

(19)



REPUBLIK  
ÖSTERREICH  
Patentamt

(10) Nummer: **AT 412 253 B**

(12)

# PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: A 1145/2002  
(22) Anmeldetag: 26.07.2002  
(42) Beginn der Patentdauer: 15.05.2004  
(45) Ausgabetag: 27.12.2004

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: **A61B 5/055**

(56) Entgegenhaltungen:  
US 4836209A US 5317264A

(73) Patentinhaber:  
ROPELE STEFAN DIPL.ING. DR.  
A-8301 LASSNITZHÖHE, STEIERMARK (AT).

## (54) VERFAHREN UND EINRICHTUNG ZUR MESSUNG DER MAKROMOLEKULAREN PROTONENDICHTE

AT 412 253 B

- (57) Verfahren und Vorrichtung zur Messung der makromolekularen Protonendichte, die in Magnetisierungsaustausch involviert ist, bestehend aus den Schritten:
- Anlegen eines ersten HF-Pulses mit einem Kippwinkel  $\alpha_1$  zu einem ersten Zeitpunkt, sodass im Objekt eine transversale Magnetisierung erzeugt wird;
  - Anlegen eines ersten Gradientenfeldes entlang einer vordefinierten Richtung im Objekt, sodass eine Phasenmodulation der <sup>1</sup>H-Spins entlang der Richtung des Gradienten erzeugt wird;
  - Anlegen eines zweiten HF-Pulses mit einem Kippwinkel  $\alpha_2$  zu einem zweiten Zeitpunkt  $T_1$  Sekunden nach dem ersten Zeitpunkt, sodass die transversale Magnetisierung in die longitudinale Ebene gekippt wird;
  - Anlegen eines dritten HF-Pulses mit einem Kippwinkel  $\alpha_3$  zu einem dritten Zeitpunkt  $T_1 + T_2$  Sekunden nach dem ersten Zeitpunkt, sodass die longitudinal gespeicherte Magnetisierung manipuliert oder unberührt gelassen wird;
  - Anlegen eines vierten HF-Pulses mit einem Kippwinkel  $\alpha_4$  zu einem vierten Zeitpunkt  $T_1 + T_2 + T_3$  Sekunden nach erster Zeit, sodass die longitudinal gespeicherte Magnetisierung in die transversale Ebene gekippt wird;

- Anlegen eines zweiten Gradientenfeldes entlang der gleichen vordefinierten Richtung wie das erste Gradientenfeld;
- Detektion eines stimulierten Echos zu einem fünften Zeitpunkt.

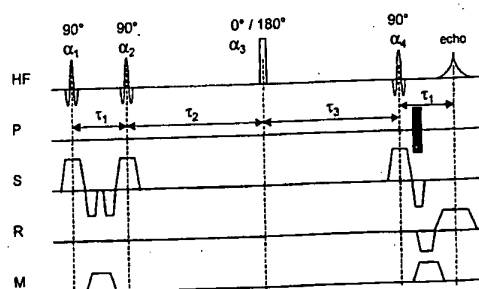


FIG. 4

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Messung der Verdünnung von phasenmodulierten Kernspins sowie eine Vorrichtung zur Magnetresonanzbildgebung, die zur Durchführung dieses Verfahrens eingesetzt werden kann.

Die vorliegende Erfindung findet insbesondere Anwendung in der magnetresonanzbasierenden, medizinischen Diagnostik, aber es versteht sich auch, dass die vorliegende Erfindung Anwendung in der Magnetresonanzspektroskopie und in der Magnetresonanzbildgebung für andere Zwecke findet.

In biologischen Geweben liegen Wasserstoffprotonen oft in unterschiedlichen Zuständen vor, was ihre molekulare Beweglichkeit betrifft. Im Allgemeinen wird das "Zwei-Reservoir" Modell zur Erklärung der makroskopischen Relaxationseigenschaften, die aus dieser Aufgliederung resultieren, herangezogen: Ein Reservoir, üblicherweise das größere, ist dem "frei" beweglichen Gewebwasser zugeordnet, während ein zweites Reservoir den bewegungseingeschränkten Protonen, die an Makromoleküle wie beispielsweise Proteine oder Lipide gebunden sind, zugeordnet ist. In "Magnetic Resonance in Medicine" (Vol. 10, P. 135-44 (1989)) haben S. D. Wolff and R. S. Balaban zum ersten Mal den Begriff "freies" und "gebundenes" Protonenreservoir geprägt um diese unterschiedlichen Reservoirs zu beschreiben. Von besonderer Wichtigkeit ist dabei, dass beide Reservoirs über einen Magnetisierungsaustausch basierend auf chemischen Austausch und dipolarer Kopplung miteinander verbunden sind. Dieses Phänomen, üblicherweise als Magnetisierungstransfer (MT) bezeichnet, ist im U.S. Patent 5,050,609 beschrieben, und eine Übersicht, wie man diesen Effekt in der Magnetresonanzbildgebung ausnützen kann, ist in "Magnetic Resonance Quarterly" (Vol. 8, P. 116-37 (1992)) gegeben.

In der medizinisch-diagnostischen Bildgebung ist besonders die Quantifizierung des gebundenen (makromolekularen) Protonenreservoirs wünschenswert, weil davon ausgegangen wird, dass dieses Reservoir die Gewebsstruktur und die Intaktheit des Gewebes widerspiegelt. Eine direkte Abbildung des gebundenen Protonenreservoirs ist jedoch nicht möglich, weil in den meisten Geweben die Transversalmagnetisierung mit einer Zeitkonstante von ungefähr 10  $\mu$ s oder noch schneller zerfällt. Leider können konventionelle Magnetresonanzbildgebungssysteme solch extrem kurze Signale nicht abtasten. Daher kann das gebundene Protonenreservoir nur indirekt durch Ausnutzung des MT-Phänomens abgebildet werden.

Derzeitige Verfahren zur Bestimmung der Relaxationsparameter des "Zwei-Reservoir" Modells einschließlich der relativen Protonendichte verwenden sowohl den Formalismus der gekoppelten Bloch'schen Gleichungen als auch frequenzselektive Hochfrequenzpulse mit dem Ziel entweder das freie oder das gebundene Reservoir anzuregen. Nach der frequenzselektiven Hochfrequenz (HF) - Anregung wird die Signalantwort des freien Reservoirs abgetastet und mit den Modellparametern in Bezug gebracht.

In "Magnetic Resonance in Medicine" (Vol. 29, P. 759-766 (1993)) haben R.M. Henkelman et al. eine Gleichung abgeleitet, die die Abschwächung der Gleichgewichtsmagnetisierung mit dem Resonanzoffset und der Leistung eines kontinuierlichen Sättigungspulses und mit einigen grundlegenden Modellparametern einschließlich der relativen Größe des gebundenen Reservoirs in Beziehung setzt. Die Parameter des Reservoirs können dabei bestimmt werden indem man diese Gleichung an mehrere Messpunkte anpasst, die mit unterschiedlicher HF-Energie und unterschiedlicher Frequenzabweichung erhalten wurden. Bis jetzt konnte dieses Verfahren in einem klinischen Umfeld noch nicht eingesetzt werden, weil es die derzeitigen Beschränkungen durch die spezifische Absorptionsrate (SAR) überschreitet und weil die Messzeit unpraktikabel lange ist. Zusätzlich leidet diese Methode unter der Einschränkung, dass zusätzlich die scheinbare Relaxationszeit T1 gemessen werden muss. Außerdem muss davor die Linienform und die transversale Relaxationszeit des gebundenen Reservoirs bekannt sein.

Anstelle von HF-Pulsen mit einem Resonanzoffset verwendet ein anderes Verfahren, das von Daniel Gochberg et al. in "Magnetic Resonance in Medicine" (Vol. 41, P. 1065-1072 (1999)) vorgestellt wurde, eine Abfolge von kurzen Inversionspulsen ohne Resonanzabweichung. Dieser Ansatz profitiert von einer niedrigen SAR, weil zwischen den Inversionspulsen 120 ms liegen. Dieser Ansatz leidet jedoch ebenfalls unter der langen Messzeit. Wenn man mehr als eine Schicht abbilden muss, nimmt die Messzeit linear mit der Anzahl der Schichten zu, da diese Methode nicht für eine Mehrschichtbildgebung geeignet ist. Bis jetzt wurden mit diesem Verfahren noch keine in vivo-Ergebnisse erzeugt.

Jüngste Arbeiten, die von John Sled et al. in "Magnetic Resonance in Medicine" (Vol. 46, P. 923-931 (2002)) und von Vasily Yarnykh in "Magnetic Resonance in Medicine" (Vol. 47, P. 929-939 (2002)) präsentiert wurden, basieren ebenso auf der Lösung der gekoppelten Bloch'schen Gleichungen im Gleichgewicht, berücksichtigen aber gepulste HF-Sättigung durch die Aufnahme numerischer Berechnungen. Diese neueren Verfahren sind jedoch durch ihre langen Messzeiten und aufwendigen Berechnungen nach wie vor nicht für die Routine geeignet.

Die US 5 317 264 A beschreibt eine Methode zur selektiven Anregung von Spins in einem Teilvolumen eines Objekts. Dabei ist es weder ein Ziel noch ist es technisch möglich, mit diesem Verfahren die makromolekulare Protonendichte zu bestimmen.

Die US 4 836 209 A zeigt ein angeographisches Verfahren, welches das MR-Signal von stationären Spins unterdrückt und das Signal von fließenden Spins im Blut verstärkt abbildet. Auch mit diesem Verfahren kann die makromolekulare Protonendichte nicht bestimmt werden.

Das Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, ein oben beschriebenes Verfahren zur Verfügung zu stellen, mit dem bisherige Nachteile vermieden werden können und mit dem die makromolekulare Protonendichte rasch und mit niedriger spezifischer Absorptionsrate (SAR) bestimmt werden kann.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Magnetresonanzspektroskopie oder Magnetresonanzbildgebung, bei dem die anfängliche Manipulation der Protonenmagnetisierung durch zwei HF-Pulse erfolgt, was zur Folge hat, dass ein Teil oder die ganze Protonenmagnetisierung im untersuchten Volumen longitudinal ausgerichtet ist. Die Anwendung eines Gradientenfeldes zwischen diesen HF-Pulsen verursacht eine Modulation der longitudinalen Magnetisierung entlang der Richtung des Gradientenfeldes. Ein derartiges Aufbereitungsschema, wie es im Allgemeinen als stimuliertes Echo bekannt ist, beeinflusst nur die Protonen des frei beweglichen Gewebewassers. Das gebundene Protonenreservoir ist nicht davon betroffen, weil die Zeit zwischen den HF-Pulsen wesentlich länger ist als die transversale Relaxationszeit des gebundenen Protonenreservoirs. Die vorliegende Erfindung verwendet also dieses Präparationsschema, so dass die frei beweglichen Protonen des Wassers markiert werden, und sie verwendet diese Protonen als inhärenten Indikator um die Größe des gebundenen Reservoirs zu bestimmen. Unmittelbar nach der Markierung nimmt die Konzentration und daher auch die Signalintensität der markierten Protonen ab, da sich die markierten Protonen mittels Magnetisierungstransfer mit dem gebundenen Protonenreservoir "verdünnen". Zusätzlich unterliegen die markierten Protonen auch der longitudinalen Relaxation. Durch das Messen der markierten Magnetisierung nach unterschiedlichen Vermischungszeiten mit einem dritten HF-Puls erhält man eine Indikatorzerfallskurve. Mit Hilfe einer bi-exponentiellen Analyse werden die Relaxations- und Verdünnungseffekte aus dieser Kurve separiert und die Größe des gebundenen Protonenreservoirs wird entsprechend der Indikatorverdünnungstheorie berechnet.

Gemäß einer bevorzugten Ausführung der Erfindung wird ein zusätzlicher HF-Puls zwischen den beiden Markierungspulsen und dem letzten Auslesepuls geschaltet. Dieser zusätzliche Puls dient dazu, ausschließlich die Magnetisierung des freien Protonenreservoirs zu ändern. Zusätzlich wird eine Vermischungszeit, das ist jene Zeit zwischen dem zweiten und letzten HF-Puls, gewählt, die zweimal so lang ist wie beide Protonenreservoirs benötigen, um wieder in einen ausgeglichenen Zustand zu kommen. Dann kann die Größe des gebundenen Reservoirs aus zwei Aufnahmen bestimmt werden, wobei der Kippwinkel des besagten Pulses in einem Durchgang  $0^\circ$  und in dem anderen Durchgang  $180^\circ$  beträgt. Der genannte HF-Puls kann auch ein zusammengesetzter Puls sein, der unabhängig vom effektiven Kippwinkel eine konstante spezifische Absorptionsrate ermöglicht.

Bei einer alternativen Variante des Verfahrens wird der Kippwinkel des besagten HF-Pulses während mehrerer Durchgänge konstant gehalten, während hingegen die Zeit zwischen dem besagten HF-Puls und dem letzten Auslesepuls variiert wird. Mit dieser Variante kann man die Vermischungszeit kürzer wie die benötigte Zeit für das Wiederherstellen des Gleichgewichtes machen. Auf diese Weise kann die Messzeit verkürzt werden.

Bei einer weiteren Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens wird der besagte HF-Puls mit einem Resonanzoffset ausgeführt um selektiv einen Teil der Magnetisierung des gebundenen Protonenreservoirs zu sättigen. Damit lässt sich Information bezüglich der räumlichen Verteilung von verschiedenen spektralen Komponenten des gebundenen Reservoirs gewinnen. Entsprechend

dieser erfindungsgemäßen Variante kann der besagte HF-Puls mit einem Resonanzoffset auch durch eine ganze Abfolge solcher HF-Pulse ersetzt werden. Auf diese Weise kann eine höhere Sättigung und auch eine bessere spektrale Selektivität erreicht werden.

Weitere charakteristische Merkmale der Erfindung und die bereits erwähnten werden mit den angefügten Skizzen genauer erläutert werden, wobei Fig. 1 ein Blockdiagramm eines Magnetresonanzbildgebungssystem zeigt, das so programmiert werden kann, dass man damit die makromolekulare Protonendichte bestimmen kann; Fig. 2 repräsentiert ein vereinfachtes Modell für Relaxation in heterogenen Geweben; Fig. 3 illustriert das Prinzip der Indikatorverdünnungsmethode zur Bestimmung des Verteilungsvolumens oder des fraktionellen Volumens; Fig. 4 zeigt eine bevorzugte Pulssequenz zur Bestimmung des makromolekularen Protonenanteils; Fig. 5a - 5c zeigen die räumliche Verteilung des makromolekularen Gehaltes im Hirngewebe mit einer bevorzugten Ausführung der Erfindung; und Fig. 6 zeigt eine Variante der bevorzugten Pulssequenz.

Im Weiteren folgt eine Beschreibung eines Verfahrens zur relativen oder absoluten Bestimmung der makromolekularen  $^1\text{H}$ -Dichte basierend auf einer Zwei- oder Mehrfachmessung, wobei Bezug auf die Fig. 1 bis 6 genommen wird. Die hier gegebene Beschreibung mit Bezug auf diese Figuren dient nur dem Zweck der Erklärung und soll in keiner Weise den Geltungsbereich dieser Erfindung einschränken.

Eine Vorrichtung zur Datenakquisition und zur Erzeugung der entsprechenden Bilder ist in Fig. 1 illustriert. Diese Vorrichtung kann ein 1.5T oder 3T Ganzkörpertomograph von Philips Medical Systems (Best, Holland) sein oder ein anderes entsprechend ausgerüstetes Magnetresonanzbildgebungssystem, das sich so programmieren lässt, dass man damit die makromolekulare Protonendichte bestimmen kann. Wie dargestellt, erzeugt ein Magnet 10 ein statisches, elementares Magnetfeld entlang einer z-Achse 12, in welchem sich ein Objekt oder der zu untersuchende Körper eines Patienten 14 befindet. Die Vorrichtung besteht zusätzlich aus Gradientenverstärker 16, Gradientenspulen 18, Sender 20, Hochfrequenzverstärker 22 und Hochfrequenzspulen 24 um Pulssequenzen für die Anwendung in ausgewählten anatomischen Regionen des Patienten 14 oder in Regionen des Objektes zu erzeugen. Die Steuerung der Pulssequenzen erfolgt durch eine Sequenzsteuereinheit 26, welche sich über eine Schnittstelle 28 zur Scankontrolle programmieren lässt. Da man davon ausgehen kann, dass Programmierverfahren zur Erzeugung von Pulssequenzen mit den unten angegebenen Eigenschaften den Experten in diesem Gebiet bekannt sind, werden diese Pulsprogrammiertechniken hier nicht mehr genauer erläutert. Das Signal, das durch die Pulssequenz erzeugt wird, wird mit dem Empfänger 30 empfangen und mit dem Analog/Digitalwandler 32 in ein digitales Signal umgewandelt, um dann einer Recheneinheit 34 zur Verarbeitung entsprechend dem erfindungsgemäßen Verfahren zugeführt zu werden. Das verarbeitete Signal wird dann auf einer Anzeige 36 dargestellt. Datenarchivierung 38 und die Erzeugung von Filmen mit einem Entwicklungsgerät 40 können zusätzlich vorgesehen werden. Um die Pulssequenz mit physiologischen Signalen eines Patienten 14 zu synchronisieren, können auch eine Herztriggereinheit 42 und eine Kontrolleinheit 44 für die Atmungsbewegung vorgesehen werden.

Nun möge man sich Wasserstoffprotonen in zwei unterschiedliche Zuständen in Bezug auf ihre molekulare Beweglichkeit vorstellen. Die Kompartimentalisierung im Sinne von molekularer Beweglichkeit ist in Fig. 2 skizziert. Diese Figur zeigt ein vereinfachtes Modell für Relaxation in heterogenen Geweben. Dieses Modell ist im Allgemeinen auch als "Zwei-Reservoir"-Modell bekannt. Das Reservoir A repräsentiert die  $^1\text{H}$ -Spins im "frei" beweglichen Gewebewasser A, während das zweite Reservoir B, das üblicherweise wesentlich kleiner ist, die bewegungseingeschränkten  $^1\text{H}$ -Spins repräsentiert, die an Makromoleküle gebunden sind. Dieses Reservoir B wird im Weiteren als gebundenes oder makromolekulares Reservoir bezeichnet. Jedes Reservoir wird durch seine intrinsischen Relaxationsraten  $R_1$  und  $R_2$  und durch seine Größe  $M_a^0$  und  $M_b^0$  gekennzeichnet. Von besonderer Wichtigkeit ist dabei auch, dass es einen mittelschnellen bis schnellen Magnetisierungsaustausch zwischen beiden Reservoirs gibt, gekennzeichnet durch die Vorwärts- und Rückwärtstransferraten erster Ordnung  $k_f$  und  $k_b$ . Der grundlegende Parameter, der mit der vorliegenden Erfindung bestimmt werden kann, ist die Größe des makromolekularen Reservoirs. Zur Vereinfachung wird in weiteren Berechnungen das molare Verhältnis  $f$  verwendet, welches der relativen Größe des makromolekularen Reservoirs entspricht, und welches folgendermaßen definiert ist:

$$f = \frac{M_b^0}{M_a^0} \quad [1].$$

Da die Bedingung für die mikroskopische Umkehrbarkeit erfüllt sein muss, folgt dass  $M_a^0 \cdot k_f = M_b^0 \cdot k_b$ , und Gleichung [1] kann somit auch folgendermaßen angeschrieben werden:

$$f = \frac{k_f}{k_b} \quad [2].$$

Wie den Experten auf dem Gebiet der biomedizinischen Technik hinreichend bekannt ist, stellt die Messung der Verdünnung eines Indikators ein gängiges Verfahren zur Bestimmung der unbekannten Verteilung von Volumen oder von Teilvolumen dar. Der Indikator kann beliebiger Natur sein, muss aber inert sein und muss einer Messung zugänglich sein wie beispielsweise Reservoir A in Fig. 3(a). Nach Zufuhr des Indikators in Reservoir A (durch ausgefüllte Kreise gekennzeichnet), startet unmittelbar ein Austauschprozess mit Reservoir B. Sobald die Verdünnung des Indikators durch Diffusion oder andere Austauschprozesse ein Gleichgewicht erreicht hat, d.h. sobald die Indikatorkonzentration in beiden Reservoirs gleich ist (Fig. 3(b)), kann das relative Volumen bzw. die Größe des Reservoirs von der Änderung der Indikatorkonzentration berechnet werden, weil gilt:

$$[c_{ss}] = [c_0] \frac{1}{f+1} \quad [3]$$

wobei  $[c_0]$  die ursprüngliche Indikatorkonzentration in Reservoir A ist und  $[c_{ss}]$  die Gleichgewichtskonzentration.

Die vorliegende Erfindung verwendet markierte Spinmagnetisierung als inhärenten und austauschfähigen Indikator. Die Markierung der Spins wird durch ein Präparationsschemata mit stimuliertem Echo erreicht, bestehend aus zwei aufeinanderfolgende HF-Pulse, vorzugsweise mit einem Kippwinkel von  $90^\circ$  und einem Gradientenfeld dazwischen. Den Experten auf diesem Gebiet ist hinreichend bekannt, dass dieses Gradientenfeld eine Modulation der transversalen Magnetisierung entlang der Feldrichtung verursacht. Nach Anwendung des zweiten HF-Pulses wird aus der Phasenmodulation eine Modulation der longitudinalen Magnetisierung. Die vorliegende Erfindung verwendet eine zeitliche Verzögerung zwischen beiden HF-Pulsen, die viel länger als die transversale Relaxationszeit des gebundenen Protonenreservoirs ist. Damit wird sichergestellt, dass nur Spins im freien Protonenreservoir markiert werden, selbst wenn die HF-Pulse eine teilweise Sättigung des gebundenen Reservoirs bewirken. Nach der Erzeugung dieses "Indikators" zerfällt dieser unmittelbar mit zunehmender Vermischungszeit primär durch zwei Prozesse. Dies sind der Verdünnungseffekt und die longitudinale Relaxation  $T_1$ . Dieser Vorgang lässt sich modellieren indem die Relaxation und der Magnetisierungsaustausch im Zwei-Reservoir-System berücksichtigt werden:

$$\frac{d M_a(t)}{dt} = -M_a(t)(R_{1a} + k_f) + M_b(t)k_b \quad [4]$$

und

$$\frac{d M_b(t)}{dt} = -M_b(t)(R_{1b} + k_b) + M_a(t)k_f \quad [5]$$

wobei sich die Indizes a und b auf das freie und das gebundene Reservoir beziehen, und  $M(t)$  die Magnetisierung der markierten  $^1\text{H}$  Spins ist.

Unter der Anfangsbedingung dass  $M_b(t=0)$  gleich null ist, ergibt die Lösung des Gleichungssystems [4] und [5] eine biexponentielle Zerfallskurve für die Magnetisierung der markierten Spins. Es wird hier nur die Lösung für das freie Reservoir betrachtet, da das gebundene Reservoir aufgrund seiner extrem hohen transversalen Relaxationsrate  $R_2$  nicht zum gemessenen Signal beiträgt:

$$M_a(t) = M_0(C_1 \exp(-\lambda_1 t) + C_2 \exp(-\lambda_2 t)) \quad [6]$$

mit

$$\lambda_{1,2} = 0.5(k_b + k_f + R_{1a} + R_{1b}) \pm 0.5\sqrt{(k_b + k_f + R_{1a} + R_{1b})^2 - 4(R_{1a}R_{1b} + R_{1a}k_b + R_{1b}k_f)}$$

5

$$C_1 = \frac{\lambda_1 - k_b - R_{1b}}{\lambda_1 - \lambda_2} \quad [8]$$

und

10

$$C_2 = \frac{\lambda_1 - k_f - R_{1a}}{\lambda_1 - \lambda_2} \quad [9]$$

15 wobei  $M_0$  die maximal verfügbare Magnetisierung nach der Markierung ist. Die Rate  $\lambda_1$  ist eine "schnelle" Rate und ist für das schnelle Erreichen eines Gleichgewichtes zwischen beiden Reservoirs verantwortlich. Im Gegensatz dazu ist  $\lambda_2$  eine "langsame" Rate und ist in etwa mit der longitudinalen Relaxationsrate  $R_1$ , die man bei einer gewöhnlichen  $T_1$ -Messung erhält, vergleichbar. Es ist bemerkenswert, dass  $\lambda_1$  und  $\lambda_2$  identisch mit den Raten sind, die man als generelle Lösung für die gekoppelten Bloch'schen Gleichungen nach Auslenkung aus dem Gleichgewicht erhält (Journal of Magnetic Resonance, Vol. 31, P. 207-229 (1978)). Die hier abgeleiteten Konstanten  $C_1$  und  $C_2$  weichen jedoch von dieser Lösung ab.

20 In den meisten Geweben ist die Rückwertstransferrate  $k_b$  wesentlich höher als die longitudinalen Relaxationsraten. Bei 1.5T ist  $k_b$  ungefähr 16 mal höher im Marklager, 35 mal höher in der Grauen Substanz und 70 mal höher im Muskelgewebe als irgendeine der longitudinalen Relaxationsraten (Magnetic Resonance in Medicine, Vol. 33, P. 476-482 (1995), Magnetic Resonance in Medicine Vol.35, P.277 (1996)). Daher erlaubt die Bedingung  $k_b \gg R_{1a}, R_{1b}$  die Konstanten  $C_1$  und  $C_2$  folgendermaßen zu vereinfachen:

$$C_1 = \frac{f}{f+1} \quad [10]$$

30 und

$$C_2 = \frac{1}{f+1} \quad [11]$$

35 Damit lässt sich Gleichung [6] für die gemessene Signalintensität eines stimulierten Echos neu anschreiben:

$$S(t) = S_0 \frac{1}{f+1} (f \exp(-\lambda_1 t) + \exp(-\lambda_2 t)) \quad [12]$$

40

wobei  $S_0$  die maximal mögliche Signalintensität darstellt, die man bei einer Vermischungszeit von null erwarten würde. Daher lässt sich  $f$  einfach berechnen indem man eine biexponentielle Kurve in einen Datensatz von einem stimulierten Echo mit unterschiedlichen Vermischungszeiten anpasst. Es ist wichtig anzumerken, dass  $f$  dann unabhängig von dem ursprünglichen Zustand beider Reservoirs ist. Eine ineffiziente Markierung vermindert zwar die Dynamik der Zerfallskurve, aber das wirkt sich nur auf  $S_0$  und die Zuverlässigkeit der Anpassung aus. Das Ergebnis lässt sich auch ebenso wenig durch irgendeine zufällige Sättigung des gebundenen Reservoirs beeinflussen solange dies nicht während der Vermischungszeit passiert. Für eine Vermischungszeit, die viel länger als  $1/\lambda_1$  ist (bei 1.5T entspricht das ca. 150 - 200 ms für die Weiße Substanz des Gehirns), kann Gleichung [12] neu angeschrieben werden und zwar als:

50

$$S(t) = S_0 \frac{1}{f+1} \exp(-\lambda_2 t) \quad [13].$$

55

Wenn man Gleichung [13] mit Gleichung [3] vergleicht, so ist es offensichtlich, dass man markierte Spins wie ein Indikator behandeln kann, vorausgesetzt die longitudinale Relaxation wird berücksichtigt.

Man möge nun eine Zwei-Punkt-Sequenz, wie in Fig. 4 skizziert, betrachten, welche Nutzen aus dem Verdünnungseffekt von phasenmodulierten Spins zieht. Fig. 4 zeigt eine bevorzugte Pulssequenz für die Bestimmung des makromolekularen Protonenanteils. Diese Sequenz wendet einen Schichtselektionsgradienten (S), Phasenkodiergradienten (P), Frequenzkodiergradienten (R) und Modulationsgradienten (M) beispielhaft an. Die Sequenz wird zweimal ausgeführt, einmal ohne und einmal mit einem 180° HF-Puls, der in der Mitte der Vermischungszeit ausgeführt wird. Der erste Durchgang dient als Referenzmessung um den Betrag des Terms  $\exp(-\lambda_2 TM)$ , der für beide Durchgänge gleich ist, zu ermitteln. Hinter dem zweiten Durchgang steckt die Absicht ein Ungleichgewicht im System zu erzeugen. Dies wird mit dem 180° Inversionspuls erreicht, welcher nur im freien Reservoir das Vorzeichen der Phase der Spins ändert. Daraufhin verdünnen sich die Spins mit der umgekehrten Phase mit dem gebundenen Reservoir, und die ursprünglich markierten Spins im gebundenen Reservoir verdünnen sich mit dem freien Reservoir. Unmittelbar vor dem 180° HF-Puls ist das Signal von den markierten Spins:

$$S' = S_0 \frac{1}{f+1} \exp(-\lambda_2 TM_1) \quad [14].$$

20

Die Signalintensität, die man im ersten Durchgang erhält, ist:

$$S_1 = S' \exp(-\lambda_2 TM_2) \quad [15]$$

25 und die Signalintensität, die man im zweiten Durchgang mit dem 180° HF-Puls erhält, ist:

$$S_2 = -S' \frac{1}{f+1} \exp(-\lambda_2 TM_2) + pS' \frac{f}{f+1} \exp(-\lambda_2 TM_2) \quad [16]$$

30 wobei der zweite Term in Gleichung [16] den Beitrag der Verdünnung der ursprünglich markierten Spins im gebundenen Reservoir mit dem freien Reservoir beeinflusst. Der Inversionspuls kann jedoch auch die Spins im gebundenen Reservoir beeinflussen, was mit dem Parameter p berücksichtigt wird, der die relative Sättigung des gebundenen Reservoirs angibt; eine völlige Sättigung resultiert in einem p-Wert von 0, während keine Sättigung mit einem Wert von 1 zum Ausdruck gebracht wird. Üblicherweise wird erwartet, dass das gebundene Reservoir kleiner als das freie Reservoir ist (f < 1). Wird die Signalintensität von einem Betragsbild genommen, so ist dann das molare Verhältnis gegeben durch:

$$f = \frac{(S_1 - S_2)}{(pS_1 + S_2)} \quad [17].$$

40

Wenn  $R_{2b}$  bekannt ist oder abgeschätzt werden kann, so kann man p durch numerische Simulationen des Effektes des Inversionspulses auf das gebundene Reservoir erhalten. Gleichung [17] kann man so implementieren, dass man pixelweise parametrische Maps berechnen kann, die das molare Verhältnis wiedergeben. Um die makromolekulare Protonendichte absolut zu messen, muss man auch die Protonendichte des freien Reservoirs bestimmen. Dies kann man beispielsweise dadurch erreichen, indem man von einem zusätzlichen Multiecho-Experiment die Größe der langen  $T_2$ -Komponente bestimmt und diese mit einer Wasserprobe bekannter Temperatur skaliert.

50 Die in Fig. 4 gezeigte Pulssequenz wurde auf einem Intera™ 1.5T Ganzkörpertomographen implementiert.

Die Pulssequenz und das Verfahren wurden mittels Phantom mit bekannter Agar- und BSA(Bovine Serum Albumin)-Konzentration validiert. Zusätzlich wurde die Pulssequenz verwendet um den makromolekularen Gehalt im Gehirn von einigen Freiwilligen zu ermitteln.

55 Fig. 5 zeigt die Anwendung des Verfahrens zur Abbildung der relativen Protonendichte des

makromolekularen Reservoirs in einem Patienten der an Multipler Sklerose (MS) erkrankt ist.

Fig. 5(a) und 5(b) entsprechen den Aufnahmen, die mit beziehungsweise ohne den Inversionspuls  $\alpha_3$  gemacht wurden. Fig. 5(c) zeigt den makromolekularen Anteil, der pixelweise entsprechend Gleichung [17] berechnet wurde. Im Hirngewebe wird das makromolekulare Reservoir mit den Lipiden und Proteinen des Myelins assoziiert, daher wird auch erwartet, dass dieses mit der Myelindichte korreliert. Man kann leicht erkennen, dass die Weiße Substanz eine höhere makromolekulare Protonendichte besitzt als die Graue Substanz. MS-Läsionen zeigen eine reduzierte makromolekulare Protonendichte. Selbstverständlich kann die makromolekulare Dichte auch in anderen Geweben wie beispielsweise Herzmuskel oder Knorpel ähnlich bestimmt werden indem man das Verfahren dieser Erfindung anwendet.

Obwohl die beispielhafte Umsetzung der Erfindung bereits oben beschrieben wurde, werden Experten auf diesem Gebiet erkennen, dass viele zusätzliche Änderungen möglich sind, ohne jedoch grundlegend von den neuen Erkenntnissen und Vorteilen der Erfindung abzuweichen. Die in Fig. 4 gezeigte Pulssequenz ist nur eine von vielen Möglichkeiten um die makromolekulare Protonendichte aus der Verdünnung von phasenmodulierten Spins zu berechnen. In dieser Pulssequenz wird ein HF-Puls ( $\alpha_3$ ) angewendet, um das Gleichgewicht der markierten Spins im freien Protonenreservoir zu stören. Alternativ dazu lässt sich auch eine Störung des Gleichgewichts mit einer Sequenz wie in Fig. 4 erreichen, wobei jedoch anstelle des dritten HF-Pulses mit dem Kippwinkel  $\alpha_3$  ein einziger HF-Puls oder eine Serie von HF-Pulsen mit Kippwinkeln  $\alpha_{3,1}, \dots, \alpha_{3,n}$  mit einem Resonanzoffset verwendet werden, um die Spins im gebundenen Protonenreservoir zu sättigen. Eine solche Variation der bevorzugten Pulssequenz wird in Fig. 6 gezeigt. Dieses Prinzip kann auch für Sequenzen, wie in Fig. 4, angewendet werden, wobei der Kippwinkel des Inversionspulses von  $180^\circ$  abweicht, oder auf ein Schema, bei dem  $\tau_2$  oder  $\tau_3$  über eine Messabfolge variiert werden. Dementsprechend sollen alle solchen Modifikationen in den Schutzbereich dieser Erfindung eingeschlossen werden, wie es auch in den folgenden Ansprüchen definiert wird.

#### PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Messung der Verdünnung von phasenmodulierten Spins, von der die makromolekulare Protonendichte, die in Magnetisierungsaustausch involviert ist, berechnet werden kann, von zwei oder mehreren Messungen eines Objektes mit einem Magnetresonanzbildgebungssystem, bestehend aus den Schritten:
  - Anlegen eines ersten HF-Pulses mit einem Kippwinkel  $\alpha_1$  zu einem ersten Zeitpunkt, sodass im Objekt eine transversale Magnetisierung erzeugt wird;
  - Anlegen eines ersten Gradientenfeldes entlang einer vordefinierten Richtung im Objekt, sodass eine Phasenmodulation der  $^1\text{H}$ -Spins entlang der Richtung des Gradienten erzeugt wird;
  - Anlegen eines zweiten HF-Pulses mit einem Kippwinkel  $\alpha_2$  zu einem zweiten Zeitpunkt  $\tau_1$  Sekunden nach dem ersten Zeitpunkt, sodass die transversale Magnetisierung in die longitudinale Ebene gekippt wird;
  - Anlegen eines dritten HF-Pulses mit einem Kippwinkel  $\alpha_3$  zu einem dritten Zeitpunkt  $\tau_1 + \tau_2$  Sekunden nach dem ersten Zeitpunkt, sodass die longitudinal gespeicherte Magnetisierung manipuliert oder unberührt gelassen wird;
  - Anlegen eines vierten HF-Pulses mit einem Kippwinkel  $\alpha_4$  zu einem vierten Zeitpunkt  $\tau_1 + \tau_2 + \tau_3$  Sekunden nach der ersten Zeit, sodass die longitudinal gespeicherte Magnetisierung in die transversale Ebene gekippt wird;
  - Anlegen eines zweiten Gradientenfeldes entlang der gleichen vordefinierten Richtung wie das erste Gradientenfeld;
  - Detektion eines stimulierten Echos zu einem fünften Zeitpunkt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Spins von  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{23}\text{Na}$ ,  $^{31}\text{P}$ , oder  $^{35}\text{Cl}$  Kernen phasenmoduliert werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass der dritte HF-Puls ein zusammengesetzter HF-Puls ist.
4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass der dritte HF-Puls mit



einem Resonanzoffset ausgeführt wird, sodass die mit dem makromolekularen Reservoir assoziierte Magnetisierung teilweise oder ganz gesättigt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass der dritte Zeitpunkt über mehrere Messungen hinweg verändert wird.
6. Verfahren nach Anspruch 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Pulssequenz eine Sequenz für Mehrschichtbildgebung ist.
7. Verfahren nach Anspruch 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Pulssequenz einen zusätzlichen Kodiergradienten für 3D-Bildgebung beinhaltet.
8. Verfahren nach Anspruch 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass der vierte HF-Puls durch eine Abfolge von HF-Pulsen mit einem Kippwinkel kleiner  $90^\circ$  ersetzt wird, sodass pro Wiederholung mehr als eine Linie im k-Raum gemessen wird.
9. Verfahren nach Anspruch 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass das stimulierte Echo mit einer Multishot oder Singleshot Echoplanarbildgebungsmethode abgetastet wird.
10. Verfahren nach Anspruch 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, dass auch die Bestimmung der longitudinalen Relaxationsrate von den gemessenen Daten beinhaltet ist, wobei ein Spinecho zusätzlich  $2T_1$  Sekunden nach besagter erster Zeit abgetastet wird.
11. Eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach einem der Ansprüche 1 bis 10, mit einem Magneten (10) zur Erzeugung eines magnetischen Feldes in einem Objekt (14), Gradientenspulen (18) zur Anlage von Gradientenpulsen an das Objekt (14), HF-Spulen (24) zur Anlage von HF-Pulse an das Objekt (14), Gradientenverstärker (16) und Hochfrequenzverstärker (22) zur Ansteuerung der Gradientenspulen (18) und HF-Spulen (24), einem Empfänger (30) zum Empfang eines Signals vom Objekt (14) im Magnetfeld nach Anwendung der Gradienten- und HF-Pulse, einer Recheneinheit (34), und einer Anzeige (46) zur Darstellung des empfangenen und verarbeiteten Signals, **dadurch gekennzeichnet**, dass den HF-Spulen (24) und den Gradientenspulen (18) eine Sequenzsteuereinheit (26) zur Steuerung der Abgabe der zeitlich aufeinanderfolgenden HF-Pulse und Gradientenpulse zugeordnet ist.
12. Vorrichtung nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, dass dem Empfänger (30) ein Digital/Analog-Wandler (32) und eine Recheneinheit (34) nachgeschaltet sind, wobei die Recheneinheit (34) mit der Sequenzsteuereinheit (26) verbunden ist.
13. Vorrichtung nach Anspruch 11 oder 12, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Sequenzsteuereinheit (26) mit einer Synchronisationseinheit (42) verbunden ist, die mit einer Vorrichtung zur elektrokardiographischen Aktivitätsmessung eines Patienten verbunden ist, zur Triggerung des ersten HF-Pulses mit der elektrokardiographischen Aktivität des Patienten.
14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 11 bis 13, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Sequenzsteuereinheit (26) mit einer Kontrolleinheit (44) zur Kontrolle der Atembewegung eines Patienten während der Ausführung der Pulssequenz verbunden ist.

## HIEZU 5 BLATT ZEICHNUNGEN

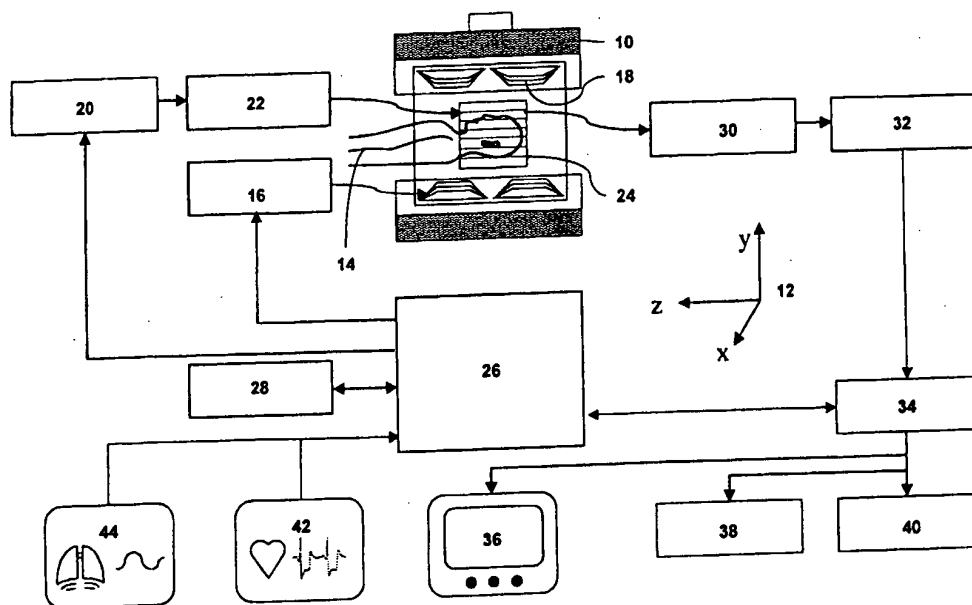


FIG. 1

FIG. 2

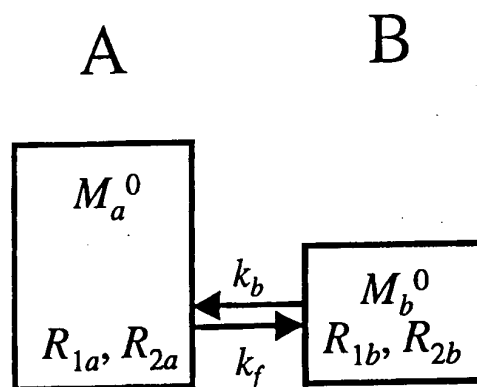


FIG. 3a

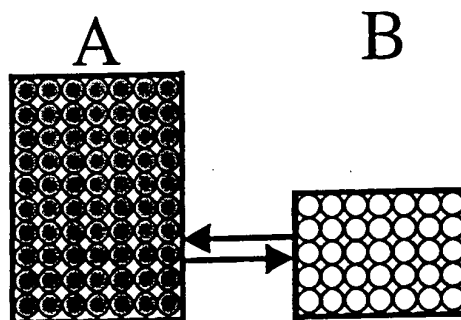
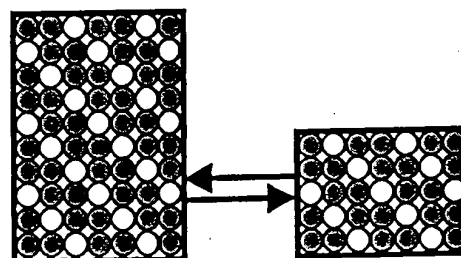


FIG. 3b



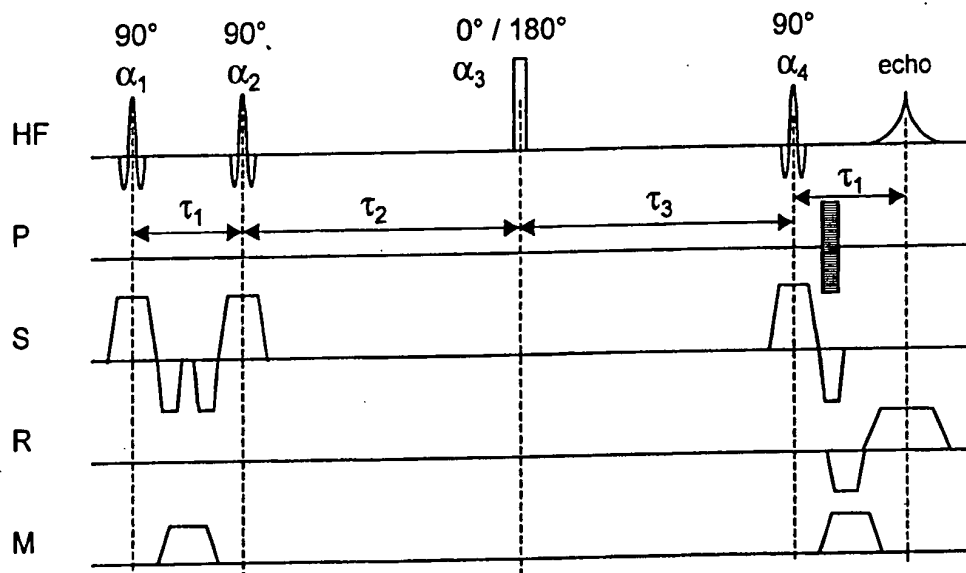


FIG. 4

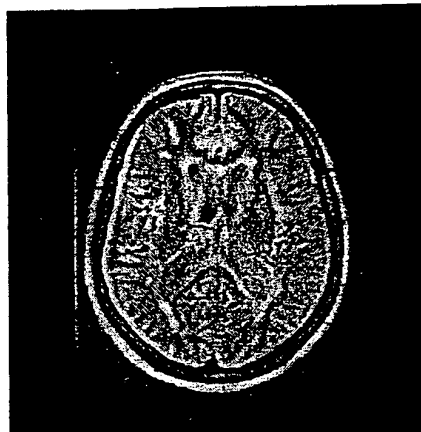


FIG. 5a

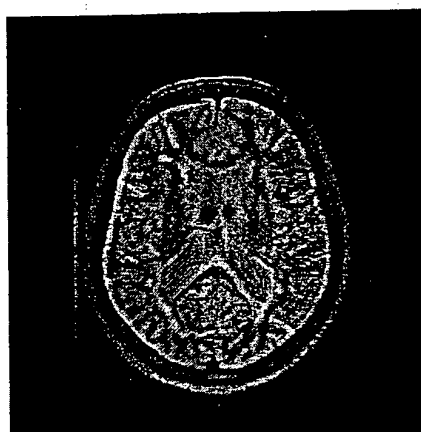


FIG. 5b

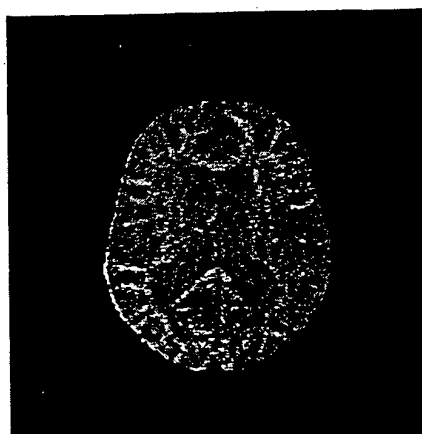


FIG. 5c

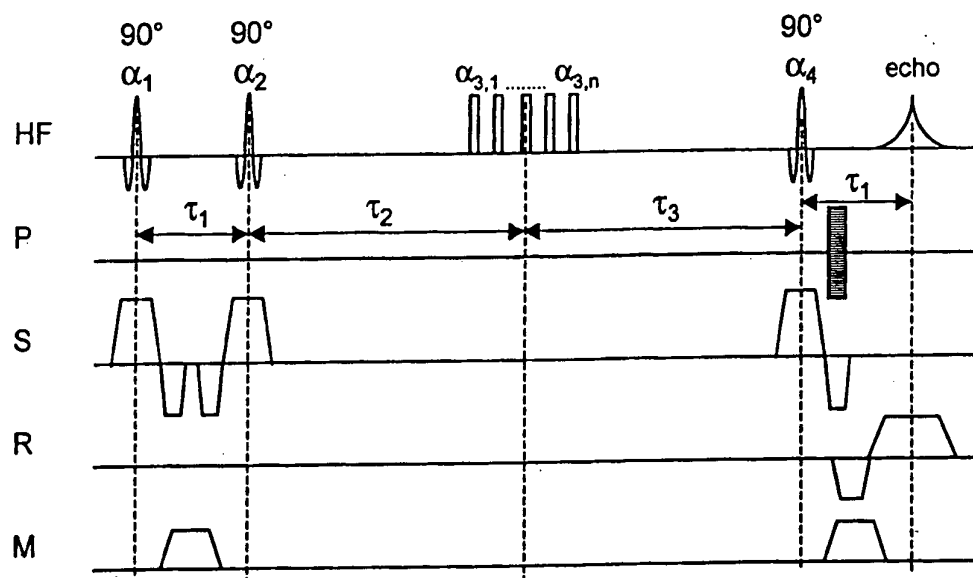


FIG. 6