz als eine Änderung  $\Delta\zeta = \pm 0.025$  interpretiert werden kann. Im bi-exponentiellen Fall ließe sich solch eine Winkeländerung als eine einseitige Änderung von  $\Delta\zeta = 0.025$  verstehen. In beiden Situationen stellt die Winkelabhängigkeit einen nicht vernachlässigbaren Faktor für die Messunsicherheit dar.

Für die Modellierung von Wirbelknochen, Mikrostruktur als *rod-like* Struktur charakterisiert [263], zeigten sich die hierzu eingesetzten langgestreckten Rotationsellipsoide als sehr flexibel. Die Nachbildung einer Trabekelunterbrechung, im Speziellen die Bestimmung der Feldverhältnisse in der Umgebung der Bruchstelle, konnte anhand der analytischen Feldgleichungen ohne jegliche Annahmen bezüglich der Geometrie des Ellipsoiden durchgeführt werden. Die mittels Modell II durchgeführten Simulationen zeigten, welchen signifikanten Einfluß der Aufbruch von Trabekel auf die umliegende Feldverteilung hat. In den Simulationsreihen resultierte die Unterbrechung der vier Knochenbälkchen in eine drastische Verbreiterung der Feldverteilung des Reaktionsfeldes. Die *FWHM* (full width at half maximum) stieg ungefähr von 0.02 A/mauf 0.4 A/man. Auch entstand infolge des Aufbruchs ein zweites, lokales Maximum in der Feldverteilung. In den für die Approximation der Zeitkonstante verwendeten Signalmodellen zeichneten sich die Veränderungen ähnlich stark wider. Somit kann davon ausgegangen werden, dass beide Ansätze gegenüber Knochenunterbrechungen höchst sensibel sind, wobei das gauß'sche Modell zu exakteren Approximationsergebnissen führte.

Zusammenfassend: die Güte der durchgeführten Simulationen wird von der gewählten Mikroarchitektur der Einheitszelle und den verwendeten Werten der entsprechenden Suszeptibilität bestimmt. Der hier gewählte Aufbau der Einheitszelle entspricht den Näherungen, auf welche zur Bestimmung von Suszep-

tibilitätseffekten üblicherweise in der Literatur zurückgegriffen wird [78, 305, 255, 199]. Der Vorteil der aktuell eingesetzten Modelle beruht auf den analytischen Lösungen der Störkörper, wodurch keinerlei Annahmen bezüglich deren Geometrie getroffen werden mußten. Für die MR-Osteodensitometrie mittels qMRT können aus den Simulationsergebnissen zwei prinzipielle Erkenntnisse belegt werden. Betreffend der Quantifizierung des Relaxationsparameters mittels den hierfür eingesetzten Signalmodellen ist die Sensitivität der MRT gegenüber Feldinhomogenitäten, hervorgerufen durch Knochenumbauprozesse als auch infolge der Winkelabhängigkeit, als ausreichend empfindlich einzustufen, um den Anforderungen an die  $T_2'$  Messempfindlichkeit gerecht zu werden [94]. Um die Messunsicherheit zu reduzieren und eine hohe Reproduzierbarkeit zu gewährleisten, sollte infolge der Winkelabhängigkeit auf die Verwendung von Positionsmarkern und entsprechenden Fixierungsmöglichkeiten, wie etwa Gurten oder Schaumstoffpölster, stets zurückgegriffen werden.

Anschließend an diese theoretischen Betrachtungen soll im nächsten Kapitel ein Auswertewerkzeug vorgestellt werden, welches eine vollständig automatisierte Verarbeitung von MR-Daten zur Beurteilung von trabekulären Knochen, anhand der Quantifizierung der effektiven transversalen Relaxationszeit  $T_2^*$ , ermöglicht.

## Kapitel 7

# Vollautomatisiertes Auswerteprogramm zur Analyse der Spongiosa

Änderungen der Knochensubstanz, beispielsweise im pathologischen Falle von Osteoarthrose und -porose, schwanken in der Größenordnung von jährlich 5 % [94, 74], wodurch hohe Anforderungen an die Reproduzierbarkeit der angewendeten Untersuchungsmethoden gestellt sind. Die Auswertung longitudinaler Studien, etwa zur Diagnose oder Verlaufskontrolle, erfordert ein manuelles Einzeichnen der entsprechenden Untersuchungsregionen (ROI) innerhalb des betreffenden Knochens. Validierungsstudien auf dem Gebiet der MR-Osteodensitometrie zeigten, dass Unstimmigkeiten zwischen den ROIs einer Verlaufsuntersuchung die Reproduzierbarkeit wesentlich beeinflussen, dadurch die Messunsicherheit erhöhen, wodurch schließlich die Empfindlichkeit gegenüber kleinen Knochenveränderungen reduziert wird [181, 210].

In diesem Kapitel wird ein Auswerteprogramm vorgestellt, welches, basierend auf der Quantifizierung des Biomarkers  $T_2^*$ , vollautomatisiert die trabekuläre Mikroarchitektur der Spongiosa des distalen Femurs evaluiert. Die Entwicklung dieses Programmes wurde in der Arbeit *A fully automated trabecular bone structural analysis tool based on  $T_2^*$ -weighted magnetic resonance imaging* detailliert beschrieben. Im folgenden soll auf die wesentlichen Eigenschaften eingegangen werden.

## 7.1 Einleitung

Das Potential der Magnetresonanzbildgebung als diagnostisches Werkzeug zur Beurteilung von Pathologien des Knochens wird heutzutage in der täglichen klinischen Routine erst teilweise genützt [12]. Der Vorgang der Auswertung bedarf einer zeitaufwändigen Analyse der individuellen Bilder und ist stark bedienerabhängig. Erschwerend kommt hinzu, dass alters- und geschlechtsspezifische Variationen des trabekulären Netzwerkes außerdem von der anatomischen Region abhängig sind und regionalen Schwankungen unterliegen [42, 174]. Ein wesentlicher bestimmender Faktor der Sensitivität und Reproduzierbarkeit bei longitudinalen Studien ist eine genaue Nachführung von identischen Untersuchungsregionen (ROIs). Es ist daher sehr wahrscheinlich, dass durch Diskrepanzen im Zuge des Einzeichnens der ROIs feine strukturelle Änderungen unentdeckt bleiben.

Verschiedene Studien untersuchten die Reproduzierbarkeit der quantitativen in vivo MR Messung zur Bestimmung der effektiven transversalen Relaxationszeit  $T_2^*$ . Am distalen Radius, der distalen Tibia und des proximalen Femurs konnten *short term mean relative precision errors* von 2–11 % festgestellt werden [101]. *Long term precision errors* variierten bei manuellem Einzeichnen der ROI um bis zu 50 % [181]. Newitt et al. [210] untersuchten die Reproduzierbarkeit, ausgedrückt als Variationskoeffizient (*coefficient of variation CV*), von speziellen, aus hoch-aufgelösten MR-Aufnahmen stammenden, strukturellen Parametern. Unter Einsatz von halbautomatisierten Analysen wurden *CVs* von 4 bis 9 % festgestellt. Etablierte radiographische Verfahren zur Beurteilung der Knochenmineraldichte resultieren in in vivo Präzisionsfehler von 1 bis 4 %, welche nur durch den Einsatz von computergestützter Bildverarbeitung erzielbar sind.

In diesem Kapitel wird ein neues Analyse-Tool zur automatisierten Bestimmung der effektiven transversalen Relaxationszeit  $T_2^*$ , akquiriert durch eine 3D fettselektive spoiled multi Gradientenecho MR Sequenz, in Regionen des distalen Femurs präsentiert. Das entwickelte Tool zeichnet sich zur Segmentierung von trabekulären Knochen durch einen neuartigen Algorithmus, bei welchem eine Level Set Segmentierungstechnik vom inhärenten Signalzerfall des Knochenmarks beeinflusst wird.

Die Hauptanwendung des entwickelten Tools liegt in der Unterstützung des gesamten Bildverarbeitungsprozesses. Ziel ist eine Verbesserung der Sensitivität der Detektion feiner struktureller Änderungen des spongiösen Knochens. Aus diesem Grunde wurde ein automatisierter Analyseablauf implementiert, welcher identisches Einzeichnen der ROIs zwischen hintereinanderfolgenden Untersuchungen sicherstellt, um somit systematische Fehler, hervorgerufen durch Ungenauigkeiten der ROI Platzierung, vollständig zu eliminieren. Während dem Vorgang der ROI Generierung wird außerdem die lokale, räumliche Variation der trabekulären Dichte berücksichtigt. Durch eine solche Einteilung des Untersuchungsgebietes in Regionen mit ähnlichen Merkmalen, wodurch die Varianz verringert wird, wächst die Wahrscheinlichkeit der Detektion feiner Knochenumbildungen.

Die Gesamtleistung und die Reproduzierbarkeit der Software wurden in einer Validierungsstudie, an welcher sechs gesunde Probanden teilnahmen, getestet. In einer Zuverlässigkeitsuntersuchung wurde das automatisierte Analyse-Tool mit einer manuellen Auswertung verglichen.

## 7.2 Material und Methoden

### 7.2.1 MR Bildgebung

An der Evaluierungsstudie waren sechs gesunde Probanden (fünf Männer und eine Frau, im Alter von 25–45 Jahren; Mittelwert:  $33 \pm 8.5$  Jahre) beteiligt, welche sich drei aufeinanderfolgenden MR Untersuchungen unterzogen, jeweils am rechten Kniegelenk. Alle Messungen wurden bei vollständiger Repositionierung am selben Tag durchgeführt. Die MR Daten wurden an einem klinischen 3 T System (Magnetom Trio, Siemens AG) akquiriert, mit einer 8-Kanal Tx/Rx Kniespule in Rückenlage, Füße voraus. Volumetrische, sagittale Bilder wurden durch Verwendung einer 3D fettselektiven gespoilten multi Gradientenecho Sequenz (3D fs multi-GRE) gewonnen. Der spektrale Anregungszug war aus fünf binominalen Pulsen zusammengesetzt. Die Messparameter lauteten wie folgt: Kippwinkel =  $20^\circ$ , Bandbreite = 350 Hz/Pixel, Matrix =  $256^2$ , Schichtdicke = 1 mm und ein quadratisches FOV von 150 mm. Fünf unterschiedliche  $T_2^*$ -Gewichtungen wurden in einem Echoabstand von 5.22 ms angewendet, be-

ginnend mit dem ersten Echo bei einer Echozeit von  $T_E = 5.57$  ms und einer Repetitionszeit  $T_R = 35$  ms. Die Messzeit wurde durch den Einsatz der parallelen Bildgebungstechnik *GRAPPA* mit einem Beschleunigungsfaktor von  $R = 2$  reduziert. Die Kniegelenke wurden durch den Einschub von zwei keilförmigen Pölstern zwischen dem Knie und dem Spulengehäuse immobilisiert. Um eine reproduzierbare Positionierung zwischen den Experimenten sicherzustellen, diente das Zentrum der Spule als Referenz.

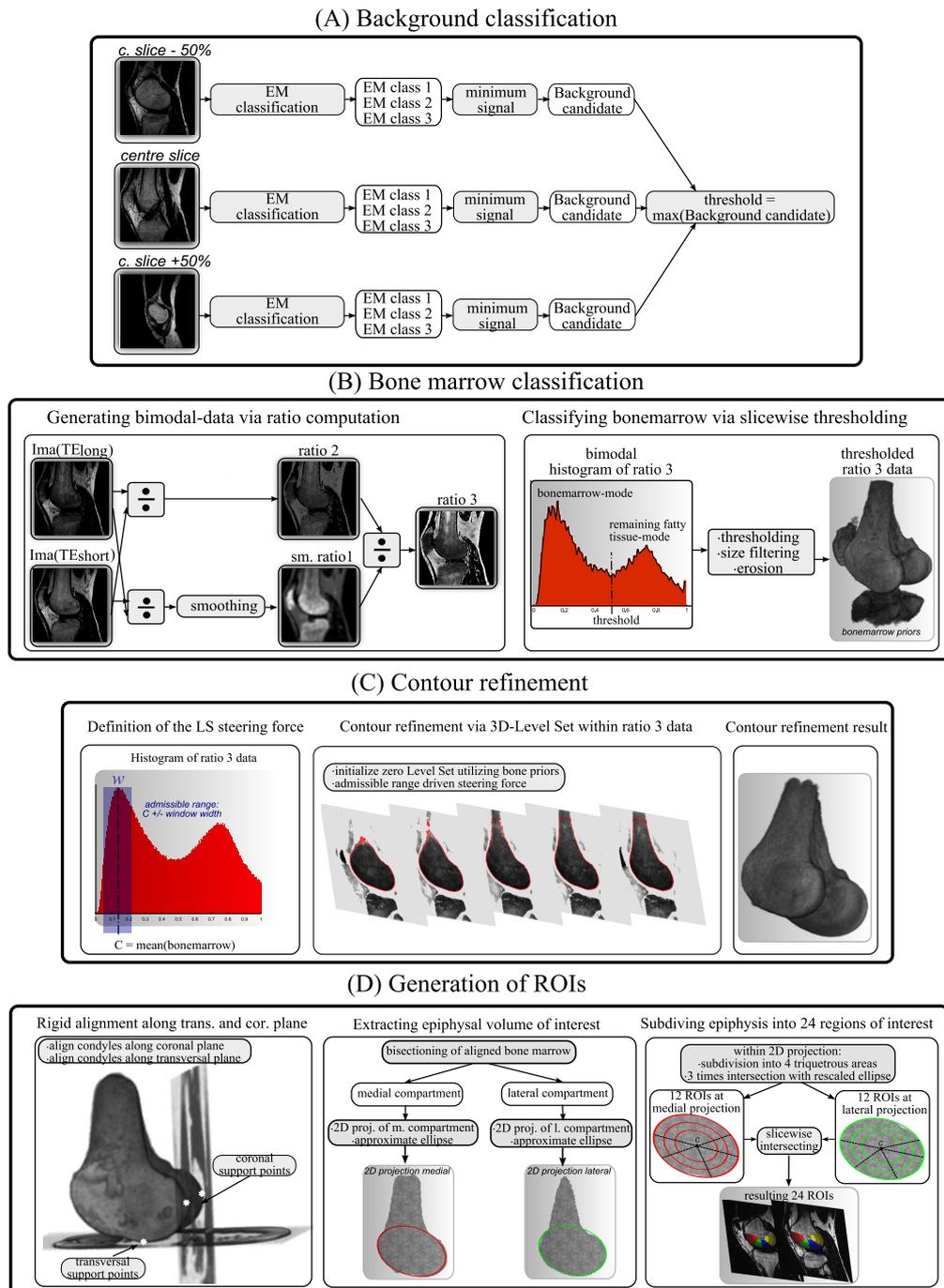
Die gemessenen Daten wurden auf einen Personal Computer übertragen, auf dem das entwickelte Bildverarbeitungssystem, implementiert in MATLAB (The MathWorks, Inc.), die automatisierten Analysen durchführte.

### 7.2.2 Bildverarbeitung

Die automatisierte Generierung der Untersuchungsregionen erfordert eine genaue Extrahierung der femoralen Epiphyse, was durch eine Level Set Segmentierung erreicht werden konnte. Der Segmentierungsvorgang wurde dabei durch Knochenmark-Vorlagen initialisiert, welche zuvor durch Schwellwertoperationen gewonnen wurden. Nachfolgend werden die einzelnen Schritte der Bildverarbeitung abgehandelt. Eine detaillierte Abbildung jener ist in 7.1 gezeigt.

### 7.2.3 Klassifizierung des Hintergrundes

Das Intensitätshistogramm einer 2D Schicht der volumetrischen fett-selektiven Bilder des Kniegelenks kann als Zusammensetzung dreier verschiedener Kompartimente betrachtet werden. Eines wird durch Voxel geringer Signalintensität (Hintergrund und hauptsächlich Wasser) gebildet. Knochenmark und weitere fetthaltige Gewebe (Fettkörper, subkutanes Fett) sind über den moderaten bis hohen Intensitätsbereich verteilt und bilden die restlichen beiden Klassen. Ausgehend von dieser bekannten Zusammensetzung wurden alle Voxel innerhalb drei bestimmter Schichten der Bilddaten zum Zeitpunkt des ersten Echos mittels eines Estimation-Maximization Algorithmus (EM Algorithmus) [55] diesen drei möglichen Gruppen zugewiesen. Als Ergebnis wurden in jeder der drei Schichten drei unterschiedliche Klassen gewonnen. Der angewendete EM Algorithmus nimmt dabei an, dass die Bildpunkte einem Gauß'schen



**Abbildung 7.1:** (A) Bestimmung der *Background*-Klasse mittels EM Klassifizierung von Voxel innerhalb dreier spezifischer Schichten. (B) Klassifizierung des Knochenmarks in zwei Schritten; Verhältnisbildung generiert volumetrische *ratio3* Daten, gefolgt von schichtweiser Segmentierung mittels Schwellwertverfahren. (C) Kontur-Verfeinerung mittels 3D Level Set Algorithmus; steuernde Kräfte werden aus dem zulässigen Bereich der *ratio3* Daten gewonnen. (D) Standardisierte Erzeugung der ROIs innerhalb der lateralen und medialen Kondylen.

Mischverteilungsmodell (*Gaussian mixture model* GMM) folgen, weiters wurden die möglichen Klassen vordefiniert. Anschließend wurde in jede der drei Schichten ein *Background*-Satz, als jene Klasse, welche die kleinste mittlere Signalintensität besitzt, identifiziert. Der maximale Grauwerte der so erzeugten *Background* Klassen diente als geeigneter Schwellwert, um abschließend jene Voxel auszuschließen, welche kein Fett beinhalteten.

#### 7.2.4 Klassifizierung des Knochenmarks

Als Konsequenz des inhärenten  $T_2^*$  Unterschiedes zwischen den beiden zu trennenden Geweben erfolgte die Segmentierung des Knochenmarks durch Ausnutzung dessen schnelleren Signalzerfalls. Dieser  $T_2^*$  spezifische Effekt konnte dadurch verstärkt werden, indem aus den gemessenen Daten bei  $TE_{short} = 5.57$  ms und  $TE_{long} = 16.01$  ms zwei volumetrische Verhältnis-Datensätze berechnet wurden:

$$ratio1 = \frac{image(TE_{short})}{image(TE_{long})}, \quad ratio2 = \frac{image(TE_{long})}{image(TE_{short})}. \quad (7.1)$$

Die Werte der Voxel in *ratio1*, welche das Knochenmark, umgeben von Trabekeln, beinhalten, wiesen höhere Werte auf als jene, welche vom restlichen Fettgewebe belegt waren. In *ratio2* verhielten sich diese Voxel umgekehrt, folglich hatte Knochenmark geringere Verhältniswerte. Zusätzlich wurde auf *ratio1* eine räumliche Glättung angewendet, um die lokal variierende trabekuläre Knochendichte zu berücksichtigen, was innerhalb des Knochens zu homogenen Verhältniswerten führte. An diesem Punkt resultierte eine Division von *ratio2* durch die geglättete Version von *ratio1* in einen neuen volumetrischen Datensatz *ratio3*, dessen Schichten eine bimodale Verteilung aufwiesen. Der untere Modus beinhaltete hauptsächlich Knochenmark, während der obere Modus sich aus dem übrigen Fettgewebe zusammensetzte. Das Ergebnis der Berechnung dieser Verhältnisse war eine wesentliche Verstärkung der zwei-Kompartimenten Erscheinung der zu trennenden Gewebe. Weiters konnte der Einfluß der räumlich variierenden Empfängercharakteristik dadurch vollständig eliminiert werden.

Die Ausbildung einer bimodalen Verteilung durch die Berechnung von Verhältnisdaten ermöglichte eine zuverlässige Klassifizierung des Knochenmarks.

Für die Klassifizierung mußten die *ratio3* Daten noch zuvor mittels linearer Skalierung normiert werden, um den Datenbereich  $[0,1]$  abzudecken. Eine schrittweise Binarisierung der volumetrischen *ratio3* Daten wurde durch den Otsu Algorithmus [220] erreicht. Anschließend wurde ein Größenfilter auf die Knochenmark-Maske angewendet, um die drei größten zusammenhängenden Regionen zu erhalten, und um falschklassifizierte Voxel, infolge überlappender Teile des Histogramms, zu entfernen. Eine morphologische Erosions-Operation schloss diesen Verarbeitungsteil ab, und lieferte somit die, für die Initialisierung der Kontur-Verfeinerung, gewünschten Vorlagen des Knochenmarks.

### 7.2.5 Verfeinerung der Kontur

Imperfekte selektive Anregung und ähnliches Relaxationsverhalten der zu trennenden Gewebe kann bei der Durchführung des Schwellwertverfahrens zu Artefakten führen. Angrenzendes Fettgewebe in Verbindung mit teilweise angeregtem Knorpelgewebe könnte dabei inkorrekt als Knochenmark klassifiziert werden, und den Prozess der ROI Generierung verschlechtern.

Folglich wurde ein Level Set Formalismus angewendet, in welchem wie von Malladi et al. [186] vorgeschlagen, eine hemmende Kraft  $k_I$  durch den Bildgradienten kontrolliert wird. In der Praxis könnte bei Einsatz des originalen Formalismus die Zero-Level Kontur eventuell über die Objektgrenzen auslaufen, weshalb für eine exakte Segmentierung des Knochenmarks die lenkende Kraft geeignet adaptiert wurde [309]. Aus diesem Grund wurde der Einfluß der hemmenden Funktion  $k_I$  auf einen bestimmten Wertebereich der *ratio3* Daten bezogen. Entsprechende untere und obere Grenzen eines solchen zulässigen Bereichs, gemäß  $C \pm$  Fensterbreite  $w$ , konnten aus dem Mittelwert  $C$  der *ratio3* Daten, innerhalb der initialen segmentierten Knochen, definiert werden. Dabei kommt es bei Voxeln mit *ratio3* Werten, welche außerhalb des festgelegten Bereiches liegen, dazu, dass sich die Front mit verlangsamter Geschwindigkeit fortbewegt. Diese Modifikationen an  $k_I$  wurden wie folgt implementiert:

$$k_I(\vec{x}) = \begin{cases} 0 & \text{falls } \vec{x} \in \text{Background class} \\ \frac{1}{1+\Gamma(\vec{x})} & \text{falls } \vec{x} \notin \text{Background class} \end{cases} \quad (7.2)$$

Die Entwicklung des Zero-Level Sets wird somit durch Voxel, welche der *Background*-Klasse angehören, gestoppt. Bei Situationen, in denen das Voxel kein

Mitglied ist, wird  $k_I$  allein durch  $\Gamma(\vec{x})$  bestimmt. Ermittelt wurde  $\Gamma(\vec{x})$  dabei entsprechend:

$$\Gamma(\vec{x}) = \begin{cases} 0 & \text{für } |\gamma(\vec{x}) - C| < w \\ \rho |\gamma(\vec{x}) - C| & \text{für } |\gamma(\vec{x}) - C| \geq w \end{cases} \quad (7.3)$$

wobei  $C$  der Mittelwert der *ratio3* Daten innerhalb der initialen Knochen,  $w$  die Fensterbreite in Prozent von  $C$ , und  $\gamma(\vec{x})$  den *ratio3* Wert an der Voxelposition  $(\vec{x})$  darstellt [240]. Der Einfluß von  $\Gamma$  wurde durch den Gewichtungsfaktor  $\rho$  kontrolliert. Entsprechend dem Ansatz von Sethian [256] kann die Level Set Gleichung [186], inklusive des modifizierten Stop-Terms (7.2) geschrieben werden als:

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = \epsilon k_I(\vec{x}) |\nabla \phi| \operatorname{div} \left( \frac{\nabla \phi}{|\nabla \phi|} \right) + F_A k_I(\vec{x}) |\nabla \phi| \quad (7.4)$$

wobei der Gewichtungsfaktor  $\epsilon$  die krümmungsbasierte Kraft (*remainder force*) kontrolliert. Nach der Initialisierung der Segmentierung durch die Knochenmark-Vorlagen ermöglicht der Advektionsterm  $F_A$  die Expansion der Oberfläche in Richtung normal zur Kontur. Die *remainder force*, erste Ausdruck auf der rechten Seite von Gleichung (7.4), agiert als ein Gegenstück zum Advektionsfluss, und bewirkt eine Regularisierung der Kontur. Dadurch ist bei Pixel, deren *ratio3* Werte außerhalb des zulässigen Bereichs liegen, der Ausfluss der Kontur durch dieses bestrafende Verhalten des krümmungsbasierenden Ausdruckes unterbunden.

Dieser 3D Level Set Algorithmus wurde unter Verwendung einer *sparse field technique* [296], einem konstanten Advektionsterm  $F_A$  [186] und einem 3D Upwind Schema zur Berechnung von  $F_A |\nabla \phi|$  implementiert [257, 270]. Gleichung (7.4) wurde mittels einer vorwärts Euler-Methode entwickelt, deren zeitliche Schrittweite durch das Courant-Friedrichs-Lewy Kriterium [51] begrenzt wurde. Eine Begrenzung der maximalen Anzahl von Iterationen gewährleistete die Konvergenz der Konturentwicklung.

### 7.2.6 Generierung der ROIs

Im distalen Femur variieren lokal die trabekuläre Dichte, die Orientierung der Trabekel und deren mechanische Eigenschaften [42, 126]. Um die Empfindlichkeit bei der Detektion feiner Änderungen der trabekulären Architektur zu

erhöhen, wurde die femorale Epiphyse in medialen und lateralen Kondylus getrennt. Diese Kondylen wurden anschließend in ROIs von ähnlicher Knochenichte und ähnlicher Geometrie der Trabekel unterteilt.

Zu Beginn wurden die segmentierten Knochen einer rigiden Rotation unterzogen. Die äußersten inferior und posterior Oberflächen beider Kondylen wurden entlang eines orthogonalen Koordinatensystems, welches durch eine transversale und koronale Ebene gebildet wurde, ausgerichtet. Anschließend erfolgte durch Halbierung der ausgerichteten Knochen eine erste Gruppierung in einen medialen und lateralen Kondylus. Abbildung 7.1 D zeigt, zusammen mit dem entsprechenden Koordinatensystem, ein Beispiel eines ausgerichteten Knochens. Die resultierenden medialen und lateralen Hälften wurden auf eine sagittale 2D Ebene projiziert, in welcher nun die spezifischen ROIs erstellt wurden. Zur Konstruktion von vier dreieckförmigen Gebieten wurde eine Ellipse an die Kontur der projizierten Kondylen angenähert. Die epiphysale Region wurde, unter Ausnützung des Zentrums der Ellipse als gemeinsamen Vertex, in vier Sektionen unterteilt. Eine weitere Unterteilung der Sektionen in drei Untergebiete entstand durch Überschneiden mit skalierten Ellipsen, deren Größfaktor betrug dabei jeweils ein Viertel. Die endgültigen ROIs wurden durch schichtweises Überschneiden der 12 Regionen mit den medialen und lateralen Knocheanteilen erzeugt.

### 7.2.7 $T_2^*$ quantitative Magnetresonanzbildgebung

In jeder Schicht wurde die mittlere Signalintensität der automatisiert generierten ROIs zu den fünf verschiedenen Echozeiten ausgewertet, um mittels einer Approximation (nicht-lineare Methode der kleinsten Quadrate *non-linear least squares*), an eine drei Parameter Fit-Funktion einen  $T_2^*$  Wert zu berechnen:

$$S = A + Be^{-T_E/T_2^*} . \quad (7.5)$$

Die  $T_2^*$  Größen, welche in den lateralen und medialen 12 ROIs den trabekulären Status reflektieren, wurden durch Mittelung der  $T_2^*$  Zeiten einer ROI über alle Schichten abgeleitet. Die Überlegungen zur Wahl des aktuellen drei Parameter Modells sind in Kapitel 6.2.1 erläutert.

## 7.2.8 Statistische Auswertung

### Short Term Variability

Die automatisierte Datenanalyse wurde auf alle sechs Studienteilnehmer angewendet. Am selben Tag wurde jeder Proband dreimal gemessen und angewiesen, nach jeder Messung den Patiententisch zu verlassen. An allen Subjekten wurde der Präzisionsfehler der  $T_2^*$  Quantifizierung einer jeden ROI durch den Variationskoeffizienten  $CV$  ausgedrückt. Der *short term precision error* der Methode und der  $CV$  wurden gemäß dem Ansatz von Glüer et al. [94] bestimmt.

### Interoperator Reliability

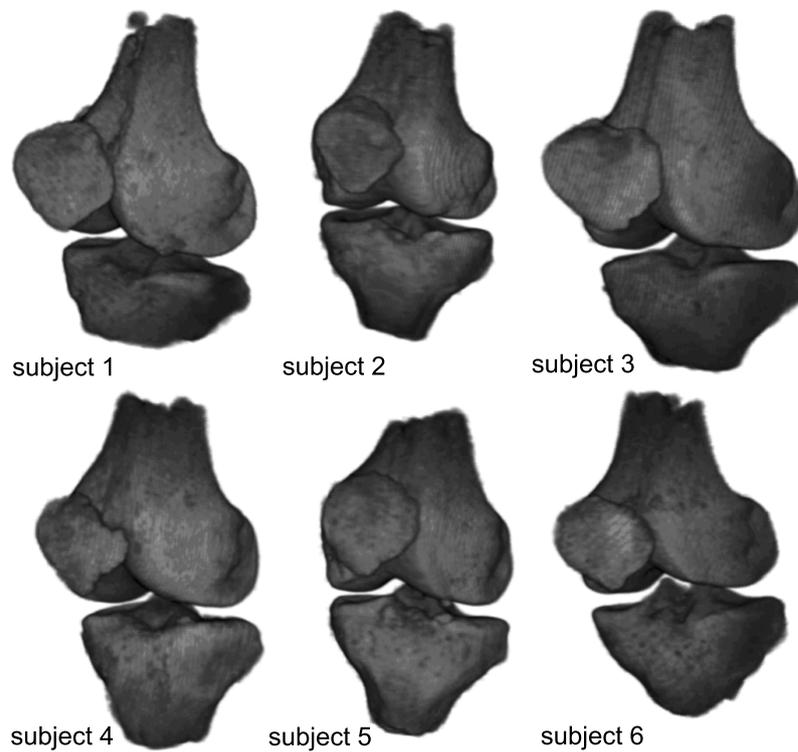
Die manuelle Datenanalyse innerhalb der ROI #11, einer Region ähnlich der lateral/medial femoralen Kondyle (LFC/MFC) wie von Lindsey et al. [168] definiert, wurde durch drei Bediener durchgeführt. Der Reliabilitätskoeffizient  $\rho_{intra}$ , dessen 95 % einseitige untere Schwelle des Konfidenzintervalls und der Schätzer des *standard error of measurement* (SEM) wurden berechnet. Weiters wurde eine Bewertung der minimalen Differenz durchgeführt, welche überschritten werden muss, um ziemlich sicher zu sein, dass eine tatsächliche Änderung erfolgte.

Die statistischen Berechnungen wurden in MATLAB (The MathWorks, Inc.) durchgeführt; die ANOVA Berechnungen erfolgte gemäß Bortz [31]. Das *inter-operator assessment* für feste Effekte wurde ähnlich wie bei Eliasziw et al. [71] bestimmt.

## 7.3 Ergebnisse

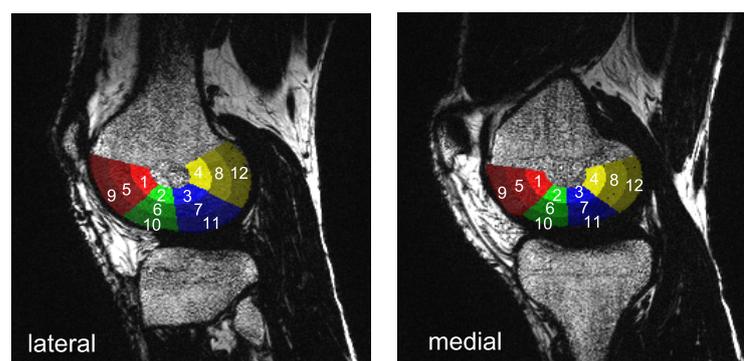
### 7.3.1 Bildverarbeitung

Eine visuelle Rekonstruktion des segmentierten Knochenmarks ist in Abbildung 7.2 gezeigt. Die Einstellungen der Steuerungsgrößen:  $\epsilon = 0.0005$ ,  $\rho = 100$ , eine Fensterbreite von  $w = 0.8$  und ein Skalierungsfaktor der Knochen-Vorlagen von 0.75 führten zu glatten Knochenoberflächen ohne größere Artefakte. Bei der Konturglättung der femoralen Kondylen funktionierte der adaptierte Stop-Term  $k_I$  fehlerfrei. In Abbildung 7.3 sind die standardisiert generierten ROIs



**Abbildung 7.2:** Geglättete 3D Rekonstruktion des Knochenmarks, gewonnen nach automatischer Extraktion des Knochenmarks und anschließender Kontur-Verfeinerung.

sagittalen Bildern des Knochens überlagert. Die dreieckförmigen Gebiete sind in unterschiedlichen Farben gezeigt, deren Intensität innerhalb der Untergebiete variiert.



**Abbildung 7.3:** Repräsentative Bezeichnung der in der Studie durchgehend verwendeten jeweiligen 12 unterschiedlichen Untersuchungsregionen des lateralen und medialen Kompartiments.

#	<i>Subject 1</i>		<i>Subject 2</i>		<i>Subject 3</i>	
	Lateral	Medial	Lateral	Medial	Lateral	Medial
1	11.96 ± 2.15	11.20 ± 2.79	13.21 ± 1.22	12.34 ± 2.04	13.69 ± 1.83	14.73 ± 1.85
2	10.23 ± 2.58	9.77 ± 4.39	11.46 ± 2.03	10.02 ± 3.11	10.58 ± 2.01	11.98 ± 2.39
3	9.23 ± 2.02	10.10 ± 3.27	9.98 ± 2.52	9.76 ± 2.45	9.54 ± 2.94	10.96 ± 2.95
4	10.43 ± 1.92	11.18 ± 2.66	13.26 ± 2.42	11.01 ± 2.43	10.97 ± 2.70	11.54 ± 2.16
5	8.24 ± 1.91	11.28 ± 3.27	9.09 ± 2.33	10.15 ± 3.96	9.01 ± 3.06	11.14 ± 3.32
6	8.22 ± 2.49	10.24 ± 4.32	8.48 ± 2.82	8.92 ± 3.27	7.71 ± 2.70	9.07 ± 3.67
7	10.20 ± 1.46	10.94 ± 2.66	9.47 ± 2.01	9.84 ± 3.15	9.29 ± 2.31	8.70 ± 1.99
8	11.26 ± 2.72	12.10 ± 2.22	11.62 ± 2.46	11.29 ± 2.29	11.70 ± 2.30	11.24 ± 1.80
9	8.43 ± 3.07	7.99 ± 2.75	7.95 ± 2.31	8.68 ± 2.90	6.33 ± 1.57	8.18 ± 3.20
10	8.43 ± 3.07	7.99 ± 2.75	7.95 ± 2.31	8.68 ± 2.90	6.33 ± 1.57	8.18 ± 3.20
11	8.36 ± 1.05	8.15 ± 2.42	7.95 ± 1.71	8.34 ± 3.27	7.20 ± 1.47	7.75 ± 3.15
12	10.57 ± 1.43	9.76 ± 0.80	10.55 ± 1.50	9.19 ± 2.12	8.77 ± 1.28	8.65 ± 2.44

**Tabelle 7.1:** Vergleich der  $T_2^*$  Relaxationszeiten (Mittelwert ± Standardabweichung) innerhalb 12 ROIs in den lateralen und medialen Hälften dreier Probanden zum Referenzmesspunkt;  $T_2^*$  in ms.

### 7.3.2 MR-Relaxometrie

Die mittleren Relaxationszeiten  $T_2^*$  und die Standardabweichungen, berechnet in den automatisch erzeugten ROIs, dreier ausgewählter Probanden zur Grundlinie sind in Tabelle 7.1 gezeigt. Der Vergleich der mittleren  $T_2^*$  innerhalb vier Gruppen, bestehen aus den ROIs # 1, 5, 9, # 2, 6, 10, etc., zeigt eine markante Variation in Richtung der Gelenksfläche. Die kürzesten  $T_2^*$  Werte wurden in den äußersten Regionen gefunden, wo die dichtesten Trabekel vorliegen [181, 223, 272].

### 7.3.3 Short term variability

Die Daten der Reproduzierbarkeitsstudie des strukturellen Maßes  $T_2^*$ , erhalten mittels der vollautomatisierten Auswertung, sind in Tabelle 7.2 aufgelistet. Die Tabelle führt die Minimum und Maximum Werte der individuellen  $CVs$  und den Präzisionsfehler  $CV_{SD}$  innerhalb der generierten ROIs an. Die einzelnen  $CVs$  schwanken zwischen 0.6 und 8.9 % sowie 0.4 und 8.6 % für die mediale und laterale Seite. Der  $CV_{SD}$  der  $T_2^*$  Messung variierte auf der medialen Seite zwischen 2.4 bis 4 % und auf der lateralen Seite zwischen 1.8 bis 4.9 %.

Subject	<i>Lateral</i>				<i>Medial</i>			
	Min (%)	ROI	Max (%)	ROI	Min (%)	ROI	Max (%)	ROI
1	1.01	6	6.79	10	0.69	4	4.20	2
2	1.12	5	6.48	10	0.75	1	5.46	9
3	1.10	8	8.59	9	0.73	3	3.93	5
4	0.58	7	6.42	9	0.55	8	6.00	3
5	0.59	10	3.45	6	1.44	2	8.88	5
6	0.35	4	4.84	2	1.14	3	3.85	5
$CV_{SD}$	1.79	11	4.87	2	2.38	7	4.04	5

**Tabelle 7.2:** Reproduzierbarkeit der effektiven transversalen Relaxationszeit  $T_2^*$ : gezeigt sind für die laterale und mediale Hälfte die einzelnen minimalen - maximalen  $CVs$  der  $T_2^*$  Messung in den entsprechenden ROIs und der  $CV_{SD}$ .

### 7.3.4 Intraoperator reliability

Die Ergebnisse des Assessments der Intraoperator Reliability sind in Tabelle 7.3 und 7.4 zusammengefasst. Die mittleren  $T_2^*$  Werte repräsentieren die mittleren Werte innerhalb ROI #11 entlang der repetitiven Analysen eines jeden Probanden. Durch Vergleich der mittleren  $T_2^*$  Werte von manueller und automatischer Auswertung sind, infolge abweichenden Einzeichnens von ROI #11, Unterschiede beobachtbar. Auf der lateralen Seite schwankt bei den unterschiedlichen Anwendern der SEM zwischen 0.23 und 0.34 ms. Die automatische Analyse resultierte in einen verbesserten SEM von 0.15 ms, dies entspricht einer Abnahme um 35 %. Im medialen Teilstück schwankte für die manuelle Evaluierung der SEM zwischen 0.30 und 0.35 ms, hingegen reduzierte das automatisierte System den SEM um 27 % auf 0.22 ms. Die entwickelte automatische Analyse detektiert lateralen beziehungsweise medialen in ROI #11 selbst kleinste signifikante Änderungen in  $T_2^*$  von 0.43 und 0.61 ms. Im Gegensatz dazu erreicht der beste reproduzierbare Bediener A auf der lateralen Seite 0.60 ms und Bediener B auf der medialen Seite 0.83 ms, dies entspricht einer Abnahme der Empfindlichkeit um 33 und 27 %.

	<i>Operator A</i>		<i>Operator B</i>	
	$T_2^*$ (ms)	<i>CV</i> (%)	$T_2^*$ (ms)	<i>CV</i> (%)
<i>Subject1</i>	8.61 ± 0.48	5.55	7.50 ± 0.30	4.04
<i>Subject2</i>	10.53±0.23	2.16	9.87± 0.19	1.92
<i>Subject3</i>	8.04 ± 0.34	4.27	7.26 ± 0.42	5.77
<i>Subject4</i>	8.73 ± 0.52	5.94	8.19 ± 0.29	3.53
<i>Subject5</i>	9.80 ± 0.17	1.71	9.53 ± 0.31	3.28
<i>Subject6</i>	12.41± 0.22	1.81	12.01± 0.23	1.91
		<i>F</i>		<i>F</i>
<i>SEM</i>	0.35 ms		0.30 ms	
<i>CV<sub>SD</sub></i>	3.64 %		3.30 %	
$\rho_{intra}$	0.99	4.44**	0.87	6.16**
<i>Conf. int.</i>	(0.85,1)		(0.89,1)	
<i>Min. diff.</i>	0.98 ms		0.83 ms	

	<i>Operator C</i>		<i>Automatic</i>	
	$T_2^*$ (ms)	<i>CV</i> (%)	$T_2^*$ (ms)	<i>CV</i> (%)
<i>Subject1</i>	7.68 ± 0.33	4.23	8.15 ± 0.12	1.41
<i>Subject2</i>	9.36 ± 0.13	1.39	8.31 ± 0.26	3.17
<i>Subject3</i>	7.10 ± 0.40	5.62	7.80 ± 0.14	1.80
<i>Subject4</i>	7.43 ± 0.40	5.34	7.71 ± 0.37	4.77
<i>Subject5</i>	8.93 ± 0.22	2.46	8.47 ± 0.17	2.03
<i>Subject6</i>	11.36 ± 0.33	2.91	11.21 ± 0.15	1.36
		<i>F</i>		<i>F</i>
<i>SEM</i>	0.32 ms		0.22 ms	
<i>CV<sub>SD</sub></i>	3.65 %		2.56 %	
$\rho_{intra}$	0.96	5.55*	0.98	11.38**
<i>Conf. int.</i>	(0.88,1)		(0.94,1)	
<i>Min. diff.</i>	0.87 ms		0.61 ms	

**Tabelle 7.3:** Assessment der *intraoperator reliability*, lateral: Dargestellt ist die mittlere  $T_2^*$  der manuellen und automatisierten Analyse innerhalb ROI #11 dreier repetitiver Untersuchungen. Weiters gezeigt, die Reproduzierbarkeit ausgedrückt durch *CV* und *CV<sub>SD</sub>*, der *standard error of measurement* (*SEM*), der Reliabilitätskoeffizient  $\rho_{intra}$ , die 95 % einseitige Grenze des Konfidenzintervalls (*Conf. int.*) und der minimale  $T_2^*$  Unterschied. Der F-Wert unterstützt die Ablehnung der  $H_0$  des Hypothesentest der *intrarater reliability*  $H_0: \rho \leq \rho_0$  versus  $H_1: \rho > \rho_0$ , mit  $\rho_{intra} = 0.9$ ; \*\* $p < 0.001$ , \* $p < 0.005$ .

	<i>Operator A</i>		<i>Operator B</i>	
	$T_2^*$ (ms)	<i>CV</i> (%)	$T_2^*$ (ms)	<i>CV</i> (%)
<i>Subject1</i>	9.57 ± 0.29	3.01	9.17 ± 0.35	3.77
<i>Subject2</i>	8.19 ± 0.41	4.95	8.68 ± 0.32	3.68
<i>Subject3</i>	8.49 ± 0.13	1.53	8.72 ± 0.20	2.32
<i>Subject4</i>	8.29 ± 0.04	0.49	8.31 ± 0.09	1.09
<i>Subject5</i>	8.57 ± 0.06	0.72	8.28 ± 0.04	0.48
<i>Subject6</i>	13.11 ± 0.22	1.65	13.26 ± 0.38	2.83
		<i>F</i>		<i>F</i>
<i>SEM</i>	0.23 ms		0.26 ms	
<i>CV<sub>SD</sub></i>	2.45 %		2.79 %	
$\rho_{intra}$	0.99	7.40**	0.93	5.67**
<i>Conf. int.</i>	(0.96,1)		(0.94,1)	
<i>Min. diff.</i>	0.64 ms		0.73 ms	
	<i>Operator C</i>		<i>Automatic</i>	
	$T_2^*$ (ms)	<i>CV</i> (%)	$T_2^*$ (ms)	<i>CV</i> (%)
<i>Subject1</i>	9.17 ± 0.09	0.96	8.39 ± 0.13	1.59
<i>Subject2</i>	7.51 ± 0.44	5.90	7.85 ± 0.14	1.83
<i>Subject3</i>	7.60 ± 0.09	1.22	7.35 ± 0.18	2.41
<i>Subject4</i>	7.64 ± 0.20	2.58	7.50 ± 0.16	2.10
<i>Subject5</i>	8.33 ± 0.07	0.82	8.50 ± 0.18	2.10
<i>Subject6</i>	13.03 ± 0.67	5.15	12.07 ± 0.13	1.08
		<i>F</i>		<i>F</i>
<i>SEM</i>	0.34 ms		0.15 ms	
<i>CV<sub>SD</sub></i>	3.86 %		1.79 %	
$\rho_{intra}$	0.97	3.32*	0.99	16.35**
<i>Conf. int.</i>	(0.91,1)		(0.98,1)	
<i>Min. diff.</i>	0.95 ms		0.43 ms	

**Tabelle 7.4:** Assessment der *intraoperator reliability*, medial: Dargestellt ist die mittlere  $T_2^*$  der manuellen und automatisierten Analyse innerhalb ROI #11 dreier repetitiver Untersuchungen. Weiters gezeigt, die Reproduzierbarkeit ausgedrückt durch *CV* und *CV<sub>SD</sub>*, der *standard error of measurement* (*SEM*), der Reliabilitätskoeffizient  $\rho_{intra}$ , die 95 % einseitige Grenze des Konfidenzintervalls (*Conf. int.*) und der minimale  $T_2^*$  Unterschied. Der F-Wert unterstützt die Ablehnung der  $H_0$  des Hypothesentest der *intrarater reliability*  $H_0: \rho \leq \rho_0$  versus  $H_1: \rho > \rho_0$ , mit  $\rho_{intra} = 0.9$ ; \*\* $p < 0.001$ , \* $p < 0.005$ .

## 7.4 Diskussion

### 7.4.1 MR Bildgebung

Die spektrale Anregung funktionierte für den Großteil der Messungen einwandfrei. Bei zwei Probanden wurden vereinzelte Regionen des distalen femoralen Knorpels angeregt, was zu einem Signallevel des Knorpels ähnlich des angrenzenden Hoffa'schen Fettkörpers und des Knochenmarks führte.

### 7.4.2 Hintergrund Klassifizierung

Der Schwellwert wurde anhand eines EM Algorithmus bestimmt, und entfernte Hintergrund und wasserhaltige Pixel exakt. Innerhalb dreier sagittaler Schichten unterschiedlicher Schichtpositionen wurden die Pixel durch den EM Algorithmus eingeteilt. Diese Vorgehensweise wurde durch das Resultat des Schwellwertverfahrens als ausreichend befundet. Die ausgewählten Schichten entsprachen der zentralen Schicht und zwei weiteren Schichten, von der Zentrumsschicht um  $\pm 50\%$  der Zentrumsposition versetzt.

Im Falle von teilweise angeregtem Knorpel wurden diese wasserhaltigen Pixel nicht entfernt. An diesen Stellen verhinderte die  $T_2^*$ -basierte Steuerung der Konturverfeinerung einen Ausfluß.

### 7.4.3 Knochenmark Klassifizierung

Der Erfolg der Trennung des Knochenmarks vom restlichen Fettgewebe hängt von den beiden Abtastpunkten  $TE_{short}$  und  $TE_{long}$  ab. Vor der Auswahl dieser beiden Echozeiten sind zwei Fakten zu beachten. Ein Signalunterschied, somit  $T_2^*$  Kontrast zwischen den Geweben muß bereits bei  $TE_{short}$  ausgebildet sein. Weiters sollte bei  $TE_{long}$  dieser Kontrast idealerweise bis zu seinem Maximum angewachsen sein. Bei der Studie wurde der erste Abtastpunkt als das kürzest mögliche  $T_E$  gewählt, eingeschränkt durch die Messparameter. Der zweite Punkt wurde experimentell gefunden, als jener  $TE_{long}$ , welcher zu präzisen Extraktionsergebnissen führte.  $TE_{long}$  wurde anhand den Daten eines Probanden abgeleitet, und anschließend in der gesamten Studie verwendet. Diese Einstellung könnte für einen breiten Bereich von trabekulärer Morphologie geeignet sein. Dazu sind weitere Patientenstudien noch ausständig.

#### 7.4.4 Verfeinerung der Kontur

Entlang der femoralen Metaphyse wurden Regionen, zur Markhöhle gehörend, von der Konturevolution nicht eingeschlossen. Diese Regionen beinhalten hauptsächlich Knochenmark mit einem kargen trabekulären Netzwerk. Dadurch entsprechen die *ratio3* Werte dieser Regionen jenen des restlichen Fettgewebes. Jedoch beeinträchtigte keine dieser Regionen die strukturelle Analyse, da alle ROIs innerhalb der femoralen Epiphyse platziert wurden.

Alternative Ansätze zur Segmentierung von Knochen wurden von [85, 33, 273, 132] vorgeschlagen. Fripp et al. [85] verwendeten *active shape models* (ASM), welche durch die Anwendung einer affinen Registrierung an einen Atlas initialisiert werden. In der aktuellen Arbeit wurde ASM vermieden, da dessen Funktion sehr von der Qualität des Atlas und den gesetzten Formbeschränkungen abhängt. Der Textur-Klassifikator [33] nützt MR Phasenbilder, und resultiert in segmentierte Knochen mit rauen Oberflächen, ähnlich der Qualität des vorangegangenen Schwellwertverfahrens. Eine exakte Knochensegmentierung kann erreicht werden, wenn ein halbautomatischer multispektraler Ansatz, wie jener von Tamez-Pena et al. [273] vorgeschlagen, eingesetzt wird. Huang et al. [132] implementierten einen schnellen automatischen zweistufigen Segmentierungsablauf. Die Position der Knochen wird dabei durch Masken definiert, welche zuvor aus einer *distance-weighted directional gradient* Methode gewonnen wurden. Innerhalb dieser Masken werden die Knochen mittels dem Chan-Vese Modell segmentiert. Ein ausreichender Kontrast zwischen Knochen und Knorpel ist dabei erforderlich, aber schwierig zu erzielen, wenn in fettselektiven GRE Bildern Knorpel teilweise angeregt wird.

#### 7.4.5 Generierung der ROIs

Der Ansatz eines standardisierten Ablaufs zur ROI Generierung beruht vorwiegend auf (a) der bekannten räumlich variierenden Ausrichtung der Trabekel und (b) auf deren Abstandsabhängigkeit [272, 223]. Das Zusammenfassen von spongiösen Knochen ähnlicher Zusammensetzung sollte daher die Empfindlichkeit gegenüber der Detektion von kleinen strukturellen Knochenveränderungen erhöhen. Dieser Ablauf ist der erste Ansatz dieser Art, der versucht, durch Verringerung der Varianz der Morphologie der Trabekel innerhalb des Unter-

suchungsgebietes die Wahrscheinlichkeit zur Erfassung geringer Knochenumbildungen zu verbessern.

Das Ausrichten der segmentierten Knochen ermöglicht eine verlässliche Trennung in einen lateralen und medialen Teil. Zusätzlich wird dadurch der Vergleich von übereinstimmenden Regionen zwischen beiden Seiten erleichtert.

Für den Fall, dass ein Versatz der Probandenpositionen zwischen aufeinanderfolgenden Messungen nicht verhindert werden kann, ist eine Registrierung der Scans vorzunehmen. In der aktuellen Studie ermöglichte die Verwendung der kompakten Kniespule bereits eine reproduzierbare Positionierung der Probanden.

#### 7.4.6 MR $T_2^*$ -Relaxometrie

In der MR Osteodensitometrie manifestieren sich Alterationen der Knochenmasse und morphologische Änderungen der Spongiosa (cancellous bone) als Veränderungen der  $T_2^*$  [103, 173]. Wie aus Tabelle 7.1 ersichtlich, kann die beobachtbare Zunahme der mittleren  $T_2^*$  mit zunehmendem Abstand von der Gelenkslinie durch die Abhängigkeit der Trabekelstruktur vom Abstand der Gelenksfläche erklärt werden. Anhand radiographischen Modalitäten konnten Takechi [272] und Patel et al. [223] in gelenksnahen Regionen, innerhalb der ersten 5–10 mm, Änderungen in Dichte, Konnektivität und Dicke der Trabekel beobachteten. Zusammenfassend, in dieser Zone nimmt mit zunehmendem Abstand die trabekuläre Dichte ab, in Übereinstimmung mit unserer Erkenntnis einer räumlich variierenden  $T_2^*$ .

Ein noch exakteres Zusammenlegen von Schichten ähnlicher Regionen in ROIs kann dann erreicht werden, wenn präzise Daten bezüglich der internen räumlichen Architektur des spongiösen Knochens verfügbar werden. Dies würde dann die Standardabweichung der  $T_2^*$  Werte der ROIs verringern, und dadurch die Sensitivität gegenüber strukturellen Änderungen des spongiösen Knochens verbessern.

#### 7.4.7 Short term precision

Der Suszeptibilitätseffekt und die Quellen der magnetischen Feldstörungen hängen beide von der Orientierung der trabekulären Vorzugsrichtung zum

statischen Magnetfeld ab [255, 305]. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Variationen der einzelnen *CVs* durch Veränderungen während der Repositionierung verursacht wurden. Werden repetitive Studien am appendikulären Skelett durchgeführt, so können solche Variationen durch die Verwendung von konventionellen Extremitätenspulen minimiert werden. Solche Spulen lassen sich am Patiententisch fixieren, wodurch sich Schwankungen bei der Repositionierung des Patienten auf ein Minimum reduzieren lassen.

#### 7.4.8 Intraoperator reliability

Das Assessment der *intraoperator reliability* wurde in ROI #11 vollzogen, da neuerlich Knochenanalysen mittels MRT in ähnlichen Regionen durchgeführt [27, 168] werden. Wie in den Tabellen 7.3 und 7.4 gezeigt, favorisiert die Evaluierung eindeutig die automatisierte Analyse. Neben der Minimierung von systematischen Fehlern infolge einer manuellen Auswahl der ROIs, konnte eine signifikante Abnahme der SEM gezeigt werden. Weiters verbesserte sich die Sensitivität gegenüber der Detektion von  $T_2^*$  Änderungen um 33 und 27 %.

Die aktuelle Validierungsstudie unterliegt auch einigen Einschränkungen. Erstens limitiert die Größe der Stichprobe von sechs Teilnehmern die statistische Power der resultierenden Schätzer der Reliabilität. Zweitens wurden nur gesunde Probanden untersucht. Da die Schätzer auf der Variabilität der Messungen der Studienteilnehmer beruhen, können diese nur innerhalb anderer Populationen, welche ähnliche Merkmale aufweisen, interpretiert werden [71].

#### 7.4.9 Image parameter setting

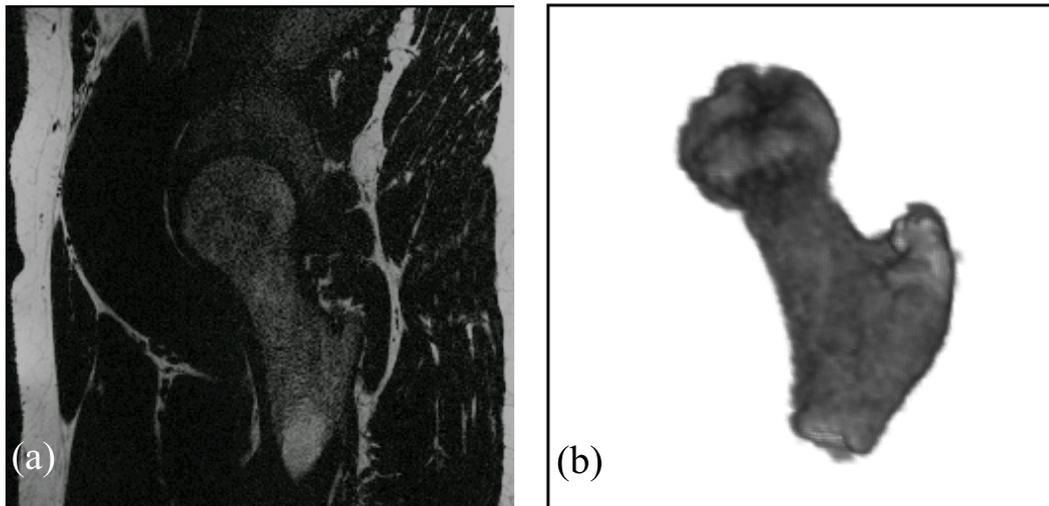
Derzeit besteht der Bedieneraufwand darin, die notwendigen Parameter der Bildverarbeitung lediglich zum Zeitpunkt der Referenzmessung einzustellen. Der Glättungskern ist an die räumliche Auflösung anzupassen. Die Fensterbreite  $w$  ist an die zu erwartende trabekuläre Dichte zu adaptieren. Die Anzahl der maximalen Iterationen ist entsprechend der Größe der Knochenvorlagen zu setzen und kann aus der Segmentierung zum Referenzzeitpunkt experimentell gefunden werden. Weiters sind die Parameter  $\rho$  und  $\epsilon$ , welche für die Steuerung der Konturevolution maßgebend sind, entsprechend zu wählen.

## 7.5 Konklusion

Die vorliegende Arbeit präsentiert ein Bildverarbeitungs-Tool zur strukturellen Analyse von trabekulären Knochenmark, anwendbar auf quantitative MRT der artikulären Gelenke. Die Software inkludiert eine automatische Segmentierung des Knochenmarks und die automatische Bestimmung der effektiven transversalen Relaxationszeit  $T_2^*$  in bestimmten ROIs des spongiösen Knochens. Erstmals wurde eine strukturelle Analyse des trabekulären Knochens vollautomatisch in vordefinierten ROIs durchgeführt, wobei die Regionen nach einem standardisierten Ablauf generiert und mit Bezug zur spongiösen Architektur des Knochens unterteilt wurden.

Eine Validierungsstudie mit sechs gesunden Beteiligten berichtet von Reproduzierbarkeitsergebnissen ähnlich zu manuell bedienten Analysesystemen [27, 101, 82]. In der *intraoperator* Reliabilitätsstudie zeigte die automatische Analyse verglichen zu den Bedienern eine signifikante Verbesserung des SEM und eine Zunahme der Empfindlichkeit. Für kleinste Veränderungen des Gewebes innerhalb klinisch relevanter Zeitspannen ist dies ein entscheidender Aspekt.

Der vorgestellte Ansatz zur Segmentierung basiert auf dem allgemeinen Konzept der Durchführung einer Preklassifizierung durch gewebe selektive Bildgebung und dem Einsatz von a priori Wissen zur Unterstützung einer exakten Klassifizierung. Beim Einsatz der MRT zur Untersuchung der trabekulären Knochenstruktur wurde dieses Konzept mittels fettselektiver Anregung implementiert. Weiters wurde der a priori bekannte unterschiedliche inhärente MR Signalzerfall durch die Berechnung von Verhältnissen verstärkt, wodurch die Performance der Segmentierung verbessert werden konnte. In einer initialen Studie wurde der entwickelte Ablauf zusätzlich an einem fettselektiven 3D MRT Datensatz des Hüftgelenks angewendet. Das resultierende, automatisch segmentierte Knochenmark ist in Abbildung 7.4 gezeigt. Bei Betrachtung des Ergebnisses in Abbildung 7.4 zeigt sich, dass, obwohl die verwendete  $T_E$ -Einstellung nicht optimal gewählt wurde, die vorgeschlagene Methode robust und erfolgreich eingesetzt werden konnte. Dieses initiale Experiment reflektiert die allgemeine Anwendbarkeit des entwickelten Ablaufes zur Klassifizierung spongiöser Knochen innerhalb synovialer Gelenke. Die bestehende Einschrän-



**Abbildung 7.4:** Ersten Resultate (b) nach Anwendung der entwickelten Verarbeitungsschritte auf 3D MRT Daten des Hüftgelenks. (a) Die Messparameter wurden folgend gesetzt:  $TE_{short} = 4.84$  ms und  $TE_{long} = 15$  ms,  $T_R = 30$  ms, Kippwinkel von  $20^\circ$  und  $0.7 \times 0.7 \times 2$  mm<sup>3</sup> Auflösung.

kung ist mehr oder weniger eine Beschränkung auf die MRT, da es die einzige Modalität ist, welche ohne den Einsatz von Kontrastmitteln unterschiedliche Kontrastgewichtungen generiert.

Basierend auf den vielversprechenden Ergebnissen zielt zukünftige Forschung auf die Anwendung des Auswerteprogrammes zur Analyse der spongiösen Architektur des Femurkopfes ab. Für diesen Zweck ist die Generierung der ROIs entsprechend der Anatomie anzupassen. Die Verwendung einer DIXON Separationstechnik [59, 234] anstelle einer fettselektiven Anregung ist ebenfalls eine mögliche zukünftige Entwicklung. Dadurch könnten die segmentierten Knochen, gewonnen aus Fettbildern, die Charakterisierung des Knorpels innerhalb der Wasserbilder unterstützen. Eine solche vollautomatisierte Auswertung würde die gesamte Analyse erleichtern und bei degenerativen Gelenkserkrankungen die routinemäßige Überwachung des gesamten artikulären Gelenkes durch den Einsatz der MRT fördern.



## Kapitel 8

# Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Die durchgeführten Experimente und theoretischen Simulationen in der vorliegenden Arbeit beleuchten wesentliche methodologische Aspekte der quantitativen Magnetresonanzbildgebung von muskuloskeletalen Geweben. Die MRT ist ein vielseitig einsetzbares quantitatives Werkzeug zur Diagnose und zur Statusbeurteilung typischer Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates.

An zwei unterschiedlichen Grundfeldstärken wurden für eine Gradientenecho- sowie Spinecho-basierte Technik, hinsichtlich der erzielbaren Kontrasteffektivität, die optimalen Geräteparameter abgeleitet. Speziell für die quantitative Auswertung morphologischer Aufnahmen stand dabei die Verbesserung einer sicheren Trennung angrenzender Gewebe im Vordergrund. Für die longitudinale Beurteilung von Knorpelgewebe ist die Tatsache entscheidend, dass die Paarung Knorpel- und umliegendes Muskelgewebe, infolge des relativ ähnlichen Relaxationsverhaltens, die größten Anforderungen an eine automatische Charakterisierung stellt. Ein Ergebnis, welches sich auch bereits aus den ermittelten Relaxationszeiten der quantitativen Bildgebung folgern lässt.

Die Eignung des nicht-linearen Rekonstruktionsverfahrens *IRGN* zur quantitativen Bestimmung der transversalen Relaxationszeit  $T_2$  konnte erfolgreich gezeigt werden. Aus der Evaluierung der Rekonstruktionsmethode an beschleunigten Daten des Kniegelenks wurde festgestellt, dass bei nur halber Messzeit ( $R = 2$ ) die damit abgeleiteten Relaxationsgrößen mit jenen der *2D-MESE* Referenzsequenz äquivalent sind. Das Fehlen von objektiven Ansätzen zur Er-

mittlung der optimalen Regularisierungsparameter  $q$  und  $l$  und der Anzahl der erforderlichen Gauß-Newton Iterationen sind Themen, an denen vor der Einführung der nicht-linearen Rekonstruktionsmethoden in die klinische, quantitative MRT noch gearbeitet werden muss. Auch das nur empirisch bekannte Rauschverhalten der hier untersuchten Rekonstruktionsmethode, welches in der qMRT speziell in Situationen von geringem Signal-Rausch-Verhältnis mehr an Bedeutung gewinnt, ist Thema aktueller Forschung. In Anbetracht der drastischen Reduktion der Messzeit sowie deren breites Anwendungsgebiet sind aber bereits jetzt schon nicht-lineare Techniken als gleichwertige Alternativen zu den konventionellen parallelen Rekonstruktionsmethoden wie beispielsweise *GRAPPA* oder *SENSE* anzusehen.

Zum Besseren Verständnis der Zusammenhänge zwischen Veränderungen des trabekulären Netzwerkes und dem daraus resultierenden quantitativen Maß der Homogenität des Magnetfeldes wurden an vereinfachten Knochenmodellen Simulationen zur Berechnung des Suszeptibilitätseffektes durchgeführt. Erstmals wurden die zwei- und dreidimensionalen Modelle aus Rotationsellipsoiden aufgebaut. Auch konnten für die Rotationskörper neue analytische Lösungen der Potentialgleichung aufgestellt werden, wodurch jegliche Koordinatentransformation der analytischen Lösungen zwischen dem kartesischen und den rotationselliptischen Koordinatensystemen wegfiel. Die Untersuchungen an vereinfachten Nachbildungen der trabekulären Mikroarchitektur des distalen Femurs stellten eine hohe Empfindlichkeit der quantitativen MRT gegenüber geringen Änderungen der Knochenmasse fest. Besonders das empfindliche Ansprechen auf eine vollständige Unterbrechung von Knochenbälkchen, welche in der Umgebung der Bruchstelle lokal zu mikroskopisch inhomogenen Magnetfeldverteilungen führt, belegt das Potential der quantitativen MRT auf dem Anwendungsgebiet der MR Osteodensitometrie. Die Winkelabhängigkeit, sowie der nicht-lineare Zusammenhang zwischen Änderungen histomorphometrischer Parameter des spongiösen Knochens und dem induzierten Suszeptibilitätseffekt, sind jedoch bei der Interpretation mit Sorgfalt zu berücksichtigen. Aus den theoretischen Untersuchungen zeigte sich weiters, dass im Zuge der Approximationsprozedur eine, entsprechend dem herrschenden Signalverhalten geeignete, Approximationsfunktion zu wählen ist. Die Wahl dieser Signalfunktion scheint, wie in unterschiedliche Studien belegt, jedoch beim praktischen

---

Einsatz nur eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Vor dem Hintergrund des klinischen Einsatzes der quantitativen MRT zur MR Osteodensitometrie konnte mit dem Ziel einer Erhöhung der Empfindlichkeit gegenüber der Detektion geringer Änderungen des spongiösen Knochens, sowie einer Verbesserung der Praktikabilität der Auswertung, ein entsprechendes Auswerteprogramm erfolgreich entwickelt werden. Erstmals erfolgt die Auswertung basierend auf dem Relaxationsparameter  $T_2^*$  vollständig automatisch. Weiters werden, je nach bekannter Morphologie der trabekulären Struktur des distalen Femurs, Untersuchungsgebiete mit ähnlichen trabekulären Eigenschaften standardisiert erstellt, und getrennt voneinander analysiert. Durch diese Art der Homogenisierung, bezogen auf die zu untersuchende Größe  $T_2^*$ , konnte eine weitere Reduzierung der Messungenauigkeit erreicht werden. Die Möglichkeit der Modifikation des Signalmodells und auch des Prozesses der Generierung der Untersuchungsregionen erhöht zusätzlich die Flexibilität des entwickelten Programms. Der Einsatz beschränkt sich somit nicht nur auf das Kniegelenk, beispielsweise konnte das entwickelte Tool erfolgreich auf das proximale Ende des Femurs am Hüftgelenk angewendet werden. Zum derzeitigen Entwicklungsstand ist die Anwendung auf fettselektive Gradientenecho Techniken beschränkt. Für die zukünftige Weiterentwicklung sind Ansätze geplant, welche auf alternative Anregungstechniken zurückgreifen, wodurch auch Daten der ansonsten unterdrückten wasserhaltigen Gewebe für mögliche quantitative Analysen zur Verfügung stehen würden. Speziell bei der quantitativen Magnetresonanztomographie degenerativer Gelenkserkrankungen ist zu erwarten, dass aus der Möglichkeit einer gleichzeitigen Beurteilung des Knorpelgewebes sowie des darüberliegenden subchondralen Knochens, in Zukunft zusätzliche Diagnoseoptionen gewonnen werden können.

Die erfolgreiche klinische Anwendung der quantitativen Bestimmung endogener Biomarker bedarf eines fundierten Wissens der signalbeeinflussenden Prozesse des zu untersuchenden biologischen Systems als auch der angewendeten Messmethodik und Datenanalyse. Einen Beitrag zum besseren Verständnis methodologischer Aspekte der quantitativen Bildgebung leisten die in der vorliegenden Arbeit präsentierten Ergebnisse aus Computersimulationen und praktischen in vivo Experimenten. Das im Zuge der Arbeit entwickelte automatisierte Auswerteverfahren zur longitudinalen Beurteilung degenerativer

Knochenerkrankungen stellt für die MR-Osteodensitometrie eine wertvolle Bereicherung dar, und kann wesentlich zur Etablierung der quantitativen Bildgebung im klinischen Einsatz beitragen.

## Anhang A

# Magnetisches Potential und Feld eines abgeplatteten Rotationsellipsoiden in einem homogenen magnetischen Feld

### A.1 Das primäre Feld

Ein abgeplattetes Ellipsoid (Halbachsen  $a, a, c$ ;  $c < a$ ) mit der magnetischen Permeabilität  $\mu_2 = \mu_0(1 + \chi_2)$  befindet sich in einem Medium mit der magnetischen Permeabilität  $\mu_1 = \mu_0(1 + \chi_1)$ . Es existiert ein primäres statisches Magnetfeld

$$\mathbf{H} = (H_{0x}, H_{0y}, H_{0z}) \quad (\text{A.1})$$

$$= H_0(\sin \alpha \cos \beta, \cos \alpha \cos \beta, \cos \alpha) \quad (\text{A.2})$$

mit dem entsprechendem Potential

$$\Phi_0(x, y, z) = - (H_{0x} x + H_{0y} y + H_{0z} z). \quad (\text{A.3})$$

#### A.1.1 Das Reaktionsfeld in abgeplatteten Ellipsoidkoordinaten

Das Ellipsoid induziert ein Reaktionsfeld repräsentiert im Außenbereich durch  $\Phi_{r1}(x, y, z)$ , und im Inneren durch  $\Phi_{r2}(x, y, z)$ . Dieses Problem wurde in Referenz [155] für ein Ellipsoid, dessen Symmetrieachse sich mit der z-Achse deckt,

in abgeplatteten Ellipsoidkoordinaten gelöst

$$x = e_o \cosh \eta \sin \theta \cos \psi, \quad (\text{A.4})$$

$$y = e_o \cosh \eta \sin \theta \sin \psi, \quad (\text{A.5})$$

$$z = e_o \sinh \eta \cos \theta; \quad (\text{A.6})$$

$$e_o = \sqrt{a_o^2 - c_o^2}. \quad (\text{A.7})$$

$\Phi_0, \Phi_1 = \Phi_0 + \Phi_{r1}, \Phi_2 = \Phi_0 + \Phi_{r2}$  sind die Lösungen der Potentialgleichung in abgeplatteten Ellipsoidkoordinaten. Diese partielle Differentialgleichung kann durch Separation der Variablen gelöst werden. Die partikulären Lösungen der separierten Gleichungen, welche sich für das zu behandelnde Problem eignen, sind Legendre Polynome oder Funktionen in  $i \sinh \eta$ , Legendre Polynome in  $\cos \theta$ , trigonometrische Funktionen in  $\Psi$ .

Die Grenzfläche, welche die beiden Gebiete (Innen- Außenraum) trennt, ist das Ellipsoid:

$$\frac{x^2}{a_o^2} + \frac{y^2}{a_o^2} + \frac{z^2}{c_o^2} = 1 \Leftrightarrow \eta = \eta_o = \text{Artanh}(c_o/a_o). \quad (\text{A.8})$$

Die Potentiale müssen somit entlang der Grenzfläche kontinuierlich sein:

$$\eta = \eta_o : \Phi_1 = \Phi_2; \quad (\text{A.9})$$

und die Normalableitungen müssen folgende Bedingung erfüllen:

$$\eta = \eta_o : \mu_1 \partial \Phi_1 / \partial \eta = \mu_2 \partial \Phi_2 / \partial \eta. \quad (\text{A.10})$$

Dieser Lösungsverlauf ist in [155] dargelegt. Ausgangspunkt ist die Entwicklung der partikulären Lösungen:

$$\eta \geq \eta_o :$$

$$\begin{aligned} \Phi_1 = & i e_o H_{0z} P_1^0(i \sinh \eta) P_1^0(\cos \theta) - \\ & i e_o (H_{0x} \cos \psi + H_{0y} \sin \psi) P_1^1(i \sinh \eta) P_1^1(\cos \theta) + \\ & + \sum_{m=0}^1 {}_1A_1^m Q_1^m(i \sinh \eta) P_1^m(\cos \theta) \cos(m\psi) + \\ & + {}_1B_1^1 Q_1^1(i \sinh \eta) P_1^1(\cos \theta) \sin \psi ; \end{aligned} \quad (\text{A.11})$$

$$\eta \leq \eta_o :$$

$$\begin{aligned} \Phi_2 = & \sum_{m=0}^1 i {}_2A_1^m P_1^m(i \sinh \eta) P_1^m(\cos \theta) \cos(m\psi) + \\ & + i {}_2B_1^1 P_1^1(i \sinh \eta) P_1^1(\cos \theta) \sin \psi . \end{aligned} \quad (\text{A.12})$$

Die Reihen für die Potentiale werden in die Kontinuitätsbedingungen (A.9) und (A.10) eingesetzt. Infolge der Orthogonalität der Legendre Polynome  $P_n^m(\cos \theta)$  und der trigonometrischen Funktionen werden die, in diesen beiden Bedingungen enthaltenen, unendlichen Summen in ein endliches System von endlichen Bedingungen, jede davon erfasst nur ein einziges Paar der Parameter  $m$  and  $n$ , zerlegt. Für  $n \neq 1$  und  $m \neq 0$  noch  $\neq 1$  führen diese Systeme zu linear homogenen Gleichungen der unbekanntenen Koeffizienten  ${}_2A_n^m, {}_2B_n^m, {}_1A_n^m$  und  ${}_1B_n^m$  mit der trivialen Lösung. Nur für  $n = 1$  und  $m = 0, 1$  werden inhomogene Gleichungen erhalten, mit den Lösungen:

$$\begin{aligned} {}_1A_1^0 &= i \frac{e_o H_{0z} (\mu_1 - \mu_2) P_1^0 P_1^{0'}}{\mu_2 P_1^{0'} Q_1^0 - \mu_1 P_1^0 Q_1^{0'}} \\ &:= e_o H_{0z} \bar{L}_0, \end{aligned} \quad (\text{A.13})$$

$$\begin{aligned} {}_2A_1^0 &= e_o H_{0z} \mu_1 \left( \frac{P_1^{0'} Q_1^0 - P_1^0 Q_1^{0'}}{\mu_2 P_1^{0'} Q_1^0 - \mu_1 P_1^0 Q_1^{0'}} \right) \\ &:= e_o H_{0z} \bar{M}_0; \end{aligned} \quad (\text{A.14})$$

$$\begin{aligned} {}_1A_1^1 &= i \frac{e_o H_{0x} (\mu_1 - \mu_2) P_1^1 P_1^{1'}}{\mu_2 P_1^{1'} Q_1^1 - \mu_1 P_1^1 Q_1^{1'}} \\ &:= e_o H_{0x} \bar{L}_1, \end{aligned} \quad (\text{A.15})$$

$${}_1B_1^1 = e_o H_{0y} \bar{L}_1, \quad (\text{A.16})$$

$$\begin{aligned} {}_2A_1^1 &= e_o H_{0x} \mu_1 \left( \frac{P_1^{1'} Q_1^1 - P_1^1 Q_1^{1'}}{\mu_2 P_1^{1'} Q_1^1 - \mu_1 P_1^1 Q_1^{1'}} \right) \\ &:= e_o H_{0x} \bar{M}_1, \end{aligned} \quad (\text{A.17})$$

$${}_2B_1^1 = e_o H_{0y} \bar{M}_1. \quad (\text{A.18})$$

Das Argument in den auftretenden Legendre Polynome und in den Funktionen der vier Gleichungen ist  $i \sinh \eta_o$ . Beim Übergang in den allgemeinen Fall sind  $H_{0x}$  und  $H_{0y} \neq 0$  zu beachten. Kuchel und Bulliman zeigten in [155], dass die Legendre Funktionen und Polynome durch elementare Funktionen ersetzt

werden können. Damit ergibt sich:

$$\eta \geq \eta_o :$$

$$\begin{aligned} \Phi_{r1} &= e_o (H_{0x} \cos \psi + H_{0y} \sin \psi) \times \\ &\quad \times \bar{L}_1 (\cosh \eta \operatorname{arccot}(\sinh \eta) - \tanh \eta) \sin \theta \\ &\quad + e_o H_{0z} \bar{L}_0 (\sinh \eta \operatorname{arccot}(\sinh \eta) - 1) \cos \theta, \end{aligned} \quad (\text{A.19})$$

$$\eta \leq \eta_o :$$

$$\begin{aligned} \Phi_{r2} &= -e_o (\bar{M}_1 - 1) (H_{0x} \cos \psi + H_{0y} \sin \psi) \cosh \eta \sin \theta \\ &\quad - e_o (\bar{M}_0 - 1) H_{0z} \sinh \eta \cos \theta. \end{aligned} \quad (\text{A.20})$$

Anwenden der gleichen Substitutionen auf die obigen Definitionen der Konstanten  $\bar{L}_0, \bar{L}_1, \bar{M}_0, \bar{M}_1$ , sowie Einsetzen der Permeabilitäten, resultiert für die Ausdrücke der vier Konstanten in:

$$\bar{L}_0 = \frac{(\chi_1 - \chi_2) \sinh \eta_o}{(1 + \chi_2) - (1 + \chi_1) \tanh^2 \eta_o + (\chi_1 - \chi_2) \sinh \eta_o \operatorname{arccot}(\sinh \eta_o)}, \quad (\text{A.21})$$

$$\bar{L}_1 = - \frac{(\chi_1 - \chi_2) \cosh^2 \eta_o \sinh \eta_o}{2 + \chi_1 + \chi_2 + (\chi_1 - \chi_2) \cosh^2 \eta_o (1 - \sinh \eta_o \operatorname{arccot}(\sinh \eta_o))}, \quad (\text{A.22})$$

$$\bar{M}_0 = \frac{(1 + \chi_1) \operatorname{sech}^2 \eta_o}{(1 + \chi_2) - (1 + \chi_1) \tanh^2 \eta_o + (\chi_1 - \chi_2) \sinh \eta_o \operatorname{arccot}(\sinh \eta_o)}, \quad (\text{A.23})$$

$$\bar{M}_1 = \frac{2(1 + \chi_1)}{2 + \chi_1 + \chi_2 + (\chi_1 - \chi_2) \cosh^2 \eta_o (1 - \sinh \eta_o \operatorname{arccot}(\sinh \eta_o))}. \quad (\text{A.24})$$

Nach dem Einsetzen dieser Terme in die Reaktionspotentiale  $\Phi_{r1}$  und  $\Phi_{r2}$ , können diese geschrieben werden als:

$$\Phi_{1r}(x, y, z) = (H_{0x} x + H_{0y} y) \bar{L}_1 (g_1 - g_2) + H_{0z} z \bar{L}_0 (g_1 - g_3), \quad (\text{A.25})$$

$$\Phi_{2r}(x, y, z) = (H_{0x} x + H_{0y} y) (1 - \bar{M}_1) + H_{0z} z (1 - \bar{M}_0). \quad (\text{A.26})$$

Die Funktionen  $\bar{g}_1, \bar{g}_2, \bar{g}_3$  hängen dabei nur von der Funktion  $\sinh \eta$  ab:

$$g_1 = \operatorname{arccot}(\sinh \eta), \quad (\text{A.27})$$

$$g_2 = \frac{\sinh \eta}{\cosh^2 \eta}, \quad (\text{A.28})$$

$$g_3 = \frac{1}{\sinh \eta}. \quad (\text{A.29})$$

### A.1.2 Das Reaktionsfeld in kartesischen Koordinaten

Gesucht sind Ausdrücke für das Potential, welche ausschließlich nur von  $x, y, z$  abhängen. Somit muß  $\sinh \eta$  durch entsprechende Ausdrücke ersetzt werden. Aus den Gleichungen (A.4) bis (A.6) kann folgende Substitution gefunden werden:

$$\sinh^2 \eta = \frac{1}{2} \left( -1 + \frac{r^2}{e_o^2} \pm \sqrt{\left( -1 + \frac{r^2}{e_o^2} \right)^2 + 4 \frac{z^2}{e_o^2}} \right).$$

Intensive numerische Untersuchungen ergaben, dass nur das positive Vorzeichen zutrifft. Damit folgt:

$$\sinh \eta = \frac{1}{\sqrt{2}} \sqrt{-1 + \frac{r^2}{e_o^2} + w_o(\mathbf{r}, \mathbf{e}_z)} := u_o(\mathbf{r}, \mathbf{e}_z) / \sqrt{2}, \quad (\text{A.30})$$

$$w_o(\mathbf{r}, \mathbf{e}_z) = \sqrt{\left( -1 + \frac{r^2}{e_o^2} \right)^2 + 4 \frac{z^2}{e_o^2}} = \sqrt{\left( -1 + \frac{r^2}{e_o^2} \right)^2 + 4 \frac{(\mathbf{r} \cdot \mathbf{e}_z)^2}{e_o^2}}, \quad (\text{A.31})$$

$$r^2 = x^2 + y^2 + z^2. \quad (\text{A.32})$$

Einsetzen dieses Ausdrucks für  $\sinh \eta$  in die Gleichungen (A.27) bis (A.29) und einsetzen der daraus resultierenden Ergebnisse in  $g_1, g_2, g_3$

$$g_1 = \operatorname{acoth}(u_o(\mathbf{r}, \mathbf{e}_z) / \sqrt{2}), \quad (\text{A.33})$$

$$g_2 = \frac{\sqrt{2} u_o(\mathbf{r}, \mathbf{e}_z)}{[u_o(\mathbf{r}, \mathbf{e}_z)]^2 + 2}, \quad (\text{A.34})$$

$$g_3 = \frac{\sqrt{2}}{u_o(\mathbf{r}, \mathbf{e}_z)}, \quad (\text{A.35})$$

in Gleichung (A.25) führt zu dem endgültigen Ausdruck für das Potential im

Außenraum als eine reine Funktion in den kartesischen Koordinaten  $x, y, z$ :

$$\Phi_{r1}(x, y, z) = (H_{0x} x + H_{0y} y) \bar{L}_1 (g_1 - g_2) + H_{0z} z \bar{L}_0 (g_1 - g_3). \quad (\text{A.36})$$

Das Potential im Innenraum, Gleichung (A.26), ist bereits eine reine Funktion der kartesischen Koordinaten.

## A.2 Potential und Feld für beliebige Orientierung der Symmetrieachse des Ellipsoids

Für praktische Anwendungen ist es notwendig, Ellipsoide mit beliebig orientierter Symmetrieachse zu betrachten. Die entsprechenden Ausdrücke für das Potential können aus den Gleichungen (A.36) und (A.26) gewonnen werden. Diese lassen sich in eine allgemeine Form umschreiben:

$$\Phi_{r1}(x, y, z) = (\mathbf{H}_{0\perp} \cdot \mathbf{r}_\perp) \bar{L}_1 (g_1 - g_2) + (\mathbf{H}_{0\parallel} \cdot \mathbf{r}_\parallel) \bar{L}_0 (g_1 - g_3), \quad (\text{A.37})$$

$$\Phi_{r2}(x, y, z) = (\mathbf{H}_{0\perp} \cdot \mathbf{r}_\perp) (1 - \bar{M}_1) + (\mathbf{H}_{0\parallel} \cdot \mathbf{r}_\parallel) (1 - \bar{M}_0). \quad (\text{A.38})$$

Die Vektoren  $\mathbf{H}_{0\parallel}, \mathbf{r}_\parallel$  geben die Projektionen der entsprechenden Vektoren parallel zu der Symmetrieachse, d.h. der z-Achse an. In gleicher Weise, die Vektoren  $\mathbf{H}_{0\perp} = (H_{0x}, H_{0y}, 0)$ ,  $\mathbf{r}_\perp = (x, y, 0)$  geben die entsprechenden Vektoren zu den Projektionen auf die x,y-Ebene, welche normal auf die Symmetrieachse steht, an.

Daraus lassen sich nun die Substitutionen für eine beliebige Orientierung der Symmetrieachse, gegeben durch den Einheitsvektor  $\mathbf{n}$ , wie folgt definieren:

$$\mathbf{H}_{0\parallel} = \mathbf{n} (\mathbf{n} \cdot \mathbf{H}_0), \quad \mathbf{H}_{0\perp} = \mathbf{H}_0 - \mathbf{H}_{0\parallel}; \quad (\text{A.39})$$

$$\mathbf{r}_\parallel = \mathbf{n} (\mathbf{n} \cdot \mathbf{r}), \quad \mathbf{r}_\perp = \mathbf{r} - \mathbf{r}_\parallel. \quad (\text{A.40})$$

In  $w_o$ , Gleichung (A.31), muß nur die Variable  $z$ , die Komponente des Ortsvektors entlang der z-Achse, d.h. der Symmetrieachse, durch  $(\mathbf{n} \cdot \mathbf{r})$  ersetzt werden,

woraus folgt:

$$\sinh \eta = \frac{1}{\sqrt{2}} \sqrt{-1 + \frac{r^2}{e_o^2} + \bar{w}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n})} := \bar{u}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n})/\sqrt{2}, \quad (\text{A.41})$$

$$\bar{w}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n}) = \sqrt{\left(-1 + \frac{r^2}{e_o^2}\right)^2 + 4 \frac{(\mathbf{n} \cdot \mathbf{r})^2}{e_o^2}}. \quad (\text{A.42})$$

Die Funktionen  $g_i$ , Gleichungen (A.33) bis (A.35), bleiben unverändert, außer dass  $u_o(\mathbf{r}, \mathbf{e}_z)$  und  $w_o(\mathbf{r}, \mathbf{e}_z)$  durch  $\bar{u}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n})$  and  $\bar{w}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n})$  ersetzt werden müssen, somit lauten die neuen Funktionen  $\bar{g}_i$ :

$$\bar{g}_1 = \operatorname{acoth}(\bar{u}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n})/\sqrt{2}), \quad (\text{A.43})$$

$$\bar{g}_2 = \frac{\sqrt{2} \bar{u}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n})}{[\bar{u}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n})]^2 + 2}, \quad (\text{A.44})$$

$$\bar{g}_3 = \frac{\sqrt{2}}{\bar{u}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n})}. \quad (\text{A.45})$$

Einsetzen dieser neuen Funktionen in Gleichung (A.38) ergibt das Potential für einen abgeplatteten Rotationsellipsoid, dessen Symmetrieachse durch einen beliebigen Einheitsvektor  $\mathbf{n}$  gegeben ist:

$$\Phi_{r1}(x, y, z) = (\mathbf{H}_0 \cdot \mathbf{r}) \bar{L}_1 (\bar{g}_1 - \bar{g}_2) + \quad (\text{A.46})$$

$$+ (\mathbf{H}_0 \cdot \mathbf{n})(\mathbf{n} \cdot \mathbf{r}) [\bar{L}_0 (\bar{g}_1 - \bar{g}_3) - \bar{L}_1 (\bar{g}_1 - \bar{g}_2)], \quad (\text{A.47})$$

$$\Phi_{r2}(x, y, z) = (\mathbf{H}_0 \cdot \mathbf{r}) (1 - \bar{M}_1) + (\mathbf{H}_0 \cdot \mathbf{n})(\mathbf{n} \cdot \mathbf{r}) [\bar{M}_1 - \bar{M}_0]. \quad (\text{A.48})$$

Die Berechnung des magnetischen Feldes benötigt die Gradienten der Funktionen  $\bar{g}_i$ . Alle diese Ableitungen sind proportional zum Vektor  $\mathbf{r}_o$

$$\mathbf{r}_o := \frac{\sqrt{2}}{e_o^2} \left( \mathbf{r} + 2\mathbf{n} \frac{(\mathbf{n} \cdot \mathbf{r})}{(\bar{u}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n}))^2} \right). \quad (\text{A.49})$$

$$\nabla \bar{g}_1 = - \frac{\bar{u}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n})}{[2 + (\bar{u}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n}))^2] \bar{w}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n})} \mathbf{r}_o, \quad (\text{A.50})$$

$$\nabla \bar{g}_2 = \frac{\bar{u}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n})}{\bar{w}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n})} \frac{2 - (\bar{u}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n}))^2}{[(\bar{u}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n}))^2 + 2]^2} \mathbf{r}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n}), \quad (\text{A.51})$$

$$\nabla \bar{g}_3 = - \frac{1}{\bar{u}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n}) \bar{w}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n})} \mathbf{r}_o; \quad (\text{A.52})$$

$$\nabla \bar{g}_1 - \nabla \bar{g}_2 = - \frac{\bar{u}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n})}{\bar{w}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n})} \frac{4}{[(\bar{u}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n}))^2 + 2]^2} \mathbf{r}_o, \quad (\text{A.53})$$

$$\nabla \bar{g}_1 - \nabla \bar{g}_3 = \frac{2}{[2 + (\bar{u}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n}))^2] \bar{u}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n}) \bar{w}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n})} \mathbf{r}_o. \quad (\text{A.54})$$

Der Vektor  $\mathbf{r}_o$  und alle zuvor eingeführten Gradienten sind im Außenraum des abgeplatteten Ellipsoiden, inklusive der Grenzfläche, wo  $\eta \geq \eta_o$ , eindeutig definiert und reell. Dies ist äquivalent zur Bedingung (A.58) in kartesischen Koordinaten. In der Tat zeigt eine detaillierte Analyse, dass auf der Grenzfläche gilt:

$$\bar{u}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n}) = \sqrt{2} \sinh \eta_o, \quad (\text{A.55})$$

$$\bar{w}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n}) = \sqrt{z^4/(e_o \sinh(\eta_o))^4 + 2z^2/e_o^2 + \sinh^4 \eta_o} \quad (\text{A.56})$$

$$\sinh^2 \eta_o \leq \bar{w}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n}) \leq \cosh^2 \eta_o. \quad (\text{A.57})$$

### A.3 Endgültigen Formeln für das Feld

Die endgültigen Formeln, für ein, in einem beliebigen homogenen primären Feld  $\mathbf{H}_0$ , durch Einbringen eines abgeplatteten Rotationsellipsoiden mit beliebiger Symmetrieachse, gegeben durch den Einheitsvektor  $\mathbf{n}$ , erregtem Reaktionsfeld, lauten für den Außenbereich:

$$\frac{r^2 - (\mathbf{n} \cdot \mathbf{r})^2}{a_o^2} + \frac{(\mathbf{n} \cdot \mathbf{r})^2}{c_o^2} \geq 1 : \quad (\text{A.58})$$

$$\begin{aligned} \mathbf{H}_{r1}(x, y, z) = & -\mathbf{H}_0 \bar{L}_1 (\bar{g}_1 - \bar{g}_2) - \mathbf{n}(\mathbf{H}_0 \cdot \mathbf{n})[\bar{L}_0 (\bar{g}_1 - \bar{g}_3) - \bar{L}_1 (\bar{g}_1 - \bar{g}_2)] \\ & + \mathbf{r}_o (\mathbf{H}_0 \cdot \mathbf{r}) \bar{L}_1 \frac{\bar{u}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n})}{\bar{w}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n})} \frac{4}{[2 + (\bar{u}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n}))^2]^2} \quad (\text{A.59}) \\ & - \mathbf{r}_o (\mathbf{H}_0 \cdot \mathbf{n})(\mathbf{r} \cdot \mathbf{n}) \bar{L}_0 \frac{2}{[2 + (\bar{u}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n}))^2] \bar{u}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n}) \bar{w}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n})} \\ & - \mathbf{r}_o (\mathbf{H}_0 \cdot \mathbf{n})(\mathbf{r} \cdot \mathbf{n}) \bar{L}_1 \frac{4 \bar{u}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n})}{\bar{w}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n}) [(\bar{u}_o(\mathbf{r}, \mathbf{n}))^2 + 2]^2}; \end{aligned}$$

und für den Innenbereich:

$$\frac{r^2 - (\mathbf{n} \cdot \mathbf{r})^2}{a_o^2} + \frac{(\mathbf{n} \cdot \mathbf{r})^2}{c_o^2} \leq 1 :$$

$$\mathbf{H}_{r2}(x, y, z) = \mathbf{H}_0 (1 - \bar{M}_1) + \mathbf{n} (\mathbf{H}_0 \cdot \mathbf{n}) [\bar{M}_1 - \bar{M}_0]. \quad (\text{A.60})$$

## Anhang B

# Magnetisches Potential und Feld eines langgestreckten Rotationsellipsoiden in einem homogenen magnetischen Feld

### B.1 Das primäre Feld

Ein langgestrecktes Ellipsoid (Halbachsen  $a_p, a_p, c_p$ ;  $c_p > a_p$ ) mit der magnetischen Permeabilität  $\mu_2 = \mu_0(1 + \chi_2)$  befindet sich in einem Medium mit der magnetischen Permeabilität  $\mu_1 = \mu_0(1 + \chi_1)$ . Es existiert ein statisches primäres Magnetfeld

$$\mathbf{H} = (H_{0x}, H_{0y}, H_{0z}) \quad (\text{B.1})$$

$$= H_0(\sin \alpha \cos \beta, \cos \alpha \cos \beta, \cos \alpha) \quad (\text{B.2})$$

mit dem entsprechendem Potential

$$\Phi_0(x, y, z) = - (H_{0x} x + H_{0y} y + H_{0z} z). \quad (\text{B.3})$$

#### B.1.1 Das Reaktionsfeld in langgestreckten Ellipsoidkoordinaten

Der Ellipsoid induziert ein Reaktionsfeld, repräsentiert im Außenraum durch das Potential  $\Phi_{r1}(x, y, z)$ , und durch  $\Phi_{r2}(x, y, z)$  im Innenraum. Dieses Problem

wurde in Referenz [155] für ein Ellipsoid, dessen Symmetrieachse sich mit der z-Achse deckt, in langgestreckten Ellipsoidkoordinaten gelöst

$$x = e_p \sinh \eta \sin \theta \cos \psi, \quad (\text{B.4})$$

$$y = e_p \sinh \eta \sin \theta \sin \psi, \quad (\text{B.5})$$

$$z = e_p \cosh \eta \cos \theta; \quad (\text{B.6})$$

$$e_p = \sqrt{c_p^2 - a_p^2}. \quad (\text{B.7})$$

$\Phi_0$ ,  $\Phi_1 = \Phi_0 + \Phi_{r1}$ ,  $\Phi_2 = \Phi_0 + \Phi_{r2}$  sind die Lösungen der Potentialgleichung in langgestreckten Ellipsoidkoordinaten. Diese partielle Differentialgleichung kann durch Separation der Variablen gelöst werden. Die partikulären Lösungen der separierten Gleichungen, welche sich für das zu behandelnde Problem eignen, sind Legendre Polynome oder Funktionen in  $\cosh \eta$ , Legendre Polynome in  $\cos \theta$ , trigonometrische Funktionen in  $\Psi$ . Die Grenzfläche, welche die beiden Gebiete (Innen- Außenraum) trennt, ist der Ellipsoid:

$$\frac{x^2}{a_p^2} + \frac{y^2}{a_p^2} + \frac{z^2}{c_p^2} = 1 \quad \Leftrightarrow \quad \eta = \eta_p = \text{Arcoth}(a_p/c_p). \quad (\text{B.8})$$

Die Potentiale entlang der Grenzfläche müssen kontinuierlich sein:

$$\eta = \eta_p : \quad \Phi_1 = \Phi_2; \quad (\text{B.9})$$

und darauf die Normalableitungen müssen folgende Bedingung erfüllen:

$$\eta = \eta_p : \quad \mu_1 \partial \Phi_1 / \partial \eta = \mu_2 \partial \Phi_2 / \partial \eta. \quad (\text{B.10})$$

Dieser Lösungsverlauf ist in [155] dargelegt. Beginnend mit der Entwicklung der partikulären Lösungen:

$\eta \geq \eta_p$  :

$$\begin{aligned} \Phi_1 = & - e_p H_{0z} P_1^0(\cosh \eta) P_1^0(\cos \theta) - \\ & - e_p (H_{0x} \cos \psi + H_{0y} \sin \psi) P_1^1(\cosh \eta) P_1^1(\cos \theta) + \\ & + \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=0}^{\infty} {}_1A_n^m Q_n^m(\cosh \eta) P_n^m(\cos \theta) \cos(m\psi) + \\ & + \sum_{n=1}^{\infty} \sum_{m=1}^{\infty} {}_1B_n^m Q_n^m(\cosh \eta) P_n^m(\cos \theta) \sin(m\psi); \end{aligned} \quad (\text{B.11})$$

$\eta \leq \eta_p$  :

$$\begin{aligned} \Phi_2 = & \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{m=0}^{\infty} {}_2A_n^m P_n^m(\cosh \eta) P_n^m(\cos \theta) \cos(m\psi) + \\ & + \sum_{n=1}^{\infty} \sum_{m=1}^{\infty} {}_2B_n^m P_n^m(\cosh \eta) P_n^m(\cos \theta) \sin(m\psi). \end{aligned} \quad (\text{B.12})$$

Die Reihen für die Potentiale werden in die Kontinuitätsbedingungen (B.9) und (B.10) eingesetzt. Infolge der Orthogonalität der Legendre Polynome  $P_n^m(\cos \theta)$  und der trigonometrischen Funktionen werden die, in diesen beiden Bedingungen enthaltenen, unendlichen Summen in ein endliches System von endlichen Bedingungen, jede davon erfasst nur ein einziges Paar der Parameter  $m$  and  $n$ , zerlegt. Für  $n \neq 1$  und  $m \neq 0$  noch  $\neq 1$  führen diese Systeme zu linear homogenen Gleichungen der unbekanntenen Koeffizienten  ${}_2A_n^m, {}_2B_n^m, {}_1A_n^m$  und  ${}_1B_n^m$  mit der trivialen Lösung. Nur für  $n = 1$  und  $m = 0, 1$  werden inhomogene

Gleichungen erhalten, mit den Lösungen:

$$\begin{aligned} {}_1A_1^0 &= \frac{e_p H_{0z} (\mu_2 - \mu_1) P_1^0 P_1^{0'}}{\mu_2 P_1^{0'} Q_1^0 - \mu_1 P_1^0 Q_1^{0'}} \\ &:= e_p H_{0z} L_0, \end{aligned} \quad (\text{B.13})$$

$$\begin{aligned} {}_2A_1^0 &= e_p H_{0z} \mu_1 \left( \frac{P_1^{0'} Q_1^0 - P_1^0 Q_1^{0'}}{\mu_1 P_1^0 Q_1^{0'} - \mu_2 P_1^{0'} Q_1^0} \right) \\ &:= e_p H_{0z} M_0; \end{aligned} \quad (\text{B.14})$$

$$\begin{aligned} {}_1A_1^1 &= \frac{e_p H_{0x} (\mu_2 - \mu_1) P_1^1 P_1^{1'}}{\mu_2 P_1^{1'} Q_1^1 - \mu_1 P_1^1 Q_1^{1'}} \\ &:= e_p H_{0x} L_1, \end{aligned} \quad (\text{B.15})$$

$${}_1B_1^1 = e_p H_{0y} L_1, \quad (\text{B.16})$$

$$\begin{aligned} {}_2A_1^1 &= e_p H_{0x} \mu_1 \left( \frac{P_1^{1'} Q_1^1 - P_1^1 Q_1^{1'}}{\mu_1 P_1^1 Q_1^{1'} - \mu_2 P_1^{1'} Q_1^1} \right) \\ &:= e_p H_{0x} M_1, \end{aligned} \quad (\text{B.17})$$

$${}_2B_1^1 = e_p H_{0y} M_1. \quad (\text{B.18})$$

Das Argumente in alle Legendre Polynome und in den Funktionen der vier Gleichungen ist  $\cosh \eta_p$ . Die Lösungen sind in den Gleichungen (A21) bis (A24) in Referenz [155] gegeben. Beim Übergang in den allgemeinen Fall sind  $H_{0x}$  und  $H_{0y} \neq 0$  zu beachten. In der gleichen Referenz wurde gezeigt, dass die Legendre Funktionen und Polynome durch elementare Funktionen ersetzt werden können. Damit folgt:

$$\begin{aligned} \eta \geq \eta_p : \\ \Phi_{r1} &= e_p (H_{0x} \cos \psi + H_{0y} \sin \psi) \times \\ &\quad \times L_1 (\sinh \eta \operatorname{Arcoth}(\cosh \eta) - \coth \eta) \sin \theta \\ &\quad + e_p H_{0z} L_0 (\cosh \eta \operatorname{Arcoth}(\cosh \eta) - 1) \cos \theta, \end{aligned} \quad (\text{B.19})$$

$$\begin{aligned} \eta \leq \eta_p : \\ \Phi_{r2} &= e_p (M_1 + 1)(H_{0x} \cos \psi + H_{0y} \sin \psi) \sinh \eta \sin \theta \\ &\quad + e_p (M_0 + 1) H_{0z} \cosh \eta \cos \theta. \end{aligned} \quad (\text{B.20})$$

Anwenden der gleichen Substitutionen in den obigen Definitionen für die Konstanten  $L_0, L_1, M_0, M_1$ , sowie Einsetzen der Permeabilitäten, resultiert für die

Ausdrücke der vier Konstanten in:

$$L_0 = \frac{(\chi_1 - \chi_2) \cosh \eta_p}{1 + \chi_2 - (1 + \chi_1) \coth^2 \eta_p + (\chi_1 - \chi_2) \cosh(\eta_p) \operatorname{Arcoth}(\cosh \eta_p)}, \quad (\text{B.21})$$

$$L_1 = \frac{\chi_1 - \chi_2}{(2 + \chi_1 + \chi_2) \operatorname{csch}^2 \eta_p \operatorname{sech} \eta_p + (\chi_1 - \chi_2) (\operatorname{Arcoth}(\cosh \eta_p) - \operatorname{sech} \eta_p)}, \quad (\text{B.22})$$

$$M_0 = -\frac{1 + \chi_1}{1 + \chi_1 + (\chi_1 - \chi_2) \sinh^2 \eta_p (1 - \cosh \eta_p \operatorname{Arcoth}(\cosh \eta_p))}, \quad (\text{B.23})$$

$$M_1 = -\frac{2(1 + \chi_1)}{(2 + \chi_1 + \chi_2) - (\chi_1 - \chi_2) \sinh^2 \eta_p (1 - \cosh \eta_p \operatorname{Arcoth}(\cosh \eta_p))}. \quad (\text{B.24})$$

Nach dem Einsetzen von Gleichung (B.4) bis (B.6) in die Reaktionspotentiale  $\Phi_{r1}$  und  $\Phi_{r2}$ , können diese geschrieben werden als:

$$\Phi_{1r}(x, y, z) = (H_{0x} x + H_{0y} y) L_1 (f_1 - f_2) + H_{0z} z L_0 (f_1 - f_3), \quad (\text{B.25})$$

$$\Phi_{2r}(x, y, z) = (H_{0x} x + H_{0y} y) (M_1 + 1) + H_{0z} z (M_0 + 1) \quad (\text{B.26})$$

Die Funktionen  $f_1, f_2, f_3$  hängen ausschließlich von der Funktion  $\cosh \eta$  ab:

$$f_1 = \operatorname{Arcoth}(\cosh \eta), \quad (\text{B.27})$$

$$f_2 = \frac{\cosh \eta}{\sinh^2 \eta}, \quad (\text{B.28})$$

$$f_3 = \frac{1}{\cosh \eta}. \quad (\text{B.29})$$

Im Außenraum des Ellipsoid ist  $\eta \geq \eta_p > 1$ ; damit sind die hier eingeführten drei Funktionen eindeutig definiert und reell.

### B.1.2 Das Reaktionsfeld in kartesischen Koordinaten

Gesucht sind Ausdrücke des Potentials, welche ausschließlich nur von  $x, y, z$  abhängen. Somit muß  $\cosh \eta$  durch entsprechende Ausdrücke ersetzt werden. Aus den Gleichungen (B.4) bis (B.6) folgt:

$$\cosh^2 \eta = \frac{1}{2} \left( 1 + \frac{r^2}{e_p^2} \pm \sqrt{\left( 1 + \frac{r^2}{e_p^2} \right)^2 - 4 \frac{z^2}{e_p^2}} \right).$$

Intensive numerische Untersuchungen zeigten, dass nur das positive Vorzeichen zutrifft. Daraus folgt:

$$\cosh \eta = \frac{1}{\sqrt{2}} \sqrt{1 + \frac{r^2}{e_p^2} + w_p(\mathbf{r}, \mathbf{e}_z)} := u_p(\mathbf{r}, \mathbf{e}_z)/\sqrt{2}, \quad (\text{B.30})$$

$$w_p(\mathbf{r}, \mathbf{e}_z) = \sqrt{\left(1 + \frac{r^2}{e_p^2}\right)^2 - 4 \frac{z^2}{e_p^2}} = \sqrt{\left(1 + \frac{r^2}{e_p^2}\right)^2 - 4 \frac{(\mathbf{e}_z \cdot \mathbf{r})^2}{e_p^2}}, \quad (\text{B.31})$$

$$r^2 = x^2 + y^2 + z^2 = \rho^2 + z^2. \quad (\text{B.32})$$

Einsetzen des Ausdrucks für  $\cosh \eta$  in Gleichungen (B.27) bis (B.29) und Einsetzen der resultierenden Ausdrücke für  $f_1, f_2, f_3$

$$f_1 = \text{Arcoth}(u_p(\mathbf{r}, \mathbf{e}_z)/\sqrt{2}), \quad (\text{B.33})$$

$$f_2 = \frac{\sqrt{2} u_p(\mathbf{r}, \mathbf{e}_z)}{u_p(\mathbf{r}, \mathbf{e}_z)^2 - 2}, \quad (\text{B.34})$$

$$f_3 = \frac{\sqrt{2}}{u_p(\mathbf{r}, \mathbf{e}_z)}, \quad (\text{B.35})$$

in Gleichung (B.25) ergibt die endgültigen Ausdrücke für das Potential im Außenraum als eine reine Funktion der kartesischen Koordinaten  $x, y, z$ :

$$\Phi_{r1}(x, y, z) = (H_{0x} x + H_{0y} y) L_1(f_1 - f_2) + H_{0z} z L_0(f_1 - f_3). \quad (\text{B.36})$$

Das Potential im Innenraum, Gleichung (B.26), ist bereits eine reine Funktion der kartesischen Koordinaten.

## B.2 Potential und Feld für beliebige Orientierung der Symmetrieachse des Ellipsoids

Für Anwendungen ist es notwendig, Rotationsellipsoide zu betrachten, deren Symmetrieachse beliebig orientiert ist. Die entsprechenden Ausdrücke für die Potentiale werden aus den Gleichungen (B.36) und (B.26) abgeleitet. Diese lassen sich in eine allgemeine Form umschreiben:

$$\Phi_{r1}(x, y, z) = (\mathbf{H}_{0\perp} \cdot \mathbf{r}_{\perp}) L_1(f_1 - f_2) + (\mathbf{H}_{0\parallel} \cdot \mathbf{r}_{\parallel}) L_0(f_1 - f_3), \quad (\text{B.37})$$

$$\Phi_{r2}(x, y, z) = (\mathbf{H}_{0\perp} \cdot \mathbf{r}_{\perp}) (M_1 + 1) + (\mathbf{H}_{0\parallel} \cdot \mathbf{r}_{\parallel}) (M_0 + 1). \quad (\text{B.38})$$

Die Vektoren  $\mathbf{H}_{0\parallel}, \mathbf{r}_{\parallel}$  geben die Projektionen der entsprechenden Vektoren parallel zu der Symmetrieachse, d.h. der z-Achse an. In gleicher Weise, die Vektoren  $\mathbf{H}_{0\perp} = (H_{0x}, H_{0y}, 0), \mathbf{r}_{\perp} = (x, y, 0)$  geben die entsprechenden Vektoren zu den Projektionen auf die x,y-Ebene, welche normal auf die Symmetrieachse steht, an.

Daraus lassen sich nun die Substitutionen für eine beliebige Orientierung der Symmetrieachse, gegeben durch den Einheitsvektor  $\mathbf{n}$ , wie folgt definieren:

$$\mathbf{H}_{0\parallel} = \mathbf{n} (\mathbf{n} \cdot \mathbf{H}_0), \quad \mathbf{H}_{0\perp} = \mathbf{H}_0 - \mathbf{H}_{0\parallel}; \quad (\text{B.39})$$

$$\mathbf{r}_{\parallel} = \mathbf{n} (\mathbf{n} \cdot \mathbf{r}), \quad \mathbf{r}_{\perp} = \mathbf{r} - \mathbf{r}_{\parallel}. \quad (\text{B.40})$$

In  $w_p(\mathbf{r}, \mathbf{e}_z)$ , Gleichung (B.31), nur die Variable  $z = (\mathbf{e}_z \cdot \mathbf{r})$ , die Komponente des Ortsvektors entlang  $\mathbf{e}_z$ , muß durch  $(\mathbf{n} \cdot \mathbf{r})$  ersetzt werden; daraus folgt:

$$\cosh \eta = \frac{1}{\sqrt{2}} \sqrt{1 + \frac{r^2}{e_p^2} + \bar{w}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n})} := \bar{u}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n})/\sqrt{2}, \quad (\text{B.41})$$

$$\bar{w}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n}) = \sqrt{\left(1 + \frac{r^2}{e_p^2}\right)^2 - 4 \frac{(\mathbf{n} \cdot \mathbf{r})^2}{e_p^2}}. \quad (\text{B.42})$$

Die Funktionen  $f_i$ , Gleichungen (B.33) bis (B.35), bleiben gleich, außer dass  $u_p(\mathbf{r}, \mathbf{e}_z)$  und  $w_p(\mathbf{r}, \mathbf{e}_z)$  durch  $\bar{u}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n})$  und  $\bar{w}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n})$  ersetzt werden müssen. Dies führt zu den neuen Funktionen  $\bar{f}_i$ :

$$\bar{f}_1 = \text{Arcoth}(\bar{u}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n})/\sqrt{2}), \quad (\text{B.43})$$

$$\bar{f}_2 = \frac{\sqrt{2} \bar{u}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n})}{(\bar{u}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n}))^2 - 2}, \quad (\text{B.44})$$

$$\bar{f}_3 = \frac{\sqrt{2}}{\bar{u}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n})}. \quad (\text{B.45})$$

Einsetzen all dieser neuen Funktionen in die Gleichungen (B.38) ergibt das Potential für den langgestreckten Rotationsellipsoid, dessen Symmetrieachse durch einen beliebigen Einheitsvektor  $\mathbf{n}$  gegeben ist:

$$\Phi_{r1}(x, y, z) = (\mathbf{H}_0 \cdot \mathbf{r}) L_1 (\bar{f}_1 - \bar{f}_2) \quad (\text{B.46})$$

$$+(\mathbf{H}_0 \cdot \mathbf{n})(\mathbf{n} \cdot \mathbf{r}) [L_0 (\bar{f}_1 - \bar{f}_3) - L_1 (\bar{f}_1 - \bar{f}_2)], \quad (\text{B.47})$$

$$\Phi_{r2}(x, y, z) = (\mathbf{H}_0 \cdot \mathbf{r}) (M_1 + 1) + (\mathbf{H}_0 \cdot \mathbf{n})(\mathbf{n} \cdot \mathbf{r}) [M_0 - M_1]. \quad (\text{B.48})$$

Die Berechnung des Magnetfeldes benötigt die Gradienten der Funktionen  $\bar{f}_i$ . Alle diese Ableitungen sind proportional zum Vektor  $\mathbf{r}_p$  :

$$\mathbf{r}_p := \frac{\sqrt{2}}{e_p^2} \left( \mathbf{r} - 2\mathbf{n} \frac{(\mathbf{n} \cdot \mathbf{r})}{[\bar{u}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n})]^2} \right). \quad (\text{B.49})$$

$$\nabla \bar{f}_1 = \frac{\bar{u}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n})}{[2 - (\bar{u}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n}))^2] \bar{w}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n})} \mathbf{r}_p, \quad (\text{B.50})$$

$$\nabla \bar{f}_2 = - \frac{\bar{u}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n})}{\bar{w}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n})} \frac{(\bar{u}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n}))^2 + 2}{[(\bar{u}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n}))^2 - 2]^2} \mathbf{r}_p, \quad (\text{B.51})$$

$$\nabla \bar{f}_3 = - \frac{1}{\bar{u}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n}) \bar{w}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n})} \mathbf{r}_p; \quad (\text{B.52})$$

$$\nabla \bar{f}_1 - \nabla \bar{f}_2 = \frac{\bar{u}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n})}{\bar{w}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n})} \frac{4}{[(\bar{u}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n}))^2 - 2]^2} \mathbf{r}_p, \quad (\text{B.53})$$

$$\nabla \bar{f}_1 - \nabla \bar{f}_3 = \frac{2}{[2 - (\bar{u}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n}))^2] \bar{u}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n}) \bar{w}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n})} \mathbf{r}_p. \quad (\text{B.54})$$

Der Vektor  $\mathbf{r}_p$  und alle zuvor eingeführten Gradienten sind im Außenraum des abgeplatteten Ellipsoiden, inklusive der Grenzfläche, wo  $\eta \geq \eta_p$ , eindeutig definiert und reell. Dies ist äquivalent zur Bedingung (B.58) in kartesischen Koordinaten. In der Tat zeigt eine detaillierte Analyse, dass auf der Grenzfläche gilt:

$$\bar{u}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n}) = \sqrt{2} \cosh \eta_p, \quad (\text{B.55})$$

$$\bar{w}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n}) = \sqrt{z^4 / (e_p \cosh(\eta_p))^4 - 2z^2 / e_p^2 + \cosh^4 \eta_p} \quad (\text{B.56})$$

$$\sinh^2 \eta_p \leq \bar{w}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n}) \leq \cosh^2 \eta_p. \quad (\text{B.57})$$

### B.3 Endgültigen Formeln für das Feld

Die endgültigen Formeln, für ein, in einem beliebigen homogenen primären Feld  $\mathbf{H}_0$ , durch Einbringen eines abgeplatteten Rotationsellipsoiden mit beliebiger Symmetrieachse, gegeben durch den Einheitsvektor  $\mathbf{n}$ , erregtem Reaktionsfeld,

lauten für den Außenbereich:

$$\frac{r^2 - (\mathbf{n} \cdot \mathbf{r})^2}{a_p^2} + \frac{(\mathbf{n} \cdot \mathbf{r})^2}{c_p^2} \geq 1 :$$

$$\begin{aligned} \mathbf{H}_{r1}(x, y, z) = & - \mathbf{H}_0 L_1 (\bar{f}_1 - \bar{f}_2) - \mathbf{n}(\mathbf{H}_0 \cdot \mathbf{n}) [L_0 (\bar{f}_1 - \bar{f}_3) - L_1 (\bar{f}_1 - \bar{f}_2)] \\ & - \mathbf{r}_p (\mathbf{H}_0 \cdot \mathbf{r}) L_1 \frac{\bar{u}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n})}{\bar{w}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n})} \frac{4}{[(\bar{u}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n}))^2 - 2]^2} \quad (\text{B.58}) \\ & - \mathbf{r}_p (\mathbf{H}_0 \cdot \mathbf{n})(\mathbf{r} \cdot \mathbf{n}) L_0 \frac{2}{[2 - (\bar{u}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n}))^2] \bar{u}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n}) \bar{w}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n})} \\ & + \mathbf{r}_p (\mathbf{H}_0 \cdot \mathbf{n})(\mathbf{r} \cdot \mathbf{n}) L_1 \frac{4 \bar{u}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n})}{\bar{w}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n}) [(\bar{u}_p(\mathbf{r}, \mathbf{n}))^2 - 2]^2}; \end{aligned}$$

und im Innenraum:

$$\frac{r^2 - (\mathbf{n} \cdot \mathbf{r})^2}{a_p^2} + \frac{(\mathbf{n} \cdot \mathbf{r})^2}{c_p^2} \leq 1 :$$

$$\mathbf{H}_{r2}(x, y, z) = - \mathbf{H}_0 (M_1 + 1) - \mathbf{n} (\mathbf{H}_0 \cdot \mathbf{n}) [M_0 - M_1]. \quad (\text{B.59})$$



---

## Literaturverzeichnis

- [1] ABRAGAM, A.: *The Principles of Nuclear Magnetism*. Oxford University Press, 1961
- [2] AKELLA, SV. ; REGATTE, RR. ; GOUGOUTAS, AJ. ; BORTHAKUR, A. ; SHAPIRO, EM. ; KNEELAND, JB. ; LEIGH, JS. ; REDDY, R.: Proteoglycan-induced changes in T1rho-relaxation of articular cartilage at 4T. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 46 (2001), S. 419–423
- [3] ANDERSON, PW. ; WEISS, PR.: Exchange narrowing in paramagnetic resonance. In: *Reviews of Modern Physics* 25 (1953), S. 269–276
- [4] AROKOSKI, MH. ; AROKOSKI, JP. ; VAINIO, P. ; NIEMITUKIA, LH. ; KROEGER, H. ; JURVELIN, JS.: Comparison of DXA and MRI methods for interpreting femoral neck bone mineral density. In: *Journal of Clinical Densitometry* 5 (2002), S. 289–296
- [5] BAKKER, CJC. ; BHAGWANDIEN, R. ; MOERLAND, MA. ; FUDERER, M: Susceptibility artifacts in 2D FT spin-echo and gradient-echo imaging: the cylinder model revisited. In: *Magnetic Resonance Imaging* 11 (1992), S. 539–548
- [6] BAKUSHINSKY, A. ; KOKURIN, M.: *Iterative methods for approximate solution of inverse problems*. Klu, 2004
- [7] BALDASSARRI, M. ; GOODWIN, JS. ; FARLEY, ML. ; BIERBAUM, BE. ; GOLDRING, SR. ; GOLDRING, MB. ; BURSTEIN, D. ; GRAY, ML.: Relationship between cartilage stiffness and dGEMRIC index: correlation and prediction. In: *Journal of Orthopaedic Research* 25 (2007), S. 904–912

- 
- [8] BASHIR, A. ; GRAY, ML. ; BOUTIN, RD. ; BURSTEIN, D.: Glycosaminoglycan in articular cartilage: in vivo assessment with delayed Gd-DTPA2 - enhanced MR imaging. In: *Radiology* 205 (1997), S. 551–558
- [9] BASHIR, A. ; GRAY, ML. ; BURSTEIN, D.: Gd-DTPA2 as a measure of cartilage degradation. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 36 (1996), S. 665–673
- [10] BASHIR, A. ; GRAY, ML. ; HARTKE, J. ; BURSTEIN, D.: Nondestructive imaging of human cartilage glycosaminoglycan concentration by MRI. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 41 (1999), S. 857–865
- [11] BAUER, F. ; KANNENGIESSER, S.: An alternative approach to the image reconstruction for parallel data acquisition in MRI. In: *Mathematical methods in the applied sciences* 30 (2007), S. 1437–1451
- [12] BAUER, JS. ; LINK, TM.: Advances in osteoporosis imaging. In: *European Journal of Radiology* 71 (2009), S. 440–449
- [13] BEATTY, PF. ; BRAU, AC.: Understanding the GRAPPA Paradox. In: *Proceedings of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 2006 (unknown 2467)
- [14] BECKER, ED. ; FERRET, JA. ; GUPTA, RK. ; WEISS, GH.: The Choice of Optimal Parameters for Measurement of Spin-Lattice Relaxation Times. II. Comparison of Saturation Recovery, Inversion Recovery, and Fast Inversion Recovery Experiments. In: *Journal of Magnetic Resonance* 37 (1980), S. 381–394
- [15] BEUF, O. ; GHOSH, S. ; NEWITT, DC. ; LINK, TM. ; STEINBACH, L. ; RIES, M. ; LANE, N. ; MAJUMDAR, S.: Magnetic resonance imaging of normal and osteoarthritic trabecular bone structure in the human knee Arthritis. In: *Arthritis and Rheumatism* 46 (2002), S. 385–393
- [16] BEUF, O. ; NEWITT, DC. ; MOSEKILDE, L. ; MAJUMDAR, S.: Trabecular Structure Assessment in Lumbar Vertebrae Specimens Using Quantitative Magnetic Resonance Imaging and Relationship with Mechanical Competence. In: *Journal of Bone and Mineral Research* 16 (2001), S. 1511–1519

- [17] BÖHRINGER, ME. ; BEYER, WF. ; WESELOH, G.: Vergleichende Histomorphometrie der subchondralen Knochendichte und Gelenkknorpeldicke im Tibiakopf bei humanen Früharthrosen. In: *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* 133 (1995), S. 291–302
- [18] BITTERSÖHL, B. ; HOSALKAR, HS. ; HUGHES, T. ; KIM, YJ. ; WERLEN, S. ; SIEBENROCK, KA. ; MAMISCH, TC.: Feasibility of T\*2 Mapping for the Evaluation of Hip Joint Cartilage at 1.5T Using a Three-Dimensional (3D), Gradient-Echo (GRE) Sequence: A Prospective Study. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 62 (2009), S. 896–901
- [19] BLAIMER, M. ; BREUER, FA. ; MUELLER, M. ; SEIBERLICH, N. ; EBEL, D. ; HEIDEMANN, RM. ; GRISWOLD, MA. ; JAKOB, PM.: 2D-GRAPPA-operator for faster 3D parallel MRI. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 56 (2006), S. 1359–1364
- [20] BLOCH, F.: Nuclear Induction. In: *Physical Review* 70 (1946), S. 460–474
- [21] BLOCH, F. ; HANSEN, WW. ; PACKARD, ME.: Nuclear Induction. In: *Physical Review* 69 (1946), S. 127
- [22] BLOEMBERGEN, N. ; PURCEL, EM. ; POUND, RV.: Relaxation Effects in Nuclear Magnetic Resonance Absorption. In: *Physical Review* 73 (1947), S. 679–712
- [23] BLUMENKRANTZ, G. ; LINDSEY, CT. ; DUNN, TC. ; JIN, H. ; RIES, MD. ; LINK, TM. ; STEINBACH, LS. ; S, Majumdar: A pilot, two-year longitudinal study of the interrelationship between trabecular bone and articular cartilage in the osteoarthritic knee. In: *Osteoarthritis Cartilage* 12 (2004), S. 997–1005
- [24] BLUMENKRANTZ, G. ; MAJUMDAR, S.: Quantitative Magnetic Resonance Of Articular Cartilage In Osteoarthritis. In: *European Cells and Materials* 13 (2007), S. 75–86
- [25] BOADA, MF. ; HAACKE, EM.: Superparamagnetic contrast agents: Predicting signal loss in gradient echo imaging. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 5 (1993), S. 75

- [26] BOBINAC, D. ; SPANJOL, J. ; ZORICIC, S. ; MARIC, I.: Changes in articular cartilage and subchondral bone histomorphometry in osteoarthritic knee joints in humans. In: *Bone* 32 (2003), S. 284–290
- [27] BOLBOS, RI. ; ZUO, J. ; BANERJEE, S. ; LINK, TM. ; MA, CB. ; LI, X. ; MAJUMDAR, S.: Relationship between trabecular bone structure and articular cartilage morphology and relaxation times in early OA of the knee joint using parallel MRI at 3T. In: *Osteoarthritis and Cartilage* 16 (2008), S. 1150–1159
- [28] BOLOG, N. ; NANZ, D. ; WEISHAUPT, D.: Musculoskeletal MR imaging at 3.0T: current status and future perspectives. In: *European Radiology* 16 (2006), S. 1298–1307
- [29] BORTHAKUR, A. ; MELLON, E. ; NIYOGI, S. ; WITSCHHEY, W. ; KNEELAND, JB.: Sodium and T1-rho MRI for molecular and diagnostic imaging of articular cartilage. In: *NMR in Biomedicine* 19 (2006), S. 781–821
- [30] BORTHAKUR, A. ; WHEATON, AJ. ; CHARAGUNDLA, SR. ; SHAPIRO, EM. ; REGATTE, RR. ; AKELLA, SVS. ; KNEELAND, JB. ; REDDY, R.: Three-dimensional T1-rho weighted MRI at 1.5 Tesla. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 17 (2003), S. 730–736
- [31] BORTZ, J.: *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2005
- [32] BOTTOMLEY, PA. ; FOSTER, TH. ; ARGERSINGER, RE. ; PFEIFER, LM.: A review of normal tissue hydrogen NMR relaxation times and relaxation mechanisms from 1-100 MHz: dependence on tissue type, NMR frequency, temperature, species, excision, and age. In: *Medical Physics* 11 (1984), S. 425–448
- [33] BOURGEAT, P. ; FRIPP, P. J. an S. J. an Stanwell ; RAMADAN, S. ; OURSELIN, S.: MR image segmentation of the knee bone using phase information. In: *Medical Image Analysis* 11 (2007), S. 325–335
- [34] BRENNER, AR. ; AMELING, W.: Simultane Rekonstruktion von Spindichte und Relaxation im Zeitbereich - Ein verallgemeinertes inverses

- Problem in der Kernspintomographie. In: *ASST*, Springer-Verlag London, UK@1990, 1990 (7. Aachener Symposium für Signaltheorie: Modellgestützte Signalverarbeitung), S. 42–47
- [35] BRISMAR, TB. ; HINDMARSH, T. ; RINGERTZ, H.: Experimental correlation between T2\* and ultimate compressive strength in lumbar porcine vertebrae. In: *Academic Radiology* 4 (1997), S. 426–430
- [36] BRITAIN, JH. ; HU, BS. ; WRIGHT, GA. ; MEYER, CH. ; MACOVSKI, A. ; NISHIMURA, DG.: Coronary angiography with magnetization-prepared T2 contrast. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 33 (1995), S. 689–696
- [37] BRIX, G. ; SCHULZ, O. ; GRIEBEL, J.: Begrenzung der HF-Exposition von Patienten bei MR-Untersuchungen. In: *Der Radiologe* 42 (2002), S. 51–61
- [38] BROWN, TR. ; KINCAID, BM. ; UGURBIL, K.: NMR chemical shift imaging in three dimensions. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79 (1982), S. 3523–3525
- [39] BRUNNER, P. ; ERNST, RR.: Sensitivity and performance time in NMR imaging. In: *Journal of Magnetic Resonance* 33 (1979), S. 83–106
- [40] BUCKWALTER, JA. ; MANKIN, HJ.: Articular Cartilage, Part II: Degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation. In: *Journal of Bone and Joint Surgery* 79 (1997), S. 612–632
- [41] BUCKWALTER, JA. ; MARTIN, J.: Degenerative joint disease. In: *Clinical Symposia* 47 (1995), S. 1–32
- [42] BURGERS, TA. ; MASON, J. ; NIEBUR, G. ; PLOEG, HL.: Compressive properties of trabecular bone in the distal femur. In: *Journal of Biomechanics* 41 (2008), S. 1077–1085
- [43] BURSTEIN, D. ; VELYVIS, J. ; SCOTT, KT. ; STOCK, KW. ; KIM, YJ. ; JARAMILLO, D. ; BOUTIN, RD. ; GRAY, ML.: Protocol issues for delayed Gd(DTPA)2 - enhance dMRI (dGEMRIC) for clinical evaluation of articular cartilage. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 45 (2001), S. 36–41

- 
- [44] CALLAGHAN, PT.: *Principles of Nuclear Magnetic Resonance Microscopy*. Oxford : Oxford science publications, 1991
- [45] CARR, HY.: Steady-State Free Precession in Nuclear Magnetic Resonance. In: *Physical Review* 112 (1958), S. 1693–1701
- [46] CASE, TA. ; DURNEY, CH. ; AILION, DC. ; GUTILLO, AG. ; MORRIS, AH.: A mathematical model of diamagnetic line broadening in lung tissue and similar heterogeneous systems: calculations and measurements. In: *Journal of Magnetic Resonance* 74 (1987), S. 304–314
- [47] CECKLER, TL. ; BALABAN, RS.: Tritium-proton magnetization transfer as a probe of cross-relaxation in aqueous lipid bilayer suspensions. In: *Journal of Magnetic Resonance* 93 (1991), S. 572–588
- [48] CHU, SC-K. ; XU, Y. ; BALSCHI, JA. ; SPRINGER, CS.: Bulk magnetic-susceptibility shifts in NMR-studies of compartmentalized samples: use of paramagnetic reagents. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 13 (1990), S. 239–262
- [49] CHUNG, H. ; WEHRLI, FW. ; WILLIAMS, JL. ; KUGELMASS, SD.: Relationship between NMR transverse relaxation, trabecular bone architecture, and strength. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 90 (1993), S. 10250–10254
- [50] CONSTANTINIDES, CD. ; ATALAR, E. ; McVEIGH, ER.: Signal-to-noise measurements in magnitude images from NMR phased arrays. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 38 (1997)
- [51] COURANT, R. ; FRIEDRICHS, K. ; LEWY, H.: On the partial difference equations of mathematical physics. In: *IBM Journal* 11 (1967), S. 215–235
- [52] CUMMINGS, S. ; BLACK, D. ; VOGT, T.: Changes in BMD substantially underestimate the anti-fracture effects of alendronate and other antiresorptive drugs. In: *Journal of Bone and Mineral Research* 11 (1996), S. 1–102

- [53] DARDZINSKI, B.J. ; MOSHER, T.J. ; LI, S. ; VAN SLYKE, MA. ; SMITH, MB.: Spatial variation of T2 in human articular cartilage. In: *Radiology* 205 (1997), S. 546–550
- [54] DAVIS, CA. ; GENANT, HK. ; DUNHAM, JS.: The effects of bone on proton NMR relaxation times of surrounding liquids. In: *Investigative Radiology* 21 (1986), S. 472–7
- [55] DEMPSTER, AP. ; LAIRD, NM. ; RUBIN, DB.: Maximum likelihood from incomplete data via the EM algorithm. In: *Journal of the Royal Statistical Society: Series B* 39 (1977), S. 1–38
- [56] DEONI, SCL. ; RUTT, BK. ; PETERS, TM.: Rapid combined T1 and T2 mapping using gradient recalled acquisition in the steady state. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 49 (2003), S. 515–526
- [57] DIJKGRAAF, LC. ; BONT, LG. de ; BOERING, G. ; LIEM, RS.: The structure, biochemistry, and metabolism of osteoarthritic cartilage: a review of the literature. In: *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 53 (1995), S. 1182–1192
- [58] DIRISAMER, A. ; GRAMPP, S.: Radiologische Diagnostik der Osteoporose. In: *Journal für Mineralstoffwechsel* 9 (2002), S. 7–15
- [59] DIXON, WT.: Simple proton spectroscopic imaging. In: *Radiology* 153 (1984), S. 189–194
- [60] DIXON, WT. ; ENGELS, H. ; CASTILLO, M. ; SARDASHTI, M.: Incidental magnetization transfer contrast in standard multislice imaging. In: *Magnetic Resonance Imaging* 8 (1990), S. 417–422
- [61] DONAHUE, KM. ; BURSTEIN, D. ; MANNING, W J. ; GRAY, ML.: Studies of Gd-DTPA relaxivity and proton exchange rates in tissue. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 32 (1994), S. 66–76
- [62] DUEWELL, SH. ; CECKLER, TL. ; KENNETH, O. ; HAN, W. ; JAFFER, FA. ; CHESNICK, SA. ; BALABAN, RS.: Musculoskeletal MR Imaging at 4 T and at 1.5 T: Comparison of Relaxation Times and Image Contrast. In: *Radiology* 196 (1995), S. 551–555

- [63] DURRANT, C.J. ; HERTZBERG, MP. ; KUCHEL, PW: Magnetic Susceptibility: Further Insights into Macroscopic and Microscopic Fields and the Sphere of Lorentz. In: *Concepts in Magnetic Resonance Part A* 18 (2003), S. 72–95
- [64] DUVVURI, U. ; CHARAGUNDLA, SR. ; KUDCHODKAR, SB. ; KAUFMAN, JH. ; KNEELAND, JB. ; RIZI, R. ; LEIGH, JS. ; REDDY, R.: Human knee: in vivo T1-rho weighted MR imaging at 1.5 T - preliminary experience. In: *Radiology* 220 (2001), S. 822–826
- [65] DUVVURI, U. ; KUDCHODKAR, S. ; REDDY, R. ; LEIGH, JS.: T1rho relaxation can assess longitudinal proteoglycan loss from articular cartilage in vitro. In: *Osteoarthritis and Cartilage* 10 (2002), S. 838–844
- [66] DUVVURI, U. ; REDDY, R. ; PATEL, SD. ; KAUFMAN, JH. ; KNEELAND, JB. ; LEIGH, JS.: T1rho-relaxation in articular cartilage: effects of enzymatic degradation. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 38 (1997), S. 863–867
- [67] ECKSTEIN, F. ; CHARLES, HC. ; BUCK, RJ. ; KRAUS, VB. ; REMMERS, AE. ; HUDELMAIER, M. ; WIRTH, W. ; EVELHOCH, JL.: Accuracy and precision of quantitative assessment of cartilage morphology by magnetic resonance imaging at 3.0T. In: *Arthritis Rheumatism* 52 (2005), S. 3132–3136
- [68] ECKSTEIN, F. ; CICUTTINI, F. ; RAYNAULD, JP. ; WATERTON, JC. ; PETERFY, C.: Magnetic resonance imaging (MRI) of articular cartilage in knee osteoarthritis (OA): morphological assessment. In: *Osteoarthritis Cartilage Suppl A* (2006), S. A46–75
- [69] ECKSTEIN, F. ; GUERMAZI, A. ; ROEMER, FW.: Quantitative MR imaging of cartilage and trabecular bone in osteoarthritis. In: *Radiology Clinics of North America* 47 (2009), S. 655–673
- [70] EDELSTEIN, WA. ; BOTTOMLEY, PA. ; HARTL, HR. ; SMITH, LS.: Signal, noise and contrast in nuclear magnetic resonance (NMR) imaging. In: *Journal of Computed Assisted Tomography* 7 (1983), S. 391–401

- [71] ELIASZIW, M. ; YOUNG, SL. ; WOODBURY, MG. ; FRYDAY-FIELD, K.: Statistical methodology for the concurrent assessment of interrater and intrarater reliability: using goniometric measurements as an example. In: *Physical Therapy* 74 (1994), S. 777–788
- [72] ENGL, HW. ; HANKE, M. ; NEUBAUER, A.: *Regularization of Inverse Problems*. Dordrecht : Kluwer Academic Publishers, 1996
- [73] ERICKSON, SJ. ; PROST, RW. ; TIMINS, ME.: The magic angle effect: background physics and clinical relevance [editorial]. In: *Radiology* 188 (1993), S. 23–25
- [74] FELSENBERGER, D.: Struktur und Funktion des Knochens: Stützwerk aus Kollagen und Hydroxylapatit. In: *Pharmazie in unserer Zeit* 30 (2001), S. 488–494
- [75] FELSENBERGER, D.: Neue Erkenntnisse in der Diagnostik der Osteoporose. In: *Journal für Mineralstoffwechsel* 9 (2002), S. 7–9
- [76] FELSENBERGER, D. ; GLÜER, C.: Bildgebende Verfahren, Knochendichtemessung und quantitativer Ultraschall. In: *Aktuelle Rheumatologie* 26 (2001), S. 106–114
- [77] FOLTZ, WD. ; AL-KWIFI, O. ; SUSSMAN, MS. ; STAINSBY, JA. ; WRIGHT, GA.: Optimized spiral imaging for measurement of myocardial T2 relaxation. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 49 (2003), S. 1089–1097
- [78] FORD, JC. ; WEHRLI, FW. ; CHUNG, H-W.: Magnetic Field Distribution in Models of Trabecular Bone. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 30 (1993), S. 373–379
- [79] FORSEN, S. ; HOFFMAN, RA.: Study of moderately rapid chemical exchange reactions by means of nuclear magnetic double resonance. In: *Journal of Chemical Physics* 39 (1963), S. 2892–2895
- [80] FRAGONAS, E. ; MLYNÁRIK, V. ; JELLUS, V. ; MICALI, F. ; PIRAS, A. ; TOFFANIN, R. ; RIZZO, R. ; VITTUR, F.: Correlation between

- biochemical composition and magnetic resonance appearance of articular cartilage. In: *Osteoarthritis Cartilage* 6 (1998), S. 24–32
- [81] FRANCONI, F. ; MOWAT, P. ; LEMAIRE, L. ; RICHOMME, P. ; LE JEUNE, JJ.: Single-scan quantitative T2\* methods with susceptibility artifact reduction. In: *Nuclear Magnetic Resonance in Biomedicine* 19 (2006), S. 527–534
- [82] FRANSSON, A. ; GRAMPP, S. ; IMHOF, H.: Trabecular bone on marrow relaxation in the tibia. In: *Magnetic Resonance Imaging* 17 (1998), S. 69–82
- [83] FREEMAN, Ray. ; HILL, HDW.: Phase and Intensity Anomalies in Fourier Transform NMR. In: *Journal of Magnetic Resonance* 4 (1971), S. 366–383
- [84] FRIES, P. ; RUNGE, VM. ; KIRCHIN, MA. ; WATKINS, DM. ; BUECKER, A. ; SCHNEIDER, G: Magnetic resonance imaging of the spine at 3 Tesla. In: *Semin Musculoskelet Radiol* 12(3) (2008), S. 238–52
- [85] FRIPP, J. ; CROZIER, S. ; WARFIELD, SK. ; OURSELIN, S.: Automatic segmentation of the bone and extraction of the bone-cartilage interface from magnetic resonance images of the knee. In: *Physics in Medicine and Biology* 52 (2007), S. 1617–1631
- [86] FULLERTON, GD. ; STARK, DD. (Hrsg.) ; BRADLEY, WG. (Hrsg.): *Physiologic basis of magnetic relaxation*. Magnetic resonance imaging, 2nd. St. Louis : Mosby-Year Book, 1993. – 88–108 S.
- [87] GANDY, SJ. ; DIEPPE, PA. ; KEEN, MC. ; MACIEWICZ, RA. ; WATT, I. ; WATERTON, JC.: No loss of cartilage volume over three years in patients with knee osteoarthritis as assessed by magnetic resonance imaging. In: *Osteoarthritis Cartilage* 10 (2002), S. 929–937
- [88] GARWOOD, M. ; UGURBIL, K. ; DIEHL, P. (Hrsg.) ; FLUCK, E. (Hrsg.) ; GUNTHER, H. (Hrsg.) ; KOSFELD, R. (Hrsg.) ; SEELIG, J. (Hrsg.): *"B1 Insensitive Adiabatic RF Pulses", NMR, Basic Principles and Progress*. Berlin : Springer-Verlag, 1992. – 109–147 S.

- [89] GENANT, HK. ; ENGELKE, K. ; FUERST, T. ; GLÜER, CC. ; GRAMPP, S. ; HARRIS, ST.: Noninvasive assessment of bone mineral and structure: State of the art. In: *Journal of Bone and Mineral Research* 11 (1996), S. 707–730
- [90] GIGER, ML. ; CHAN, HP. ; BOONE, J.: Anniversary paper: History and status of CAD and quantitative image analysis: the role of Medical Physics and AAPM. In: *Medical Physics* 35 (2008), S. 5799–820
- [91] GILLIS, P. ; KOENIG, SH.: Transverse relaxation of solvent protons induced by magnetized spheres: application to ferritin, erythrocytes, and magnetite. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 5 (1987), S. 323–345
- [92] GLASER, C. ; MENDLIK, T. ; DINGES, J. ; WEBER, J. ; STAHL, R. ; TRUMM, C. ; REISER, M.: Global and regional reproducibility of T2 relaxation time measurements in human patellar cartilage. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 56 (2006), S. 527–34
- [93] *Kapitel* Knochendensitometrie bei Osteoporose. In: GLÜER, CC.: *Osteoporose Atlas der radiologischen Diagnostik und Differentialdiagnose*. Fischer, Stuttgart,, 1998, S. 203–231
- [94] GLÜER, CC. ; BLAKE, G. ; LU, Y. ; BLUNT, BA. ; JERGAS, M. ; GENANT, H J.: Accurate Assessment of Precision Errors: How to Measure the Reproducibility of Bone Densitometry Techniques. In: *Osteoporosis International* 5 (1995), S. 262–270
- [95] GOLD, GE. ; HAN, E. ; STAINSBY, J. ; WRIGHT, G. ; BRITAIN, J. ; BEAULIEU, C.: Musculoskeletal MRI at 3.0 T: Relaxation Times and Image Contrast. In: *American Roentgen Ray Society* 183 (2004), S. 343–351
- [96] GOODSITT, MM. ; ROSENTHAL, DI.: Quantitative computed tomography scanning for measurement of bone and bone marrow fat content. A comparison of single- and dual-energy techniques using a solid synthetic phantom. In: *Investigative Radiology* 22 (1987), S. 799–810

- [97] GOODWIN, DW. ; DUNN, JF.: High-resolution magnetic resonance imaging of articular cartilage: correlation with histology and pathology. In: *Topics in Magnetic Resonance Imaging* 9 (1998), S. 337–347
- [98] GOODWIN, DW. ; WADGHIRI, YZ. ; DUNN, JF.: Micro-imaging of articular cartilage: T2, proton density, and the magic angle effect. In: *Academic Radiology* 5 (1998), S. 790–798
- [99] GRAD, J. ; BRYANT, R.: Nuclear magnetic cross-relaxation spectroscopy. In: *Journal of Magnetic Resonance* 90 (1990), S. 1–8
- [100] GRAMPP, S. ; JERGAS, M. ; LANG, P. ; STEINER, E. ; FUERST, T. ; GLÜER, CC. ; MATHUR, A. ; GENANT, HK.: Quantitative CT assessment of the lumbar spine and radius in patients with osteoporosis. In: *American journal of roentgenology* 167 (1996), S. 133–140
- [101] GRAMPP, S. ; MAJUMDAR, S. ; JERGAS, M. ; LANG, P. ; GIES, A. ; GENANT, HK.: MRI of bone marrow in the distal radius: in vivo precision of effective transverse relaxation times. In: *European Radiology* 5 (1995), S. 43–48
- [102] GRAMPP, S. ; MAJUMDAR, S. ; JERGAS, M. ; NEWITT, D. ; LANG, P. ; GENANT, HK.: Distal Radius: In Vivo Assessment with Quantitative MR Imaging, Peripheral Quantitative CT, and Dual X-ray Absorptiometry. In: *Radiology* 198 (1996), S. 213–218
- [103] GRAMPP, S. ; MAJUMDAR, S. ; JERGAS, M. ; NEWITT, D. ; LANG, P. ; GENANT, HK.: Distal radius: in vivo assessment with quantitative MR imaging, peripheral quantitative CT, and dual X-ray absorptiometry. In: *Radiology* 198 (1996), S. 213–8
- [104] GRISWOLD, MA. ; JAKOB, PM. ; HEIDEMANN, RM. ; NITTKA, M. ; JELLUS, V. ; WANG, J. ; KIEFER, B. ; HAASE, A.: Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). In: *Magnetic Resonance in Medicine* 47 (2002), S. 1202–10
- [105] GRISWOLD, MA. ; JAKOP, PM. ; NITTKA, M. ; GOLDFARB, JW. ; HASSE, A.: A Partially parallel imaging with localized sensitivities (PILS). In: *Magnetic Resonance in Medicine* 44 (2000), S. 602–609

- [106] GRÜNDER, W.: MRI assessment of cartilage ultrastructure. In: *NMR in Biomedicine* 19 (2006), S. 855–876
- [107] GÖRNER, Sabine: *Iterative Regularisierungsverfahren für spezielle Klassen inverser Probleme*, Technische Universität Chemnitz, Diplomarbeit, 2004
- [108] GUDBJARTSSON, H. ; PATZ, S.: The Rician distribution of noisy MRI data. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 34 (1995), S. 910–914
- [109] HAACKE ; EM, Brown ; RW, Thompson ; MR, Venkatesan ; R: *Magnetic Resonance Imaging: physical principles and sequence design*. New York : Miley-Liss, 1999
- [110] HAASE, A. ; FRAHM, J. ; MATTHAEI, D. ; HJ<sub>2</sub>NICKE, W. ; MERBOLDT, KD.: FLASH Imaging. Rapid NMR Imaging Using Low Flip-Angle Pulses. In: *Journal of Magnetic Resonance* 67 (1986), S. 258–266
- [111] HAHN, EL.: Spin Echos. In: *Physical Review* 80 (1950), S. 580–594
- [112] HANNILA, I. ; OJALA, RO. ; TERVONEN, O. ; NIEMINEN, MT.: MRI of maturationrelated changes in collagen network of human femoral cartilage. In: *In Proc Intl Soc Mag Reson Med* Bd. 15. Berlin, Germany, 2007, S. 2621
- [113] HARDY, PA. ; ANDERSEN, AH.: Calculating T2 in images from a phased array receiver. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 61 (2009), S. 962–969
- [114] HARDY, PA. ; RECHT, MP. ; PIRAINO, D. ; THOMASSON, D.: Optimization of a dual echo in the steady state (DESS) free-precession sequence for imaging cartilage. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 6 (1996), S. 329–335
- [115] HARPEN, MD. ; WILLIAMS, JP.: Longitudinal Relaxation Time Measurements with Non-Uniform Tilt Angles. In: *Physic in Medicine and Biology* 31 (1986), S. 1229–1236
- [116] HAYASHI, D. ; GUERMAZI, A. ; HUNTER, DJ.: Osteoarthritis year 2010 in review: imaging. In: *Osteoarthritis Cartilage* 19 (2011), S. 354–360

- [117] HEIDEMANN, RM. ; GRISWOLD, MA. ; SEIBERLICH, N. ; KRÜGER, G. ; KANNENGIESER, SAR. ; KIEFER, B. ; WIGGINS, G. ; WALD, LL. ; JAKOB, PM.: Direct parallel image reconstructions for spiral trajectories using GRAPPA. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 2 (2006), S. 317–326
- [118] HELMICK, CG. ; FELSON, DT. ; LAWRENCE, RC. ; GABRIEL, S. ; HIRSCH, R. ; KWOH, CK. ; LIANG, MH. ; KREMERS, HM. ; MAYES, MD. ; MERKEL, PA. ; PILLEMER, SR. ; REVEILLE, JD. ; STONE, JH. for the National Arthritis Data W.: Estimates of the Prevalence of Arthritis and Other Rheumatic Conditions in the United States: Part I. In: *Arthritis and Rheumatism* 58 (2008), S. 15–25
- [119] HENDERSON, E. ; MCKINNON, G. ; LEE, T. ; RUTT, BK: A fast 3D look-locker method for volumetric T1 mapping. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 17 (1999), S. 1163–71
- [120] HENKELMAN, RM. ; HUANG, X. ; XIANG, Q-S. ; STANISZ, GJ. ; SWANSON, SD.: Quantitative interpretation of magnetization transfer. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 29 (1993), S. 759–766
- [121] HENKELMAN, RM. ; STANISZ, GJ. ; KIM, JK. ; BRONSKILL, MJ: Anisotropy of NMR properties of tissues. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 32 (1994), S. 592–601
- [122] HENNING, J. ; NAUERTH, J. ; FRIEBURG, H.: RARE imaging: a fast imaging method for clinical MR. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 3 (1986), S. 823–833
- [123] HENNING, J. ; WEIGEL, M. ; SCHEFFLER, Klaus: Multiecho sequences with variable refocusing flip angles: optimization of signal behavior using smooth transitions between pseudo steady states (TRAPS). In: *Magnetic Resonance in Medicine* 49 (2003), S. 527–35
- [124] HENNING, Jürgen: Multiecho Imaging Sequences with Low Refocusing Flip Angles. In: *Journal of Magnetic Resonance* 78 (1988), S. 397–407

- [125] HENNING, Jürgen: Echoes-How to Generate, Recognize, Use or Avoid Them in MR-Imaging Sequences Part I: Fundamental and NOt So Fundamental Properties of Spin Echoes. In: *Concepts in Magnetic Resonance* 3 (1991), S. 125–143
- [126] HILDEBRAND, Tor. ; LAIB, Andres. ; MÜLLER, Ralph. ; DEQUEKER, Jan. ; RÜEGSEGG, Peter: Direct Three-Dimensional Morphometric Analysis of Human Cancellous Bone: Microstructural Data from Spine, Femur, Iliac Crest, and Calcaneus. In: *Journal of Bone and Mineral Research* 14 (1999), S. 1167–1174
- [127] HILLS, BP. ; FAVRET, FA.: A comparative multinuclear relaxation study of protein - DMSO and protein - water interaction. In: *Journal of Magnetic Resonance B* 103 (1994), S. 142–151
- [128] HINSON, WH. ; SOBOL, WT.: A New Method of Computing Spin-Lattice Relaxation Maps in Magnetic Resonance Imaging Using Fast Scanning Protocols. In: *Medical Physics* 15 (1988), S. 551–561
- [129] HOFFMAN, B.: *Regularization for Applied Inverse and Ill-Posed Problems*. Teubner - Texte zur Mathematik, 1986 (unknown Band 85)
- [130] HOPKINS, JA. ; WEHRLI, FW.: Magnetic Susceptibility Measurement of Insoluble Solids by NMR: Magnetic Susceptibility of Bone. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 37 (1997), S. 494–500
- [131] HOULT, DI.: The principle of reciprocity in signal strength calculations: a mathematical guide. In: *Concepts in Magnetic Resonance* 12 (2000), S. 173–187
- [132] HUANG, F. ; CHEN, X. ; YE, D. ; HERTEL, S.: A distance weighted directional gradient method for fully automatic bone segmentation of knee MRI. In: *Proc Intl Soc Mag Reson Med* 16 (2008), S. 3631
- [133] HUANG, F. ; DUENSING, GR.: A theoretical analysis of errors in GRAPPA. In: *Proceedings of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 2006 (unknown 2468)

- [134] INSKO, E. ; ELLIOTT, MA. ; SCHOTLAND, JC. ; LEIGH, JS.: Generalized reciprocity. In: *Journal of Magnetic Resonance* 131 (1998), S. 111–117
- [135] IRARRAZABAL, P. ; NISHIMURA, DG.: Fast Three Dimensional Magnetic Resonance Imaging. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 33 (1995), S. 656–662
- [136] JACKSON, JD.: *Classical Electrodynamics*. 3rd. New York : John Wiley & Sons, 1999
- [137] JAKOP, PM. ; GRISWOLD, MA. ; EDELMANN, RP. ; SODICKSON, DK.: AUTOSMASH: a self-calibrating technique for SMASH imaging. In: *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 7 (1998), S. 42–54
- [138] JERGAS, M. ; MAJUMDAR, S. ; KEYAK, J. ; LEE, I. ; NEWITT, D. ; GRAMPP, S. ; SKINNER, H. ; GENANT, HJ.: Relationship between Young modulus of elasticity, ash density and MRI derived effective transverse relaxation  $T2^*$  in tibial specimens. In: *Journal of Computed Assisted Tomography* 19 (1995), S. 472–479
- [139] J.L, A.D. L. Murray (Hrsg.): *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factor in 1990 and projected to 2020*. WHO, 1996
- [140] JOHN PAULY, J. ; NISHIMURA, D. ; MACOVSKI, A.: A k-space analysis of small-tip-angle excitation. In: *Journal of Magnetic Resonance (1969)* 81 (1989), S. 43–56
- [141] JOHNSON, J.B.: Thermal agitation of electricity in conductors. In: *Physical Review* 32 (1928), S. 97–109
- [142] JONES, CK.: *T2 Decay curve Acquisition and Analysis in MRI. Noise Considerations, Short T2, and B1 Field Encoding*, University of British Columbia, Diss., 2003
- [143] J.S. MEYER, D. J.: Musculoskeletal MR imaging at 3T. In: *Magn Reson Imaging Clin N Am* 16(3) (2008), S. 533–45

- [144] KALDOUDI, E. ; WILLIAMS, SCR.: Relaxation Time Measurements in NMR Imaging Part I: Longitudinal Relaxation Time. In: *Concepts in Magnetic Resonance* 5 (1993), S. 217–242
- [145] KALENDER, WA. ; SUESS, C.: A new calibration phantom for quantitative computed tomography. In: *Medical Physics* 14 (1987), S. 863–866
- [146] KENNAN, RP. ; ZHONG, J. ; GORE, JC.: Intravascular Susceptibility Contrast Mechanism in Tissues. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 31 (1994), S. 9–21
- [147] KINGSLEY, PB.: Methods of Measuring Spin-Lattice (T1) Relaxation Times: An Annotated Bibliography. In: *Concepts in Magnetic Resonance* 11 (1999), S. 243–276
- [148] KINGSLEY, PB. ; OGG, RJ. ; REDDICK, WE. ; STEEN, RG.: Correction of errors caused by imperfect inversion pulses in MR imaging measurement of T1 relaxation times. In: *Magnetic Resonance Imaging* 16 (1998), S. 1049–1055
- [149] KNOLL, F. ; CLASON, C. ; DIWOKY, C. ; STOLLBERGER, R.: Adapted random sampling patterns for accelerated MRI. In: *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 24 (2011), S. 43–50
- [150] KNOLL, F. ; UNGER, M. ; CLASON, C. ; DIWOKY, C. ; POCK, T. ; STOLLBERGER, R.: Fast reduction of undersampling artifacts in radial MR angiography with 3D total variation on graphics hardware. In: *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 23 (2010), S. 103–114
- [151] KOFF, MF. ; AMRAMI, KK. ; FELMLEE, JP. ; KAUFMAN, KR.: Bias of cartilage T2 values related to method of calculation. In: *Magnetic Resonance Imaging* 26 (2008), S. 1236–1243
- [152] KOFF, MF. ; KHAN, FA. ; AMRAMI, KK. ; KAUFMAN, KR.: Examiner variability of T2 of cartilage in subjects with osteoarthritis. In: *unfinished ISMRM 14th Scientific Meeting and Exhibition, 2006*

- [153] KRAUSE, FG. ; KLAMMER, G. ; BENNEKER, LM. ; WERLEN, S. ; MAMMISCH, TC. ; WEBER, M.: Biochemical T2 STAR MR imaging of early active ankle arthrosis in pes cavovarus. In: *Journal of Orthopaedic Research* 28 (2010), S. 1562–1568
- [154] KROLNER, B. ; NIELSEN, SP.: Bone mineral content of lumbar spine in normal and osteoporotic women: cross-sectional and longitudinal studies. In: *Clinical Science* 62 (1989), S. 329–336
- [155] KUCHEL, PW. ; BULLIMAN, BT.: Perturbation of Homogeneous Magnetic Fields by Isolated Single and Confocal Spheroids. Implications for NMR Spectroscopy of Cell. In: *NMR in Biomedicine* 2 (1989), S. 151–160
- [156] KURKIJÄRVI, JE. ; NISSI, MJ. ; KIVIRANTA, I. ; JURVELIN, JS. ; NIEMINEN, MT.: Delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) and T2 characteristics of human knee articular cartilage: topographical variation and relationships to mechanical properties. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 52 (2004), S. 41–43
- [157] LAMMENTAUSTA, E. ; HAKULINEN, MA. ; JURVELIN, JS. ; NIEMINEN, MT.: Prediction of mechanical properties of trabecular bone using quantitative MRI. In: *Physic in Medicine and Biology* 51 (2006), S. 6187–6198
- [158] LARKMAN, DJ. ; NUNES, RG.: Parallel magnetic resonance imaging. In: *Physic in Medicine and Biology* 52 (2007), S. R15–R55
- [159] LAWRENCE, RC. ; FELSON, DT. ; HELMICK, CG. ; ARNOLD, LM. ; CHOI, H. ; DEYO, RA. ; GABRIEL, S. ; HIRSCH, R. ; HOCHBERG, MC. ; HUNDER, GG. ; JORDAN, JM. ; KATZ, JN. ; KREMERS, HM. ; WOLFE, F. for the National Arthritis Data W.: Estimates of the Prevalence of Arthritis and Other Rheumatic Conditions in the United States; Part II. In: *Arthritis and Rheumatism* 58 (2008), S. 26–35
- [160] LE BIHAN, Denis: Molecular Diffusion, Tissue Microdynamics and Microstructure. In: *NMR in Biomedicine* 8 (1995), S. 375–386
- [161] LEE, JWK.: *Application of NMR to Study Biological Change*, The University of British Columbia, Diss., 1985

- [162] LEHNER, KB. ; RECHL, HP. ; GMEINWIESER, JK. ; HEUCK, AF. ; LUKAS, HP. ; KOHL, HP.: Structure, function, and degeneration of bovine hyaline cartilage: assessment with MR imaging in vitro. In: *Radiology* 170 (1989), S. 495–499
- [163] LEVENBERG, K.: A method for the solution of certain non-linear problems in least squares. In: *The Quarterly of Applied Mathematics* 2 2 (1944), S. 164–168
- [164] LEVITT, MH.: Composite Pulses. In: *Progress NMR Spectroscopy* 18 (1986), S. 61–122
- [165] LI, X. ; HAN, ET. ; MA, CB. ; LINK, TM. ; NEWITT, DC. ; MAJUMDAR, S.: In vivo 3T spiral imaging based multi-slice T(1rho) mapping of knee cartilage in osteoarthritis. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 54 (2005), S. 929–936
- [166] LIDGREN, Lars ..: Preface: neck pain and the decade of the bone and joint 2000-2010. In: *J Manipulative Physiol Ther* 32 (2009), Feb, Nr. 2 Suppl, S2–S3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmpt.2008.11.002>. – DOI 10.1016/j.jmpt.2008.11.002
- [167] LIESS, C. ; LÜSSE, S. ; KARGER, N. ; HELLER, M. ; GLÜER, CC.: Detection of changes in cartilage water content using MRI T2-mapping in vivo. In: *Osteoarthritis and Cartilage* 10 (2002), S. 907–913
- [168] LINDSEY, CT. ; NARASIMHAN, A. ; ADOLFO, JM. ; JIN, H. ; STEINBACH, LS. ; LINK, T. ; RIES, M. ; MAJUMDAR, S.: Magnetic resonance evaluation of the interrelationship between articular cartilage and trabecular bone of the osteoarthritic knee. In: *Osteoarthritis Cartilage* 12 (2004), S. 86–96
- [169] LING, W. ; REGATTE, RR. ; NAVON, G. ; JERSCHOW, A.: Assessment of glycosaminoglycan concentration in vivo by chemical exchange dependent saturation transfer (gagCEST). In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105 (2008), S. 2266–2270

- [170] LING, W. ; REGATTE, RR. ; SCHWEITZER, ME. ; JERSCHOW, A.: Characterization of bovine patellar cartilage by NMR. In: *NMR in Biomedicine* 21 (2008), S. 289–295
- [171] LINGG, G.: Methoden der Bildgebung und der Knochendichtemessung bei der Osteoporose im Rahmen entzündlichrheumatischer Erkrankungen. In: *Zeitschrift für Rheumatologie* 65 (2006), S. 383–390
- [172] LINK, TM. ; LIN, JC. ; NEWITT, D. ; MEIER, N. ; WALDT, S. ; MAJUMDAR, S.: Computergestützte Strukturanalyse des trabekulären Knochens in der Osteoporosediagnostik. In: *Der Radiologe* 38 (1998), S. 853–859
- [173] LINK, TM. ; MAJUMDAR, S. ; AUGAT, P. ; LIN, JC. ; NEWITT, D. ; LANE, NE. ; GENANT, HJ.: Proximal Femur: Assessment for Osteoporosis with T2\* Decay Characteristics at MR Imaging. In: *Radiology* 209 (1998), S. 531–536
- [174] LOCHMÜLLER, EM. ; MATSUURA, M. ; BAUER, J. ; HITZL, W. ; LINK, TM. ; MÜLLER, R. ; ECKSTEIN, F.: Site-specific deterioration of trabecular bone architecture in men and women with advancing age. In: *Journal of Bone and Mineral Research* 23 (2008), S. 1964–1973
- [175] LÜSSE, S. ; CLAASSEN, H. ; GEHRKE, T. ; HASSENPFUG, J. ; SCHUNKE, M. ; HELLER, M. ; GLÜER, CC.: Evaluation of water content by spatially resolved transverse relaxation times of human articular cartilage. In: *Magnetic Resonance Imaging* 18 (2000), S. 423–430
- [176] MACFALL, JR. ; WEHRLI, FW. ; BERGER, RK. ; JOHNSON, GA.: Methodology for the measurement and analysis of relaxation times in proton imaging. In: *Magnetic Resonance Imaging* 5 (1987), S. 209–220
- [177] MACHANN, J. ; SCHNATTERBECK, P. ; RAIBLE, A. ; LUTZ, O. ; CLAUSSEN, CD. ; SCHICK, F.: Magnetic Resonance Osteodensitometry in Human Heel Bones: Correlation with Quantitative Computed Tomography Using Different Measuring Parameters. In: *Investigative Radiology* 35 (2000), S. 393–400

- [178] MAIER, CF. ; TAN, SG. ; HARIHARAN, H. ; POTTER, HG.: T2 quantitation of articular cartilage at 1.5 T. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 17 (2003), S. 358–64
- [179] MAJUMDAR, S.: Quantitative study of the susceptibility difference between trabecular bone and bone marrow: computer simulations. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 22 (1991), S. 101–110
- [180] MAJUMDAR, S.: Magnetic resonance imaging of osteoporosis. In: *Skeletal Radiol* 37(2) (2008), S. 95–7
- [181] MAJUMDAR, S. ; GENANT, HK.: In vivo relationship between marrow T2\* and trabecular bone density determined with a chemical shift selective asymmetric spin-echo sequence. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2 (1992), S. 209–219
- [182] MAJUMDAR, S. ; NEWITT, D. ; JERGAS, M. ; GIES, A. ; CHIU, E. ; OSMAN, D. ; KELTNER, J. ; KEYAK, J. ; GENANT, HJ.: Evaluation of Technical Factors Affecting the Quantification of Trabecular Bone Structure Using Magnetic Resonance Imaging. In: *Bone* 17 (1995), S. 417–430
- [183] MAJUMDAR, S. ; ORPHANOUDAKIS, SC. ; GMITRO, A. ; O'DONELL, M. ; GORE, JC.: Errors in the measurement of T2 using multiple-echo MRI techniques. I. Effects of radiofrequency pulse imperfection. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 3 (1986), S. 397–417
- [184] MAJUMDAR, S. ; ORPHANOUDAKIS, SC. ; GMITRO, A. ; O'DONELL, M. ; GORE, JC.: Errors in the measurement of T2 using multiple-echo MRI techniques. II. Effects of Static Field Inhomogeneity. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 3 (1986), S. 562–574
- [185] MAJUMDAR, S. ; THOMASSON, D. ; SHIMAKAWA, A. ; GENANT, HK.: Quantitation of the Susceptibility Difference between Trabecular Bone and Magnetic field inhomogeneity effects induced by the susceptibility differences between trabecular bone and bone marrow in gradient echo magnetic resonance imaging: experimental studies. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 22 (1991), S. 111–127

- [186] MALLADI, R. ; SETHIAN, JA. ; VEMURI, BC.: Shape modeling with front propagation: A level set approach. In: *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 17 (1995), S. 158–175
- [187] MAMISCH, TC. ; HUGHES, T. ; MOSHER, TJ. ; MUELLER, C. ; TRATTNIG, S. ; BOESCH, C. ; WELSCH, GH.: T2 star relaxation times for assessment of articular cartilage at 3 T: a feasibility study. In: *Skeletal Radiology* 1 (2011), S. 1–2
- [188] MAMISCH, TC. ; HUGHES, T. ; MOSHER, TJ. ; MUELLER, C. ; TRATTNIG, S. ; BOESCH, C. ; WELSCH, GH.: T2 star relaxation times for assessment of articular cartilage at 3 T: a feasibility study. In: *Skeletal Radiology* 1 (2011), S. 1–2
- [189] MANN, BE.: The application of the Forsen-Hoffmann spin-saturation method of measuring rates of exchange to the  $^{13}\text{C}$  NMR spectrum of N, N-dimethylformamide. In: *Journal of Magnetic Resonance* 25 (1977), S. 91–94
- [190] MAROUDAS, A. ; THOMAS, H.: A simple physicochemical micromethod for determining fixed anionic groups in connective tissue. In: *Biochimica et Biophysica Acta* 215 (1970), S. 214–216
- [191] MARQUARDT, D.: An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters. In: *Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics* 11 (1963), S. 431–441
- [192] MARTIROSIAN, P. ; BOSS, A. ; DEIMLING, M.: Systematic variation of off-resonance prepulses for clinical magnetization transfer contrast imaging at 0.2, 1.5, and 3.0 tesla. In: *Investigative Radiology* 4 (2008), S. 16–26
- [193] MATHEWS, JH. (Hrsg.) ; FINK, KK. (Hrsg.): *Numerical methods using Matlab*. Upper Saddle River (NJ) : Prentice-Hall, 2004
- [194] MCGONAGLE, D. ; TAN, AL.: What magnetic resonance imaging has told us about the pathogenesis of rheumatoid arthritis—the first 50 years. In: *Arthritis Research and Therapy* 10(5) (2008), S. 222

- [195] McKEAG, D. ; SMITH, BWH. ; EDMINSTER, R. ; LAIRD, T. ; CLARK, J. Herron S.: Estimating the severity of osteoarthritis with magnetic resonance spectroscopy. In: *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 21 (1992), S. 227–238
- [196] MEIBOOM, S. ; GILL, D.: Modified spin-echo method for measuring nuclear relaxation times. In: *Review of Scientific Instruments* 29 (1958), S. 688–691
- [197] MENDLIK, T. ; FABER, SC. ; WEBER, J. ; HOHE, J. ; RAUCH, E. ; REISER, M. ; GLASER, C.: T2 quantitation of human articular cartilage in a clinical setting at 1.5 T: implementation and testing of four multiecho pulse sequence designs for validity. In: *Investigative Radiology* 39 (2004), S. 288–299
- [198] MENEZES, NM. ; GRAY, ML. ; HARTKE, J.R. ; BURSTEIN, D.: T2 and T1rho MRI in articular cartilage systems. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 51 (2004), S. 503–509
- [199] MIHALOPOULOU, E. ; ALLEIN, S. ; LUYPART, R. ; EISENDRATH, H. ; BEZERIANOS, A. ; PANAYIOTAKIS, G.: Comparison of Computer Simulated and Phantom Measured Phase Variance in the Study of Trabecular Bone. In: *Magnetic Resonance Imaging* 16 (1998), S. 29–36
- [200] MILLER, AJ. ; JOSEPH, PM.: The use of power images to perform quantitative analysis on low SNR MR images. In: *Magnetic Resonance Imaging* 11 (1993), S. 1051–1056
- [201] MLYNÄRIK, V. ; DEGRASSI, A. ; TOFFANIN, R. ; VITTUR, F. ; COVA, M. ; POZZI-MUCELLI, RS.: Investigation of laminar appearance of articular cartilage by means of magnetic resonance microscopy. In: *Magnetic Resonance Imaging* 14 (1996), S. 435–442
- [202] MOON, P. ; SPENCER, DE.: *Field Theory for Engineers*. Princeton, NJ : Van Nostrand, 1961
- [203] MORRISON, C. ; STANISZ, G. ; HENKELMAN, RM.: Modeling magnetization transfer for biological-like systems using a semi-solid pool with a

- super-Lorentzian lineshape and dipolar reservoir. In: *Journal of Magnetic Resonance B* 108 (1995), S. 103–113
- [204] MOSHER, T.J. ; CHEN, Q. ; SMITH, MB.: 1H magnetic resonance spectroscopy of nanomelic chicken cartilage: effect of aggrecan depletion on cartilage T2. In: *Osteoarthritis Cartilage* 11 (2003), S. 709–715
- [205] MOSHER, T.J. ; DARDZINSKI, B.J.: Cartilage MRI T2 relaxation time mapping: overview and applications. In: *Seminars in Musculoskeletal Radiology* 8 (2004), S. 355–368
- [206] MOSHER, T.J. ; SMITH, H. ; DARDZINSKI, B.J. ; SCHMITHORST, V.J. ; SMITH, MB.: Expand+MR Imaging and T2 Mapping of Femoral Cartilage In Vivo Determination of the Magic Angle Effect. In: *American Journal of Roentgenology* 177 (2001), S. 665–669
- [207] MOW, VC. ; GUO, XE.: Mechano-electrochemical properties of articular cartilage: their inhomogeneities and anisotropies. In: *Annual Review of Biomedical Engineering* 4 (2002), S. 175–209
- [208] NEUMANN, J.: Entwicklung der in elliptischen Coordinaten ausgedrückten reciproken Entfernung zweier Punkte in Reihen, welche nach den Laplace'schen  $Y(n)$  fortschreiten; und Anwendung dieser Reihen zur Bestimmung des magnetsichen Zustandes eines Rotations-Ellipsoids, welcher durch vertheilende Kräfte erregt ist. In: *Crelle's Journal: Journal fuer die Reine und Angewandte Mathematik* 12 (1848), S. 21–50
- [209] NEWITT, DC. ; MAJUMDAR, S. ; JERGAS, MD. ; GENANT, H.: Decay Characteristics of bone Marrow in the Presence of a Trabecular Bone Network: In Vitro and In Vivo Studies Showing a Departure from Monoexponential Behavior. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 35 (1996), S. 921–927
- [210] NEWITT, DC. ; RIETBERGEN, B. von ; MAJUMDAR, S.: Processing and analysis of in vivo high-resolution MR images of trabecular bone for longitudinal studies: reproducibility of structural measures and micro-finite element analysis derived mechanical properties. In: *Osteoporosis International* 13 (2002), S. 278–287

- [211] NEWMAN, AP.: Articular cartilage repair. In: *American Journal of Sports Medicine* 26 (1998), S. 309–324
- [212] NIEMINEN, MT. ; RIEPPO, J. ; TÖYRÄS, J. ; JM., Hakumäki ; SILVENNOINEN, J. ; HYTTINEN, MM. ; HELMINEN, HJ. ; JURVELIN, JS.: T2 relaxation reveals spatial collagen architecture in articular cartilage: a comparative quantitative MRI and polarized light microscopic study. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 46 (2001), S. 487–493
- [213] NIEMINEN, MT. ; TÖYRÄS, J. ; LAASANEN, MS. ; SILVENNOINEN, J. ; HELMINEN, HJ. ; JURVELIN, JS.: Prediction of biomechanical properties of articular cartilage with quantitative magnetic resonance imaging. In: *J Biomech* 37 (2004), S. 321–328
- [214] NIEMINEN, MT. ; TÖYRÄS, J. ; RIEPPO, J. ; HAKUMÄKI, JM. ; SILVENNOINEN, J. ; HELMINEN, HJ. ; JURVELIN, JS.: Quantitative MR microscopy of enzymatically degraded articular cartilage. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 43 (2000), S. 676–681
- [215] NISSI, M.: *Magnetic Resonance Parameters in Quantitative Evaluation of Articular Cartilage.*, University of Kuopio, Diss., 2008
- [216] NYQUIST, H.: Thermal agitation of electric charge in conductors. In: *Physical Review* 32 (1928), S. 110–113
- [217] OGAWA, S. ; LEE, TM. ; KAY, AR. ; TANK, DW.: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. In: *Proceedings* 87 (1990), S. 9868–9872
- [218] OPPELT, A. ; GRAUMANN, R. ; BARFUSS, H. ; FISCHER, H. ; HARTL, W. ; SCHAJOR, W.: FISP: eine neue schnelle Pulssequenz für die Kernspintomographie. In: *Electromedica* 54 (1986), S. 15–18
- [219] ORGANIZATION, World H.: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group. / World Health Organ Tech Rep. 1994. – Forschungsbericht
- [220] OTSU, N.: A threshold selection method from gray-level histograms. In: *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics* 9 (1979), S. 62–66

- [221] PAI, A. ; LI, X. ; MAJUMDAR, S.: A comparative study at 3 T of sequence dependence of T2 quantitation in the knee. In: *Magnetic Resonance Imaging* 26 (2008), S. 1215–20
- [222] PANULA, HE. ; HYTTINEN, MM. ; AROKOSKI, JPA. ; LÄNGSJÖ, TK. ; PELTTARI, A. ; KIVIRANTA, I. ; HELMINEN, HJ.: Articular cartilage superficial zone collagen birefringence reduced and cartilage thickness increased before surface fibrillation in experimental osteoarthritis. In: *Annual Rheum Dis* 57 (1998), S. 237–245
- [223] PATEL, V. ; ISSEVER, AS. ; BURGHARDT, A. ; LAIB, A. ; RIES, M. ; MAJUMDAR, S.: Micro CT evaluation of normal and osteoarthritic bone structure in human knee specimens. In: *Journal of Orthopaedic Research* 21 (2003), S. 6–13
- [224] PETERSEN, EF. ; FISHBEIN, KW. ; LAOUAR, L. ; SPENCER, RG. ; WENZ, JF.: Ex vivo magnetic resonance microscopy of an osteochondral transfer. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 17 (2003), S. 603–608
- [225] PETO, S. ; GILLIS, P.: Fiber-to-field angle dependence of proton nuclear magnetic relaxation in collagen. In: *Magnetic Resonance Imaging* 8 (1990), S. 705–712
- [226] PETRANTONAKI, M. ; MARIS, T. ; DAMILAKIS, J.: MRI Techniques for the Examination of Trabecular Bone Structure. In: *Current Medical Imaging Reviews* 1 (2005), S. 35–41
- [227] POON, CS. ; KENKELMAN, RM.: Practical T2 Quantitation for Clinical Applications. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2 (1992), S. 541–553
- [228] PRUESSMANN, KP. ; WEIGER, M. ; BRNERT, P. ; BOESIGER, P.: Advances in sensitivity encoding with arbitrary k-space trajectories. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 46 (2001), S. 638–651
- [229] PRUESSMANN, KP. ; WEIGER, M. ; SCHEIDEGGER, MB. ; BOESIGER, P.: SENSE: sensitivity encoding for fast MRI. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 42 (1999), S. 952–962

- [230] PURCELL, EM. ; TORREY, HC. ; POUND, RV.: Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. In: *Physical Review* 69 (1946), S. 37
- [231] QUIRBACH, S. ; TRATTNIG, S. ; MARLOVITS, S. ; ZIMMERMANN, V. ; DOMAYER, S. ; DOROTKA, R. ; MAMISCH, TC. ; BOHNDORF, K. ; WELSCH, GH.: Initial results of in vivo high-resolution morphological and biochemical cartilage imaging of patients after matrix-associated autologous chondrocyte transplantation (MACT) of the ankle. In: *Skeletal Radiology* 38 (2009), S. 751–760
- [232] RABI, II. ; ZACHARIAS, JR. ; MILLMAN, S. ; KUSCH, P.: A New Method of Measuring Nuclear Magnetic Moment. In: *Physical Review* 53 (1938), S. 318
- [233] REDFIELD, AG ; WAUGH, JS. (Hrsg.): *The theory of relaxation processes*. Bd. 1. New York : Academic Press, 1965. – 1–32 S.
- [234] REEDER, S. ; PINEDA, AR. ; WEN, Z. ; SHIMAKAWA, A. ; YU, H. ; BRITTAIN, JH. ; GOLD, GE. ; BEAULIEU, CH. ; PELC, NJ.: Iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation (IDEAL): Application with fast spin-echo imaging. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 54 (2005), S. 636–644
- [235] REGATTE, RR. ; AKELLA, SV. ; REDDY, R.: Depth-dependent proton magnetization transfer in articular cartilage. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 22 (2005), S. 318–323
- [236] REGATTE, RR. ; AKELLA, SV. ; WHEATON, AJ. ; LECH, G. ; BORTHAKUR, A. ; KNEELAND, JB. ; REDDY, R.: 3D-T1rho-relaxation mapping of articular cartilage: in vivo assessment of early degenerative changes in symptomatic osteoarthritic subjects. In: *Academic Radiology* 11 (2004), S. 741–749
- [237] REGATTE, RR. ; AKELLA, SVS. ; WHEATON, AJ. ; BORTHAKUR, A. ; KNEELAND, JB. ; REDDY, R.: T1rho relaxation mapping of human femoral-tibial cartilage in vivo. In: *Magnetic Resonance Imaging* 18 (2003), S. 336–341

- [238] RÜGSEGGER, P. ; ANLINKER, M. ; ELSASSER, U.: Quantification of bone mineralisation using computed tomography. In: *Radiology* 121 (1976), S. 93–97
- [239] RICE, SO.: Mathematical analysis of random noise. In: *Bell Sys. Tech. J* 23 (1944), S. 282–444
- [240] RINK, K. ; TÖRSEL, AM. ; TÖNNIES, K.: *Segmentation of the Vascular Tree in CT Data using Implicit Active Contours*. 2006
- [241] ROEMER, PB. ; EDELSTEIN, WA. ; HAYES, CE. ; SOUZA, SP. ; MUELLER, OM.: The NMR phased array. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 16 (1990), S. 192–225
- [242] ROSEN, BR. ; PYKETT, IL. ; BRADY, TJ.: Spin Lattice Relaxation Time Measurements in Two-Dimensional Nuclear Magnetic Resonance Imaging: Corrections for Plane Selection and Pulse Sequence. In: *Journal of Computed Assisted Tomography* 8 (1984), S. 195–199
- [243] RUBENSTEIN, JD. ; KIM, JK. ; HENKELMAN, RM.: Effects of compression and recovery on bovine articular cartilage: appearance on MR images. In: *Radio* 201 (1996), S. 843–850
- [244] RUBENSTEIN, JD. ; KIM, JK. ; MOROVA-PROTZNER, I. ; STANCHEV, PL. ; HENKELMAN, RM.: Effects of collagen orientation on MR imaging characteristics of bovine articular cartilage. In: *Radiology* 188 (1993), S. 219–226
- [245] SANDELL, L. ; AIGNER, T.: Articular cartilage and changes in arthritis, An introduction: Cell biology of osteoarthritis. In: *Arthritis Research* 3 (2001), S. 107–113
- [246] SANTRY, GE. ; FAIRBANKS, EJ. ; KELEZ, F. ; SORENSON, JA.: Off-resonance spin locking for MR imaging. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 32 (1994), S. 43–51
- [247] SCHENCK, JF.: The role of magnetic susceptibility in magnetic resonance imaging: MRI magnetic compatibility of the first and second kinds. In: *Medical Physics* 23 (1996), S. 816–850

- [248] SCHICK, F.: Numerically optimized hard pulse sequences for fast frequency selective excitation and inversion. In: *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 1 (1993), S. 158–168
- [249] SCHICK, F.: Bone marrow NMR in vivo. In: *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 29 (1996), S. 169–227
- [250] SCHICK, F. ; EINSELE, H. ; KOST, R. ; DUDA, SH. ; HORNY, HP. ; LUTZ, O. ; CLAUSSEN, CD.: Localized MR <sup>1</sup>H spectroscopy reveals alterations of susceptibility in bone marrow with hemosiderosis. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 32 (1994), S. 470–475
- [251] SCHICK, F. ; EISMANN, B. ; JUNG, WJ. ; BONGERS, H. ; BUNSE, M. ; LUTZ, O.: Comparison of localized proton NMR signals of skeletal muscle and fat tissue in vivo: two lipid compartments in muscle tissue. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 29 (1993), S. 158–167
- [252] SCHMIDT, GP. ; REISER, MF. ; BAUR-MELNYK, A.: Whole-body imaging of the musculoskeletal system: the value of MR imaging. In: *Skeletal Radiol* 36(12) (2007), S. 1109–19
- [253] SCHMITT, B. ; ZBYN, S. ; STELZENEDER, D. ; JELLUS, V. ; PAUL, D. ; LAUER, L. ; BACHERT, P. ; TRATTNIG, S.: Cartilage Quality Assessment using gagCEST and Sodium MRI at 7 Tesla. In: *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 19 (2011), 1900
- [254] *Kapitel Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Osteoporose.* In: SCHULZ, G. ; MANNS, M.: *Osteoporose.* Georg Thieme Verlag: New York., 1992
- [255] SELBY, K. ; MAJUMDAR, S. ; NEWITT, D. ; GENANT, HK.: Investigation of MR Decay Rates in Microphantom Models of Trabecular Bone. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 6 (1996), S. 549–559
- [256] SETHIAN, J.: *Level set methods and fast marching methods: Evolving interfaces in computational geometry, fluid mechanics, computer vision, and materials science.* University Press, Cambridge, 2003

- [257] SETHIAN, J. ; STRAIN, J.: Crystal growth and dendritic solidification. In: *Journal of Computational Physics* 98 (1992), S. 231–252
- [258] SHAPIRO, EM. ; BORTHAKUR, A. ; GOUGOUTAS, A. ; REDDY, R.:  $^{23}\text{Na}$  MRI accurately measures fixed charge density in articular cartilage. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 47 (2002), S. 284–291
- [259] SHAPIRO, EM. ; BORTHAKUR, A. ; KAUFMAN, JH. ; LEIGH, JS. ; REDDY, R.: Water distribution patterns inside bovine articular cartilage as visualized by  $^1\text{H}$  magnetic resonance imaging. In: *Osteoarthritis Cartilage* 9 (2001), S. 533–538
- [260] SHARMILA, Majumdar ; SHARMILA, Majumdar (Hrsg.): *Advances in MRI of the Knee for Osteoarthritis*. Advances in MRI of the Knee for Osteoarthritis, 2010
- [261] SHERRY, AD. ; WOODS, M.: Chemical exchange saturation transfer contrast agents for magnetic resonance imaging. In: *Annual Review of Biomedical Engineering* 10 (2008), S. 391–411
- [262] SHRAGER, RI. ; WEISS, GH. ; SPENCER, RG.: Optimal time spacings for  $T_2$  measurements: monoexponential and biexponential systems. In: *NMR in Biomedicine* 11 (1998), S. 297–305
- [263] SINGH, Inderbir.: The architecture of cancellous bone. In: *Journal of Anatomy* 127 (1978), S. 305–310
- [264] SODICKSON, DK. ; MANNING, WJ.: Simultaneous acquisition of spatial harmonics (SMASH): fast imaging with radiofrequency coil arrays. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 38 (1997), S. 591–603
- [265] SONG, HK. ; WEHRLI, FW. ; MA, J.: Field strength and angle dependence of trabecular bone marrow transverse relaxation in the calcaneus. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 7 (1997), S. 382–388
- [266] SPERBER, GO. ; ERICSSON, A. ; HEMMINGSSON, A. ; JUNG, B. ; THUOMAS, K-A.: Improved Formulae for Signal Amplitudes in Repeated NMR Sequences: Applications in NMR Imaging. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 3 (1986), S. 685–698

- [267] STEINER, E. ; JERGAS, M. ; GENANT, HK. ; OSTEOPOROSIS, Marcus R. (Hrsg.): *Radiology of osteoporosis*. San Diego : Academic Press, 1996
- [268] SUKSTANSKII, AL. ; YABLONSKIY, DA.: Theory of FID NMR Signal Dephasing Induced by Mesoscopic Magnetic Field Inhomogeneities in Biological Systems. In: *Journal of Magnetic Resonance* 151 (2001), S. 107–117
- [269] SUN, PZ. ; FARRAR, CT. ; SORENSEN, AG.: Correction for artifacts induced by B(0) and B(1) field inhomogeneities in pH-sensitive chemical exchange saturation transfer (CEST) imaging. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 58 (2007), S. 1207–1215
- [270] SURI, JS. ; LIU, K. ; SINGH, S. ; LAXMINARAYAN, SN. ; ZENG, X. ; REDDEN, L.: Shape recovery algorithms using level sets in 2-D/3-D medical imagery: A state-of-the-art review. In: *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 6 (2002), S. 8–28
- [271] SWANN, DA. ; SOKOLOFF, L. (Hrsg.): *Macromolecules of synovial fluid*. Academic Press, 1978
- [272] TAKECHI, H.: Trabecular architecture of the knee joint. In: *Acta Orthopaedica Scandinavica* 48 (1977), S. 673–681
- [273] TAMEZ-PENA, JG. ; BARBU-MCINNIS, M. ; TOTTERMAN, S.: Knee cartilage extraction and bone-cartilage interface analysis from 3D MRI data sets. In: *Proc SPIE Medical Imaging* 5370 (2004), S. 1174–1184
- [274] TIDERIUS, CJ. ; JESSEL, R. ; KIM, YJ. ; BURSTEIN, D.: Hip dGEMRIC in asymptomatic volunteers and patients with early osteoarthritis: the influence of timing after contrast injection. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 57 (2007), S. 803–805
- [275] TOFTS, PS.: *Quantitative MRI of the brain: measuring changes caused by disease*. John Wiley & Sons, 2003
- [276] TRATTNIG, S. ; MAMISCH, TC. ; WELSCH, GH. ; GLASER, C. ; SZOMOLANYI, P. ; GEBETSROITHER, S. ; STASTNY, O. ; HORGER, W. ;

- MILLINGTON, S. ; MARLOVITS, S.: Quantitative T2 mapping of matrix-associated autologous chondrocyte transplantation at 3 Tesla: an in vivo cross-sectional study. In: *Investigative Radiology* 42 (2007), S. 442–448
- [277] TWIEG, DB.: The k-Trajectory Formulation of the NMR Imaging Process with Applications in Analysis and Synthesis of Imaging Methods. In: *Medical Physics* 10 (1983), S. 610–621
- [278] UECKER, M.: *Nonlinear Reconstruction Methods for Parallel Magnetic Resonance Imaging*, Georg-August-Universität Göttingen, Diss., 2009
- [279] UECKER, M. ; HOHAGE, T. ; BLOCK, KT. ; FRAHM, J.: Image Reconstruction by Regularized Nonlinear Inversion- Joint Estimation of Coil Sensitivities and Image Content. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 60 (2008), S. 674–682
- [280] VAN BREUSEGHEM, I.: Ultrastructural MR imaging techniques of the knee articular cartilage: problems for routine clinical application. In: *European Radiology* 14 (2004), S. 184–192
- [281] VENN, M. ; MAROUDAS, A.: Chemical composition and swelling of normal and osteoarthrotic femoral head cartilage. i. chemical composition. In: *Annals of the Rheumatic Diseases* 36 (1977), S. 121–129
- [282] VESTERBY, A. ; MOSEKILDE, L. ; GUNDERSEN, HJ. ; MELSEN, F. ; MOSEKILDE, L. ; HOLME, K. ; SORENSEN, S.: Biologically meaningful determinants of the in vitro strength of lumbar vertebrae. In: *Bone* 12 (1991), S. 219–224
- [283] VIJAYANATHAN ; BUTT, S. ; GNANASEGARAN, G. ; GROVES, AM.: Advantages and limitations of imaging the musculoskeletal system by conventional radiological, radionuclide, and hybrid modalities. In: *Semin Nucl Med* 39(6) (2009), S. 357–68
- [284] WALLACH, S. ; FEINBLATT, J. ; AVIOLI, L.: The bone quality problem. In: *Calcified Tissue International* 51 (1992), S. 169–172
- [285] WARD, R. ; CARUTHERS, S. ; YABLON, C. ; BLAKE, M. ; DIMASI, M. ; EUSTACE, S.: Analysis of Diffusion Changes in Posttraumatic Bone

- Marrow Using Navigator-Corrected Diffusion Gradients. In: *American Journal of Roentgenology* 174 (2000), S. 731–734
- [286] WAYNE, JS. ; KRAFT, KA. ; SHIELDS, KJ. ; YIN, C. ; OWEN, JR. ; DISLER, DG.: MR imaging of normal and matrix-depleted cartilage: Correlation with biomechanical function and biochemical composition. In: *Radiology* 228 (2003), S. 493–499
- [287] WEHRLI, FW. ; FORD, JC. ; ATTIE, M. ; KRESSEL, HY. ; KAPLAN, FS.: Trabecular structure: preliminary application of MR interferometry. In: *Radiology* 179 (1991), S. 615–622
- [288] WEHRLI, FW. ; HOPKINS, JA. ; HWANG, SN. ; SONG, HK. ; SNYDER, P.J. ; HADDAD, JG.: Cross-sectional study of osteopenia by quantitative magnetic resonance and bone densitometry. In: *Radiology* 217 (2000), S. 527–538
- [289] WEHRLI, FW. ; PERKINS, DG. ; SHIMAKAWA, A. ; ROBERTS, F.: Chemical shift-induced amplitude modulations in images obtained with gradient refocusing. In: *Magnetic Resonance Imaging* 5 (1987), S. 157–158
- [290] WEHRLI, FW. ; SONG, HK. ; SAHA, PK. ; WRIGHT, AC.: Quantitative MRI of the assessment of bone structure and function. In: *NMR in Biomedicine* 19 (2006), S. 731–764
- [291] WEISSKOFF, RM. ; ZNO, CS. ; BOXERMAN, JL. ; ROSEN, BR: Microscopic susceptibility variation and transverse relaxation: theory and experiment. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 31 (1994), S. 601–610
- [292] WELSCH, GH. ; TRATTNIG, S. ; HUGHES, T. ; QUIRBACH, S. ; OLK, A. ; BLANKE, M. ; MARLOVITS, S. ; MAMISCH, TC.: T2 and T2\* mapping in patients after matrix-associated autologous chondrocyte transplantation: initial results on clinical use with 3.0-Tesla MRI. In: *European Radiology* 20 (2010), S. 1515–1523
- [293] WHEATON, AJ. ; BORTHAKUR, A. ; CHARAGUNDLA, SR. ; REDDY, R.: Pulse sequence for multislice T1-rho weighted MRI. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 51 (2004), S. 362–369

- [294] WHEATON, A.J. ; BORTHAKUR, A. ; CORBO, M. ; CHARAGUNDLA, SR. ; REDDY, R.: Method for reduced SAR T1-rho weighted MRI. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 51 (2004), S. 1096–1102
- [295] WHEATON, A.J. ; DODGE, GR. ; ELLIOTT, DM. ; NICOLL, SB. ; REDDY, R.: Quantification of cartilage biomechanical and biochemical properties via T1rho magnetic resonance imaging. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 54 (2005), S. 1087–1093
- [296] WHITAKER, RT.: A level-set approach to 3D reconstruction from range data. In: *International Journal of Computer Vision* 29 (1998), S. 203–231
- [297] WHITE, LM. ; SUSSMAN, MS. ; HURTIG, M. ; PROBYN, L. ; TOMLINSON, G. ; KANDEL, R.: Cartilage T2 assessment: differentiation of normal hyaline cartilage and reparative tissue after arthroscopic cartilage repair in equine subjects. In: *Radiology* 241 (2006), S. 407–414
- [298] WILLIAMS, A. ; MIKULIS, B. ; KRISHNAN, N. ; GRAY, M. ; MCKENZIE, C. ; BURSTEIN, D.: Suitability of T(1Gd) as the dGEMRIC index at 1.5T and 3.0T. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 58 (2007), S. 830–834
- [299] WOESSNER, DE.: Nuclear transfer effects in nuclear magnetic resonance pulse experiments. In: *Journal of Chemical Physics* 35 (1961), S. 41–48
- [300] WOLFF, SD. ; BALABAN, RS.: Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation in vivo. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 10 (1989), S. 135–144
- [301] WOODS, M. ; WOESSNER, DE. ; SHERRY, AD.: Paramagnetic lanthanide complexes as PARACEST agents for medical imaging. In: *Chemical Society Reviews Articles* 35 (2006), S. 500–511
- [302] WOOLF, AD.: The bone and joint decade 2000-2010. In: *Ann Rheum Dis* 59(2) (2000), S. 81–2
- [303] XIA, Y.: Magic-Angle Effect in Magnetic Resonance Imaging of the Articular Cartilage. In: *Investigative Radiology* 35 (2000), S. 602–621

- [304] XIA, Y. ; MOODY, JB. ; BURTON-WURSTER, N. ; LUST., G.: Quantitative in situ correlation between microscopic MRI and polarized light microscopy studies of articular cartilage. In: *Osteoarthritis Cartilage* 9 (2001), S. 393–409
- [305] YABLONSKIY, DA. ; HAACKE, EM.: Theory of NMR Signal Behavior in Magnetically Inhomogeneous Tissues: The Static Dephasing Regime. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 32 (1994), S. 749–763
- [306] YABLONSKIY, DA. ; REINUS, WR. ; STARK, H. ; HAACKE, ME: Quantitation of T2' Anisotropic Effects on Magnetic Resonance Bone Mineral Density Measurement. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 36 (1996), S. 214–221
- [307] YAO, W. ; QU, N. ; LU, Z. ; YANG, S.: The application of T1 and T2 relaxation time and magnetization transfer ratios to the early diagnosis of patellar cartilage osteoarthritis. In: *Skeletal Radiology* 38 (2009), S. 1055–1062
- [308] YEH, EN.: *Advanced Image Reconstruction in Parallel Magnetic Resonance Imaging: Constraints and Solutions*, Massachusetts Institute of Technology, Diss., 2005
- [309] YEZZI, A. ; KICHENASSAMY, S. ; KUMAR, A. ; OLVER, P. ; TANNENBAUM, A.: A geometric snake model for segmentation of medical imagery. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 16 (1997), S. 199–209
- [310] YOA, L. ; SINHA, S. ; SEEGER, LL.: MR imaging of joints: analytic optimization of GRE techniques at 1.5T. In: *American Journal of Roentgenology* 158 (1992), S. 339–345
- [311] YUNG, KT.: Empirical models of transverse relaxation for spherical magnetic perturbers. In: *Magnetic Resonance Imaging* 21 (2003), S. 451–463
- [312] ZHONG, JH. ; GORE, JC. ; ARMITAGE, IM.: Relative contributions of chemical exchange and other relaxation mechanisms in protein solutions and tissues. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 11 (1989), S. 295–308

- [313] ZHOU, J. ; LAL, B. ; WILSON, DA. ; LATERRA, J. ; ZIJL, PC. van: Amide proton transfer (APT) contrast for imaging of brain tumors. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 50 (2003), S. 1120–1126
- [314] ZHOU, K. ; GLOVER, K. ; DOYLE, J.: *Robust and Optimal Control*. Prentice Hall, 1996
- [315] ZIJL, PC. van ; JONES, CK. ; REN, J. ; MALLOY, CR. ; SHERRY, AD.: MRI detection of glycogen in vivo by using chemical exchange saturation transfer imaging (glycoCEST). In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104 (2007), S. 4359–4364
- [316] ZUO, J. ; LI, X. ; BANERJEE, S. ; HAN, E. ; MAJUMDAR, S.: Parallel imaging of knee cartilage at 3 Tesla. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 26 (2007), S. 1001–1009
- [317] ZUR, Y. ; BENDEL, P.: An analysis of fast imaging sequences with steady-state transverse magnetization refocusing. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 6 (1988), S. 175–193
- [318] ZUR, Y. ; ZUO, X. ; NEURINGERC, LJ.: Multiecho, spin-echo sequence to eliminate unwanted echoes. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 19 (1991), S. 464–469

## Ein herzliches Dankeschön

Zuerst möchte ich mich bei Prof. Schick bedanken, der mir durch die Aufnahme in seine Gruppe und sein Vertrauen die Arbeit an dieser Dissertation ermöglicht hat. In gleichem Maße möchte ich Prof. Stollberger danken, der sich für meine Idee, Teile der Doktorarbeit in Tübingen zu erarbeiten, sofort begeisterte und mich in den ersten zwei Jahren aus der Ferne betreut hat. Ich danke ihnen beiden für die hervorragende Betreuung.

Ein besonderer Dank gebührt Herrn Prof. Bernhard Schnizer, welcher mich bei der Berechnung der hier analysierten Knochenmodelle stets mit konkreten Hilfestellungen und zahlreichen nützlichen Vorschlägen unterstützt hat.

Ein Dankeschön an die Mitglieder der Sektion für Experimentelle Radiologie für die konstruktive Zusammenarbeit und das freundliche Arbeitsklima. Besonderer Dank gilt meinen Kollegen Petros Martirosian, Hansjörg Rempp, Frank Eibofner, Hanne Wojtczyk und Verena Ballweg für unzählige Tipps zur Magnetresonanz. Bei Vinod Kumar bedanke ich mich für die schöne und lustige Zeit zusammen in Tübingen. Ich stehe tief in der Schuld meiner MR-Probanden, die für mich zahllose Stunden im Tomographen ausgeharrt haben.

Ein großes Dankeschön an meine Kollegen am Institut für Medizintechnik für die freundschaftliche Atmosphäre und die gegenseitige Unterstützung. Mein besonderer Dank gilt Florian Knoll, Peter Opriessnig, Michael Hofer, Bernhard Neumayer und Andreas Petrovic.

Allen hier nicht persönlich aufgeführten Mitgliedern des Instituts für Medizintechnik und der Sektion für Experimentelle Radiologie sei ebenfalls herzlichst gedankt.

Ein großes Dankeschön gilt meinen Freunden für ihre Unterstützung, dafür, dass sie mich stets auf meinem Weg begleitet haben. Bei Susanne Reiterer bedanke ich mich herzlich für ausführliches Korrekturlesen. Gedankt sei auch

Franz Gofleth, auf dessen Unterstützung ich mich bei spontanen Übernachtungsmöglichkeiten stets verlassen konnte.

Mein größter Dank gilt meiner Familie, für das in mich gesetzte Vertrauen, und dafür, dass sie mich stets bedingungslos unterstützt haben.

## Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, die vorliegende Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Graz, den 1. Mai 2012  
*Kraiger Markus*