

**Quantitative Suszeptibilitätskartierung (QSM)
der menschlichen Niere mittels
Gradientenecho-basierter
Magnetresonanztomographie**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Eric Bechler aus **Haltern am See**

Düsseldorf, Februar 2022

aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Berichterstatter:

1. Prof. Dr. Hans-Jörg Wittsack
2. Prof. Dr. Thomas Heinzel

Tag der mündlichen Prüfung: 17.02.2022

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Eric Bechler, versichere an Eides Statt, dass die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Quantitative Suszeptibilitätskartierung (QSM) der menschlichen Niere mittels Gradientenecho-basierter Magnetresonanztomographie

von mir selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist.

Ich versichere außerdem, dass ich die vorliegende Dissertation nur in diesem und keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht habe und, dass diesem Promotionsverfahren keine endgültig gescheiterten Promotionsverfahren vorausgegangen sind.

Düsseldorf, den 20. Februar 2022

Eric Bechler

Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Prof. Dr. Hans-Jörg Wittsack, für die Möglichkeit meine Arbeit unter seiner Leitung anzufertigen. Bereits während meiner Bachelor- und Masterarbeit stand er mir stets mit Rat und Tat zur Seite. Auch während der Promotion stand seine Tür immer für mich offen und seine fachlichen Impulse und Anregungen waren fortlaufend maßgebend für meine persönliche und wissenschaftliche Entwicklung.

Weiterhin möchte ich mich bei Prof. Dr. Thomas Heinzel dafür bedanken, dass er die Mentoren Rolle meiner Dissertation übernommen hat und mich während der Anmeldung und Eröffnung des Promotionsverfahrens unterstützt hat.

Prof. Dr. Gerald Antoch möchte ich für meinen Arbeitsplatz an seinem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie danken. Ohne die Einbindung in die Infrastruktur der Abteilung wäre die Durchführung dieses Projekts nicht möglich gewesen.

Außerdem möchte ich mich ebenso bei den restlichen Mitgliedern der AG Medizinische Physik (Anja Müller-Lutz, Alexandra Ljimini, Benedikt Kamp, Ludger Radke und Thomas Thiel), sowie den ehemaligen Mitgliedern (Julia Stabinska und Helge Zöllner) bedanken, die stets ein offenes Ohr für mich und meine Probleme hatten und mir sowohl beruflich als auch privat enorm weitergeholfen haben.

Ebenso gilt mein Dank Frau Erika Rädisch, welche mich seit meiner Bachelorarbeit während der MR-Messungen unterstützt und stets für gute Laune bei langwierigen Messungen beigetragen hat.

Besonderen Dank möchte ich Frau Dr. Alexandra Ljimini aussprechen, die mich während meiner gesamten wissenschaftlichen Karriere stets gepusht hat, über meinen Schatten zu springen und mir bei allen medizinischen Fragen während meines Projekts geholfen hat. Außerdem ist sie maßgeblich für meine Integration in die Community der funktionellen Nierenbildgebung verantwortlich.

Bei meinen Korrekturlesern Hans-Jörg, Thomas, Ludger, Sven und Lina möchte ich mich für die hilfreichen Kommentare und Anmerkungen zu meinem Manuskript bedanken.

An dieser Stelle ist ebenfalls meinen Freunden zu danken, welche mich immer unterstützt haben und mit diversen Konzert- und Festivalbesuchen, sowie Kneipentouren, Wanderausflügen und Spielabenden erfolgreich zu meiner Erholung vom Arbeitsall-

tag beigetragen haben.

Zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie. Ohne eure unermüdliche Unterstützung in allen Lebenslagen, wäre ich heute nicht an dieser Stelle.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Versicherung	I
Danksagung	III
Inhaltsverzeichnis	V
Erstautorenschaften	VII
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	XII
Abkürzungsverzeichnis	XIII
Kurzfassung	XV
1 Einleitung	1
1.1 Einleitung und Motivation	1
2 Grundlagen	5
2.1 Kernspin und Zeeman-Effekt	5
2.2 Makroskopisches Modell	6
2.3 Hochfrequenz-Puls	7
2.4 Relaxation	7
2.5 Bildgebung	9
2.6 Gradientenecho	11
3 Quantitative Suszeptibilitätskartierung (QSM)	17
3.1 Phasenbilder	17
3.2 Magnetische Suszeptibilität	19
3.3 Phase-Unwrapping	22
3.4 Background field removal	24
3.5 Inverses Problem	28
3.6 Besonderheiten im Abdomen	31

4 Die menschliche Niere	35
5 Ziele der Arbeit	39
6 Analyse verschiedener QSM Post-Processing-Algorithmen zur Anwendung im Abdomen	41
6.1 Einleitung	41
6.2 Material & Methoden	42
6.3 Ergebnisse	53
6.4 Diskussion	63
6.5 Zusammenfassung und Ausblick	66
7 Machbarkeitsstudie zur in-vivo QSM in der menschlichen Niere	69
7.1 Einleitung	69
7.2 Material & Methoden	70
7.3 Ergebnisse	77
7.4 Diskussion	83
7.5 Zusammenfassung und Ausblick	86
8 Zusammenfassung	89
Anhang	90
A Bilder und Daten	91
A.1 Analyse verschiedener QSM Post-Processing Algorithmen zur Anwendung im Abdomen:	91
A.2 Machbarkeitsstudie zur in-vivo QSM in der menschlichen Niere: . . .	95
B Publikationen	99
Literaturverzeichnis	101

Erstautorenschaften

Teile dieser Arbeit wurden in wissenschaftlichen Publikationen veröffentlicht:

1. Eric Bechler, Julia Stabinska, and Hans-Jörg Wittsack. Analysis of different phase unwrapping methods to optimize quantitative susceptibility mapping in the abdomen. *Magnetic Resonance in Medicine*, 82(6):2077–2089, 2019
2. Eric Bechler, Julia Stabinska, Thomas Thiel, Jonas Jasse, Romans Zukovs, Birte Valentin, Hans Jörg Wittsack, and Alexandra Ljimani. Feasibility of quantitative susceptibility mapping (QSM) of the human kidney. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 2020

Der persönliche Beitrag und der Impact-Faktor der jeweiligen Publikation sind in Anhang B zu finden.

Abbildungsverzeichnis

2.1	Sequenzdiagramm einer Gradientenecho-Sequenz.	12
2.2	Sequenzdiagramm einer 3D Multi-Echo-Gradientenecho-Sequenz.	15
3.1	Beispielhaftes Phasen-Bild einer MRT-Aufnahme des Abdomens. Phase-wraps sind durch schwarze Pfeile markiert.	18
3.2	Schematische Darstellung des Einflusses eines Materials (Kreis) mit der magnetischen Suszeptibilität χ auf den Verlauf der Feldlinien eines externen Magnetfeldes \vec{B}	20
3.3	Einfluss des Hintergrundfeldes auf die Region of Interest (ROI). Felder außerhalb der ROI haben einen harmonischen Effekt im Inneren und lassen sich so entfernen. Angelehnt an [3].	26
3.4	Flussdiagramm für den STAR-QSM Algorithmus. Angelehnt an [4].	31
3.5	Bildartefakte durch Atembewegung in Magnitude und Phase. Sie zeichnen sich durch Streifen im Bereich der Bauchdecke aus, welche durch die Verschiebung des Gewebes auf Grundlage der Atmung entstehen.	33
4.1	Anatomische Skizze einer menschlichen Niere. Angelehnt an [5, 6].	36
4.2	Darstellung eines Nephrons. Angelehnt an [5, 6].	37
6.1	Phasenbild des menschlichen Abdomens mit open-ended fringelines im Bereich des Gastrointestinaltrakts (rote Ellipsen).	42
6.2	Darstellung des simulierten Abdomen-Phantoms. In der oberen Reihe sind die Suszeptibilitätskarte mit den ROIs in Fett, Leber und Niere (A), sowie die ground-truth Phase (B) zu sehen. Die untere Reihe zeigt die simulierten Phasen für TE = 4,92 ms (C) und TE = 29,52 ms (D). Entnommen aus [1].	45
6.3	Flussdiagramm zum Path-Following-Algorithmus von Fortier und Levesque (QG-Fortier). Angelehnt an [7].	48

6.4	Skizzenhafte Darstellung des Graph-Cuts Modells. Zu sehen sind die einzelnen Knoten, die jeweils für ein Pixel im zu entfaltenden Bild stehen. Die Pfeile oder Kanten in der Abbildung geben die Wahrscheinlichkeit an, dass ein Pixel zu <i>Source</i> (0) oder <i>Sink</i> (1) gehört. Die Graph-Cuts Methode trennt die einzelnen Pixel mit einem Schnitt oder Cut, sodass die einzelnen Knoten entweder den Wert 0 oder 1 annehmen können. Angelehnt an [8].	50
6.5	RMSE im gesamten Abdomen für die Residue-Phase (A) und die Residue-Suszeptibilitäten mit V-SHARP (B) und LBV (C) bei verschiedenen SNRs; Gemittelt über 50 Simulationen. Entnommen aus [1].	54
6.6	RMSE im gesamten Abdomen für die Residue-Phase (A) und die Residue-Suszeptibilitäten mit V-SHARP (B) und LBV (C) bei verschiedenen Echozeiten; Gemittelt über 50 Simulationen. Entnommen aus [1].	55
6.7	Residue-Phasen für alle sechs Phase-Unwrapping Algorithmen im Abdomen bei TE = 4,92 ms (A) und TE = 29,52 ms (B). Die weißen Pfeile heben Fehler beim Entfalten hervor, welche durch die großen Suszeptibilitätssprünge zwischen Luft in den Lungen und dem umgebenden Gewebe auftreten. Der rote Pfeil zeigt Abweichungen von der ground-truth im Bereich der Hüftknochen. Entnommen aus [1].	57
6.8	Abweichung der ground-truth Phase von der entfalteteten Phase in der Niere (oben) und der Leber (unten) bei TE = 4,92, 14,76 und 29,52 ms für alle 50 Simulationen. QG-Cusack wird auf Grund seiner insgesamt schlechten Ergebnisse nicht gezeigt. Angelehnt an [1].	58
6.9	Abweichung zwischen der V-SHARP (oben) bzw. der LBV-Referenz (unten) und der Suszeptibilität nach Entfalten mit den sechs Algorithmen in der Niere für TE = 4,92, 14,76 und 29,52 ms. GQ-Cusack wird auf Grund seiner insgesamt schlechten Ergebnisse nicht gezeigt. Angelehnt an [1].	59
6.10	Vergleich der durch die sechs Unwrapping-Algorithmen entfalteteten Phasen für den in-vivo Datensatz bei TE = 4,92 ms. Die schwarzen Pfeile markieren fehlerhaft entfaltete Gebiete. Entnommen aus [1].	61
6.11	Suszeptibilitätskarten des in-vivo Datensatzes nach Phase-Unwrapping und Hintergrundfeld-Entfernung mit V-SHARP bei TE = 4,92 ms. Es sind sowohl Fehler durch ungenaues Phase-Unwrapping (siehe schwarze Pfeile) als auch Streifenartefakte durch die deutlich niedrigere Suszeptibilität der Rippen (siehe weiße Pfeile) zu erkennen. Entnommen aus [1].	62
6.12	Suszeptibilitätskarten des in-vivo Datensatzes nach Phase-Unwrapping und Hintergrundfeld-Entfernung mit LBV bei TE = 4,92 ms. Es sind sowohl Fehler durch ungenaues Phase-Unwrapping (siehe schwarze Pfeile) als auch Streifenartefakte durch die deutlich niedrigere Suszeptibilität der Rippen (siehe weiße Pfeile) zu erkennen. Entnommen aus [1].	62

7.1	Beispielhafte Darstellung der Platzierung für das FoV bei der QSM-Akquise (rotes Rechteck). Das FoV wurde zentral in die Nieren gelegt, um vergleichbare Bilder herzustellen. Entnommen aus [2].	72
7.2	Flussdiagramm, welches die einzelnen Schritte des Post-Processings aufzeigt. Angelehnt an [2].	74
7.3	Beispielhafte Darstellung der eingezeichneten ROIs (Leber: grün, ganze Niere: rot, Nierenrinde: gelb, Nierenmark: lila, paravertebraler Muskel: blau). Angelehnt an [2].	77
7.4	Ergebnisse der QSM-Auswertung am Beispiel fünf gesunder Probanden. Zu sehen sind v.l.n.r. die Phase vor und nach Entfaltung, die lokale Magnetfeldverzerrung, die Suszeptibilitätskarte und die verwendete Maske. Die anatomischen Strukturen können gut differenziert werden und es zeigen sich kaum Artefakte (A-C). Beispiel D zeigt kleinere Artefakte in der Nähe der Niere durch fehlerhaftes Entfalten (weißer Pfeil). Bei Proband E zeigen sich starke Artefakte in der Nähe der Lunge (schwarze Pfeile). Diese traten bei zwei Probanden auf, welche daraufhin aus der Studie ausgeschlossen wurden. Angelehnt an [2].	79
7.5	Pearson-Korrelation zwischen den Suszeptibilitätswerten der Niere und der Leber für die gesunde Kontrollgruppe. Angelehnt an [2].	80
7.6	Magnitudenbild des Abdomens überlagert mit der Suszeptibilitätskarte der rechten Niere für einen gesunden Probanden (links) und den Patienten mit Nierenfibrose (rechts). Die fibrotische Niere weist eine stark diamagnetische Suszeptibilität von $-0,43 \pm 0,02$ ppm auf. Dieser Wert liegt deutlich unter dem Mittelwert der gesunden Kontrollgruppe von $0,04 \pm 0,07$ ppm. Angelehnt an [2].	81
7.7	Suszeptibilitätskarten und -werte für Masken mit unterschiedlich viel Luft um das Abdomen in einem gesunden Probanden. Geringe Luftreste um das Abdomen scheinen keinen Einfluss auf die QSM-Auswertung zu haben (A, B). Bei größeren Luftmengen zeigt sich eine starke Abweichung (C, D). Angelehnt an [2].	82
A.1	Abweichung zwischen der V-SHARP (oben) bzw. der LBV-Referenz (unten) und der Suszeptibilität nach Entfalten mit den sechs Algorithmen in der Leber für TE = 4,92, 14,76 und 29,52 ms. GQ-Cusack und L-PCG (nur LBV) wurden auf Grund ihrer insgesamt schlechten Ergebnisse nicht gezeigt. Entnommen aus [1].	91
A.2	Abweichung der ground-truth Phase von der entfalteten Phase in der Niere (oben) und der Leber (unten) bei SNR = 5, 10 und 40 für alle 50 Simulationen. QG-Cusack wurde auf Grund seiner insgesamt schlechten Ergebnisse nicht gezeigt. Entnommen aus [1].	92

A.3	Abweichung zwischen der V-SHARP (oben) bzw. der LBV-Referenz (unten) und der Suszeptibilität nach Entfalten mit den sechs Algorithmen in der Niere für SNR = 5, 10 und 40. GQ-Cusack und L-PCG (nur LBV) wurden auf Grund ihrer insgesamt schlechten Ergebnisse nicht gezeigt. Entnommen aus [1].	93
A.4	Abweichung zwischen der V-SHARP (oben) bzw. der LBV-Referenz (unten) und der Suszeptibilität nach Entfalten mit den sechs Algorithmen in der Leber für SNR = 5, 10 und 40. GQ-Cusack und L-PCG (nur LBV) wurden auf Grund ihrer insgesamt schlechten Ergebnisse nicht gezeigt. Entnommen aus [1].	94
A.5	Ergebnisse der QSM-Messung für alle in der Studie gemessenen Testpersonen. Zu sehen sind die Phase vor und nach Entfaltung, die lokale Magnetfeldverzerrung, die Suszeptibilitätskarte und die verwendete Maske. Angelehnt an [2].	95
A.6	Ergebnisse der QSM-Messung für alle in der Studie gemessenen Testpersonen. Zu sehen sind die Phase vor und nach Entfaltung, die lokale Magnetfeldverzerrung, die Suszeptibilitätskarte und die verwendete Maske. Angelehnt an [2].	96
A.7	Ergebnisse der QSM-Messung für alle in der Studie gemessenen Testpersonen. Zu sehen sind die Phase vor und nach Entfaltung, die lokale Magnetfeldverzerrung, die Suszeptibilitätskarte und die verwendete Maske. Angelehnt an [2].	97

Tabellenverzeichnis

4.1	eGFR für die verschiedenen Stadien bei chronischem Nierenversagen. Abgewandelt von [9].	38
6.1	Messparameter der verwendeten 2D T_2 -gewichteten single-shot Turbo-Spin-Echo Sequenz.	43
6.2	Suszeptibilitäts- und R_2^* -Relaxations-Werte für die einzelnen Organe und Strukturen der synthetischen Suszeptibilitätskarte.	43
6.3	Simulierte Echozeiten und SNRs für die beiden Versuchsreihen.	45
6.4	Vergleich der Suszeptibilitätswerte in Leber, Niere und Fett. In der ersten Reihe sind die originalen Suszeptibilitäten, die im Forward Model benutzt wurden, zu sehen. Die zweite und dritte Reihe zeigen die Referenz für V-SHARP und LBV und die restlichen Reihen zeigen Mittelwert und Standardabweichung in den entsprechenden Regionen für $TE = 4,92$ ms für alle sechs Algorithmen.	60
7.1	Anzahl der mit ITK-SNAP eingezeichneten Pixel für jede Gewebe-Region. Für alle ROIs wurden drei aufeinanderfolgende Schichten verwendet. . .	76
7.2	Suszeptibilitätswerte für die verschiedenen Nierenregionen gemittelt über alle 17 Kontrollen.	81

Abkürzungsverzeichnis

BSE	Brain surface extractor
CKD	Chronisches Nierenversagen engl. <i>Chronic kidney disease</i>
CT	Computertomographie
COSMOS	Calculation of susceptibility through multiple orientation sampling
DWI	Diffusionsgewichtete Bildgebung engl. <i>diffusion-weighted imaging</i>
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate engl. <i>estimated glomerular filtration rate</i>
FFT	Fast fourier transformation
FID	Freier Induktionszerfall engl. <i>free induction decay</i>
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie engl. <i>functional magnetic resonance imaging</i>
FoV	Sichtfeld engl. <i>field of view</i>
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate engl. <i>glomerular filtration rate</i>
GRE	Gradienten-Echo engl. <i>gradient echo</i>
GRAPPA	Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions factor
HASTE	Half-Fourier acquisition single-shot turbo spin echo
HEIDI	Homogeneity enabled incremental dipole inversion
LBV	Laplacian boundary value
LIC	Lebereisen-Konzentration engl. <i>liver iron concentration</i>
MEDI	Morphology enabled dipole inversion
MRT	Magnetresonanztomographie engl. <i>magnetic resonance imaging</i>
MS	Multiple Sklerose engl. <i>multiple sclerosis</i>
PCG	Preconditioned conjugate gradient
PDE	Partielle Differentialgleichung engl. <i>partial differential equation</i>
PDF	Projection onto dipole field

ppb	Parts per billion
ppm	Parts per million
QSM	Quantitative Suszeptibilitätskartierung engl. <i>quantitative susceptibility mapping</i>
RMSE	Wurzel der mittleren quadratischen Abweichung engl. <i>root-mean-square error</i>
ROI	Region of interest
SHARP	Sophisticated harmonic artifact removal for phase data
SMV	Spherical mean value
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis engl. <i>signal-to-noise ratio</i>
SPURS	Simultaneous phase unwrapping and removal of chemical shift
STAR	Streaking artifact reduction for QSM
SWI	Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung engl. <i>susceptibility weighted imaging</i>
T_2^*-IDEAL	T_2^* -Iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation
TE	Echozeit engl. <i>echo time</i>
TKD	Truncated oder thresholded k-space division
TR	Repetitionszeit engl. <i>repetition time</i>
VIBE	Volumetric interpolated breath-hold examination

Kurzfassung

Die Niere ist ein wichtiges Organ im menschlichen Körper, welches nicht nur das Blut filtert und reinigt, sondern auch eine zentrale Rolle im Hormonhaushalt und bei der Blutbildung spielt. Sind diese Funktionen durch Pathologien eingeschränkt, kommt es zu lebensbedrohlichen Komplikationen, da giftige Stoffe nicht länger aus dem Blut gefiltert werden können.

Erkrankungen der Niere müssen derzeit oftmals über invasive Biopsien diagnostiziert werden. Dieses Verfahren bildet jedoch häufig nur punktuelle Veränderungen ab und ist deshalb nur eingeschränkt in der Lage, Pathologien korrekt zu diagnostizieren. Um eine genauere Analyse der Nierenfunktion zu erhalten, sind bildgebende Verfahren, wie die *Magnetresonanztomographie (MRT)*, wünschenswert. Die MRT ist nicht nur in der Lage, anatomisch hochaufgelöste Bilder zu erzeugen, sondern auch verschiedene physiologische Parameter zu bestimmen. Eine relativ neue Technik erlaubt es, mit Hilfe der MRT die magnetische Suszeptibilität des Gewebes zu bestimmen und somit einen neuartigen Bildkontrast zu erzeugen. Bei dieser sogenannten *quantitativen Suszeptibilitätskartierung (QSM)* wird die Phaseninformation der akquirierten Bilddaten verwendet, um auf die zugrundeliegende Suszeptibilität des Gewebes zu schließen. Hierzu ist ein komplexes *Post-Processing* notwendig, welches die Phasenbilder entsprechend verarbeitet. QSM wurde bisher größtenteils im Gehirn angewandt, da das Viszeralfett im Abdomen und die Bewegung der abdominalen Organe während der Atmung die Methode technisch erschweren. Im Tiermodell konnte jedoch gezeigt werden, dass QSM in der Lage ist, pathologische Veränderungen auch in der Niere zu diagnostizieren.

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war es, QSM für die Anwendung im menschlichen Abdomen, speziell in den Nieren, zu optimieren und erstmals in-vivo anzuwenden. Hierzu wurde zunächst eine Simulations-Studie durchgeführt, welche verschiedene, für QSM nötige, Post-Processing-Algorithmen miteinander vergleicht. Es konnte gezeigt werden, dass im Abdomen Techniken, die auf dem sogenannten Graph-Cuts-Algorithmus basieren, die genauesten Ergebnisse bei der Entfaltung der Phase liefern und der LBV-Algorithmus sich am besten zum Entfernen des Hintergrundfeldes eignet.

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurden die Erkenntnisse aus der Simulations-Studie verwendet, um erstmals in-vivo QSM in der menschlichen Niere erfolgreich durchzuführen. Dabei wurden sowohl gesunde Probanden als auch ein Patient mit schwerer Nierenfibrose untersucht. Bei 90% der beteiligten Personen konnten fehlerfreie Suszeptibilitätskarten erstellt werden, die eine Unterscheidung der einzelnen anatomischen Strukturen des Abdomens ermöglichten. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Nieren-Suszeptibilität der gesunden Probanden reproduzierbar ist. Außerdem deuten die Ergebnisse darauf hin, dass QSM in der Lage ist, zwischen gesunden Nieren und der pathologisch veränderten Niere des Patienten zu unterscheiden. Letztere war deutlich stärker diamagnetisch, als die Nieren der gesunden Probanden.

Die vorliegende Dissertation kann als Leitfaden für die erfolgreiche Durchführung von quantitativer Suszeptibilitätskartierung in der menschlichen Niere dienen. Aufbauend auf den hier entwickelten Methoden und Ergebnissen kann das diagnostische Potential von QSM in zukünftigen Studien untersucht werden.

1 Einleitung

1.1 | Einleitung und Motivation

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein nicht invasives, bildgebendes Verfahren, welches im klinischen Alltag Anwendung findet. Im Gegensatz zum konventionellen Röntgen und der Computertomographie (CT) kommt es vollkommen ohne ionisierende Strahlung aus. Die MR-Bildgebung benutzt Wasserstoff-Protonen im Körper als Signal-Quelle und ist in der Lage das Gewebe durch verschiedene Kontraste zu charakterisieren. Hierzu zählen unter anderem die T_1 -Wichtung, T_2 -Wichtung, Protonendichte-Wichtung (PD-Wichtung) und Diffusions-Wichtung. Während bei der T_1 - und T_2 -Wichtung der Kontrast durch gewebespezifische Zeitkonstanten entsteht, hängt er bei der PD-Wichtung alleine von der Anzahl der Wasserstoff-Protonen ab. Bei der *Diffusionsgewichteten Bildgebung* engl. *diffusion-weighted imaging (DWI)* entsteht der Bildkontrast durch die unterschiedliche Beweglichkeit der Wassermoleküle des Gewebes.

Das bei der MRT akquirierte Signal besteht aus komplexen Zahlen. Üblicherweise wird nur die Magnituden-Information für die klinische Diagnostik verwendet, wodurch die zusätzlichen Informationen in der Phase verloren gehen. Es wurde jedoch gezeigt, dass mit Hilfe dieser Phasen-Informationen eine deutliche Verbesserung des Kontrastes zwischen grauer und weißer Substanz im Gehirn erzielt werden kann [10]. Die Phase einer MRT-Messung wird unter anderem durch die magnetische Suszeptibilität des zugrundeliegenden Gewebes beeinflusst [3, 11, 12]. Bei der magnetischen Suszeptibilität handelt es sich um eine intrinsische Eigenschaft von Materie, welche ihr Verhalten in einem externen Magnetfeld beschreibt. Diese Tatsache macht sich die sogenannte *Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung* engl. *susceptibility-weighted imaging (SWI)* zunutze und verwendet die Eigenschaften der Phase, um den Kontrast der Magnitude einer T_2^* -gewichteten Gradienten-Echo-Sequenz (GRE-Sequenz) zu verstärken [13]. Sie findet heutzutage bereits ein breites Spektrum an Anwendungen in der klinischen Diagnostik [14], etwa zur Detektion zerebraler Mikroblutungen [15]. Da die Suszeptibilität des untersuchten Gewebes die Grundlage für den verbesserten Kontrast ist, ist die SWI außerdem in der Lage Eisenablagerungen im Gehirn qualitativ darzustellen [16].

Die Phase ist im Gegensatz zur Magnitude jedoch nicht lokal und von der Orientierung zum Magnetfeld B_0 abhängig. Dies führt dazu, dass mit Hilfe von SWI die Suszeptibilität des Gewebes zwar qualitativ erfasst werden kann, aber kein quantitativer Wert für bestimmte Gewebestrukturen ermittelt werden kann [17].

Eine neuartige MR-Kontrast, die *quantitative Suszeptibilitätskartierung* engl. *quantitative susceptibility mapping (QSM)*, ist dagegen in der Lage diese Probleme zu überwinden und quantitative Suszeptibilitätswerte im Messobjekt zu bestimmen [18]. Da der Zusammenhang zwischen Suszeptibilität des Gewebes und gemessener MRT Phase ein sogenanntes *schlecht gestelltes inverses Problem* engl. *ill posed inverse problem* darstellt, sind für QSM verschiedene Post-Processing Schritte notwendig. Hierzu zählen unter anderem das Entfalten der Phase, das Entfernen des Hintergrundfeldes und das eigentliche Lösen des inversen Problems [11].

Aktuelle Forschungsstudien konzentrieren sich weitestgehend auf Untersuchungen des Gehirns [11, 19, 20]. Dort tragen vor allem Wasser, Eisen, Kalzium und Proteine in Form von Myelin zur magnetischen Suszeptibilität bei [21–23]. Eisenablagerungen im Gehirn werden oft mit diversen neurodegenerativen Krankheiten in Verbindung gebracht [24]. Es wurde bereits gezeigt, dass ein Anstieg der Suszeptibilität durch das paramagnetische Eisen bei Patienten mit Morbus Parkinson und Multipler Sklerose (MS) mittels QSM nachgewiesen werden kann [25, 26]. Myelin hingegen ist diamagnetisch und führt somit zu einer Absenkung der gemessenen Suszeptibilität. Bei Patienten mit MS demyelinisieren die Axone in der frühen Phase der Erkrankung. Der damit verbundene Anstieg in der magnetischen Suszeptibilität könnte ebenfalls als Biomarker für MS-Erkrankungen dienen [3, 27].

Auch in anderen Bereichen des menschlichen Körpers ist die quantitative Suszeptibilitätskartierung bereits eingesetzt worden. In der Prostata konnte gezeigt werden, dass es mit Hilfe von QSM möglich ist, Verkalkungen zu diagnostizieren und sicher von Blutungen zu unterscheiden [28]. Bei Patienten mit Hämochromatose konnte ein linearer Zusammenhang zwischen der Lebereisen-Konzentration (LIC) und den gemessenen Suszeptibilitätswerten festgestellt werden [29, 30]. In der menschlichen Niere gibt es bislang noch keine Forschungsstudien. In Tiermodellen konnte jedoch bereits demonstriert werden, dass Entzündungen und Fibrose zu einer Veränderung der QSM-Werte führen [31]. Somit ist eine Verwendung von QSM als Biomarker zur Quantifizierung von fibrotischen Veränderungen der Niere denkbar.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die quantitative Suszeptibilitätskartierung für die Verwendung im menschlichen Abdomen, speziell der Niere zu optimieren und erstmals in-vivo anzuwenden. Hierzu wurde zunächst eine Simulations-Studie durchgeführt, um die besten Post-Processing-Algorithmen für QSM im Abdomen zu ermitteln. In einem weiteren Schritt wurden die gewonnenen Ergebnisse verwendet, um eine in-vivo Machbarkeits-Studie an mehreren gesunden Probanden und einem Patienten mit Nieren-Fibrose durchzuführen. Hierzu mussten optimale MR-Sequenzparameter ermittelt und eine geeignete Post-Processing-Pipeline entwickelt werden. Diese zwei-

te Studie diente dazu, zu zeigen, dass QSM mit klinisch realisierbaren Parametern möglich ist und eine eventuelle diagnostische Relevanz zu prüfen.

2 Grundlagen

Bei der *Magnetresonanztomographie* (MRT) werden Atomkerne im Inneren des menschlichen Körpers zur Bildgebung verwendet. Hierzu muss der Körper in ein starkes, homogenes Magnetfeld gebracht werden. Anschließend werden die Atomkerne, durch das Einstrahlen von hochfrequenten, äußeren Magnetfeldern und der damit verbundenen Energie, angeregt. Diese Anregung sorgt dafür, dass die Kernspins, mit ihrem zeitlich variierendem magnetischen Fluss, Signale in die Messspulen induzieren, welche detektiert und anschließend ausgewertet werden können. Das folgende Kapitel dient zur Erläuterung der wichtigsten physikalischen Grundlagen dieses sogenannten *Kernspinresonanz-Effekts* und basiert auf den Quellen [32–34].

2.1 | Kernspin und Zeeman-Effekt

Alle Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl an Protonen und/oder Neutronen besitzen einen resultierenden *Kernspin* \vec{I} . Der Kernspin ist eine intrinsische Eigenschaft von Kernteilchen und stellt die Grundlage für die Magnetresonanztomographie dar. Er ist, wie jeder subatomare Drehimpuls, gequantelt und sorgt für ein magnetisches Moment

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{I}. \quad (2.1)$$

Das gyromagnetische Verhältnis γ ist eine Proportionalitätskonstante, welche für jede Kernsorte unterschiedlich ist. Da Wasserstoff das am häufigsten im menschlichen Körper vorkommende Element ist (63% [35]) und auch das größte gyromagnetische Verhältnis γ besitzt, eignet er sich hervorragend als Signalquelle für die MRT. Im Nachfolgenden wird deshalb ausschließlich das Spin- $\frac{1}{2}$ -System des Wasserstoffs betrachtet.

In einem äußeren, homogenen, in z-Richtung verlaufenden Magnetfeld \vec{B}_0 spalten sich die Spins gemäß des *Zeemann-Effekts* in verschiedene Energiezustände auf. Die z-Komponente des Spins ist definiert als:

$$I_z = m\hbar, \quad (2.2)$$

wobei \hbar das *planksche Wirkungsquantum* geteilt durch 2π und m die *magnetische Quantenzahl* ist. Für Wasserstoffprotonen kann m die Werte $\pm\frac{1}{2}$ annehmen. Die z -Komponente des magnetischen Moments $\mu_z = \gamma\hbar m$ kann deshalb nur diskrete Werte annehmen, was als *Richtungsquantelung* bezeichnet wird. Außerdem ist sie nie gänzlich parallel oder anti-parallel zum Magnetfeld ausgerichtet, es existiert stets ein Winkel zwischen Drehimpuls und Magnetfeld. Hieraus entsteht eine Präzessionsbewegung der einzelnen Kernspins um die Feldlinien, deren Kreisfrequenz als *Larmorfrequenz* $\vec{\omega}_L$ bezeichnet wird. Sie lässt sich wie folgt berechnen:

$$\vec{\omega}_L = \gamma\vec{B}_0. \quad (2.3)$$

Durch die Aufspaltung der Spins auf Grundlage des Zeeman-Effekts, ergeben sich zwei Energie-Niveaus für die Spins des Wasserstoff-Kerns. Den energetisch günstigeren Zustand, parallel zum Magnetfeld \vec{B}_0 , bezeichnet man als „Spin-up“ und den ungünstigeren, anti-parallelen Zustand als „Spin-down“. Die Energie E dieser Zustände wird durch die Formel

$$E = -\vec{B}_0 \cdot \vec{\mu} = -\gamma\hbar m B_z \quad (2.4)$$

beschrieben. Die Differenz der Energie-Niveaus beträgt: $\Delta E = \gamma\hbar B_z$.

2.2 | Makroskopisches Modell

Die Verteilung der einzelnen Spins auf die beiden Zustände wird durch die *Boltzmann-Statistik* beschrieben:

$$\frac{N^+}{N^-} = \exp\left(\frac{\Delta E}{k_B T}\right). \quad (2.5)$$

Hierbei bezeichnet N^+ die Anzahl der Protonen, die sich im parallelen Zustand befinden, N^- die Anzahl der Protonen im anti-parallelen Zustand, k_B die Boltzmann-Konstante, T die Temperatur in Kelvin und ΔE den Energieunterschied zwischen den beiden Zuständen. Unter der Annahme, dass $\gamma\hbar B_0 \ll k_B T$, was für Körpertemperatur und klinisch genutzte Feldstärken zutrifft, lässt sich Gleichung 2.5 zu

$$\frac{N^+}{N^-} = 1 + \frac{\gamma\hbar B_0}{k_B T} \quad (2.6)$$

reduzieren. Berechnet man nun den Überschuss an Spins im energetisch günstigen Zustand, ergibt sich:

$$N_{excess} = N^+ - N^- = \frac{N_{total}}{2} \cdot \frac{\gamma\hbar B_0}{k_B T}. \quad (2.7)$$

Dieser Überschuss an Spins erzeugt eine sogenannte *Nettomagnetisierung* M_0

$$M_0 = \frac{\rho_0 \gamma^2 \hbar^2}{4\pi^2 k_B T}. \quad (2.8)$$

Unter der Annahme, dass Wasser eine Protonendichte ρ_0 von $6,67 \cdot 10^{22} \frac{\text{Protonen}}{\text{ml}}$ besitzt, ergibt sich, bei Körpertemperatur und einer Feldstärke von $1,5 \text{ T}$, eine Nettomagnetisierung von $M_0 \approx 20 \mu\text{T}$ [34].

Diese kleine Magnetisierung ist die messbare Grundlage des MRT-Signals. Sie ist in ihrem Grundzustand entlang der z-Achse ausgerichtet, da sich die einzelnen magnetischen Momente durch die Zufälligkeit ihrer Präzessionsbewegung in der xy-Ebene aufheben.

2.3 | Hochfrequenz-Puls

Das Hauptmagnetfeld \vec{B}_0 überlagert in z-Richtung die Magnetisierung \vec{M} , sodass diese nicht direkt gemessen werden kann. Aus diesem Grund muss sie zunächst aus der z-Richtung in die Transversal-Ebene (xy-Ebene) ausgelenkt werden. Hierzu wird ein Hochfrequenz-Puls (HF-Puls) verwendet, welcher mit Hilfe einer Transmitter-Spule erzeugt wird. Auf quantenmechanischer Ebene bedeutet das Auslenken der Magnetisierung, dass einzelne Spins von ihrem Grundzustand (Spin-Up) in den angeregten Zustand (Spin-Down) gebracht werden. Damit die elektromagnetische Welle in der Lage ist, jenes „Umklappen“ der Spins hervorzurufen, muss ihre Energie E_w genau dem Energieunterschied ΔE der beiden Zustände entsprechen. Die Frequenz des HF-Pulses muss somit mit der Larmorfrequenz aus Formel 2.3 übereinstimmen. Die in der xy-Ebene rotierende Magnetisierung bzw. der hierdurch entstehende, zeitlich variierende magnetische Fluss induziert, auf Grundlage des Faradayschen Gesetzes der Induktion, eine messbare Spannung in der Auslesespule.

Der Winkel, um welchen die Magnetisierung aus der z-Ebene ausgelenkt wird, kann über folgende Formel berechnet werden:

$$\alpha = \gamma B_1 t. \quad (2.9)$$

Hierbei bezeichnet B_1 die Amplitude des eingestrahnten HF-Pulses und t seine Dauer. Besonders häufig werden 90° - bzw. $\frac{\pi}{2}$ -Pulse verwendet. Diese sorgen dafür, dass die Magnetisierung komplett in die xy-Ebene ausgelenkt wird. Ein weiterer Puls ist der sogenannte 180° - bzw. π -Puls, welcher die Magnetisierung umkehrt.

2.4 | Relaxation

Nach Beendigung des HF-Pulses kehren die Spins, und somit auch die Magnetisierung \vec{M} , in ihren Grundzustand zurück, was als Relaxation bezeichnet wird. Es gibt zwei verschiedene Relaxationsmechanismen: die *Longitudinale-Relaxation* und die *Transversale-Relaxation*.

Longitudinale Relaxation

Bei der longitudinalen Relaxation (auch: T_1 -Relaxation) kommt es zu einem Energieübertrag der einzelnen Spins auf das Gitter des umliegenden Gewebes. Dies hat zur Folge, dass die Spins in ihren Grundzustand zurückkehren und sich somit auch die Magnetisierung langsam wieder entlang der z-Achse aufbaut. Die Änderungsrate der Magnetisierung in z-Richtung kann dabei über folgende Differentialgleichung beschrieben werden:

$$\frac{dM_z(t)}{dt} = \frac{M_0 - M_z(t)}{T_1}. \quad (2.10)$$

M_0 bezeichnet hierbei die Magnetisierung entlang der z-Achse im Gleichgewichts- oder Grundzustand und $M_z(t)$ ist der Anteil der Magnetisierung in z-Richtung zu einem Zeitpunkt t nach dem Einstrahlen des HF-Pulses. T_1 ist die Zeitkonstante der longitudinalen Relaxation und gibt an, nach welchem Zeitraum 63% der Magnetisierung wieder in ihren Ausgangszustand zurückgekehrt ist.

Die Lösung von Gleichung 2.10 zeigt, dass die Magnetisierung in z-Richtung exponentiell wieder aufgebaut wird:

$$M_z(t) = M_z(0)e^{-\frac{t}{T_1}} + M_0(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}). \quad (2.11)$$

$M_z(0)$ bezeichnet die Magnetisierung in z-Richtung unmittelbar nach Beendigung des HF-Pulses zum Zeitpunkt $t = 0$. Für einen 90° -Puls wird beispielsweise die komplette Magnetisierung aus der z-Richtung ausgelenkt ($M_z(0) = 0$) und Formel 2.11 vereinfacht sich somit zu:

$$M_z(t) = M_0(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}). \quad (2.12)$$

Die Stärke der longitudinalen Relaxation hängt vom äußeren Magnetfeld und dem Gewebe ab.

Transversale Relaxation

Die einzelnen Spins, welche die Magnetisierung in xy-Ebene hervorrufen, befinden sich nach dem HF-Puls in Phase (sie sind *phasenkohärent*). Beim zweiten Relaxations-Mechanismus, der *transversalen-* oder T_2 -Relaxation, geht diese Kohärenz verloren und die transversale Magnetisierung verringert sich (*Dephasierung*). Die Spins nehmen unterschiedliche lokale Magnetfelder wahr, welche aus dem angelegten Hauptmagnetfeld und dem Feld ihrer unmittelbaren Nachbarn bestehen. Die Variationen in den lokalen Feldern führen auf Grundlage von Formel 2.3 dazu, dass die einzelnen Spins mit unterschiedlicher Larmorfrequenz präzedieren. Mit der Zeit führt dies zu einer Phasen-Inkohärenz oder Dephasierung und damit zu einem Verlust der transversalen Magnetisierung. Dieser Prozess wird durch eine weitere Differentialgleichung beschrieben:

$$\frac{d\vec{M}_{xy}(t)}{dt} = -\frac{1}{T_2}\vec{M}_{xy}(t). \quad (2.13)$$

Die Lösung dieser Gleichung folgt ebenfalls einem exponentiellen Prozess:

$$\vec{M}_{xy}(t) = \vec{M}_{xy}(0)e^{-\frac{t}{T_2}}. \quad (2.14)$$

M_{xy} ist der transversale Teil der Nettomagnetisierung und T_2 ist die Zeitkonstante der transversalen Relaxation. Sie gibt an, nach welchem Zeitraum die transversale Magnetisierung auf 37% ihres ursprünglichen Wertes abgefallen ist. $M_{xy}(0)$ bezeichnet, analog zur longitudinalen Relaxation, die Magnetisierung in der xy-Ebene unmittelbar nach dem Einstrahlen des HF-Pulses.

Durch die in der T_1 -Relaxation beschriebene Energieabgabe an das umliegende Gewebe, geht ebenfalls die Phasenkohärenz des Spins mit allen anderen Spins verloren. Jeder T_1 -Prozess führt somit auch zu einer transversalen Relaxation. Aus diesem Grund ist die T_2 -Zeit eines Gewebes immer kürzer als seine T_1 -Zeit.

Die beiden Differentialgleichungen 2.10 und 2.13 lassen sich zusammenfassen und werden als *Bloch-Gleichung* bezeichnet [36]:

$$\frac{d\vec{M}(t)}{dt} = \gamma\vec{M}(t) \times \vec{B}_{ext} + \frac{1}{T_1}(M_0 - M_z(t))\hat{z} - \frac{1}{T_2}\vec{M}_{xy}(t) \quad (2.15)$$

Diese beschreibt den zeitlichen Verlauf der Magnetisierung unter Berücksichtigung aller Relaxations-Mechanismen.

In der Praxis ist der Zerfall der transversalen Magnetisierung deutlich schneller, als es durch die oben genannten Mechanismen erklärbar ist. Diese sogenannte *effektive transversale-* oder *T_2^* -Relaxation* beruht auf Inhomogenitäten im äußeren Magnetfeld. Sie entstehen beispielsweise durch hardwarebedingte Fehler im Magneten oder durch das Messobjekt selbst, welches durch seine magnetische Suszeptibilität für Verzerrungen des Magnetfeldes sorgt. Der zusätzliche Relaxationseffekt setzt sich aus der irreversiblen T_2 -Relaxationszeit und der reversiblen, durch Inhomogenitäten im Hauptmagnetfeld bedingten, T_2' -Relaxationszeit zusammen:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'}. \quad (2.16)$$

2.5 | Bildgebung

Das einfachste NMR-Experiment ist ein 90° -Puls gefolgt von der Aufnahme des daraus entstehenden Signals. Diese exponentiell abfallende Schwingung nennt sich *freier Induktionszerfall* engl. *free induction decay (FID)*. Das FID stammt jedoch aus dem vollständigen, im Magnetfeld befindlichen, Objekt. Damit ein zwei- oder dreidimensionales Bild entstehen kann, müssen die aus dem Messobjekt stammenden Signale räumlich zugeordnet werden (*Ortskodierung*). Dies geschieht mit Hilfe von magnetischen Gradientenfeldern in x-, y- und z-Richtung. Hierbei unterscheidet man die *Schichtsektion*, *Phasenkodierung* und *Frequenzkodierung*.

Schichtselektion

Bei der Schichtselektion wird ein Magnetfeldgradient entlang des Hauptmagnetfeldes B_0 angelegt. Die hierdurch erzeugte lineare Änderung des Magnetfeldes sorgt dafür, dass sich die Larmorfrequenz der einzelnen Spins, abhängig von ihrer Position entlang der z-Achse, verändert. Wird nun zeitgleich ein HF-Puls eingestrahlt, werden nur diejenigen Spins angeregt, deren Larmorfrequenz mit der Frequenz des HF-Pulses übereinstimmen. Somit wird nur eine bestimmte Schicht des Messobjekts angeregt. Die Schichtdicke Δz ist definiert über die Bandbreite des eingestrahnten HF-Pulses ΔF und die Stärke des angelegten Gradienten in z-Richtung G_z :

$$\Delta z = \frac{\Delta F}{\gamma G_z}. \quad (2.17)$$

Frequenzkodierung

Bei der Frequenzkodierung wird ein Magnetfeldgradient in x-Richtung angelegt. Dies führt, wie auch bei der Schichtselektion, zu einer Veränderung der Larmorfrequenz $\omega(x)$ der einzelnen Spins, abhängig von ihrem Ort entlang der x-Achse:

$$\omega(x) = \gamma B(x) = \gamma B_0 + \gamma G_x x = \omega_L + \omega_g(x), \quad (2.18)$$

mit der Larmorfrequenz ω_L , der Gradientenstärke G_x und der Frequenzverschiebung $\omega_g(x)$, welche von der Position entlang der x-Achse abhängt.

Da die einzelnen Pixel im Bild eine endliche Breite besitzen, enthalten sie mehrere Frequenzen gleichzeitig. Dieses kleine Band an Frequenzen wird als *Bandbreite pro Pixel* bezeichnet.

Die Frequenzkodierung, sprich das Einschalten eines Gradienten in x-Richtung, wird während der Signalakquise durchgeführt. Das aufgenommene Signal enthält daraufhin die unterschiedlichen Frequenzen der einzelnen Pixel entlang der Frequenzkodier-Richtung.

Phasenkodierung

Mit Hilfe der Schichtselektion und Frequenzkodierung ist es möglich, eine Ebene in einem hypothetischen Messobjekt auszuwählen und in x-Richtung aufzulösen. Damit auch die y-Richtung aufgelöst werden kann, ist die sogenannte *Phasenkodierung* nötig. Hierbei wird ein Magnetfeldgradient entlang der y-Richtung angelegt. Dies geschieht zwischen Anregung der Spins und Signalauslese. Durch den Gradienten präzedieren die Spins kurzzeitig mit unterschiedlicher Larmorfrequenz. Nach Abschalten des Gradienten, haben sie, auf Grundlage ihrer räumlichen Position in y-Richtung, eine Phase Φ_y akquiriert:

$$\Phi_y = -\gamma G_y y t_y. \quad (2.19)$$

Die Phase ist abhängig von der Gradientenstärke G_y , der Dauer des Gradienten t_y und der Position der Spins entlang der y-Achse. Mit nur einer Phase Φ_y können jedoch nicht alle n Pixel in y-Richtung aufgelöst werden. Hierzu muss die Messung n mal mit unterschiedlicher Gradientenstärke G_y wiederholt werden.

k-Raum

Die beim MRT akquirierten Signale werden in einer komplexwertigen Datenmatrix namens *k-Raum* gespeichert. Durch die oben beschriebene Ortskodierung in drei Raumrichtungen entsteht eine dreidimensionale Matrix S mit den Dimensionen k_x, k_y und k_z :

$$S(k_x, k_y, k_z) = \int_x \int_y \int_z \rho(x, y, z) \cdot e^{-2\pi i(k_x x + k_y y + k_z z)} dx dy dz. \quad (2.20)$$

$\rho(x, y, z)$ ist hierbei die Spindichteverteilung des Messobjekts an einer bestimmten Stelle.

Um von dem gemessenen Signal S im k-Raum auf das eigentliche MRT-Bild im *Bildraum* zu gelangen, muss eine inverse Fouriertransformation durchgeführt werden.

2.6 | Gradientenecho

Um geeignete Bilder mit Hilfe des MRTs zu akquirieren, werden sogenannte Pulssequenzen verwendet. Diese benutzen eine Kombination aus HF-Pulsen und Magnetfeldgradienten-Schaltungen, um, durch die oben beschriebene Ortskodierung, ein 2D- oder 3D-Bild zu erzeugen. Eine Variante dieser Sequenzen ist die sogenannte *Gradientenecho (GRE) Sequenz*. Bei dieser Technik handelt es sich um eine, in der klinischen Routine oftmals verwendete, Sequenz, welche schnelle hochaufgelöste Bilder erzeugt. Das gemessene Signal fällt mit der T_2^* -Zeit ab und ist somit sensitiv für suszeptibilitätsbedingte Inhomogenitäten im Magnetfeld ist. Deshalb bildet die GRE-Sequenz die Grundlage für die quantitative Suszeptibilitätskartierung (QSM), welche in Kapitel 3 näher besprochen wird. Die nachfolgenden Unterkapitel erläutern zunächst die klassische Gradientenecho-Sequenz und anschließend die bei QSM verwendete 3D-Multi-Echo-GRE-Sequenz.

Gradientenecho-Sequenz

Bei der Gradientenecho-Sequenz werden zeitlich variierende Gradienten verwendet, um das MR-Signal künstlich zu de- und rephasieren. Das in Abbildung 2.1 dargestellte Sequenzdiagramm zeigt eine klassischen 2D-GRE-Sequenz.

Gradientenecho-Sequenz

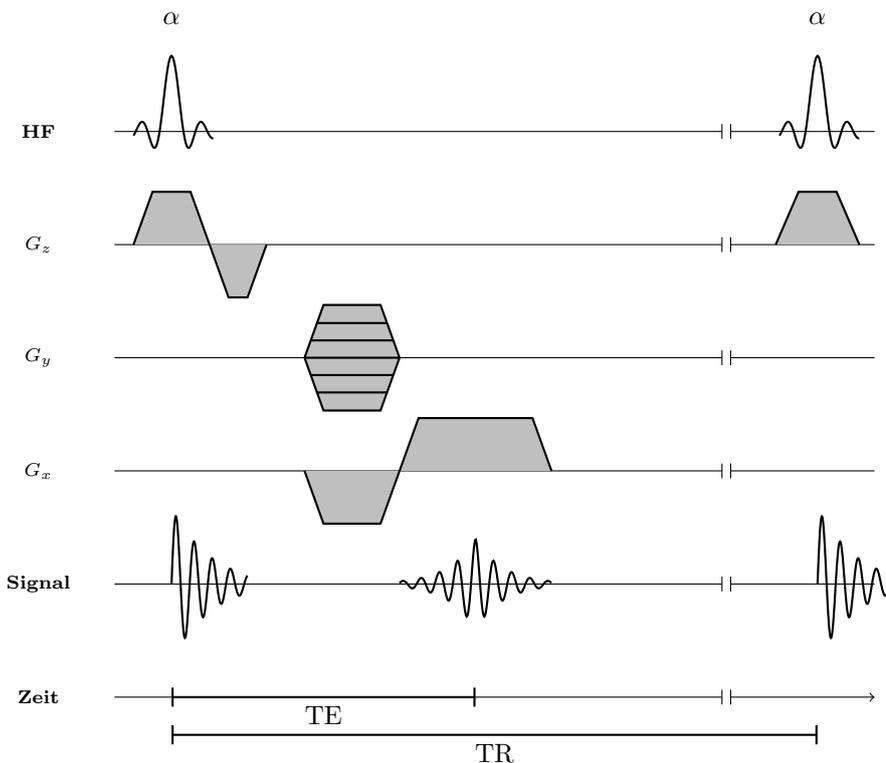


Abbildung 2.1: Sequenzdiagramm einer Gradientenecho-Sequenz.

Die longitudinale Magnetisierung wird zunächst, durch die Kombination aus einem frequenzselektiven HF-Puls und einem Gradienten zur Schichtselektion G_z , in die Transversalebene gebracht. Das so entstehende FID wird durch einen Gradienten in x-Richtung künstlich dephasiert. Direkt im Anschluss sorgt ein Gradient mit umgekehrter Polarisierung dafür, dass die künstliche Dephasierung aufgehoben wird und das Gradienten-Echo entsteht. Eben jener Gradient sorgt während der Signalauslese ebenfalls für die Frequenzkodierung. Ein Gradient in y-Richtung, welcher während der Dephasierung aktiviert wird, lässt die Phasenkodierung entstehen. Damit eine vollständige Abtastung in Phasenkodier-Richtung gewährleistet ist, muss dieses Schema aus Anregung und Echoerzeugung mehrfach, mit unterschiedlichem Phasenkodier-Gradient G_y , durchgeführt werden. So können die Frequenzen der entstehenden Gradientenechos räumlich zugeordnet werden. Die Zeit zwischen Anregung der Spins und dem entstehenden Echo nennt sich *Echozeit* TE und die Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Anregungspulsen heißt *Repetitionszeit* TR .

Der Vorteil der GRE-Sequenz besteht darin, dass der Flipwinkel, im Gegensatz zu anderen Sequenzen, keine 90° betragen muss, sondern deutlich kleiner gewählt werden kann. Hierdurch wird nur ein Anteil der Längsmagnetisierung in die Transversal-

Ebene gebracht und es können deutlich kürzere Repetitionszeiten gewählt werden (typischerweise 2-50 ms [32]), ohne starke Sättigungseffekte zu erzeugen. Aus diesem Grund sind GRE-Sequenzen deutlich schneller als andere MRT-Sequenzen, welche einen 90° -Puls verwenden, wie z.B. die Spin-Echo-Sequenz.

3D-Multi-Echo-GRE-Sequenz

Bei der dreidimensionalen GRE-Sequenz wird ein ganzer Block des Messobjekts angeregt, welcher als *Slab* bezeichnet wird. Innerhalb des Slabs befinden sich, ähnlich wie bei der 2D-Sequenz, einzelne Schichten. Um diese Unterteilung in einzelne Schichten zu erreichen, wird, zusätzlich zur Phasenkodierung in y-Richtung, eine weitere in z-Richtung durchgeführt. Diese wird in der Regel als *phase encoding 2* oder *slice encoding* bezeichnet, um eine Verwechslung mit der in-plane Phasenkodierung in y-Richtung zu vermeiden. Der resultierende dreidimensionale k-Raum kann mit Hilfe einer 3D-Fouriertransformation in das gewünschte Bild überführt werden.

Die 3D-GRE-Sequenz liefert im Gegensatz zum 2D-Ansatz ein stark verbessertes *Signal-Rausch-Verhältnis engl. signal-to-noise ratio (SNR)*. Das SNR ist eine Kenngröße für die Bildqualität bei der MRT und ist definiert als Mittelwert des Signals geteilt durch die Standardabweichung des Rauschens. Ein großer Wert bedeutet, dass der Einfluss des Rauschens auf das Bild gering ist. Bei sehr kleinen Werten lässt sich kaum ein Unterschied zwischen gemessenem Gewebe und Hintergrundrauschen feststellen und die Bildqualität ist entsprechend schlecht. Das SNR ist proportional zum gemessenen Voxel-Volumen ΔV und der Akquisitionszeit $T_{acq,tot}$:

$$SNR \propto \Delta x \Delta y \Delta z \sqrt{T_{acq,tot}}. \quad (2.21)$$

Da die 3D-GRE-Sequenz das gesamte Messvolumen innerhalb eines Slabs aufnimmt, zählt das slice encoding zur Akquisitionszeit hinzu, wohingegen die einzelnen Schichten einer 2D-Sequenz nicht eingerechnet werden. Daraus folgt, dass sich das SNR zwischen 2D- und 3D-GRE-Sequenz wie folgt unterscheidet:

$$\frac{SNR_{3D}}{SNR_{2D}} = \frac{\Delta V \sqrt{N_{phase1} N_{phase2} T_{sampling} NA}}{\Delta V \sqrt{N_{phase1} T_{sampling} NA}} = \sqrt{N_{phase2}}. \quad (2.22)$$

Hierbei bezeichnen N_{phase1} und N_{phase2} die Anzahl der Phasenkodierschritte in y- bzw. z-Richtung. $T_{sampling}$ ist die Zeit, in der die Daten während der Frequenzkodierung ausgelesen werden und NA ist die Anzahl der Mittelungen. Bei einer typischen Anzahl von Schichten (16-128) in slice encoding Richtung, ergibt sich also eine Verbesserung des SNRs von 400-1100 %.

Des Weiteren weist die 2D-GRE-Sequenz Limitierungen bei der einstellbaren Schichtdicke auf, welche bei der 3D-GRE-Sequenz nicht gegeben sind. Dünne Schichten

bei einer 2D-Sequenz können durch große Gradienten-Amplituden oder kleine HF-Puls Bandbreiten erreicht werden (siehe Formel 2.17). Die Gradienten-Amplitude ist hardwareseitig limitiert und kann nicht unendlich erhöht werden. Ebenso kann die Bandbreite eines HF-Pulses nicht beliebig verkleinert werden. Im Gegensatz hierzu hängt die Schichtdicke einer 3D-Sequenz, durch die zusätzliche Phasenkodierung, nicht mehr von der Gradienten-Stärke und HF-Bandbreite ab, sondern berechnet sich wie folgt:

$$\Delta z_{3D} = \frac{1}{N_{phase2}\Delta k_z}. \quad (2.23)$$

Dies sorgt dafür, dass unter Berücksichtigung des SNRs, eine wesentlich kleinere Schichtdicke gewählt werden kann, als bei einer 2D-Sequenz. Dünne Schichten verringern den Partialvolumeneffekt und reduzieren die intravoxel Phasendispersion durch Suszeptibilitätsunterschiede. Deshalb sind 3D-GRE-Sequenzen bzw. die dünnen Schichten, die mit ihnen möglich sind, besonders wichtig für die quantitative Suszeptibilitätskartierung, welche in Kapitel 3 genauer beschrieben wird.

3D-Multi-Echo-Gradientenecho-Sequenz

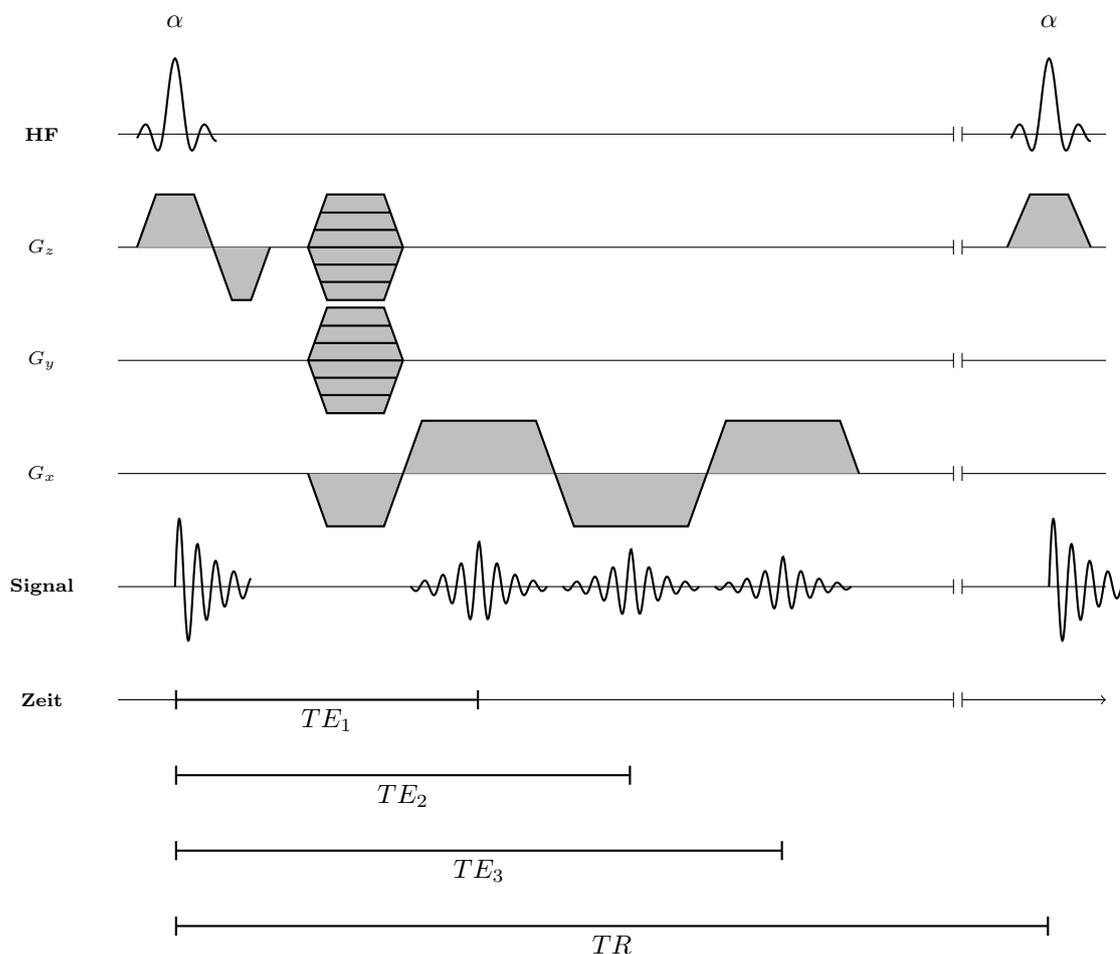


Abbildung 2.2: Sequenzdiagramm einer 3D Multi-Echo-Gradientenecho-Sequenz.

In Abbildung 2.2 ist das Sequenzdiagramm einer 3D-Multi-Echo-Gradientenecho-Sequenz dargestellt. Während des selektiven HF-Pulses wird ein Gradient in z-Richtung geschaltet, was zur Anregung des zu messenden Volumens (Slabs) führt. Anschließend folgen die beiden bereits beschriebenen Phasenkodierungen in y- und z-Richtung. Wie auch beim normalen GRE, sorgt ein Paar aus gegensätzlich polarisierten Gradienten in x-Richtung dafür, dass ein Echo nach der Echozeit TE_1 entsteht. Im Gegensatz zur Single-Echo Variante, wird nun allerdings die Polarisierung des Gradienten erneut umgekehrt, wodurch ein weiteres Echo nach der Zeit TE_2 entsteht. Durch wiederholtes Umpolen des Gradienten können mehrere Echos mit nur einer Anregung erzeugt werden. Die Amplituden der einzelnen Echos fallen mit T_2^* ab, was bedeutet, dass für lange Echozeiten wenig Signal aufgenommen wird und die messbare Magnetisierung irgendwann komplett verschwunden ist. Nachdem alle Echozeiten akquiriert wurden, folgt nach der Zeit TR eine erneute Anregung des

Slabs. Damit der gesamte k-Raum in drei Dimensionen mit Daten gefüllt werden kann, muss die Sequenz $N_{phase1} \cdot N_{phase2}$ Mal durchlaufen werden.

Quantitative Suszeptibilitätskartierung (QSM)

Bei der quantitativen Suszeptibilitätskartierung (QSM) handelt es sich um eine neuartige Technik, welche, auf Grundlage von Unterschieden in der magnetischen Suszeptibilität, einen Kontrast hervorruft [3, 11, 12]. Hierbei wird, nicht wie üblich, die Magnituden-Information des Bildes verwendet, sondern seine Phase. Die nachfolgenden Unterkapitel erläutern zunächst die Eigenschaften der Phasenbilder und der magnetischen Suszeptibilität. Anschließend wird das komplexe Post-Processing, welches für QSM nötig ist, beschrieben.

3.1 | Phasenbilder

Der sichtbare Kontrast des Phasenbilds entsteht durch die unterschiedlichen lokalen Präzessionsfrequenzen $\Delta\omega$ der Spins, welche durch Magnetfeldinhomogenitäten hervorgerufen werden. Wie bereits in Kapitel 2.4 erläutert, entstehen diese Feldinhomogenitäten unter anderem durch Suszeptibilitätsänderungen zwischen unterschiedlichen Geweben. Die Phase $\Phi(\vec{r})$ im Punkt \vec{r} hängt von der Magnetfeldstärke B_0 , der Variation des äußeren Magnetfeldes ΔB_z und der Echozeit TE ab [33]:

$$\Phi(\vec{r}) = \gamma B_0 TE \Delta B_z(\vec{r}). \quad (3.1)$$

Die Phase ist außerdem nicht lokal. Dies bedeutet, dass der Wert eines Pixels im Punkt \vec{r} nicht nur durch sein zugrundeliegendes Gewebe bestimmt wird, sondern auch durch Magnetfeldänderungen in seiner Umgebung. So beeinflussen unter anderem die Verzerrung des Magnetfeldes durch das Messobjekt selbst und in der Nähe befindliche Suszeptibilitätsänderungen den Wert eines Pixels [11, 12]. Diese, nicht in der *region of interest (ROI)* liegenden Einflüsse, werden als *Hintergrundfelder* engl. *background field* bezeichnet. Auch der Einfluss der Auslesespulen auf die Phasenbilder muss berücksichtigt werden. Die einzelnen Kanäle der Auslesespule nehmen, auf Grundlage ihres Sensitivitätsprofils, Phasenbilder auf, welche leicht zueinander verschoben sind. Dieser *Phasen-Offset* muss korrigiert werden, bevor die Daten aus den einzelnen Kanälen kombiniert werden können [11, 37].

Mathematisch kann das gemessene MRT Signal, bzw. die Magnetisierung in der xy-Ebene, als Superposition von Vektoren beschrieben werden, welche in einer kom-

plexen Ebene rotieren. Das Signal besitzt demnach einen *Realteil* $Re(M_{xy})$ und einen *Imaginärteil* $Im(M_{xy})$ und kann für den Ort r und die Zeit t wie folgt dargestellt werden:

$$M_{xy}(r,t) = Re(M_{xy}(r,t)) + iIm(M_{xy}(r,t)) = |M_{xy}(r,t)| \cdot e^{i\Phi(r,t)}. \quad (3.2)$$

Die in Formel 3.2 auf der rechten Seite dargestellte Polarform besteht aus der Magnitude

$$|M_{xy}(r,t)| = \sqrt{Re^2(M_{xy}(r,t)) + Im^2(M_{xy}(r,t))} \quad (3.3)$$

und der Phase

$$\Phi(r,t) = \tan^{-1} \left(\frac{Im(M_{xy}(r,t))}{Re(M_{xy}(r,t))} \right). \quad (3.4)$$

Durch die Nutzung des Tangens ist die Phase nur im Intervall $(-\pi, \pi]$ definiert. Kleinere oder größere Werte werden in diesen Wertebereich „zurückgefaltet“. Die hierdurch in der Phase entstehenden Sprünge nennen sich *Phasewraps*. Abbildung 3.1 zeigt ein beispielhaftes Phasenbild des Abdomens mit entsprechenden Phasewraps (schwarze Pfeile).

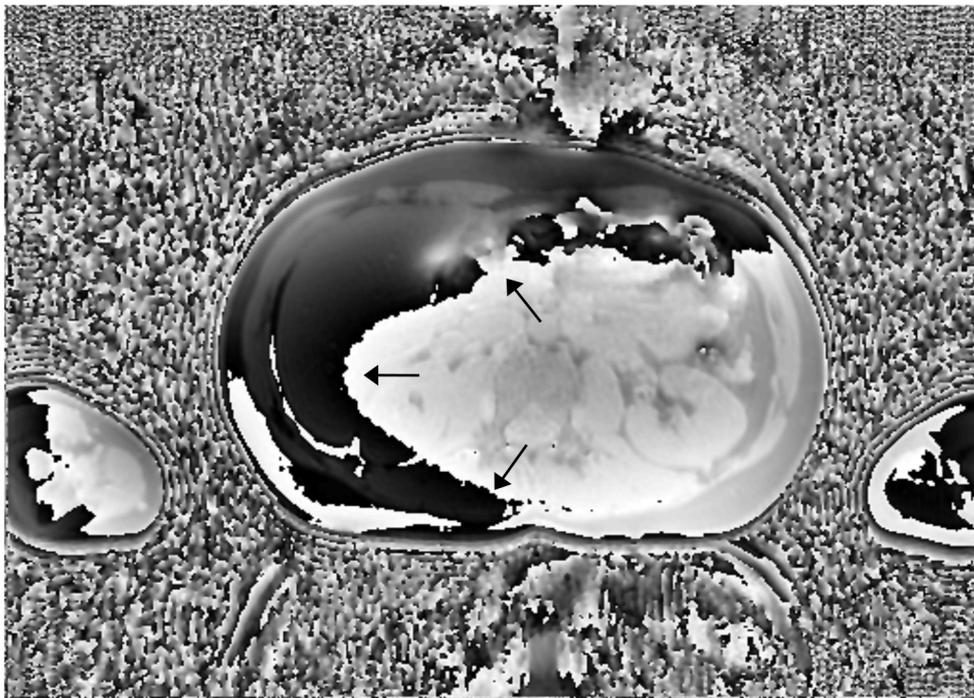


Abbildung 3.1: Beispielhaftes Phasen-Bild einer MRT-Aufnahme des Abdomens. Phasewraps sind durch schwarze Pfeile markiert.

3.2 | Magnetische Suszeptibilität

Die magnetische Suszeptibilität ist eine intrinsische Eigenschaft von Gewebe, welche die Magnetisierung dieses Gewebes in einem äußeren Magnetfeld beschreibt. Die Stärke der Magnetisierung hängt von der Suszeptibilität χ und dem Magnetfeld \vec{H} ab [38]:

$$\vec{M} = \chi \vec{H}. \quad (3.5)$$

Da sowohl die Magnetisierung \vec{M} , als auch das Magnetfeld \vec{H} die Einheit $\frac{A}{m}$ besitzen, handelt es sich bei der magnetische Suszeptibilität um eine einheitenlose Größe.

Im Vakuum berechnet sich die magnetische Flussdichte \vec{B} durch die Feldstärke des Magneten und die Permeabilität im Vakuum μ_0 :

$$\vec{B} = \mu_0 \vec{H}. \quad (3.6)$$

Wird nun ein Objekt in das Magnetfeld gebracht, hängt die magnetische Flussdichte zusätzlich von der induzierten Magnetisierung \vec{M} ab. Durch Einsetzen von Formel 3.5 ergibt sich die Flussdichte zu:

$$\vec{B} = \mu_0(\vec{H} + \vec{M}) = \mu_0(1 + \chi)\vec{H} = \mu_0 \frac{1 + \chi}{\chi} \vec{M}. \quad (3.7)$$

Unter der Annahme, dass $\chi \ll 1$ (z.B. im menschlichen Körper), lässt sich diese Formel weiter vereinfachen:

$$\vec{B} \approx \mu_0 \frac{1}{\chi} \vec{M}. \quad (3.8)$$

Man unterteilt Stoffe auf Grundlage ihrer Suszeptibilität in drei Kategorien:

- ferromagnetisch: $\chi \gg 1$
- paramagnetisch: $\chi > 0$ und $\chi \ll 1$
- diamagnetisch: $\chi < 0$

Während das Magnetfeld bei diamagnetischen Substanzen, durch ihre dem Magnetfeld entgegenwirkende Magnetisierung, kleiner wird, erhöht es sich bei para- und ferromagnetischen Materialien. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 3.2 dargestellt. Zu sehen ist, dass für Materialien mit positivem χ die einzelnen Magnetfeld-Linien zur Probe hin gebogen werden, was die Magnetfeldstärke im Inneren ansteigen lässt. Für ein negatives χ tritt der gegenteilige Effekt auf.

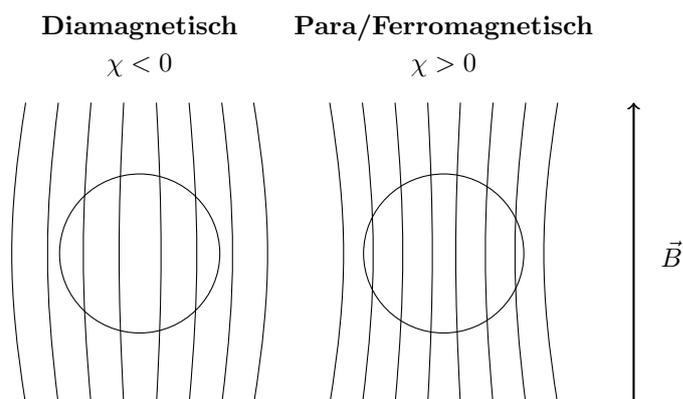


Abbildung 3.2: Schematische Darstellung des Einflusses eines Materials (Kreis) mit der magnetischen Suszeptibilität χ auf den Verlauf der Feldlinien eines externen Magnetfeldes \vec{B} .

Verantwortlich für die magnetische Suszeptibilität eines Stoffes sind Bahndrehimpuls und Spin von Elektronen und Kernteilchen. Der Beitrag der Kernteilchen ist jedoch zu gering, um einen messbaren Einfluss auf die magnetische Suszeptibilität von Stoffen zu haben.

Ein angelegtes, externes Magnetfeld verändert die Orbitalbewegung der Elektronen um ihren Atomkern. Dies führt auf Grundlage der Lenzschen Regel zu der Entstehung eines Magnetfeldes, welches dem externen Magnetfeld entgegengesetzt ist. Dieser sogenannte *Langevin-Diamagnetismus* tritt in allen Materialien auf und sorgt dafür, dass grundsätzlich alle Stoffe diamagnetisch sind, solange kein anderer Effekt dominiert [39, 40]. Typischerweise liegt die Größenordnung von diamagnetischen Stoffen bei $\chi \sim 10^{-6}$. Wasser z.B. hat eine magnetische Suszeptibilität von $-9.02 \cdot 10^{-6}$ und ist somit ein diamagnetischer Stoff [39].

Paramagnetismus hingegen tritt nur in Materialien auf, die ungepaarte Elektronen besitzen. Wie auch Kernteilchen, welche einen Kernspin besitzen, richten sich alle Elektronen auf Grundlage ihres Kernspins entlang eines äußeren Magnetfeldes aus und erzeugen eine positive Magnetisierung. Durch das Pauli-Prinzip sind jedoch die meisten Elektronen in Spin-up und Spin-down Paaren vorhanden und ihre Magnetisierungen heben sich gegenseitig auf. Ungepaarte Elektronen hingegen tragen zur positiven Magnetisierung und somit zu einer Verstärkung des äußeren Magnetfeldes bei. Dieser Mechanismus wird als *Curie-Paramagnetismus* oder *Langevin-Paramagnetismus* bezeichnet [41, 42]. Diese Form des Paramagnetismus ist temperaturabhängig und kann eine Größenordnung von bis zu 10^{-2} besitzen.

Es existieren weitere Mechanismen, wie der *Landau Diamagnetismus*, *Van-Vleck-Paramagnetismus*, *Pauli-Paramagnetismus* und *Curie-Weiss-Paramagnetismus* [39], welche jedoch einen wesentlich kleineren Beitrag zur magnetischen Suszeptibilität leisten, als die beiden beschriebenen Effekte.

Während bei paramagnetischen Stoffen benachbarte Elektronen-Spins zufällig orientiert sind, richten sich diese bei ferromagnetischen Stoffen auch ohne äußeres Magnetfeld gleichmäßig aus. Diese als *Weissche Bezirke* bezeichneten Areale sorgen für eine spontane Magnetisierung innerhalb des Materials. Ohne äußeres Magnetfeld existieren sowohl parallele als auch anti-parallele Bezirke, deren Magnetisierung sich gegenseitig aufhebt. Wird das Material einem starken Magnetfeld ausgesetzt, richten sich alle Areale entlang dieses Magnetfeldes aus und es entsteht eine Magnetisierung, welche das äußere Feld verstärkt. Man unterscheidet zwei verschiedene Arten von ferromagnetischen Stoffen. Bei den *Hartmagnetischen Materialien* bleibt die Magnetisierung auch nach Verlassen des äußeren Magnetfeldes bestehen und es entsteht ein *Permanentmagnet*. Bei *Weichmagnetischen Materialien* hingegen verschwindet die Magnetisierung zeitnah und es stellt sich der Ausgangszustand mit verschiedenen weisschen Bezirken ein. Ferromagnetische Stoffe besitzen eine sehr große Suszeptibilität ($\chi \gg 1$) [39, 43].

Das menschliche Gewebe besitzt eine mit Wasser vergleichbare Suszeptibilität. Bei diversen Pathologien kann diese jedoch verändert werden. So sorgen beispielsweise Eisenablagerungen bei Morbus-Parkinson oder der Eisenspeicherkrankheit dafür, dass die Suszeptibilität im Gehirn bzw. der Leber erhöht ist [26, 30]. Aber auch das Hämoglobin im Blut sorgt für einen Anstieg der Suszeptibilität [15, 44]. Kalzium- oder Protein-Ablagerungen haben die umgekehrte Funktion und sorgen dafür, dass sich die Suszeptibilität verringert [39, 45].

Da diamagnetische und paramagnetische Substanzen sehr kleine Suszeptibilitätswerte aufweisen, werden sie in *parts per million (ppm)* angegeben. Ppm entspricht einem Faktor 10^{-6} , sodass sich für die Suszeptibilität von Wasser ein Wert von -9.02 ppm ergibt.

Bei der Bestimmung der magnetischen Suszeptibilität mit Hilfe des MRTs, ist es wichtig, diese relativ zu einer Referenz-Substanz zu bestimmen. Dies liegt an den berechneten Suszeptibilitäts-Karten, welche nur Unterschiede in der Suszeptibilität zwischen den einzelnen Strukturen angeben, aber keine Absolut-Werte. Hierfür ist das, im späteren Verlauf beschriebene, Dipol-Feld verantwortlich. Dieses hat eine Singularität im k-Raum Zentrum, welche beim Post-Processing zu einem willkürlichen Offset in der Suszeptibilität führt [19, 46]. Durch die Referenz-Substanz können die Ergebnisse zwischen unterschiedlichen Geräten und Messungen vergleichbar gemacht werden. Hierzu wird der Suszeptibilitäts-Wert der Referenz-Substanz in der berechneten Suszeptibilitäts-Karte ermittelt und von dieser subtrahiert. Bei QSM wird dazu häufig Wasser oder ein Gewebe mit wasserähnlichem Suszeptibilitätswert genommen. Wird also in der Literatur von einer Suszeptibilität der Leber von 2 ppm gesprochen, ist dieser im Bezug auf das Wasser bzw. das Referenz-Gewebe paramagnetisch.

Die magnetische Suszeptibilität, bzw. die durch sie entstehende, zusätzliche Magnetisierung, verzerrt das äußere Magnetfeld (siehe Abbildung 3.2). Diese Inhomogenität im Punkt \vec{r} kann über folgende Formel berechnet werden [11, 47, 48]:

$$\Delta B_z(\vec{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int_{V'} \frac{3M_z(\vec{r}')(z-z')^2}{|\vec{r}-\vec{r}'|^5} - \frac{M_z(\vec{r}')}{|\vec{r}-\vec{r}'|^3} d^3r'. \quad (3.9)$$

Formel 3.9 kann als Faltung (*) zwischen der Magnetisierung $M_z(\vec{r})$ und dem Dipolfeld eines Punktdipols $d(\vec{r})$ beschrieben werden [49]:

$$\Delta B_z(\vec{r}) = \mu_0 M_z(\vec{r}) * d(\vec{r}), \quad (3.10)$$

mit

$$d(\vec{r}) = \frac{1}{4\pi} \frac{3\cos^2(\Theta) - 1}{r^3}. \quad (3.11)$$

Θ ist hierbei der Winkel zwischen \vec{r} und der z-Achse. Auf Grundlage des Faltungstheorems [50] ist es möglich, Formel 3.10 als elementweise Multiplikation im k-Raum auszudrücken. Durch Einsetzen von Gleichung 3.8 berechnet sich die Verzerrung des Magnetfeldes zu:

$$\Delta B(\vec{r}) = \frac{\Delta B_z(\vec{r})}{B_0} = FT^{-1}\{(\chi(\vec{k}) \cdot D(\vec{k}))\}. \quad (3.12)$$

FT^{-1} steht hierbei für die inverse Fouriertransformation und $D(\vec{k})$ ist der Punktdipol im k-Raum:

$$D(\vec{k}) = \frac{1}{3} - \frac{k_z^2}{k^2}, \quad (3.13)$$

mit den k-Raum Koordinaten k_x, k_y und k_z und $k^2 = k_x^2 + k_y^2 + k_z^2$.

Formel 3.12 bestimmt die Verzerrung des Magnetfeldes auf Grundlage der magnetischen Suszeptibilität. Dies wird als *Forward Model* bezeichnet. Bei der quantitativen Suszeptibilitätskartierung muss jedoch die Suszeptibilität aus der Magnetfeldverzerrung berechnet werden. Hierbei handelt es sich um ein *inverse ill-posed problem*, da das Dipolfeld des Punktdipols entlang sogenannter *magic angle* ($\Theta = \pm 54,7^\circ$) die Werte Null annimmt, was eine einfache Inversion der Gleichung verhindert. Im Nachfolgenden werden die nötigen Post-Processing Schritte erläutert, um von der gemessenen MRT-Phase Φ auf die Suszeptibilität χ zu schließen und somit das ill-posed Problem erfolgreich zu lösen.

3.3 | Phase-Unwrapping

Da die Phase im Intervall $(-\pi, \pi]$ gefaltet ist, müssen sogenannte *Phase-Unwrapping-Algorithmen* die zugrunde liegenden (echten) Phasen-Werte Φ_{true} bestimmen, bevor nach Gleichung 3.1 die Magnetfeldverzerrung ΔB_z berechnet werden kann. Hierzu

wird zu jedem Pixel der gemessenen Phase $\Phi_{gemessen}$ ein Vielfaches von 2π addiert [51]:

$$\Phi_{true}(\vec{r}, t) = \Phi_{gemessen}(\vec{r}, t) + 2\pi k(\vec{r}, t). \quad (3.14)$$

Hierbei steht k für eine vom Ort \vec{r} und der Echozeit t abhängige, ganze Zahl, welche im Folgenden auch als *Wrap-Zahl* bezeichnet wird.

Prinzipiell gibt es zwei verschiedene Arten von Phase-Unwrapping: Das *Spatial-Unwrapping* und das *Temporal-Unwrapping* [3, 51].

Spatial-Unwrapping

Spatial-Unwrapping Methoden identifizieren Wraps an Hand von abrupten Sprüngen in den Werten benachbarter Pixel. Sie können in Algorithmen mit *Path-Following* Ansatz und *Laplacian-Unwrapping* unterteilt werden [37].

Path-Following Methoden entfalten die Phase entlang eines Weges. Hierbei betrachten sie, ausgehend von einem Startpixel, benachbarte Pixel. Falls diese einen Unterschied von mehr als π aufweisen, geht der Algorithmus davon aus, dass ein Phasewrap vorliegt und addiert bzw. subtrahiert ein Vielfaches von 2π zu diesem und allen weiteren Pixeln entlang des Weges. Da Path-Following Methoden bei starkem Rauschen sehr fehleranfällig sind, wird der Weg bzw. die Reihenfolge, in welcher der Algorithmus die einzelnen Pixel betrachtet, durch eine *Qualitymap* vorgegeben. Hierbei handelt es sich um eine Karte, welche jedem Pixel, auf Grundlage seiner Umgebung, einen Quality-Wert zuordnet. So können Pixel mit gutem SNR zuerst entfaltet werden, was zu weniger Fehlerfortpflanzung durch falsch addierte Vielfache von 2π führt. Die Berechnung der Qualitymap unterscheidet sich von Algorithmus zu Algorithmus und sollte an die Fragestellung angepasst werden [52].

Das Laplacian-Unwrapping versucht ebenfalls Gleichung 3.14 zu lösen. Allerdings berechnen diese Algorithmen die partielle Ableitung der entfalteten Phase $\Phi_{true,approx}$ aus den Ableitungen der gemessenen, gewrappten Phase $\Phi_{gemessen}$ [37, 53]:

$$\begin{aligned} \Delta\Phi_{true,approx} &= \cos(\Phi_{gemessen}) \cdot \Delta\sin(\Phi_{gemessen}) \\ &\quad - \sin(\Phi_{gemessen}) \cdot \Delta\cos(\Phi_{gemessen}). \end{aligned} \quad (3.15)$$

Hierfür muss die aufgenommene Phase oft genug differenzierbar sein. Im Gegensatz zu den Path-Following Methoden, ist die Laplacian Methode sehr robust gegenüber Rauschen und kostet nur wenig Rechenzeit. Allerdings ist die entfaltete Phase lediglich eine Näherung und entspricht nicht den exakten Phasenwerten. Um möglichst nah an die exakte Phase zu gelangen, können mehrere Iterationen der folgenden Gleichung durchlaufen werden [53]:

$$\Phi_{j+1} = \Phi_j + 2\pi \text{Round} \left[\frac{\Phi_{true,approx} - \Phi_j}{2\pi} \right]. \quad (3.16)$$

Aufgrund ihrer kurzen Rechendauer werden Laplacian-Unwrapping Algorithmen häufig für QSM im Gehirn bevorzugt [17, 54].

Temporal-Unwrapping

Phasensprünge können nicht nur in den drei Raumrichtungen des Bildes auftreten, sondern auch in der zeitlichen Dimension, sofern mehrere Datensätze in zeitlicher Reihenfolge akquiriert wurden. Temporal-Unwrapping Algorithmen verwenden Multi-Echo Datensätze und die zeitliche Entwicklung der Phase, um Phasewraps, die zwischen zwei Echozeiten auftreten, zu eliminieren. Allerdings wird nicht die eigentliche Phase entfaltet, sondern es entsteht ein Phasen-Differenz Bild aus den Phasen der verschiedenen Echozeiten [37]. Temporal-Unwrapping geht außerdem davon aus, dass der zeitliche Verlauf der Phase über die einzelnen Echozeiten linear ist. Diese Linearität kann jedoch nicht für alle Gewebearten angenommen werden und gilt außerdem nur für flusskompensierte Messungen [37, 55]. Aus diesem Grund werden Temporal-Unwrapping Methoden selten für QSM verwendet.

3.4 | Background field removal

Nachdem die Phase entfaltet wurde, ist sie proportional zur Magnetfeldverzerrung $\Delta B(\vec{r})$. Ebenso wie die Phase sind diese Verzerrungen des Magnetfeldes nicht lokal, sondern erstrecken sich über ihren Ursprungsort hinaus. Als *Hintergrundfeld* engl. *background field* werden alle Magnetfeldinhomogenitäten bezeichnet, welche ihren Ursprung außerhalb der Region of Interest (ROI) haben (siehe Abbildung 3.3). Hierzu zählen unter anderem Inhomogenitäten im Hauptmagnetfeld B_0 , aber auch große Suszeptibilitätsunterschiede zwischen Luft und Gewebe. In erster Linie sind das Hintergrundfeld $\Delta B_{ext}(\vec{r})$ und das Feld innerhalb der ROI $\Delta B_{lokal}(\vec{r})$ nicht voneinander abhängig, wodurch die Magnetfeldverzerrung $\Delta B(\vec{r})$ wie folgt definiert werden kann [56]:

$$\Delta B(\vec{r}) = \Delta B_{ext}(\vec{r}) + \Delta B_{lokal}(\vec{r}). \quad (3.17)$$

Für QSM ist nur die Suszeptibilität innerhalb des ROIs von Interesse. Deshalb muss das Hintergrundfeld entfernt werden, bevor aus der Magnetfeldverzerrung auf die Suszeptibilität geschlossen wird. Dieser Vorgang wird als *Background field removal* bezeichnet.

Ohne Suszeptibilitätsänderungen erfüllt das statische Magnetfeld die homogene Poisson- bzw. Laplace-Gleichung [56]:

$$\nabla^2 H = 0, \quad (3.18)$$

Lösungen dieser Differentialgleichung werden auch als *harmonisch* bezeichnet.

Sobald Änderungen in der Suszeptibilität vorliegen ($\nabla\chi \neq 0$), wird der Laplacian des Magnetfeldes folgendermaßen beschrieben [56]:

$$\nabla^2 H = \frac{1}{3} H_0 \left(\frac{\partial^2 \chi}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \chi}{\partial y^2} - \frac{2\partial^2 \chi}{\partial z^2} \right). \quad (3.19)$$

Da das Hintergrundfeld, wie oben beschrieben, unabhängig vom lokalen Feld ist, besitzt es keine Suszeptibilitätsquellen innerhalb der ROI Ω . Deshalb ist es dort harmonisch und erfüllt die Laplace-Gleichung, während es außerhalb der ROI die Poisson Gleichung 3.19 erfüllt. Für das lokale Feld ist dieser Zusammenhang umgekehrt. Deshalb ist es möglich, das Hintergrundfeld zu entfernen, indem folgende Gleichung gelöst wird [56]:

$$\nabla^2 H = \nabla^2 (H_{ext} + H_{lokal}) = \nabla^2 H_{lokal} \quad \text{in } \Omega. \quad (3.20)$$

Diese Gleichung ist unterbestimmt und hat daher keine einzigartige Lösung. Die Algorithmen zur Entfernung des Hintergrundfeldes verwenden verschiedene Ansätze, um diese Gleichung zu lösen und die lokale Magnetfeldverzerrung zu bestimmen. Die gängigsten Methoden sind hierbei *Sophisticated Harmonic Artifact Removal for Phase data (SHARP)* und seine Varianten [57], sowie *Projection onto Dipole Field (PDF)* [58] und das *Laplacian Boundary Value (LBV)* [59].

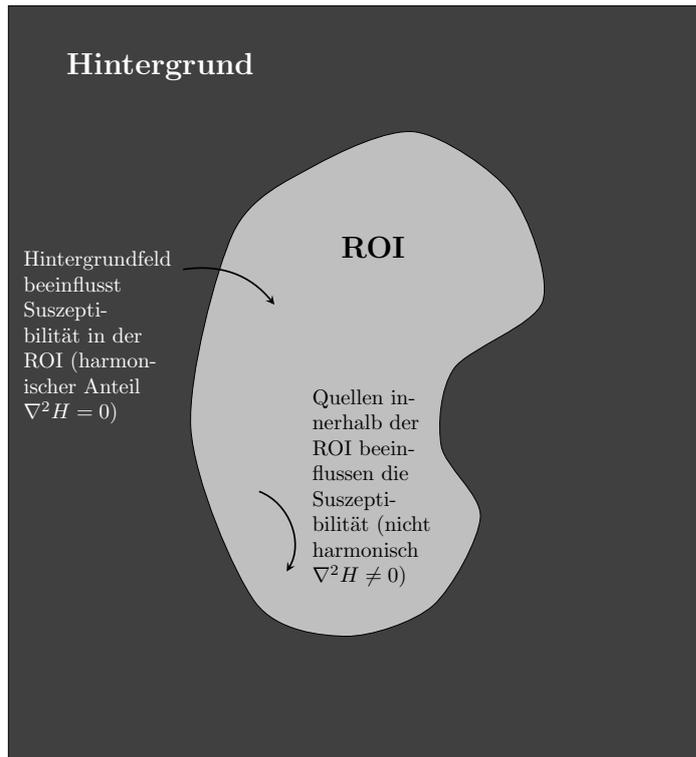


Abbildung 3.3: Einfluss des Hintergrundfeldes auf die Region of Interest (ROI). Felder außerhalb der ROI haben einen harmonischen Effekt im Inneren und lassen sich so entfernen. Angelehnt an [3].

Variable-radius-SHARP (V-SHARP)

SHARP löst Gleichung 3.20 mit Hilfe des *spherical mean value (SMV)* Theorems. Dieses besagt, dass der Mittelwert einer harmonischen Funktion über eine Kugel an Ort \vec{r}_0 identisch ist mit dem Wert der harmonischen Funktion im Mittelpunkt dieser Kugel $u(\vec{r}_0)$ [56]:

$$\int u(\vec{r}) \cdot S(\vec{r} - \vec{r}_0) d^3\vec{r} = u(\vec{r}_0) \quad (3.21)$$

$S(\vec{r})$ bezeichnet hierbei eine normalisierte Kugelflächen-Funktion. Gleichung 3.21 lässt sich auch als Faltung darstellen: $u(\vec{r}) = S(\vec{r}) * u(\vec{r})$.

Da das Hintergrundfeld ΔB_{ext} innerhalb der gewünschten ROI harmonisch ist, kann diese Mittelwerteneigenschaft genutzt werden, um es aus der gesamten Magnetfeldverzerrung ΔB zu eliminieren [57]:

$$\Delta B' = \Delta B - S * \Delta B \quad (3.22)$$

$$= \Delta B_{ext} + \Delta B_{lokal} - S * \Delta B_{ext} - S * \Delta B_{lokal} \quad (3.23)$$

$$= \Delta B_{lokal} - S * \Delta B_{lokal}. \quad (3.24)$$

Nach der Faltung mit der Kugelfunktion S , hängt die Magnetfeldverzerrung $\Delta B'$ nur noch vom Feld innerhalb der ROI ΔB_{lokal} und der Kugelfunktion ab. Diese Gleichung kann mit Hilfe der Delta-Distribution δ im Mittelpunkt der Kugelfunktion umgeschrieben werden zu:

$$\Delta B' = \Delta B_{\text{lokal}} - S * \Delta B_{\text{lokal}} = (\delta - S) * \Delta B_{\text{lokal}}. \quad (3.25)$$

Das Feld innerhalb der ROI kann nun durch eine einfache Entfaltung mit $S' = (\delta - S)$ bestimmt werden:

$$B_{\text{lokal}} = S' *^{-1} \Delta B'. \quad (3.26)$$

Durch die räumliche Ausdehnung der Kugelfunktion entsteht eine Grenzregion Ω' zwischen der ROI Ω und dem Hintergrundfeld, in welcher die Kugelfunktion die ROI überschreiten würde. Deshalb gilt innerhalb dieser Grenzregion $S' * \Delta B_{\text{lokal}} = 0$. Hierdurch wird die ausgewertete ROI künstlich verkleinert und es gehen Werte verloren. Damit diese Grenzregion so klein wie möglich gehalten werden kann, muss ein kleiner Radius für die Kugelflächenfunktion gewählt werden. Hierbei entstehen jedoch leicht Artefakte in der Grenzregion bei der Entfaltung [56]. Bei SHARP ist es also notwendig, einen Kompromiss zwischen Artefakten bei zu kleinen Radien und Verlust an Information durch die verkleinerte ROI bei großen Radien zu finden.

Durch die *Variable-radius-SHARP (V-SHARP)* Methode wird diese Problematik umgangen. Für Pixel in der Mitte der ROI wird ein großer Radius verwendet, welcher zum Rand der ROI hin verkleinert wird, damit dieser nicht überschritten wird und die Grenzregion (Informationsverlust) möglichst klein gehalten werden kann. Zur Entfaltung in Gleichung 3.26 wird jedoch nur der größte verwendete Radius benutzt, um Artefakte zu verhindern. So kann der Informationsverlust in der Grenzregion klein gehalten (kleine Radien) und Artefakte minimiert werden (große Radien) [20, 56]. Durch die unterschiedliche Größe der Radien bei Faltung und Entfaltung ist die Genauigkeit von V-SHARP am Rand der ROI jedoch leicht verringert [60].

Laplacian Boundary Value (LBV)

Aus dem Green'schen Satz lässt sich das sogenannte *Uniqueness-Theorem* für harmonische Funktionen ableiten [61]. Dieses besagt, dass harmonische Funktionen in einer definierten Region (z.B. das Hintergrundfeld innerhalb der ROI) durch ihre Werte am Rand dieser Region eindeutig bestimmbar sind [56]. Der Einfluss des Hintergrundfeldes auf die Magnetfeldverzerrung in der ROI lässt sich also bestimmen, wenn seine Werte am Rand der ROI bekannt sind. Bei der MRT-Messung enthält der Rand jedoch Informationen aus dem Hintergrundfeld und der ROI, weshalb eine direkte Berechnung des Hintergrundfeldes über den Rand der ROI nicht möglich ist. Der Laplacian Boundary Value Algorithmus versucht dieses Problem zu lösen. Da das Hintergrundfeld um einige Größenordnungen größer ist als das lokale Feld der

ROI ($\Delta B_{ext} \gg \Delta B_{lokal}$), nimmt der LBV-Algorithmus an, dass die Werte am Rand der ROI ($\partial\Omega$) ausschließlich zum Hintergrundfeld gehören [59]:

$$\Delta B|_{\partial\Omega} = \Delta B_{ext}|_{\partial\Omega}, \quad \Delta B_{lokal}|_{\partial\Omega} = 0. \quad (3.27)$$

Mit dieser Annahme für die Randwerte kann die elliptische Partielle Differentialgleichung (PDE) (siehe Gleichung 3.20), mit Hilfe einer Finite-Differenzen-Methode, problemlos gelöst werden [62, 63].

3.5 | Inverses Problem

Nachdem das Hintergrundfeld entfernt wurde, wird die lokale Magnetfeldverzerrung dazu genutzt, die Suszeptibilität mit Gleichung 3.12 zu berechnen:

$$\chi(\vec{r}) = FT^{-1} \left\{ \frac{\Delta B_{lokal}(\vec{k})}{D(\vec{k})} \right\} \quad (3.28)$$

Wie bereits eingangs erklärt, ist, auf Grundlage der Nullen entlang konischer Flächen ($k^2 = 3k_z^2$) im Dipolfeld $D(\vec{k})$, das inverse Problem nicht direkt lösbar (ill-posed). Zusätzlich sorgen die infinitesimalen Werte am Rand der konischen Flächen dafür, dass der Einfluss des Rauschens auf die Suszeptibilität verstärkt wird.

Um das inverse Problem zu lösen und die zugrundeliegende Suszeptibilität erfolgreich zu bestimmen, gibt es mehrere Lösungsansätze [11]. Ein häufig genutzter Algorithmus hierfür ist der *Calculation of Susceptibility Through Multiple Orientation Sampling (COSMOS)* Algorithmus [64]. Bei diesem Ansatz wird das Messobjekt mehrfach, unter anderen Winkeln zum Hauptmagnetfeld, gemessen. Hierdurch verändert sich die Lage der konischen Flächen und das Messobjekt kann komplett „abgetastet“ werden:

$$\begin{bmatrix} D_1(\vec{k}) \\ D_2(\vec{k}) \\ \vdots \\ D_n(\vec{k}) \end{bmatrix} \cdot \chi(\vec{k}) = \begin{bmatrix} \Delta B_{lokal,1}(\vec{k}) \\ \Delta B_{lokal,2}(\vec{k}) \\ \vdots \\ \Delta B_{lokal,n}(\vec{k}) \end{bmatrix} \quad (3.29)$$

Werden mindestens $n = 3$ Aufnahmen mit unterschiedlichen Winkeln akquiriert, wird das ursprüngliche ill-posed problem zu einem überbestimmten inversen Problem und kann durch simple Division gelöst werden. Da der COSMOS Algorithmus die Suszeptibilität exakt und ohne Fehler bestimmt, wird er oft als Goldstandard und zum Vergleich mit anderen Methoden verwendet. Für den klinischen Gebrauch ist er allerdings nicht praktikabel, da sich zum einen durch die Vielzahl der Aufnahmen die Messzeit stark verlängert und zum anderen die Drehung des Patienten nicht realisierbar ist. Außerdem sorgt die Drehung dafür, dass die Suszeptibilität

anisotroper Strukturen (z.B. Nervenfasern in der weißen Substanz) gemittelt wird [65, 66].

Sogenannte *single orientation* Ansätze versuchen das inverse Problem zu lösen, ohne das Messobjekt zu drehen. Die simpelste Methode ist hierbei die *truncated* oder *thresholded k-space division (TKD)* [67, 68]. Bei dieser Technik werden alle Werte des Dipolfeldes, welche einen bestimmten Threshold k_{th} unterschreiten, durch eben jenen Threshold-Wert ersetzt:

$$\tilde{D}(\vec{k}) = \begin{cases} D(\vec{k}) & \text{für } |D(\vec{k})| > k_{th} \\ \text{sign}(D(\vec{k})) \cdot k_{th} & \text{für } |D(\vec{k})| \leq k_{th}. \end{cases} \quad (3.30)$$

Sign bezeichnet die Vorzeichenfunktion, welche für negative Werte -1 und für positive Werte +1 ausgibt. Durch den eingesetzten Threshold wird der Einfluss des Rauschens in der Nähe der Nullen verringert. Allerdings sorgen die „künstlichen“ Werte des Dipolfeldes für eine unterschätzte und ungenaue Suszeptibilität.

Während TKD das inverse Problem im k-Raum löst, verwenden andere Ansätze eine Regularisierung, um die Suszeptibilität im Bildraum zu bestimmen. Durch die Nutzung von a-priori Informationen, löst die Regularisierung das inverse Problem und minimiert Artefakte, sowie Ungenauigkeiten. Die Lösung des inversen Problems besteht dabei immer aus einem *Data-Fidelity-* und einem *Regularisierungs-Term* [23, 69]:

$$\min_{\chi} \left\| \overbrace{W(\Delta B(\vec{k}) - FT^{-1}(D(\vec{k}) \cdot FT(\chi(\vec{r}))))}_{\text{Data-Fidelity-Term}} \right\|_2^2 + \overbrace{\lambda_1 \cdot R_1(\chi) + \lambda_2 \cdot R_2(\chi)}^{\text{Regularisierungs-Term}}. \quad (3.31)$$

W ist eine diagonale Wichtungsmatrix, die aus der Magnitude des Bildes berechnet wird und dafür zuständig ist, das Rauschen mit einzubeziehen. λ ist ein beliebig einstellbarer Regularisierungs-Parameter, welcher den Einfluss der Regularisierungsfunktion $R(\chi)$ bestimmt. Diese sorgt dafür, dass bestimmte a-priori Informationen das vorgestellte Minimierungsproblem wichten. $R(\chi)$ ist in der Regel eine p-Norm:

$$\|x\|_p = \left(\sum |x_i|^p \right)^{\frac{1}{p}}, \quad (3.32)$$

mit dem Level der Norm p . Für $p = 1$ ergibt sich die sogenannte *L1 Norm*, welche die Summe der Absolutwerte darstellt. Für $p = 2$ erhält man die *euklidische Norm* (auch: *L2 Norm*). Diese beiden Normen werden für die Regularisierung bei QSM am häufigsten verwendet [23, 70–72]. So benutzt zum Beispiel die *Morphology enabled dipole inversion (MEDI)* [73] einen Regularisierungs-Term, welcher dafür sorgt, dass Gewebegrenzen in der Magnitude auch in der Suszeptibilitätskarte auftreten müssen, da diese in der Regel einen Suszeptibilitäts-Sprung aufweisen. Hierzu verwendet der Algorithmus eine zusätzliche L1-Norm:

$$\min_{\chi} \left\| W(\Delta B(\vec{k}) - FT^{-1}(D(\vec{k}) \cdot FT(\chi(\vec{r})))) \right\|_2^2 + \lambda \left\| M_G \nabla \chi \right\|_1. \quad (3.33)$$

M ist eine binäre Maske, die von dem Gradienten der Magnitude und damit von Gewebegrenzen abhängt.

Weitere bekannte Beispiele zur Lösung des inversen Problems sind der *streaking artifact reduction for QSM (STAR-QSM)*-Algorithmus [4], welcher unterschiedliche Regularisierungs-Parameter verwendet, um große und kleine Suszeptibilitäten getrennt voneinander zu bestimmen (Siehe Kapitel 3.5) und der *homogeneity enabled incremental dipole inversion (HEIDI)*-Algorithmus [65], welcher die Homogenität der Phase als a-priori Information ausnutzt, um das inverse Problem in *ill-conditioned* und *well-conditioned* Bereiche zu unterteilen und diese getrennt voneinander zu lösen.

Streaking Artific Reduction for QSM (STAR-QSM)

Beim STAR-QSM Algorithmus wird die L1-Norm aus Gleichung 3.33 verwendet. Der Regularisierungs-Parameter λ bestimmt, wie groß der Einfluss des Regularisierungsterms ist. Für große λ entsteht eine glatte Suszeptibilitätskarte, welche kleine Änderungen in der Suszeptibilität nicht korrekt darstellt. Für kleine Werte von λ können subtile Änderungen besser dargestellt werden, wobei größere Sprünge in der Suszeptibilität jedoch für Artefakte sorgen. Der STAR-QSM Algorithmus verwendet deshalb einen zwei-Level Ansatz. In einem ersten Schritt wird Gleichung 3.33 mit einem großen Regularisations-Parameter (λ_1) gelöst. Die so entstehende Suszeptibilitätskarte χ_{strong} enthält nur Informationen über große Änderungen in der Suszeptibilität. Mit Hilfe des Forward Model aus Kapitel 3.2 wird anschließend eine Magnetfeldverzerrung ΔB_{strong} auf Grundlage von χ_{strong} berechnet. Diese Verzerrung wird von der gemessenen Verzerrung abgezogen, um nur noch Informationen über Gewebe mit kleinen Änderungen zu haben (ΔB_{Gewebe}). Diese neu berechnete Verzerrung des Magnetfeldes wird mit einem entsprechend kleinem Regularisations-Parameter (λ_2) in Gleichung 3.33 gegeben. Die so entstehende Suszeptibilitätskarte χ_{Gewebe} zeigt subtile Änderungen in der Suszeptibilität im Messobjekt bzw. Gewebe auf. Abschließend werden beide Suszeptibilitätskarten (χ_{strong} und χ_{Gewebe}) überlagert, um die fertige QSM-Map zu erzeugen [4]. Die einzelnen Schritte des Algorithmus können in Abbildung 3.4 betrachtet werden.

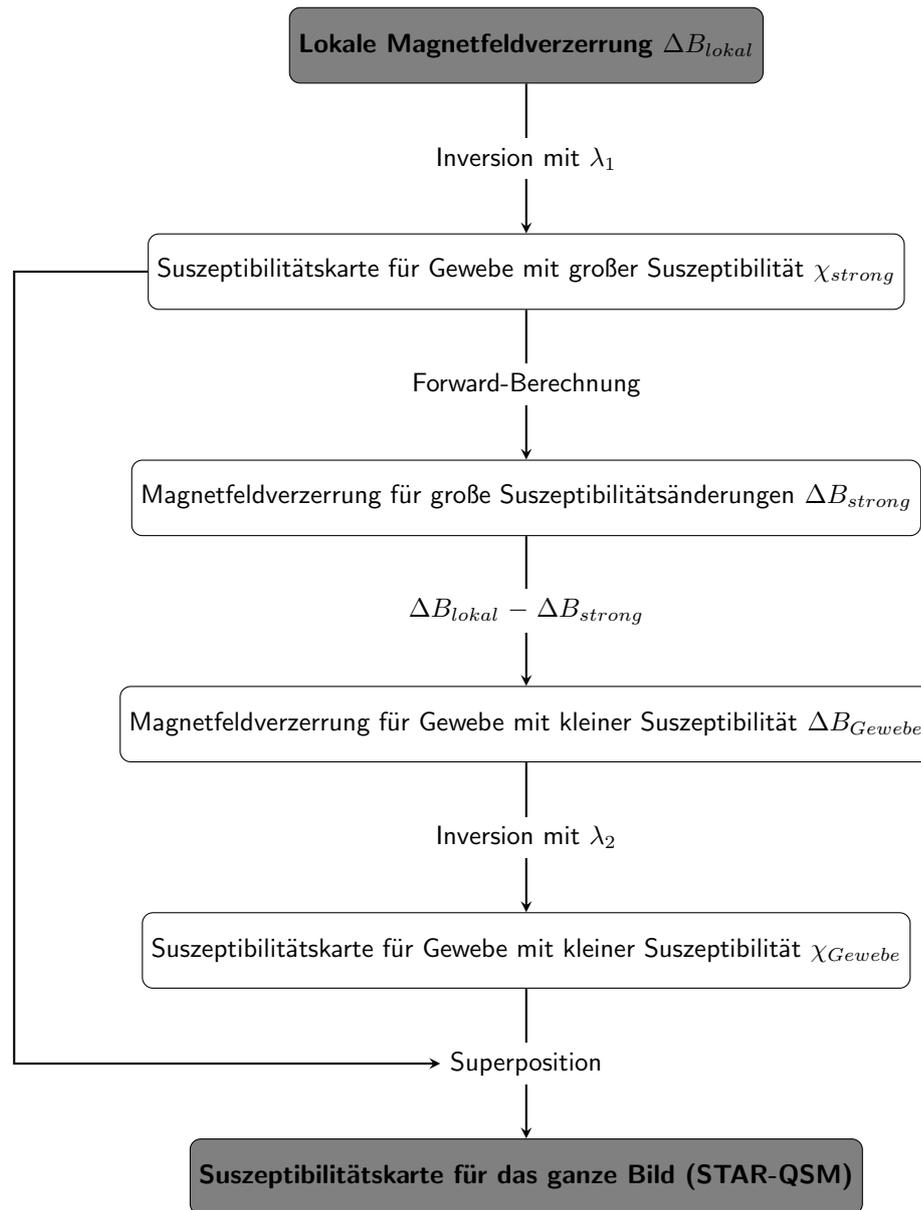


Abbildung 3.4: Flussdiagramm für den STAR-QSM Algorithmus. Angelehnt an [4].

3.6 | Besonderheiten im Abdomen

Im Gegensatz zu den Gegebenheiten im Gehirn, gibt es im Abdomen zusätzliche Herausforderungen für QSM, die beachtet werden müssen. Während der Anteil an Fett im Gehirn vernachlässigbar klein ist, weist das Abdomen eine nicht zu ignorierende Menge Fett auf [30, 74]. Die *chemische Verschiebung* engl. *chemical shift* bezeichnet die Veränderung der Resonanzfrequenz der einzelnen Protonen aufgrund ihrer chemischen Umgebung. Wasserstoff-Kerne in Fett und Wasser weisen daher grundlegende Unterschiede auf. Außerdem besitzt Fett, im Vergleich zu Wasser,

nicht nur eine einzelne Resonanzfrequenz, sondern die Protonen des Fetts haben, abhängig von ihrer Lage im Molekül, leicht unterschiedliche Frequenzen, weshalb Fett in einem NMR-Spektrum mehrere Peaks zeigt [74]. Da die Anwesenheit von Fett die Berechnung der Magnetfeldverzerrung $\Delta B(\vec{r})$ beeinflusst, muss sie in diese mit einbezogen werden [30]. Hierbei handelt es sich um ein Minimierungsproblem mit mehreren Unbekannten [75]:

$$E_0(\rho_W, \rho_F, \Delta B, R_2^*) = \sum_{n=0}^N \left\| s(TE_n) - e^{-R_2^* TE_n} e^{-i2\pi \Delta B TE_n} (\rho_W + \rho_F e^{-i2\pi f_F TE_n}) \right\|_2^2. \quad (3.34)$$

ρ_W und ρ_F sind der Anteil von Wasser bzw. Fett im jeweiligen Pixel, f_F ist die gemittelte chemische Verschiebung der einzelnen Fett-Peaks und ist R_2^* die Zerfallskonstante der T_2^* -Relaxation. Das Signal $s(TE_n)$ ist von der jeweiligen Echozeit TE_n der N aufgenommenen Echos abhängig. Ein Ansatz zum Lösen dieses Problems ist der im *Simultaneous Phase Unwrapping and Removal of Chemical Shift (SPURS)*-Algorithmus [75] verwendete T_2^* -*Iterative Decomposition of water and fat with Echo Asymmetric and Least-squares estimation (T2*-IDEAL)* Algorithmus [76], welcher in Kapitel 7.2 beschrieben wird.

Des Weiteren beeinflusst die Atmung maßgeblich die Bildgebung im Abdomen. Durch die Bewegungen der einzelnen Organe während der Ein- und Ausatmung entstehen Artefakte, welche sowohl die Magnitude, als auch die Phase des Bildes betreffen (siehe Abbildung 3.5). Diese Bildartefakte wirken sich negativ auf die Berechnung der Magnetfeldverzerrung aus und sorgen für ungenaue Suszeptibilitätswerte [30]. Um Bildartefakte durch Atembewegung zu verhindern, sollte die Messung durchgeführt werden, während der Patient die Respiration unterbricht. Dies limitiert jedoch die Akquisedauer und damit auch die Qualität der Messung. Andere Optionen sind getriggerte Methoden mit Atemgurt oder Navigator-Technik [77–79].

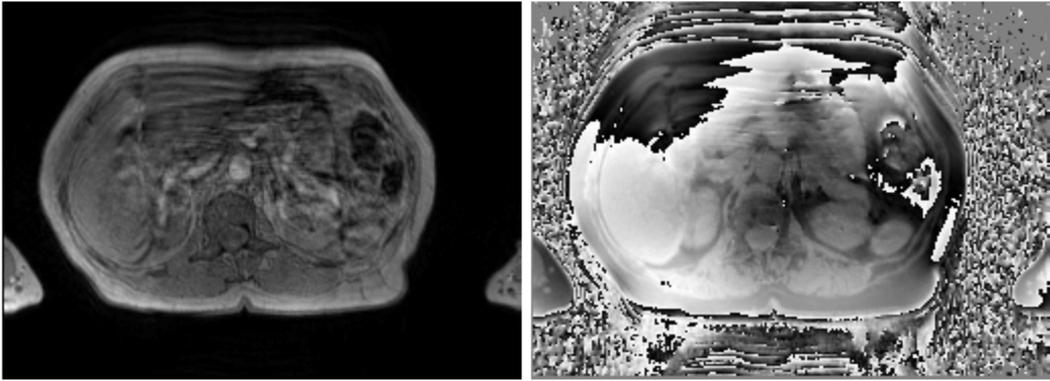


Abbildung 3.5: Bildartefakte durch Atembewegung in Magnitude und Phase. Sie zeichnen sich durch Streifen im Bereich der Bauchdecke aus, welche durch die Verschiebung des Gewebes auf Grundlage der Atmung entstehen.

Die menschliche Niere

4

Die Funktion der menschlichen Niere ist es, Endprodukte des Stoffwechsels, welche nicht weiter verwendet werden können oder sogar giftig sind, aus dem Blut zu filtrieren. Sie ist außerdem mitverantwortlich für die Regulierung des Wasserhaushaltes und des Blutdrucks, die Blutbildung und den Kalziumhaushalt [5].

Bei den Nieren handelt es sich um zwei bohnenförmige Organe, welche retroperitoneal (hinter dem Bauchfell) auf beiden Seiten der Wirbelsäule liegen und sich vom Zwerchfell bis kurz vor den Beckenkamm erstrecken. Bei einem erwachsenen Menschen sind die Nieren in etwa $12 \times 6 \times 4$ cm groß und 120-300 g schwer. Die linke Niere ist dabei in der Regel etwas größer als die rechte. Während die linke Niere von Magen, Milz, Bauchspeicheldrüse und Grimmdarm umgeben ist, wird die rechte Niere hauptsächlich von Leber und stellenweise Grimmdarm, sowie Duodenum überlagert. Beide Nieren sind von einer Fettkapsel umgeben, um sie vor Erschütterungen und Stößen mit den benachbarten Organen zu schützen [80].

Die Niere besteht aus einer Nierenrinde (*Cortex*), welche ca. 1 cm dick ist und die gesamte Niere umgibt. Darunter befinden sich das Nierenmark (*Medulla*) und das Nierenbecken (*Pelvis*). Innerhalb der Medulla liegen 10 bis 12 nach innen konisch zulaufende Pyramiden. Die Spitzen dieser Pyramiden, auch *Papillen* genannt, enden im Nierenbecken und transportieren den Endharn in dieses. Das Nierenbecken wiederum geht in den Harnleiter (*Ureter*) über, welcher den Urin schließlich zur Harnblase leitet [5]. Das Blut gelangt über die Haupt-Nierenarterie in die Niere. Diese spaltet sich in kleinere Arterien auf, welche in einem Kapillarsystem enden. Abbildung 4.1 zeigt einen anatomischen Querschnitt der Niere.

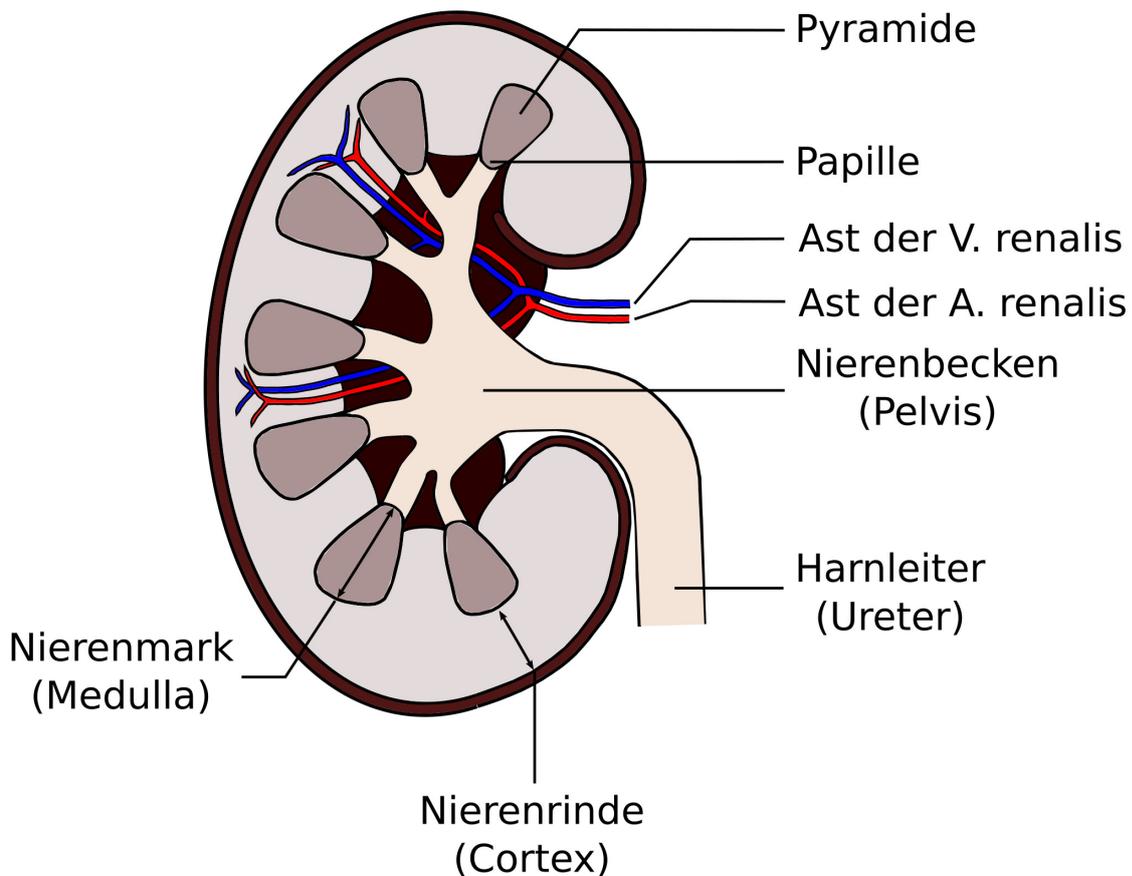


Abbildung 4.1: Anatomische Skizze einer menschlichen Niere. Angelehnt an [5, 6].

Die kleinste funktionelle Grundeinheit der Niere wird als *Nephron* bezeichnet. Dieses besteht aus dem *Nierenkörperchen* und dem *Nierenkanälchen*. Die menschliche Niere besitzt bis zu 1,5 Mio. solcher Nephronen, deren Funktion es ist, aus dem durch sie fließenden Blut, die für den Körper giftigen und nicht verwertbaren Stoffe zu filtrieren [81]. Das Nierenkörperchen, welches im Cortex sitzt, besteht aus dem *Glomerulus* und einer ihn umgebenden Kapsel (*Bowman-Kapsel*). Beim Glomerulus handelt es sich um ein stark verzweigtes Kapillarsystem, in welchem das Blut filtriert wird. Das so entstehende Filtrat wird als *Primärharn* oder *Ultrafiltrat* bezeichnet und besteht u.a. aus Bestandteilen des Blutplasmas, welche ausgeschieden werden sollen. Da der Primärharn aber auch Zucker, Aminosäuren, Elektrolyte und viel Wasser enthält, sorgen die an das Nierenkörperchen anschließenden Nierenkanälchen (oder *Nierentubuli*) dafür, dass diese Stoffe wieder kontrolliert in den Blutkreislauf resorbiert werden. Dabei wird der Harn auf etwa 1% seines Volumens konzentriert. Der Nierentubulus sitzt sowohl im Cortex als auch in der Medulla und besteht aus einem *proximalen* und *distalen Tubulus*. Die Hauptfunktion des proximalen Tubulus ist es,

die im Primärharn enthaltenen wertvollen Stoffe (Zucker, Aminosäuren etc.) zurückzugewinnen. Außerdem wird hier ein Großteil des Wassers rückresorbiert. Der distale Tubulus ist für Flüssigkeiten weniger durchlässig und dient der Rückgewinnung von NaCl.

In das an den Nierentubulus anschließende Sammelrohr münden mehrere Nephrone (ca. 10). Hier wird dem Harn das restliche Wasser entzogen, bevor er über das Nierenbecken in den Harnleiter überführt wird [6].

Der Aufbau der Nephrone kann in Abbildung 4.2 genauer betrachtet werden.

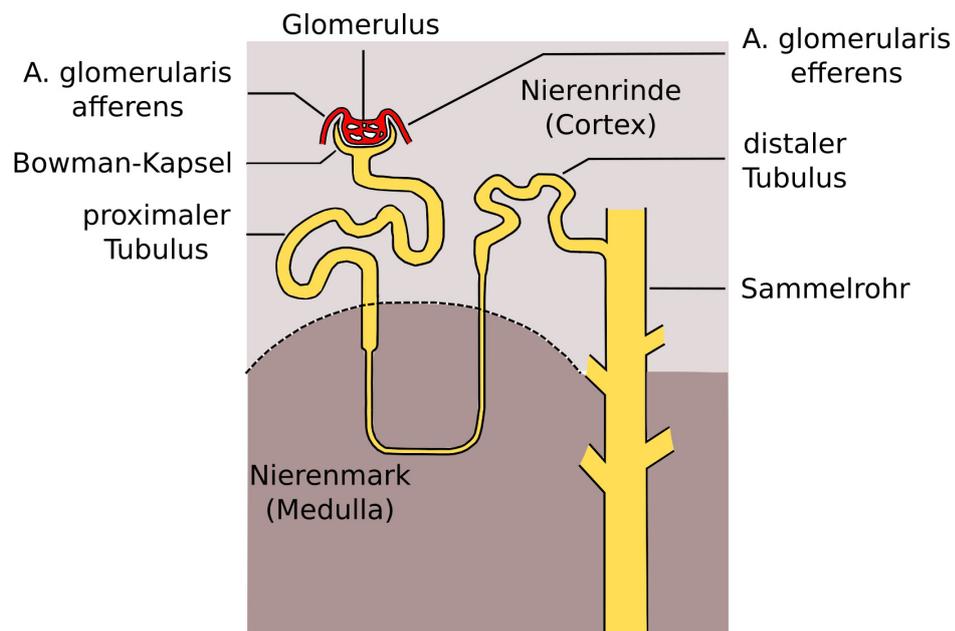


Abbildung 4.2: Darstellung eines Nephrons. Angelehnt an [5, 6].

Die Rate mit der das Ultrafiltrat in den Glomeruli gebildet wird, wird als *glomeruläre Filtrationsrate (GFR)* bezeichnet. Beim erwachsenen Menschen beträgt sie etwa 120-125 $\frac{ml}{min}$. Das GFR ist der wichtigste Faktor bei der Einschätzung der Nierenfunktion. Wobei ein permanent reduziertes GFR ein diagnostisches Kriterium für *chronisches Nierenversagen* (engl: *Chronic Kidney Disease - CKD*) ist [82].

Da es für die Bestimmung des GFRs nötig ist, über einen Zeitraum von 24h Urin zu sammeln und die dort enthaltene Menge an Kreatin mit der des Blutplasmas zu vergleichen, wird dies meist nicht angewendet. Stattdessen wird die Filtrationsrate über den Kreatin-Wert im Blutserum abgeschätzt. Dieses sogenannte *estimated GFR (eGFR)* kann unter anderem für die Einteilung der Stadien eines chronischen Nierenversagens eingesetzt werden (siehe Tabelle 4.1).

4. Die menschliche Niere

Tabelle 4.1: eGFR für die verschiedenen Stadien bei chronischem Nierenversagen. Abgewandelt von [9].

Stadium	eGFR [mL/min/1.73 m²]	Erläuterung
G1	> 90	Normal
G2	60 – 89	Leicht verringert
G3	30 – 59	Stark verringert
G4	15 – 29	Sehr stark verringert
G5	< 15	Akutes Nierenversagen

Ziele der Arbeit 5

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war es, die quantitative Suszeptibilitätskartierung für die Anwendung im menschlichen Abdomen, speziell in den Nieren, zu optimieren und erstmals in-vivo anzuwenden.

Anders als im Gehirn, ist die magnetische Suszeptibilität im Abdomen sehr inhomogen. Die Nieren sind unter anderem von Leber, Darm und intraabdominalem Fett umgeben. Dieses Viszeralfett und die zusätzliche Luft im Darm sorgen für große Sprünge in der Suszeptibilität.

Die meisten, der bei QSM verwendeten Postprocessing-Algorithmen, sind auf die Anwendung im Gehirn spezialisiert und erzeugen ungenaue Suszeptibilitätskarten bei stark inhomogenen Geweben. Deshalb ist es nötig, Algorithmen zu finden, die auch bei großen Veränderungen in der Suszeptibilität robust arbeiten und möglichst genaue Ergebnisse liefern.

Im ersten Teil der Arbeit wurde hierzu eine Simulation entwickelt, die Phasenbilder des menschlichen Abdomens, auf Grundlage von voreingestellten Suszeptibilitätswerten, erzeugt. Diese Bilder wurden mit sechs verschiedenen Algorithmen zur Entfaltung der Phase und zwei verschiedenen Methoden zur Hintergrundfeld-Entfernung bearbeitet und die Suszeptibilitätswerte und Phasenbilder miteinander verglichen. Die so gewonnenen Erkenntnisse zum Post-Processing bei QSM im Abdomen, wurden anschließend verwendet, um im zweiten Teil der Doktorarbeit die Suszeptibilität der Nieren in-vivo zu bestimmen. Dazu wurden die Parameter der QSM-Sequenz derart optimiert, dass eine möglichst exakte Bestimmung der Suszeptibilität in der Niere möglich ist. Außerdem wurde auf eine möglichst kurze Untersuchungsdauer geachtet, damit die Methode klinisch einsetzbar ist. Gleichzeitig wurde in dieser zweiten Studie der Einsatz von QSM für Nierenpathologien gezeigt. Hierzu wurden Bilder von 19 gesunden Probanden und einem Patienten mit schwerer Nierenfibrose aufgenommen.

Die Optimierung von QSM für die Anwendung in der menschlichen Niere bildet die Grundlage für zukünftige Projekte mit quantitativer Nierenbildgebung, auf der viele weitere Forschungsprojekte aufbauen können. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können als Leitfaden für die Durchführung von QSM in der Niere dienen.

6 Analyse verschiedener QSM Post-Processing-Algorithmen zur Anwendung im Abdomen

6.1 | Einleitung

Im Nachfolgenden wird die erste Studie dieser Dissertation beschrieben. Sie beschäftigt sich mit dem Vergleich verschiedener Phase-Unwrapping Algorithmen im Abdomen. Die einzelnen Nachverarbeitungsschritte bei der QSM (Phase-Unwrapping, Background field removal, Lösen des inversen Problems) sind sehr fehleranfällig und Fehler in einem der dieser drei Schritte setzen sich fort, was zu einer inkorrekten Bestimmung der magnetischen Suszeptibilität führt [11, 12]. Deshalb ist es wichtig, dass bereits der erste Schritt der Nachverarbeitung, das Phase-Unwrapping, fehlerfrei funktioniert. Wie zuvor in Kapitel 3.1 und 3.3 beschrieben, ist die Phase nur im Intervall zwischen $(-\pi, \pi]$ definiert. Phase-Unwrapping-Algorithmen sorgen dafür, dass die zugrundeliegende Phase wieder hergestellt wird. Viele dieser Algorithmen sind jedoch an den sogenannten *Randlinien mit offenem Ende engl. open-ended fringes* [37, 51] fehleranfällig. Hierbei handelt es sich um Phasewraps, die sich nicht, wie gewöhnlich, durch das ganze Objekt hindurchziehen oder in diesem abgeschlossen sind, sondern unvermittelt enden (siehe Abbildung 6.1). Dieses Phänomen tritt gehäuft dann auf, wenn sich die Phase zweier benachbarter Pixel um mehr als π voneinander unterscheidet (z.B. bei großen Sprüngen in der Suszeptibilität oder bei starkem Rauschen [51, 83]). Da im Abdomen große Suszeptibilitätsunterschiede auftreten und auch das Bildrauschen oft stark ausgeprägt ist, sind die Phasenbilder hier besonders von diesen Randlinien betroffen und fehleranfälliger. Ein Vergleich gängiger Phase-Unwrapping Algorithmen ist bisher nur im Gehirn durchgeführt worden [7, 37]. Es konnte gezeigt werden, dass Laplacian-Algorithmen dort schnell und robust funktionieren, jedoch bei großen Sprüngen der Suszeptibilität Path-Following Methoden bevorzugt werden sollten.

Die nachfolgende Studie führte erstmals einen Vergleich von sechs verschiedenen Phase-Unwrapping Algorithmen mit Hilfe von simulierten Daten des menschlichen Abdomens durch. Es wurden sowohl die entfalteten Phasen, als auch die entstehenden Suszeptibilitätskarten analysiert. Hierfür sind verschiedene simulierte Echozeiten und SNRs untersucht worden. Abschließend wurde eine in-vivo Messung durchgeführt, um zu untersuchen, ob die dort erzielten Ergebnisse mit der Simulation



Abbildung 6.1: Phasenbild des menschlichen Abdomens mit open-ended fringelines im Bereich des Gastrointestinaltrakts (rote Ellipsen).

übereinstimmen.

Falls nicht anders gekennzeichnet, sind alle gezeigten Ergebnisse in [1] publiziert und beschrieben.

6.2 | Material & Methoden

Die im Nachfolgenden verwendeten Berechnungen und Simulationen wurden mit Hilfe von MATLAB (R2015a, The MathWorks, Inc., Natick, MA) durchgeführt.

Simulation

Um die Performance der einzelnen Algorithmen zu evaluieren und miteinander zu vergleichen, wurde ein Datensatz des Abdomens simuliert. Hierfür wurde das Abdomen eines freiwilligen Probanden mittels eines 3T MRTs (Magnetom Prisma, Siemens Healthineers AG, Erlangen, Deutschland) aufgenommen. Bei der zur Bildgebung verwendeten Sequenz, handelte es sich um eine *2D T₂-gewichtete single-shot Turbo-Spin-Echo*-Sequenz.

Spin-Echo-Sequenzen verwenden im Gegensatz zu den bereits beschriebenen GRE-Sequenzen keine Gradienten, um ein Echo zu erzeugen, sondern 180°-Pulse. Diese invertieren die Magnetisierung und rephasieren dadurch die Spins, die zuvor durch Feldinhomogenitäten dephasiert wurden, sodass ein Echo entsteht. Die Besonderheit der hier benutzten single-shot Turbo-Spin-Echo-Sequenz liegt darin, dass der

gesamte k-Raum mit einem einzigen Anregungspuls aufgenommen wird. Die Messparameter der eingesetzten Sequenz sind in Tabelle 6.1 zu sehen.

Tabelle 6.1: Messparameter der verwendeten 2D T_2 -gewichteten single-shot Turbo-Spin-Echo Sequenz.

Parameter	Wert
Voxelgröße	0,8 x 0,8 x 4 mm^3
Anzahl der Schichten	15
TE	92 ms
TR	1 s

Das aufgenommene MRT-Bild wurde verwendet, um die einzelnen Organe und Strukturen im menschlichen Abdomen zu segmentieren. Hierzu wurden die Organe mit Hilfe des Programms ITK-SNAP (Version 3.8, itknap.org, [84]) manuell in allen 15 Schichten eingezeichnet, sodass eine Maske mit verschiedenen Gewebestrukturen entsteht. Anschließend wurden den einzelnen Strukturen und Organen innerhalb der Maske Suszeptibilitätswerte zugeordnet, welche Tabelle 6.2 entnommen werden können. Da es zum Zeitpunkt der Veröffentlichung keine in-vivo Nieren-Werte gab, wurde für die Niere eine Suszeptibilität von 0.23 ppm gewählt, was der Suszeptibilität einer gesunden Leber entspricht. Wasser diente für alle angegebenen Suszeptibilitätswerte als Referenz und wird entsprechend auf 0 ppm gesetzt.

Tabelle 6.2: Suszeptibilitäts- und R_2^* -Relaxations-Werte für die einzelnen Organe und Strukturen der synthetischen Suszeptibilitätskarte.

Gewebe	Suszeptibilitätswert in ppm	R_2^* in s^{-1}
Fett	0,85 [75]	27,50 [85]
Knochen	-2,5 [60]	-
Leber	0,23 [30, 75]	52,27 [86]
Luft	9,4 [60]	-
Niere	0,23	20,16 [87]
restliches Gewebe	0,001	36,23 [88]

Die so, aus der Maske, entstandene synthetische Suszeptibilitätskarte wurde verwendet, um mit Hilfe des Forward Model aus Gleichung 3.12 Phasenkarten für beliebige Echozeiten zu berechnen. Diese künstlichen, wrap-freien Phasenkarten wurden zur Überprüfung der Qualität der einzelnen Algorithmen verwendet und werden im Folgenden als *ground-truth Phase* bezeichnet. Um die dazugehörigen Magnituden zu berechnen, wurden die in Tabelle 6.2 stehenden Relaxationsraten R_2^* verwendet. Hierzu war es zunächst nötig, den einzelnen Strukturen einen Amplitudenwert bei der Echozeit $TE = 0$ ms zuzuordnen, welcher im Folgenden als M_0 bezeichnet wird.

Mit der Annahme, dass die Protonendichte der einzelnen Organe in etwa vergleichbar ist, wurde in der vorliegenden Studie allen Strukturen im Abdomen der gleiche Wert (1000 a.u.) zugewiesen. Einzige Ausnahme hiervon waren Knochen und Luft, welche einen Wert von 0 a.u. erhielten. Anschließend kann die Magnitude M bei beliebiger Echozeit wie folgt berechnet werden:

$$M = M_0 \cdot e^{-R_2^* TE}. \quad (6.1)$$

Nachdem Phase und Magnitude simuliert wurden, musste die Auflösung der Daten an eine bei QSM im Abdomen realisierbare Auflösung angepasst werden. Hierzu wurde die Voxelgröße auf $2,3 \times 2,3 \times 4 \text{ mm}^3$ skaliert.

Aus der oben beschriebenen Maske, welche zur Erstellung der Magnitude und Phase diente, wurde eine weitere Maske erzeugt, welche das Abdomen ohne Knochen, Lunge und umgebene Luft darstellt. Diese wurde anschließend verwendet, um nach erfolgreichem Phase-Unwrapping, eben jene Strukturen aus der Phase zu entfernen. Sie wurde außerdem zum Entfernen des Hintergrundfeldes und dem Lösen des inversen Problems eingesetzt, um Knochen, Lunge und umgebene Luft als Hintergrund zu definieren.

Damit verschiedene SNRs simuliert werden konnten, wurden die Magnituden und Phasen zunächst zu einem komplexwertigen Bild zusammengefasst und mit Hilfe einer 3D-Fouriertransformation in den k -Raum überführt. Dort wurde das Bild mit einem gaußschen Rauschen überlagert und mit einer weiteren 3D-Fouriertransformation in den Bildraum zurückgeführt. Mittels Gleichungen 3.3 und 3.4 konnten in einem letzten Schritt die zu entfaltende Phase, sowie die verrauschte Magnitude bestimmt werden.

Insgesamt sind zwei verschiedene Versuchsreihen durchgeführt worden. Bei der ersten wurde die Stärke des im k -Raum überlagerten Rauschens so gewählt, dass ein Magnituden-Bild mit einem SNR von 100 entsteht. Die Echozeit wurde zwischen 4,92 ms und 29,52 ms variiert. Bei der zweiten Versuchsreihe wurde die Echozeit konstant auf 4,92 ms eingestellt und das SNR zwischen 5 und 100 variiert. Hierbei handelt es sich jeweils um realistische Werte für eine in-vivo Messung im Abdomen. In Tabelle 6.3 sind alle simulierten Echozeiten und SNRs der beiden Versuchsreihen aufgelistet. Beide Versuchsreihen wurde jeweils 50 mal durchgeführt, was zu einer Gesamtzahl von 750 Phasenbildern geführt hat.

Abbildung 6.2 zeigt beispielhaft die Suszeptibilitätskarte (A), ground-truth Phase (B), sowie die gefaltete Phase bei $TE = 4,92 \text{ ms}$ (C) und $TE = 29,52 \text{ ms}$ (D) des simulierten Abdomen-Phantoms.

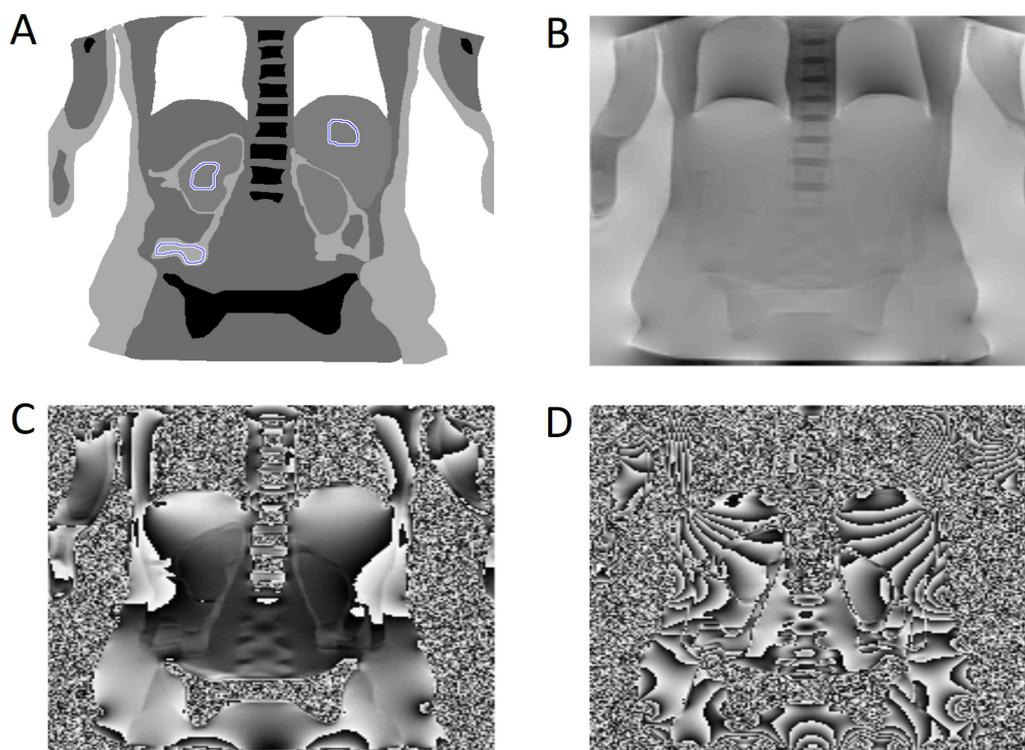


Abbildung 6.2: Darstellung des simulierten Abdomen-Phantoms. In der oberen Reihe sind die Suszeptibilitätskarte mit den ROIs in Fett, Leber und Niere (A), sowie die ground-truth Phase (B) zu sehen. Die untere Reihe zeigt die simulierte Phasen für $TE = 4,92$ ms (C) und $TE = 29,52$ ms (D). Entnommen aus [1].

Tabelle 6.3: Simulierte Echozeiten und SNRs für die beiden Versuchsreihen.

Versuchsreihe	TE in ms	SNR
1	4,92; 9,84; 14,76; 19,68; 24,60; 29,52	100
2	4,92	5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 80, 100

Algorithmen

In dieser Studie wurden sechs Phase-Unwrapping Algorithmen verwendet, welche im Folgenden genauer beschrieben werden. Bei drei der sechs Methoden handelt es sich um Laplacian Unwrapping. Der erste dieser Algorithmen wird in der *STI-Suite* (Version 3 [54]) verwendet. Hierbei handelt es sich um eine in Matlab integrierbare Toolbox zur QSM-Berechnung. Sie enthält eine Variation an verwendbaren Algorithmen, unter anderem den in dieser Studie benutzten Laplacian Unwrapping Algorithmus. Dieser bedient sich der in Kapitel 3.3 beschriebenen Gleichung 3.15,

um eine Näherung der entfalteten Phase zu berechnen. Hierzu verwendet er, wie in Schofield et al. beschrieben [53, 89], die *Fast Fourier Transformation*, kurz: *FFT*, um die entsprechenden Ableitungen zu berechnen. Aus diesem Grund wird er im Folgenden als *L-Schofield-STI* bezeichnet. Der zweite Laplace-basierte Algorithmus verwendet die gleiche Technik wie der Erste, rundet allerdings zusätzlich die genäherte Phase, wie in Gleichung 3.16 gezeigt. Diese Methode wird im Weiteren *L-Schofield-Rounding* genannt. Der letzte Laplace-basierte Algorithmus wendet die *Preconditioned conjugate gradient Methode*, kurz: *PCG* an. Die PCG-Methode wird dafür benutzt, Least-Square-Probleme zu lösen. Im Fall des Phase-Unwrappings wird sie dafür verwendet, die nachfolgende Funktion, bestehend aus der zugrundeliegenden Phase Φ_{true} und der gemessenen, gewrappten Phase $\Phi_{gemessen}$, zu minimieren [90]:

$$F = \sum_{i=0}^{M-2} \sum_{j=0}^{N-1} [\Phi_{true}(i+1, j) - \Phi_{true}(i, j) - h_x(i, j)]^2 \quad (6.2)$$

$$+ \sum_{i=0}^{M-1} \sum_{j=0}^{N-2} [\Phi_{true}(i, j+1) - \Phi_{true}(i, j) - h_y(i, j)]^2, \quad (6.3)$$

mit

$$h_x(i, j) = \Phi_{gemessen}(i+1, j) - \Phi_{gemessen}(i, j) \quad (6.4)$$

$$h_y(i, j) = \Phi_{gemessen}(i, j+1) - \Phi_{gemessen}(i, j). \quad (6.5)$$

M und N stehen hierbei für die Anzahl der Pixel in Frequenz- bzw. Phasenkodier-Richtung. Im weiteren Verlauf dieser Studie wird der PCG-Algorithmus als *L-PCG* bezeichnet.

Zusätzlich zu den drei Laplace-basierten Methoden wurden zwei Path-Following-Algorithmen verwendet. Die erste der beiden Methoden ist in der *Morphology enabled dipole inversion (MEDI)-Toolbox* [73] enthalten, welche, ähnlich wie die STI-Suite, eine Sammlung verschiedener, für QSM benötigter, Algorithmen beinhaltet. Die verwendete Phase-Unwrapping-Methode basiert auf einer Idee von Cusack et al. [91]. Zunächst berechnet der Algorithmus eine Qualitymap, welche auf der negierten Magnitude der höchsten Echozeit beruht. Hohe Werte in der Qualitymap bedeuten, dass in diesem Bereich ein niedriges SNR bzw. hohes Rauschen vorliegt. Nun werden, ausgehend von einem *Startpixel*, welcher automatisch in die Mitte des Sichtfeldes engl. *Field of Views* (kurz: *FoV*) gelegt wird, benachbarte Pixel betrachtet. Ist der Quality-Wert eines benachbarten Pixels niedriger als ein festgelegter Threshold, wird dieses Pixel entfaltet und die Quality-Werte seiner Nachbarn ebenfalls mit dem Threshold verglichen. Gibt es keine benachbarten Pixel mehr, welche entfaltet werden können, wird der Threshold angehoben und die Betrachtung aller Pixel wird wiederholt. So ist sichergestellt, dass Pixel mit einem starken Rauschen (hoher Quality-Wert) zuletzt entfaltet werden, um Fehlerfortpflanzungen durch falsche Vielfache von 2π zu vermeiden. Dieser Algorithmus wird im Weiteren als *QG-Cusack* bezeichnet.

Der zweite Path-Following-Algorithmus wurde von Fortier und Levesque entwickelt und in ihrer Studie zum Phase-Unwrapping im Gehirn erfolgreich angewendet [7]. Auch bei dieser Methode wird eine Qualitymap verwendet, deren Wert sich allerdings aus dem Kehrwert der dreidimensionalen zweiten Differenz der gemessenen Phase berechnet. Im Gegensatz zur ersten Path-Following-Technik wird bei der Methode von Fortier et al. der Startpixel nicht in die Mitte des FoVs gelegt, sondern der Pixel mit dem höchsten Quality-Wert aus der zentralen Schicht wird verwendet. Diese Schicht wird zunächst erodiert, damit der Startpixel nicht am Rand oder außerhalb des Objekts liegen kann. Anschließend werden ebenfalls seine benachbarten Pixel betrachtet und der höchste Quality-Wert unter ihnen bestimmt. Dieser Quality-Wert wird nun mit einem vom Benutzer gewählten, adaptiven Threshold multipliziert. Dieser liegt zwischen 0 und 100%. Für die vorliegende Studie wurde der voreingestellte Wert von 29% verwendet. Der so berechnete Threshold wird verwendet und mit allen benachbarten Pixeln verglichen. Pixel, die einen höheren Quality-Wert aufweisen, werden entfaltet und ihre Nachbarn kommen in die Liste der benachbarten Pixel. Gibt es keine weiteren Pixel, die entfaltet werden können, wird ein neuer Threshold ausgerechnet. Hierzu wird erneut der höchste Quality-Wert der benachbarten Pixel mit dem adaptiven Threshold multipliziert. Dieser Vorgang wird solange wiederholt, bis alle Pixel entfaltet worden sind. Abbildung 6.3 stellt die einzelnen Schritte nochmals in einem Flussdiagramm dar. Im Nachfolgenden wird dieser Algorithmus als *QG-Fortier* bezeichnet.



Abbildung 6.3: Flussdiagramm zum Path-Following-Algorithmus von Fortier und Levesque (QG-Fortier). Angelehnt an [7].

Der letzte Algorithmus ist ebenfalls Teil der MEDI-Toolbox. Er löst ein Energie-Minimierungsproblem, welches annimmt, dass benachbarte Pixel der entfalteten Phase keine großen Sprünge in ihren Werten aufweisen. Dazu müssen Wrap-Zahlen k gefunden werden, welche die folgende Gleichung minimieren [92]:

$$\{k_p\}^* = \underset{\{k_p\}}{\operatorname{argmin}} \sum_{d=x,y,z} \sum_p W_{d,p} (\nabla_d [\Phi_p + 2\pi k_p])^2. \quad (6.6)$$

Hierbei stehen Φ_p und k_p für die gefaltete Phase und Wrap-Zahl an Pixel-Position p . Der ∇_d -Operator steht für die paarweise Differenz entlang einer der drei Raumrichtungen x, y, z und $W_{d,p}$ ist die Summe der Magnituden des Pixels p mit seinem

Nachbarn entlang d. Dieses Minimierungsproblem wird mit Hilfe der sogenannten *Jump-move Graph-Cuts-Technik* gelöst [92, 93]. Diese Technik besteht aus mehreren Iterationen oder *Sprüngen* t , bei denen die Wrap-Zahl entweder um den Wert eins erhöht wird oder unverändert bleiben kann:

$$k_p^{t+1} = k_p^t + x_p^{t+1}. \quad (6.7)$$

x_p^{t+1} kann somit die Werte 0 oder 1 annehmen. Zu Beginn des Algorithmus werden alle Wrap-Zahlen auf 0 gesetzt ($k_p^{t=0} = 0$).

Aus Gleichung 6.6 und 6.7 ergibt sich so das zu minimierende Energiepotential für alle benachbarte Pixel p und q für einen Sprung oder Iterations-Schritt:

$$\min_x E(x) = \sum_{p,q} E_{pq}(x_p^{t+1}, x_q^{t+1}) \quad (6.8)$$

$$= \sum_{p,q} W_{p,q} * [\Phi_p - \Phi_q + 2\pi(k_p^t - k_q^t) + 2\pi(x_p^{t+1} - x_q^{t+1})]^2. \quad (6.9)$$

Dieses Minimierungsproblem wird in jedem Sprung mit Hilfe des *Graph-Cuts-Algorithmus* gelöst. Bei dieser Technik werden die einzelnen Pixel des Bildes den Knoten eines Graphen aus der Graphentheorie zugeordnet (siehe Abbildung 6.4). Zusätzlich gibt es eine sogenannte *Source* und einen *Sink*. In diesem konkreten Fall entsprechen *Source* und *Sink* den Werten 0 und 1, welche x_p annehmen kann. Jeder Knoten des Graphen besitzt eine Wahrscheinlichkeit, zur *Source* oder zum *Sink* zu gehören (Kanten in Abbildung 6.4). Der Graph-Cuts-Algorithmus versucht nun mit Hilfe einer Kosten-Funktion einen Schnitt durch die Kanten zu finden, der *Source* von *Sink* trennt und dabei eine möglichst genaue Vorhersage trifft, welches Pixel den Wert 0 und welches den Wert 1 bekommen soll [8, 92, 93]. Nach erfolgreicher Berechnung von x_p für jedes Pixel, werden die Wrap-Zahlen entsprechend verändert und die nächste Iteration beginnt. Dies wird solange durchgeführt, bis das Energiepotential nicht weiter minimiert werden kann ($E(x^{t+1}) > E(x^t)$). Die so ermittelten Wrap-Zahlen werden für jedes Pixel des Bildes addiert und es entsteht das entfaltete Phasenbild.

Die Graph-Cuts Methode ist sehr rechenintensiv. Für eine 3D Phase mit den Dimensionen $m \times n \times l$ benötigt sie pro Iteration eine Zeit in der Größenordnung $O(3m^3n^3l^3)$. Deshalb teilt der hier verwendete Algorithmus die Phase in mehrere Sub-Domänen, welche gleichzeitig (multi-threading) gelöst werden, was die Berechnung der entfalteten Phase um ein Vielfaches beschleunigt [92]. Im weiteren Verlauf wird dieser Algorithmus als *GC-Dong* bezeichnet.

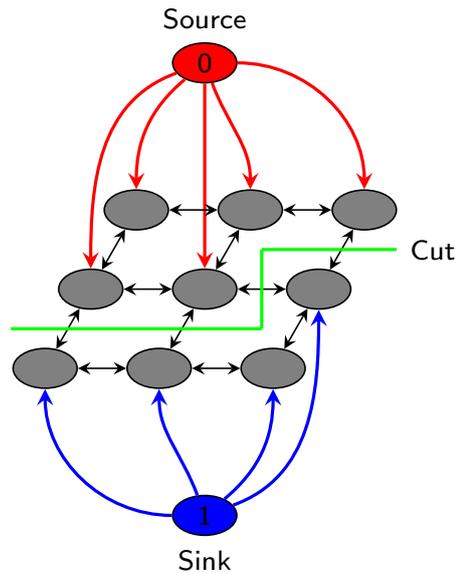


Abbildung 6.4: Skizzenhafte Darstellung des Graph-Cuts Modells. Zu sehen sind die einzelnen Knoten, die jeweils für ein Pixel im zu entfaltenden Bild stehen. Die Pfeile oder Kanten in der Abbildung geben die Wahrscheinlichkeit an, dass ein Pixel zu Source (0) oder Sink (1) gehört. Die Graph-Cuts Methode trennt die einzelnen Pixel mit einem Schnitt oder Cut, sodass die einzelnen Knoten entweder den Wert 0 oder 1 annehmen können. Angelehnt an [8].

Datenauswertung

Die 750 simulierten Phasen-Bilder wurden mit allen sechs verschiedenen Phase-Unwrapping-Algorithmen entfaltet. Um die Ergebnisse der einzelnen Methoden miteinander zu vergleichen, wurden sogenannte *Residue-Phasenbilder* erstellt. Hierzu wurden die entfalteten Phasen von der weiter oben bereits beschriebenen *ground-truth Phase* subtrahiert. Das so entstandene Residue-Phasenbild gibt an, wie weit die Algorithmen von der künstlichen, wrap-freien Phasenkarte abweichen.

Durch die Auswahl eines Startpixels erzeugen die beiden Path-Following-Methoden eine entfaltete Phase, welche um ein Vielfaches von 2π von der ground-truth Phase abweichen kann. Auch die vier global arbeitenden Methoden (L-PCG, L-Schofield-STI, L-Schofield-Rounding, GC-Dong) erzeugen durch die verwendeten Ableitungen der Phase eine Verschiebung um $2k\pi$. Um diesen ungewollten Offset in den Residue-Phasenbildern zu entfernen, wurde k_{off} Pixel für Pixel bestimmt. Anschließend wurde der am häufigsten vorkommende Offset ($2\pi k_{off}$) von der gesamten Residue-Phase subtrahiert.

Im Anschluss wurde die Wurzel der mittleren quadratischen Abweichung (engl. *root-*

mean-square error, *RMSE*) der Residue-Phase pixelweise für alle N Pixel berechnet:

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N (\Phi_{true,n} - \Phi_{entfaltet,n})^2}{N}} \quad (6.10)$$

Φ_{true} bezeichnet die zugrundeliegende ground-truth Phase, welche durch das Forward-Modell berechnet wurde und $\Phi_{entfaltet}$ bezeichnet die Phase nach dem Phase-Unwrapping durch die Algorithmen. Die Residue-Phase wurde außerdem zunächst mit der generierten Maske (siehe Kapitel 6.2) multipliziert, um Knochen und Luft zu entfernen.

Da das RMSE über das gesamte Bild berechnet wurde, lässt sich keine Aussage über lokale Änderungen, beispielsweise in einzelnen Organen, treffen. Außerdem wichtet das RMSE große Abweichungen im Bild stärker, als viele kleine. Deshalb wurde zusätzlich der Mittelwert und die Standardabweichung der Phase in der Niere und Leber berechnet. So konnte sichergestellt werden, dass einzelne Pixel nicht das gesamte Ergebnis verzerren. Hierzu wurde die Residue-Phase mit den entsprechenden Organ-Masken multipliziert und anschließend Mittelwert und Standardabweichung der übrigen Pixel bestimmt.

Damit nicht nur die Auswirkung der sechs Algorithmen auf die entfaltete Phase untersucht werden konnte, sondern auch ihr Einfluss auf die QSM-Berechnung selbst, wurden aus den Residue-Phasen ebenfalls Suszeptibilitätskarten berechnet. Dazu war es nötig, das Hintergrundfeld zu entfernen und anschließend das inverse Problem zu lösen. Zur Entfernung des Hintergrundfeldes wurden zwei verschiedene Algorithmen verwendet: *Variable-radius-SHARP (V-SHARP)* [20] und *Laplacian Boundary Value (LBV)* [59]. Für das Lösen des inversen Problems wurde der *streaking artifact reduction for QSM (STAR-QSM)*-Algorithmus [4] verwendet. Für V-SHARP wurde ein Kernel-Durchmesser von 12 mm gewählt, welcher in 1 mm Intervallen bis auf einen Durchmesser von 2 mm am Rand reduziert worden ist. Die Finite-Differenzen-Methode des LBV hatte ein Stopp-Kriterium von $5 \cdot 10^{-3}$ und bei STAR-QSM wurde ein Regularisierungsparameter von $\lambda = 5 \cdot 10^{-4}$ gewählt.

Um die Qualität der so entstandenen Suszeptibilitätskarten zu ermitteln, wurde zunächst eine ground-truth Suszeptibilität bestimmt. Hierzu wurde die ground-truth Phase genommen und mit Hilfe von V-SHARP, LBV und STAR-QSM eine Suszeptibilitätskarte berechnet (*V-SHARP-Referenz* und *LBV-Referenz*). Damit wurde sichergestellt, dass mögliche Fehler durch die Entfernung des Hintergrundfeldes und das Lösen des inversen Problems nicht mit in die Qualitätsberechnung einfließen. Mit Hilfe dieser ground-truth Suszeptibilität wurde, analog zur Phase, eine Residue-Suszeptibilität erzeugt und RMSE, Mittelwert und Standardabweichung bestimmt. Zusätzlich wurden die Suszeptibilitätswerte von Fett, Leber und Niere mit den original Werten, welche als Input im Forward Model dienten, verglichen (*echte Referenz*). Die drei ROIs können in Abbildung 6.2 betrachtet werden.

In-vivo Experiment

Ergänzend zum simulierten Phantom wurde ein in-vivo Datensatz aufgenommen. Hierzu wurde ein 3T MRT (Magnetom Prisma, Siemens Healthineers AG, Erlangen, Deutschland) mit einer 30-Kanal-Körperspule (Body 30, A 3T Tim Coil) und einer 32-Kanal-Rückenspule (Spine 32, A 3T Tim Coil) verwendet. Durchgeführt wurde die Messung an einem freiwilligen, gesunden Probanden (männlich, 26 Jahre alt), der zuvor schriftlich seine Einwilligung zur Studie erteilt hat, welche durch das lokale Ethik-Komitee genehmigt war.

Die QSM-Daten sind mit Hilfe einer 2D-Gradientenecho-Sequenz mit angehaltenem Atem aufgenommen worden (Voxelsize = $1,95 \times 1,95 \times 5 \text{mm}^3$, Anzahl der Schichten = 10, Flipwinkel = 20° , TE = $4,92 \text{ms}$, TR = 71ms , Bandbreite = $930 \frac{\text{Hz}}{\text{pixel}}$, *generalized autocalibrating partially parallel acquisitions factor (GRAPPA)* = 2, Messzeit = 7,5 Sekunden). Die entstandenen Phasenbilder wurden mit den sechs verschiedenen Phase-Unwrapping Algorithmen entfaltet und anschließend mit V-SHARP, LBV und STAR-QSM zu Suszeptibilitätskarten berechnet. Die Parameter wurden dafür analog zu den simulierten Daten gewählt. Außerdem ist eine Maske von Hand erstellt worden, welche Lunge, Hüftknochen und Wirbelsäule aus den Phasenbildern entfernt. Die Auswertung der Phasenbilder erfolgte qualitativ.

6.3 | Ergebnisse

Nachfolgend wird das berechnete RMSE für das gesamte Abdomen dargestellt. Danach folgt die Auswertung der einzelnen Organe und anschließend der akquirierte in-vivo Datensatz.

In Abbildung 6.5A ist das RMSE für die Residue-Phase bei verschiedenen SNRs dargestellt. Während das RMSE bei den Algorithmen GC-Dong und QG-Fortier nahe 0 ist, zeigen alle anderen Algorithmen ein Abweichungsquadrat von etwa π . Bis zu einem SNR von 20 sinkt das SNR für alle Algorithmen und bleibt anschließend konstant. Nur der QG-Cusack Algorithmus weicht hiervon ab. Sein RMSE steigt für $\text{SNR} > 10$ an und er zeigt mit Abstand die größte Standardabweichung der sechs Methoden.

Das RMSE für die Suszeptibilitäts-Residuen ist in Abbildung 6.5B für V-SHARP und 6.5C für LBV zu erkennen. Hier zeigt sich ein ähnlicher Trend wie bei der Phase. Das Abweichungsquadrat sinkt bis zu einem SNR von 20 ab und bleibt danach stabil. Die Ausnahme bildet erneut der QG-Cusack Algorithmus, welcher ein steigendes RMSE mit zunehmendem SNR aufweist. Sowohl für V-SHARP als auch für LBV besitzt GC-Dong das kleinste RMSE für SNRs über 10. Auffällig ist, dass L-PCG in Kombination mit LBV die größten RMSE-Werte der sechs Algorithmen aufzeigt und schlechtere Ergebnisse liefert als in Kombination mit V-SHARP. Des Weiteren fällt auf, dass LBV für alle Methoden ein höheres RMSE hat als V-SHARP.

In Abbildung 6.6 ist das RMSE für verschiedene Echozeiten dargestellt. Für die Phase (6.6 A) zeigen alle Algorithmen einen extremen Anstieg im RMSE für größere TE. Für kleinere Echozeiten weisen GC-Dong und QG-Fortier die geringsten Abweichungen von der ground-truth auf. Bei mittleren TEs zwischen 14,76 ms und 24,60 ms liefert QG-Fortier die kleinsten RMSE-Werte. Wie auch bei den Simulationen mit unterschiedlichem SNR, zeigt QG-Cusack die größten RMSE-Werte der sechs Methoden.

Abbildung 6.6 B,C stellt das RMSE des Suszeptibilitäts-Residuen mit V-SHARP bzw. LBV bei verschiedenen TE dar. Bei beiden Methoden weisen GC-Dong und L-Schofield-STI das geringste RMSE für alle Echozeiten auf. Während alle Algorithmen einen Anstieg des RMSE bei höheren Echozeiten aufzeigen, sinkt dieses für QG-Cusack und L-PCG in der Residue-Suszeptibilität. Erneut wird deutlich, dass L-PCG in Kombination mit LBV zu stark erhöhten RMSE-Werten führt und LBV generell für alle sechs Methoden eine größere Abweichung von der ground-truth aufweist, als V-SHARP.

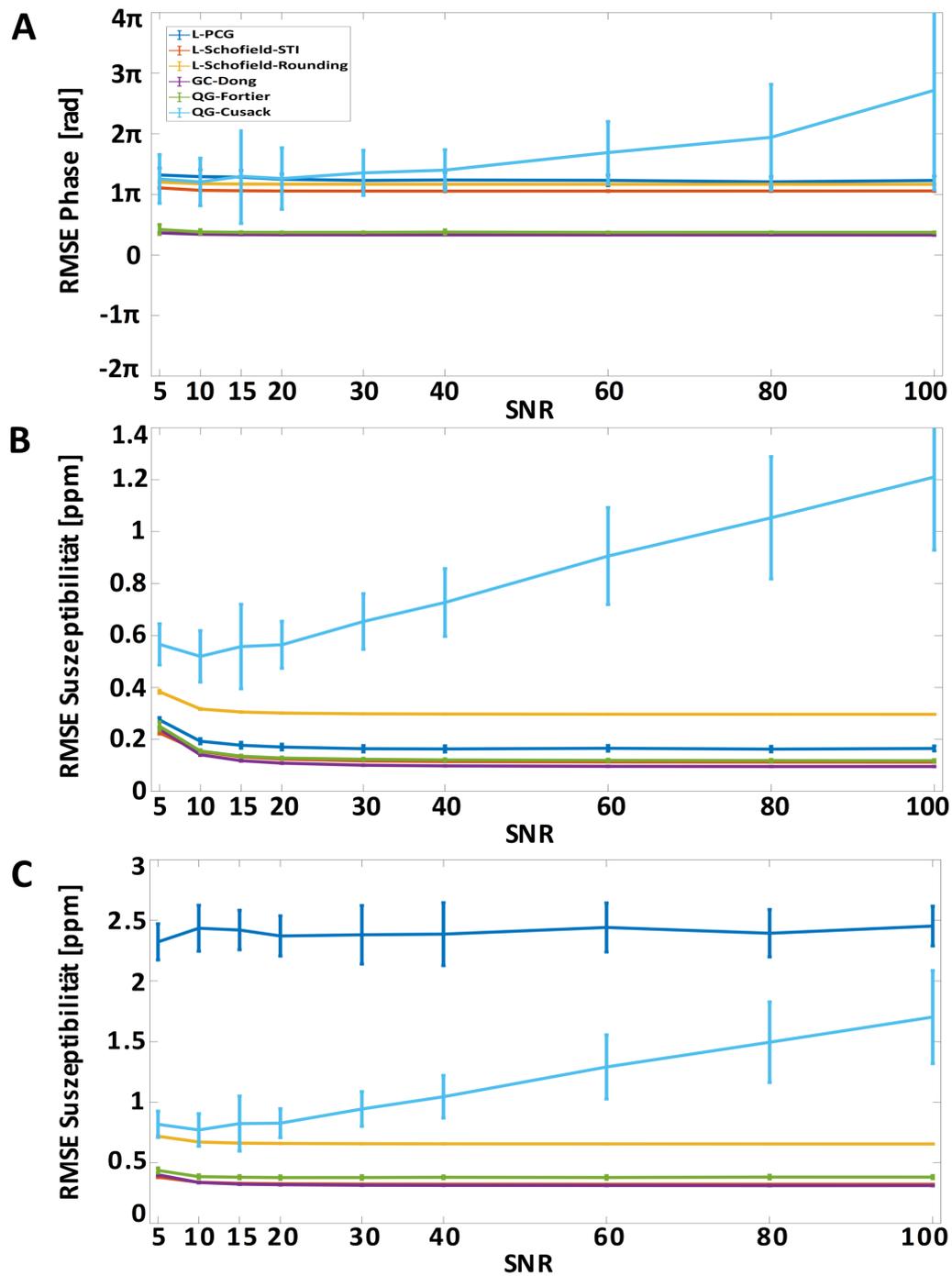


Abbildung 6.5: RMSE im gesamten Abdomen für die Residue-Phase (A) und die Residue-Suszeptibilitäten mit V-SHARP (B) und LBV (C) bei verschiedenen SNRs; Gemittelt über 50 Simulationen. Entnommen aus [1].

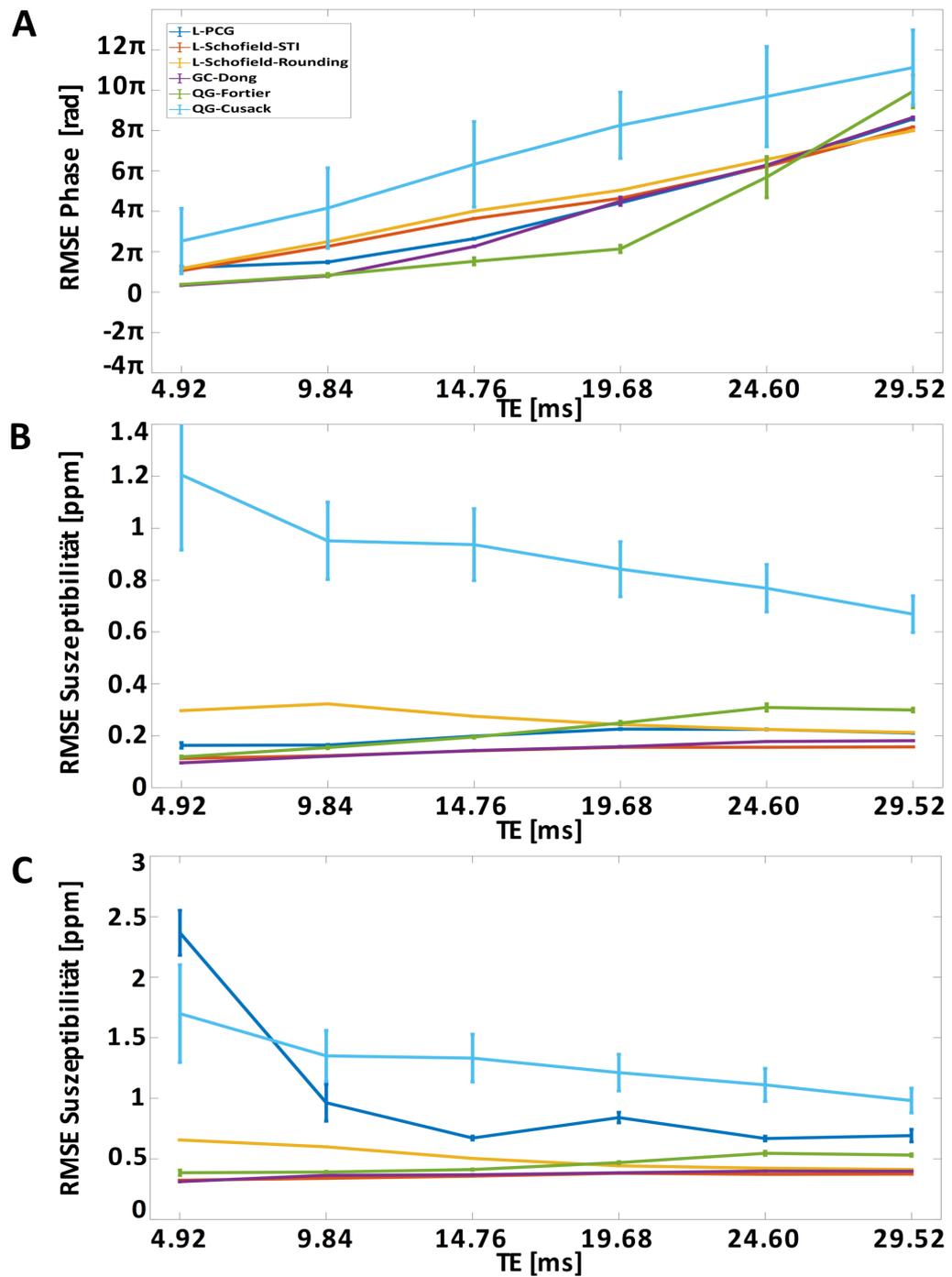


Abbildung 6.6: RMSE im gesamten Abdomen für die Residue-Phase (A) und die Residue-Suszeptibilitäten mit V-SHARP (B) und LBV (C) bei verschiedenen Echozeiten; Gemittelt über 50 Simulationen. Entnommen aus [1].

Abbildung 6.7 stellt die Residue-Phasen für jeden einzelnen Algorithmus bei $TE = 4,92$ ms (A) und $TE = 29,52$ ms (B) dar. GC-Dong und QG-Fortier zeigen erneut gute Ergebnisse und weisen nur vernachlässigbare Fehler auf. Die anderen Algorithmen schaffen es jedoch nicht, fehlerfrei zu entfalten und haben oftmals Probleme beim Übergang von Luft und Gewebe (siehe weiße Pfeile). QG-Cusack weist zusätzlich falsche Werte in der Region um den Hüftknochen auf (siehe rote Pfeile).

Bei einer Echozeit von 29.52 ms treten bei allen Algorithmen Fehler auf. Dies ist besonders bei Gebieten mit Luft in der näheren Umgebung (z.B. um die Lunge herum, weiße Pfeile) zu erkennen. GC-Dong ist als einziger Algorithmus in der Lage die Leber und die Niere korrekt zu entfalten.

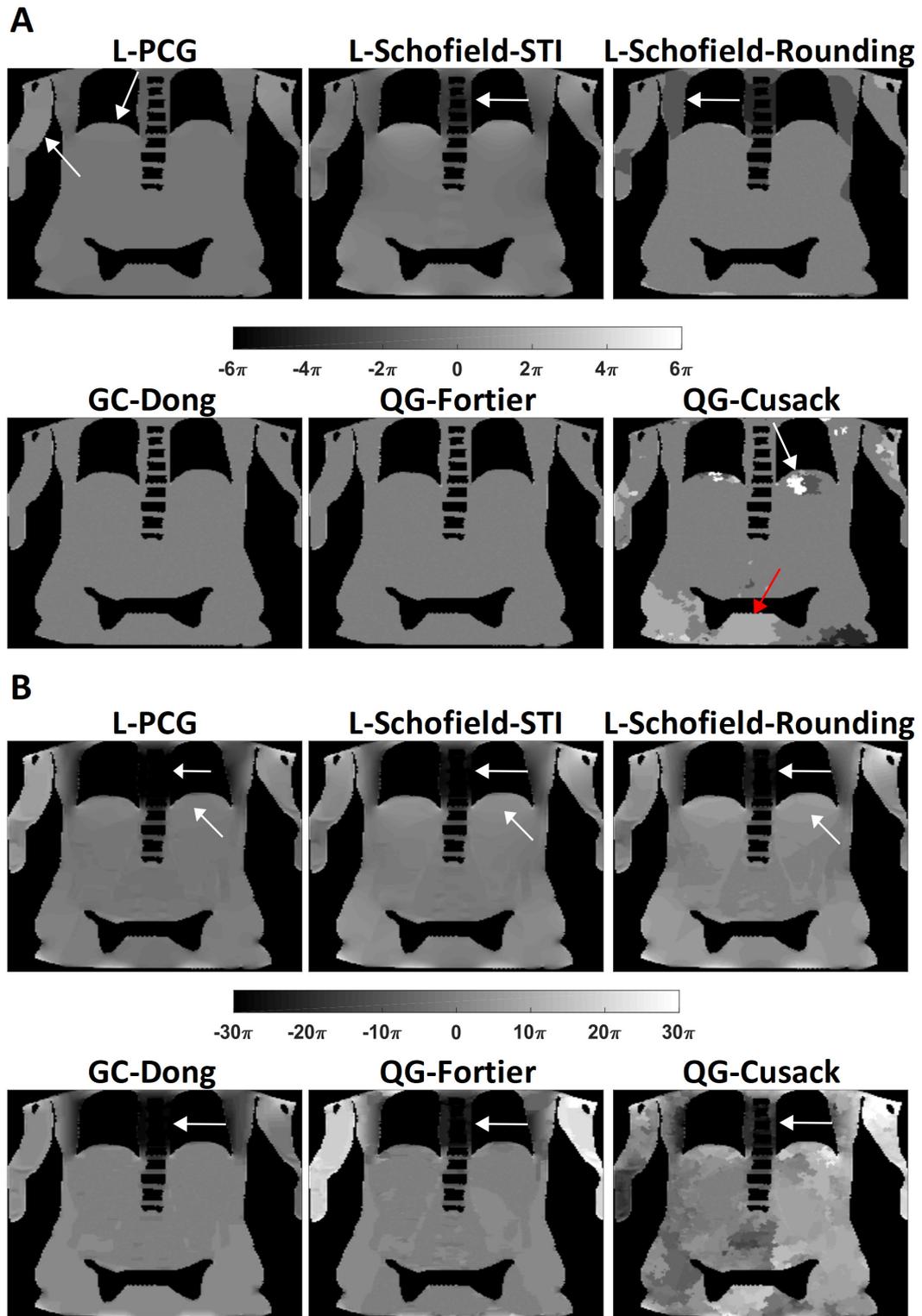


Abbildung 6.7: Residue-Phasen für alle sechs Phase-Unwrapping Algorithmen im Abdomen bei $TE = 4,92$ ms (A) und $TE = 29,52$ ms (B). Die weißen Pfeile heben Fehler beim Entfalten hervor, welche durch die großen Suszeptibilitätssprünge zwischen Luft in den Lungen und dem umgebenden Gewebe auftreten. Der rote Pfeil zeigt Abweichungen von der ground-truth im Bereich der Hüftknochen. Entnommen aus [1].

6.3. Ergebnisse

Damit die Leistung der sechs Algorithmen in einzelnen Organen analysiert werden kann, wurde der Mittelwert und die Standardabweichung der Suszeptibilität in der Niere und Leber untersucht. Abbildung 6.8 zeigt den Mittelwert und die SD der Residue-Phase der Niere (oben) und der Leber (unten) für alle 50 Simulationen bei unterschiedlichen Echozeiten.

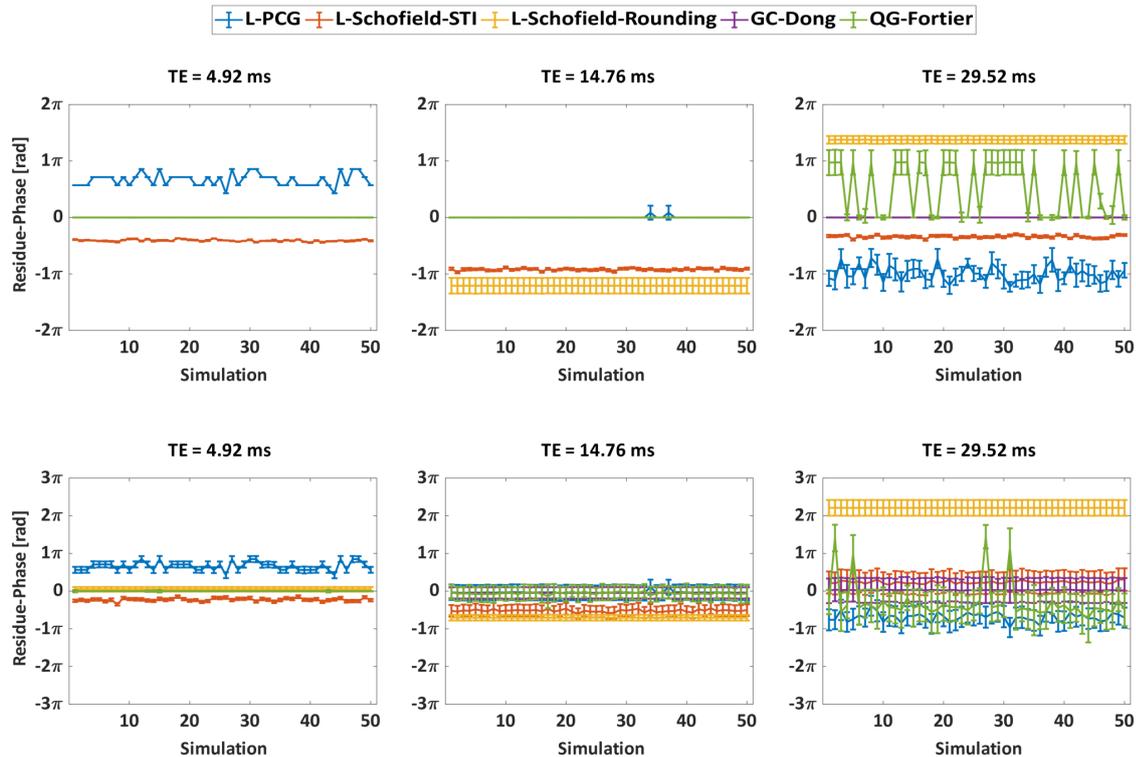


Abbildung 6.8: Abweichung der ground-truth Phase von der entfalteten Phase in der Niere (oben) und der Leber (unten) bei $TE = 4,92, 14,76$ und $29,52$ ms für alle 50 Simulationen. QG-Cusack wird auf Grund seiner insgesamt schlechten Ergebnisse nicht gezeigt. Angelehnt an [1].

Erneut zeigt sich eine stärkere Abweichung von der ground-truth Phase bei höheren TE. Wie bereits erwähnt, ist GC-Dong in der Lage, bei allen Echozeiten Leber und Niere korrekt und fehlerfrei zu entfalten. Es fällt außerdem auf, dass GC-Dong und L-Schofield-Rounding die stabilsten Ergebnisse über alle 50 Simulationen aufweisen. In Abbildung 6.9 ist der Mittelwert und die SD des Suszeptibilitäts-Residue in der Niere nach Hintergrundfeld-Entfernung mit V-SHARP (oben) und LBV (unten) zu sehen.

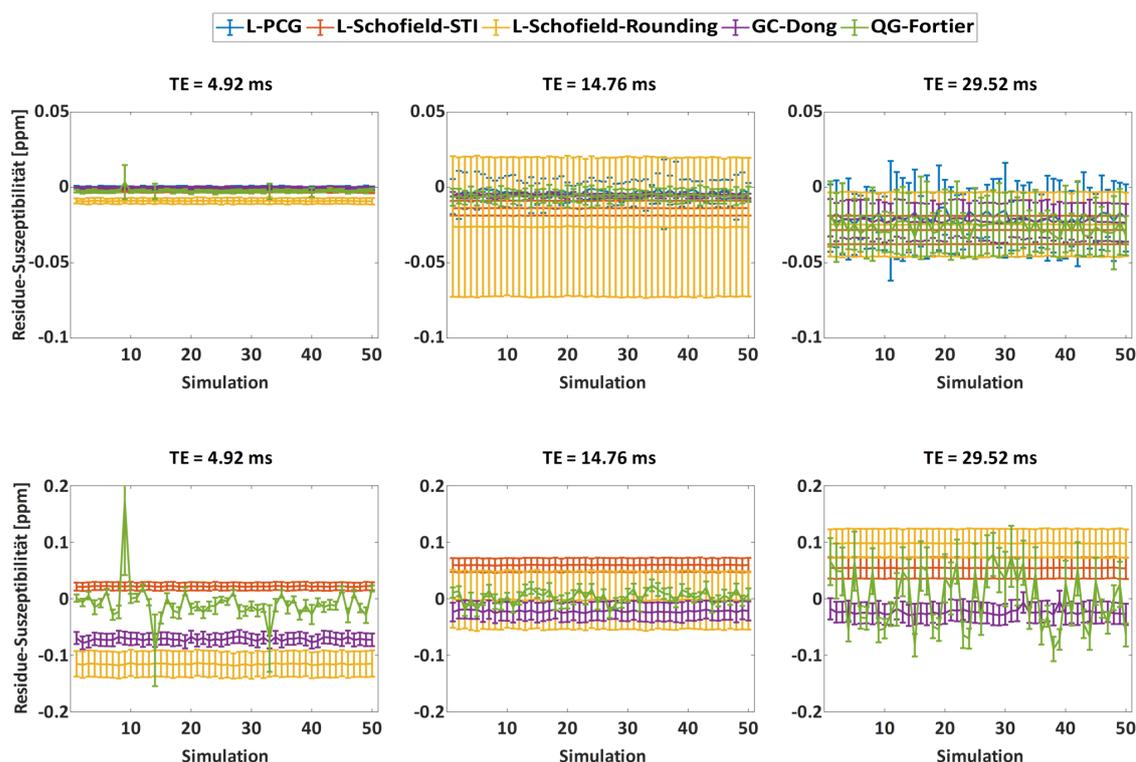


Abbildung 6.9: Abweichung zwischen der V-SHARP (oben) bzw. der LBV-Referenz (unten) und der Suszeptibilität nach Entfalten mit den sechs Algorithmen in der Niere für $TE = 4,92, 14,76$ und $29,52$ ms. GQ-Cusack wird auf Grund seiner insgesamt schlechten Ergebnisse nicht gezeigt. Angelehnt an [1].

Bei V-SHARP zeigt sich, mit Ausnahme von L-Schofield-Rounding, für $TE = 4,92$ ms kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Algorithmen. Erst bei größeren Echozeiten weichen die einzelnen Algorithmen von der ground-truth Suszeptibilität in der Niere ab und die SD steigt stark an. LBV weist einen anderen Verlauf auf. Hier weichen die Algorithmen bereits für kleine Echozeiten von 0 ppm ab, dafür zeigen sich jedoch generell über alle Echozeiten kleinere SD. QG-Fortier zeigt für die LBV-basierte Referenz die kleinste Abweichung von der ground truth für die Echozeiten 4,92 ms und 14,76 ms. Für die größten Echozeiten zeigt GC-Dong für beide Background field removal Techniken die kleinste Abweichung. Wieder ist zu sehen, dass alle Algorithmen in Kombination mit LBV eine größere Abweichung von der ground-truth aufweisen, als mit V-SHARP.

Die Ergebnisse für die Suszeptibilität in der Leber, sowie die Phase und Suszeptibilität der Niere und Leber bei verschiedenen SNRs, können im Anhang gefunden werden (siehe Abbildungen A.1, A.2, A.3 und A.4).

In Tabelle 6.4 sind die originalen Suszeptibilitätswerte, die als Input im Forward Model dienten (echte Referenz), die V-SHARP- und LBV-Referenzen, sowie die Suszep-

tibilitätswerte nach Entfaltung der Phase und Hintergrundfeld-Entfernung für $TE = 4,92$ ms dargestellt. Es fällt auf, dass bereits die V-SHARP- und LBV-Referenzen die Suszeptibilität stark unterschätzen, ohne dass der Einfluss der Phase-Unwrapping Methoden hinzukommt (obere drei Reihen in Tabelle 6.4). Die Ergebnisse von GC-Dong zeigen die geringste Abweichung von den Suszeptibilitätswerten der echten Referenz für alle untersuchten Regionen. Für die Leber und Fett weist GC-Dong ebenfalls die kleinste Abweichung zur V-SHARP- und LBV-Referenz auf. In der Niere liegt L-Schofield-STI näher an der LBV-Referenz als GC-Dong.

Tabelle 6.4: Vergleich der Suszeptibilitätswerte in Leber, Niere und Fett. In der ersten Reihe sind die originalen Suszeptibilitäten, die im Forward Model benutzt wurden, zu sehen. Die zweite und dritte Reihe zeigen die Referenz für V-SHARP und LBV und die restlichen Reihen zeigen Mittelwert und Standardabweichung in den entsprechenden Regionen für $TE = 4,92$ ms für alle sechs Algorithmen.

	Leber (ppm)	Niere (ppm)	Fett (ppm)
Echte Referenz	0,23	0,23	0,85
V-SHARP Referenz	$0,00 \pm 0,01$	$-0,02 \pm 0,01$	$0,25 \pm 0,03$
LBV Referenz	$0,17 \pm 0,00$	$0,06 \pm 0,02$	$0,65 \pm 0,10$
L-PCG V-SHARP	$0,00 \pm 0,00$	$-0,02 \pm 0,00$	$0,24 \pm 0,00$
L-Schofield-STI V-SHARP	$-0,01 \pm 0,00$	$-0,02 \pm 0,00$	$0,21 \pm 0,00$
L-Schofield-Rounding V-SHARP	$-0,04 \pm 0,00$	$-0,01 \pm 0,00$	$0,24 \pm 0,00$
GC-Dong V-SHARP	$0,01 \pm 0,00$	$-0,02 \pm 0,00$	$0,24 \pm 0,00$
QG-Fortier V-SHARP	$0,01 \pm 0,00$	$-0,02 \pm 0,01$	$0,24 \pm 0,01$
QG-Cusack V-SHARP	$-0,07 \pm 0,45$	$-0,02 \pm 0,01$	$0,25 \pm 0,07$
L-PCG LBV	$-4,97 \pm 0,10$	$-5,11 \pm 0,10$	$-3,42 \pm 0,10$
L-Schofield-STI LBV	$-0,07 \pm 0,00$	$0,09 \pm 0,00$	$0,49 \pm 0,00$
L-Schofield-Rounding LBV	$-0,02 \pm 0,00$	$0,41 \pm 0,00$	$0,50 \pm 0,01$
GC-Dong LBV	$0,00 \pm 0,01$	$0,20 \pm 0,00$	$0,57 \pm 0,00$
QG-Fortier LBV	$-0,06 \pm 0,04$	$0,10 \pm 0,17$	$0,55 \pm 0,13$
QG-Cusack LBV	$-0,65 \pm 1,62$	$0,02 \pm 0,41$	$0,48 \pm 0,29$

Wieder zeigt sich eine größere Abweichung der Suszeptibilitätswerte bei Phase-Unwrapping in Kombination mit LBV. Die Werte mit LBV sind jedoch näher an der echten Referenz als bei V-SHARP, welches somit zu einer größeren Unterschätzung der Suszeptibilität führt.

Die Ergebnisse für das in-vivo Phase-Unwrapping sind in Abbildung 6.10 dargestellt. GC-Dong und L-Schofield-STI zeigen eine homogene Phase mit wenig signifikanten Sprüngen. Die anderen vier Algorithmen weisen größere Fehler am Rand des Bildes auf (siehe schwarze Pfeile). Diese sind verstärkt bei QG-Fortier und L-Schofield-Rounding zu erkennen. Letzterer besitzt außerdem einen nicht entfernten

Phasensprung in der Mitte des Abdomens. Die resultierenden Suszeptibilitätskarten mit V-SHARP und LBV weisen Fehler durch diese ungenaue Entfaltung für L-Schofield-Rounding, QG-Cusack und QG-Fortier auf (Abbildung 6.11 und 6.12, schwarze Pfeile). Außerdem zeigen alle Algorithmen Streifenartefakte in der Nähe der Rippen (6.11 und 6.12, weiße Pfeile). Der L-PCG-Algorithmus zeigt erneut eine starke Abweichung in den Suszeptibilitätswerten, wenn er in Kombination mit LBV angewandt wird. Generell erzeugen GC-Dong und L-Schofield-STI beim in-vivo Datensatz die Suszeptibilitätskarten mit den geringsten Artefakten.

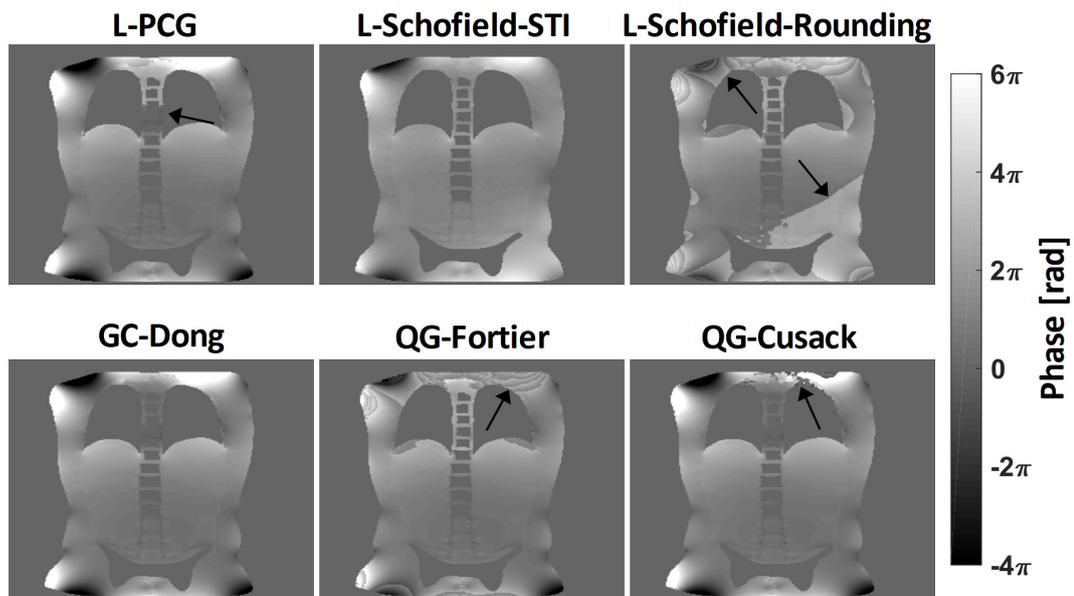


Abbildung 6.10: Vergleich der durch die sechs Unwrapping-Algorithmen entfalteten Phasen für den in-vivo Datensatz bei $TE = 4,92$ ms. Die schwarzen Pfeile markieren fehlerhaft entfaltete Gebiete. Entnommen aus [1].

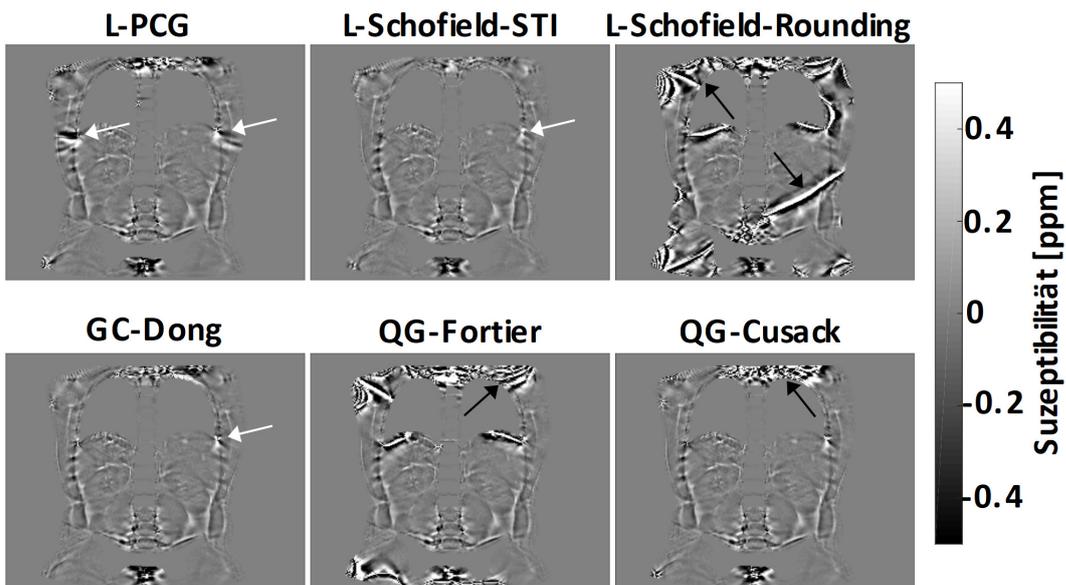


Abbildung 6.11: Suszeptibilitätskarten des *in-vivo* Datensatzes nach Phase-Unwrapping und Hintergrundfeld-Entfernung mit V-SHARP bei $TE = 4,92$ ms. Es sind sowohl Fehler durch ungenaues Phase-Unwrapping (siehe schwarze Pfeile) als auch Streifenartefakte durch die deutlich niedrigere Suszeptibilität der Rippen (siehe weiße Pfeile) zu erkennen. Entnommen aus [1].

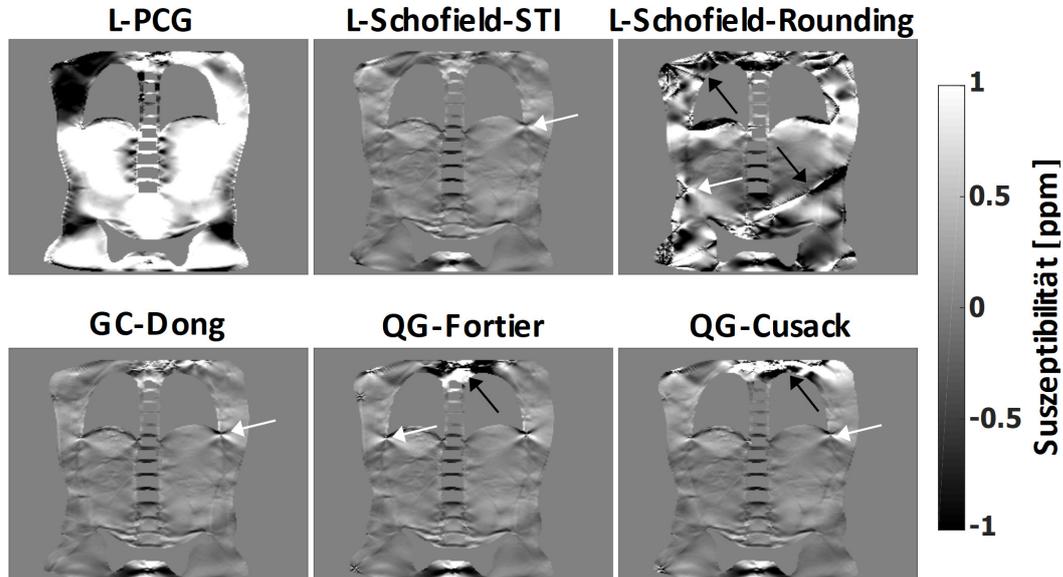


Abbildung 6.12: Suszeptibilitätskarten des *in-vivo* Datensatzes nach Phase-Unwrapping und Hintergrundfeld-Entfernung mit LBV bei $TE = 4,92$ ms. Es sind sowohl Fehler durch ungenaues Phase-Unwrapping (siehe schwarze Pfeile) als auch Streifenartefakte durch die deutlich niedrigere Suszeptibilität der Rippen (siehe weiße Pfeile) zu erkennen. Entnommen aus [1].

6.4 | Diskussion

Unter allen sechs getesteten Unwrapping Algorithmen zeigte GC-Dong die erfolgversprechendsten Ergebnisse, nämlich die geringste Abweichung von der ground-truth und die wenigsten Fehler in-vivo. Dies steht im Einklang mit der Studie von Dong et al., bei der Graph-Cuts Phase-Unwrapping erfolgreich bei QSM in der Leber angewandt wurde [75]. Die Graph-Cuts Methode sollte deshalb für QSM im Abdomen bevorzugt verwendet werden.

Obwohl längere Echozeiten den Kontrast in der Phase erhöhen und somit für QSM präferiert werden, suggerieren die Ergebnisse dieser Studie, dass die langen TEs zur ungenauen Entfaltung der Phase führen. Dieser Effekt tritt besonders in Regionen mit großen Suszeptibilitäts-Sprüngen auf: hier wurde die ground-truth Phase stellenweise um 30π verfehlt.

Fortier und Levesque berichteten in ihrer Studie zu Phase-Unwrapping im Gehirn, dass ein $\text{SNR} > 15$ zu stabilen Ergebnissen führte [7]. Dies ist vereinbar mit den gezeigten Ergebnissen, bei denen ab einem SNR von 20 keine Verbesserung beim Phase-Unwrapping und der Bestimmung der Suszeptibilität festgestellt werden konnte.

Es konnte gezeigt werden, dass der QG-Cusack Algorithmus bei allen simulierten TEs und SNRs nicht in der Lage ist, zuverlässige Ergebnisse zu produzieren. Bei besonders stark gefalteten Bildern (großes TE) oder bei starkem Rauschen (kleines SNR), ist dieser Effekt besonders zu sehen. Bei dem in-vivo Datensatz erzeugt er jedoch eine homogen entfaltete Phase, welche nur kleine Fehler am Rand aufweist (siehe Abbildung 6.10, schwarze Pfeile). Dies liegt an der Implementierung der QG-Cusack Methode in der MEDI-Toolbox. Das Startpixel des Algorithmus wird automatisch in die Mitte des FoVs gelegt [73]. Im Fall der verwendeten Simulation befindet sich dieses Pixel unmittelbar neben einem der Wirbelkörper. Da diese kein Signal besitzen, handelt es sich um eine Region mit niedrigem SNR. Dies führt dazu, dass der Threshold (siehe Kapitel 6.2), ab dem ein Pixel entfaltet wird, bereits zu Beginn sehr hoch gewählt wird und es somit im Verlauf zu einer ungenauen Entfaltung der Phase und vielen Fehlern kommt. Das fehlende Signal in der Nähe des Startpixels könnte ebenfalls eine Erklärung für das steigende RMSE bei größerem SNR sein.

In der Studie stellte sich heraus, dass der L-PCG Algorithmus in Kombination mit LBV als Background field removal sehr große RMSE produziert. L-PCG berechnet, wie in Gleichung 3.15 zu sehen, nur eine angenäherte Phase. Um ein möglichst genaues Ergebnis zu liefern, wird diese approximierete Phase anschließend auf ein Vielfaches von 2π gerundet [51]. Hierbei betrachtet der Algorithmus jede Schicht einzeln, was dazu führt, dass die einzelnen Schichten fälschlicherweise um $2n \cdot \pi$ zueinander verschoben sind. Dieser Fehler scheint sich bei LBV fortzupflanzen, während er bei V-SHARP vernachlässigt wird.

Beide verwendeten Algorithmen zur Hintergrundfeld-Entfernung führen zu unterschätzten Suszeptibilitätswerten in Niere, Leber und Fett. Die Abweichungen zwischen Phase-Unwrapping in Kombination mit LBV und der LBV-Referenz sind für alle Regionen größer als die der Phase-Unwrapping Algorithmen in Kombination mit V-SHARP und der V-SHARP-Referenz. Allerdings liegen die Suszeptibilitätswerte bei Verwendung von LBV näher an der echten Referenz. Diese Ergebnisse sind konsistent mit Fortier et al. [7]. Für alle durchgeführten Simulationen, zeigte GC-Dong die besten Ergebnisse. Er lieferte in Kombination mit LBV die kleinste Abweichung zur echten Referenz und konnte mit V-SHARP die kleinste Differenz zur V-SHARP-Referenz aufweisen.

Die Algorithmen GC-Dong, L-Schofield-STI und L-PCG zeigen für den in-vivo Datensatz sehr homogen entfaltete Phasen ohne größere Phasewraps. Dies sollte jedoch nicht zwingend ein Indikator für ein gutes Ergebnis sein, da Sprünge in der Suszeptibilität ebenfalls zu Sprüngen in der Phase führen sollten. Aus diesem Grund sind die entstehenden Suszeptibilitätskarten besser geeignet, um die Leistung der Algorithmen zu bewerten, als die entfalteten Phasenbilder. Hier zeigte sich, dass L-PCG erneut Probleme bei Kombination mit LBV aufweist. L-Schofield-STI führt zu einer Dämpfung der Phase und unterschätzt somit die Suszeptibilität mehr als GC-Dong [94, 95]. Somit erzeugt GC-Dong nicht nur in der Simulation die genauesten Phasenbilder, sondern scheint auch in-vivo die beste Option zu sein. Er sollte deshalb bevorzugt für QSM in der Niere bzw. dem ganzen Abdomen verwendet werden.

Obwohl GC-Dong die besten Ergebnisse liefert, liegt das RMSE über das gesamte Abdomen bei dieser Methode bei 0,10 bis 0,18 ppm für V-SHARP und 0,32 bis 0,40 ppm bei LBV ($TE = 4,92 - 29,52$ ms). Die Größe RMSE wichtet jedoch große Abweichungen (z.B. im Bereich der Lunge) stärker, was zu dem insgesamt hohen RMSE-Werten führt. In der Niere zeigt GC-Dong in Kombination mit LBV wesentlich kleinere Abweichungen zu den originalen Suszeptibilitätswerten (*echte Referenz*) (0,03 ppm bei $TE = 4,92$ ms). Im Vergleich zu den pathologischen Veränderungen im Gehirn, welche oftmals im Bereich von *parts per billion*, kurz: *ppb* liegen, sind diese Fehler jedoch immer noch relativ groß und es wäre nicht möglich pathologische Prozesse eindeutig zu bestimmen [26]. Eine Studie in der menschlichen Leber berichtet jedoch von Unterschieden zwischen gesunden Kontrollen und Patienten mit schwerer Eisenspeicherkrankheit von bis zu 3 ppm [30]. Solche Pathologien könnten ohne Probleme mit Hilfe von GC-Dong untersucht werden. Bei QSM Untersuchungen im Abdomen muss demnach sichergestellt werden, dass der zu erwartende Unterschied zwischen gesunden Probanden und Patienten größer ist als der Fehler der Methode selbst.

Frühere Studien zeigen, dass QSM von größeren Echozeiten profitiert, da sich der Phasenkontrast bei diesen erhöht [96]. Die vorliegende Arbeit zeigt allerdings, dass die längeren Echozeiten zu stark erhöhten RMSE von über 2π im gesamten Abdomen führen, was wiederum in einer fehlerhaften Suszeptibilität in der Niere und der

Leber resultiert. Deshalb sollten Echozeiten von über 15 ms für single-echo QSM im Abdomen vermieden werden. Um diese Limitation zu umgehen, können multi-echo GRE-Sequenzen verwendet und die entstehenden Phasenbilder gefittet werden. So entsteht ein neues Phasenbild, welches Phasensprünge auf Grundlage des Abstandes zwischen den Echozeiten besitzt und nicht auf Grundlage der einzelnen Echos selbst [97, 98]. Hierbei sollte darauf geachtet werden, den Echoabstand ΔTE möglichst klein zu wählen, damit eine geringe Anzahl an Sprüngen in der gefitteten Phase auftritt.

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf, welche im Folgenden diskutiert werden sollen. Erstens wurde nur eine Auswahl an Spatial-Phase-Unwrapping-Algorithmen getestet. Die meisten davon (L-Schofield-STI, QG-Cusack, QG-Fortier und GC-Dong) werden bereits regelmäßig für QSM im Gehirn verwendet. L-PCG und L-Schofield-Rounding sind jedoch zuvor noch nie bei der Suszeptibilitätskartierung eingesetzt worden. In zukünftigen Studien könnte eine Kombination aus Temporal- und Spatial-Unwrapping bei Multi-Echo-Datensätzen untersucht werden [99]. Hierdurch würde sowohl eine größere Auswahl an Algorithmen getestet, als auch die bereits oben beschriebene Limitation durch Single-Echo-QSM umgehen. Außerdem ist die Entwicklung der Post-Processing-Algorithmen ein fortlaufender Prozess und es entstehen stetig neue Variationen. Deshalb ist es nötig, diese neu entwickelten Methoden stetig auf ihre Performance im Abdomen zu testen. Ein Beispiel hierfür ist der von Karsa et al. entwickelte Regiongrowing-Algorithmus SEGUE. Dieser ist in der Lage, sehr genaue Ergebnisse im menschlichen Kopf, Nacken und Becken zu erzielen und könnte ebenfalls im Abdomen Anwendung finden [100].

Zweitens war das verwendete, simulierte Abdomen-Phantom stark vereinfacht und enthielt unter anderem keinen Gastrointestinaltrakt. Die dort vorhandene zusätzliche Luft wäre eine weitere Herausforderung für sämtliche Algorithmen.

Drittens wurde eine Auflösung von $2,3 \times 2,3 \times 4 \text{ mm}^3$ verwendet. Es ist bereits bekannt, dass diese schlechte Auflösung zu einer unterschätzten Suszeptibilität und einer kontrastarmen Suszeptibilitätskarte führt [100]. Allerdings ist es für in-vivo Aufnahmen im Abdomen nötig, dass die untersuchten Personen den Atem anhalten, um eine Bewegung der Organe zu verringern. Hierdurch ist die Messzeit stark eingeschränkt und die relativ großen Auflösungen eine Notwendigkeit.

Viertens wurde die chemische Verschiebung von Fett und Wasser in der derzeitigen Simulation nicht berücksichtigt. Dies ist gerade im Abdomen, in welchem viel Fett vorliegt, ein wichtiger Faktor für QSM und der Einfluss der chemischen Verschiebung sollte deshalb, vor dem Lösen des inversen Problems, entfernt werden. Dies kann zum Beispiel mit Wasser-Fett-Separations-Methoden gelingen [75, 101, 102]. Außerdem kann die Wirkung der chemischen Verschiebung, durch geschickte Wahl der Sequenzparameter, reduziert werden. So sorgt z.B. eine Erhöhung der Bandbreite des Receivers oder eine Verkleinerung des FoVs für einen geringeren Einfluss der chemischen Verschiebung. Alternativ kann auch eine Technik zur Fettunterdrückung

Anwendung finden [103].

Alle genannten Limitationen sollten in zukünftigen Studien beachtet und weiter untersucht werden.

6.5 | Zusammenfassung und Ausblick

Ziel der vorliegenden Studie war es, eine Kombination aus Phase-Unwrapping und Hintergrundfeld-Entfernung zu finden, welche möglichst fehlerfreie Suszeptibilitätskarten des Abdomens erzeugen. Hierzu wurde zunächst ein menschliches Abdomen bei verschiedenen Echozeiten und SNRs simuliert. Die so entstandenen Phasenbilder wurden mit Hilfe von sechs unterschiedlichen Unwrapping-Algorithmen entfaltet und mit zwei Background field removal Techniken bearbeitet. Die entfalteten Phasenbilder und berechneten Suszeptibilitätskarten wurden dann miteinander verglichen. Außerdem wurde ein in-vivo Datensatz aufgenommen und ebenfalls mit den Algorithmen ausgewertet und betrachtet. Es konnte gezeigt werden, dass, im Vergleich zum Gehirn, Phase-Unwrapping und QSM im Abdomen vor zusätzliche Herausforderungen gestellt werden. Sowohl die großen Sprünge in der Suszeptibilität zwischen Luft und Gewebe, als auch das, an vielen Stellen vorkommende, geringe SNR sorgen für ungenaue Ergebnisse. Derzeit scheint die Graph-Cuts Methode von Dong et al. die erfolgversprechendste Option für QSM im Abdomen zu sein, da es die robustesten Ergebnisse sowohl in der Simulation, als auch in-vivo, geliefert hat. Außerdem sollten Echozeiten über 15 ms für single-Echo-QSM vermieden werden, da durch die steigende Zahl der Phasewraps die Fehleranfälligkeit der Algorithmen extrem ansteigt. Ebenfalls sollte LBV als Methode zur Hintergrundfeld-Entfernung verwendet werden, da es zu kleineren Abweichungen mit der ursprünglichen Suszeptibilität führt als V-SHARP. Kombiniert mit Graph-Cuts zeigte sich für LBV außerdem die größte Übereinstimmung der Suszeptibilitätswerte zu den Input-Werten der Simulation.

Diese Studie liefert die Grundlagen für weitere Simulationsstudien und erste in-vivo Studien im menschlichen Abdomen. Um noch genauere Ergebnisse zu erzielen, sollte die Simulation realitätsnaher gestaltet werden. Zum einen kann der Intestinaltrakt und die dort vorhandene Luft ergänzt werden. Außerdem ist es interessant zu untersuchen, ob sich die Ergebnisse, bei einer Integration der chemischen Verschiebung zwischen Fett und Wasser in das Modell, verändern. Des Weiteren sollten erste in-vivo Studien durchgeführt werden, um zu untersuchen, ob die Ergebnisse mit den genannten Methoden auch im echten menschlichen Abdomen reproduzierbar und angebracht erscheinen. Ebenfalls ist es sinnvoll, erste Untersuchungen an Patienten durchzuführen, um den diagnostischen Wert von QSM im Abdomen, speziell der Nieren zu untersuchen. Hier bietet sich unter anderem die fibrotische Niere an, welche durch die Erkrankung, im Tier-Modell, eine niedrigere Suszeptibilität aufweist

[31]. Dies könnte mit der Ablagerung von Kollagen zu tun haben, welches stark diamagnetisch ist [45].

Zusammenfassend zeigt die Studie erstmals, dass der Erfolg von QSM im Abdomen und speziell in der Niere stark von der Wahl der Post-Processing Algorithmen abhängt. Anders als bei QSM im Gehirn, wo zahlreiche verschiedene Methoden verwendet werden können, konnte gezeigt werden, dass nur der Graph-Cuts Algorithmus in Kombination mit LBV zu exakten Ergebnissen führt. Somit konnte ein Leitfaden für das QSM-Post-Processing in den Nieren erstellt werden, der im folgenden Teil dieser Dissertation verwendet wird, um erstmals erfolgreich in-vivo QSM Daten der Niere aufzunehmen.

Machbarkeitsstudie zur **in-vivo** QSM in der menschlichen Niere

7.1 | Einleitung

Die zweite Studie dieser Dissertation baut auf den gezeigten Ergebnissen der ersten Veröffentlichung auf. Das Ziel war es, die Machbarkeit von QSM in der menschlichen Niere zu untersuchen. Frühere Studien konnten bereits zeigen, dass diverse MRT Biomarker gut geeignet sind, um pathologische Prozesse bei *chronischem Nierenversagen (CKD)* zu charakterisieren [104–106]. Oftmals wird hierzu die *Diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI)* verwendet. Eines der häufigsten Merkmale bei der CKD ist die *Nierenfibrose*, also die krankhafte Vermehrung von Bindegewebe in der Niere. Diese führt zu einem Funktionsverlust und ist damit ein wichtiger Indikator für den Gesamtzustand der Niere. Bisher ist es nur mit Hilfe einer *Nierenbiopsie* möglich, den Schweregrad der Fibrose zu bestimmen. Hierbei handelt es sich um einen invasiven Eingriff, bei dem mit einer Nadel eine Punktion durchgeführt und Nierengewebe entnommen wird [107]. Zum Einen kann es bei der Untersuchung zu Komplikationen wie Nachblutungen oder Verletzungen anliegender Organe kommen [108], zum Anderen wird das Gewebe nur lokal entnommen, was die Untersuchung nicht exakt wiederholbar und abhängig vom Entnahmeort der Probe macht [109, 110]. Eine nicht-invasive Methode, um den Schweregrad der Fibrose zu beurteilen, ist deshalb sehr wünschenswert.

In früheren Tier-Modell-Studien konnte bereits gezeigt werden, dass QSM in der Lage ist, Nierenstrukturen aufzulösen und krankhafte Veränderungen zu diagnostizieren [31, 111, 112]. Xie et al. [31] ist es sogar gelungen, Entzündungen und Fibrose in Mäusenieren korrekt zu diagnostizieren. Im Menschen ist dies bisher jedoch noch nicht gelungen.

Wie bereits in der letzten Studie gezeigt worden ist, gibt es bei QSM im Abdomen einige technische Herausforderungen, welche beachtet werden müssen. Die Genauigkeit der Suszeptibilitätskarte hängt stark von den verwendeten Algorithmen für Phasenunwrapping und Hintergrundfeld-Entfernung ab. Dies liegt unter anderem an den großen Sprüngen in der Suszeptibilität zwischen Luft und Gewebe. Gerade im Bereich des Abdomens gibt es in der Lunge und dem Gastrointestinaltrakt Areale, die Luft enthalten. Diese führen zu Streifenartefakten und fehlerhaften Suszepti-

bilitätskarten [113]. Des Weiteren beeinträchtigt das abdominale Fett die korrekte Bestimmung der Magnetfeldverzerrung $\Delta B(\vec{r})$ [30, 75]. Der Einfluss der chemischen Verschiebung muss deshalb so gering wie möglich gehalten werden. Außerdem bewegen sich die oberen abdominalen Organe bei der Atmung. Dies führt zu einem limitierten Auflösungsvermögen und zu unterschätzten Suszeptibilitätswerten [30]. Um die Machbarkeit von in-vivo QSM in der menschlichen Niere zu untersuchen, wurden mehrere Probanden und ein Patient mit einem zuvor, mittels einer Pilot-Studie, optimierten MRT-Akquisitions-Protokoll untersucht. Anschließend wurden die Daten mit Hilfe einer, auf QSM in den Nieren spezialisierten, Post-Processing-Pipeline ausgewertet und entsprechende Suszeptibilitätskarten der Niere erstellt. Für die Optimierung der Post-Processing-Pipeline wurden die zuvor gewonnenen Ergebnisse dieser Dissertation verwendet.

Falls nicht anders gekennzeichnet, sind alle gezeigten Ergebnisse in [2] publiziert und beschrieben.

7.2 | Material & Methoden

Alle im Nachfolgenden verwendeten Berechnungen sind mit Hilfe von MATLAB (R2018a, The MathWorks, Inc., Natick, MA) durchgeführt worden.

Studienteilnehmer

Die Durchführung dieser Studie wurde vom lokalen Ethik-Komitee bewilligt, alle Teilnehmer sind über das Studienvorhaben und den Datenschutz aufgeklärt worden und haben eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben.

Insgesamt wurden 19 gesunde Probanden im Alter von 18 bis 62 Jahren (Mittelwert: $28,6 \pm 13,1$ Jahre) untersucht. Keiner der Teilnehmer hatte in der Vergangenheit eine Erkrankung der Niere oder andere systemische Krankheiten, welche die Niere beeinflussen. Fünf der neunzehn Probanden wurden ein zweites Mal untersucht, um eine Aussage über die Reproduzierbarkeit der Methode zu treffen. Hierzu wurde nach der ersten Messung eine 10-minütige Pause eingelegt, bei der die Probanden sich frei bewegen durften. Anschließend wurden sie erneut im MRT platziert und die selbe Untersuchung nochmals durchgeführt.

Des Weiteren wurde ein Patient (männlich, 78 Jahre alt) mit schwerer Nierenfibrose untersucht. Er wies einen langen Verlauf von Niereninsuffizienz auf (CKD Stadium V, $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$), besaß bereits seit 20 Jahren eine Transplantat-Niere und war seit 5 Jahren dialysepflichtig.

Einige MRT-Biomarker können vom Ernährungsstatus der untersuchten Person abhängen. Derzeit ist jedoch unklar, welche Biomarker überhaupt beeinflusst werden und welches die geeignetste Methode ist, um dies zu verhindern [104]. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie darauf verzichtet, spezielle Vorkehrungen

zu treffen. Die Patienten und Probanden mussten keine spezielle Diät einhalten, was die Untersuchung für diese angenehmer gestaltete.

Datenakquise

Alle Datensätze wurden mit Hilfe eines 3T MRTs (Magnetom Prisma, Siemens Healthineers AG, Erlangen, Deutschland) aufgenommen. Hierzu wurde eine 30-Kanal-Körperspule (Body 30, A 3T Tim Coil) in Kombination mit einer 32-Kanal-Rückenspule (Spine 32, A 3T Tim Coil) verwendet.

Zunächst wurden anatomische Aufnahmen in allen drei Bildaxen (axial, coronal und sagittal) aufgenommen. Hierfür ist eine *Half-Fourier acquisition single-shot turbo spin echo (HASTE)* Sequenz verwendet worden (Voxelsize = $1,18 \times 1,18 \times 4$ mm³, Anzahl der Schichten = 40, TR = 1400 ms, TE = 96 ms). In den so entstandenen Aufnahmen konnte das Messfeld für die nachfolgende QSM-Sequenz platziert werden. Hierbei wurden die beiden Nieren möglichst zentral positioniert. Abbildung 7.1 zeigt beispielhaft das Messfeld der QSM-Messung in einer HASTE-Aufnahme.

Die QSM-Daten wurden mit Hilfe einer *3D-Multi-Echo-Gradientenecho-Sequenz* mit angehaltenem Atem aufgenommen (Voxelsize = $1,64 \times 1,64 \times 3$ mm³, Flipwinkel = 15°, $TE_1/\Delta TE/TR = 3,1/3,7/17$ ms, Anzahl der Echos = 4, Anzahl der Schichten = 26, Bandbreite = $1775 \frac{\text{Hz}}{\text{pixel}}$, generalized autocalibrating partially parallel acquisitions factor (GRAPPA) = 2, Slice und Phase Fourier encoding = $\frac{6}{8}$, Messzeit = 33 s). Bei der Auswahl der Mess-Parameter wurde darauf geachtet, eine Balance zwischen guter Bildqualität und möglichst kurzer Messzeit zu erreichen. Die hohe Bandbreite wurde gewählt, um den Einfluss der chemischen Verschiebung von Fett (450 Hz bei 3T) zu minimieren. Außerdem ermöglicht sie eine möglichst kleine erste Echozeit. Da eine hohe Bandbreite jedoch zu einer Reduktion der Bildqualität bzw. des SNRs führt [114], wurde auf eine weitere Erhöhung verzichtet.

Während der Messung wurde mittels der im MRT-Raum integrierten Patienten-Kamera sichergestellt, dass der Atem über die gesamte Messzeit von 33 Sekunden angehalten wurde. War dies nicht der Fall, wurde die Messung wiederholt. Zusätzlich wurde die Qualität der entstandenen Aufnahmen durch zwei erfahrene Radiologen unmittelbar nach der Messung begutachtet. Bei signifikanten Artefakten, durch z.B. Bewegung des Patienten, wurde die Messung ebenfalls einmalig wiederholt und bei erneutem Auftreten der Artefakte wurden die Daten für die weitere Verarbeitung verworfen.

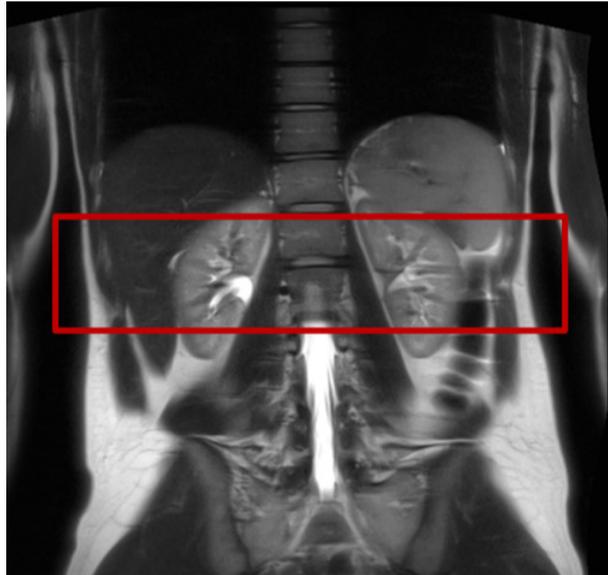


Abbildung 7.1: Beispielhafte Darstellung der Platzierung für das FoV bei der QSM-Akquise (rotes Rechteck). Das FoV wurde zentral in die Nieren gelegt, um vergleichbare Bilder herzustellen. Entnommen aus [2].

QSM-Auswertung

Da im Abdomen ein großer Anteil des Gewebes aus Fett besteht, ist es im Gegensatz zum Gehirn nötig, die chemische Verschiebung zwischen Wasser und Fett bei der QSM-Berechnung zu berücksichtigen. Dies wird durch den sogenannten *Simultaneous phase unwrapping and removal of chemical shift (SPURS)* [75] Algorithmus realisiert. Dieser wird im Folgenden erläutert und anschließend die gesamte Post-Processing-Pipeline vorgestellt.

Simultaneous phase unwrapping and removal of chemical shift (SPURS)

Damit der Einfluss des Fetts in die Berechnung der Magnetfeldverzerrung einbezogen werden kann, muss das in Gleichung 3.34 beschriebene Minimierungsproblem gelöst werden [75, 76]. Hierzu werden in der Regel *Gradient Descent* Methoden verwendet, wie zum Beispiel das *T_2^* -Iterative Decomposition of water and fat with Echo Asymmetry and Least-squares estimation (T_2^* -IDEAL)* [76]. Diese Methode hängt jedoch stark von den Start- bzw. Initialwerten ab und findet deshalb oftmals nur lokale Minima, aber keine globale Lösung [115]. Außerdem sind die Algorithmen zum Lösen dieses Minimierungsproblems oftmals sehr rechenintensiv und benötigen daher viel Zeit.

SPURS verwendet deshalb einen etwas anderen Ansatz. Zunächst wird aus dem komplexwertigen Signal eine Frequenzkarte \tilde{f} berechnet und mit Hilfe eines Graph-Cuts Algorithmus entfaltet. Das so entstandene Phasenbild wird dann als Startpunkt für

den T_2^* -IDEAL Algorithmus verwendet, um Wasser- und Fett-Karten zu erzeugen, sowie den Einfluss der chemischen Verschiebung zu entfernen.

Die Berechnung der Frequenzkarte \tilde{f} aus dem komplexen Signal erfolgt über einen Fit:

$$\tilde{f} = \operatorname{argmin}_f \sum_{n=0}^N \left\| s(\text{TE}_n) - a_n e^{-i2\pi f \text{TE}_n} \right\|_2^2. \quad (7.1)$$

$s(\text{TE}_n)$ bezeichnet hierbei das komplexe Signal bei verschiedenen Echozeiten, a_n die Magnitude des Signals und f die Frequenz des verwendeten Fit-Modells. Das Modell verwendet für den Fit die Annahme, dass das Signal nur aus einer Spezies besteht und somit nur eine Frequenz aufweist. Wird eine solche Methode auf einen Datensatz mit mehreren Spezies angewendet, ist die gefittete Frequenz sehr nah an der Frequenz der dominierenden Spezies [116]. Im konkreten Fall des Abdomens bedeutet dies, dass die gefittete Phase in einem Pixel p (\tilde{f}_p) entweder der Verzerrung durch die zugrundeliegende Suszeptibilität f_s entspricht (Wasser ist die dominante Spezies), oder die chemische Verschiebung mit einbezogen werden muss $f_s + f_F$ (Fett ist die dominante Spezies). Die so entstehende gefittete Phase besitzt nun nicht nur Sprünge durch die Phasewraps, sondern auch durch die chemische Verschiebung von Fett und Wasser. Um diese ungewollten Sprünge in der Phase zu entfernen, muss folgendes Optimierungsproblem gelöst werden [75]:

$$k, m = \operatorname{argmin}_{k, m} \left\| \nabla \left(\tilde{f} + \frac{k}{\Delta \text{TE}} - m f_F \right) \right\|_2^2. \quad (7.2)$$

Der Term $\frac{k}{\Delta \text{TE}}$ korrigiert hierbei Sprünge durch Phasewraps. Bei $k \in \{0, 1, \dots\}$ handelt es sich um die bereits zuvor beschriebene Wrapzahl. Der Term $m f_F$ beseitigt die Sprünge durch die chemische Verschiebung ($m \in \{0, 1\}$).

Um das Optimierungsproblem in Gleichung 7.2 zu lösen, verwendet SPURS einen ähnlichen Jump-move Graph-Cuts-Algorithmus, wie bereits in 6.2 beschrieben. Allerdings verändert diese Methode die Zahlen k und m zunächst um 2, statt um 1. Dies wird als *2-jump* bezeichnet. Erst wenn diese Schrittgröße keine Verbesserung mehr erzielt, wird sie auf 1 reduziert (*1-jump*). Hierdurch wird der Optimierungsvorgang beschleunigt.

Die entfaltete Phase ohne chemische Verschiebung ergibt sich dann zu [75]:

$$f_s = \tilde{f} + \frac{k}{\Delta \text{TE}} - m f_F - \psi(\text{TE}_n, \rho_W, \rho_F). \quad (7.3)$$

$\psi(\text{TE}_n, \rho_W, \rho_F)$ bezeichnet hierbei den Fehler des Modells durch die Annahme, dass nur eine Spezies vorliegt. Dieser Fehler wird geringer, je größer die Abstände zwischen zwei Echos sind und je mehr Echos erzeugt worden sind. Zusätzlich ist der Fehler 0, wenn das Pixel nur aus Fett oder Wasser besteht.

Diese, mit einem Fehler behaftete Phase, wird nun als Startwert für den T_2^* -IDEAL-Algorithmus verwendet, was den Fehler durch das 1-Peak-Modell entfernt.

Die so korrigierte und entfaltete Phase kann daraufhin in die normale QSM-Pipeline eingebaut werden (Hintergrundfeld-Entfernung und Lösen des inversen Problems).

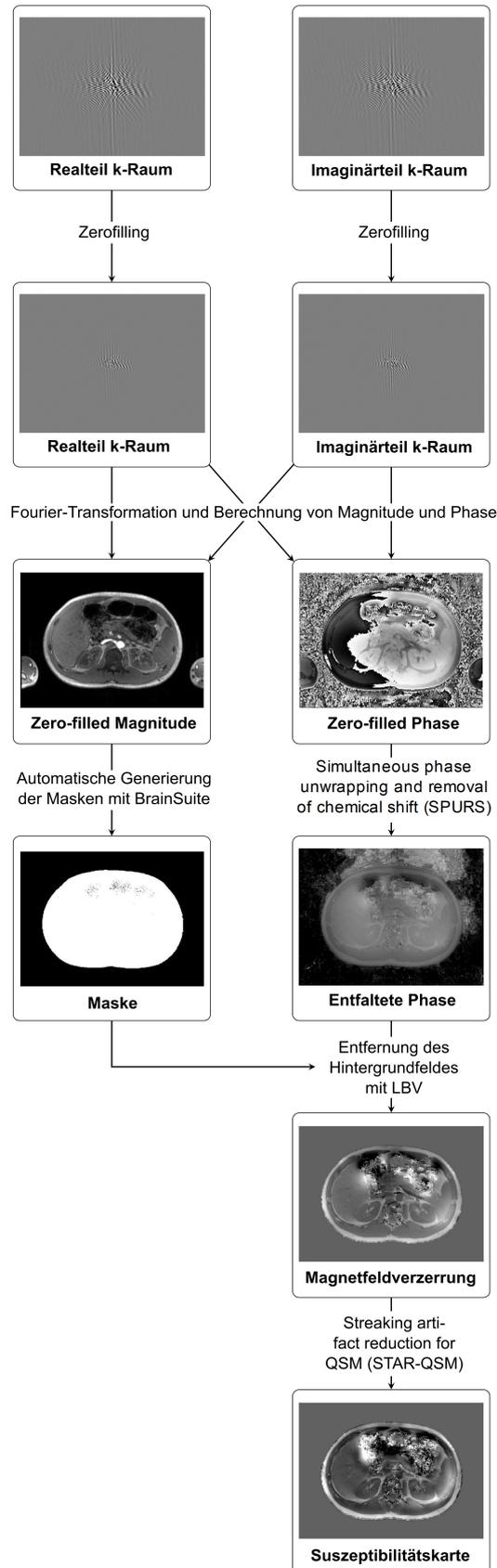


Abbildung 7.2: Flussdiagramm, welches die einzelnen Schritte des Post-Processings aufzeigt. Angelehnt an [2].

Post-Processing-Pipeline für QSM

Alle im Folgenden erklärten Schritte sind im Flussdiagramm in Abbildung 7.2 dargestellt. Die mit der Voxelgröße von $1,64 \times 1,64 \times 3 \text{ mm}^3$ aufgenommen Bilddaten wurden zunächst auf eine Größe von $0,8 \times 0,8 \times 2,25 \text{ mm}^3$ interpoliert. Hierzu wurde ein sogenanntes *Zerofilling* verwendet, welches außen im k-Raum Nullen einfügt, um so die Matrixgröße künstlich zu erhöhen. Dies führt wiederum zu einer artifiziell verringerten Voxelgröße [33]. Beim Zerofilling handelt es sich um eine oft verwendete Technik, welche bei QSM eingesetzt werden kann, ohne die Berechnung der Suszeptibilität negativ zu beeinflussen. Es konnte gezeigt werden, dass die Genauigkeit von QSM steigt, wenn das Zerofilling vor der Berechnung der Suszeptibilitätskarten stattfindet [117]. Anschließend wurden aus dem komplexwertigen Datensatz, durch Fouriertransformation, die Magnituden- und die Phasenbilder berechnet. Die Phase wurde dann mit Hilfe des oben erklärten SPURS-Algorithmus entfaltet und der Einfluss der chemischen Verschiebung der Lipidresonanzen entfernt.

Aus den entstandenen Magnitudenbildern wurde eine Maske berechnet, welche das gesamte Abdomen beinhaltet und die umgebene Luft herausschneidet. Hierzu wurde eine Software namens BrainSuite (Version 18a, University of California) verwendet. Sie beinhaltet das Tool *Brain Surface Extractor (BSE)*, welches eigentlich dazu entwickelt worden ist, bei anatomischen Abbildungen des Gehirns, den Schädelknochen zu entfernen. Hierbei benutzt BSE den *Marr-Hildreth-Operator*, um Kanten in der Abbildung zu detektieren und so verschiedene Gewebetypen voneinander zu unterscheiden und zu trennen [118]. Damit eine genauere Kantendetektion gewährleistet ist, verwendet BSE außerdem einen *Anisotropic Diffusion Filter*. Dieser Filter sorgt dafür, dass Gebiete mit geringem Kontrast geglättet werden, während Gebiete mit hohem Kontrast erhalten bleiben [119]. BSE verwendet insgesamt drei Parameter, um das Organ-Gewebe optimal von Knochen und Luft zu trennen. Hierzu gehören zunächst die *Diffusionskonstante D*, welche die Stärke der zu behaltenden Kanten beim Anisotropic Diffusion Filter angibt und die *Anzahl der Wiederholungen des Filters N*. Außerdem gibt es eine *Kanten-Konstante K* beim Marr-Hildreth-Operator, welche festlegt, wie dick eine Kante sein muss, um als solche erkannt zu werden.

Da sich das Abdomen deutlich von der umgebenden Luft unterscheidet, kann BSE ebenfalls verwendet werden, um die gewünschte Maske des Abdomens zu erzeugen. Während BSE beim Gehirn in der Lage ist, die Parameter D, N und K automatisch zu bestimmen, ist dies im Fall des Abdomens nicht möglich. Deshalb wurden diese Parameter zunächst an einem Datensatz von Hand optimiert ($D = 26$, $N = 3$, $K = 0,55$). Anschließend konnten diese Parameter verwendet werden, um alle weiteren Masken automatisch zu generieren. Eine visuelle Kontrolle wurde durchgeführt, damit sichergestellt werden konnte, dass in allen Masken das Abdomen korrekt ausgeschnitten wurde.

Die erzeugte Maske und die entfaltete Phase wurden dann als Input für den LBV-Algorithmus verwendet, um so das Hintergrundfeld zu entfernen. Hierbei wurde,

wie in der vorherigen Studie, ein Stopp-Kriterium der Finiten-Differenzen-Methode des LBV-Algorithmus von $5 \cdot 10^{-3}$ gewählt (siehe Kapitel 3.4). Zur Berechnung der finalen Suszeptibilitätskarten wurde STAR-QSM verwendet. Auch hier wurden die Parameter von Studie 1 verwendet (Regularisierungsparameter $\lambda = 5 \cdot 10^{-4}$).

Damit einzelne Regionen der Suszeptibilitätskarte untersucht werden können, wurden mit Hilfe der Software ITK-SNAP (Version 3.8, itksnap.org, [84]) manuell verschiedene ROIs erzeugt. Sie enthielten den paravertebralen Muskel (Durchmesser: 12 Pixel), die Leber (Durchmesser: 20 Pixel), die gesamte Niere, die Nierenrinde und das Nierenmark in jeweils drei aufeinanderfolgenden Schichten. Bei der Niere wurde jeweils die linke und rechte Seite separat eingezeichnet. Die Anzahl der Pixel für jede Region sind in Tabelle 7.1 dargestellt und Abbildung 7.3 zeigt beispielhaft die verwendeten ROIs. Alle ROIs wurden von einem erfahrenen Radiologen eingezeichnet. Anschließend wurde der Mittelwert und die Standardabweichung für alle eingezeichneten Regionen berechnet. Wie auch in früheren Studien, diente hierbei das paravertebrale Muskelgewebe als QSM Referenz [29].

Da die Entfernung der umgebenden Luft einen wichtigen Schritt bei QSM darstellt, wurde außerdem der Einfluss der erzeugten Masken auf die Suszeptibilitätskarte untersucht. Hierzu wurden bei einem gesunden Probanden manuell vier verschiedene Masken erzeugt, welche keine Luft, wenig Luft, viel Luft oder die gesamte Luft außerhalb des Abdomens beinhalteten. Anschließend wurden diese Masken in der Post-Processing Pipeline verwendet und die Suszeptibilitäts-Werte der rechten Niere miteinander verglichen.

Tabelle 7.1: Anzahl der mit ITK-SNAP eingezeichneten Pixel für jede Gewebe-Region. Für alle ROIs wurden drei aufeinanderfolgende Schichten verwendet.

Region	Wertebereich der ROI-Größe in Pixel
Paravertebraler Muskel	336
Leber	900
Gesamte Niere links	3103 – 9263
Gesamte Niere rechts	2674 – 6989
Nierenrinde links	825 – 1833
Nierenrinde rechts	686 – 1655
Nierenmark links	497 – 1393
Nierenmark rechts	457 – 1802

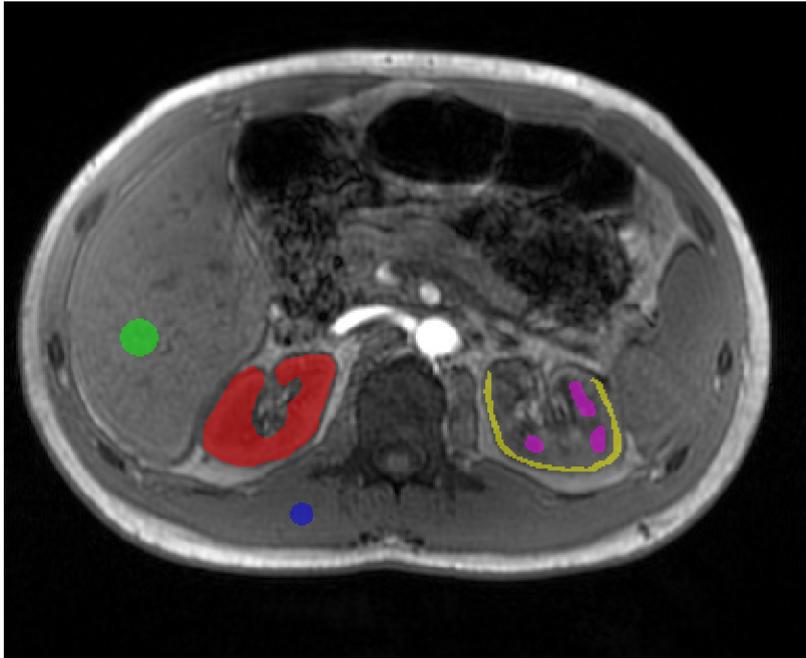


Abbildung 7.3: Beispielhafte Darstellung der eingezeichneten ROIs (Leber: grün, ganze Niere: rot, Nierenrinde: gelb, Nierenmark: lila, paravertebraler Muskel: blau). Angelehnt an [2].

Statistische Auswertung

Die entstandenen Suszeptibilitäts-Werte der linken und rechten Niere, sowie der Rinde und des Marks wurden für die gesunde Kontrollgruppe über alle Probanden gemittelt und mit dem Mittelwert und der SD der rechten Niere des Patienten mit Nierenfibrose verglichen. Ebenfalls wurde die Suszeptibilität in der Leber über die Probanden der Kontrollgruppe gemittelt und mit der Leber des Patienten verglichen. Außerdem wurden *Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests* [120] durchgeführt, um zu untersuchen, ob sich die Ergebnisse der linken und rechten Niere, sowie die Ergebnisse in der Nierenrinde, dem -mark und der ganzen Niere signifikant unterscheiden. Zur Untersuchung der Reproduzierbarkeit in Niere und der Leber wurde ein *Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test* [120] eingesetzt. Zusätzlich wurde eine *Pearson-Korrelation* [121, 122] zwischen Nieren- und Leber-Suszeptibilität für die gesunde Kontrollgruppe berechnet, um einen möglichen linearen Zusammenhang der beiden Organe zu überprüfen.

7.3 | Ergebnisse

Der nachfolgende Abschnitt widmet sich den Ergebnissen der Studie. Zunächst werden die Suszeptibilitätskarten und -werte der gesunden Probanden gezeigt. Anschließend folgt ein Vergleich mit dem untersuchten Patienten und zum Schluss werden

die Ergebnisse bei Verwendung von unterschiedlichen Masken, sowie die Reproduzierbarkeit dargestellt.

Zwei der neunzehn gesunden Probanden wurden auf Grund von Bild-Artefakten in der Nähe der Lunge, welche sich auf das umliegende Gewebe ausgewirkt haben, von der Studie ausgeschlossen (siehe Suszeptibilitätskarte in Abbildung 7.4E). Bei den übrigen siebzehn Probanden und dem Patienten mit Nierenfibrose konnte die QSM-Auswertung erfolgreich durchgeführt werden. Eine Übersicht aller entstandenen Ergebnisse findet sich im Anhang in Abbildungen A.5, A.6 und A.7. Abbildung 7.4 zeigt zudem, beispielhaft für fünf Personen, die Phase vor und nach Entfaltung, die lokale Magnetfeldverzerrung, die Suszeptibilitätskarte und die verwendete Maske.

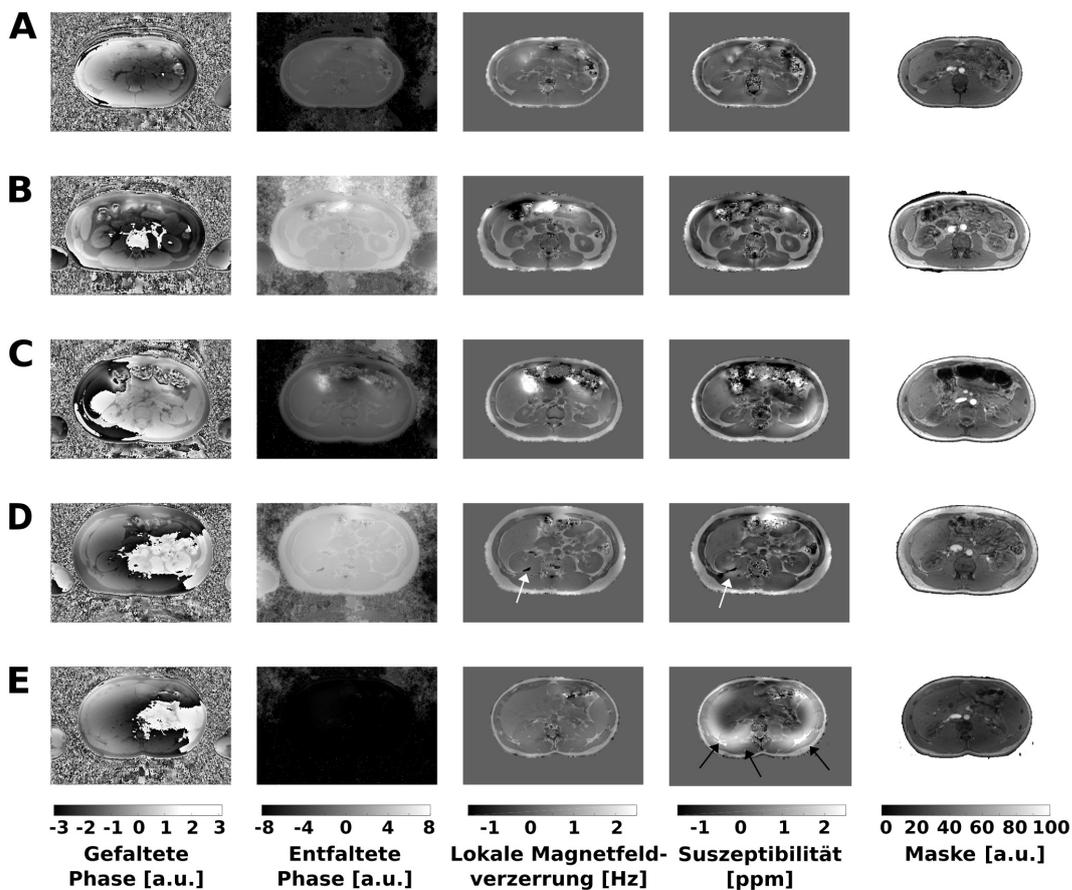


Abbildung 7.4: Ergebnisse der QSM-Auswertung am Beispiel fünf gesunder Probanden. Zu sehen sind v.l.n.r. die Phase vor und nach Entfaltung, die lokale Magnetfeldverzerrung, die Suszeptibilitätskarte und die verwendete Maske. Die anatomischen Strukturen können gut differenziert werden und es zeigen sich kaum Artefakte (A-C). Beispiel D zeigt kleinere Artefakte in der Nähe der Niere durch fehlerhaftes Entfalten (weißer Pfeil). Bei Proband E zeigen sich starke Artefakte in der Nähe der Lunge (schwarze Pfeile). Diese traten bei zwei Probanden auf, welche daraufhin aus der Studie ausgeschlossen wurden. Angelehnt an [2].

Wie zu erkennen ist, sind die einzelnen anatomischen Strukturen in den Suszeptibilitätskarten gut zu unterscheiden und es sind nur geringe Artefakte in der Nähe des Verdauungstraktes zu sehen (A-C). In einem der Datensätze ist das Entfalten der Phase in der Nähe der Niere fehlgeschlagen, was zu einer ungenauen Suszeptibilität in dieser Region führt (D, weiße Pfeile).

Die Pearson-Korrelation in Abbildung 7.5 zeigt keinen linearen Zusammenhang zwischen den Werten der Leber und der rechten Niere für die siebzehn gesunden Kontrollen ($R^2 = 0,04$). Der Mittelwert der gemessenen Suszeptibilitätswerte bei der Kontrollgruppe beträgt $0,04 \pm 0,07$ ppm (Minimum: $-0,07$ ppm, Maximum: $0,16$ ppm) für die gesamte rechte Niere und $-0,06 \pm 0,19$ ppm (Minimum: $-0,35$ ppm, Maxi-

mum: 0,39 ppm) für die gesamte linke Niere. Die linke Niere weist somit eine deutlich größere Schwankung in der Suszeptibilität auf. Der durchgeführte Wilcoxon-Mann-Whitney-Test zeigt, dass sich die Mittelwerte der rechten und linken Niere signifikant voneinander unterscheiden ($p < 0,05$). Die Suszeptibilitätswerte der Nierenrinde und des Nierenmarks befinden sich in der selben Größenordnung und sind in Tabelle 7.2 dargestellt. Es konnte keine signifikante Differenz zwischen Nierenrinde, -Mark und gesamter Niere gefunden werden ($p > 0,05$).

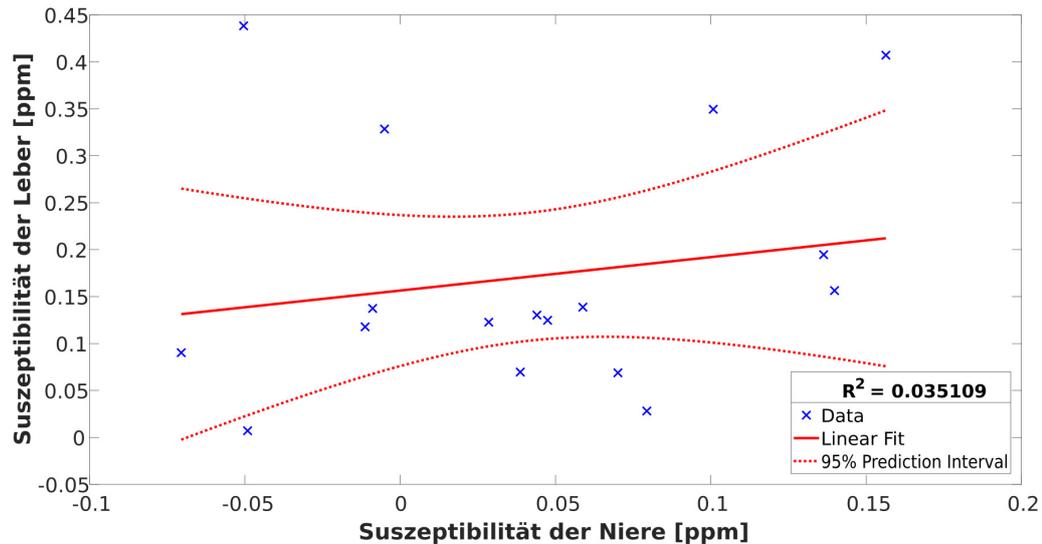


Abbildung 7.5: Pearson-Korrelation zwischen den Suszeptibilitätswerten der Niere und der Leber für die gesunde Kontrollgruppe. Angelehnt an [2].

Abbildung 7.6 zeigt eine Überlagerung der QSM-Bilder mit der aufgenommenen Magnitude für einen gesunden Probanden und den untersuchten Patienten mit Nierenfibrose. Zu erkennen ist, dass sich die Suszeptibilitätswerte der beiden rechten Nieren deutlich voneinander unterscheiden. Die fibrotische Niere ist stark diamagnetisch und weist eine Suszeptibilität von $-0,43 \pm 0,02$ ppm auf, welche deutlich unter der gemittelten Suszeptibilität der Kontrollgruppe von $0,04 \pm 0,07$ ppm liegt (7.2). Die QSM-Werte der Leber unterscheiden sich jedoch nicht. Hier zeigen die gesunden Probanden eine Suszeptibilität von $0,17 \pm 0,13$ ppm und der Patient eine Suszeptibilität von $0,15 \pm 0,01$ ppm.

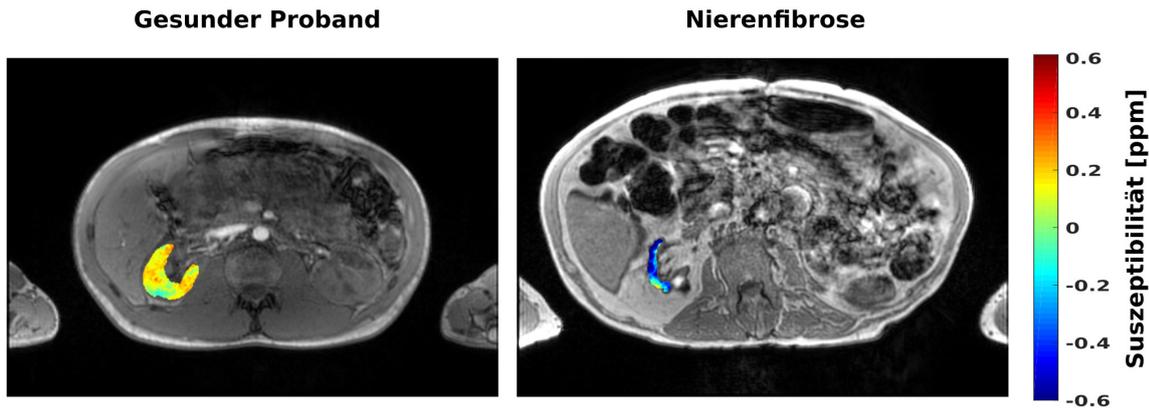


Abbildung 7.6: Magnitudenbild des Abdomens überlagert mit der Suszeptibilitätskarte der rechten Niere für einen gesunden Probanden (links) und den Patienten mit Nierenfibrose (rechts). Die fibrotische Niere weist eine stark diamagnetische Suszeptibilität von $-0,43 \pm 0,02$ ppm auf. Dieser Wert liegt deutlich unter dem Mittelwert der gesunden Kontrollgruppe von $0,04 \pm 0,07$ ppm. Angelehnt an [2].

Tabelle 7.2: Suszeptibilitätswerte für die verschiedenen Nierenregionen gemittelt über alle 17 Kontrollen.

Region	Suszeptibilität [ppm]
Rechte Niere	$0,04 \pm 0,07$
Rechte Nierenrinde	$0,02 \pm 0,08$
Rechtes Nierenmark	$0,06 \pm 0,08$
Linke Niere	$-0,06 \pm 0,19$
Linke Nierenrinde	$-0,06 \pm 0,20$
Linkes Nierenmark	$-0,03 \pm 0,15$

In Abbildung 7.7 sind die Ergebnisse der QSM-Auswertung unter Variation der Maske in einem gesunden Kontroll-Probanden dargestellt. Zu sehen sind die vier erstellten Masken mit keiner Luft, wenig Luft, viel Luft und der gesamten, das Abdomen umgebenden, Luft (schwarz). Außerdem zeigt die Abbildung die entstandenen Suszeptibilitätskarten, sowie den QSM-Wert der rechten Niere. Es fällt auf, dass wenig Luft um das Abdomen den Suszeptibilitätswert nicht maßgeblich zu beeinflussen scheint (B). Erst, wenn die Menge an Luft größer wird, weicht der QSM-Wert stark vom Wert ohne Luft ab (C, D).

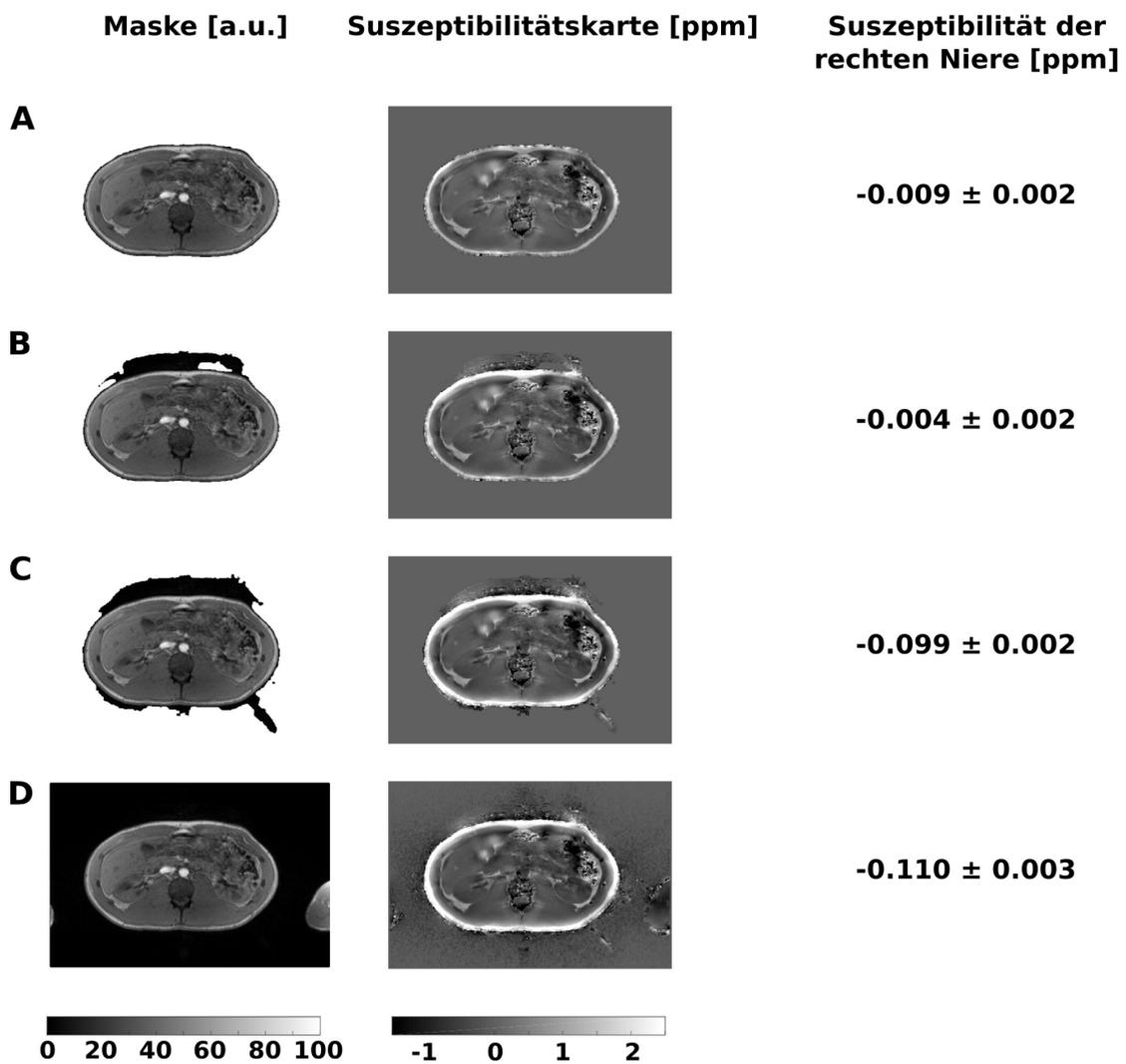


Abbildung 7.7: Suszeptibilitätskarten und -werte für Masken mit unterschiedlich viel Luft um das Abdomen in einem gesunden Probanden. Geringe Luftreste um das Abdomen scheinen keinen Einfluss auf die QSM-Auswertung zu haben (A, B). Bei größeren Luftmengen zeigt sich eine starke Abweichung (C, D). Angelehnt an [2].

Die Reproduzierbarkeits-Messung in fünf gesunden Probanden zeigt, dass sowohl für die rechte Niere als auch für die Leber keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Messungen zu erkennen ist ($p_{Niere} = 0,44$, $p_{Leber} = 0,19$). Die Suszeptibilitätswerte für die rechte Niere betragen $0,02 \pm 0,06$ ppm für die erste Messung und $-0,03 \pm 0,11$ ppm für die Wiederholungsmessung. Die Leber wies eine Suszeptibilität von $0,16 \pm 0,10$ ppm bzw. $0,12 \pm 0,07$ ppm auf.

7.4 | Diskussion

Durch die in dieser Studie verwendete QSM-Sequenz in Kombination mit der gezeigten Post-Processing-Pipeline war es erstmals möglich, in-vivo QSM in der menschlichen Niere erfolgreich durchzuführen. Die Ergebnisse suggerieren, dass Nieren-QSM zu klinisch relevanten und reproduzierbaren Resultaten führt. Die dargestellte Auswerte-Pipeline, welche aus verschiedenen State-of-the-art Methoden besteht, war bei 90% der untersuchten Personen erfolgreich und lieferte Suszeptibilitätskarten, in denen die anatomischen Strukturen des Abdomens deutlich voneinander unterscheidbar waren. Insgesamt gab es nur wenige Artefakte: die meisten davon im Bereich des Intestinaltrakts, welcher für diese Studie nicht relevant war.

Der Vergleich mit Literaturwerten kann für diese Promotionsarbeit nicht gezogen werden, da es sich zum Zeitpunkt der Entstehung, um die bis dato erstmalige Analyse von in-vivo QSM-Werten der menschlichen Niere handelt. Aus diesem Grund werden im Folgenden die Suszeptibilitätswerte der Leber mit der Literatur verglichen. Eine Studie von Lin et al. berichtet von QSM-Werten in der Leber im Bereich von 0,23 bis 5,94 ppm [29]. Allerdings fokussiert sich diese Arbeit auf Patienten mit einer Eisenspeicherkrankheit (*Hämochromatose*), welche zu einer Anreicherung von Eisen in der Leber führt und so die Suszeptibilität stark erhöht. Lin et al. berichten außerdem, dass QSM-Werte von unter 0,34 ppm als normal bzw. gesund angesehen werden können. In einer weiteren Publikation wurde ein Mittelwert der Suszeptibilität von $0,23 \pm 0,07$ ppm in der gesunden menschlichen Leber bestimmt [75]. Insgesamt passen die Literatur-Werte zu den in dieser Studie gemessenen Werten, welche im Bereich von 0,01 bis 0,44 ppm lagen. Dies deutet darauf hin, dass die verwendete Post-Processing-Pipeline korrekte QSM-Werte bestimmt und zu keiner Unter- oder Überschätzung der Suszeptibilität führt. Zusätzlich wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob es einen linearen Zusammenhang zwischen den QSM-Werten der Niere und der Leber gibt. Die Ergebnisse suggerieren, dass dies nicht der Fall ist, was bedeutet, dass es nicht zu einem globalen Effekt beim Post-Processing kommt, welcher die Suszeptibilitätswerte künstlich verzerrt.

Des Weiteren konnte in dem ersten Teil der vorliegenden Dissertation bereits gezeigt werden, dass die verwendeten Post-Processing-Algorithmen (Graph-Cuts, LBV und STAR-QSM) zu genauen und reproduzierbaren Suszeptibilitätskarten bei simulierten Datensätzen des Abdomens führen. Auf eine Validierung des Post-Processings mit Hilfe von Phantom-Messungen wurde im Verlauf der Arbeit verzichtet, da bereits frühere Studien hierzu existieren. Diese konnten zeigen, dass die Suszeptibilität in unterschiedlichen Phantomen und mit einem breiten Spektrum an Post-Processing-Algorithmen korrekt bestimmt werden kann [18, 95, 123–126].

Somit kann davon ausgegangen werden, dass die ermittelten QSM-Werte der Niere reliabel sind.

Die präsentierten Ergebnisse zeigten, dass die Standardabweichung der Suszeptibilität in der linken Niere wesentlich größer war als in der rechten. Die linke Niere ist im Allgemeinen etwas beweglicher, da sie nicht, wie auf der rechten Seite, durch die Leber eingeengt wird. Des Weiteren liegt die linke Niere in der Nähe des Herzens, dessen Spitze oftmals fast nahtlos an diese anschließt. Deshalb kann es vermehrt zu kleineren Bewegungsartefakten kommen [127], welche zu der erhöhten SD in der linken Niere beitragen. Der Effekt könnte unter Umständen durch Optimierung der Sequenz oder Anpassungen in der QSM-Pipeline verringert werden und sollte in zukünftigen Experimenten weiter untersucht werden. So könnte z.B. eine geschickte Wahl des FoV im unteren Bereich der linken Niere helfen, die herzbedingten Artefakte zu verringern.

Bei keinem der 17 Probanden war es möglich, die Suszeptibilität der Nierenrinde vom Nierenmark signifikant zu unterscheiden ($p > 0,05$). Frühere Arbeiten in ex-vivo Mäusenieren zeigen jedoch, dass diese Unterscheidung generell möglich ist [31, 112]. Allerdings wurden diese Studien an speziellen Kleintier-MRTs mit hoher Magnetfeldstärke (9,4 T) durchgeführt. Ebenfalls betrug die Messzeit mehrere Minuten und es konnte eine Auflösung im μm Bereich erreicht werden. Diese räumliche Auflösung ist an einem klinischen MRT auf Grund von Hardware-Limitationen derzeit nicht möglich, was dazu führt, dass Nierenrinde und -mark sich nicht unterscheiden lassen. Eine Optimierung der QSM-Sequenz hin zu schnellerer Bildgebung und besserer Auflösung ist deshalb für QSM in der Niere wünschenswert und sollte in zukünftigen Arbeiten betrachtet werden.

Um die potentielle klinische Relevanz von QSM in der Niere zu analysieren, wurde ein Patient mit starker Nierenfibrose als Beispiel für eine Nierenerkrankung im Endstadium gemessen. Eine bereits durchgeführte Studie in Mäusenieren konnte zeigen, dass durch die Nierenfibrose der diamagnetische Anteil des Nierengewebes steigt [31]. Es ist anzunehmen, dass der Grund hierfür in der vermehrten Ablagerung von Kollagen liegt, welches stark diamagnetisch ist [45]. Die hier gezeigten Ergebnisse spiegeln dieses Verhalten wider. Die Suszeptibilität der fibrotischen Niere ist stark diamagnetisch (-0,43 ppm) und deutlich kleiner als die Suszeptibilität in gesundem Nierengewebe, welche um 0 ppm fluktuiert. Die Simulation im ersten Teil dieser Dissertation konnte außerdem zeigen, dass die verwendete QSM-Pipeline (Graph-Cuts, LBV und STAR-QSM) bei kleinen Echozeiten bzw. kleinen Echoabständen zu geringen Fehlern in der Niere führt (0,03 ppm). Dies deutet ebenfalls darauf hin, dass der gezeigte Unterschied in der Suszeptibilität durch die Fibrose zustande kommt und nicht durch Artefakte oder fehlerhaftes Post-Processing. Weitere Untersuchungen mit größeren Patienten-Kohorten sind jedoch nötig, um eine gezielte Aussage darüber treffen zu können, ob QSM in der Lage ist, die pathologischen Veränderungen bei der Nierenfibrose eindeutig darzustellen. Solche Studien sollten mit Hilfe der hier gezeigten Sequenz und QSM-Pipeline möglich sein.

Die erfolgreiche Bestimmung der Suszeptibilitätswerte in der Niere hängt möglicherweise stark von der Wahl der Maske ab, welche für die Entfernung des Hintergrundfeldes verwendet wird. Deshalb wurde der Effekt der Maske auf die Suszeptibilitätsberechnung an einem gesunden Probanden untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass keine signifikanten Unterschiede in der Suszeptibilität auftreten, wenn die Maske nur kleine Mengen an Luft außerhalb des Abdomens enthält, was für alle gemessenen Studienteilnehmer zutrifft. Eine systematische Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Luft und der Genauigkeit der QSM-Werte sollte trotzdem Gegenstand zukünftiger Forschungsarbeiten sein. Da die Verzerrung des Magnetfeldes durch die zugrundeliegende Suszeptibilität nicht lokal ist, sondern sich über den Ursprungsort hinaus erstreckt, wäre es insbesondere interessant zu testen, ob die Lage der restlichen Luft um das Abdomen eine entscheidende Rolle für die Genauigkeit der QSM-Werte spielt.

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf. Zunächst war die Anzahl der gemessenen gesunden Kontrollen gering und es wurde nur ein einziger Patient untersucht. Der Fokus dieser Arbeit lag jedoch in der Entwicklung einer robusten QSM-Post-Processing-Pipeline und der Optimierung der verwendeten Sequenz, um QSM in der menschlichen Niere überhaupt zu ermöglichen. Des Weiteren wurde bei der Akquise der Daten keine zusätzliche Fettunterdrückungs-Technik verwendet, welche wünschenswert wäre. Allerdings würde dies die Messzeit verlängern, was eine Untersuchung mit angehaltenem Atem, gerade für schwer kranke Patienten, unmöglich machen würde. Aus diesem Grund wurde die Kombination aus SPURS und $T2^*$ -IDEAL verwendet, um den Einfluss des Fetts aus der Suszeptibilitätskarte zu entfernen. Außerdem wurde die verwendete Auslese-Bandbreite möglichst groß eingestellt, um den Einfluss der chemischen Verschiebung zu verringern. Eine weitere Limitation stellt die geringe Auflösung der QSM-Bilder dar. Es konnte bereits gezeigt werden, dass eine begrenzte Auflösung zu einer Unterschätzung der Suszeptibilität führt [100, 123]. Zur Umgehung dieser Limitation wurde die Auflösung aller Daten mit Hilfe des Zerofillings verbessert, was wiederum die Genauigkeit der Suszeptibilität erhöht [117]. Damit die Auflösung noch weiter erhöht werden kann, müsste die Messzeit verlängert werden, was erneut zu Problemen mit dem Anhalten des Atems führen würde. Um dieses Problem zu umgehen, können schnellere Bildgebungsmethoden, wie zum Beispiel *volumetric interpolated breath-hold examination (VIBE)*, verwendet werden. Auch ein Umstieg auf radiale Sequenzen bietet einen deutlichen Zeitgewinn, da weniger k-Raum-Linien akquiriert werden müssen. Ebenfalls könnte der Beschleunigungs-Faktor für die parallele Bildgebung erhöht werden, um die Messzeit zu reduzieren und so eine bessere Auflösung zu ermöglichen. Diese Erhöhung führt jedoch zu einem deutlichen Anstieg des Hintergrundrauschens und verschlechtert so die Genauigkeit der Suszeptibilitätskarte. Es konnte allerdings bereits gezeigt werden, dass eine geschickte Wahl der Rekonstruktionsparameter bei funktionellen MRT-Messungen (fMRT) im Gehirn das SNR enorm verbessern kann

[128].

Eine weitere Möglichkeit die Untersuchung zu beschleunigen, stellt die *Echtzeit-Bildgebung* dar [129]. Hierbei werden radiale FLASH-Sequenzen verwendet, welche den k-Raum stark unterabgetastet aufnehmen. Während für eine erfolgreiche Rekonstruktion eines $n \times n$ Bildes laut Nyquist-Kriterium [32, 130, 131] $\frac{\pi}{2} \cdot n$ radiale Speichen aufgenommen werden müssen, wird bei der Echtzeit-Bildgebung nur ein kleiner Anteil dessen akquiriert. Dies sorgt dafür, dass die Messzeit drastisch reduziert werden kann. Die Daten müssen anschließend mit Hilfe komplexer und sehr rechenintensiver Algorithmen rekonstruiert werden, damit ein vollständiges Bild entstehen kann. Die Echtzeit-Bildgebung erlaubt es, eine Aufnahmegeschwindigkeit von bis zu 50 Bildern pro Sekunde zu erreichen [132]. Diese enorme Anzahl an Bildern macht es möglich, Untersuchungen ohne Unterbrechung der Respiration durchzuführen. Allerdings werden hierfür große GPU-Cluster zur Nachverarbeitung benötigt, was ihren Einsatz im klinischen Betrieb derzeit erschwert.

Eine zusätzliche Option die Messzeit zu verkürzen ist es, nur eine der beiden Nieren aufzunehmen. Bei den meisten Menschen liegen die Nieren nicht auf einer Höhe. Daher muss eine Vielzahl von Schichten aufgenommen werden, damit beide Nieren untersucht werden können. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die linke Niere zu einer höheren Standardabweichung führt. Deshalb könnte es sinnvoll sein, zukünftige Studien nur auf die rechte Niere zu fokussieren. Hierdurch könnte die Anzahl der aufgenommenen Schichten von derzeit 26 auf 16 reduziert werden, was einen deutlichen Zeitgewinn verschafft.

Die letzte Limitation liegt in den verwendeten Masken. Diese entfernen zwar die Luft außerhalb des Abdomens, nicht jedoch die Luft innerhalb des Abdomens, der Lunge und dem Verdauungstrakt. Durch diese könnten Artefakte in der Suszeptibilitätskarte entstehen, welche in die zu untersuchende Region ausstrahlen und dort die QSM-Werte verzerren [56]. Da die Ergebnisse der Reproduzierbarkeit jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen erster und zweiter Messung zeigen, scheint der Einfluss der Luft innerhalb des Abdomens vernachlässigbar zu sein.

7.5 | Zusammenfassung und Ausblick

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Machbarkeit von QSM in der menschlichen Niere zu untersuchen und eine erste mögliche klinische Relevanz der Technik zu analysieren. Hierfür wurden 19 gesunde Probanden und ein Patient mit schwerer Nierenfibrose untersucht. Die Daten wurden mit Hilfe einer im Vorfeld auf Messzeit und Bildqualität in der Niere optimierten Sequenz akquiriert. Zur Auswertung wurde eine QSM-Post-Processing-Pipeline entwickelt, welche den technischen Herausforderungen im Abdomen gewachsen ist. Hierzu wurde unter anderem SPURS, eine Kombination aus Graph-Cuts Phase-Unwrapping und T_2^* -IDEAL, verwendet, um den störenden Einfluss von Fett zu entfernen.

Es konnte erstmals in-vivo QSM in der menschlichen Niere erfolgreich durchgeführt werden und es wurde gezeigt, dass die verwendete Sequenz in Kombination mit dem Post-Processing in 90 % der Fälle zu einer artefaktfreien Suszeptibilitätskarte führt, welche eine Unterscheidung der einzelnen anatomischen Strukturen ermöglicht. Des Weiteren wurde demonstriert, dass die gemessenen QSM-Werte reproduzierbar sind und die Suszeptibilität der Leber mit der Literatur vergleichbar ist. Ebenfalls konnte ein großer Unterschied der Nieren-Suszeptibilität zwischen den gesunden Kontrollen und dem Patienten mit Nierenfibrose gefunden werden, was eine Diagnostik der Fibrose mit Hilfe von QSM erlauben könnte. Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Genauigkeit der erzeugten Masken für die Hintergrundfeld-Entfernung im Abdomen sehr wichtig ist. Die Maske sollte so wenig restliche Luft wie möglich um das Abdomen herum beinhalten.

Die vorliegende Studie liefert die Grundlage für weitere in-vivo QSM-Arbeiten in der menschlichen Niere. Zukünftige Arbeiten sollten eine größere Kohorte an Patienten mit unterschiedlichen Pathologien und Kontrollen untersuchen, um die hier gezeigte mögliche klinische Relevanz zu bestätigen. Außerdem sollten verschiedene Schweregrade der Nierenfibrose untersucht werden, um zu analysieren, ob eine Korrelation zwischen QSM-Wert und Schweregrad vorliegt. Interessant wäre es zu testen, ob QSM in der Lage ist, in Kombination oder im Vergleich mit einer Nierenbiopsie, zu einer genaueren Diagnose von Nierenerkrankungen beizutragen. Andere Erkrankungen, welche die Struktur der Niere verändern, sollten ebenfalls mit QSM untersucht werden. Ein mögliches Beispiel hierfür ist das sogenannte Multiple-Myelom. Bei dieser Krebserkrankung können sich Proteine innerhalb der Niere ablagern und führen dort zu einem systematischen Ausfall ihrer Funktion [133]. Auch eine akute Nieren-Entzündung führt zu einer vermehrten Ablagerung von diamagnetischen Proteinen und Lipiden [31] und könnte mit QSM diagnostizierbar sein.

Derzeit ist die Bildqualität stark durch die Notwendigkeit des Luftanhaltens beschränkt. Schnellere, radiale Sequenzen oder Möglichkeiten das Anhalten des Atems zu umgehen, wie z.B. Real-time-Bildgebung sollten zukünftig getestet werden, um die Entwicklung der Akquisetechnik voran zu treiben.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorliegende Studie einen wesentlichen Grundstein für weitere in-vivo QSM-Arbeiten in der Niere legt, welche ihren Fokus sowohl auf diverse Erkrankungen, als auch auf die technische Weiterentwicklung der Methodik legen sollten. Die gezeigte Sequenz und QSM-Pipeline können hierbei als Leitfaden für folgende Studien dienen.

Zusammenfassung

Die in der vorliegenden Dissertation vorgestellten Studien dienten dazu, die quantitative Suszeptibilitätskartierung für die Anwendung im menschlichen Abdomen, speziell in den Nieren, zu optimieren und erstmals erfolgreich in-vivo anzuwenden.

Hierzu wurde zunächst eine Simulations-Studie durchgeführt, welche sechs verschiedene Unwrapping-Algorithmen und zwei Methoden zur Entfernung des Hintergrundfeldes miteinander vergleicht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass im Abdomen Techniken, die auf dem Graph-Cuts-Algorithmus basieren, die genauesten Ergebnisse bei der Entfaltung der Phase liefern und die LBV-Methode am geeignetsten für die Entfernung des Hintergrundfeldes ist. Außerdem konnte gezeigt werden, dass kurze Echozeiten bzw. kleine Echoabstände zu einer Verbesserung der Suszeptibilitäts-Bestimmung im Abdomen führen.

Die Erkenntnisse aus der Simulations-Studie wurden anschließend in einer in-vivo Studie verwendet, um erstmals QSM in der menschlichen Niere durchzuführen. Dabei wurden 19 gesunde Probanden und ein Patient mit schwerer Nierenfibrose untersucht. Bei 90% der beteiligten Personen konnten fehlerfreie Suszeptibilitätskarten erstellt werden, die eine Unterscheidung der einzelnen anatomischen Strukturen ermöglichen. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Nieren-Suszeptibilität der gesunden Probanden reproduzierbar ist. Ebenso deuten die Ergebnisse darauf hin, dass QSM in der Lage ist, zwischen gesunden Nieren und der fibrotischen Niere des Patienten zu unterscheiden. Letztere war deutlich stärker diamagnetisch, als die Nieren der siebzehn gesunden Probanden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der vorliegenden Dissertation die quantitative Suszeptibilitätskartierung für abdominelle Untersuchungen entwickelt und erstmals erfolgreich in-vivo in der menschlichen Niere angewandt wurde. Die Arbeit liefert damit nicht nur eine Grundlage für weitere, aufbauende Arbeiten, sondern dient auch als Leitfaden für die Durchführung von QSM in der Niere.

Anhang

Bilder und Daten



A.1 | Analyse verschiedener QSM Post-Processing Algorithmen zur Anwendung im Abdomen:

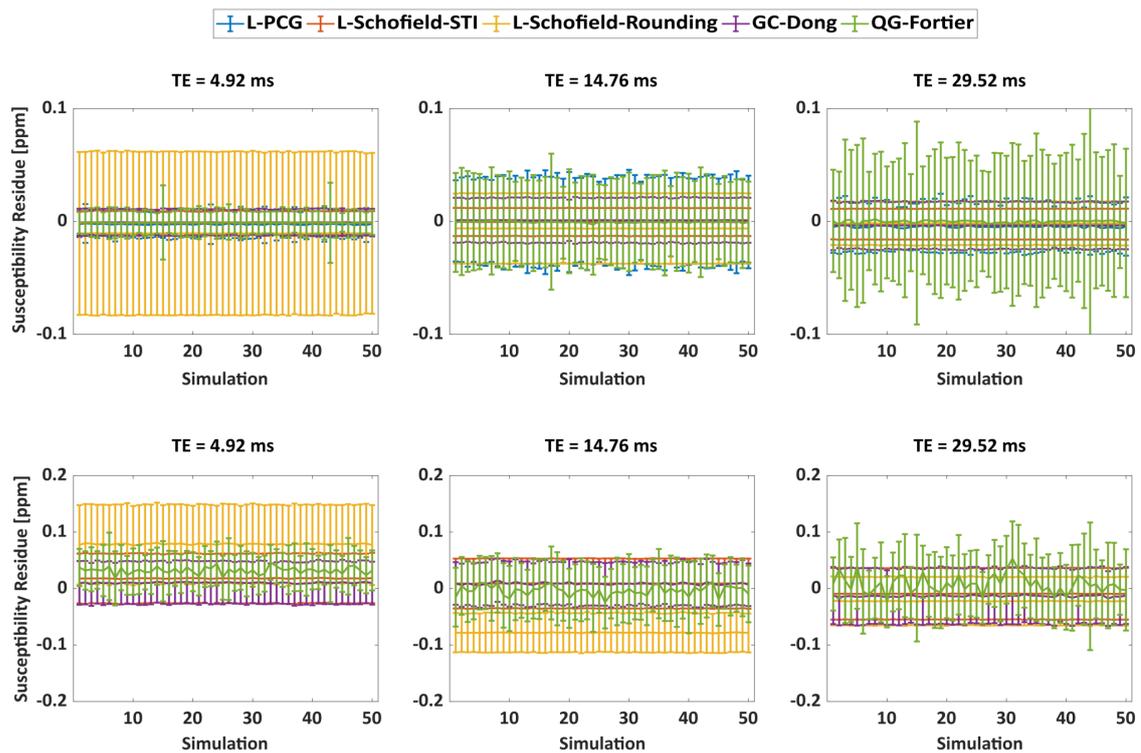


Abbildung A.1: Abweichung zwischen der V-SHARP (oben) bzw. der LBV-Referenz (unten) und der Suszeptibilität nach Entfalten mit den sechs Algorithmen in der Leber für $TE = 4,92, 14,76$ und $29,52$ ms. GQ-Cusack und L-PCG (nur LBV) wurden auf Grund ihrer insgesamt schlechten Ergebnisse nicht gezeigt. Entnommen aus [1].

A.1. Analyse verschiedener QSM Post-Processing Algorithmen zur Anwendung im Abdomen:

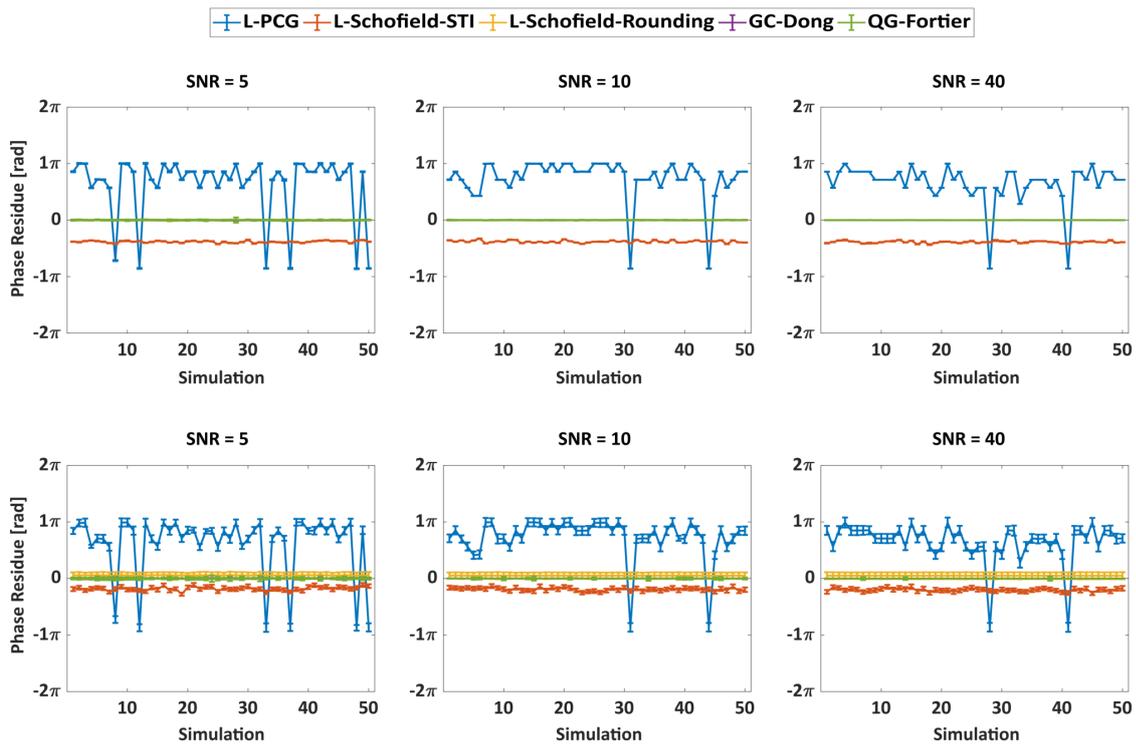


Abbildung A.2: Abweichung der ground-truth Phase von der entfalteten Phase in der Niere (oben) und der Leber (unten) bei $SNR = 5, 10$ und 40 für alle 50 Simulationen. QG-Cusack wurde auf Grund seiner insgesamt schlechten Ergebnisse nicht gezeigt. Entnommen aus [1].

A.1. Analyse verschiedener QSM Post-Processing Algorithmen zur Anwendung im Abdomen:

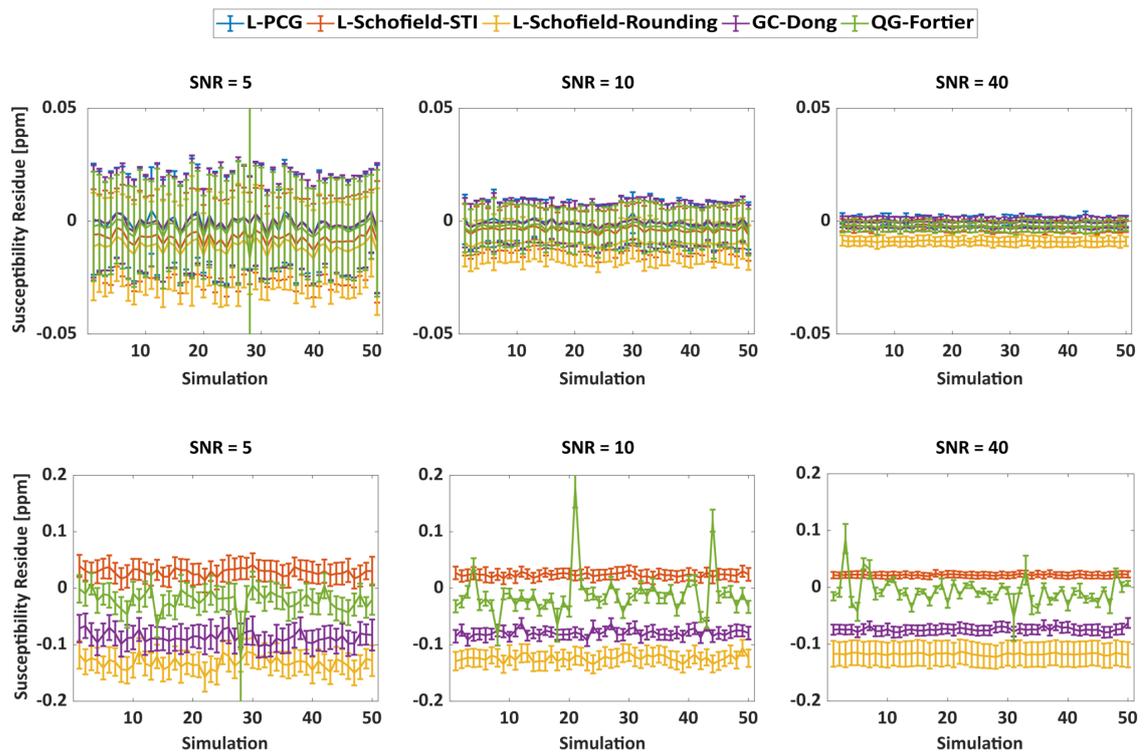


Abbildung A.3: Abweichung zwischen der V-SHARP (oben) bzw. der LBV-Referenz (unten) und der Suszeptibilität nach Entfalten mit den sechs Algorithmen in der Niere für SNR = 5, 10 und 40. GQ-Cusack und L-PCG (nur LBV) wurden auf Grund ihrer insgesamt schlechten Ergebnisse nicht gezeigt. Entnommen aus [1].

A.1. Analyse verschiedener QSM Post-Processing Algorithmen zur Anwendung im Abdomen:

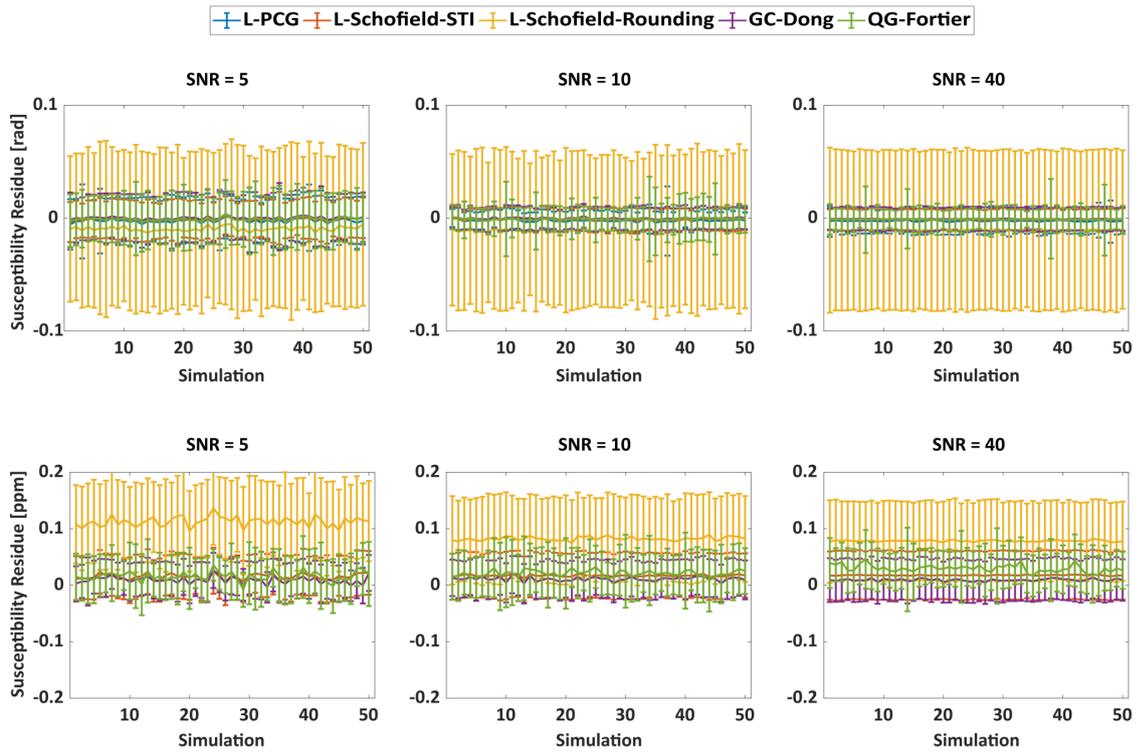


Abbildung A.4: Abweichung zwischen der V-SHARP (oben) bzw. der LBV-Referenz (unten) und der Suszeptibilität nach Entfalten mit den sechs Algorithmen in der Leber für SNR = 5, 10 und 40. GQ-Cusack und L-PCG (nur LBV) wurden auf Grund ihrer insgesamt schlechten Ergebnisse nicht gezeigt. Entnommen aus [1].

A.2 | Machbarkeitsstudie zur in-vivo QSM in der menschlichen Niere:

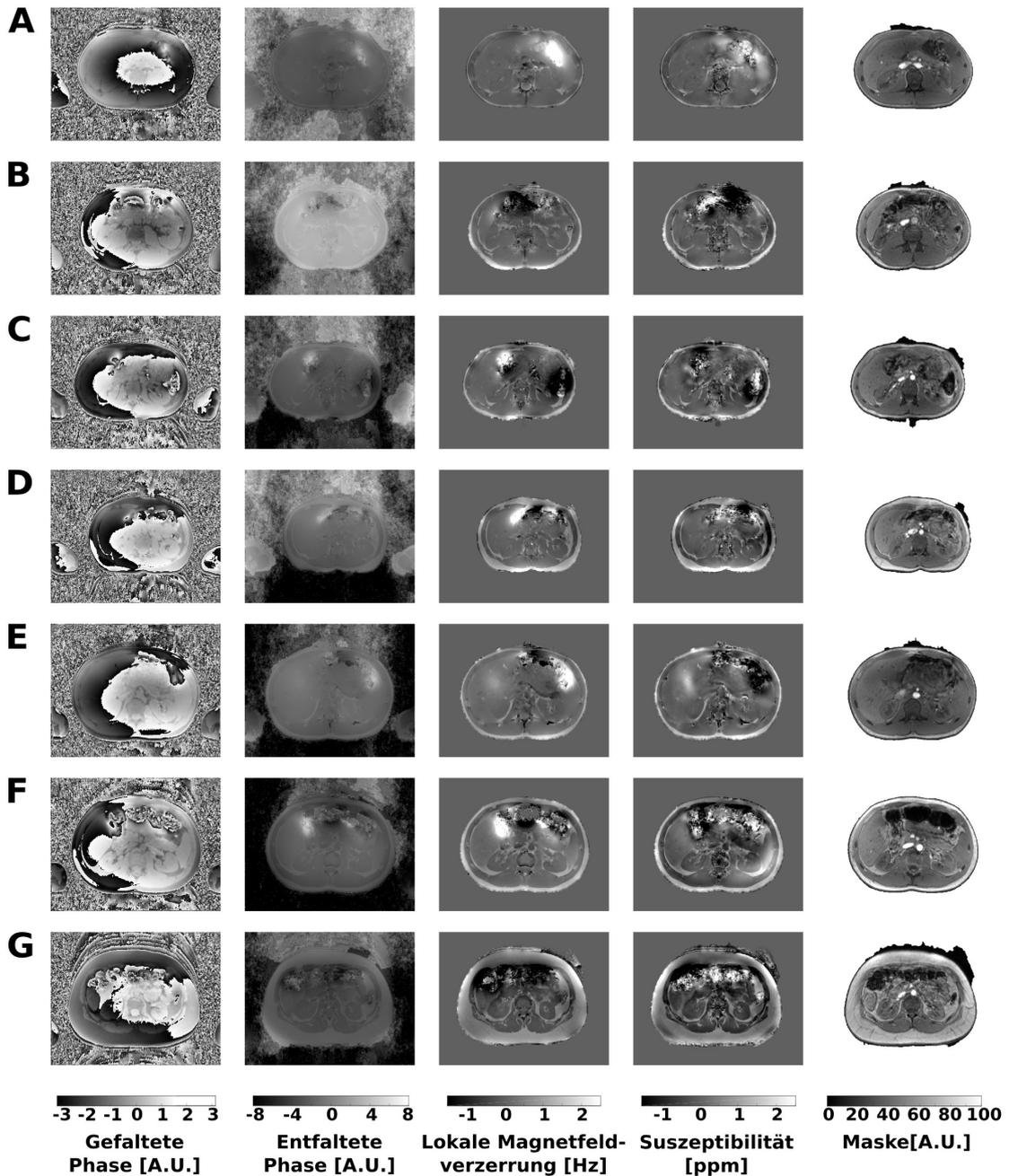


Abbildung A.5: Ergebnisse der QSM-Messung für alle in der Studie gemessenen Testpersonen. Zu sehen sind die Phase vor und nach Entfaltung, die lokale Magnetfeldverzerrung, die Suszeptibilitätskarte und die verwendete Maske. Angelehnt an [2].

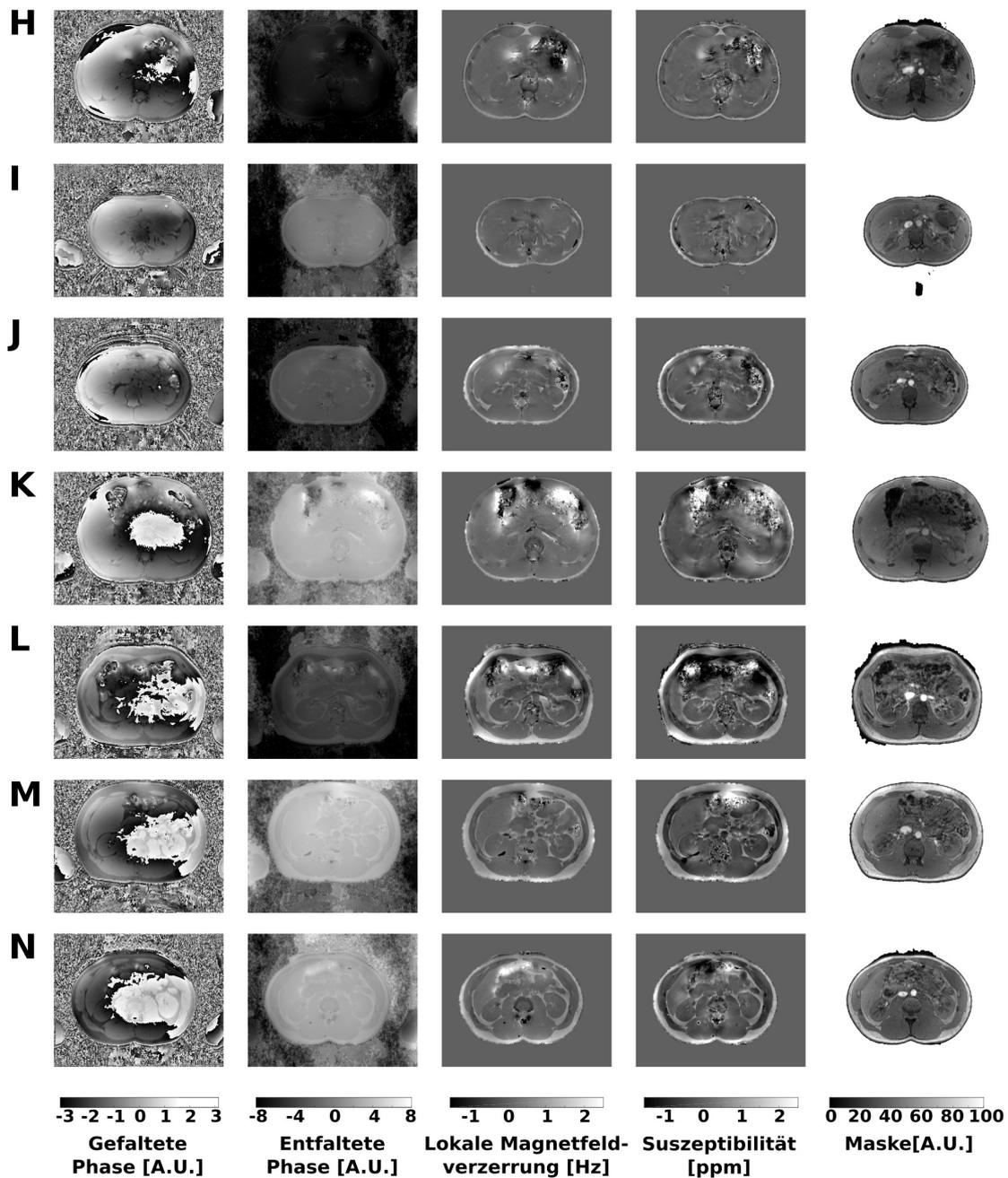


Abbildung A.6: Ergebnisse der QSM-Messung für alle in der Studie gemessenen Testpersonen. Zu sehen sind die Phase vor und nach Entfaltung, die lokale Magnetfeldverzerrung, die Suszeptibilitätskarte und die verwendete Maske. Angelehnt an [2].

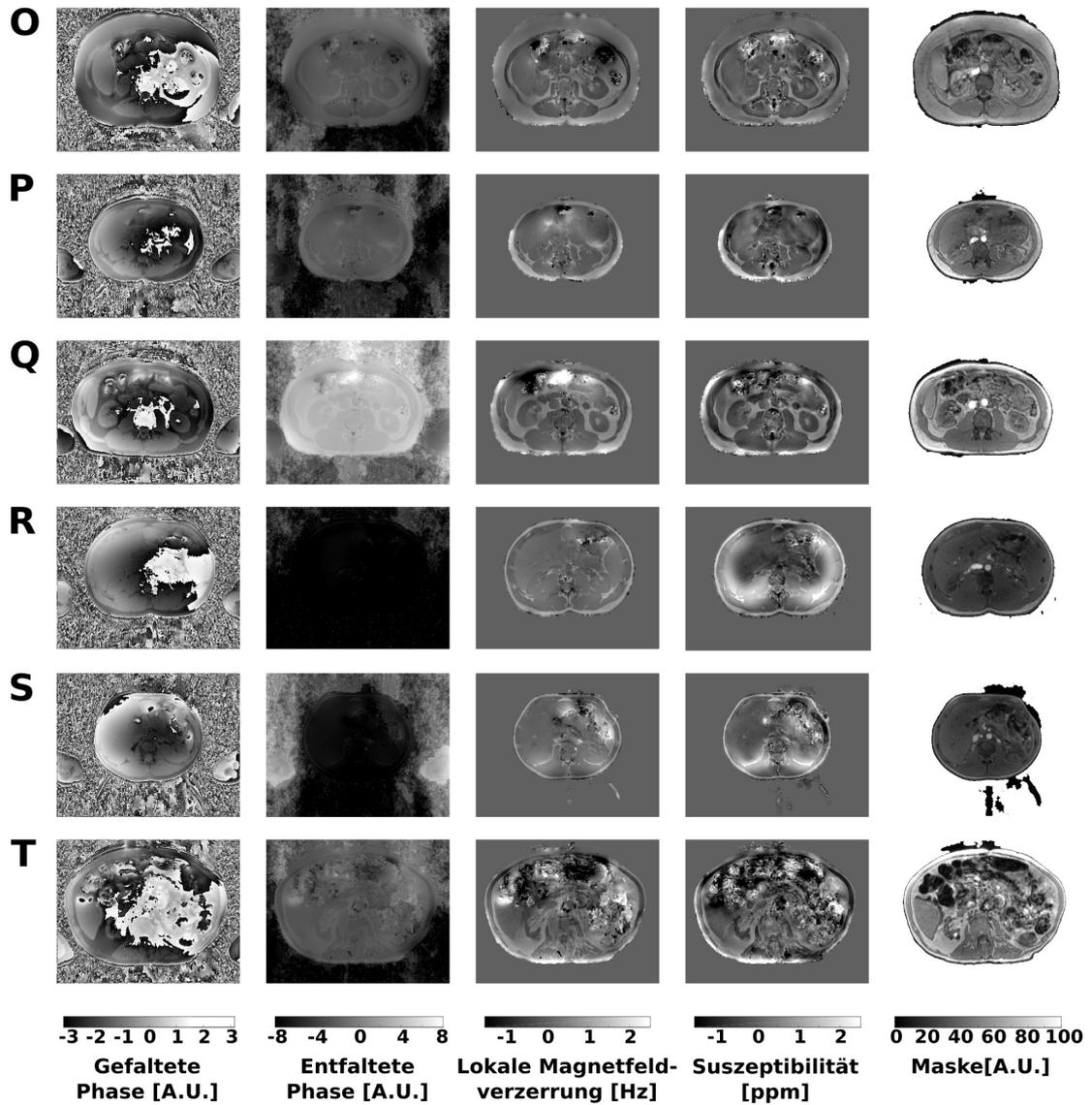


Abbildung A.7: Ergebnisse der QSM-Messung für alle in der Studie gemessenen Testpersonen. Zu sehen sind die Phase vor und nach Entfaltung, die lokale Magnetfeldverzerrung, die Suszeptibilitätskarte und die verwendete Maske. Angelehnt an [2].

Publikationen

Die vorliegende Arbeit beruht auf den folgenden Publikationen:

- [A] Eric Bechler, Julia Stabinska, and Hans-Jörg Wittsack. Analysis of different phase unwrapping methods to optimize quantitative susceptibility mapping in the abdomen. *Magnetic Resonance in Medicine*, 82(6):2077–2089, 2019

Impakt-Faktor (2019): 3,635

Persönlicher Beitrag: 80% (Studiendesign, Datenakquise, Datenauswertung, Dateninterpretation, Manuskripterstellung)

- [B] Eric Bechler, Julia Stabinska, Thomas Thiel, Jonas Jasse, Romans Zukovs, Birte Valentin, Hans Jörg Wittsack, and Alexandra Ljimani. Feasibility of quantitative susceptibility mapping (QSM) of the human kidney. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 2020

Impakt-Faktor (2020): 2,310

Persönlicher Beitrag: 70% (Studiendesign, Datenakquise, Datenauswertung, Dateninterpretation, Manuskripterstellung)

Literaturverzeichnis

- [1] Eric Bechler, Julia Stabinska, and Hans-Jörg Wittsack. Analysis of different phase unwrapping methods to optimize quantitative susceptibility mapping in the abdomen. *Magnetic Resonance in Medicine*, 82(6):2077–2089, 2019.
- [2] Eric Bechler, Julia Stabinska, Thomas Thiel, Jonas Jasse, Romans Zukovs, Birte Valentin, Hans Jörg Wittsack, and Alexandra Ljimani. Feasibility of quantitative susceptibility mapping (QSM) of the human kidney. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 2020.
- [3] Ferdinand Schweser, Andreas Deistung, and Jürgen R. Reichenbach. Foundations of MRI phase imaging and processing for Quantitative Susceptibility Mapping (QSM). *Zeitschrift für Medizinische Physik*, 26(1):6–34, 2016.
- [4] Hongjiang Wei, Russell Dibb, Yan Zhou, Yawen Sun, Jianrong Xu, Nian Wang, and Chunlei Liu. Streaking artifact reduction for quantitative susceptibility mapping of sources with large dynamic range. *NMR in Biomedicine*, 28(10):1294–1303, 2015.
- [5] Katja Segerer and Christoph Wanner. *Niere und Ableitende Harnwege*. Springer-Lehrbuch. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2014.
- [6] Gerhard Aumüller, Gabriela Aust, Arne Conrad, Jürgen Engele, and Joachim Kirsch. *Anatomie*. Thieme, 5th edition, 2020.
- [7] Véronique Fortier and Ives R. Levesque. Phase processing for quantitative susceptibility mapping of regions with large susceptibility and lack of signal. *Magnetic Resonance in Medicine*, 79(6):3103–3113, 2018.
- [8] Y. Boykov and O. Veksler. Graph cuts in vision and graphics: Theories and applications. In *Handbook of Mathematical Models in Computer Vision*, pages 79–96. Springer US, 2006.
- [9] The UK Kidney Association. CKD Stages. <https://ukkidney.org/health-professionals/information-resources/uk-eckd-guide/ckd-stages> [Stand: 19.10.2021, 13:36].

- [10] Jeff H. Duyn, Peter van Gelderen, Tie-Qiang Li, Jacco A. de Zwart, Alan P. Koretsky, and Masaki Fukunaga. From the Cover: High-field MRI of brain cortical substructure based on signal phase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(28):11796, 2007.
- [11] E. Mark Haacke, Saifeng Liu, Sagar Buch, Weili Zheng, Dongmei Wu, and Yongquan Ye. Quantitative susceptibility mapping: Current status and future directions. *Magnetic Resonance Imaging*, 33(1):1–25, 2015.
- [12] Chunlei Liu, Hongjiang Wei, Nan-Jie Gong, Matthew Cronin, Russel Dibb, and Kyle Decker. Quantitative Susceptibility Mapping: Contrast Mechanisms and Clinical Applications. *Tomography*, 1(1):3–17, 2015.
- [13] E. Mark Haacke, Yingbiao Xu, Yu-Chung N. Cheng, and Jürgen R. Reichenbach. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magnetic Resonance in Medicine*, 52(3):612–618, 2004.
- [14] E. Mark. Haacke and Jurgen R. Reichenbach. *Susceptibility weighted imaging in MRI : basic concepts and clinical applications*. Wiley, 2011.
- [15] Muhammad Ayaz, Alexander S. Boikov, E. Mark Haacke, Wolff M. Kirsch, and Daniel K. Kido. Imaging cerebral microbleeds using susceptibility weighted imaging: one step toward detecting vascular dementia. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 31(1):142, 2010.
- [16] Zhuo Liu, Hui-cong Shen, Teng-hong Lian, Lei Mao, Shou-xian Tang, Li Sun, Xi-yan Huang, Peng Guo, Chen-jie Cao, Shu-yang Yu, Li-jun Zuo, Xiao-Min Wang, Sheng-Di Chen, Piu Chan, and Wei Zhang. Iron deposition in substantia nigra: abnormal iron metabolism, neuroinflammatory mechanism and clinical relevance. *Scientific Reports*, 7(1):14973, 2017.
- [17] Chunlei Liu, Wei Li, Karen A. Tong, Kristen W. Yeom, and Samuel Kuzminski. Susceptibility-weighted imaging and quantitative susceptibility mapping in the brain. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 42(1):23–41, 2015.
- [18] Ludovic De Rochefort, Tian Liu, Bryan Kressler, Jing Liu, Pascal Spincemaille, Vincent Lebon, Jianlin Wu, and Yi Wang. Quantitative susceptibility map reconstruction from MR phase data using bayesian regularization: Validation and application to brain imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 63(1):194–206, 2010.
- [19] Berkin Bilgic, Adolf Pfefferbaum, Torsten Rohlfing, Edith V. Sullivan, and Elfar Adalsteinsson. MRI estimates of brain iron concentration in normal aging using quantitative susceptibility mapping. *NeuroImage*, 59(3):2625–2635, 2012.

- [20] Bing Wu, Wei Li, Arnaud Guidon, and Chunlei Liu. Whole brain susceptibility mapping using compressed sensing. *Magnetic Resonance in Medicine*, 67(1):137–147, 2012.
- [21] Jeff Duyn. MR susceptibility imaging. *Journal of Magnetic Resonance*, 229:198–207, 2013.
- [22] Jürgen R. Reichenbach. The future of susceptibility contrast for assessment of anatomy and function. *NeuroImage*, 62(2):1311–1315, 2012.
- [23] Yi Wang and Tian Liu. Quantitative susceptibility mapping (QSM): Decoding MRI data for a tissue magnetic biomarker. *Magnetic Resonance in Medicine*, 73(1):82–101, 2015.
- [24] Tracey A. Rouault. Iron metabolism in the CNS: Implications for neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(8):551–564, 2013.
- [25] Robert Zivadinov, Eleonora Tavazzi, Niels Bergsland, Jesper Hagemeyer, Fuchun Lin, Michael G. Dwyer, Ellen Carl, Channa Kolb, David Hojnacki, Deepa Ramasamy, Jacqueline Durfee, Bianca Weinstock-Guttman, and Ferdinand Schweser. Brain iron at quantitative MRI is associated with disability in multiple sclerosis. *Radiology*, 289(2):487–496, 2018.
- [26] Darrell T.H. Li, Edward S. Hui, Queenie Chan, N. Yao, S. E. Chua, Gráinne M. McAlonan, Shirley Y.Y. Pang, S. L. Ho, and Henry K.F. Mak. Quantitative susceptibility mapping as an indicator of subcortical and limbic iron abnormality in Parkinson’s disease with dementia. *NeuroImage: Clinical*, 20:365–373, 2018.
- [27] Kofi Deh, Gerald D. Ponath, Zaki Molvi, Gian Carlo T. Parel, Kelly M. Gilen, Shun Zhang, Thanh D. Nguyen, Pascal Spincemaille, Yinghua Ma, Ajay Gupta, Susan A. Gauthier, David Pitt, and Yi Wang. Magnetic susceptibility increases as diamagnetic molecules breakdown: Myelin digestion during multiple sclerosis lesion formation contributes to increase on QSM. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 48(5):1281–1287, 2018.
- [28] Sina Straub, Frederik B. Laun, Julian Emmerich, Björn Jobke, Henrik Hauswald, Sonja Katayama, Klaus Herfarth, Heinz Peter Schlemmer, Mark E. Ladd, Christian H. Ziener, David Bonekamp, and Matthias C. Röthke. Potential of quantitative susceptibility mapping for detection of prostatic calcifications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 45(3):889–898, 2017.
- [29] Huimin Lin, Hongjiang Wei, Naying He, Caixia Fu, Shu Cheng, Jun Shen, Baisong Wang, Xu Yan, Chunlei Liu, and Fuhua Yan. Quantitative susceptibility mapping in combination with water-fat separation for simultaneous liver iron and fat fraction quantification. *European Radiology*, 28(8):3494–3504, 2018.

- [30] Samir D. Sharma, Diego Hernando, Debra E. Horng, and Scott B. Reeder. Quantitative susceptibility mapping in the abdomen as an imaging biomarker of hepatic iron overload. *Magnetic Resonance in Medicine*, 74(3):673–683, 2015.
- [31] Luke Xie, Matthew A. Sparks, Wei Li, Yi Qi, Chunlei Liu, Thomas M. Coffman, and G. Allan Johnson. Quantitative susceptibility mapping of kidney inflammation and fibrosis in type 1 angiotensin receptor-deficient mice. *NMR in Biomedicine*, 26(12):1853–1863, 2013.
- [32] Matt A. Bernstein, Kevin F. King, and Xiaohong Joe Zhou. *Handbook of MRI Pulse Sequences*. Elsevier Inc., 2004.
- [33] Robert W. Brown, Yu-Chung N. Cheng, E. Mark Haacke, Michael R. Thompson, and Ramesh Venkatesan. *Magnetic resonance imaging : physical principles and sequence design*. Wiley.
- [34] Donald W. McRobbie, Elizabeth A. Moore, Martin J. Graves, and Martin R. Prince. *MRI from picture to proton*. Cambridge University Press, jan 2006.
- [35] Hermann Römpp and Jürgen Falbe. *Römpp Chemie Lexikon*. Thieme Georg Verlag, 1996.
- [36] F. Bloch. Nuclear induction. *Physical Review*, 70(7-8):460–474, 1946.
- [37] Simon Daniel Robinson, Kristian Bredies, Diana Khabipova, Barbara Dymerska, José P. Marques, and Ferdinand Schweser. An illustrated comparison of processing methods for MR phase imaging and QSM: combining array coil signals and phase unwrapping. *NMR in Biomedicine*, 30(4):e3601, 2017.
- [38] Robert C. O’Handley. *Modern magnetic materials : principles and applications*. Wiley, 2000.
- [39] John F. Schenck. The role of magnetic susceptibility in magnetic resonance imaging: MRI magnetic compatibility of the first and second kinds. *Medical Physics*, 23(6):815–850, 1996.
- [40] P Langevin. Sur la théorie du magnétisme. *J. Phys. Theor. Appl*, 4(1):678–693, 1905.
- [41] L. F. (Leslie Fleetwood) Bates. *Modern magnetism*. Cambridge University Press, 2016.
- [42] John Hasbrouck Van Vleck. The Theory of Electric and Magnetic Susceptibilities. *Nature*, 130(3283):490–491, 1932.

- [43] Soshin Chikazumi and C. D. (Chad D.) Graham. *Physics of ferromagnetism*. Oxford University Press, 1997.
- [44] J R Reichenbach, R Venkatesan, D J Schillinger, D K Kido, and E M Haacke. Small vessels in the human brain: MR venography with deoxyhemoglobin as an intrinsic contrast agent. *Radiology*, 1997.
- [45] Jie Luo, Xiang He, D. Andre D'Avignon, Joseph J.H. Ackerman, and Dmitriy A. Yablonskiy. Protein-induced water 1H MR frequency shifts: Contributions from magnetic susceptibility and exchange effects. *Journal of Magnetic Resonance*, 202(1):102–108, 2010.
- [46] Yu Chung N. Cheng, Jaladhar Neelavalli, and E. Mark Haacke. Limitations of calculating field distributions and magnetic susceptibilities in MRI using a Fourier based method. *Physics in Medicine and Biology*, 54(5):1169–1189, 2009.
- [47] J.P. Marques and R. Bowtell. Application of a Fourier-based method for rapid calculation of field inhomogeneity due to spatial variation of magnetic susceptibility. *Concepts in Magnetic Resonance Part B: Magnetic Resonance Engineering*, 25B(1):65–78, 2005.
- [48] John David Jackson. *Classical Electrodynamics Third Edition*. John Wiley and Sons Inc, 2007.
- [49] G. Deville, M. Bernier, and J. M. Delrieux. NMR multiple echoes observed in solid He3. *Physical Review B*, 19(11):5666–5688, 1979.
- [50] Yitzhak Katznelson. *An introduction to harmonic analysis*. Dover Publications, 1976.
- [51] Dennis C. Ghiglia and Mark D. Pritt. *Two-dimensional phase unwrapping : theory, algorithms, and software*. Wiley, 1998.
- [52] Stephan Witoszynskyj, Alexander Rauscher, Jürgen R. Reichenbach, and Markus Barth. Phase unwrapping of MR images using Φ UN – A fast and robust region growing algorithm. *Medical Image Analysis*, 13(2):257–268, 2009.
- [53] Marvin A. Schofield and Yimei Zhu. Fast phase unwrapping algorithm for interferometric applications. *Optics Letters*, 28(14):1194, 2003.
- [54] Wei Li, Alexandru V Avram, Bing Wu, Xue Xiao, and Chunlei Liu. Integrated Laplacian-based phase unwrapping and background phase removal for quantitative susceptibility mapping. *NMR in biomedicine*, 27(2):219–27, 2014.

- [55] Samuel Wharton and Richard Bowtell. Fiber orientation-dependent white matter contrast in gradient echo MRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(45):18559–18564, 2012.
- [56] Ferdinand Schweser, Simon Daniel Robinson, Ludovic de Rochefort, Wei Li, and Kristian Bredies. An illustrated comparison of processing methods for phase MRI and QSM: removal of background field contributions from sources outside the region of interest. *NMR in Biomedicine*, 30(4):e3604, 2017.
- [57] Ferdinand Schweser, Andreas Deistung, Berengar Wendel Lehr, and Jürgen Rainer Reichenbach. Quantitative imaging of intrinsic magnetic tissue properties using MRI signal phase: An approach to in vivo brain iron metabolism? *NeuroImage*, 54(4):2789–2807, 2011.
- [58] Tian Liu, Ildar Khalidov, Ludovic de Rochefort, Pascal Spincemaille, Jing Liu, A. John Tsiouris, and Yi Wang. A novel background field removal method for MRI using projection onto dipole fields (PDF). *NMR in Biomedicine*, 24(9):1129–1136, 2011.
- [59] Dong Zhou, Tian Liu, Pascal Spincemaille, and Yi Wang. Background field removal by solving the Laplacian boundary value problem. *NMR in Biomedicine*, 27(3):312–319, 2014.
- [60] Pinar Senay Özbay, Andreas Deistung, Xiang Feng, Daniel Nanz, Jürgen R. Reichenbach, and Ferdinand Schweser. A comprehensive numerical analysis of background phase correction with V-SHARP. *NMR in biomedicine*, 30(4), 2017.
- [61] Kalyan Kumar Roy. Green’s Theorem in Potential Theory. In *Potential Theory in Applied Geophysics*, pages 307–327. Springer Berlin Heidelberg, 2007.
- [62] William L. Briggs, Van Emden Henson, and Steve F. McCormick. *A Multigrid Tutorial, Second Edition*. Society for Industrial and Applied Mathematics, 2000.
- [63] Peter Frolkovič. Numerical recipes: The art of scientific computing. *Acta Applicandae Mathematicae*, 19(3):297–299, 1990.
- [64] Tian Liu, Pascal Spincemaille, Ludovic De Rochefort, Bryan Kressler, and Yi Wang. Calculation of susceptibility through multiple orientation sampling (COSMOS): A method for conditioning the inverse problem from measured magnetic field map to susceptibility source image in MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 61(1):196–204, 2009.

- [65] Ferdinand Schweser, Karsten Sommer, Andreas Deistung, and Jürgen R. Reichenbach. Quantitative susceptibility mapping for investigating subtle susceptibility variations in the human brain. *NeuroImage*, 62(3):2083–2100, 2012.
- [66] Jongho Lee, Karin Shmueli, Masaki Fukunaga, Peter Van Gelderen, Hellmut Merkle, Afonso C. Silva, and Jeff H. Duyn. Sensitivity of MRI resonance frequency to the orientation of brain tissue microstructure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(11):5130–5135, 2010.
- [67] Karin Shmueli, Jacco A. De Zwart, Peter Van Gelderen, Tie Qiang Li, Stephen J. Dodd, and Jeff H. Duyn. Magnetic susceptibility mapping of brain tissue in vivo using MRI phase data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 62(6):1510–1522, 2009.
- [68] Sam Wharton, Andreas Schäfer, and Richard Bowtell. Susceptibility mapping in the human brain using threshold-based k-space division. *Magnetic Resonance in Medicine*, 63(5):1292–1304, 2010.
- [69] V. A. Morozov. *Methods for Solving Incorrectly Posed Problems*. Springer New York, 1984.
- [70] Ferdinand Schweser, Andreas Deistung, Berengar W. Lehr, and Jürgen R. Reichenbach. Differentiation between diamagnetic and paramagnetic cerebral lesions based on magnetic susceptibility mapping. *Medical Physics*, 37(10):5165–5178, 2010.
- [71] Ludovic De Rochefort, Ryan Brown, Martin R. Prince, and Yi Wang. Quantitative MR susceptibility mapping using piece-wise constant regularized inversion of the magnetic field. *Magnetic Resonance in Medicine*, 60(4):1003–1009, 2008.
- [72] Bryan Kressler, Ludovic De Rochefort, Tian Liu, Pascal Spincemaille, Quan Jiang, and Yi Wang. Nonlinear regularization for per voxel estimation of magnetic susceptibility distributions from MRI field maps. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 29(2):273–281, 2010.
- [73] Jing Liu, Tian Liu, Ludovic de Rochefort, James Ledoux, Ildar Khalidov, Weiwei Chen, A. John Tsiouris, Cynthia Wisnieff, Pascal Spincemaille, Martin R. Prince, and Yi Wang. Morphology enabled dipole inversion for quantitative susceptibility mapping using structural consistency between the magnitude image and the susceptibility map. *NeuroImage*, 59(3):2560–2568, 2012.
- [74] Gavin Hamilton, Takeshi Yokoo, Mark Bydder, Irene Cruite, Michael E. Schroeder, Claude B. Sirlin, and Michael S. Middleton. In vivo characterization of the liver fat 1H MR spectrum. *NMR in Biomedicine*, 24(7):784–790, 2011.

- [75] Jianwu Dong, Tian Liu, Feng Chen, Dong Zhou, Alexey Dimov, Ashish Raj, Qiang Cheng, Pascal Spincemaille, and Yi Wang. Simultaneous Phase Unwrapping and Removal of Chemical Shift (SPURS) Using Graph Cuts: Application in Quantitative Susceptibility Mapping. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 34(2):531–540, 2015.
- [76] Huanzhou Yu, Charles A. McKenzie, Ann Shimakawa, Anthony T. Vu, Anja C.S. Brau, Philip J. Beatty, Angel R. Pineda, Jean H. Brittain, and Scott B. Reeder. Multiecho reconstruction for simultaneous water-fat decomposition and T2* estimation. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 26(4):1153–1161, 2007.
- [77] Christian Klessen, Patrick Asbach, Thomas J. Kroencke, Thomas Fischer, Carsten Warmuth, Alto Stemmer, Bernd Hamm, and Matthias Taupitz. Magnetic resonance imaging of the upper abdomen using a free-breathing T2-weighted turbo spin echo sequence with navigator triggered prospective acquisition correction. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 21(5):576–582, 2005.
- [78] Shreyas S. Vasanawala, Yuji Iwadate, Daniel G. Church, Robert J. Herfkens, and Anja C. Brau. Navigated abdominal T1-W MRI permits free-breathing image acquisition with less motion artifact. *Pediatric Radiology*, 40(3):340–344, 2010.
- [79] R. L. Ehman, M. T. McNamara, M. Pallack, H. Hricak, and C. B. Higgins. Magnetic resonance imaging with respiratory gating: Techniques and advantages. *American Journal of Roentgenology*, 143(6):1175–1182, 1984.
- [80] Detlev Drenckhahn and Jens Waschke. *Taschenbuch Anatomie*. Elsevier, 3rd edition, 2020.
- [81] Bruce Koeppen and Bruce Stanton. *Renal Physiology*. Elsevier, 6th edition, 2018.
- [82] The UK Kidney Association. About eGFR. <https://ukkidney.org/health-professionals/information-resources/uk-eckd-guide/about-egfr> [Stand: 19.10.2021, 13:35].
- [83] S. Chavez, Qing-San Xiang, and L. An. Understanding phase maps in MRI: a new outline phase unwrapping method. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 21(8):966–977, 2002.
- [84] Paul A. Yushkevich, Joseph Piven, Heather Cody Hazlett, Rachel Gimpel Smith, Sean Ho, James C. Gee, and Guido Gerig. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. *NeuroImage*, 31(3):1116–1128, 2006.

- [85] Mirinae Seo, Jung Kyu Ryu, Geon-Ho Jahng, Yu-Mee Sohn, Sun Jung Rhee, Jang-Hoon Oh, and Kyu-Yeoun Won. Estimation of T2* Relaxation Time of Breast Cancer: Correlation with Clinical, Imaging and Pathological Features. *Korean journal of radiology*, 18(1):238–248, 2017.
- [86] Saifeng Liu, Chaoyue Wang, Xiaoqi Zhang, Panli Zuo, Jiani Hu, E Mark Haacke, and Hongyan Ni. Quantification of liver iron concentration using the apparent susceptibility of hepatic vessels. *Quantitative imaging in medicine and surgery*, 8(2):123–134, 2018.
- [87] Eleanor F Cox, Charlotte E Buchanan, Christopher R Bradley, Benjamin Prestwich, Huda Mahmoud, Maarten Taal, Nicholas M Selby, and Susan T Francis. Multiparametric Renal Magnetic Resonance Imaging: Validation, Interventions, and Alterations in Chronic Kidney Disease. *Frontiers in physiology*, 8:696, 2017.
- [88] Juliet Varghese, Debbie Scandling, Rohit Joshi, Ashish Aneja, Jason Craft, Subha V Raman, Sanjay Rajagopalan, Orlando P Simonetti, and Georgeta Mihai. Rapid assessment of quantitative T1, T2 and T2* in lower extremity muscles in response to maximal treadmill exercise. *NMR in biomedicine*, 28(8):998–1008, 2015.
- [89] Wei Li, Bing Wu, and Chunlei Liu. Quantitative susceptibility mapping of human brain reflects spatial variation in tissue composition. *NeuroImage*, 55(4):1645–1656, 2011.
- [90] Yong Bian and Bryan Mercer. Weighted regularized preconditioned conjugate gradient (PCG) phase unwrapping method. *Journal of Optics A: Pure and Applied Optics*, 11(1):015504, 2009.
- [91] R Cusack and N Papadakis. New robust 3-D phase unwrapping algorithms: application to magnetic field mapping and undistorting echoplanar images. *NeuroImage*, 16(3 Pt 1):754–64, 2002.
- [92] Jianwu Dong, Feng Chen, Dong Zhou, Tian Liu, Zhaofei Yu, and Yi Wang. Phase unwrapping with graph cuts optimization and dual decomposition acceleration for 3D high-resolution MRI data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 77(3):1353–1358, 2017.
- [93] José M Bioucas-Dias and Gonçalo Valadão. Phase Unwrapping via Graph Cuts. *IEEE TRANSACTIONS ON IMAGE PROCESSING*, 16(3), 2007.
- [94] Hongfu Sun, Mahesh Kate, Laura C. Gioia, Derek J. Emery, Kenneth Butcher, and Alan H. Wilman. Quantitative susceptibility mapping using a superposed dipole inversion method: Application to intracranial hemorrhage. *Magnetic Resonance in Medicine*, 76(3):781–791, 2016.

- [95] Matthew J Cronin, Nian Wang, Kyle S Decker, Hongjiang Wei, Wen-Zhen Zhu, and Chunlei Liu. Exploring the origins of echo-time-dependent quantitative susceptibility mapping (QSM) measurements in healthy tissue and cerebral microbleeds. *NeuroImage*, 149:98–113, 2017.
- [96] Issel Anne L. Lim, Xu Li, Craig K. Jones, Jonathan A.D. Farrell, Deepti S. Vikram, and Peter C.M. van Zijl. Quantitative magnetic susceptibility mapping without phase unwrapping using WASSR. *NeuroImage*, 86:265–279, 2014.
- [97] Joseph Dagher, Timothy Reese, and Ali Bilgin. High-resolution, large dynamic range field map estimation. *Magnetic Resonance in Medicine*, 71(1):105–117, 2014.
- [98] Hussein S Abdul-Rahman, Munther A Gdeisat, David R Burton, Michael J Lalor, Francis Lilley, and Christopher J Moore. Fast and robust three-dimensional best path phase unwrapping algorithm. *Applied optics*, 46(26):6623–35, 2007.
- [99] Tian Liu, Cynthia Wisnieff, Min Lou, Weiwei Chen, Pascal Spincemaille, and Yi Wang. Nonlinear formulation of the magnetic field to source relationship for robust quantitative susceptibility mapping. *Magnetic Resonance in Medicine*, 69(2):467–476, 2013.
- [100] Anita Karsa, Shonit Punwani, and Karin Shmueli. The effect of low resolution and coverage on the accuracy of susceptibility mapping. *Magnetic Resonance in Medicine*, 81(3):1833–1848, 2019.
- [101] W T Dixon. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology*, 153(1):189–194, 1984.
- [102] Johan Berglund, Lars Johansson, Håkan Ahlström, and Joel Kullberg. Three-point dixon method enables whole-body water and fat imaging of obese subjects. *Magnetic Resonance in Medicine*, 63(6):1659–1668, 2010.
- [103] Maureen N. Hood, Vincent B. Ho, James G. Smirniotopoulos, and Jerzy Szumowski. Chemical Shift: The Artifact and Clinical Tool Revisited. *RadioGraphics*, 19(2):357–371, 1999.
- [104] Iosif Mendichovszky, Pim Pullens, Ilona Dekkers, Fabio Nery, Octavia Bane, Andreas Pohlmann, Anneloes de Boer, Alexandra Ljimani, Aghogho Odudu, Charlotte Buchanan, Kanishka Sharma, Christoffer Laustsen, Anita Harteveld, Xavier Golay, Ivan Pedrosa, David Alsop, Sean Fain, Anna Caroli, Pottumarthi Prasad, Susan Francis, Eric Sigmund, Maria Fernández-Seara, and Steven Sourbron. Technical recommendations for clinical translation of renal

- MRI: a consensus project of the Cooperation in Science and Technology Action PARENCHIMA. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 33(1):131–140, 2020.
- [105] Nicholas M. Selby, Peter J. Blankestijn, Peter Boor, Christian Combe, Kai Uwe Eckardt, Eli Eikefjord, Nuria Garcia-Fernandez, Xavier Golay, Isky Gordon, Nicolas Grenier, Paul D. Hockings, Jens D. Jensen, Jaap A. Joles, Philip A. Kalra, Bernhard K. Krämer, Patrick B. Mark, Iosif A. Mendichovszky, Olivera Nikolic, Aghogho Odudu, Albert C.M. Ong, Alberto Ortiz, Menno Pruijm, Giuseppe Remuzzi, Jarle Rørvik, Sophie de Seigneux, Roslyn J. Simms, Janka Slatinska, Paul Summers, Maarten W. Taal, Harriet C. Thoeny, Jean Paul Vallée, Marcos Wolf, Anna Caroli, and Steven Sourbron. Magnetic resonance imaging biomarkers for chronic kidney disease: a position paper from the European Cooperation in Science and Technology Action PARENCHIMA. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 33(2):ii4–ii14, 2018.
- [106] Anna Caroli, Menno Pruijm, Michel Burnier, and Nicholas M. Selby. Functional magnetic resonance imaging of the kidneys: where do we stand? The perspective of the European COST Action PARENCHIMA. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 33(2), 2018.
- [107] Frank H. Netter. *Farbatlanten der Medizin - Band 2 - Niere und Harnwege*. Georg Thieme Verlag, 1983.
- [108] Walter Siegenthaler, Werner Kaufmann, Hans Hornbostel, and Hans D. Waller. *Lehrbuch der Inneren Medizin*. Georg Thieme Verlag, 1992.
- [109] Matthias Kretzler, Clemens D. Cohen, Peter Doran, Anna Henger, Stephen Madden, Elisabeth F. Gröne, Peter J. Nelson, Detlef Schlöndorff, and Hermann Josef Gröne. Repuncturing the renal biopsy: Strategies for molecular diagnosis in nephrology. *Journal of the American Society of Nephrology*, 13(7):1961–1972, 2002.
- [110] Howard L. Corwin, Melvin M Schwartz, and Edmund J. Lewis. The Importance of Sample Size in the Interpretation of the Renal Biopsy. *American Journal of Nephrology*, 8(2):85–89, 1988.
- [111] Luke Xie, Anita T Layton, Nian Wang, Peder E Z Larson, Jeff L Zhang, Vivian S Lee, Chunlei Liu, and G Allan Johnson. Dynamic contrast-enhanced quantitative susceptibility mapping with ultrashort echo time MRI for evaluating renal function. *American journal of physiology. Renal physiology*, 310(2):F174–82, 2016.

- [112] Luke Xie, Russell Dibb, Gary P Cofer, Wei Li, Peter J Nicholls, G Allan Johnson, and Chunlei Liu. Susceptibility tensor imaging of the kidney and its microstructural underpinnings. *Magnetic resonance in medicine*, 73(3):1270–81, 2015.
- [113] Wei Li, Nian Wang, Fang Yu, Hui Han, Wei Cao, Rebecca Romero, Bundhit Tantiwongkosi, Timothy Q. Duong, and Chunlei Liu. A method for estimating and removing streaking artifacts in quantitative susceptibility mapping. *NeuroImage*, 108:111–122, 2015.
- [114] F. Schick. Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT). *Radiologe*, 45(1):69–88, 2005.
- [115] Diego Hernando, P. Kellman, J. P. Haldar, and Z. P. Liang. Robust water/fat separation in the presence of large field inhomogeneities using a graph cut algorithm. *Magnetic Resonance in Medicine*, 63(1):79–90, 2010.
- [116] Petre Stoica and Randolph Moses. *Spectral Analysis Of Signals*. Pearson, 2005.
- [117] Sarah Eskreis-Winkler, Dong Zhou, Tian Liu, Ajay Gupta, Susan A. Gauthier, Yi Wang, and Pascal Spincemaille. On the influence of zero-padding on the nonlinear operations in Quantitative Susceptibility Mapping. *Magnetic Resonance Imaging*, 35:154–159, 2017.
- [118] D. Marr and E. Hildreth. Theory of edge detection. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, 207(1167):187–217, 1980.
- [119] Guido Gerig, Olaf Kbler, Ron Kikinis, and Ferenc A. Jolesz. Nonlinear Anisotropic Filtering of MRI Data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 11(2):221–232, 1992.
- [120] Frank Wilcoxon. Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biometrics Bulletin*, 1(6):80, 1945.
- [121] Karl Pearson. *Early statistical papers*. University Press, Cambridge [England], 1948.
- [122] Karl Pearson. VII. Note on regression and inheritance in the case of two parents. *Proceedings of the Royal Society of London*, 58(347-352):240–242, 1895.
- [123] Dong Zhou, Junghun Cho, Jingwei Zhang, Pascal Spincemaille, and Yi Wang. Susceptibility underestimation in a high-susceptibility phantom: Dependence on imaging resolution, magnitude contrast, and other parameters. *Magnetic Resonance in Medicine*, 78(3):1080–1086, 2017.

- [124] Kofi Deh, Keigo Kawaji, Marjolein Bulk, Louise Van Der Weerd, Emelie Lind, Pascal Spincemaille, Kelly McCabe Gillen, Johan Van Audekerke, Yi Wang, and Thanh D. Nguyen. Multicenter reproducibility of quantitative susceptibility mapping in a gadolinium phantom using MEDI+0 automatic zero referencing. *Magnetic Resonance in Medicine*, 81(2):1229–1236, 2019.
- [125] Hongfu Sun, Yuhan Ma, M. Ethan MacDonald, and G. Bruce Pike. Whole head quantitative susceptibility mapping using a least-norm direct dipole inversion method. *NeuroImage*, 179:166–175, 2018.
- [126] Nicholas Hobson, Sean P. Polster, Ying Cao, Kelly Flemming, Yunhong Shu, John Huston, Chandra Y. Gerrard, Reed Selwyn, Marc Mabray, Atif Zafar, Romuald Girard, Julián Carrión-Penagos, Yu Fen Chen, Todd Parrish, Xiaohong Joe Zhou, James I. Koenig, Robert Shenkar, Agnieszka Stadnik, Janne Koskimäki, Alexey Dimov, Dallas Turley, Timothy Carroll, and Issam A. Awad. Phantom validation of quantitative susceptibility and dynamic contrast-enhanced permeability MR sequences across instruments and sites. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 51(4):1192–1199, 2020.
- [127] Aki Kido, Masako Kataoka, Akira Yamamoto, Yuji Nakamoto, Shigeaki Umekawa, Takashi Koyama, Yoji Maetani, Hiroyuki Isoda, Ken Tamai, Nobuko Morisawa, Tsuneo Saga, Susumu Mori, and Kaori Togashi. Diffusion tensor MRI of the kidney at 3.0 and 1.5 Tesla. *Acta Radiologica*, 51(9):1059–1063, 2010.
- [128] R. Huber. GRAPPA regularization – layer fMRI blog. <https://layerfmri.com/2018/06/27/grappa-regularization/> [Stand: 19.10.2021, 13:34].
- [129] Martin Uecker, Shuo Zhang, Dirk Voit, Alexander Karaus, Klaus-Dietmar Merboldt, and Jens Frahm. Real-time MRI at a resolution of 20 ms. *NMR in Biomedicine*, 23(8):986–994, 2010.
- [130] H. NYQUIST. Certain Topics in Telegraph Transmission Theory. *Transactions of the American Institute of Electrical Engineers*, 47(2):617–644, 1928.
- [131] Claude E. Shannon. Communication in the Presence of Noise. *Proceedings of the IRE*, 37(1):10–21, 1949.
- [132] Jens Frahm, Dirk Voit, and Martin Uecker. Real-Time Magnetic Resonance Imaging: Radial Gradient-Echo Sequences With Nonlinear Inverse Reconstruction. *Investigative Radiology*, 54(12):757–766, 2019.
- [133] Anusha Vakiti, Sandeep A. Padala, and Prerna Mewawalla. Myeloma Kidney. *StatPearls*, 2020.