

Aus dem Institut für
Experimentelle Ultrahochfeld Magnet Resonanz
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Entwicklung von Hochfrequenzspulen für Kardioresnale ^{23}Na
Magnetresonanztomographie bei 7.0 und 9.4 Tesla und deren
Anwendung im Mensch und Kleintier

Development of high frequency coils for cardiorenal ^{23}Na
magnetic resonance imaging at 7.0 and 9.4 Tesla and their
application in humans and small animals

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Laura Böhmert

aus Berlin

Datum der Promotion: 17.09.2021



MDC MAX-DELBRÜCK-CENTRUM
FÜR MOLEKULARE MEDIZIN
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT

B.U.F.F. Berlin
Ultrahigh Field
Facility

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis.....	II
Zusammenfassung	III
Abstract	V
1. Einführung.....	1
2. Methodik	6
2.1. Magnetresonanztomographie	6
2.2. Elektromagnetische Feldsimulationen	8
2.3. Evaluierung an der Messbank	9
2.4. Validierung am MR Gerät	10
3. Ergebnisse	12
3.1. Präklinische Studie	12
3.2. Klinische Studie	15
4. Diskussion.....	20
5. Literaturverzeichnis	22
6. Eidesstattliche Versicherung und ausführliche Anteilserklärung	24
7. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge)	27
8. Publikation 1: Cardiorenal sodium MRI at 7.0 Tesla using 4/4 channel 1H/23Na RF antenna array	28
9. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge)	42
10. Publikation 2: Cardiorenal sodium MRI in small rodents using a quadrature birdcage volume resonator at 9.4 T	45
11. Lebenslauf	55
12. Publikationsliste	59
13. Danksagung	60

Abkürzungsverzeichnis

^1H	Wasserstoff
^{23}Na	Natrium
C	Kondensator
DAM	Double Angle Method (engl.)
HF	Hochfrequenz
Na^+	Natriumionen
KRS	Kardiorenales Syndrom
L	Induktivität
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (engl.)
SAR	Spezifische Absorptionsrate
SNR	Signal-zu-Rausch Verhältnis (engl. Signal-to-Noise Ratio)
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
UHF	Ultrahochfeld

Zusammenfassung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) zählt zu den wichtigsten nicht-invasiven medizinischen Verfahren in der bildgebenden Diagnostik. Sie hat die Besonderheit eines hohen Weichgewebekontrastes. Neben der in der Klinik hauptsächlich verwendeten Wasserstoffkern (^1H) MRT, kommt es durch die stete Weiterentwicklung von Hardware und Software, sowie der Verwendung höherer Magnetfeldstärken (≥ 7.0 Tesla (T)), zu einem immer größeren Interesse an der X-Kern MRT. Bei der X-Kern MRT handelt es sich um alle für die MRT verwendbaren Atomkerne; ausgenommen Wasserstoff. Hierzu zählt unter anderem die Natrium (^{23}Na) MRT. Durch die geringere Konzentration der Natriumatome im Vergleich zu Wasserstoffatomen im Organismus und ihrer unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften stellt die ^{23}Na Bildgebung eine Herausforderung dar.

Das kardiorenale Syndrom (KRS) beschreibt die Interaktion zwischen Fehlfunktionen des Herzens und der Nieren und deren gegenseitiger Beeinflussung. Für ein besseres Verständnis von KRS und einer möglichst frühzeitigen Diagnose und daraus resultierenden Therapieansätzen kann die ^{23}Na MRT einen wertvollen Beitrag leisten. Natriumionen weisen eine essentielle Rolle in der Homöostase und bei der Signalweiterleitung in Nerven- und Muskelzellen auf. Eine Änderung in der Natriumkonzentration im jeweiligen Organ könnte ein frühzeitiges Indiz für eine angehende Fehlfunktion sein.

Das Ziel dieser Arbeit war die Konstruktion, Implementierung, Validierung und Anwendung von speziell für die kardiorenale ^{23}Na MR Bildgebung ausgelegten hochfrequenten (HF) Sende- und Empfangsspulen für die translationale Forschung einschließlich präklinischer und klinischer Studien. Hierbei wurde besonderes Merkmal auf die Homogenität des Anregungsprofils gelegt, um eine Quantifizierung der Natriumkonzentration zu ermöglichen.

Die präklinische Spule wurde für den Gebrauch bei einer Magnetfeldstärke von 9.4 T optimiert und gehört zu der Klasse der Volumenspulen. Sie erzielt eine Homogenität mit einer Abweichung von 2% über den zu untersuchenden Bereich. Die Tauglichkeit für *in*

in vivo ^{23}Na MR wurde in Kleinnagern demonstriert. Es konnte deutlich der unterschiedliche Natriumgehalt in beiden Organen dargestellt werden.

Für die klinische Anwendung bei einer Magnetfeldstärke von 7.0 T wurde ein Oberflächenspulendesign entwickelt. Mit diesem Design konnten in klinisch nutzbarer Untersuchungszeit Natriumbilder der Niere und des Herzes mit einer ausreichende Eindringtiefe und Homogenität in unter 19 min und einer Auflösung von $(5 \times 5 \times 5) \text{ mm}^3$ erzielt werden. Die *in vivo* ^{23}Na MR Bilder zeigen die wesentlichen Strukturen von Herz und Niere auf.

Zusammenfassend bildet diese Arbeit einen wichtigen Baustein für die translationale Forschung für ein besseres Verständnis, Diagnose und Therapie des kardiorenenalen Syndroms mittels ^{23}Na MRT. Die mit der entwickelten Hardware erzielten Ergebnisse zeigen einen neuen Einblick in die Physiologie des Herzens und der Niere in Bezug auf der Natriumverteilung.

Abstract

Magnetic resonance imaging (MRI) is one of the most important non-invasive techniques for medical imaging diagnostics, providing an excellent soft tissue contrast. In addition to proton (^1H) MRI, which is the mainstay of clinical imaging applications, there is an increased interest in X-nuclei MRI, due to the progressing development of hardware and software, as well as the use of higher magnetic field strengths (≥ 7.0 Tesla (T)). X-nuclei MRI refers to all nuclei that can be used for MRI that are not hydrogen. This includes sodium (^{23}Na) MRI. The lower abundance of sodium in the body compared to protons and its physical properties makes ^{23}Na MRI challenging.

Cardiorenal syndrome (CRS) defines the interaction between heart and kidney disorders whereby the dysfunction of one organ induces a dysfunction of the other organ. The broad role of sodium in renal and cardiac physiology suggests a wide range of questions for further *in vivo* cardiorenal investigations that could be addressed by ^{23}Na MRI. Recognizing this opportunity ^{23}Na MRI holds the potential to advance the understanding and early detection of CRS and subsequent therapy. Sodium ions play a major role in the homeostasis and are necessary for signal transduction in nerve and muscle cells. Changes in the sodium concentration in one of these organs might be early evidence of an ongoing dysfunction.

The goal of this work was the construction, implementation, evaluation and application of transmit/receive radiofrequency (RF) coils specifically designed for cardiorenal ^{23}Na MRI for translational research including preclinical and clinical studies. The focus was on the homogeneity of the excitation profile to facilitate and ensure quantification of the tissue sodium concentration.

The preclinical RF coil was tailored for the application at a magnetic field strength of 9.4 T. To meet this goal a volume RF coil was developed. This configuration achieved a signal uniformity of 2% within the area of interest. Its feasibility for *in vivo* ^{23}Na MRI of the heart and kidney was demonstrated in small rodents and clearly showed the different sodium distribution in both organs.

For the clinical application a magnetic field strength of 7.0 T was used. For this purpose, a multi-channel surface RF coil design was developed. This configuration enables a

sufficient penetration depth and homogeneity for sodium MRI of the heart and kidney and supported the acquisition of sodium images with a spatial resolution of (5x5x5) mm³ in clinically acceptable scans time of 19 minutes. The *in vivo* ²³Na MR images clearly showed the main compartments of the heart and kidney.

In summary, this work provides a technical foundation for translational research for a better understanding, diagnosis and therapy of cardiorenal syndrome. The results obtained with the developed hardware provide new insight into the physiology of the heart and kidney in relation to sodium distribution.

1. Einführung

In Deutschland sind etwa 2 Millionen Menschen an einer Herzinsuffizienz erkrankt, 40-60% dieser Patienten leiden zusätzlich an einer Nierensuffizienz (Grossekettler et al., 2013).

Das kardiorenale Syndrom (**KRS**) beschreibt den Zusammenhang zwischen Herz- und Nierenerkrankungen. Hierbei kommt es zu einer wechselseitigen Funktionseinschränkung hervorgerufen durch eine Fehlfunktion des jeweils anderen Organs (Ronco et al., 2008a). Man unterscheidet zwischen dem kardiorenenalen und dem renokardialen Einfluss. Die kardiorenale Beeinflussung erfolgt durch eine verminderte Leistung des Herzens, die zu einem minimierten Blutfluss in der Niere und dadurch zu einer verminderten glomerulären Filtration und Sauerstoffversorgung führt. Ist hingegen die Funktionsweise der Niere bei der renokardialen Beeinflussung eingeschränkt, kommt es zu einer erhöhten Herzbelastung durch einen höheren Blutdurchsatz im Herzen, um die nicht ausreichende Funktion der Niere zu kompensieren (Ronco et al., 2008b).

Die Vorbeugung gegen und die Therapie von kardiorenalen und renokardial induzierten Fehlfunktionen profitieren von einer frühzeitigen Diagnose durch die Detektion von Änderungen in der Natriumkonzentration in beiden Organen.

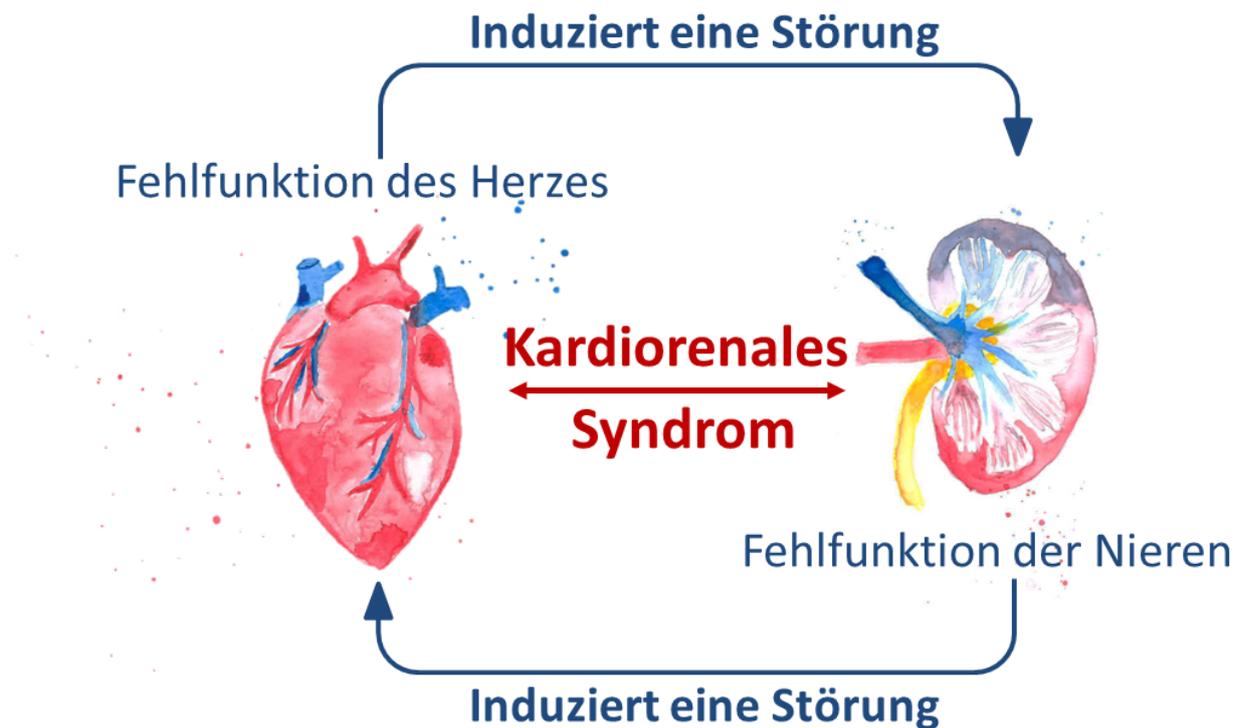


Abbildung 1: Illustrative Darstellung des kardiorenalen Syndroms

Natriumionen (Na^+) spielen in der Physiologie eine zentrale Rolle und sind ein vielversprechender Parameter, um Pathologien zu ermitteln (Sweadner and Goldin, 1980). Für das rhythmische und koordinierte Kontrahieren des Herzmuskels ist das Erregungsbildungs- und Erregungsweiterleitungssystem entscheidend. Dieses wird über ein elektrisches Potential zwischen dem Zellinneren und dem Zelläußeren gewährleistet. Das elektrische Potential beruht auf einer unterschiedlichen Verteilung an positiven und negativen geladenen Ionen im intra- und extrazellulären Raum. Natriumionen diffundieren aufgrund des Konzentrationsausgleiches und der Permeabilität der Zellmembran stetig in das Zellinnere (Leckströme) und würden so einen Potentialausgleich hervorrufen. Die in der Zellmembran lokalisierte Natrium-Kalium-Pumpe transportiert über einen aktiven Transportmechanismus Natriumionen in den extrazellulären Raum und trägt maßgeblich zum Aufrechterhalten des Ruhepotentials bei. Die Erregungsweiterleitung wird über das Aktionspotential gesteuert. Dabei kommt es durch ein Öffnen der spannungsabhängigen Natriumkanäle zu einem plötzlichen Einströmen von Natriumionen in den intrazellulären Raum und daraus resultierend zu einer Depolarisation. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Repolarisation und Hyperpolarisation und somit zu einer Rückkehr in das

Ruhepotential. Bei der optimalen Versorgung der Organe mit Sauerstoff durch das Herz ist die Pumpkraft und Geschwindigkeit von Bedeutung, welche durch einen physiologischen Erregungsablauf gesteuert wird. Kann dies nicht gewährleistet werden hat das einen Einfluss auf die Funktion anderer Organe, besonders auf aktive Transportprozesse, die den Sauerstoff benötigen.

Eine wesentliche Aufgabe der Nieren ist die Filtrierung und Ausscheidung von toxischen Substanzen durch den Urin. Die Konzentration des Urins im Sammelrohr erfolgt durch einen Natriumgradienten innerhalb der Niere, welcher von der Nierenrinde zum Nierenmark ansteigt. Dieser Konzentrationsgradient wird durch die Henle-Schleife erzeugt, der sich durch aktive Transportmechanismen, unterschiedliche Permeabilität und Diffusion verschiedener Moleküle aufbaut (Jamison and Maffly, 1976). Die Niere hat durch einen hormonellen Regelkreis Einfluss auf das Herzkreislaufsystem und kann damit die Herzleistung und Herzbelastung beeinflussen (Lote, 1994). Eine dauerhaft hohe Belastung führt zu einer verminderten Leistungsfähigkeit des Herzens und dadurch zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion. Um dieser, sich gegenseitig verstärkenden Fehlfunktionen im kardiorenenalen Syndrom vorzubeugen und zu therapieren, ist die nicht-invasive Messung der Natriumkonzentration im Herzen sowie in den Nieren ein wertvoller Indikator.

Die Magnetresonanztomografie (**MRT**) ist ein nicht-invasives Bildgebungsverfahren, welches ohne ionisierende Strahlung Schnittbilder eines Untersuchungsobjektes darstellen kann. Sie hat, gegenüber anderen bildgebenden Verfahren in der Medizin (z.B. Röntgen) die Besonderheit eines exzellenten Weichgewebekontrasts und einer hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung und bietet sich daher für die Herz- und Nierenbildgebung ohne Verwendung zusätzlicher Kontrastmittel an. Im Gegensatz zu der im klinischen Alltag verwendeten Wasserstoffkern bzw. Protonen (^1H) MRT, gibt die Natrium (^{23}Na) MRT Auskunft über die Natriumkonzentration im Gewebe.

Die Nutzung eines anderen Atoms bei der MRT bringt wesentliche Unterschiede mit sich. Das gyromagnetische Verhältnis γ leitet sich ab aus dem Quotienten des magnetischen Momentes und des Gesamtdrehimpulses eines Teilchens und variiert für unterschiedliche Atomkerne. Für Natrium beträgt das gyromagnetische Verhältnis 11.3 MHz/T und ist etwa vier Mal kleiner als das von Wasserstoff mit 42.6 MHz/T. Mit dem gyromagnetischen Verhältnis und der statischen Magnetfeldstärke (\mathbf{B}_0) lässt sich

die Frequenz der Präzessionsbewegung, die so genannte Larmorfrequenz (f_L) bestimmen ($f_L = \gamma/2\pi|B_0|$).

Durch diese physikalischen Eigenschaften von Natrium und der im Vergleich zu Wasserstoff geringeren Konzentration von Natrium im Gewebe (5000-mal weniger) stellt die ^{23}Na MRT eine Herausforderung dar (Ladd et al., 2018). Der Unterschied in der Larmorfrequenz von Natrium erfordert eine entsprechend für die Frequenz ausgelegte Hardware für die Hochfrequenz (**HF**) Sende- und Empfangsspulen. Die Magnetfeldstärke hat nicht nur einen Einfluss auf die Larmorfrequenz sondern auch auf die Signalintensität. Mit höherem B_0 liegt eine stärkere Magnetisierung vor, was zu höherer Signalintensität führt (Hoult and Richards, 2011). Dieser Gewinn kann in eine verbesserte räumliche Auflösung, in eine Verkürzung der Messzeit oder in eine Erhöhung des Bildkontrastes investiert werden.

Die höchste verfügbare Magnetfeldstärke in der klinischen Routine für die Herz- und Nierenbildgebung liegt bei 3.0 Tesla (**T**). Durch die geringe Konzentration von Natrium im Organismus ist der Gewinn an Signal bei ultrahohen Magnetfeldstärken (≥ 7.0 T) von großer Bedeutung. Das Signal zu Rausch Verhältnis (engl. signal-to-noise ratio, **SNR**) verbessert sich um einen Faktor von etwa 3 von 3.0 T zu 7.0 T (Pohmann et al., 2016) und ermöglicht so erste Natriumbilder in klinischen relevanten Untersuchungszeiten.

Die Machbarkeit der Natriumbildgebung für unterschiedliche Körperregionen, wie beispielsweise Kopf, Auge, Abdomen wurde in der Literatur gezeigt (Wenz et al., 2018, Qian et al., 2012, Platt et al., 2018). In präklinischen Studien und an gesunden Probanden konnte der Natriumgradient in der Niere mittels MRT dargestellt werden (Haneder et al., 2014, Haneder et al., 2013, Haneder et al., 2011, Maril et al., 2004, Maril et al., 2005, Maril et al., 2006). Bei Humanstudien beschränkt sich bisher der Einsatz der entwickelten Spulen bei 7.0 T auf jeweils ein Zielorgan, welches die Untersuchung und daraus resultierendes besseres Verständnis des KRS nicht optimal unterstützt und gewährleistet.

Das Ziel der Arbeit war die Hardwareentwicklung und deren Anwendung für die kardiorenale Natriumbildgebung mittels MRT mit dem Fokus auf die translationale Forschung. Die Translationsforschung spielt eine bedeutende Rolle um eine Brücke zwischen präklinischen und klinischen Studien zu gewährleisten und das Studieren von

Krankheiten und ihrer Prävention sowie Therapie zu ermöglichen. Dabei wird das gewonnene Wissen aus der Grundlagenforschung mit der medizinischen Anwendung verknüpft, um Rückschlüsse aus der präklinischen Forschung auf klinische Anwendungen zu ziehen.

Diese Arbeit beschreibt die Entwicklung, Validierung und Implementierung von HF Sende- und Empfangsspulen in der präklinischen Forschung bei 9.4 T sowie in der Humanforschung bei 7.0 T mit dem Fokus auf ein besseres physiometabolisches Verständnis des KRS. Es konnte für beide Anwendungsbereiche *in vivo* eine gute zeitliche und räumliche Auflösung erreicht werden und im gesunden Probanden sowie im Kleintier die Verteilung von Natrium in den Nieren und im Herzen dargestellt werden. Mit dem speziell für den präklinischen Bereich gewählten Spulendesign konnte eine durchgehende Homogenität des Anregungsfeldes erzielt werden.

Für den klinischen Bereich wurde aufgrund von Limitierungen, die dort die Ultrahochfeld MR mit sich bringt, ein anderes Spulendesign als im präklinischen Bereich gewählt. Mit dem gewählten Spulendesign konnte ein angemessenes homogenes Anregungsfeld und eine geeignete Eindringtiefe erzielt werden. Die Verwendung von ^{23}Na MRT und der Zugewinn an Informationen über die Natriumkonzentration im Gewebe wird maßgeblich zu einem besseren Verständnis des KRS und deren Interaktion beitragen.

2. Methodik

2.1. Magnetresonanztomographie

Die Grundlage der MRT ist das Phänomen der Kernspinresonanz (engl. NMR nuclear magnetic resonance). Die Kerne vieler chemischer Elemente (z.B. Wasserstoff, Natrium, Fluor, Phosphor) besitzen einen Eigendrehimpuls (**Spin**) und damit einhergehendes magnetisches Moment. Das Anlegen eines äußeren statischen Magnetfeldes (**B₀**) führt zu einer Ausrichtung der magnetischen Momente parallel zum Magnetfeld und so zu einer makroskopischen Magnetisierung, welche die Grundvoraussetzung für die MRT darstellt (Haacke et al., 1999).

In klinischen 1.5 T und 3.0 T MR Geräten ist B_0 parallel zur Röhre (z-Achse) orientiert. Um magnetische Momente zu manipulieren und ein detektierbares Signal zu induzieren wird mittels externer Sendespulen ein zu B_0 orthogonales hochfrequentes magnetisches Feld (**B₁**) mit einer für das zu untersuchende Atom charakteristischen Frequenz (Larmorfrequenz) appliziert. Dies hat zur Folge, dass die Magnetisierung aus ihrer Gleichgewichtsausrichtung kippt und in die xy-Ebene übergeht. Dort rotiert die Magnetisierung mit der Larmorfrequenz um die z-Achse.

Nach der Anregung der magnetischen Momente mit dem B_1 Feld kehrt das System in den Ausgangszustand zurück. Dieser Prozess kann in zwei Anteile aufgeteilt werden. Einmal die Abnahme der Amplitude der Oszillation in der xy-Ebene (transversale Relaxation, **T₂**), sowie die Rückkehr zur z-Achse (longitudinale Relaxation, **T₁**). Die Relaxationszeiten T_1 und T_2 sind unabhängig voneinander, jedoch stark von ihrer Umgebung abhängig (z.B. Gewebetyp, Physiologie, Pathologie). Während der Rückkehr in den Gleichgewichtszustand wird ein Hochfrequenzsignal in den Empfangsspulen induziert und detektiert. Um hoch aufgelöste Schnittbilder zu berechnen, müssen während einer Messung ausreichend Daten akquiriert werden indem das System mit aufeinanderfolgenden unterschiedlich langen und starken HF Pulsen immer wieder angeregt werden. Eine Messung besteht dabei aus definierten Pulssequenzen. Dabei gibt es zwei wesentlich Parameter: die Echozeit (**TE**), welche zwischen der Anregung und Detektion verstreicht und die Repetitionszeit (**TR**), welche zwischen zwei Anregungspulsen vergeht. Durch Variation von TE und TR können unterschiedliche Kontraste erzeugt werden. Die Länge und Stärke des HF Pulses hat dabei einen Einfluss auf den Auslenkwinkel der Magnetisierung.

Eine weitere Komponente, die in den Pulssequenzen definiert ist, ist das Schalten von zusätzlichen Magnetfeldern entlang aller drei Ortskoordinaten durch spezielle Gradientenspulen, welche das B_0 linear verändern. Dies ermöglicht eine räumliche Differenzierung des MR Signales und das Berechnen von Schnittbildern in jeder Orientierung.

Neben den Wasserstoffkernen können auch andere Atomkerne für die MR Bildgebung genutzt werden. Der Fokus dieser Arbeit liegt dabei auf der Natriumbildgebung. Als weiteren Unterschied zu der im Vergleich zu Wasserstoff geringeren Konzentration und niedrigeren Larmorfrequenz weist der Natriumkern einen Kernspin von $3/2$ auf (Wasserstoff: Spin $1/2$). Dies führt zu einer veränderten Dynamik mit stark verkürztem T_2 und somit zu einem schnellen Signalabfall. Um genügend Signal bei der ^{23}Na MRT zu detektieren sind daher Pulssequenzen mit kurzen TE notwendig.

Zum Senden und Empfangen werden Hochfrequenzspulen verwendet, die als elektromagnetischer Schwingkreis aufgebaut sind, welcher in seiner einfachsten Form aus einem Kondensator (**C**) und einer Induktivität (**L**) besteht. Eine ideale Kombination aus L und C bildet einen verlustfreien Schwingkreis mit spezifischer Resonanzfrequenz $1/(2\pi\sqrt{LC})$. Der elektrische Widerstand (**R**) eines realen, verlustbehafteten Aufbaus führt zum Abklingen der Energie der Schwingung.

HF Spulen in der MRT müssen die Resonanzbedingung erfüllen um das Senden und Empfangen des magnetischen Feldes effizient zu erreichen. Die Larmorfrequenz und die Resonanzfrequenz der Spulen müssen übereinstimmen, um die Spins aus dem Ausgangszustand zu lenken und das emittierte Signal empfangen zu können.

Eine Erhöhung der statischen Magnetfeldstärke führt zu einer stärkeren makroskopischen Magnetisierung und zu einem verbesserten SNR. Die proportionale Abhängigkeit der Larmorfrequenz bei steigendem B_0 führt zu einer linearen Erhöhung der Frequenz und folglich einer Verkürzung der Wellenlänge. Hat ein Objekt eine ähnliche Abmessung wie die Wellenlänge, kann es zu ortsabhängigen Interferenzen kommen, die im MR Bild als nichtphysiologische Kontrastvariationen (z.B. Signallöcher) zu sehen sind. Aufgrund der elektromagnetischen und geometrischen Gegebenheiten können in Studien am Menschen bei einer Magnetfeldstärke von 7.0 T ($f_0=300$ MHz für Protonen) bereits Signalauslöschungen auftreten, da die durchschnittliche Wellenlänge

im Körper bei 15 cm liegt. Diese stellen eine große Herausforderung bei der Spulenenwicklung dar. Durch das Verwenden von mehreren Spulenelementen erhöht sich der Freiheitsgrad für eine Optimierung des B_1 Feldes und die Effektivität. In der Anwendung in Kleintieren tritt dieses Problem auch bei höheren Feldstärken als 7.0 T nicht auf, da die Körpermaße deutlich kleiner sind als die Wellenlänge.

Ein weiterer Faktor, der in der klinischen Anwendung berücksichtigt werden muss, ist der sicherheitsrelevante Effekt der potentiellen Erwärmung von Gewebe beim Einstrahlen von elektromagnetischen HF Feldern, der sich über die spezifischen Absorption Rate (**SAR**) ermitteln und kontrollieren lässt.

Bei der Entwicklung von HF Spulen für die MR Bildgebung muss daher auf vielfältige Faktoren geachtet werden und diese speziell optimiert werden, um die Spule für ihre Anwendung bestmöglich abzustimmen. Die Spule muss dabei auf das Untersuchungsobjekt und das zu verwendete MR Gerät angepasst sein, sowie speziell für die Larmorfrequenz, Anregungsprofil und SAR optimiert sein.

2.2. Elektromagnetische Feldsimulationen

Bei der Spulenenwicklung werden heutzutage im ersten Schritt numerische elektromagnetische Feldsimulationen durchgeführt, die unter anderem für die Berechnung der SAR Werte, B_1 Felder und der Verluste genutzt werden. Hierzu wird das Spulendesign, die Randbedingungen, die Resonanzfrequenz sowie die Materialeigenschaften definiert.

Die Beladung der Spule hat durch ihre charakteristische Leitfähigkeit (σ) und Dichte (ρ) einen Einfluss auf die Funktionalität der Spule und erzeugt einen zusätzlichen Widerstand. Mit Hilfe entsprechender Bauelemente, häufig ein justierbarer Kondensator (*tuning* Kondensator), wird die Spule auf die gewünschte Frequenz abgestimmt. Für eine möglichst verlustfreie Signalweiterleitung zwischen Spule und der MR Hardware (z.B. Verstärker) müssen die Impedanzen, der elektrische Widerstand beider Systeme auf einander angepasst sein (*matching*). Die im MR Bereich üblich verwendete Hardware ist auf eine Wellenimpedanz von 50 Ω ausgelegt. Um die Spulenimpedanz auf 50 Ω zu transformieren können unterschiedliche *matching* Schaltkreise verwendet werden (Mispelter et al., 2006).

Nach Erhalten der Ergebnisse der Simulationen wird die Spule entsprechend der Frequenz abgestimmt und auf die 50Ω angepasst. Während des Optimierungsprozesses werden Modifizierungen inkrementell durchgeführt und die Ergebnisse (z.B. B_1 Felder, Verluste, SAR) mit den jeweils vorigen Simulationen verglichen.

Um möglichst genaue und realistische Aussagen zu bekommen, werden die Simulationen mit biologischen Voxelmodellen der Untersuchungsobjekte durchgeführt, welche die komplexe Struktur menschlicher und tierischer Anatomie wirklichkeitsgetreu nachbilden. Diese Voxelmodelle besitzen alle Gewebe- und Struktureigenschaften mit ihren entsprechenden biologischen und physikalischen Eigenschaften, *Virtual Family* (Christ et al., 2010).

Mit den Ergebnissen der Simulationen, die die Informationen über die effektive elektrische Feldstärke (\mathbf{E}), der Leitfähigkeit (σ) und der Dichte (ρ) enthalten, lässt sich die SAR berechnen:

$$\left(SAR = \frac{1}{2} \frac{\sigma |\mathbf{E}|^2}{\rho} \right).$$

Durch die Einstrahlung von elektromagnetischen HF Feldern kann es zu einer Erwärmung des Körpers kommen. Um eine Belastung des Patienten während einer Untersuchung gering zu halten, wurden Begrenzungen für die SAR von Körperregionen festgelegt (Sicherheitsstandards (IEEE/IEC Standard 62704-1) (2013)). SAR ist die im Körper pro Masse und Zeit dissipierte Energie und wird in W/kg angegeben. Es wird unterschieden zwischen dem Ganzkörper SAR Wert und lokaler SAR, welche über eine Gewebemasse von 10g gemittelt ist (SAR_{10g}). Es besteht ein Zusammenhang zwischen SAR und B_0 , bei der die Energieabsorption für das gleiche erzeugte B_1^+ Feld mit der Magnetfeldstärke steigt. Dies führt zu einer deutlichen Limitation der UHF MRT.

2.3. Evaluierung an der Messbank

Ein Netzwerkanalysator ermöglicht die Evaluierung der elektrischen Eigenschaften einzelner realer Spulenelemente. Die Funktionsweise der Spule im MRT Umfeld kann durch eine frequenzabhängige, quadratische Streuparametermatrix (S-Parametermatrix) beurteilt werden:

$$\begin{pmatrix} b_1 \\ \vdots \\ b_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} S_{11} & \cdots & S_{1n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ S_{n1} & \cdots & S_{nn} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} a_1 \\ \vdots \\ a_n \end{pmatrix}$$

Die erste tiefgestellte Zahl gibt dabei den Ausgangsport an und die zweite Zahl den Eingangsport. Ein Zweitor wird durch vier S-Parameter beschrieben (S_{11} , S_{12} , S_{21} , S_{22}) (Lo and Lee, 2013). Dabei geben die diagonalen Einträge von S eine Auskunft wie gut die einzelnen Elemente an die Wellenimpedanz des Systems angepasst sind (S_{11} , S_{22}). Die Nebendiagonalen enthalten Informationen über die jeweilige Kopplung der Elemente untereinander (S_{12} , S_{21}). Die S-Parameter werden überwiegend in logarithmischer Skala angegeben, wobei -20 dB eine Übertragung von 99% der Leistung bedeutet (Pozar, 2011).

Bei Spulen liegen unterschiedliche Verlustmechanismen vor, welche jeweils durch einen elektrischen Widerstand modelliert werden können, die im Empfangsfall ein Rauschen erzeugen. Dieses kann durch Probandenrauschen und Spulenrauschen hervorgerufen werden. Eine Aussage über diese Verlustmechanismen gibt die Spulengüte Q. Diese kann direkt an dem Netzwerkanalysator mit Hilfe der S-Parameter bestimmt werden, wobei einmal die Spule mit einem Messobjekt (Phantom) beladen ist und einmal ohne jegliche Beladung vermessen wird. Mit dem Verhältnis dieser beiden Werte kann eine Aussage getroffen werden, ob das Spulenrauschen oder Probandenrauschen überwiegt und eine Aussage über die Qualität der Spule gemacht werden. Das Verhältnis zwischen Spulengröße und Wellenlänge hat auch einen Einfluss, weshalb im humanen Bereich das Probandenrauschen überwiegt und im präklinischen Bereich das Spulenrauschen eine größere Bedeutung einnimmt.

2.4. Validierung am MR Gerät

Für die Charakterisierung und Validierung der Spule wird die räumliche Information des Anregungsprofils der Spule mit den Simulationsergebnissen verglichen. Die Signalintensität im MR Bild skaliert bei kleinen Anregungswinkeln linear mit dem Anregungsprofil und hat somit auch einen Einfluss auf den Kontrast im Bild. Weiterhin ist die Übereinstimmung von Simulation und Realität von großer Bedeutung, da mit Hilfe der Simulation die Grenzwerte für SAR berechnet und festgelegt werden und eine Abweichung zwischen Simulation und Realität das Einhalten der Sicherheitsstandards

beeinflusst. Für die Messung von B_1^+ Karten gibt es mehrere Möglichkeiten. Die für diese Arbeit verwendeten Methoden sind die *Double Angle Method* (DAM) (Constantinides et al., 1997) und die *Pre-Saturation Method* (Klose, 1992).

Bei der DAM wird der Betragswert zweier Bilder verwendet, die mit zwei unterschiedlichen Auslenkwinkel (α_1 und $\alpha_2 = 2\alpha_1$) aufgenommen werden, bei Beibehaltung aller anderen Scanparameter. Der tatsächliche Drehwinkel α ist definiert durch:

$$\frac{I_2(x)}{I_1(x)} = \frac{\sin \alpha_2(x) f_2(T_1, TR)}{\sin \alpha_1(x) f_1(T_1, TR)} \rightarrow \alpha(x) = \arccos \frac{I_2(x)}{2 \cdot I_1(x)}$$

I ist der Betrag der Signalintensität, T_1 die transversale Relaxationszeit und TR die Zeit zwischen zwei Anregungspulsen (Repetitionszeit). Die Methode erfordert vollständige transversale Relaxation, so dass TR mindestens 5-mal T_1 sein sollte. Mit der Information des tatsächlichen Auslenkwinkels lässt sich mit der Referenzleistung die Anregung in $\mu T/\sqrt{kW}$ ausrechnen. Die Referenzleistung ist die Leistung die benötigt wird um bei einem Blockpuls von einer 1 ms einen 90° bzw. 180° Auslenkungswinkel zu erzeugen.

Die *Pre-saturation based B_1^+ Method* verwendet kürzere TR , was die Messzeit deutlich minimiert. Ähnlich der DAM wird aus dem Verhältnis zweier Betragsbilder der tatsächliche Auslenkwinkel berechnet, wobei ein Sättigungspuls vor einer der zwei Messungen appliziert wird.

3. Ergebnisse

Sowohl für präklinische als auch klinische Studien wurde jeweils gesondert eine Sende- und Empfangsspule konzeptionell entwickelt, konstruiert, implementiert, evaluiert, validiert und in Phantomexperimenten sowie *in vivo* angewandt. Die entwickelten HF Spulen sind für die kardiorenale Natriumbildgebung im Menschen und Kleintier ausgelegt und ermöglichen Aussagen über den Natriumgehalt im jeweiligen Organ. Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in *Magnetic Resonance in Medicine* (Wiley) 2019 und *MAGMA* (Springer) 2019 veröffentlicht (Boehmert et al., 2019a, Boehmert et al., 2019b).

3.1. Präklinische Studie

Für die präklinischen Studien war die Zielsetzung ein homogenes Anregungsprofil über das Untersuchungsbereich von 40 mm zu erreichen. Dafür wurde als Spulendesign eine spezielle Volumenspule (engl. Bezeichnung: *Birdcage*) gewählt (Abbildung 2a).

Um eine hohe Homogenität des Anregungs- und des Signalempfangs zu erreichen, wurde ein 16-beiniger Birdcage verwendet. Mit einem zusätzlichen Quadratur Hybrid kann der Birdcage auf zwei Sendekanälen senden und empfangen und erzielt so eine um zirka 41% (Faktor $\sqrt{2}$) höhere Effizienz (Glover et al., 1985). Der Quadratur Hybrid teilt das Signal mit einer Phasendifferenz von 90° aber gleicher Amplitude auf zwei Kanäle auf und kombiniert entsprechend beim Empfangen. Die gewünschte Homogenität mit einer Abweichung von 2% kann über dem gesamten Bildausschnitt erreicht werden. Abbildung 2 zeigt die Spule und die Ergebnisse des gemessenen und simulierten B_1^+ Feldern, sowie deren Vergleich.

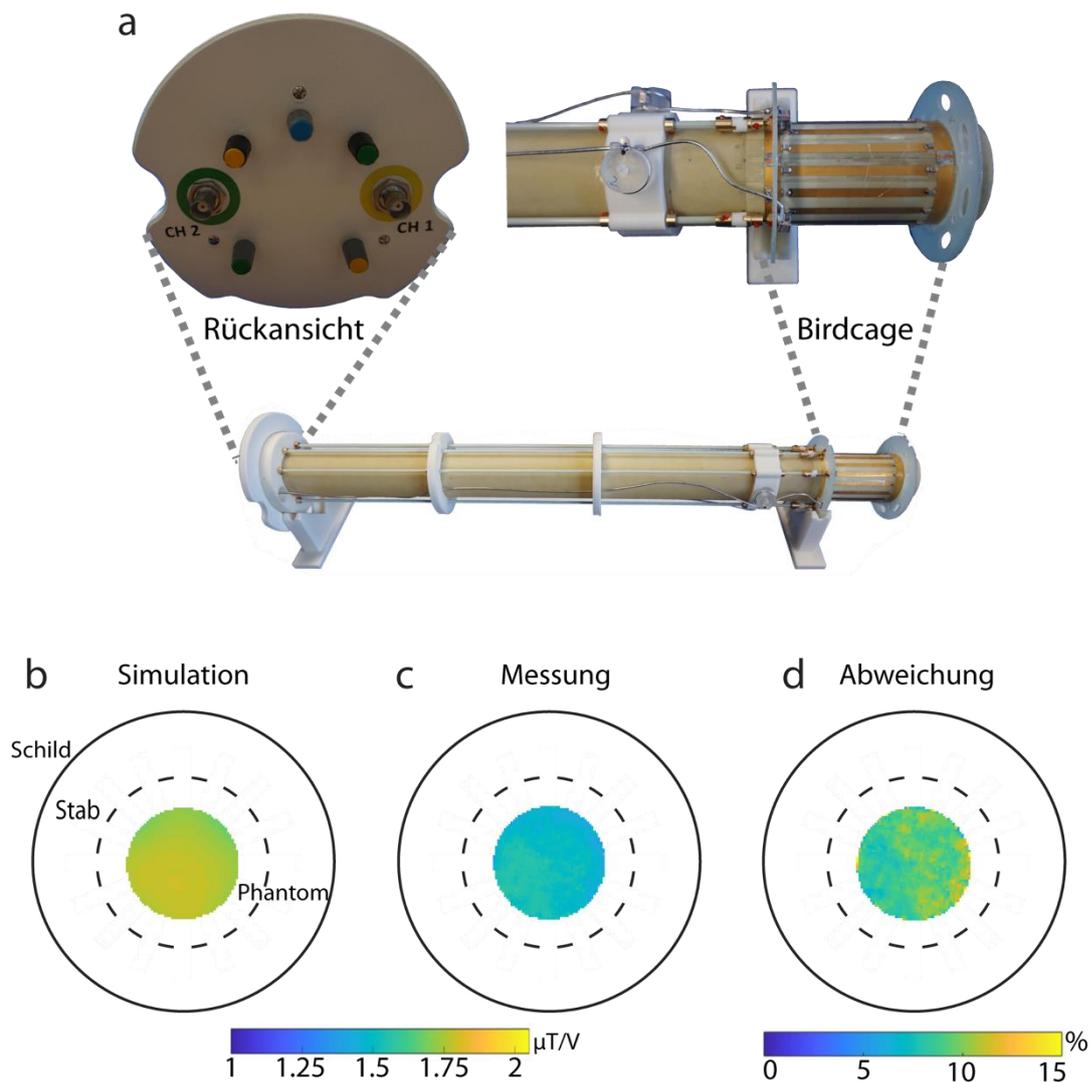


Abbildung 2: (a) Foto der ^{23}Na Quadratur Birdcage HF Spule in der Rückansicht mit den Steckern für die Kabel und in der Seitenansicht. Vergleich des simulierten (b) mit dem gemessenen (c) B_1^+ Feldes einer axialen Schicht durch ein Gewebe imitierendes Messobjekt (Phantom), sowie die dazugehörige Differenzkarte (d) (modifiziert nach (Boehmert et al., 2019b)).

Für die Evaluierung und Quantifizierung der Spule wurden zwei Messobjekte (Phantome) hergestellt und verwendet. Das eine bestehend aus einem Zylinder und Röhrrchen (Abbildung 3a) mit unterschiedlichen Natriumkonzentration. Das andere Phantom ist ohne zusätzliche Röhrrchen und beinhaltet nur eine definierte Natriumkonzentration. Die unterschiedlichen Natriumkonzentrationen konnten mittels MRT erfasst werden und die zu erwartende Linearität der Signalintensität als Funktion

($r^2 = 0.99$, Steigung: 0.06 (mM)^{-1}) der Natriumkonzentration konnte belegt werden (Abbildung 3b-c).

Wie bereits in den B_1^+ Karten zu sehen ist, ist auch in den ^{23}Na MR Bilder das SNR über das Phantom durchgehend homogen (Abbildung 3d-f).

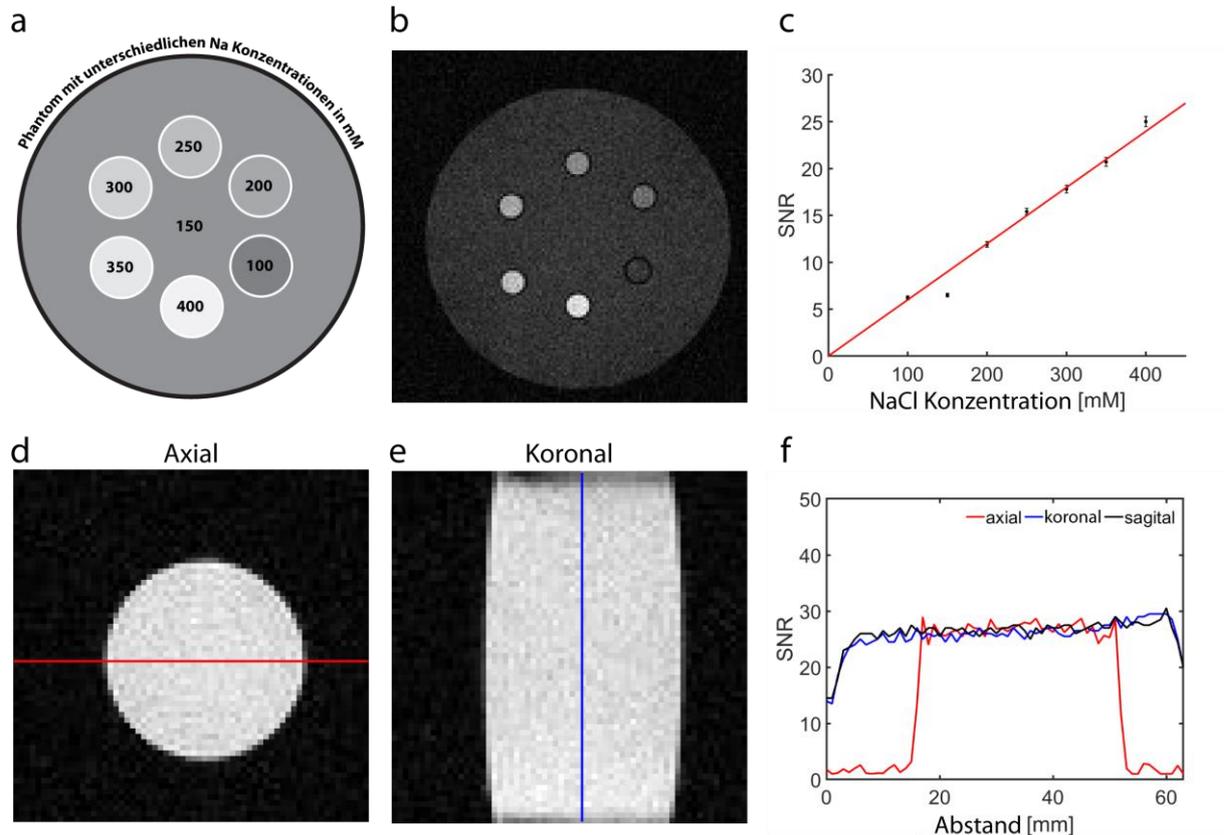


Abbildung 3: Evaluierung und Quantifizierung der präklinischen HF Spule. (a) Darstellung des Messobjektes mit den Angaben der unterschiedlichen Natriumkonzentrationen in den Röhrcchen (Durchmesser: 4 mm). (b) Schichtbild des dazugehörigen ^{23}Na MR Bildes und (c) die grafische Darstellung der Linearität von NaCl Konzentration und SNR. (d, e) zeigen die ^{23}Na MR Bilder einer axialen und koronalen Schicht des homogenen Messphantoms. (f) stellt das SNR Profil entlang der in (d) und (e) eingezeichneten Linien dar (modifiziert nach (Boehmert et al., 2019b)).

3.2. Klinische Studie

Durch die Einschränkungen, die die Ultrahochfeld MR im klinischen Bereich mit sich bringt, wurde ein anderes Spulendesign gegenüber der des präklinischen Bereichs gewählt. Hier hat das Oberflächendesign den Vorteil einer körpernahen Auflage der Spule und daraus resultierenden Gewinnung an SNR.

Das Spulendesign für die klinische Studie ist eine Oberflächenspule, welche in eine anterior und posterior vom Patienten positionierten Sektion aufgeteilt ist. Jeder Teil umfasst zwei Kanäle für die ^{23}Na Bildgebung und zwei ^1H Kanäle zur Aufnahme anatomischer Referenzbilder. Durch den oberen und unteren Teil ist es möglich, die Spule sehr körpernah anzulegen. Abbildung 4 zeigt Fotos der Spule und die dazugehörigen B_1^+ Karten.

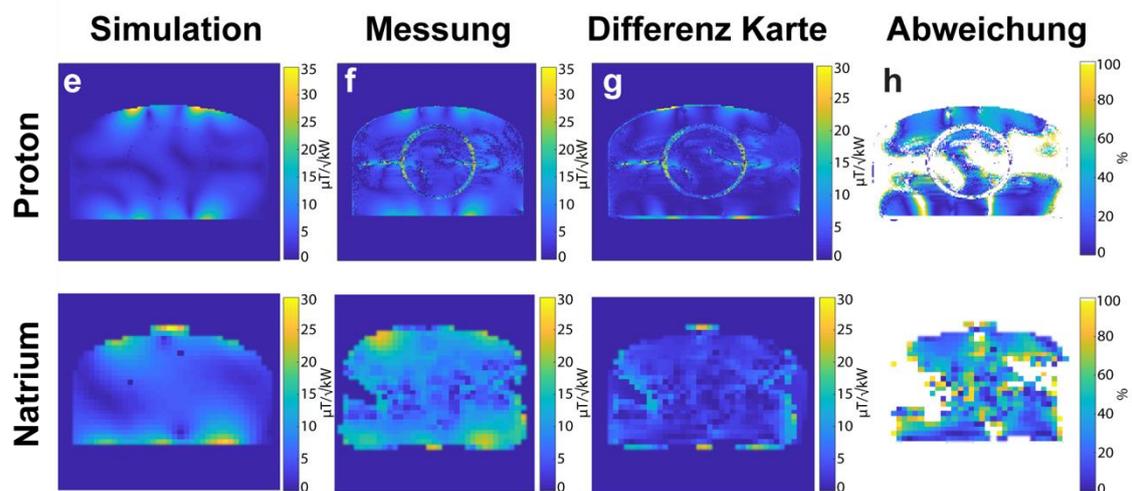
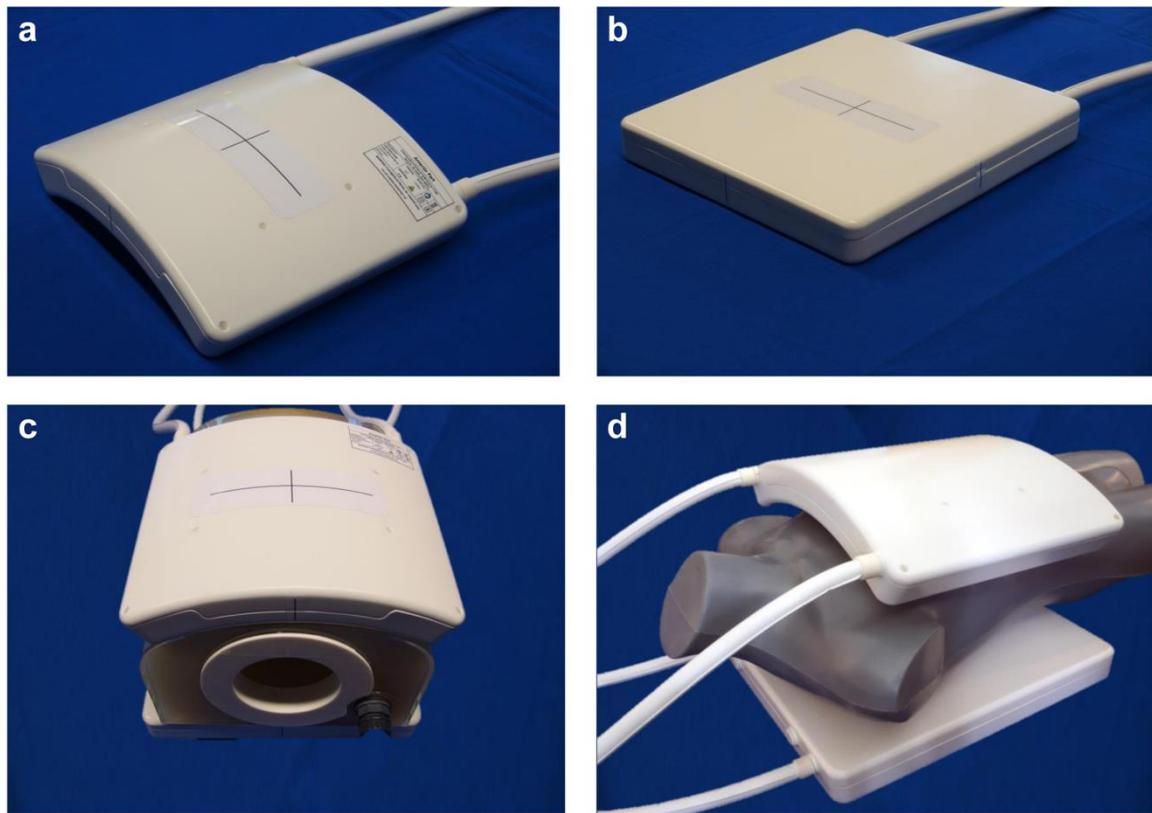


Abbildung 4: Fotografien der Spule mit detaillierter Aufnahme der anterior (a) und posterior Sektion (b), der Spule mit einem Messphantom (c) sowie mit einem Oberkörpermodell (d). Vergleich des simulierten (e) mit dem gemessenen (f) B_1^+ Feldes einer axialen Schicht durch ein Gewebe imitierendes Messphantom, sowie die dazugehörige Differenzkarte (g) und Abweichung (h) für Proton und Natrium (modifiziert nach (Boehmert et al., 2019a)).

Für das präklinische sowie für das klinische Setup wurden Machbarkeitsstudien an gesunden Kleintieren und Probanden durchgeführt. Die Messzeit für die Natrium Untersuchung bei Probanden lag dabei unter 20 min. Die Natrium MRT Bilder sowie die anatomischen Referenzbilder sind in Abbildung 5 und 6 dargestellt.

Abbildung 5 zeigt die Niere einer Ratte in axialer Schicht mit einem deutlichen Anstieg an Natrium von der Nierenrinde zum Nierenmark. In der Kurzachsendarstellung des Herzens sind der rechte und linke Ventrikel sowie das Myokard zu erkennen.

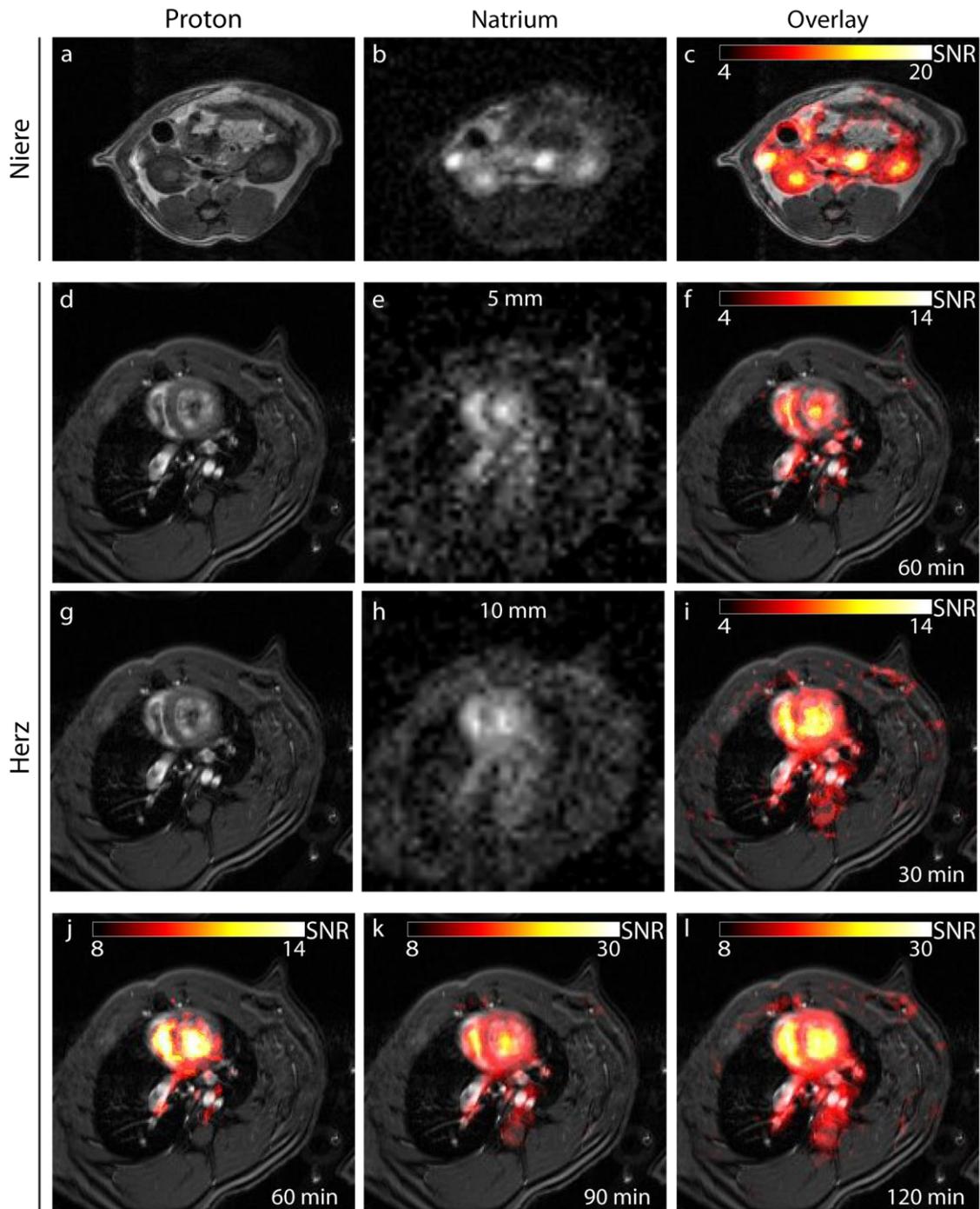


Abbildung 5: *In vivo* ^{23}Na MR Bild der Niere und des Herzens mit anatomischen Referenzbild der Ratte. (a), (d) und (g) zeigen das anatomische ^1H Referenzbild. (b), (e) und (h) das dazugehörige ^{23}Na Bild in originaler Auflösung und (c), (f) und (i-l) die Überlagerung (Overlays) von den ^1H und ^{23}Na Niere- und Herzbildern (modifiziert nach (Boehmert et al., 2019b)).

In Abbildung 6 sind die Ergebnisse der Machbarkeitsstudien in gesunden Probanden dargestellt. Auch hier kann in den ^{23}Na MR Nierenbildern ein Natriumgradient von Rinde zu Mark dargestellt werden. Im Vierkammerblick des Herzens ist deutlich das Myokard und der linke und rechte Ventrikel zu erkennen.

Das starke Signal, welches oberhalb des Herzens gesehen werden kann, wird durch den Brustkorb hervorgerufen, welches durch den Rippenknorpel ein starkes Natriumsignal liefert. Auch die Bandscheiben, die in den Nierenbildern deutlich zu erkennen sind, haben eine hohe Natriumkonzentration und daraus folgend ein hohes MR Signal.

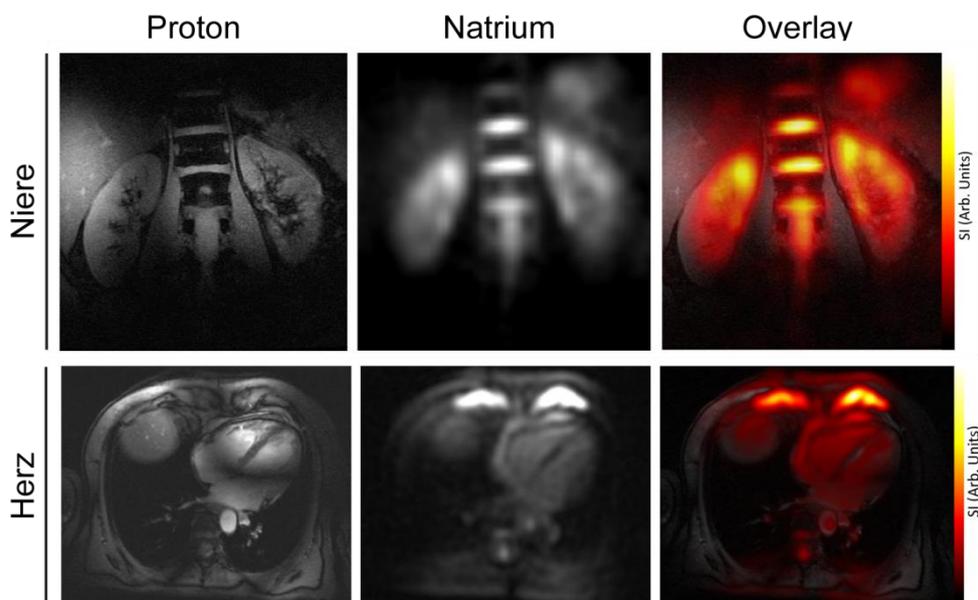


Abbildung 6: *In vivo* ^1H und ^{23}Na MR Bild der Nieren und des Herzens im gesunden Probanden mit der dazugehörigen Überlagerung beider Bilder (*Overlay*) (modifiziert nach (Boehmert et al., 2019a)).

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit zeigt die Entwicklung, Validierung, Evaluierung und Implementierung von HF Spulen für die kardiorenale Natriumbildgebung mittels MRT. Der Fokus liegt dabei auf dem translationalen Forschungsschwerpunkt zwischen präklinischen und klinischen Studien.

Für beide Anwendungen konnte eine geeignete zeitliche und räumliche Auflösung erzielt werden. In den Nierenbildern der gesunden Versuchstiere und Probanden konnte der charakteristische Anstieg der Natriumkonzentration von der Nierenrinde zum Nierenmark mit einem Anstieg der Signalintensität gezeigt werden. Da sich das Herz durch seine Kontraktion und Relaxation in ständiger Bewegung befindet, stellt die Herzbildgebung eine besondere Herausforderung dar. Im Vergleich zum Menschen können Ratten eine 5-fach höhere Herzfrequenz haben (Suckow et al., 2005). Die Nutzung von hohen Magnetfeldstärken hat daher in beiden Bereichen eine große Bedeutung.

Die für die präklinischen und klinischen Studien entwickelten Spulen unterscheiden sich in ihrem Design. Das liegt daran, dass sich die zu untersuchenden Subjekte grundsätzlich unterscheiden (Ratte und Mensch) und es sich um zwei verschiedene MR Geräte handelt (präklinisch und klinisch). Die physikalischen Eigenschaften von Natrium in der MR Bildgebung und die geringe Konzentration stellt die ^{23}Na MRT vor eine Herausforderung und legt den Schwerpunkt auf das Erzielen eines hohen SNR.

Eine Oberflächenspule hat den Vorteil, dass sie körpernah aufgelegt wird, sich somit nahe dem Zielgebiet befindet und ein hohes Signal detektieren kann. Der Nachteil ist der Signalabfall mit zunehmendem Abstand zur Spule (Axel and Hayes, 1985). Eine Volumenspule hat hingegen ein homogenes Anregungsfeld, ist aber in der Signalintensität der einer Oberflächenspule unterlegen (Hayes et al., 1985). Um bei einer Volumenspule den gleichen Auslenkungswinkel wie mit einer Oberflächenspule zu erreichen, wird im Allgemeinen mehr RF Energie benötigt. Dies stößt häufig im humanen Bereich an Sicherheits- oder Hardwarelimitierungen der MR Geräte. Um eine ähnliche Effizienz einer Volumenspule wie einer Oberflächenspule zu erzielen, müsste die Spule sehr körpernahe konstruiert werden, was wiederum den Patientenkomfort sehr einschränkt.

Die Entscheidung für das Birdcagedesign für die präklinische Anwendung beruht auf dem Vorteil des homogenen Anregungsprofils und der daraus späteren vereinfachten Quantifizierung der Natriumkonzentration. Ein weiterer Vorteil dieses Designs ist, dass eine neue Positionierung der Spule während eines Versuches nicht nötig ist. Die Spule wird von der Rückseite im MR Gerät installiert und das Tier wird von vorne mit der Tierhalterung zur gewünschten Position gefahren. Um den Nachteil der geringeren Signalintensität bei Volumenspulen verglichen zu Oberflächenspulen zu kompensieren, wurde der Durchmesser so klein wie möglich gewählt. Dieses lässt sich im präklinischen Bereich ohne weiteres umsetzen, da die Tiere während der MR Untersuchung unter Narkose sind. Mit der präklinischen Spule wurde das erste ^{23}Na MR Bild des Herzens einer Ratte bei einer Magnetfeldstärke von 9.4 T aufgenommen.

Die im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse wurden international publiziert und tragen wesentlich zur translationalen Forschung bei und helfen dabei, die Brücke zwischen präklinischer und klinischer Forschung zu schlagen (Boehmert et al., 2019a, Boehmert et al., 2019b). Die entwickelte Hardware stellt die Technik bereit um mittels nicht-invasiver MRT das kardioresnale Syndrom besser zu charakterisieren und zu verstehen und somit potenziell die Entwicklung geeigneter Diagnosen und Therapien zu unterstützen. Die HF Spule für den humanen Bereich ist dabei ein wichtiger Schritt auf dem Weg zu Implementierung von Ultrahochfeld MR in der Klinik. Es konnte gezeigt werden, dass in klinischer umsetzbarer Zeit ^{23}Na MR Bilder der Nieren und des Herzes aufgenommen werden können. Bei der präklinischen Spule konnte durch die Wahl eines möglichst kleinen Innendurchmessers ein guter Kompromiss aus Homogenität und Signalstärke erzielt werden, um so eine möglichst fehlerfreie Quantifizierung der Natriumkonzentration zu erlauben. Sowohl im präklinischen als auch klinischen Bereich ermöglicht das MRT die Durchführung von longitudinalen Studien. Dieses ist für das Verständnis der Entstehung, des Verlaufes und der Interaktion der beiden Organe beim kardioresnalen Syndrom von großer Bedeutung.

5. Literaturverzeichnis

2013. Medical electrical equipment - Part 2-33: Particular requirements for the basic safety and essential performance of magnetic resonance equipment for medical diagnosis *In: GENEVA, I. (ed.) Medical Electrical Equipment*. International Electrotechnical Commission (IEC).
- AXEL, L. & HAYES, C. 1985. Surface coil magnetic resonance imaging. *Arch Int Physiol Biochim*, 93, 11-8.
- BOEHMERT, L., KUEHNE, A., WAICZIES, H., WENZ, D., EIGENTLER, T. W., FUNK, S., VON KNOBELSDORFF-BRENKENHOFF, F., SCHULZ-MENGER, J., NAGEL, A. M., SEELIGER, E. & NIENDORF, T. 2019a. Cardiorenal sodium MRI at 7.0 Tesla using a 4/4 channel (1) H/(23) Na radiofrequency antenna array. *Magn Reson Med*, 82, 2343-2356.
- BOEHMERT, L., WAICZIES, H., KUEHNE, A., OEZERDEM, C., WAICZIES, S., STARKE, L., KU, M. C., POHLMANN, A., SEELIGER, E. & NIENDORF, T. 2019b. Cardiorenal sodium MRI in small rodents using a quadrature birdcage volume resonator at 9.4 T. *MAGMA*.
- CHRIST, A., KAINZ, W., HAHN, E. G., HONEGGER, K., ZEFFERER, M., NEUFELD, E., RASCHER, W., JANKA, R., BAUTZ, W., CHEN, J., KIEFER, B., SCHMITT, P., HOLLENBACH, H. P., SHEN, J., OBERLE, M., SZCZERBA, D., KAM, A., GUAG, J. W. & KUSTER, N. 2010. The Virtual Family-development of surface-based anatomical models of two adults and two children for dosimetric simulations. *Phys Med Biol*, 55, N23-38.
- CONSTANTINIDES, C. D., ATALAR, E. & MCVEIGH, E. R. 1997. Signal-to-noise measurements in magnitude images from NMR phased arrays. *Magn Reson Med*, 38, 852-7.
- GLOVER, G. H., HAYES, C. E., PELC, N. J., EDELSTEIN, W. A., MUELLER, O. M., HART, H. R., HARDY, C. J., O'DONNELL, M. & BARBER, W. D. 1985. Comparison of Linear and Circular-Polarization for Magnetic-Resonance Imaging. *Journal of Magnetic Resonance*, 64, 255-270.
- GROSSEKETTLER, L., SCHMACK, B. & SCHWENGER, V. 2013. Kardioresnales Syndrom. *Herz*, 38.
- HAACKE, E. M., BROWN, R. W., THOMPSON, M. R. & VENKATESAN, R. 1999. *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*, Wiley.
- HANEDER, S., JURAS, V., MICHAELY, H. J., DELIGIANNI, X., BIERI, O., SCHOENBERG, S. O., TRATTNIG, S. & ZBYN, S. 2014. In vivo sodium (²³Na) imaging of the human kidneys at 7 T: preliminary results. *Eur Radiol*, 24, 494-501.
- HANEDER, S., KETTNAKER, P., KONSTANDIN, S., MORELLI, J. N., SCHAD, L. R., SCHOENBERG, S. O. & MICHAELY, H. J. 2013. Quantitative in vivo ²³Na MR imaging of the healthy human kidney: determination of physiological ranges at 3.0T with comparison to DWI and BOLD. *MAGMA*, 26, 501-9.
- HANEDER, S., KONSTANDIN, S., MORELLI, J. N., NAGEL, A. M., ZOELLNER, F. G., SCHAD, L. R., SCHOENBERG, S. O. & MICHAELY, H. J. 2011. Quantitative and qualitative (²³Na) MR imaging of the human kidneys at 3 T: before and after a water load. *Radiology*, 260, 857-65.
- HAYES, C. E., EDELSTEIN, W. A., SCHENCK, J. F., MUELLER, O. M. & EASH, M. 1985. An Efficient, Highly Homogeneous Radiofrequency Coil for Whole-Body Nmr Imaging at 1.5-T. *Journal of Magnetic Resonance*, 63, 622-628.

- HOULT, D. I. & RICHARDS, R. E. 2011. The signal-to-noise ratio of the nuclear magnetic resonance experiment. 1976. *J Magn Reson*, 213, 329-43.
- JAMISON, R. L. & MAFFLY, R. H. 1976. The urinary concentrating mechanism. *N Engl J Med*, 295, 1059-67.
- KLOSE, U. 1992. Mapping of the radio frequency magnetic field with a MR snapshot FLASH technique. *Med Phys*, 19, 1099-104.
- LADD, M. E., BACHERT, P., MEYERSPEER, M., MOSER, E., NAGEL, A. M., NORRIS, D. G., SCHMITTER, S., SPECK, O., STRAUB, S. & ZAISS, M. 2018. Pros and cons of ultra-high-field MRI/MRS for human application. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc*, 109, 1-50.
- LO, Y. T. & LEE, S. W. 2013. *Theory, Applications, and Design*, Springer Science & Business Media.
- LOTE, C. J. 1994. *Principles of renal physiology / Christopher J. Lote*, London, London : Chapman & Hall, 1994.
- MARIL, N., MARGALIT, R., MISPELTER, J. & DEGANI, H. 2004. Functional sodium magnetic resonance imaging of the intact rat kidney. *Kidney Int*, 65, 927-35.
- MARIL, N., MARGALIT, R., MISPELTER, J. & DEGANI, H. 2005. Sodium magnetic resonance imaging of diuresis: spatial and kinetic response. *Magn Reson Med*, 53, 545-52.
- MARIL, N., MARGALIT, R., ROSEN, S., HEYMAN, S. N. & DEGANI, H. 2006. Detection of evolving acute tubular necrosis with renal ^{23}Na MRI: studies in rats. *Kidney Int*, 69, 765-8.
- MISPELTER, J., LUPU, M. & BRIGUET, A. 2006. *NMR Probeheads for Biophysical and Biomedical Experiments: Theoretical Principles & Practical Guidelines*, Imperial College Press.
- PLATT, T., UMATHUM, R., FIEDLER, T. M., NAGEL, A. M., BITZ, A. K., MAIER, F., BACHERT, P., LADD, M. E., WIELPUTZ, M. O., KAUCZOR, H. U. & BEHL, N. G. R. 2018. In vivo self-gated (^{23}Na) MRI at 7 T using an oval-shaped body resonator. *Magn Reson Med*, 80, 1005-1019.
- POHMANN, R., SPECK, O. & SCHEFFLER, K. 2016. Signal-to-noise ratio and MR tissue parameters in human brain imaging at 3, 7, and 9.4 tesla using current receive coil arrays. *Magn Reson Med*, 75, 801-9.
- POZAR, D. M. 2011. *Microwave Engineering, 4th Edition*, Wiley.
- QIAN, Y., ZHAO, T., WIGGINS, G. C., WALD, L. L., ZHENG, H., WEIMER, J. & BOADA, F. E. 2012. Sodium imaging of human brain at 7 T with 15-channel array coil. *Magn Reson Med*, 68, 1807-14.
- RONCO, C., HAAPIO, M., HOUSE, A. A., ANAVEKAR, N. & BELLOMO, R. 2008a. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 52, 1527-39.
- RONCO, C., HOUSE, A. A. & HAAPIO, M. 2008b. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med*, 34, 957-62.
- SUCKOW, M. A., WEISBROTH, S. H. & FRANKLIN, C. L. 2005. *The Laboratory Rat*, Elsevier Science.
- SWEADNER, K. J. & GOLDIN, S. M. 1980. Active transport of sodium and potassium ions: mechanism, function, and regulation. *N Engl J Med*, 302, 777-83.
- WENZ, D., KUEHNE, A., HUELNHAGEN, T., NAGEL, A. M., WAICZIES, H., WEINBERGER, O., OEZERDEM, C., STACHS, O., LANGNER, S., SEELIGER, E., FLEMMING, B., HODGE, R. & NIENDORF, T. 2018. Millimeter spatial resolution in vivo sodium MRI of the human eye at 7 T using a dedicated radiofrequency transceiver array. *Magn Reson Med*, 80, 672-684.

6. Eidesstattliche Versicherung und ausführliche Anteilserklärung

„Ich, Laura Böhmert, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *"Entwicklung von Hochfrequenzspulen für Kardiorenale ²³Na Magnetresonanztomographie bei 7.0 und 9.4 Tesla und deren Anwendung im Mensch und Kleintier; Development of high frequency coils for cardiorenal ²³Na magnetic resonance imaging at 7.0 and 9.4 Tesla and their application in humans and small animals"* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Laura Böhmert hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: **Boehmert L**, Kuehne A, Waiczies H, Wenz D, Eigentler TW, Funk S, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J, Nagel AM, Seeliger E, Niendorf T. Cardiorenal sodium MRI at 7.0 Tesla using a 4/4 channel (1) H/(23) Na radiofrequency antenna array. Magnetic resonance in medicine. Jun 2019. 10.1002/mrm.27880

Beiträge im Einzelnen:

- Literaturrecherche, Verständnis des Standes der Forschung
- Unterstützung bei der Entwicklung des HF Spulendesigns
- Durchführung der elektromagnetischen Feldsimulationen und Postprocessing
- Unterstützung beim Aufbau der HF Spule
- Charakterisierung, Evaluierung und Anwendung der HF Spule
- Versuchsaufbau und Datenakquisition
- Nachbearbeitung, Auswertung und Interpretation der Daten
- Entwurf des Manuskriptes und erstellen der Abbildungen
- Schreiben und Revision des Manuskriptes

Publikation 2: **Boehmert L**, Waiczies H, Kuehne A, Oezerdem C, Waiczies S, Starke L, Ku MC, Pohlmann A, Seeliger E, Niendorf T. Cardiorenal sodium MRI in small rodents using a quadrature birdcage volume resonator at 9.4 T. MAGMA. Dec 2019. 10.1007/s10334-019-00810-x

Beiträge im Einzelnen:

- Konzeption
- Literaturrecherche, Verständnis der Stand der Forschung
- Entwicklung des Designkonzeptes der HF Spule für ^{23}Na bei 9.4 Tesla
- Durchführung der elektromagnetischen Feldsimulationen und Postprocessing
- Aufbau der Spule
- Charakterisierung, Evaluierung und Anwendung der Hochfrequenz Spule
- Versuchsaufbau und Datenakquisition, Anpassung der MR Messtechnik
- Nachbearbeitung, Auswertung und Interpretation der Daten
- Entwurf des Manuskriptes und erstellen der Abbildungen
- Schreiben und Revision des Manuskriptes

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschulleiters

Prof. Dr. Thoralf Niendorf

Unterschrift des Doktoranden

Laura Böhmert

7. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE and MEDICAL IMAGING”** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 128 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JACC-Cardiovascular Imaging	8,104	10.247	0.026360
2	European Heart Journal- Cardiovascular Imaging	4,630	8.336	0.020640
3	EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING	14,983	7.704	0.024870
4	RADIOLOGY	54,109	7.469	0.063710
5	JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE	27,101	7.439	0.037560
6	CLINICAL NUCLEAR MEDICINE	4,756	6.281	0.006950
7	INVESTIGATIVE RADIOLOGY	6,486	6.224	0.012410
8	Circulation-Cardiovascular Imaging	5,438	6.221	0.020160
9	IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING	17,837	6.131	0.024200
10	ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY	12,420	5.654	0.018820
11	INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS	46,595	5.554	0.055060
12	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	4,918	5.457	0.013530
13	NEUROIMAGE	92,719	5.426	0.152610
14	MEDICAL IMAGE ANALYSIS	6,383	5.356	0.011900
15	RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY	17,184	4.942	0.027840
16	HUMAN BRAIN MAPPING	20,334	4.927	0.042810
17	SEMINARS IN NUCLEAR MEDICINE	2,285	4.558	0.002990
18	ULTRASCHALL IN DER MEDIZIN	2,201	4.389	0.004310
19	MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE	31,440	4.082	0.034130
20	EUROPEAN RADIOLOGY	18,615	4.027	0.034120
20	SEMINARS IN RADIATION ONCOLOGY	2,480	4.027	0.003620
22	JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY	3,508	3.847	0.004120
23	AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	22,667	3.653	0.029840
24	JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING	16,398	3.612	0.027440
25	MOLECULAR IMAGING AND BIOLOGY	2,415	3.608	0.005480

8. Publikation 1

Boehmert L, Kuehne A, Waiczies H, Wenz D, Eigentler TW, Funk S, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J, Nagel AM, Seeliger E, Niendorf T. Cardiorenal sodium MRI at 7.0 Tesla using a 4/4 channel 1 H/23 Na radiofrequency antenna array. *Magn Reson Med*. 2019 Dec;82(6):2343-2356. <https://doi.org/10.1002/mrm.27880>

9. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge)

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE and MEDICAL IMAGING"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 129 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JACC-Cardiovascular Imaging	8,801	10.975	0.026160
2	MEDICAL IMAGE ANALYSIS	7,694	8.880	0.013370
3	IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING	19,545	7.816	0.024990
4	RADIOLOGY	54,641	7.608	0.061300
5	JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE	27,551	7.354	0.037990
6	EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING	15,406	7.182	0.024760
7	CLINICAL NUCLEAR MEDICINE	4,922	6.498	0.007680
8	INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS	45,833	6.203	0.046810
9	INVESTIGATIVE RADIOLOGY	6,563	6.091	0.011150
10	Circulation-Cardiovascular Imaging	5,456	5.813	0.018480
11	NEUROIMAGE	99,720	5.812	0.132720
12	ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY	12,336	5.595	0.020140
13	European Heart Journal-Cardiovascular Imaging	5,498	5.260	0.021650
14	RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY	17,873	5.252	0.027470
15	Photoacoustics	512	5.250	0.001330
16	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	5,113	5.070	0.014020
17	ULTRASCHALL IN DER MEDIZIN	2,238	4.613	0.003700
18	HUMAN BRAIN MAPPING	22,040	4.554	0.043230
19	JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY	3,711	4.112	0.004480
20	EUROPEAN RADIOLOGY	19,597	3.962	0.033870

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	RADIOGRAPHICS	11,768	3.923	0.009170
22	Biomedical Optics Express	9,547	3.910	0.021750
23	MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE	32,648	3.858	0.034990
24	SEMINARS IN NUCLEAR MEDICINE	2,245	3.798	0.002710
25	Journal of the American College of Radiology	4,191	3.785	0.009760
26	JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING	17,147	3.732	0.027800
27	KOREAN JOURNAL OF RADIOLOGY	2,687	3.730	0.004800
28	INTERNATIONAL JOURNAL OF HYPERTHERMIA	3,552	3.589	0.004020
29	EJNMMI Physics	394	3.475	0.001350
30	NMR IN BIOMEDICINE	7,511	3.414	0.014790
31	MOLECULAR IMAGING AND BIOLOGY	2,543	3.341	0.005360
32	Journal of Cardiovascular Computed Tomography	1,711	3.316	0.004430
33	COMPUTERIZED MEDICAL IMAGING AND GRAPHICS	2,464	3.298	0.002990
34	AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	23,231	3.256	0.028010
35	MEDICAL PHYSICS	26,715	3.177	0.030870
36	AMERICAN JOURNAL OF ROENTGENOLOGY	33,633	3.161	0.028540
37	CANCER IMAGING	1,406	3.153	0.002220
38	Quantitative Imaging in Medicine and Surgery	1,072	3.074	0.002420
39	PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY	27,458	3.030	0.031970
40	EJNMMI Research	1,408	3.000	0.004320
41	EUROPEAN JOURNAL OF RADIOLOGY	12,871	2.948	0.019480
42	Radiation Oncology	5,669	2.895	0.012980

Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge)

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
43	MAGNETIC RESONANCE MATERIALS IN PHYSICS BIOLOGY AND MEDICINE	1,600	2.836	0.003630
44	JOURNAL OF VASCULAR AND INTERVENTIONAL RADIOLOGY	8,813	2.828	0.011270
45	Clinical Neuroradiology	798	2.800	0.002250
46	Practical Radiation Oncology	1,563	2.794	0.005010
47	RADIATION RESEARCH	8,561	2.779	0.006480
48	SEMINARS IN RADIATION ONCOLOGY	2,395	2.741	0.003600
49	STRAHLENTHERAPIE UND ONKOLOGIE	2,949	2.717	0.004500
50	ULTRASONICS	7,026	2.598	0.009090
51	JOURNAL OF DIGITAL IMAGING	2,191	2.572	0.003680
52	JOURNAL OF BIOMEDICAL OPTICS	13,787	2.555	0.016940
53	Physica Medica-European Journal of Medical Physics	2,641	2.532	0.006270
54	NEURORADIOLOGY	5,656	2.504	0.007020
55	NUCLEAR MEDICINE AND BIOLOGY	3,858	2.492	0.004230
56	ULTRASONIC IMAGING	1,117	2.490	0.000860
57	Diagnostic and Interventional Imaging	1,359	2.486	0.003400
58	JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	985	2.467	0.001440
59	Dose-Response	997	2.451	0.001460
60	Zeitschrift für Medizinische Physik	558	2.322	0.001360
61	ACADEMIC RADIOLOGY	5,625	2.267	0.008230
62	INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION BIOLOGY	4,537	2.266	0.003740
63	ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY	10,769	2.205	0.012790
64	International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery	2,416	2.155	0.005160

10. Publikation 2

Boehmert L, Waiczies H, Kuehne A, Oezerdem C, Waiczies S, Starke L, Ku MC, Pohlmann A, Seeliger E, Niendorf T. Cardiorenal sodium MRI in small rodents using a quadrature birdcage volume resonator at 9.4 T. *MAGMA*. 2020 Feb;33(1):121-130. <https://doi.org/10.1007/s10334-019-00810-x>

12. Publikationsliste

Publikationen in Fachzeitschriften

Eigentler TW, Winter L, Han H, Oberacker E, Kuehne A, Schmitter S, **Boehmert L**, Dobsicek T, Niendorf T (2020) Wideband Self-Grounded Bow-Tie Antenna Building Block for Thermal Magnetic Resonance at 7.0 Tesla. NMR in Biomedicine. Jan 2020. 10.1002/nbm.4274

Boehmert L, Waiczies H, Kuehne A, Oezerdem C, Waiczies S, Starke L, Ku MC, Pohlmann A, Seeliger E, Niendorf T. Cardiorenal sodium MRI in small rodents using a quadrature birdcage volume resonator at 9.4 T. MAGMA. Dec 2019. 10.1007/s10334-019-00810-x

Boehmert L, Kuehne A, Waiczies H, Wenz D, Eigentler TW, Funk S, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J, Nagel AM, Seeliger E, Niendorf T. Cardiorenal sodium MRI at 7.0 Tesla using a 4/4 channel $(1) \text{H}/(23) \text{Na}$ radiofrequency antenna array. Magnetic Resonance in Medicine. Jun 2019. 10.1002/mrm.27880

Pohlmann A, Cantow K, Huelnhagen T, Grosenick D, Dos Santos Periquito J, **Boehmert L**, Gladysz T, Waiczies S, Flemming B, Seeliger E, Niendorf T. Experimental MRI Monitoring of Renal Blood Volume Fraction Variations En Route to Renal Magnetic Resonance Oximetry. Tomography. Dec 2017. 10.18383/j.tom.2017.00012

Oberacker E, Paul K, Huelnhagen T, Oezerdem C, Winter L, Pohlmann A, **Boehmert L**, Stachs O, Heufelder J, Weber A, Rehak M, Seibel I, Niendorf T. Magnetic resonance safety and compatibility of tantalum markers used in proton beam therapy for intraocular tumors: A 7.0 Tesla study. Magnetic Resonance in Medicine. Nov 2016. 10.1002/mrm.26534

13. Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei Herrn **Prof. Dr. Thoralf Niendorf** dafür bedanken, dass ich meine Doktorarbeit in einem so interessanten, spannenden und komplexen Themengebiet anfertigen durfte, sowie für seine fachliche Betreuung und das Vertrauen in meine Fähigkeiten. „*Keep pushing and smiling.*“

Des Weiteren danke ich allen **Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen** der Berlin Ultrahigh Field Facility für die herzliche Aufnahme in das Team, die tollen Gespräche und den Austausch auf fachlicher sowie privater Basis, für die Freundschaften die entstanden sind und die gemeinsame Zeit. Ich bedanke mich außerdem bei allen **Kooperationspartnern**, die durch Ihre Offenheit und die angenehme Zusammenarbeit meine Arbeit weitergebracht haben.

Ich danke den Männern von MRI.TOOLS, besonders **Dr. André Kühne** für seine fachliche Kompetenz und auch seinen ungezügelten Humor. Ich werde immer mit einem Lächeln auf dem Gesicht an den Blödsinn zurück denken, den wir sowohl beim Sport als auch beim Mittag verbal von uns gegeben haben.

Auch möchte ich **Ludger Starke** für die gemeinsamen Stunden im Büro und die ungefilterten Gespräche, **Thomas Eigentler** für seinen fachlichen Beistand, seine loyale Art und die gemeinsamen Kaffeepausen, **Stefanie Kox/Münchberg** für die Unterstützung im Labor, die Gespräche und das Vertrauen, **Rosita Knispel** für die gemeinsame Zeit, **João Periquito** für die fachlichen sowie die privaten Unterhaltungen und **Eva Oberacker**, die gerade am Anfang eine große Unterstützung war, von ganzem Herzen danken.

Zu guter Letzt möchte ich meiner **Familie** und meinen **Freunden** meine tiefe Dankbarkeit aussprechen, die mich mit großer Selbstverständlichkeit in den Jahren meiner Promotion unterstützt haben und immer ein Ohr und eine offene Tür für mich hatten.

Danke!