

**Entwicklungen zur
Absolutquantifizierung der Lungenperfusion
mittels kontrastmittelverstärkter
Magnetresonanztomographie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

am Fachbereich Physik
der Johannes Gutenberg-Universität
in Mainz

Vorgelegt von

Daniel Neeb

geboren in Lauterbach

Mainz, Juni 2008

D 77

Datum der mündlichen Prüfung: 18.08.2008

Kurzdarstellung

Die regionale Bestimmung der Durchblutung (Perfusion) ermöglicht differenzierte Aussagen über den Gesundheitszustand und die Funktionalität der Lunge. Durch neue Messverfahren ermöglicht die Magnetresonanztomographie (MRT) eine nicht-invasive und strahlungsfreie Untersuchung der Perfusion. Obwohl die Machbarkeit qualitativer MRT-Durchblutungsmessungen bereits gezeigt wurde, fehlt bisher eine validierte quantitative Methode.

Ziel dieser Arbeit war eine Optimierung der bestehenden Messprotokolle und mathematischen Modelle zur Absolutquantifizierung der Lungenperfusion mit Magnetresonanztomographie. Weiterhin sollte die Methodik durch Vergleich mit einem etablierten Referenzverfahren validiert werden.

Durch Simulationen und Phantommessungen konnten optimale MRT-Messparameter und ein standardisiertes Protokoll festgelegt werden. Des Weiteren wurde eine verallgemeinerte Bestimmung der Kontrastmittelkonzentration aus den gemessenen Signalintensitäten vorgestellt, diskutiert und durch Probandenmessungen validiert. Auf der Basis dieser Entwicklungen wurde die MRT-Durchblutungsmessung der Lunge tierexperimentell mit der Positronenemissionstomographie (PET) intraindividuell verglichen und validiert. Die Ergebnisse zeigten nur kleine Abweichungen und eine statistisch hochsignifikante, stark lineare Korrelation.

Zusammenfassend war es durch die Entwicklungen der vorgestellten Arbeit möglich, die kontrastmittelgestützte MRT-Durchblutungsmessung der Lunge zu optimieren und erstmals zu validieren.

Abstract

Quantitative measurement of regional blood circulation (perfusion) is desirable in order to evaluate health and function of the examined lung. For that purpose, new measurement techniques in magnetic resonance imaging offer a radiation-free method. Although feasibility has been shown in qualitative studies, numerical flow values still lack validation.

The aim of the presented work was an optimisation of existent measurement protocols and mathematical models for quantification of pulmonary perfusion with magnetic resonance imaging. Sequentially, a validation by comparison to an established method of reference was aspired.

Ideal measurement parameters and a standardised protocol could be determined by simulations and phantom studies. Furthermore, a generalised calculation of contrast agent concentration from signal enhancement was proposed, discussed and validated by volunteer measurements. Based on these results, an animal study was performed in order to intraindividually compare and validate MR blood flow measurements with the results of positron emission tomography (PET). Only minor differences and a statistically highly significant, strongly linear correlation was found.

In conclusion, by the developments of the the presented work, absolute quantification of pulmonary perfusion with contrast-enhanced magnetic resonance imaging could be optimised and validated for the first time.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	i
Abbildungsverzeichnis.....	iv
Tabellenverzeichnis.....	vii
Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole.....	viii
Glossar medizinischer Ausdrücke.....	ix
1 EINLEITUNG.....	1
2 GRUNDLAGEN.....	5
2.1 Physiologie der Lunge.....	5
2.2 Indikator-Verdünnungs-Theorie.....	6
2.2.1 Ideales System.....	6
2.3 Inverse, schlecht gestellte Probleme	8
2.3.1 Singulärwertzerlegung.....	9
2.4 Magnetresonanztomographie	9
2.4.1 Eigenschaften des Kernspins im äußeren Feld	10
2.4.2 Anregung und Relaxation.....	11
2.4.3 Einfluss von Kontrastmitteln.....	13
2.4.4 Grundlagen der Bildgebung.....	17
2.4.5 Rauschen.....	21
2.4.6 Pulssequenzen.....	22
2.4.7 Spezifikationen der verwendeten MR Geräte.....	26
2.5 Positronenemissionstomographie.....	27
2.5.1 Der β^+ -Zerfall	27
2.5.2 Nachweis des Positrons	28

2.5.3	Bildrekonstruktion.....	28
2.5.4	Auflösungsbestimmende Faktoren	31
3	QUANTIFIZIERUNG DER LUNGENPERFUSION MITTELS MRT.....	33
3.1	Berechnung der hämodynamischen Parameter	33
3.2	Messmethode.....	37
3.2.1	Bestimmung der arteriellen Inputfunktion	38
3.3	Diskussion typischer Problematiken und Lösungsansätze.....	39
3.3.1	Messtechnische Problemstellungen.....	39
3.3.2	Diskussion der Anwendbarkeit der Indikator-Verdünnungs-Theorie am System Lunge.....	40
3.3.3	Parallele Bildgebung	43
3.4	Sequenzwahl.....	44
3.5	Optimierung der 2D Sequenz.....	49
3.5.1	Ergebnisse.....	51
3.5.2	Diskussion	55
4	VERALLGEMEINERTE KONZENTRATIONSBESTIMMUNG AUS DEN SIGNALINTENSITÄTEN.....	59
4.1	Verwendung der analytischen Lösung	60
4.2	Minimierung des Fehlers durch variable Normierung	65
4.3	Anforderung an die Genauigkeit der transversalen Relaxationszeiten	66
4.4	Berechnung der Eichkurve	70
4.5	Zusammenfassung der Methodik	74
4.6	Einfluss von Rauschen	75
4.6.1	Methodischer Einfluss des statistischen Fehlers σ auf die Methodik.....	76
4.6.2	Methodischer Einfluss des systematischen Fehlers M_{Rausch} auf die Methodik	76
4.6.3	Numerische Abschätzung des Einflusses unterschiedlicher Rauschwerte	77
4.7	Anwendungsbereich der vorgestellten Konversion.....	80

4.8 Validierung des Verfahrens an Probanden.....	81
5 VALIDIERUNG DER FLUSSQUANTIFIZIERUNG AM TIERMODELL.....	89
5.1 Material & Methoden.....	89
5.1.1 Studiendesign.....	89
5.1.2 Bestimmung der hämodynamischen Parameter mittels MRT.....	90
5.1.3 Bestimmung der hämodynamischen Parameter mittels PET.....	91
5.1.4 Statistische Analyse.....	92
5.2 Ergebnisse.....	94
5.2.1 Korrektur der arteriellen Inputfunktion.....	94
5.2.2 Globale Analyse.....	97
5.2.3 Regionale Analyse.....	98
5.3 Diskussion.....	101
5.3.1 Annahmen und Einschränkungen bezüglich der AIF-Korrektur.....	102
5.3.2 Einschränkungen in der Vergleichbarkeit der PET und MR Ergebnisse.....	103
5.3.3 Limitationen der Modelle.....	104
6 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	107
Literaturverzeichnis.....	111

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Veranschaulichung der Magnetisierungsdynamik während der Anregung.....</i>	<i>12</i>
<i>Abbildung 2: Abhängigkeit der longitudinalen Relaxationszeit verschiedener Startwerte von der Kontrastmittelkonzentration.....</i>	<i>17</i>
<i>Abbildung 3: Pulsdiagramm der zwei-dimensionalen, sättigungspräparierten TurboFLASH.....</i>	<i>24</i>
<i>Abbildung 4: Schematische Darstellung des Detektorrings und eines Untersuchungsobjekts zur Veranschaulichung der Detektion der Annihilationsphotonen und der Projektionen unter verschiedenen Betrachtungswinkeln.....</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 5: Darstellung eines exemplarischen Objekts und des zugehörigen Sinogramms.....</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 6: Maximale Reichweite von Elektronen multipliziert mit der Dichte des Absorbermaterials und Verhältnis der Reichweiten von Positronen und Elektronen in Abhängigkeit der Energie.....</i>	<i>32</i>
<i>Abbildung 7: Exemplarische Parameterkarten eines lungengesunden Probanden in sagittaler Schnittführung.....</i>	<i>36</i>
<i>Abbildung 8: Veranschaulichung der Schichtorientierungen sagittal, koronar und transversal.....</i>	<i>37</i>
<i>Abbildung 9: Typische Schichtplanung bei der Perfusionsbestimmung: eine Schicht senkrecht zur Pulmonalarterie, weitere Schichten je nach Bedarf sagittal, transversal oder koronar die Lunge abdeckend.....</i>	<i>38</i>
<i>Abbildung 10: Veranschaulichung der Nicht-Linearität zwischen Kontrastmittelkonzentration und Signalintensität.....</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 11: Aufbau der Phantommessung zur 3D FLASH Sequenz.....</i>	<i>46</i>
<i>Abbildung 12: Normierte Signalintensität des Linienprofils bei unterschiedlichen Schichtdicken.....</i>	<i>47</i>
<i>Abbildung 13: Normierte Signalintensität des Linienprofils bei unterschiedlichen Graden des Oversamplings ..</i>	<i>47</i>
<i>Abbildung 14: Abhängigkeit der Signalintensität und des SNR der 1mM Lösung von der Sättigungszeit.....</i>	<i>52</i>
<i>Abbildung 15: Vergleich der Größe des pseudo-linearen Bereichs verschiedener TI und unterschiedlicher k-Raum Füllungen.....</i>	<i>53</i>
<i>Abbildung 16: SI-Abhängigkeit vom gewählten Flipwinkel.....</i>	<i>53</i>
<i>Abbildung 17: Auswirkungen der Atemlage auf die Signalintensität.....</i>	<i>54</i>
<i>Abbildung 18: Simulation der Signalintensität nach 1 bis 72 Anregungen.....</i>	<i>55</i>
<i>Abbildung 19: Simulation der Signalintensität in willkürlichen Einheiten für verschiedene native Relaxationszeiten.....</i>	<i>62</i>

Abbildung 20: Simulation der Signalintensität in Abhängigkeit von der Kontrastmittelkonzentration bei verschiedenen $T_{1,n}$ und zu erwartender Fehler bei falscher $T_{1,n}$ Wahl.....	64
Abbildung 21: Simulation der prozentualen Abweichung der Signalintensität vom wahren Wert bei der Kontrastmittelkonzentration 15 mM für verschiedene Normierungskonzentrationen	66
Abbildung 22: Simulation zur Änderung der Signalintensität bei verschiedenen $T_{2,n}^*$ und prozentualen Abweichung bei fälschlicher Annahme von $T_{2,n}^* = 250$ ms	67
Abbildung 23: Simulation der normierten Signalintensität mit und ohne Berücksichtigung des T_2^* -Terms	68
Abbildung 24: Simulation der Signalintensität von der Kontrastmittelkonzentration bei der Annahme von verschiedenen Transversalrelaxivitäten	69
Abbildung 25: Simulation der prozentualen Abweichung der Signalintensität unter der Annahme von $r_2^* = 22$ mL mmol ⁻¹ s ⁻¹ bei wahren Werten von 18, 26 und 30 mL mmol ⁻¹ s ⁻¹	69
Abbildung 26: Exemplarische Auswahl linearer Näherungen der Signalintensität und deren Abweichung vom exakten Wert für kleine Konzentrationen.....	71
Abbildung 27: Abhängigkeit des zu erwartenden Fehlers von der Kontrastmittelkonzentration unter linearer Näherung und bei analytisch exakter Lösung aber fehlerhaftem $T_{1,n}$	72
Abbildung 28: Beispielhafte Eichkurve der Abhängigkeit der Signalintensität von der Kontrastmittelkonzentration	74
Abbildung 29: Zusammenfassendes Ablaufschema zur Bestimmung der Eichkurve.....	75
Abbildung 30: Erwarteter Fehler der normierten Signalintensität bei unterschiedlichen Rauschmittelwerten und verschiedenen relativen Signalanstiegen.....	78
Abbildung 31: Exemplarische Darstellung der Unsicherheit in der Signalintensität durch statistisches Rauschen und resultierende Konzentrationsungenauigkeit.....	79
Abbildung 32: Erwarteter Fehler und Eichkurve der Probandenmessungen	84
Abbildung 33: Exemplarische anatomische Schnittbilder eines Probanden: Zeitpunkt der maximalen Signalintensität innerhalb der Pulmonalarterie und Pulmonalvene	85
Abbildung 34: Darstellung der gemessenen und korrigierten Signal-Zeit-Kurven eines Probanden in der Pulmonalarterie und Pulmonalvene.....	86
Abbildung 35: Positionierung der ROIs für regionenbasierte Analyse an einem exemplarischen Beispiel.....	93
Abbildung 36: Herzfrequenzen aller Tiere während den Perfusionsmessungen.....	94
Abbildung 37: Erwarteter Fehler und Eichkurve der Tiermessungen	95
Abbildung 38: Exemplarische Darstellung der gemessenen und korrigierten Signal-Zeit-Kurven in der Pulmonalarterie.....	96
Abbildung 39: Intraindividuellem Vergleich der über alle Schichten gemittelten Flusswerte	98
Abbildung 40: Exemplarische Flusskarten vergleichbarer Schichten laut Bildgebung mit MR und PET	98

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 41: Mittelwerte der Blutflüsse in dorsalen und ventralen Regionen.....</i>	<i>99</i>
<i>Abbildung 42: Korrelation der regionenbasierten Flusswerte. Gezeigt sind dorsale ROIs und originale AIF, dorsale ROIs und korrigierte AIF, ventrale ROIs und originale AIF und ventrale ROIs und korrigierte AIF</i>	<i>100</i>
<i>Abbildung 43: Median und Perzentilen der PBF Werte für dorsale und ventrale Regionen, gegenübergestellt für PET, MR mit originaler AIF und MR mit korrigierter AIF</i>	<i>100</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i>	<i>Spezifikationen der verwendeten MR-Geräte</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 2:</i>	<i>Feste Parameter zur Simulation der Signalintensität für verschiedene native transversale Relaxationszeiten.....</i>	<i>63</i>
<i>Tabelle 3:</i>	<i>SNR- und Rausch-Werte aller Probanden in der Pulmonalarterie und Pulmonalvene.....</i>	<i>85</i>
<i>Tabelle 4:</i>	<i>Vergleichende Übersicht der Flächenintegrale unter den unkorrigierten und korrigierten Signalzeitkurven in PA und PV.....</i>	<i>86</i>
<i>Tabelle 5:</i>	<i>CNR, MRSA, Standard Abweichung und mittlerer Rauschwert für alle Tiere</i>	<i>96</i>
<i>Tabelle 6:</i>	<i>Mittelwerte und Standard Abweichung der Blutflüsse in der globalen Auswertung</i>	<i>97</i>

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

α	Anregungswinkel (Flip-Winkel) [$^{\circ}$]
AIF	arterielle Inputfunktion
bpm	beats per minute, Schläge pro Minute [min^{-1}]
CNR	Contrast-to-Noise-Ratio, Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis
FLASH	Fast Low Angle Shot
FoV	Field of View, Gesichtsfeld
GRAPPA	Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition
IVT	Indikator-Verdünnungs-Theorie
KL	Koinzidenzlinie
KM	Kontrastmittel
MRSA	Maximum der relativen Signalanstiege
MRT	Magnetresonanztomographie
MTT	mean transit time, mittlere Transitzeit
PA	Pulmonalarterie, Truncus pulmonalis
PBF	pulmonaler Blutfluss [mL min^{-1} ($100 \text{ mL Gewebe}^{-1}$)]
PBV	pulmonales Blutvolumen [mL ($100 \text{ mL Gewebe}^{-1}$)]
PET	Positronenemissionstomographie [s]
PV	Pulmonalvene
r_1, r_2	Relaxivität bezüglich der longitudinalen, transversalen Magnetisierung [$\text{L mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$]
r_2^*	Relaxivität bezüglich der transversalen Magn. bei Gradientenechosequenzen [$\text{L mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$]
ROI	Region Of Interest, ausgewählte Region
SI	Signal Intensität
SNR	Signal-to-Noise-Ratio, Signal-zu-Rausch-Verhältnis
SVD	Singular Value Decomposition, Singulärwertzerlegung
T_1, T_2	longitudinale, transversale Relaxationszeit [ms]
$T_{1,n}, T_{2,n}$	native longitudinale, native transversale Relaxationszeit [ms]
T_2^*	transversale Relaxationszeit bei Gradientenechosequenzen [ms]
$T_{2,n}^*$	native transversale Relaxationszeit bei Gradientenechosequenzen [ms]
TD	Verzögerungszeit (Delaytime) zwischen Sättigungspuls und erstem Anregungspuls [ms]
TI	Sättigungszeit zwischen Sättigungspuls und Auslese der k-Raum Mittel [ms]
TR	Repetitionszeit zwischen zwei Anregungen [ms]
wE	willkürliche Einheit

Glossar medizinischer Ausdrücke

<i>Bolus</i>	<i>konzentrierte, schnell injizierte Substanz</i>
<i>dorsal</i>	<i>zum Rücken hin gelegen</i>
<i>Erythrozyt</i>	<i>„rotes Blutkörperchen“; Zelle, die den Sauerstofftransport im Organismus vollzieht</i>
<i>Expiration</i>	<i>Ausatmen der Luft</i>
<i>Extravasation</i>	<i>Austreten aus einem Gefäß</i>
<i>extravaskulär</i>	<i>außerhalb eines Gefäßes / aus einem Gefäß austretend</i>
<i>extrazellulär</i>	<i>außerhalb von Zellen / nicht in Zellen eintretend</i>
<i>Hämatokrit</i>	<i>Anteil des Volumens der roten Blutkörperchen am Gesamtblut</i>
<i>hämodynamisch</i>	<i>die Bewegung des Bluts betreffend</i>
<i>Inspiration</i>	<i>Einatmen der Luft</i>
<i>Interstitium</i>	<i>Zwischenraum zwischen Körperorganen und -geweben</i>
<i>Intravasalraum</i>	<i>Raum/Lumen in einem Gefäß</i>
<i>intravaskulär</i>	<i>innerhalb eines Gefäßes / in einem Gefäß verbleibend</i>
<i>in vivo</i>	<i>am lebenden Organismus</i>
<i>kaudal</i>	<i>steißwärts, unten</i>
<i>kranial</i>	<i>scheitelwärts, oben</i>
<i>kraniokaudal</i>	<i>in Kopf-Fuß-Richtung</i>
<i>nativ</i>	<i>angeboren, natürlich, unverändert; hier: vor Kontrastmittelgabe</i>
<i>Parenchym</i>	<i>spezifisches Gewebe eines Organs</i>
<i>Perfusion</i>	<i>Durchblutung</i>
<i>pulmonal</i>	<i>die Lunge betreffend</i>
<i>RR-Intervall</i>	<i>zeitlicher Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgender Kontraktionen der Herzkammern</i>
<i>Truncus pulmonalis</i>	<i>erster Abschnitt der Lungenarterie, der sich in rechte und linke Pulmonalarterie aufteilt</i>
<i>ventral</i>	<i>zur Körpervorderseite hin gelegen</i>

Angaben laut [Roche 2002]

1 Einleitung

Aktuellen Statistiken der World Health Organisation zu Folge stehen in Europa chronische Lungenerkrankten an fünfter Stelle der Krankheiten, die die sogenannte *gesunde Lebenserwartung* einschränken [WHO 2005]. Darüber hinaus ist prognostiziert, dass Lungenerkrankungen im Jahr 2030 weltweit die vierthäufigste Todesursache darstellen werden [WHO 2007]. Voraussetzungen für die Funktionalität der Lunge, also den Austausch von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid zwischen Luft und Blut, sind sowohl eine gute Belüftung (Ventilation), als auch eine gute Durchblutung (Perfusion) dieses Organs. Typische Krankheitsbilder wie Lungenhochdruck oder obstruktive Lungenerkrankungen haben eine regionale Abnahme der Perfusion der Lunge zur Folge [Kauczor 2000; Kreitner 2007]. Somit ist die orts aufgelöste Untersuchung der Durchblutung ein wichtiges Element aktueller und zukünftiger medizinischer Fragestellungen.

Traditionell werden diese Untersuchungen vorrangig mit dem nuklearmedizinischen Verfahren der Positronenemissionstomographie (PET) durchgeführt. Zu diesem Zweck werden dem Patienten radioaktive Substanzen injiziert. Durch die von diesen Substanzen emittierte ionisierende Strahlung kann im Folgenden die Ortsverteilung der Substanzen und somit ein Rückschluss auf die Perfusion bestimmt werden. Abgesehen von der Strahlenbelastung und einer vergleichsweise schlechten Ortsauflösung existieren bei der Perfusionsuntersuchung mit PET auch logistische Probleme: einem breiten Einsatz dieser Methode wirkt die hohe Kostenintensivität, unter anderem durch die aufwändige Kontrastmittelherstellung und eine verhältnismäßig geringe klinische Geräteverfügbarkeit entgegen.

Eine Alternative bietet jedoch die Magnetresonanztomographie (MRT). Sie nutzt die magnetischen Eigenschaften der Atomkerne zur Aufnahmen von Schichtbildern und ist in der Medizin erstmals in den 70er Jahren verwendet worden [Lauterbur 1973; Mansfield 1973]. In den letzten Jahren konnten basierend auf der MRT neue und insbesondere schnelle Messverfahren entwickelt werden, die funktionelle Aussagen über die Gewebedurchblutung ermöglichen. Als Kontrastmittel (KM) dient hierbei eine paramagnetische Flüssigkeit, so dass diese Methode ohne den Einsatz ionisierender Strahlung auskommt. Damit wird es erstmals möglich, Langzeit-Studien zur Verlaufskontrolle von Therapien ohne gesundheitliche Belastung des Patienten durchzuführen. Durch die parallele Entwicklung von Kontrastgasen

zur Untersuchung der Lungenventilation [Morbach 2005; Schreiber 2005] könnte die MRT künftig zur Methode der Wahl bei der Diagnostik unterschiedlichster Lungenerkrankungen werden.

Voraussetzung hierfür ist jedoch eine zuverlässige Quantifizierung der Perfusion, d.h. nicht nur die qualitative Visualisierung der Verteilung der Perfusion, sondern die numerische Angabe eines validen Messwerts. Bisher wurde die prinzipielle Machbarkeit einer qualitativen Perfusionsuntersuchung der Lunge mit Kontrastmittelverstärkter MRT gezeigt [Hatabu 1996]. Ebenso existieren vergleichende Studien typischer, mit identischer Methode bestimmten Perfusion oder semiquantitativer Perfusionsverhältnisse [Ohno 2004a; Ohno 2004b]. Methoden zur Absolutquantifizierung der Lungenperfusion wurden auf der Basis von Hirndurchblutungsmessungen entwickelt [Hatabu 1999; Viallon 2001], eine Validierung mit einem akzeptierten klinischen Referenzverfahren zur Perfusionsmessung wie der PET steht bisher jedoch aus. Ein Grund für die bisher noch nicht erfolgte Validierung ist sicherlich in der hohen Abhängigkeit der Ergebnisverlässlichkeit vom verwendeten Messprotokoll zu finden. So sind schnelle Akquisitionen und artefaktfreie Bilder Voraussetzung für zuverlässige Berechnungen hämodynamischer Parameter aus dem regionalen An- und Abfluten des Kontrastmittels. Des Weiteren müssen aber auch die zugrunde liegenden Modelle und Näherungen kritisch hinterfragt werden. Ein wichtiger Aspekt ist hierbei der beobachtete Signalanstieg in Abhängigkeit der Kontrastmittelkonzentration. Typischerweise wird ein linearer Zusammenhang angenommen. Diese Näherung gilt jedoch nur für kleine Kontrastmittelkonzentrationen und aktuelle Studien diskutieren die Validität dieser Annahme für Perfusionsmessungen [Weber 2007].

Ziel dieser Arbeit war die Weiterentwicklung der MR Perfusionsmessung, um eine validierte, routinemäßige Anwendung der Absolutquantifizierung an der Lunge zu ermöglichen.

Kapitel 2 gibt eine Einführung in die perfusions- und bildgebungsrelevante Physiologie der Lunge. Weiterhin wird die Indikator-Verdünnungs-Theorie (IVT) vorgestellt, die in dieser Arbeit Grundlage für die Absolutquantifizierung mittels MRT darstellt. Bei inversen Fragestellungen physiologischer Messungen ist das Auftreten mathematisch schlecht-gestellter Probleme typisch. Eine Beschreibung der Problematik und ein Lösungsansatz über Singulärwertzerlegung sind ebenfalls in Kapitel 2 vorgestellt. Die Grundlagen werden mit Teilkapiteln über die verwendeten bildgebenden Verfahren MRT und PET abgeschlossen.

Kapitel 3 befasst sich ausschließlich mit der Quantifizierung der Lungenperfusion durch

kontrastmittelverstärkte MRT. Hier wird das konkrete Messprotokoll vorgestellt und Anwendungen und Einschränkungen der mathematischen Modelle aus Kapitel 2 diskutiert. Den Abschluss bilden Optimierungsmessungen und entsprechende Anpassungen der verfügbaren Messverfahren.

In Kapitel 4 wird die Fragestellung der Signaländerung in Abhängigkeit von der Kontrastmittelkonzentration diskutiert. Die im Laufe dieser Arbeit entwickelte verallgemeinerte Konzentrationsbestimmung wird vorgestellt. Nach Simulationen bezüglich Genauigkeit und Rauschabhängigkeit der Methodik folgen Validierungsmessungen an Probanden.

Kapitel 5 zeigt die Validierung der Perfusionsquantifizierung mittels MRT. Hierzu wurden neun lungengesunde Schweine nacheinander mit MRT und PET untersucht und die Korrelation der regionalen Blutflüsse untersucht.

Kapitel 6 fasst die wichtigsten Ergebnisse zusammen und gibt einen Ausblick auf mögliche zukünftige Studien.

2 Grundlagen

In diesem Kapitel wird zunächst auf die Physiologie des Lungenkreislaufs eingegangen, worauf im Folgenden die Grundlagen der im Laufe der Arbeit benötigten Modelle und mathematischen Hilfsmittel erläutert werden. Diese sind hier losgelöst von der konkreten Fragestellung an der Lunge präsentiert – Einschränkungen oder Anpassungen an diese konkrete Problemstellung werden im Kontext der Anwendung besprochen.

2.1 Physiologie der Lunge

Zur Motivation der verwendeten Modelle soll an dieser Stelle eine Einführung in die Lungenphysiologie und insbesondere in den Lungenkreislauf gegeben werden. Für eine vollständige Darstellung verweise ich auf entsprechende Lehrbücher [Netter 1994; West 2005].

Sauerstoffarmes Blut erreicht die rechte Herzkammer aus der oberen und unteren Hohlvene. Von dort wird es in das einzige abführende Gefäß, den Truncus pulmonalis gepumpt, der sich in rechte und linke Pulmonalarterie aufspaltet und das gesamte Blut aus dem rechten Ventrikel in die beiden Lungenflügel weiterleitet. Die Pulmonalarterien zweigen sich in der Lunge auf in Arteriolen (Durchmesser 0,5 mm – 0,013 mm) und weiterhin in Kapillaren (Durchmesser ca. 0,010 mm). Ein Netz dieser Kapillaren umschließt die Alveolen, die letzte Generation der Atemwege. In dieser Instanz geschieht der Gasaustausch: CO₂ wird vom Blut an die Luft abgegeben und Hämoglobin bindet Sauerstoff aus der Luft zum Transport an den Körper. Das sauerstoffreiche Blut wird nach ca. 3-4 Sekunden Aufenthalt in den Kapillaren über Venolen und Pulmonalvenen zum linken Herzen transportiert.

Um die Funktion des Gasaustauschs erfüllen zu können, existieren in der Lunge sehr viele Grenzflächen zwischen Luft und Gewebe: Die ca. 10⁸ Alveolen beinhalten mit 0,25 mm – 0,30 mm Durchmesser (Inspiration) 60% - 80% der gesamten Luft in der Lunge. Während andere Organe des Körpers typischerweise eine Dichte nahe der von Wasser, also 1 g cm⁻³ besitzen, beträgt die mittlere Massendichte der Lunge aufgrund ihrer Funktion nur ca. ein Viertel davon (0,29 g cm⁻³ in Expiration, 0,26 g cm⁻³ in Inspiration).

2.2 Indikator-Verdünnungs-Theorie

Die Grundlagen der Indikator-Verdünnungs-Theorie (IVT) und ihre Anwendung in biologischen Systemen wurden bereits Ende des 19. Jahrhunderts von Stewart beschrieben [Stewart 1894] und im Laufe der nächsten Jahrzehnte speziell in der *in vivo* Anwendung, also am lebenden Objekt, für einzelne Organe rege diskutiert [Stewart 1921a; Stewart 1921b; Kinsman 1929; Meier 1954; Zierler 1962].

Hier soll eine Beschreibung des allgemeinen, zugrunde liegenden Modells durchgeführt werden. Eine Diskussion über die Anwendbarkeit an Lunge folgt in Kapitel 3.3.2.

2.2.1 Ideales System

Die Indikator-Verdünnungs-Theorie beschreibt Flussgeschwindigkeit und Volumen eines Fluids, das mit einem kontrastgebenden Mittel, dem sogenannten Tracer bzw. Kontrastmittel, markiert wurde. Hierbei müssen folgenden Annahmen gelten:

- i) die Durchmischung des untersuchten Fluids und des Tracers geschieht schnell, d.h. die Flussgeschwindigkeit des Tracers ist identisch zum Fluss des Fluids,
- ii) das System lässt sich durch ein Ein-Kompartiment Modell beschreiben, d.h. es existiert eine Einfluss- und eine Ausflussöffnung, Rezirkulation tritt nicht auf,
- iii) Fluss und Volumen sind während der Messung konstant; letzteres bedeutet, dass jede Einheit Flüssigkeit, die in das System fließt, es auch wieder verlassen muss,
- iv) das System ist stationär, d.h. die Verteilung der Transitzeiten des Tracers ist während der Messung konstant.

Der Ansatz zur Bestimmung des Flusses des Tracers und somit des Fluids (Annahme i) ist eine Bilanzrechnung bezüglich zufließendem und abfließendem Tracer. Zum Zeitpunkt $t = 0$ wird dem System am Einfluss instantan eine Menge A Kontrastmittel (in willkürlichen Einheiten) injiziert. Ist $c(t)$ die Konzentration des Kontrastmittels am Ausfluss zur Zeit t , dann verlässt die Teilmenge dA das System in der Zeit zwischen t und $t + dt$ gemäß

$$dA = c(t) F dt \tag{1}$$

wobei F die Flussgeschwindigkeit des Tracers ist.

Unter der Annahme, dass die gesamte Menge Tracer, die dem System zugeführt wird, dieses auch wieder verlässt (iii), gilt demnach:

$$A = \int_0^{\infty} dA = \int_0^{\infty} c(t) F dt . \quad (2)$$

Für zeitlich konstante Flüsse (iii) folgt

$$A = F \int_0^{\infty} c(t) dt \quad (3)$$

und somit

$$F = \frac{A}{\int_0^{\infty} c(t) dt} . \quad (4)$$

Folglich lässt sich der Fluss aus der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve bestimmen, wenn die Gesamtmenge des injizierten Tracers bekannt ist.

Der so bestimmte Fluss ist die mittlere Flussgeschwindigkeit, die identisch ist mit der Geschwindigkeit im Einfluss und im Ausfluss. Da aber keine Einschränkungen an die innere Verteilung des Systems gemacht wurden, ist denkbar, dass unterschiedliche Wegstrecken zwischen Ein- und Ausfluss existieren, insbesondere Wege mit unterschiedlichen Längen. Somit herrscht im Allgemeinen eine Verteilung von Fließgeschwindigkeiten innerhalb des Systems, welche bei der Volumenbestimmung beachtet werden muss. Es existieren für unterschiedliche Volumeneinheiten des Fluids unterschiedliche Transitzeiten (Dauer des Aufenthalts im System zwischen Einfluss und Ausfluss).

Betrachtet man den Anteil des Tracers, der das System zur Zeit t verlässt:

$$h(t) = \frac{F c(t)}{A} \quad (5)$$

so ergibt sich mit Gleichung 4

$$h(t) = \frac{c(t)}{\int_0^{\infty} c(t) dt} . \quad (6)$$

Zerlegt man das gesamte, zur Zeit $t = 0$ im System vorhandene Volumen V , in Teilvolumina gleicher Transitzeit, so lassen sich diese wie folgt bestimmen. Eine Volumenmenge dV , die das System zwischen t und $t + dt$ verläßt, setzt sich zusammen aus der Menge Tracer, die das

System in dieser Zeit verlässt, also $h(t) dt$, der Fließgeschwindigkeit während des Verlassens, also F , und der benötigten Zeit, um den Ausfluss zu erreichen, also t :

$$dV = F t h(t) dt . \quad (7)$$

Nach Integration ergibt sich

$$V = F \int_0^{\infty} t h(t) dt . \quad (8)$$

Den Integralausdruck kann man als mittlere Transitzeit MTT des Systems, d.h. als mittlere Zeit, die Tracer-Partikel benötigen, um das am Messignal beteiligte Volumen zu durchqueren, interpretieren. Mit Gleichung 6 folgt

$$MTT = \int_0^{\infty} t h(t) dt = \frac{\int_0^{\infty} t c(t) dt}{\int_0^{\infty} c(t) dt} . \quad (9)$$

Somit sind die mathematischen Methoden gegeben, um bei instantaner Injektion einer bekannten Menge Kontrastmittel in ein geschlossenes System anhand der Messung des Konzentrationsverlaufs den Fluss innerhalb des Systems, das Volumen zur Zeit $t = 0$ und die mittlere Transitzeit zu bestimmen.

2.3 Inverse, schlecht gestellte Probleme

Ist M die Abbildung aus der Menge der hämodynamischen Parameter X in die Menge der Messwerte Y gemäß Gleichung 10 mit $x \in X$ und $y \in Y$, so ist y bekannt und x gesucht.

$$Mx = y \quad (10)$$

Typischerweise werden inverse Probleme durch das Bilden der inversen Abbildung M^{-1} gelöst, so dass gilt

$$x = M^{-1}y . \quad (11)$$

In der Durchführung zeigt sich, dass das Problem der Lösung, insbesondere bei biologischen Systemen, häufig schlecht-gestellt ist [Louis 1992]. Dies äußert sich darin, dass kleine Störungen in den Daten große Störungen in den Ergebnissen nach sich ziehen können.

Formalistisch korrekt handelt es sich hierbei um alle Lösungsprobleme, die nicht gut-gestellt sind. Für die beschriebene Abbildung M gilt: das Problem der Lösung des Gleichungssystems wird als gut-gestellt bezeichnet, wenn gilt [Wolfersdorf 1994]:

- i) $Mx = y$ hat für jedes $y \in Y$ eine Lösung $x \in X$.
- ii) Diese Lösung x ist eindeutig bestimmt, so dass eine eindeutige Zuordnung von y zu x besteht: $x = M^{-1}y$, wobei M^{-1} inverser Operator zu M ist.
- iii) Die Lösung x hängt stetig von y ab.

Insbesondere die Stetigkeit, d.h. kleine Änderungen in y führen nur zu leicht unterschiedlichen Lösungen in x , ist in der Regel bei der Bestimmung der Lungenperfusion mittels MRT nicht gegeben. Da das vorliegende Problem aber diskret bzw. diskretisierbar ist, bietet sich die modellunabhängige Zerlegung in Singulärwerte an.

2.3.1 Singulärwertzerlegung

Die Singulärwertzerlegung einer Matrix M ist definiert als

$$M = U S V^T . \quad (12)$$

Hierbei sind U und V orthonormale Matrizen, d.h. es gilt: $U^T U = V^T V = E$ (Einheitsmatrix). Weiterhin ist S eine Diagonalmatrix, deren Elemente aus den sogenannten Singulärwerten s_1, s_2, s_3, \dots bestehen. Es gilt, dass $s_1 \geq s_2 \geq \dots \geq s_n \geq 0$. Diese beschreiben Eigenschaften der Matrix M und sind ein Maß für die Schlecht-Gestellttheit des Problems: Werte nahe Null sind für die oben genannten, großen Auswirkung kleiner Änderungen in y verantwortlich. Setzt man alle Singulärwerte unterhalb einer geeigneten Schwelle auf Null, kann die inverse Matrix gemäß Gleichung 13 berechnet werden, die somit gut-gestellten Bedingungen genügt.

$$M^{-1} = V S^{-1} U^T \quad (13)$$

2.4 Magnetresonanztomographie

In diesem Teilkapitel werden die Grundlagen zur Magnetresonanztomographie beschrieben, die zum Verständnis der späteren Studien nötig sind. Nach einer kurzen Einführung in die physikalischen Grundlagen wird in der technischen Umsetzung der Bildgebung und Bildrekonstruktion auf Aspekte wie Kontrastmitteleinfluss, k-Raum Füllung und Rauschen eingegangen, die später anhand der Ergebnisse weiter diskutiert werden. Für eine umfassende

Beschreibung der Magnetresonanztomographie verweise ich auf die Fachliteratur [Callaghan 1991; Haacke 1999].

2.4.1 Eigenschaften des Kernspins im äußeren Feld

Die Bildgebung mit der Magnetresonanztomographie basiert auf der Eigenschaft Spin der Nukleonen. Bei einer ungeraden Anzahl von Neutronen und Protonen ist der Kernspin \vec{J} von Null verschieden. Mit dem Kernspin ist ein magnetisches Moment $\vec{\mu}$ verknüpft gemäß

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{J}. \quad (14)$$

Die Proportionalitätskonstante γ wird gyromagnetisches Verhältnis genannt und beträgt für den konventionell abgebildeten Wasserstoffkern (Proton) $\gamma = 2,675 \cdot 10^8 \text{ rad T}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

Ohne äußeres Magnetfeld sind die magnetischen Momente frei verteilt und heben sich im statistischen Mittel auf. Wird ein homogenes, äußeres Magnetfeld der Stärke B_0 in z -Richtung, also $\vec{B}_0 = (0,0,B_0)$ angelegt, so bilden sich Zeeman – Energieniveaus für unterschiedliche magnetische Quantenzahlen m aus gemäß

$$E_m = -m \gamma \hbar B_0, \quad (15)$$

wobei \hbar das Planck'sche Wirkungsquantum geteilt durch 2π beschreibt. Da Protonen einen Spin von $\frac{1}{2}$ besitzen, ergeben sich zwei mögliche Zeeman-Niveaus ($m = \frac{1}{2}$ und $m = -\frac{1}{2}$), deren Energidifferenz

$$\Delta E = \gamma \hbar B_0 = \hbar \omega_0 \quad (16)$$

beträgt. ω_0 wird als Larmor- oder Resonanzfrequenz bezeichnet. Sie beschreibt die Frequenz eines veränderlichen Feldes \vec{B}_1 , die für das Induzieren von Übergängen zwischen den beiden Energiezuständen benötigt wird.

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (17)$$

Diese Frequenz ist abhängig vom Grundfeld und beträgt bei 1,5 T für Protonen 63,6 MHz.

Aufgrund der thermischen Energie besetzen nicht alle Kerne das energetisch niedrigere Niveau, sondern die Besetzung folgt im thermischen Gleichgewicht der Boltzmann-Verteilung. Das Verhältnis der Besetzungswahrscheinlichkeiten ist somit gegeben durch

$$V = \exp\left(\frac{\Delta E}{k_B T}\right) = \exp\left(\frac{\gamma \hbar B_0}{k_B T}\right), \quad (18)$$

wobei k_B die Boltzmann-Konstante und T die absolute Temperatur ist.

Im Allgemeinen folgt eine Ungleichbesetzung der Energieniveaus, also ein Verhältnis ungleich 1 zwischen parallelen und antiparallelen Spins, was zu einer mikroskopischen Magnetisierung \vec{M} führt.

2.4.2 Anregung und Relaxation

Eine Störung des Systems kann durch Einstrahlung der Energiedifferenz ΔE bei der Resonanzfrequenz erfolgen. Ein entsprechendes, zirkular polarisiertes Magnetfeld \vec{B}_1 wird mit einem Hochfrequenz-Spulensystem durch eine Überlagerung zweier linear polarisierter Magnetfelder senkrecht zu \vec{B}_0 erzeugt.

$$\vec{B}_1 = \begin{pmatrix} B_1 \cos(\omega_0 t) \\ B_1 \sin(\omega_0 t) \\ 0 \end{pmatrix} \quad (19)$$

Im quantenmechanischen Modell wird durch die Einstrahlung des zusätzlichen Magnetfelds ein Übergang zwischen den beiden Zeeman-Niveaus induziert. Laut dem Korrespondenzprinzip ist die makroskopische Magnetisierung aufgrund großer Teilchenzahlen mit der klassischen Mechanik hinreichend exakt beschreibbar. Somit führt das anliegende Drehmoment $\vec{D} = \vec{\mu} \times \vec{B}_{0,1}$ zu einer Auslenkung der Magnetisierung \vec{M} gemäß

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}_{0,1} \quad (20)$$

mit

$$\vec{B}_{0,1} = \vec{B}_0 + \vec{B}_1 = \begin{pmatrix} B_1 \cos(\omega_0 t) \\ B_1 \sin(\omega_0 t) \\ B_0 \end{pmatrix}. \quad (21)$$

Die Auslenkung ist eine Überlagerung der Präzession von \vec{M} um \vec{B}_0 mit ω_0 und der Auslenkung um den Winkel α gegenüber der z -Achse bzw. \vec{B}_0 Richtung. Im Laborkoordinatensystem entspricht dies aufgrund des zirkular polarisierten \vec{B}_1 einer spiralförmigen Auslenkung auf einer Kugeloberfläche (vgl. Abbildung 1 a).

Wird ein mit ω_0 um die z -Achse rotierendes Koordinatensystem K' definiert, so ist das Magnetfeld \vec{B}_1 in K' ortsfest und die Bewegung der Magnetisierung reduziert sich auf eine

Auslenkung von α um x' (vgl. Abbildung 1 b). Dieser Winkel wird Anregungs- oder Flipwinkel genannt und beträgt bei einer Einstrahldauer t von \vec{B}_1

$$\alpha = \gamma \int_0^t B_1(\tau) d\tau. \quad (22)$$

Somit lässt sich der Flipwinkel über die Amplitude des Anregungsfelds und die Einstrahldauer festlegen.

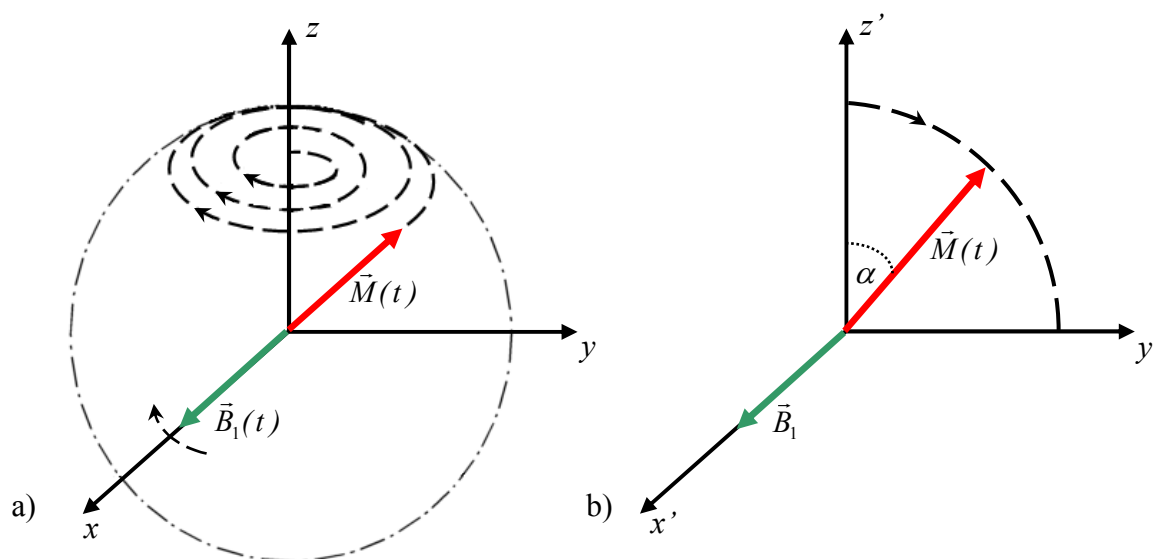


Abbildung 1: Veranschaulichung der Magnetisierungsdynamik während der Anregung a) im Laborsystem: $\vec{B}_1(t)$ rotiert in der xy -Ebene, $\vec{M}(t)$ beschreibt eine spiralförmige Bahn auf einer Kugeloberfläche und b) im rotierenden Koordinatensystem K' : \vec{B}_1 ist ortsfest, $\vec{M}(t)$ wird um die x' -Achse und den Anregungswinkel α ausgelenkt.

Nach dem Abschalten des rotierenden Magnetfelds \vec{B}_1 kehrt die Magnetisierung wieder in ihren Ausgangszustand zurück. Dieser Vorgang wird zeitlich durch die phänomenologischen Blochgleichungen beschrieben [Bloch 1946].

$$\begin{aligned} \frac{dM_x}{dt} &= \gamma (\vec{M} \times \vec{B}_0)_x - \frac{M_x}{T_2} \\ \frac{dM_y}{dt} &= \gamma (\vec{M} \times \vec{B}_0)_y - \frac{M_y}{T_2} \\ \frac{dM_z}{dt} &= \gamma (\vec{M} \times \vec{B}_0)_z - \frac{M_0 - M_z}{T_1} \end{aligned} \quad (23)$$

Die Änderung der Magnetisierung hängt für ein ideales externes Magnetfeld von zwei material- bzw. gewebeabhängigen Werten, den sogenannten Relaxationszeiten T_1 und T_2 ab. T_1 beschreibt den Wiederaufbau der Magnetisierung in Richtung des äußeren Magnetfelds nach einer Anregung und wird longitudinale Relaxationszeit genannt. Die frei werdende Energie wird dabei an die Umgebung abgegeben; in Anlehnung an die Festkörperphysik spricht man auch von Spin-Gitter-Relaxation. Typische T_1 Zeiten des menschlichen Gewebes liegen bei einem Grundfeld von 1,5 T zwischen ca. 200 ms (Fett) und ca. 4000 ms (Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit). In Festkörpern sind sehr viel längere longitudinale Relaxationszeiten zu erwarten.

Die Magnetisierungskomponente senkrecht zum angelegten Feld, d.h. die Transversalkomponente, nimmt exponentiell mit der Zeitkonstante T_2 ab. Direkt nach dem Anregungspuls herrscht eine Phasenkohärenz der angeregten Spins, die Transversalmagnetisierung ist in diesem Moment maximal. Aufgrund von Dipol-Dipol-Wechselwirkung dephasieren die Spins mit der Zeitkonstanten T_2 , wodurch die Transversalkomponente der Magnetisierung als Resultierende der Spin-Projektion auf die xy -Ebene abnimmt. Auch diese Relaxation liegt in der Größenordnung von Millisekunden, ist jedoch kleiner als die entsprechende gewebespezifische T_1 Zeit. Im realen Fall ist diese Dephasierung und somit die transversale Magnetisierungskomponente auch von eventuellen Inhomogenitäten ΔB_0 des lokalen Magnetfelds abhängig. Diese können z.B. durch Suszeptibilitätsunterschiede an Grenzflächen oder durch externe Gradientenfelder hervorgerufen werden. In diesem Fall wird die effektive, transversale Relaxationszeit T_2^* näherungsweise beschrieben durch

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \gamma \Delta B_0. \quad (24)$$

Hierbei ist T_2 weiterhin die transversale Relaxationszeit bei ideal homogenem Magnetfeld. Der Dephasierungsanteil ist bei der Verwendung spezieller Sequenztechniken umkehrbar.

2.4.3 Einfluss von Kontrastmitteln

Wie in Kapitel 2.4.1 beschrieben, werden bei der konventionellen MR Bildgebung aufgrund der Resonanzbedingung nur Wasserstoffkerne bzw. Protonen angeregt und deren Relaxation bestimmt. Ein MR-Kontrastmittel muss demnach die Eigenschaft besitzen, die Relaxationszeit der Wasserstoffprotonen zu verändern. Hierfür bieten sich u.a. paramagnetische Substanzen an, das in dieser Arbeit verwendete Kontrastmittel wird am Ende

dieses Teilkapitels vorgestellt. Bei der Beschreibung der Wirkweise muss zwischen dem sogenannten Naheffekt und Ferneffekt unterschieden werden.

Naheffekt

Der Naheffekt beruht auf der Dipol-Dipol-Wechselwirkung zwischen den Spins der ungepaarten Elektronen des Kontrastmittel-Moleküls und den Protonenspins des Wassers. Das Potential U dieser Wechselwirkung hängt von der relativen Orientierung der Dipole ab und zeigt im thermischen Mittel eine Entfernungsabhängigkeit in der sechsten Potenz:

$$U = -\frac{2p_1^2 p_2^2}{3r^6 k_B T}. \quad (25)$$

Hierbei sind p_1 und p_2 die Beträge der Dipolmomente, r der Abstand der Dipole, k_B und T sind wiederum die Boltzmann-Konstante und die absolute Temperatur.

Folglich ist diese Wechselwirkung sehr kurzreichweitig, relevante Effekte treten erst bei Entfernungen kleiner 5 Ångström auf. Bei der Modellierung der Wechselwirkung zwischen paramagnetischem Kontrastmittel und den umgebenden Wassermolekülen wird typischerweise zwischen zwei sogenannten *Sphären* unterschieden.

Bei der *inneren Sphäre* wird laut der Modellvorstellung das Wassermolekül kurzzeitig an das Kontrastmittel-Molekül gebunden. Zusätzlich zur Dipol-Dipol-Wechselwirkung [Solomon 1955] ist dann auch die Möglichkeit des Elektronen-Protonen-Spinaustauschs zu berücksichtigen [Bloembergen 1957] und es gilt für die Relaxationszeit T_W der gebundenen Wasserprotonen die sogenannte Solomon-Bloemberg-Gleichung.

$$\left(\frac{1}{T_W}\right)_{IS} = \frac{2}{15} \frac{\gamma^2 g^2 S(S+1)\beta^2}{r^6} \left(\frac{7\tau_a}{1+\omega_e^2\tau_a^2} + \frac{3\tau_a}{1+\omega_p^2\tau_a^2} \right) + \frac{2}{3} S(S+1) \left(\frac{A}{\hbar}\right)^2 \left(\frac{\tau_b}{1+\omega_e^2\tau_a^2} \right) \quad (26)$$

mit
$$\frac{1}{\tau_a} = \frac{1}{T_e} + \frac{1}{\tau_W} + \frac{1}{\tau_R} \quad (27)$$

und
$$\frac{1}{\tau_b} = \frac{1}{T_e} + \frac{1}{\tau_W}. \quad (28)$$

Hierbei ist γ das gyromagnetische Verhältnis der Protonen, g der g -Faktor der Elektronen, S der Gesamtelektronenspin des Kontrastmoleküls und β das Bohrsche Magneton. Weiterhin beschreibt r den Abstand zwischen Proton und Kontrastmolekül, ω_p und ω_e jeweils die Larmorfrequenz des Protons bzw. des Elektrons, $A\hbar^{-1}$ ist die Kopplungskonstante der Hyperfeinstruktur, T_e die Relaxationszeit der Elektronenspins, τ_R die Rotationszeit des

Gesamt-Moleküls und τ_W die Verweildauer des Wasserprotons in der Bindung.

Der Beitrag der *äußeren Sphäre* rührt ebenso von der Dipol-Dipol-Wechselwirkung zwischen den Elektronenspins des Kontrastmittel-Moleküls und dem Protonenspin des Wassers her. In diesem Fall sind die Partner jedoch nicht gebunden, sondern diffundieren aneinander vorbei. Folglich muss die Wechselwirkung durch die Betrachtung der Relativbewegung von Wasser- und Kontrastmolekül ergänzt werden. Zur Bestimmung der resultierenden Relaxationszeit können laut [Laufer 1987] unterschiedliche Modelle der Molekularbewegung zusammengefasst werden:

$$\left(\frac{1}{T_W}\right)_{AS} = \frac{C\pi N_K \gamma_e^2 \hbar^2 S(S+1)}{d^3 \tau_D} [7f(\omega_e, \tau_D, T_e) + 3f(\omega_p, \tau_D, T_e)]. \quad (29)$$

C ist hierbei eine Konstante, die für unterschiedliche Modelle variiert, N_K gibt die Anzahl der Kontrastmoleküle pro Kubikzentimeter an, γ_e ist das gyromagnetische Verhältnis des Elektrons und d der kleinste Abstand zwischen Wasser und Kontrastmolekül. Die hier nicht näher bestimmte Funktion f ist eine Dichtefunktion und wurde für verschiedene Modellansätze ermittelt [Pfeifer 1961; Freed 1978]. Die relative Translationszeit τ_D berechnet sich gemäß

$$\tau_D = \frac{d^2}{3(D_W + D_K)} \quad (30)$$

mit D_W und D_K als Diffusionskoeffizienzen des Wassers und des Kontrastmittels.

Der komplette Naheffekt (innere und äußere Sphäre) lässt sich unter der Bedingung, dass es keine Interaktion zwischen den Kontrastmittel-Molekülen gibt, durch eine lineare Abhängigkeit der reziproken Relaxationszeiten von der Kontrastmittelkonzentration c nähern [Laufer 1987]:

$$\frac{1}{T_i} = \frac{1}{T_{i,n}} + r_i c. \quad i = 1, 2 \quad (31)$$

Hierbei ist $T_{i,n}$ die native, also kontrastmittelfreie Relaxationszeit bezüglich longitudinaler ($i=1$) und transversaler ($i=2$) Magnetisierung. Die jeweilige Steigung der linearen Abhängigkeit r_i ist von dem verwendeten Kontrastmittel abhängig, wird Relaxivität genannt und besitzt die Einheit $L \text{ mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

Zusammengefasst reduzieren paramagnetische Substanzen in einer Umgebung weniger Ångström die Relaxationszeiten T_1 und T_2 der Protonen, so dass bei Kontrastmittelverstärkung,

T_1 gewichteter Bildgebung erhöhte Signale im Bereich dieser Substanzen gemessen werden können.

Ferneffekt

Der Ferneffekt des Kontrastmittels wird bedingt durch die hohe Suszeptibilität der paramagnetischen Substanz. In einem äußeren Feld, wie es beim MRT der Fall ist, richten sich die magnetischen Momente der Kontrastmittel-Moleküle aus und verstärken somit das lokal wirkende Magnetfeld. Es werden lokale Magnetfeldinhomogenitäten in der Umgebung des Kontrastmittels erzeugt, die von Parametern wie der Konzentration oder örtlichen Verteilung abhängen. Relevante Änderungen des Magnetfelds treten üblicherweise bis zur Entfernung einiger Zentimeter auf.

Wie in Gleichung 24 beschrieben, reagiert die transversale Relaxationszeit empfindlich auf solche Inhomogenitäten des Magnetfelds. Eine Umkehrung der hierdurch verursachten Dephasierung ist bei dem später verwendeten Messprotokoll (vgl. Kapitel 2.4.6) nicht möglich. Durch die Abhängigkeit der Inhomogenitäten von der Verteilung der magnetischen Zentren des Kontrastmittels ist eine allgemeingültige Beschreibung der T_2^* Abhängigkeit schwierig. Es wurde jedoch gezeigt, dass mit angepasstem r_2^* auch der T_2^* Effekt gemäß Gleichung 31 abgeschätzt werden kann [Weinmann 2002].

Gadolinium DTPA als Kontrastmittel

Um eine starke Verkürzung von T_1 zu erreichen eignen sich vor allem Seltene-Erde Metalle; Gadolinium hat aufgrund seiner sieben ungepaarten Elektronen einen besonders starken paramagnetischen Effekt. Da Gadolinium selbst auf den Körper stark toxisch wirkt, wird es an den Chelatkomplex Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) gebunden und kann somit als stabiles MR-Kontrastmittel verwendet werden. Bereits 1988 wurde Gd-DTPA unter dem Namen Magnevist als erstes Kontrastmittel in Europa, den USA und Japan klinisch zugelassen. Im Rahmen der in dieser Arbeit vorgestellten Studien wurde als MR-Kontrastmittel ausschließlich Magnevist (Schering, Berlin) verwendet. Das Kontrastmittel ist extrazellulär (tritt nicht in Zellen/Erythrozyten ein) und im Allgemeinen auch extravaskulär (verbleibt nicht im Gefäß sondern tritt aus Gefäßen aus), ein Übergang vom Intravasalraum (Gefäßinnenraum) ins Interstitium (Raum zwischen Gefäß und umliegendem Gewebe) konnte bei der Lunge bisher jedoch nicht beobachtet werden (vgl. Kapitel 3.3.2.).

Die Relaxivitäten von Magnevist bzgl. longitudinaler und transversaler Magnetisierungskomponente sind bekannt und betragen bei 1,5T und 37°C

$r_1 = 4.1 \text{ L mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ und $r_2 = 4.6 \text{ L mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ [Rohrer 2005]. Daraus folgende, typische Relaxationswerte für physiologische Parameter sind in Abbildung 2 gezeigt. Für die T_2^* Relaxation muss eine sehr viel größere Relaxivität von $r_2^* = 22 \text{ L mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ [Weinmann 2002] angenommen werden.

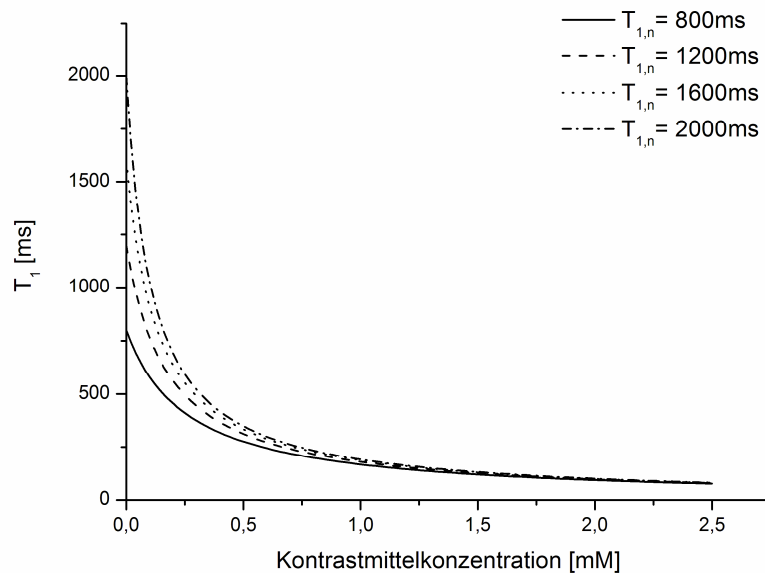


Abbildung 2: Abhängigkeit der longitudinalen Relaxationszeit verschiedener Startwerte von der Kontrastmittelkonzentration.

2.4.4 Grundlagen der Bildgebung

In der Bildgebung mit Magnetresonanztomographie wird die Transversalmagnetisierung dynamisch mit Empfangsspulen gemessen, mit denen das zu untersuchende Objekt abgedeckt wird. Die in den Spulen induzierte Spannung ist das Integral über die induzierten Spannungen aller Einzelmagnetisierungen im Volumen der Spulenabdeckung. Um eine örtliche Information über die Verteilung der Spins innerhalb der Probe zu erhalten, müssen zusätzliche Magnetfeldgradienten (B_x', B_y', B_z') verwendet werden, die dem Grundfeld \vec{B}_0 überlagert werden. Diese Gradientenfelder \vec{G} sind linear vom Ort abhängig, so dass gilt

$$\vec{G} = \begin{pmatrix} \frac{\partial B_x'}{\partial x} \\ \frac{\partial B_y'}{\partial y} \\ \frac{\partial B_z'}{\partial z} \end{pmatrix}. \quad (32)$$

Folglich wird die Resonanzfrequenz der Spins in alle drei Raumrichtungen ortsabhängig.

$$\omega_0(\vec{r}, t) = \gamma(\vec{B}_0 + \vec{r} \cdot \vec{G}(\vec{r}, t)) \quad (33)$$

Zur Bildgebung werden die Gradienten zu unterschiedlichen Zeiten des Sequenzablaufs geschaltet. Gerätespezifische Einschränkungen der Schaltgeschwindigkeiten sind in Kapitel 2.4.7 diskutiert, an dieser Stelle sollen nur allgemeingültige Zusammenhänge verdeutlicht werden. O.B.d.A. wird im Folgenden von einer Schichtselektion in z -Richtung, einer Phasenkodierung in y -Richtung und einer Frequenzkodierung in x -Richtung ausgegangen.

Schichtselektion

Zur Schichtselektion wird während der Einstrahlung des hochfrequenten Anregungspulses ein Gradient $G_z \equiv G(z)$ durch dedizierte Gradientenspulen senkrecht zur Schichtebene angelegt. Auf Spins in unterschiedlichen z -Positionen wirken somit zur Zeit der Anregung unterschiedlich starke Magnetfelder, die in unterschiedlichen Resonanzfrequenzen in z -Richtung resultieren. Ein Puls auf der Resonanzfrequenz regt folglich nur Spins in einer dünnen Schicht an der Stelle $G_z = 0$ selektiv an. Weiterhin kann durch die Stärke des Gradienten in z -Richtung, in Abhängigkeit der spektralen Breite $\Delta\omega$ des Anregungspulses, festgelegt werden, in welcher Schichtdicke Δz um $G_z = 0$ die Spins der eingestrahnten Resonanzbedingung entsprechen.

$$\Delta z = \frac{\Delta\omega}{\gamma G_z} \quad (34)$$

Somit ist es möglich, Spins einer interessierten Schicht variabler Breite selektiv anzuregen.

Phasenkodierung

Wirkt zwischen Anregung und Auslese über die Zeitdauer t_0 ein Gradientenfeld $G_y \equiv G(y)$ in y -Richtung, so ändert sich die Larmorfrequenz der Spins entlang der y -Achse während dieser Zeit. Nach einem Abschalten des Gradienten ist die Larmorfrequenz der Spins wieder identisch, es existiert aber eine unterschiedliche, akkumulierte Phase gemäß

$$\Phi(y) = \gamma \int_0^{t_0} G_y(t) y dt . \quad (35)$$

Die Auswertung dieser Phase als Position in y -Richtung während der Bildberechnung wird im Abschnitt *Bildrekonstruktion* vorgestellt.

Frequenzkodierung

Zur Kodierung der noch fehlenden Raumrichtung wird während der Auslese ein Gradient $G_x \equiv G(x)$ in x -Richtung geschaltet. Dieser sorgt dafür, dass die Präzessionsfrequenz und somit die Frequenz des induzierten Signals, von der Position der Spins in x -Richtung abhängt.

$$\omega(x) = \gamma(B_0 + G_x x) \quad (36)$$

Bildrekonstruktion

Die Messgröße zur Detektion des Signals ist die zeitabhängige Induktionsspannung der präzedierenden Spins in der Empfangsspule. Die Frequenz dieses Signals beträgt $\omega_0 + \Delta\omega$. Hierbei ist ω_0 weiterhin die durch das Grundfeld B_0 erzeugte Larmorfrequenz der Spins, die Abweichung $\Delta\omega$ rührt (bei ideal homogenem Grundfeld) von den Gradientenschaltungen während der Messung her. Sie trägt somit die Information zu räumlichen Positionen der Spins innerhalb der angeregten Schicht. Da ein Digitalisieren der hohen Gesamtfrequenz technisch aufwändig ist, wird die Demodulation von ω_0 und $\Delta\omega$ typischerweise vor der Digitalisierung mit einem sogenannten Quadratur-Detektor durchgeführt. Zu diesem Zweck wird das gemessene Signal auf zwei Signalwege aufgeteilt und mit einem periodischen Referenzsignal $\propto \cos(\omega_0 t + \varphi)$ multipliziert. Die beiden Kanäle unterscheiden sich durch die Phase φ des Referenzsignals: sie beträgt Null für den ersten und $\pi/2$ für den zweiten Pfad. Folglich wird eine Phasensensitivität erreicht. Es werden sowohl Signale detektiert, die in Phase mit dem Referenzsignal sind, als auch solche, die eine um 90° verschiedene Phase haben. Nach einem Tiefpassfilter, der die hohen Frequenzanteile um ω_0 abtrennt, werden die Signale der beiden Kanäle in einem Analog-Digital-Wandler digitalisiert. Hierbei wird das Ausgangssignal des Kanals mit $\varphi=0$ dem Realteil, das des Kanals mit $\varphi=\pi/2$ dem Imaginärteil einer komplexen Zahl gleichgesetzt. Alle weiteren Berechnungen bis hin zur finalen Berechnung des Absolutbetrags erfolgen im komplexen Zahlenraum.

Zur Interpretation des komplexen Signals im Hinblick auf die Berechnung orts aufgelöster Bilder gehen die bereits erläuterten Informationen aus der sequentiellen Messung explizit ein:

- nur Spins einer Schicht tragen zum Signal bei, da nur diese angeregt wurden (Schichtkodierung)
- vor jeder Signalauslese wirkt ein definierter Phasenkodiergradient: die akkumulierte Phase in Abhängigkeit der y -Koordinate der jeweiligen Spins ist bekannt

- während jeder Signalauslese wirkt ein definierter Frequenzkodiergradient: die aktuelle Frequenz in Abhängigkeit der x -Koordinate der jeweiligen Spins ist bekannt.

Die gemessenen Signale lassen sich demnach in ein Raster gemäß den jeweiligen Gradienten einordnen. Die Zeilen und Spalten sind gegeben durch

$$k_x = \gamma \int_0^{t_0} G_x(t) dt \quad \text{und} \quad k_y = \gamma \int_0^{t_0} G_y(t) dt \quad (37)$$

und haben die Einheit m^{-1} . Der durch k_x und k_y aufgespannte Raum wird als k -Raum bezeichnet [Mansfield and Grannell 1973]. Nähere Informationen zur k -Raum Füllung und Konsequenzen für die Bildberechnung sind im nächsten Teilkapitel erläutert.

Das komplexe Induktions-Signal in Abhängigkeit der neuen Koordinaten k_x, k_y ist gegeben durch

$$S(k_x, k_y) = \iint_{x, y} M_T(x, y) \exp(-ik_x x) \exp(-ik_y y) dx dy \quad (38)$$

und entspricht der Fourier-Transformierten der Transversalmagnetisierung M_T . Da die Magnetisierung proportional zu Spindichte $\rho(\vec{r})$ ist, lässt sich die orts aufgelöste Spindichte durch inverse Fourier-Transformation des Signals im k -Raum bestimmen.

$$\rho(\vec{r}) \propto \iint_{k_x, k_y} S(k_x, k_y) \exp(-ik_x x) \exp(-ik_y y) dk_x dk_y \quad (39)$$

Obwohl die Dichte im untersuchten Objekt eine reale Größe ist, kann die Berechnung von Gleichung 39 aus experimentellen Gründen zu einem komplexen Ergebnis führen. Ein Beispiel hierfür ist eine Phasenverschiebung der Signale durch fehlerhafte Demodulation.

Um dieses Problem zu umgehen, und aus Gründen der Darstellbarkeit, wird typischerweise der Absolutbetrag der komplexen Zahlen bestimmt und in einem sogenannten Magnitudenbild dargestellt. Da diese Bilder je nach angeregter Schichtdicke auch immer eine Information in die Richtung senkrecht zur abgebildeten Ebene enthalten, spricht man bei Bildpunkten in MR-Bildern von Voxeln (als 3-dimensionale Pixel). Die so bestimmten Magnitudenwerte eines Voxels werden im weiteren Verlauf der vorliegenden Arbeit in Übereinstimmung mit der Fachliteratur „Signal“ oder „Signalintensität“ genannt.

Die Signalintensität ist somit eine dimensionslose Größe, die proportional zur Protonendichte innerhalb des entsprechenden Voxels ist. Sie ist des Weiteren abhängig von der Abfolge der verwendeten Pulse und Gradienten, der sogenannten Pulssequenz (vgl. Kapitel 2.4.6).

k-Raum

Während der Akquisitionszeit wird das Signal S in N_x äquidistanten Punkten mit Abstand Δk_x abgetastet (digitalisierte Frequenzkodierung). Dies wird für N_y Phasenkodierschritte im Abstand Δk_y wiederholt, so dass die Rohdaten im k-Raum auf ein kartesisches Gitter verteilt werden. Hierbei ist die Füllreihenfolge beliebig und durch die Gradienten G_x und G_y wählbar.

Durch die Verknüpfung zum Ortsraum über die Fouriertransformation kann der k-Raum auch als Frequenzraum gedeutet werden. Während die k-Raum Mitte (kleine k_x , $k_y \Leftrightarrow$ kleine Raumfrequenzen) für den Kontrast des Bildes verantwortlich ist, sind im Außenbereich des k-Raums (große k_x , $k_y \Leftrightarrow$ große Raumfrequenzen) die Kanten der abgebildeten Objekte kodiert. Daraus folgt, dass die Bildauflösung in x bzw. y durch die höchste räumliche Frequenz $k_{x,max}$ bzw. $k_{y,max}$ begrenzt ist.

Da der k-Raum mit diskreten Werten gefüllt ist, wird genau genommen keine vollständige Rücktransformation laut Gleichung 39, sondern eine diskrete, endliche Transformation angewandt. Deren Ergebnis F ist aber periodisch in x mit der Periodizität $(\Delta k_x)^{-1}$.

$$F\left(x + \frac{1}{\Delta k_x}\right) = F(x) \quad (40)$$

Gleiches gilt für die y -Richtung. Da die Periodizität keine Zusatzinformation trägt, wird das finale Gesichtsfeld (Field of View FoV) sowohl in x , als auch in y -Richtung auf eine Periode des Ergebnisses begrenzt.

$$FoV_{x,y} = \frac{1}{\Delta k_{x,y}} \quad (41)$$

Ist ein abgebildetes Objekt größer, als das durch Δk festgelegte Gesichtsfeld, so wird der über das FoV herausragende Teil (aufgrund der Periodizität) auf der gegenüberliegenden Seite des Bildes wiedergegeben. In einem solchen Fall spricht man von Einfaltungen. Somit muss die durch Δk festgelegte Größe des FoV mindestens so groß wie das abzubildende Objekt sein, um ein einfaltungsfreies Bild zu erhalten (Nyquist-Kriterium). Tastet man den k-Raum dichter ab, als es für ein einfaltungsfreies Gesichtsfeld nötig wäre, spricht man von Oversampling.

2.4.5 Rauschen

Wie im vorigen Kapitel erläutert wurde, wird das Signal des finalen Bilds als Absolutbetrag der komplexen Ergebnisse der Fourier-Transformation bestimmt. Sowohl der Real- als auch der Imaginärteil ist Rauschen gemäß R_{Real} und R_{Imag} unterworfen, so dass sich für die

Signalintensität S ergibt

$$S = \sqrt{(S_{\text{Real}} + R_{\text{Real}})^2 + (S_{\text{Imag}} + R_{\text{Imag}})^2}, \quad (42)$$

wobei S_{Real} und S_{Imag} den wahren Amplituden in Real- und Imaginärteil entspricht.

Geht man davon aus, dass das Rauschen in beiden Anteilen einer Gauß'schen Normalverteilung unterliegt [Grage 2003], so folgt durch obige Magnitudenberechnung eine Rice-Verteilung im Magnituden-Bild. Im signalfreien Fall, d.h. in einer reinen Luft-Region, vereinfacht sich diese zu dem Spezialfall der Rayleigh-Wahrscheinlichkeitsverteilung, die gegeben ist durch

$$V_{\text{Rayleigh}} = \frac{S_{\text{Rausch}}}{\sigma^2} \exp\left(-\frac{S_{\text{Rausch}}^2}{2\sigma^2}\right), \quad (43)$$

wobei σ die Standardabweichung und S_{Rausch} die Magnitude im Rauschen ist, die sich aus Gleichung 42 mit $S_{\text{real}} = S_{\text{Imag}} = 0$ folgt.

Sowohl Rice- als auch Rayleigh-Verteilung sind streng positiv mit einem Mittelwert größer Null. Somit wird durch die Magnitudenberechnung einer rauschbehafteten Größe eine systematische Überschätzung der Signalintensität durchgeführt. Negative Magnitudenwerte treten nicht auf.

Berechnet man für die Rayleigh-Verteilung den Rauschmittelwert M_{Rausch} über Integration der Verteilung 43, so ergibt sich folgender Zusammenhang zwischen M_{Rausch} und Standardabweichung:

$$M_{\text{Rausch}} = \sigma \sqrt{\frac{\pi}{2}}. \quad (44)$$

Diese Annahme zur Rauschverteilung gilt nur für eine Magnitudenrekonstruktion und bei Verwendung einer einzelnen Empfangsspule wie sie hier beschrieben wurde. Spezielle Rekonstruktionsfilter oder -algorithmen und insbesondere die Verwendung von paralleler Bildgebung ändern das Rauschverhalten, so dass die Rauschstatistik neu zu bewerten ist. Hierauf wird bei der Beschreibung paralleler Bildgebung und in der Diskussion der Ergebnisse noch einmal näher eingegangen.

2.4.6 Pulssequenzen

Je nach Anforderung an die MR-Aufnahme existiert eine Vielzahl unterschiedlicher Pulssequenz-Typen. Prinzipiell ist hierbei zwischen Spin-Echo-Sequenzen und Gradienten-

Echo-Sequenzen zu unterscheiden. Erstere verwendet einen 90° Anregungspuls (laut Gleichung 22 entspricht dies bei einer typischen Hochfrequenzfeld-Amplitude von $10 \mu\text{T}$ einer Einstrahlzeit von ca. $0,6 \text{ ms}$) um die gesamte Grundmagnetisierung in die xy -Ebene zu klappen. Nach dem Dephasieren der Spins in dieser Ebene wird eine Rephasierung und damit ein messbares Echo durch die Spiegelung der Spins am Koordinatenursprung mit Hilfe eines 180° -Hochfrequenzpulses (entspricht bei identischem Anregungsfeld einer Dauer von ca. $1,2 \text{ ms}$) erzeugt. Diese Methode hat den Vorteil einer hohen Signalqualität und einer Unabhängigkeit von statischen Magnetfeldinhomogenitäten. Zwischen zwei Messungen muss jedoch gewartet werden, bis sich die Längsmagnetisierung wieder aufgebaut hat, was zu vergleichsweise langen Messzeiten führt.

Bei Gradientenechosequenzen wird das Echo nach Hochfrequenz-Anregung und Dephasieren durch das Anlegen eines zusätzlichen Magnetfelds erreicht, das eine Rephasierung der Spins bewirkt. Mit kleinen Anregungswinkeln kann eine sehr viel kürzere Messzeit erreicht werden, da in diesem Fall auch ohne Wartezeit ein Großteil der Längsmagnetisierung für die nächste Anregung zur Verfügung steht. So lassen sich, wie im nächsten Abschnitt diskutiert, bei geeigneter Präparation schnelle, stark T_1 gewichtete Messungen realisieren. Durch die erzwungene Rephasierung ist die Relaxationszeit in Transversalrichtung aber abhängig von Inhomogenitäten im lokalen Magnetfeld, so dass bei Gradientenechos in der xy -Ebene nicht T_2 , sondern das kürzere T_2^* wirkt (vgl. Kapitel 2.4.3).

An dieser Stelle soll nun konkret auf den verwendeten Sequenztyp eingegangen werden – eine Übersicht mehrerer Pulssequenztypen ist hier nicht zielführend.

Sättigungspräparierte 2D TurboFLASH

Hauptanforderungen an die verwendete Pulssequenz sind kurze Messzeiten bei starkem T_1 -Kontrast. Hierfür bietet sich eine Gradientenechosequenz mit kleinen Auslenkungswinkeln und Sättigungspräparation an, die im Produktsortiment der Firma Siemens mit TurboFLASH (Fast Low Angle Shot) bezeichnet wird. Ein Pulsdiagramm ist in Abbildung 3 dargestellt. Die Zeit zwischen Sättigungspuls und erstem Anregungspuls wird Delayzeit TD genannt, bis zum ersten Füllen der k -Raum Mitte vergeht die Sättigungszeit TI . Die Echozeit TE ist die Dauer zwischen Anregungspuls und Echomitte, der Abstand zweier Anregungspulse wird Repetitionszeit TR genannt.

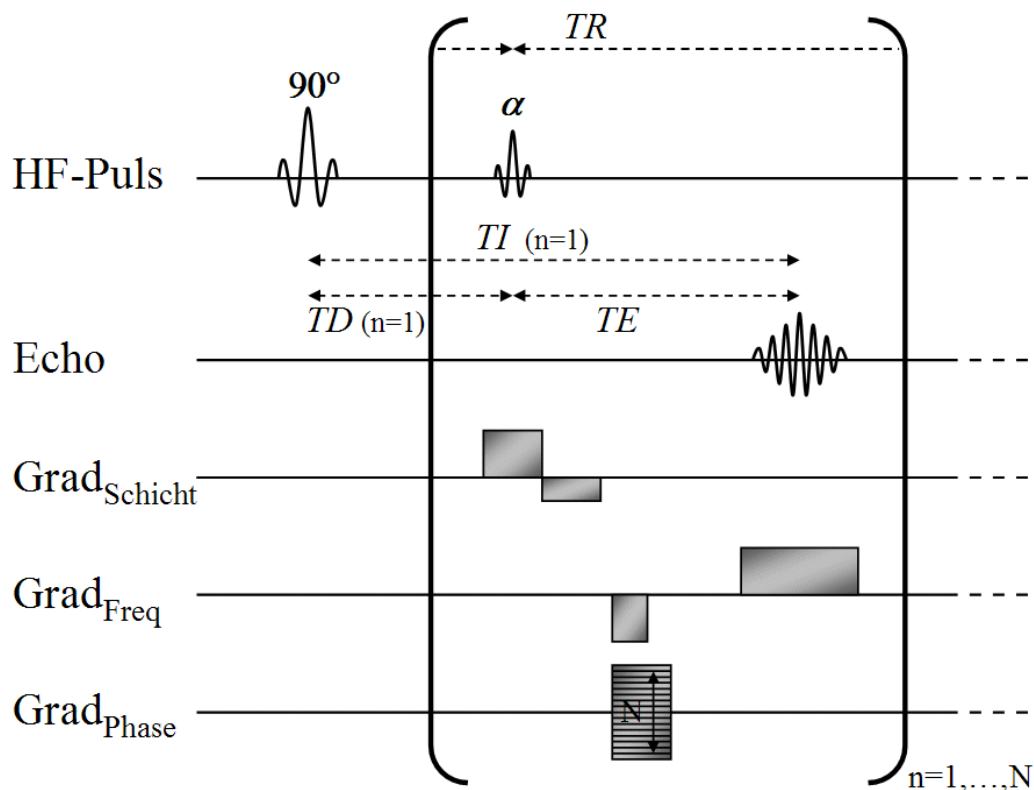


Abbildung 3: Pulsdiagramm der zwei-dimensionalen, sättigungspräparierten TurboFLASH. Gezeigt ist die zeitliche Abfolge der Anregungspulse, des erwarteten Echos sowie der Schichtselektions-, Frequenz- und Phasenkodiergradienten. N ist die Anzahl der Phasenkodierschritte.

Vor der Messung wird ein nicht-selektiver 90° -Puls verwendet, d.h. das gesamte Signal wird gesättigt und jede weitere Anregung um Flipwinkel α wirkt somit nur auf die seit dem Sättigungspuls mit T_1 relaxierte Longitudinalmagnetisierung. Folglich ist bei schnellen Messungen ($TR \leq T_1$) eine starke T_1 -Wichtung gewährleistet. Einem Sättigungspuls folgen N Anregungen mit variierenden Phasenkodiergradienten. Nach einer Dephasierung der Spins wird durch den Frequenzkodiergradienten eine Refokussierung und somit eine messbare Transversalmagnetisierung („Echo“) erzeugt. Die Füllung des k-Raums mit den akquirierten Echos geschieht laut Kapitel 2.4.4 gemäß der jeweiligen Gradientenkombinationen. Es ist anzumerken, dass sich die Signalintensität der Echos im Laufe der Anregungen ändert, bis sich ein Gleichgewichtszustand ausgebildet hat, der von der Wiederholfrequenz der Anregung, dem Anregungswinkel und T_1 abhängt.

Die Signalintensität nach n Phasenkodierschritten ist gegeben durch [Liang 2000; Larsson 2001].

$$S = S_0 \sin(\alpha) \cdot \left[\left(1 - e^{-TD/T_1}\right) \cdot \left(\cos(\alpha) \cdot e^{-TR/T_1}\right)^{n-1} + \left(1 - e^{-TR/T_1}\right) \cdot \frac{1 - \left(\cos(\alpha) \cdot e^{-TR/T_1}\right)^n}{1 - \cos(\alpha) \cdot e^{-TR/T_1}} \right] \cdot e^{-\frac{TE}{T_2^*}} \quad (45)$$

Der letzte Exponent wird aufgrund der insgesamt starken T_1 -Wichtung häufig vernachlässigt, es hat sich aber im Laufe dieser Arbeit gezeigt, dass dies bei kontrastmittelverstärkten Gradientenechosequenzen aufgrund der großen T_2^* -Relaxivität zu großen Fehlern führen kann (vgl. Kapitel 4.3).

3D TREAT

Alternativ wird zur Bestimmung der Lungenperfusion häufig eine „3D TREAT“-Sequenz eingesetzt. Eine Abwägung der Vor- und Nachteile für die Perfusionsquantifizierung ist in Kapitel 3.4 durchgeführt. Im Grundaufbau ist auch diese Sequenz ein FLASH-Typ, die Anregung geschieht aber in einem Volumen (Anregung ohne zeitgleichen Schichtkodiergradienten im Gegensatz zur Schichtanregung der 2D) und die Schichtselektion wird durch einen zusätzlichen Phasenkodiergradienten verwirklicht. Zur Beschleunigung der Messung arbeitet diese spezielle Sequenz mit einem segmentierten k-Raum: das mittlere Drittel wird für jeden Zeitpunkt gemessen, das obere und untere Drittel alternierend von der vorherigen Messung übernommen. Diese Methodik wird auch als „View-Sharing“ bezeichnet.

Parallele Bildgebung

Um die Bildakquisition weiter zu beschleunigen, wurde das Prinzip der sogenannten parallelen Bildgebung entwickelt. Es beruht darauf, ein Objekt mit mehreren Spulen unterschiedlicher Sensitivität gleichzeitig abzubilden und durch diese Mehrinformation Phasenkodierschritte – und somit Messzeit – zu sparen. Für die Berechnung eines Bildes aus dem Zusammenführen mehrerer, unterabgetasteter Aufnahmen wurden unterschiedliche Ansätze entwickelt. In dieser Arbeit wird ausschließlich der GRAPPA Algorithmus (Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition) mit Beschleunigungsfaktor 2 verwendet [Griswold 2002]. Hierbei wird nur die Hälfte der benötigten k-Raum Zeilen akquiriert. Die Berechnung der fehlenden Informationen wird im Frequenzraum, also noch vor der Rekonstruktion des Bildes durchgeführt. Dafür werden die Spulenempfindlichkeiten durch zusätzliche Zeilen in der k-Raum Mitte, sogenannte Referenzzeilen, bestimmt. Sind diese für alle Spulen bekannt, ist es möglich, die fehlenden k-Raum Zeilen aus einer Linearkombination der Sensitivitäten mit entsprechender Wichtung zu generieren [Sodickson 1997]. Beim GRAPPA-Algorithmus werden für jede einzelne Spule alle fehlenden Zeilen einzeln aus mehreren Zeilen aller übrigen Spulen berechnet. Somit wird schlussendlich für

jede Spule ein volles Bild generiert, aus denen über eine „sum of squares“-Methode ein Einzelbild berechnet wird.

Ein Nachteil der Verwendung von paralleler Bildgebung ist neben dem Verlust an Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) vor allem die gegenüber konventioneller MRT veränderte Rauschstatistik. Dies liegt daran, dass jeder Bildpunkt ein gewichtetes Mittel aus den Informationen aller Spulen ist. Untersuchungen haben gezeigt, dass je nach Anordnung und Füllung der Spulen unterschiedliche Rauschstatistiken zu erwarten sind [Dietrich 2007]. Eine allgemeingültige Aussage wie in Kapitel 2.4.5 ist somit nicht mehr möglich. Zusätzlich zur unbekanntem Statistik ist das Rauschen bei paralleler Bildgebung nicht homogen über das Bild verteilt, was die standardmäßige Rauschuntersuchung durch die Wahl exemplarischer Rausch-Regionen in Luft unzuverlässig werden lässt. Ansätze zur Bestimmung von Rauschverteilungen bei paralleler Bildgebung benötigen Phantommessungen mit hohen Fallzahlen und einer Auswertung der Rohdaten [Dietrich 2001; Koay 2006]; eine große Anzahl wiederholbarer Messungen sind *in vivo* (am lebenden Organismus) in der Regel nicht durchführbar. Laut [Dietrich 2007] ist es aber trotz unbekannter Rauschverteilung möglich, zumindest für Bereiche mit hohen Signalen ein verlässliches Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu bestimmen, indem man aus zwei Akquisitionen einen Mittelwert des Summenbilds M_{Sum} und die Standardabweichung im Differenzbild σ_{Diff} bestimmt:

$$SNR_D = \frac{1}{\sqrt{2}} \frac{M_{Sum}}{\sigma_{Diff}}. \quad (46)$$

2.4.7 Spezifikationen der verwendeten MR Geräte

Alle Messungen dieser Arbeit wurden an MR Ganzkörper-Systemen der Produktreihe Magnetom (Symphony und Sonata) von Siemens Medical Solutions, Erlangen durchgeführt. Eine Gegenüberstellung der Spezifikationen der beiden Geräte ist in Tabelle 1 gezeigt.

Als Empfangsspulen wurden bei allen Messungen Mehrspulen-Systeme verwendet. Hierbei kamen sogenannte Phased-Array Spulen zum Einsatz [Roemer 1990], die mehrere einzelne Empfangsspulen („Elemente“) beinhalten. Durch die matrixförmige Anordnung der Elemente auf dem untersuchten Objekt und der parallelen Datenakquisition wurde die Verwendung paralleler Bildgebung ermöglicht (vgl. Kapitel 2.4.6).

Tabelle 1: Spezifikationen der verwendeten MR-Geräte.

	Symphony	Sonata
Grundfeld [T]	1,5	1,5
max. Gradientenstärke [mT m ⁻¹]	30	40
max. Anstiegsrate [mT m ⁻¹ s ⁻¹]	120	160
max. FoV [cm]	50	40
Bohrloch Länge [cm]	160	160
Bohrloch Durchmesser [cm]	60	60

2.5 Positronenemissionstomographie

Im Rahmen dieser Arbeit ist eine Validierung der Absolutquantifizierung der Lungenperfusion mit kontrastmittelverstärkter MRT durchgeführt worden. Als Goldstandard (aktuell optimale klinische Methode) wurde die Positronenemissionstomographie (PET) mit radioaktiv markiertem Wasser, d.h. H₂¹⁵O, herangezogen (vgl. Kapitel 5). Physikalische und technische Grundlagen und Anwendungen sind gut dokumentiert [Wahl 2002; Valk 2003]. In diesem Kapitel soll die prinzipielle Methodik der Bildgebung mit PET kurz erläutert werden.

2.5.1 Der β^+ -Zerfall

Physikalische Grundlage der PET ist der indirekte Nachweis eines β^+ -Zerfalls durch Messung von Zerstrahlungsphotonen. Das synthetisch hergestellte ¹⁵O ist instabil und zerfällt mit einer Halbwertszeit von 122s gemäß



wobei ein Positron e^{+} und ein Elektron-Neutrino ν_{e} frei werden. Diese Reaktion läuft exotherm ab, so dass eine Gesamtenergie von 1,72 MeV als kinetische Energie auf Positron und Neutrino verteilt wird. Das Positron wird im Weiteren bei seinem Durchgang durch Gewebe gebremst, wodurch die Wechselwirkungswahrscheinlichkeit mit Elektronen zunimmt.

2.5.2 Nachweis des Positrons

Kommt es zur Paarvernichtung zwischen Elektron und Positron, kann die Relativgeschwindigkeit zwischen den beiden Teilchen in erster Näherung vernachlässigt werden. Somit werden bei der Annihilation zwei Photonen mit einer Energie von jeweils $E = h\nu = 511 \text{ keV}$ (Ruheenergie von Elektron und Positron) frei. Diese bewegen sich unter einem Winkel von ca. 180° geradlinig voneinander fort (kleine Abweichungen vom Idealwinkel rühren von einem von Null verschiedenen Gesamtimpuls vor der Annihilation her). Die Grundlage der Bildgebung mittels PET besteht im Nachweis dieser beiden Photonen in Koinzidenz (Zeitfenster typischerweise 10 ns).

Der Nachweis erfolgt mit Szintillationskristallen und nachfolgend angeordneten Photomultipliern. Die Annihilationsphotonen erzeugen in den Szintillationskristallen durch Photoeffekt oder Compton-Streuung freie Elektronen. Diese rekombinieren mit den freien Elektronenlöchern im Kristallgitter an sogenannten Aktivatorzentren unter Freiwerden von Photonen im sichtbaren Wellenlängenbereich. Diese Photonen bewirken an der Fotokathode des nachfolgend angeordneten Photomultipliers Photoeffekt. Die freiwerdenden Elektronen werden daraufhin auf mehrere Folgeelektroden beschleunigt, wo weitere Sekundärelektronen ausgeschlagen werden. So wird die Anzahl der Elektronen vervielfacht – typischerweise um den Faktor 10^5 und es ist möglich, über den Spannungsabfall an der finalen Anode einzelne Gammaquanten im Detektorkristall nachzuweisen. Um eine gute Nachweiswahrscheinlichkeit ($> 80\%$ bei 511 keV) zu erreichen wird bei modernen Tomographen typischerweise Wismut-Germanat als Szintillationskristall verwendet.

2.5.3 Bildrekonstruktion

Zur Bildgebung mit der Positronenemissionstomographie wird das zu untersuchende Objekt im Zentrum eines Detektorrings positioniert (siehe Abbildung 4 a). Liefern zwei Detektoren ein Signal in Koinzidenz, wird gefolgert, dass auf der direkten Verbindungslinie, der sogenannten Koinzidenzlinie KL, Photonen durch Annihilation erzeugt wurden. Bei idealer Messung ist somit die gemessene Rate proportional zum Linienintegral der Kontrastmittelkonzentration entlang der KL. Mehrere Linien gleichen Betrachtungswinkels Φ lassen sich zur Darstellung einer Projektion zusammenfassen (vgl. Abbildung 4 b) [Phelps 1975].

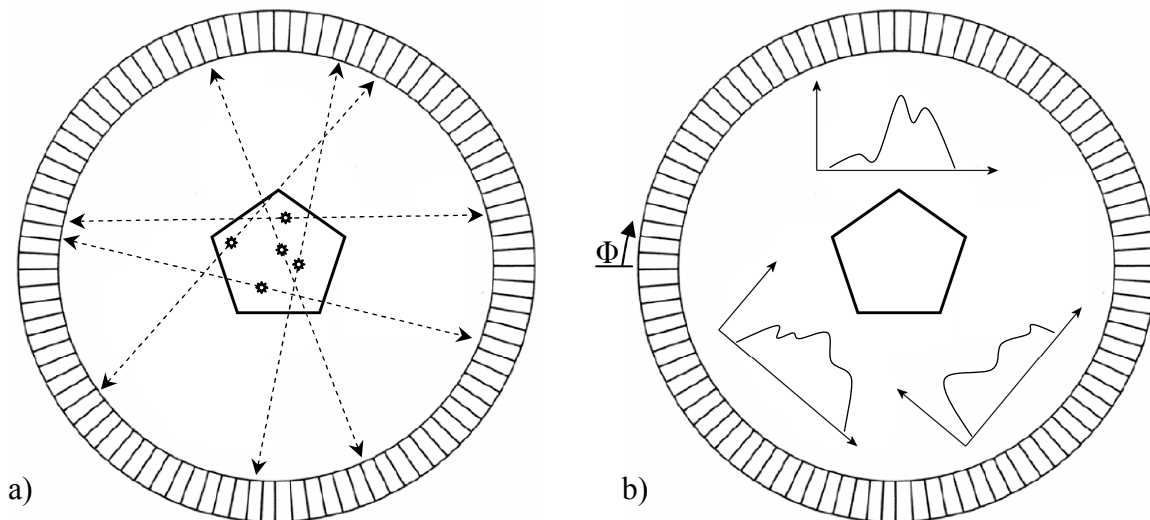


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Detektorrings und eines fünfeckigen Untersuchungsobjekts zur Veranschaulichung a) der Detektion der Annihilationsphotonen und b) der Projektionen unter verschiedenen Betrachtungswinkeln Φ .

Eine Anordnung aller Projektionen wird als Sinogramm bezeichnet (vgl. Abbildung 5), welches die Anzahl der registrierten Ereignisse in Abhängigkeit des Winkels Φ und des axialen Abstands d vom Isozentrum darstellt.

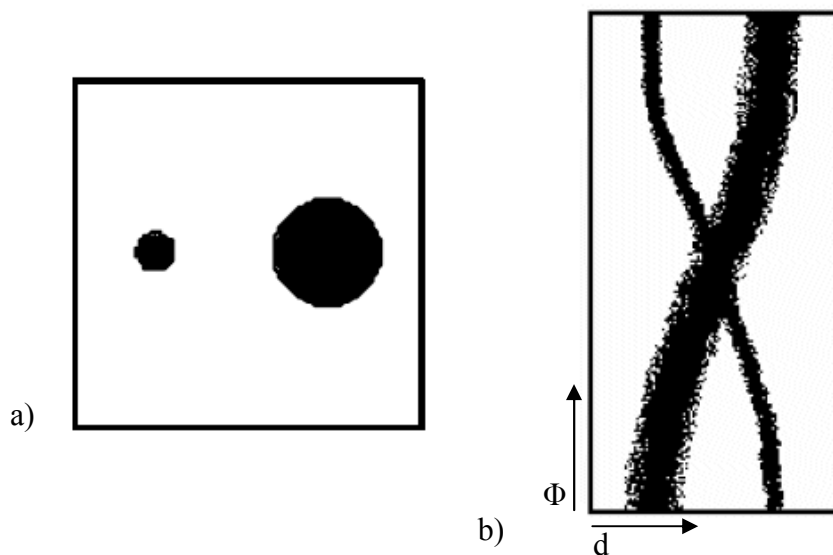


Abbildung 5: a) Aufsicht eines untersuchten Objekts (zwei Zylinder unterschiedlicher Größe) und b) das zugehörige Sinogramm. Die Zeilen des Sinogramms entsprechen den einzelnen Projektionsaufnahmen unter konstanten Betrachtungswinkeln.

Pro Detektorring wird demnach eine Schicht detektiert, deren Dicke von der Detektor-Geometrie abhängt (vgl. Kapitel 2.5.4). Zur simultanen Aufnahme mehrerer Schichten, also mehrerer Sinogramme, werden Detektorringe in der gewünschten Schichtanzahl benötigt.

Ziel der Bildrekonstruktion ist die Berechnung der Aktivitätsverteilung im Objekt aus den gemessenen Projektionen. Hierzu existieren zwei unterschiedliche Ansätze: die gefilterte Rückprojektion und iterative Algorithmen. Ersterer beruht auf der Basis der Radontransformation mit anschließender Anwendung mathematischer Filter. Die gefilterte Rückprojektion ist ein schnelles Verfahren, erzeugt jedoch bei geringen Zählstatistiken niederfrequente Bildstörungen. Da dieses Verfahren im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht verwendet wurde, soll hier nur auf weiterführende Literatur verwiesen werden [Herman 1981; Abmayer 1994].

Bei den iterativen Verfahren wird die statistische Natur der Messung berücksichtigt. Sie beruhen auf der Annahme, dass die Messwerte Poisson-verteilt sind, und konstruieren eine Emitterverteilung, die die Messdaten mit größtmöglicher Wahrscheinlichkeit erzeugt hat.

Die Messung von M Koinzidenzlinien resultiert in den Messwerten z_i ($i = 1, 2, \dots, M$). Diese sind wie beschrieben die Linienintegrale der Zerfälle n_i entlang der KL. Der erwartete Mittelwert λ_i von n_i wird beschrieben durch

$$\lambda_i = \sum_{j=1}^N f_j \cdot w_{ij} . \quad (48)$$

Hierbei ist f_j das Volumenintegral der Emitter über ein Voxel, der gesamte Vektor \vec{f} beschreibt also die gesuchte Kontrastmittelkonzentration. Die Matrix w_{ij} beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass eine Annihilation in Voxel j in der Koinzidenzlinie i detektiert wird. In diese Matrix gehen neben gerätespezifischen Eigenschaften auch physikalische Effekte ein. Streuung oder Schwächung der Photonen im untersuchten Objekt können zu einer Überschätzung (falsche Koinzidenz durch Streuung) oder Unterschätzung (Schwächung oder Streuung aus der KL heraus) führen. Um diese Effekte in w_{ij} berücksichtigen zu können, wird eine sogenannte Transmissionsmessung mit externen, exakt definierten Strahlungsquellen individuell für jedes zu untersuchende Objekt durchgeführt. Das Verhältnis der Transmissionsmessung und gespeicherten Leermessungen resultiert in einem koinzidenzlinienspezifischen Abschwächungskoeffizienten; die Streukorrektur beruht auf Modellen der Streuprozesse und wird auf Basis der gemessenen Emissionsdaten berechnet.

Zur weiteren Diskussion der Korrektur sei an dieser Stelle an die Literatur verwiesen [Hoverath 1993].

Unter der Annahme, dass die Zufallsvariable n_i poisson-verteilt ist, ergibt sich für die Wahrscheinlichkeit P, z_i bei einer tatsächlichen Verteilung \vec{f} zu messen als

$$P(n_i = z_i | \vec{f}) = e^{-\lambda_i} \frac{\lambda_i^{z_i}}{z_i!}. \quad (49)$$

Die Wahrscheinlichkeit, die Gesamtheit aller Messwerte, also den gesamten Datenvektor \vec{z} zu erhalten, ist durch das Produkt der Einzahlwahrscheinlichkeiten gegeben und wird „likelihood“-Funktion L genannt.

$$L(\vec{f}) = P(\vec{n} = \vec{z} | \vec{f}) = \prod_{i=1}^M e^{-\lambda_i} \frac{\lambda_i^{z_i}}{z_i!}. \quad (50)$$

Die gesuchte Lösung ist diejenige Tracerverteilung \vec{f} , die $L(\vec{f})$ maximiert. Die Lösung von Gleichung 50 folgt mit iterativen Verfahren. Häufig wird in der PET hierbei der „expectation maximization“ (EM) – Algorithmus verwendet:

$$f_j^{(k+1)} = f_j^{(k)} \left[\sum_{i=1}^M w_{ij} \frac{z_i}{\lambda_i^{(k)}} \right]. \quad (51)$$

Dann gilt laut [Shepp 1982], dass jede Iteration die Emitterverteilung optimiert.

$$L(\vec{f}^{(k+1)}) \geq L(\vec{f}^{(k)}) \quad (52)$$

Obwohl diese Methode bei niedrigen Zählraten sehr viel bessere Bildqualität als die gefilterte Rückprojektion liefert, ist sie sehr rechen- und somit zeitintensiv. Der Vektor \vec{f} konvergiert teilweise erst nach dreistelliger Iterationenanzahl. Zur Minimierung der Rechenzeit wurden verschiedene Methodiken vorgeschlagen. So werden die registrierten Ereignisse beim hier verwendete OSEM-Verfahren (ordered subsets expectation maximization) in Blöcke gleichen Betrachtungswinkels zusammengefasst [Hudson 1994]. Eine schnelle Konvergenz wird erreicht, indem die Iterationen direkt auf die gebildeten Blöcke angewendet werden und die jeweiligen Ergebnisse als Startwerte der Nachbarblöcke eingehen.

2.5.4 Auflösungsbestimmende Faktoren

Die Ortsauflösung der Schnittbilder sind vorrangig durch zwei Faktoren bestimmt: i) die Größe der Szintillationskristalle, ii) die mittlere freie Weglänge der Positronen im Gewebe.

Letztere ist abhängig von der Art des Gewebes und der kinetischen Energie des Positrons (vgl. Abbildung 6). In Geweben mit einer Dichte nahe 1 g cm^{-3} ist bei der Verwendung von H_2^{15}O , und einer damit einhergehenden maximalen kinetischen Energie von 1,72 MeV, die maximale Positronen-Reichweite von 8,2 mm und die mittlere freie Weglänge von 1,5 mm zu erwarten.

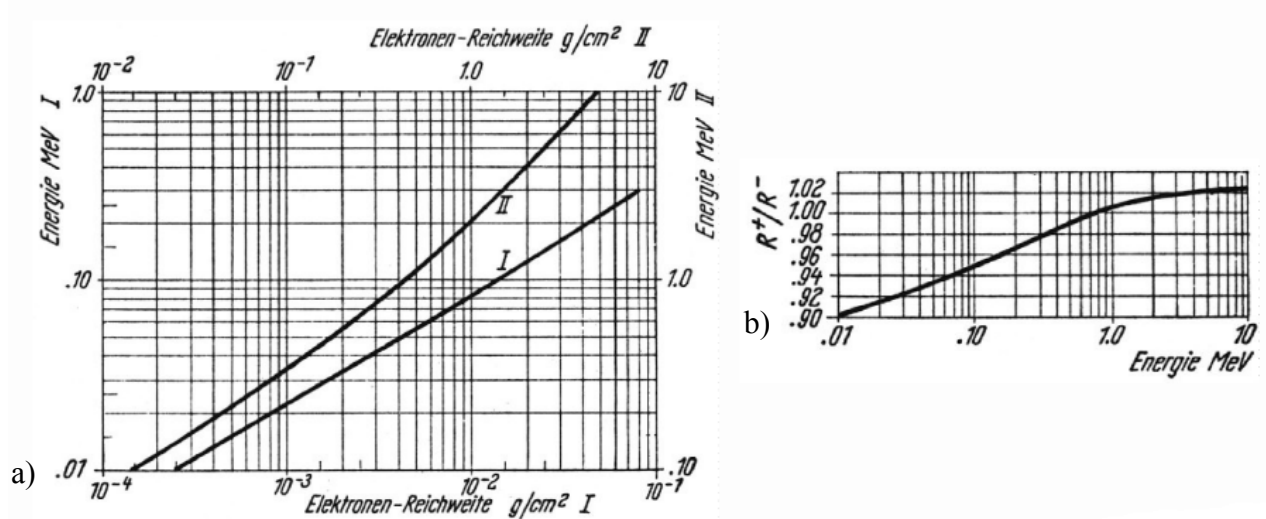


Abbildung 6: a) Maximale Reichweite von Elektronen multipliziert mit der Dichte des Absorbermaterials und b) Verhältnis der Reichweiten von Positronen R^+ und Elektronen R^- in Abhängigkeit der Energie [Neuert 1966].

3 Quantifizierung der Lungenperfusion mittels

MRT

Neben der Ventilation ist die Durchblutung der Lunge eine Hauptvoraussetzung für deren Funktionalität. Der Gasaustausch, d.h. der Transfer von Sauerstoff aus der eingeatmeten Luft an das Blut und der von Kohlendioxid in die entgegengesetzte Richtung, hängt von der regionalen Verteilung und der Fließgeschwindigkeit des Bluts ab. Typische Lungenkrankheiten der Industrieländer wie akute oder chronische Lungenembolie, Lungenhochdruck oder chronisch obstruktive Lungenerkrankungen zeigen eine regionale Abnahme der Lungenperfusion [Kauczor and Kreitner 2000; Kreitner 2007]. Somit ist es wünschenswert, hämodynamische Parameter wie den Blutfluss durch die Lunge (pulmonaler Blutfluss PBF) strahlungsfrei zu bestimmen. Im Laufe der letzten zehn Jahre wurden Methodiken zur pulmonalen Perfusionsbestimmung entwickelt, die vor allem auf der Hirnperfusion beruhten [Hatabu 1996; Hatabu 1999; Viallon 2001; Fink 2004; Ohno 2004b; Ryhammer 2007]. Viele hiervon verfolgten eine qualitative oder semiquantitative (numerische Angabe von z.B. prozentualem Signalgewinn oder Anflutungsverzögerung) Zielsetzung. Eine Validierung der Absolutquantifizierung der Perfusion konnte vor dieser Arbeit nicht gezeigt werden.

Im Folgenden sollen typische bzw. in dieser Arbeit verwendete Ansätze zur Absolutquantifizierung der Lungenperfusion mittels kontrastmittelverstärkter MRT beschrieben werden (Kapitel 3.1 und 3.2). Hierbei werden bei Bedarf die Methodiken aus Kapitel 2 aufgegriffen und im Kontext dieser konkreten Fragestellung diskutiert. Eine kritische Hinterfragung der Modelle wird in Teilkapitel 3.3 vorgestellt. Abschließend wird eine Diskussion der Vor- und Nachteile typischerweise verwendeter Pulssequenztypen durchgeführt (Kapitel 3.4) und Optimierungsmessungen der Sequenz der Wahl präsentiert (Kapitel 3.5).

3.1 Berechnung der hämodynamischen Parameter

Grundlage der Berechnung der hämodynamischen Parameter mittels MRT ist die Indikator-Verdünnungs-Theorie. Zu diesem Zweck wird der erste Durchgang eines Kontrastmittelbolus,

der sogenannte first pass nach der schnellen Injektion des Mittels, durch das Lungengewebe mit einer dynamischen Messserie aufgenommen. Geht man davon aus, dass die Extravasation des Kontrastmittels während des first pass, d.h. das Austreten des Kontrastmittels aus dem Gefäß vernachlässigbar oder das Interstitium (Zwischenraum zwischen Organen und Gewebe) sehr klein ist (Diskussion in Kapitel 3.3.2), kann ein Ein-Kompartiment-Modell angenommen werden, wie es die Indikator-Verdünnungs-Theorie laut Kapitel 2.2 verlangt. Weiterhin wird eine eindeutige, bekannte Umrechnung von Signalintensitäten $S(t)$ in Kontrastmittelkonzentrationen $c(t)$ gefordert. Häufig wird hierbei ein linearer Zusammenhang zwischen dem relativen Signalanstieg und der Kontrastmittelkonzentration gemäß

$$c(t) = \eta \left(\frac{S(t)}{S(0)} - 1 \right) \quad (53)$$

angenommen. $S(0)$ ist das Präkontrast-Signal und η ein Faktor, der als konstant angenommen wird. Die Gültigkeit dieser Näherung wird in Kapitel 3.3 diskutiert, eine Weiterentwicklung der Umrechnung in Kapitel 4 vorgestellt.

In Kapitel 2.2 wurde mathematisch eine ideale, d.h. eine instantane Bolusinjektion angenommen. In der Versuchsdurchführung ist dies in der Regel nicht gegeben. Der Kontrastmittelbolus hat vor der Lunge eine Breite größer Null und die Signalintensität in einem Voxel zur Zeit t ist gegeben aus der Differenz der bisher angekommenen und abgeflossenen Kontrastmittelmenge.

Die gemessene Konzentration-Zeit-Kurve ergibt sich folglich als Faltung zwischen der arteriellen Inputfunktion $c_{AIF}(t)$ und der Gewebeimpulsantwort $PBF R(t)$ [Gobbel 1994]:

$$c(t) = PBF \int_0^t c_{AIF}(t - \tau) R(\tau) d\tau. \quad (54)$$

Die Menge der $R(t)$ wird Residuen genannt und gibt den Anteil des Kontrastmittels im Gewebe zur Zeit t an.

Diskretisiert ergibt sich für jedes Voxel eine Matrixgleichung der Form

$$\frac{1}{\Delta t} \begin{pmatrix} c(t_0) \\ c(t_1) \\ \dots \\ c(t_n) \end{pmatrix} = PBF \begin{pmatrix} c_{AIF}(t_0) & 0 & \dots & 0 \\ c_{AIF}(t_1) & c_{AIF}(t_0) & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ c_{AIF}(t_n) & c_{AIF}(t_{n-1}) & \dots & c_{AIF}(t_0) \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} R(t_0) \\ R(t_1) \\ \dots \\ R(t_n) \end{pmatrix}. \quad (55)$$

Zur Bestimmung der Residuen muss die Inverse der AIF-Matrix gebildet werden, was sich als mathematisch schlecht gestelltes Problem herausstellt. Typischerweise wird für die Lösung die Entfaltung mittels Singulärwertzerlegung verwendet (vgl. Kapitel 2.3.1) [Ostergaard 1996a; Ostergaard 1996b]. Da eine zeitliche Verschiebung zwischen Gewebekurven und AIF zu einem systematischen Fehler führen kann, wurde die Verspätung aller Signal-Zeit-Kurven vor der Entfaltung für jeden Pixel individuell subtrahiert [Schreiber 1998].

Eine weitere Anpassung der Indikator-Verdünnungs-Theorie an die Anwendung in der Lunge ist nötig: das Ein-Kompartiment-Modell impliziert, dass Einflussmenge und Ausflussmenge identisch sind. Diese Randbedingung ist in Gleichung 4 eingeflossen, so dass sie in jedem Voxel erfüllt sein muss, für den ein Fluss berechnet wird. Da die AIF im ersten Abschnitt der Lungenarterie (Truncus pulmonalis) bestimmt wurde, ist sie streng genommen nur eine valide Inputfunktionen für Voxel, die ebenso vollständig mit durchblutetem Gewebe gefüllt sind. Das Lungenparenchym (Lungengewebe) ist aber sehr viel weniger dicht – nur ein Bruchteil des Voxels besteht aus Gefäßen – so dass aufgrund der Kontinuitätsgleichung eine sehr viel kleinere Menge Blut und somit eine kleinere Menge Kontrastmittel durch jedes Voxel fließt. Daher muss ein zusätzlicher Faktor κ eingeführt werden, der der Massendichte der Lunge Rechnung trägt. In dieser Arbeit wurde der Wert für expiratorischen Atemanhalt auf 0,4 gesetzt, um typischen expiratorischen Lungendichten [Gattinoni 1987; Kalender 2001; Markstaller 2003] zu entsprechen. Die für Hirnperfusionsuntersuchungen nötige Korrektur zur Berücksichtigung unterschiedlicher Hämatokrit-Werte (Volumenanteil der roten Blutkörperchen am Gesamtblut) in Inputfunktion und untersuchtem Gewebe [Rempp 1994; Schreiber 1998] sind für die vorgestellten Messungen nicht erforderlich, da Variationen des Hämatokrit-Werts in der Lunge unterhalb von 10% liegen [Schuster 1985].

Somit ergeben sich die für die Lungenperfusion angepassten Formeln der Indikator-Verdünnungs-Theorie zu [Viallon 2001]:

$$PBV = \kappa \int_0^{\infty} c(t) dt \Big/ \int_0^{\infty} c_{AIF}(t) dt \quad (56)$$

$$MTT = \int_0^{\infty} R(t) / R(0) dt \quad (57)$$

$$PBF = \frac{PBV}{MTT}. \quad (58)$$

Hierbei heißen die voxelweise bestimmten Werte PBF pulmonaler Blutfluss, PBV pulmonales

Blutvolumen und MTT mittlere Transitzeit und werden typischerweise in farbigen Parameterkarten kodiert (vgl. Abbildung 7).

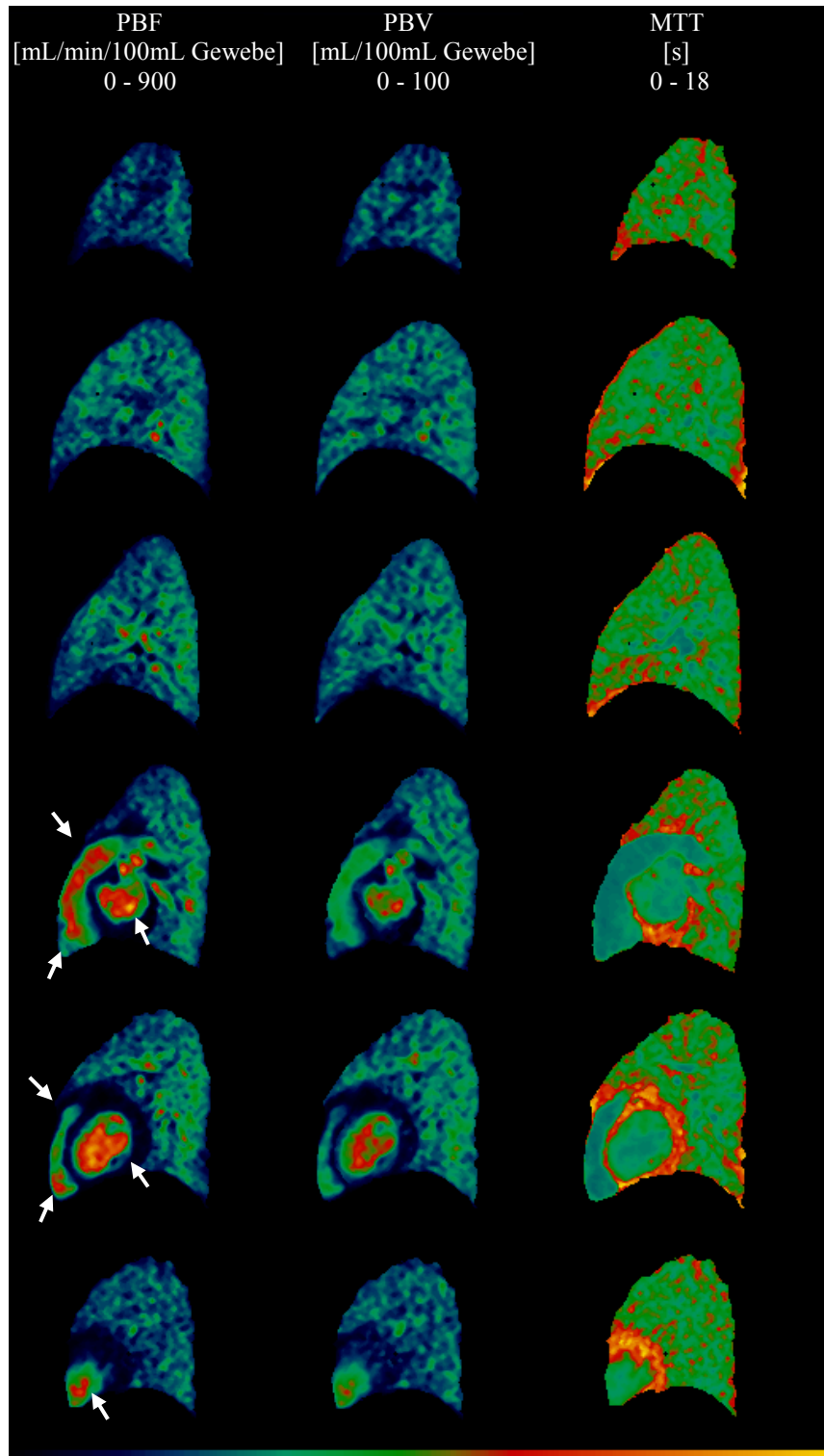


Abbildung 7: Exemplarische Parameterkarten eines lungengesunden Probanden in sagittaler Schnittführung von rechts (oben) nach links (unten). Das Herz ist mit abgebildet und durch Pfeile gekennzeichnet.

Zusammengefasst ist es unter den genannten Modellvorstellungen möglich, aus

Signalintensitätsverläufen Kontrastmittelkonzentrationen zu verschiedenen Zeitpunkten im Lungengewebe zu bestimmen. Durch die zusätzliche Information einer Inputfunktion lassen sich durch Entfaltung die Residuen und schließlich die gesuchten hämodynamischen Parameter gewinnen.

3.2 Messmethode

Prinzipiell ist zu sagen, dass die MRT an der Lunge schwierig ist. Dies liegt zum einen an der niedrigen Lungendichte (vgl. Kapitel 2.1), d.h. der niedrigen Spindichte im abzubildenden Bereich. Zum anderen existieren an den vielen Grenzflächen zwischen Luftwegen und Gewebe Suszeptibilitätssprünge, welche zu lokal variablen Magnetfeldern führen. Diese führen zu sehr kurzen T_2^* Zeiten in der Lunge. Folglich müssen bei der Lungenbildgebung schnelle Sequenzen mit ultrakurzen Echo-Zeiten im Bereich um 1 Millisekunde eingesetzt werden.

Die Nomenklatur unterschiedlicher Schichtorientierungen in Bezug auf den untersuchten Menschen ist in Abbildung 8 verdeutlicht.

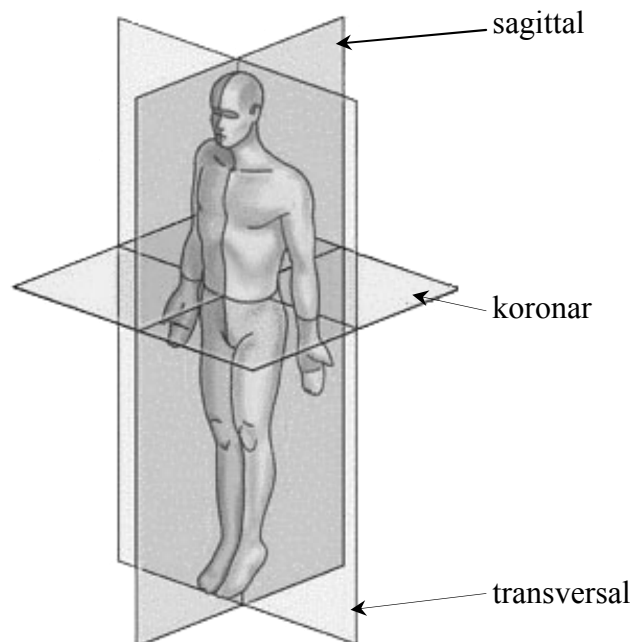


Abbildung 8: Veranschaulichung der Schichtorientierungen sagittal, koronar und transversal.

Die Schichten für die Perfusionmessung werden anhand von Orientierungsaufnahmen wie folgt geplant (vgl. Abbildung 9). Eine Schicht wird senkrecht zur Pulmonalarterie vor deren Verzweigung positioniert – in dieser wird später die arterielle Inputfunktion bestimmt. Weitere Schichten werden so positioniert, dass die später aus ihnen berechneten Parameterkarten möglichst aussagekräftig sind: beim Vergleich zu Angiographien bietet sich aufgrund der dort üblichen Schnittführungen z.B. eine sagittale Planung, beim Vergleich zu PET-Aufnahmen eine transversale Planung an.

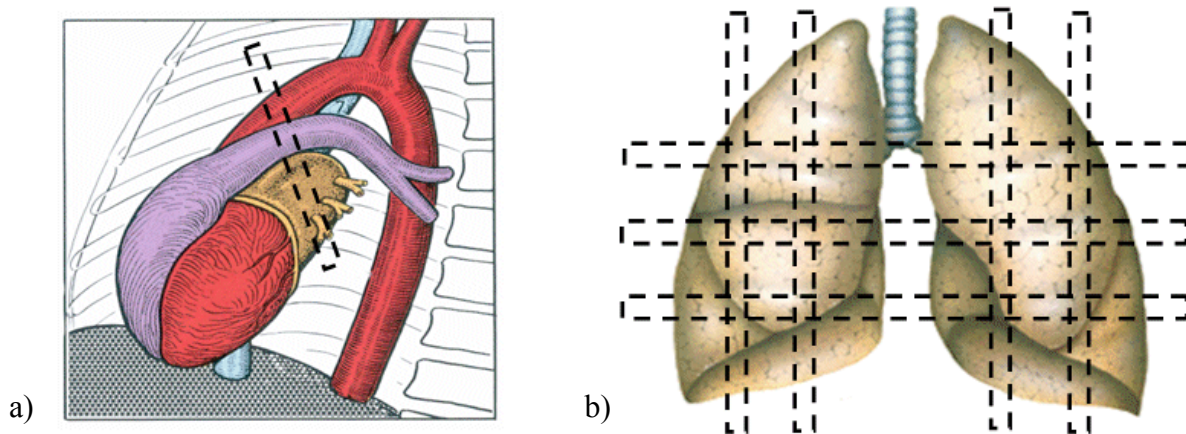


Abbildung 9: Typische Schichtplanung bei der Perfuisionsbestimmung: a) eine Schicht senkrecht zur Pulmonalarterie, b) weitere Schichten je nach Bedarf sagittal (senkrechte Schichten), transversal (waagerechte Schichten) oder koronar die Lunge abdeckend.

Kurz vor dem Messbeginn wird eine kleine Menge Kontrastmittel in eine leicht zugängliche Vene (typischerweise rechte Armbeuge bei Probanden und Patienten, untere Hohlvene bei Großtieren) appliziert. Nach kurzer Zeit (ca. 6 Herzschläge) wird die EKG-getriggerte MR Messung mit obiger Schichtplanung gestartet. Somit wird der erste Durchgang des Kontrastmittelbolus sowohl im Truncus pulmonalis, als auch in jedem Voxel der übrigen Lungenschichten bestimmt. Sämtliche Messungen finden im Atemanhalt statt – aufgrund des besseren SNR idealerweise expiratorisch. Bei einer Messzeit von 40 RR-Intervallen, also dem 40fachen des Abstand zweier Herzkammer-Kontraktionen, ist der first pass bei gesunden Probanden und den meisten Patienten in jedem Lungenvoxel vollständig abgebildet.

3.2.1 Bestimmung der arteriellen Inputfunktion

Da die AIF in alle Berechnungen der Fluss- und Volumenwerte jedes Voxels explizit eingeht, ist eine möglichst korrekte Messung der Inputfunktion Voraussetzung für eine verlässliche

Perfusionsbestimmung. Idealerweise wird sie in der Pulmonalarterie gemessen, einem großen Gefäß von bis zu 3 cm Durchmesser [Edwards 1998]. Somit ist eine Mittelung über mehrere voxelweise Kurven möglich. Bereits durch die orthogonale Planung der AIF-Schicht an die Pulmonalarterie, d.h. einer zum Truncus pulmonalis senkrechten Ausrichtung der Schicht, wurde die Gefahr von Teilvolumina in den abgebildeten Voxeln minimiert. Aus den selben Gründen werden in dieser Arbeit für die weitere Auswahl erst 30 Voxel mit dem größten Signalanstieg während der KM-Anflutung und im Weiteren daraus 10 Voxel mit minimaler Transitzeit gewählt. Zur Bestimmung der Transitzeiten wurden Gamma-Variate Funktionen an die Messwerte angepasst [Rempp 1994; Schreiber 1998] und eine Berechnung der MTT laut Gleichung 9 durchgeführt. Der Mittelwert dieser 10 Voxel wird als Inputfunktion AIF definiert.

3.3 Diskussion typischer Problematiken und Lösungsansätze

In der Durchführung der Perfusionsmessungen laut Kapitel 3.2 werden einige Modellannahmen verwendet, die die Physiologie nur teilweise beschreiben bzw. zur Gültigkeit spezielle Anforderungen an Messung und Auswertung stellen. In diesem Teilkapitel werden typische Schwierigkeiten in der Durchführung und Applikabilität der Modelle diskutiert.

3.3.1 Messtechnische Problemstellungen

Typische Problematiken sind bei der Perfusionsbestimmung neben lungentypisch kleinen SNR die Anforderungen an die Zeitauflösung. Alle Signal-Zeit-Kurven müssen genügend schnell abgetastet sein, um eine eindeutige Charakterisierung der Kurvenform – idealerweise ohne zusätzliche Information eines physiologischen Modells – zu gewährleisten [Pickup 2003]. Da typische Bolusbreiten im Bereich von wenigen Sekunden liegen, ist eine Abtastrate > 1 Hz erstrebenswert. Weiterhin existieren physiologische Rahmenbedingungen, da die Messungen *in vivo* ausgeführt werden sollen. Eine der wichtigsten periodischen Schwankung während der Messung ist der Herzschlag. Durch die unterschiedlichen Auswurfphasen besteht prinzipiell die Gefahr, dass Aufnahmen zu verschiedenen Herzphasen und somit bei verschiedenen lokalen Flüssen akquiriert werden. Außerdem bewirkt die Herzbewegung auch eine herznahe Bewegung des Lungengewebes, was eine voxelgenaue Zuordnung der Signal-Zeit-Kurven erschwert. Dieses Problem lässt sich minimieren, indem eine Sequenz mit EKG-

Triggerung verwendet wird. Die zeitliche Auflösung wird somit durch den Herzschlag bestimmt und resultiert in der Regel in unter 1 Sekunde. Weiterhin werden hierdurch Aufnahmen bei gleicher Herzphase (näherungsweise konstante Flüsse) und identischer Herzposition, d.h. vernachlässigbarer Lungenbewegung zwischen den Bildern akquiriert. Dies setzt natürlich eine reguläre Messzeit kleiner dem RR-Intervall voraus.

Im Hinblick auf klinisch relevante Messungen an Patienten treten weitere Probleme auf. Zum einen benötigt man eine möglichst gute Lungenabdeckung, um eine umfassende Aussage über den Gesundheitszustand zu realisieren, d.h. auch hier sind insbesondere durch die Anforderung an eine ausreichend gute Abdeckung schnelle Sequenzen gefordert. Zum anderen können messtechnische Probleme durch den Krankheitszustand der Patienten auftreten. Diese sind in der Regel nicht in der Lage, einen Atemanhalt über 40 Herzschläge durchzuführen. Da zusätzlich in vielen Krankheitsbildern eine verspätete Ankunft des Bolus in manchen Lungenregionen erwartet wird, muss die KM-Gabe früher beginnen, was zu einer schlechteren Statistik in der Präkontrast-Bestimmung führt. Beim Abbruch des Atemanhalts durch den Patienten während der Messung ist eine voxelgenaue Zuordnung der Signal-Zeit-Kurven aufgrund der massiven Bewegung nicht mehr möglich und die Perfusionsmessung muss in der Regel verworfen werden.

3.3.2 Diskussion der Anwendbarkeit der Indikator-Verdünnungs-Theorie am System Lunge

Viele methodische Diskussionspunkte lassen sich unter der Fragestellung der Anwendbarkeit der Indikator-Verdünnungs-Theorie am System Lunge zusammenfassen.

Zusammenhang zwischen Signalintensität und Kontrastmittelkonzentration

Eine wichtige und nicht-triviale Voraussetzung der Applikabilität ist die Identifikation zwischen dem Tracer, der in der IVT beschrieben und dem in der MRT gemessenen Signal. Die Besonderheit ist hierbei, dass nicht das Kontrastmittel direkt, sondern die durch das Kontrastmittel verursachte Verkürzung der Relaxationszeit des nahen Bluts (vgl. Kapitel 2.4.3) zu einer Signalsteigerung führt. Die Größe der Signaländerung ist somit durch die Veränderung von T_1 und die Signalgleichung in Abhängigkeit von T_1 gegeben und ist in der Regel nicht linear (vgl. Abbildung 10) [Schreiber 2002; Weber 2007]. Der typische Ansatz zur Umrechnung besteht darin, kleine Mengen des Kontrastmittels zu verwenden, um einen linearen Zusammenhang zwischen der Konzentration und der relativen Signaländerung annehmen zu können (pseudo-linearer Bereich) [Wilke 1993; Jerosch-Herold 1998]. Die

genaue Menge der verwendbaren Kontrastmitteldosis unter linearer Annahme ist nach wie vor diskutiert; ein Wert von 0,025 mmol/kg Körpergewicht, wie er in dieser Arbeit verwendet wird, liegt im unteren Bereich der typischen Dosen. Dennoch konnte auch bei dieser Dosis im Laufe der vorgestellten Arbeit eine Überschreitung des linearen Bereichs festgestellt werden (vgl. Kapitel 4.8). Da die Konversion von Signalintensität (SI) auf KM-Konzentration einen großen Einfluss auf die berechneten hämodynamischen Parameter hat, ist eine inadäquate Umrechnung vermutlich einer der Gründe einer fehlenden Validierung in früheren Arbeiten. Daher war einer der Hauptschwerpunkte dieser Arbeit die Verallgemeinerung der Konzentrationsbestimmung aus den gemessenen Signalen, um eine Validierung durchführen zu können.

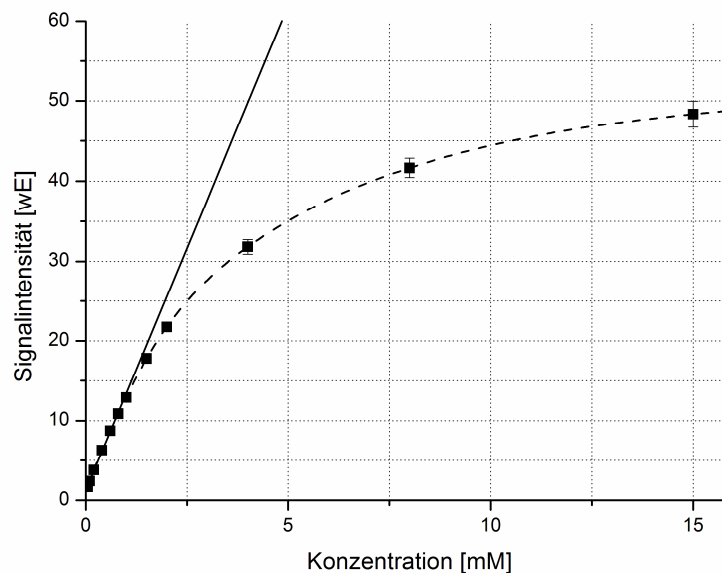


Abbildung 10: Veranschaulichung der Nicht-Linearität zwischen Kontrastmittelkonzentration und Signalintensität. Gezeigt ist ein ideales, lineares Verhalten (durchgezogen) und eine reale Messkurve (gestrichelt).

Lungendichte

Wie bereits in Kapitel 3.1 angesprochen, setzt die IVT implizit gleiche Teilvolumina von Blut in jedem Voxel voraus. Die Flussbestimmung beruht darauf, dass durch jeden Voxel eine identische Menge Kontrastmittel fließt – die gleiche Menge, die auch durch die AIF-definierenden Voxel geflossen ist. Da letztere aufgrund der Gefäßgröße vollständig mit Blut gefüllt sind, das Parenchym aber aufgrund der Lungenfunktionalität zu Teilen aus Lufträumen besteht, musste in Gleichung 56 ein Korrekturfaktor κ für die Lungendichte eingeführt werden. Dieser Wert geht als direkter Faktor in die Ergebnisse ein und kann während der

Messung nicht explizit bestimmt werden. Typischerweise muss κ somit als konstant für die gesamte Lunge und alle untersuchten Lungen angenommen werden. Tatsächlich ist dieser Wert aber von der Physiologie der Lunge, der Atemlage des Atemanhalts und nicht zuletzt von der untersuchten Lungenregion abhängig. Somit wäre es für die Bestimmung der Lungenperfusion wünschenswert, wenn eine parallele, regionale Dichtebestimmung realisierbar wäre.

Extravasation des Kontrastmittels

Die IVT postuliert ein Ein-Kompartiment-Modell. Somit gibt es laut Theorie nur ein Verteilungsvolumen des Kontrastmittels mit einem Einfluss und einem Abfluss. Für die Perfusionsbestimmung in der Lunge impliziert das ein intravaskuläres Kontrastmittel. Das verwendete Kontrastmittel Magnevist ist zwar in anderen Organen wie dem Herzen extravaskulär, ein Verlassen der Gefäße konnte bei der Lunge bisher aber noch nicht bestimmt werden. Ein Indiz dafür, dass das KM in den Gefäßen verbleibt oder aber das Interstitium als zweites Kompartiment vernachlässigbar klein ist, ist der Verlauf der Signal-Zeit-Kurven in der Lunge. Sämtliche Kurven gehen nach Durchgang des Bolus wieder nahezu auf den Präkontrast-Wert zurück, so dass eine Speicherung des Kontrastmittels während des ersten Durchgangs in einem zweiten Kompartiment zu vernachlässigen ist. Auch andere Untersuchungen konnten bei gesunden Lungen keine molekülgrößenabhängige Permeabilität der Lungengefäße finden [Chinard 1980], was ebenso auf ein vernachlässigbar kleines Interstitium hindeutet [Effros 1984]. Es sollte aber bedacht werden, dass diese Näherung für krankhaft veränderte Lungen neu bewertet werden muss. So ist z.B. bekannt, dass das akute Atemnotssyndrom mit einer erhöhten Gefäßpermeabilität einher geht.

Wasseraustausch

Da bei der MRT nicht das Kontrastmittel sondern Protonen mit verkürzter Relaxationszeit signalverstärkt abgebildet werden, muss bedacht werden, inwieweit sich die Bewegung der Protonen nach Verkürzung ihrer Relaxationszeit in der Lunge bemerkbar macht. Hierbei müssen zwei Fälle unterschieden werden: i) Austausch von Wassermolekülen zwischen Blutplasma und Intrazellulärraum (der Erythrozyten) und ii) Austausch zwischen intra- und extravaskulärem Bereich.

Bezüglich des ersten Falls wurde herausgefunden, dass die mittlere Verweildauer von Wasser in roten Blutkörpern 17 ms beträgt [Andrasko 1976]. Da typische Präparationszeiten TI mehr als vier mal so lange sind und die Dauer der Kontrastmittelpassage in der Größenordnung von Sekunden ist, kann ein „schnelles Austausch Regime“ angenommen werden. Das bedeutet,

dass der Effekt des Kontrastmittels einer Gleichverteilung über das komplette Volumen entspricht, auch wenn die Verteilung des Magnevist auf den extrazellulären Raum beschränkt ist [Donahue 1997]. Somit ist der in Gleichung 31 angegebene Zusammenhang zwischen Relaxivität eines Kontrastmittels und Relaxationszeit der umgebenden Flüssigkeit auch bei Blut als einer Mischung von Plasma und Erythrozyten gültig.

Die Konsequenzen des Wasseraustauschs zwischen Intra- und Extrazellulärraum sind in [Donahue 1996] untersucht worden. Speziell für Gradientenecho-Sequenzen konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse des „kein Austausch Modells“ und des „schneller Austausch Modells“ identisch sind, wenn gilt:

$$\frac{\cos(\alpha)}{1 - \cos(\alpha)} \frac{TR}{T_1} \ll 1. \quad (59)$$

Die linke Seite dieser Gleichung ist in α monoton fallend, somit ist es im Hinblick auf den Wasseraustausch ratsam, kleine Repetitionszeiten TR und große Winkel α zu verwenden. Glücklicherweise führt eine Erniedrigung von TR und eine Erhöhung des Flipwinkels respektive zu schnelleren Messungen und größerem Signalanstieg (vgl. Kapitel 3.5).

3.3.3 Parallele Bildgebung

Zur Realisierung von schnellen Messungen wird bei Lungenperfusionsmessungen typischerweise auf parallele Bildgebung zurückgegriffen. Dies erschwert eine Rauschkorrektur der Daten, da sich die Rausch-Statistik laut Kapitel 2.4.6 durch den Rekonstruktionsalgorithmus nachhaltig ändert. Typischerweise werden für die Bestimmung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses und für die folgende Rauschkorrektur signalfreie Regionen im Bild gewählt, an denen die Statistik bestimmt werden kann. Bei paralleler Bildgebung ist das Rauschen im Bild aber nicht homogen verteilt, wodurch keine aussagekräftige Region außerhalb der Lunge bestimmt werden kann. Alle in Kapitel 2.4.6 vorgestellten Methoden zur Rauschbestimmung beruhen auf vielfach wiederholten, statischen Messungen. Bei der Lungenperfusion ist dies nicht durchführbar. Rauschuntersuchungen an Phantomen sind aufgrund der unterschiedlichen Aufbauten nicht mit *in vivo* Messungen vergleichbar, da sich hierdurch die kritischen Parameter der parallelen Bildgebung wie Spulenanordnung und Füllfaktoren ändern. Lange Vorabmessungen am Probanden oder Patienten sind aufgrund der Physiologie ebenso nicht möglich und die Perfusionsmessung selbst ist eine dynamische Messung, wodurch auch die Statistik der 40 Bilder nicht ausgenutzt werden kann. Somit ist eine Untersuchung der Rauschstatistik in den Perfusionsbildern sehr

schwierig.

Um speziell bei der vorgeschlagenen Konversionsmethode in Kapitel 4 dennoch eine grobe Abschätzung durchführen zu können, wurde die Bestimmung des Präkontrast-Signals (6-8 Bilder) als Wiederholung einer statischen Messung interpretiert. Geht man davon aus, dass sämtliche Schwankungen dieses Werts nur vom statistischen Rauschen herrühren und geht man weiterhin davon aus, dass dieses Rauschen zeitlich einer Rayleigh-Verteilung nahe kommt, so lässt sich der Rauschmittelwert aus der Standardabweichung gemäß Gleichung 44 bestimmen. Es ist anzumerken, dass die Bestimmung der Standard-Abweichung über 6-8 Bilder nicht ideal ist. Dennoch kann man die genannte Methode als „ungünstigsten Fall“ interpretieren – die Abschätzung nach oben ist hier durch die Wahl der Standardabweichung als reine Rauschstatistik verwirklicht. Allein aus physiologischen und messtechnischen Gründen wäre zu erwarten, dass der Präkontrast-Wert schwankt, mit der vorgestellten Abschätzung wird jede Bewegung als statistisches Rauschen mit verknüpftem Mittelwert interpretiert.

Auch die Bestimmung des SNR gemäß Gleichung 46 ist aufgrund der Anforderung an einen hohen SNR-Wert im besten Fall für den Präkontrast-Wert der AIF gültig.

3.4 Sequenzwahl

Zur Bestimmung der Lungenperfusion mittels MRT werden schnelle, stark T_1 gewichtete Akquisitionen benötigt, welche typischerweise durch 3D FLASH oder sättigungspräparierte 2D TurboFLASH Pulssequenzen realisiert werden. In diesem Kapitel sollen einige Vor- und Nachteile der beiden Sequenztypen in Bezug auf die Perfusionsbestimmung diskutiert werden. Somit wird als Fazit dieses Kapitels die Wahl einer bevorzugten Sequenz begründet, die nachfolgend für Perfusionsmessungen optimiert wird.

Der namensgebende Unterschied der beiden Sequenztypen ist die Art der Anregung. Somit unterscheidet sich der Anteil der Lunge, der durch die akquirierten Bilder dargestellt wird (Lungenabdeckung). Die 3D Sequenz regt einen Volumenblock an, der bei den verwendeten MR-Typen die komplette Lunge einschließen kann und über eine Phasenkodierung (vgl. Kapitel 2.4.6) in Schichten ohne Zwischenräume abgebildet wird. Die 2D Sequenz verwendet im Gegensatz dazu eine schichtselektive Anregung, wodurch eine lückenlose Abdeckung der Lunge bei Messzeiten > 100 ms pro Schicht nicht möglich ist.

Durch die Art der Anregung ergibt sich für die 2D Sequenz bei identischer Voxelgröße ein kleineres SNR als für die 3D Sequenz. Sowohl Anzahl als auch Positionierung der Schichten sind aber bei der TurboFLASH individuell wählbar, was Vorteile für die Perfusionsmessung mit sich bringt. So ist hierdurch auch die Messzeit individuell planbar. Es ist möglich, die Akquisitionsdauer durch die Anzahl der verwendeten Schichten kurzfristig anzupassen. Auf diese Weise kann unter anderem bei *in vivo* Untersuchungen an Menschen oder Schweinen eine genügend kurze Messzeit zur Verwendung eines EKG-Triggers garantiert werden. Außerdem kann weiterhin die Schichtpositionierung unterschiedlichen Fragestellungen angepasst werden – möglich ist z.B. eine äquidistante Verteilung über die komplette Lunge für aussagekräftige globale Werte oder eine Konzentrierung der Schichten auf bestimmte Bereiche der Lunge bei regionalen Fragestellungen.

Typische Messzeiten der 3D-Sequenz mit kompletter Lungenabdeckung liegen in der Größenordnung von einer Sekunde. Somit ist die Verwendung eines EKG-Triggers in der Regel nicht möglich und war auch bei der vorliegenden Sequenz nicht vorgesehen. Eine Verkürzung der Messzeit kann durch eine Verringerung der Phasenkodierschritte erfolgen, was ein kleineres einfallungsfreies Gesichtsfeld oder eine geringere Ortsauflösung nach sich zieht. Aufgrund des zusammenhängenden Anregungsvolumens ist bei unvollständiger Lungenabdeckung keine freie Schichtpositionierung möglich.

Optische Bewertung der Zeitserien und exemplarische Testmessungen mit perfusionstypischen Parametern haben gezeigt, dass die 3D Sequenz in Bezug auf Signalstabilität Nachteile gegenüber der 2D Sequenz aufweist. Zwei dieser Messungen sollen hier exemplarisch vorgestellt werden.

Material & Methoden

An einem Ganzkörper MR System (Magnetom Sonata, vgl. Kapitel 2.4.7) wurden Messungen mit einer 3D FLASH Sequenz mit View-Sharing gemäß 2.4.6 durchgeführt. Die Signalaufnahme erfolgte durch 6 Elemente von drei Phased-Array-Spulen. Die Sequenzparameter waren wie folgt auf schnelle Messungen optimiert: TR = 3,44 ms, TE = 0,6 ms, Verwendung von paralleler Bildgebung GRAPPA mit Beschleunigungsfaktor 2 und 24 Referenzzeilen. Der Flipwinkel betrug 25°, die Akquisitionsmatrix 192 x 144, das FoV 360 x 270 mm², so dass eine Ebenenauflösung von 1,9 x 1,9 mm² erreicht wurde.

Untersucht wurde eine Anordnung von Phantomflaschen gemäß Abbildung 11. Die kleinen Flaschen hatten Maße von 35 x 40 x 80 mm³. Die Phantomflaschen waren mit wässriger Lösung von Magnevist zwischen 0 mM und 2 mM gefüllt. Zwischen den Phantomflaschen

befand sich Luft. Hierbei handelt es sich zwar nicht um ein exaktes Lungenmodell, es spiegelt aber bezüglich den Relaxationszeiten und Suszeptibilitätssprüngen lungentypische Werte wider.

Das Anregungsvolumen der Pulssequenz wurde so positioniert, dass es alle kleinen Flaschen einschloss und die Schichtkodierung in Abbildung 11 von links nach rechts verlief. Somit sollten die ersten Schichten nur Luft abbilden, in Schichtrichtung gefolgt von den drei kleinen Phantomflaschen und die letzten Bilder sollten das homogene Signal der großen Phantomflasche zeigen. Bei einer ersten Messreihe wurden die Schichtdicken variiert. Mit einem identischen Aufbau und einer (statt drei) kleinen Phantomflasche wurde weiterhin der Grad des Oversamplings (vgl. Kapitel 2.4.4) in Schichtkodierrichtung variiert.

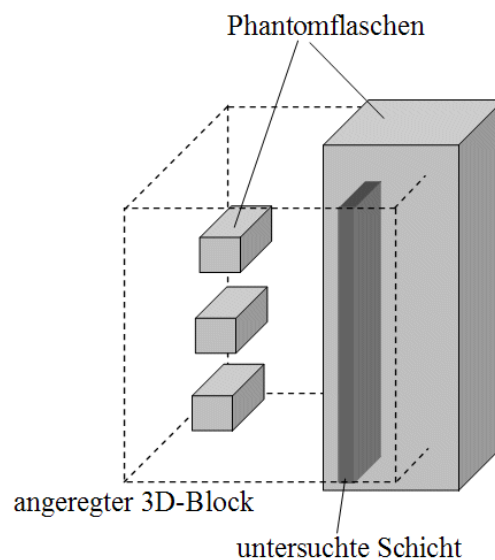


Abbildung 11: Aufbau der Phantommessung zur 3D FLASH Sequenz.

Ergebnisse

Abbildung 12 zeigt die normierten Linienprofile (gemittelt über die kurze Rechteckseite) entlang der Pfeilrichtung. Bei der ausgewählten Schicht sollte es sich um eine reine Aufnahme der großen Phantomflasche handeln. Schatten der kleinen Flaschen, die sich zwar im gleichen Anregungsvolumen, nicht aber in der gewählten Schicht befinden, sind bei großen Schichtdicken (12,5 mm) deutlich zu erkennen. Die Linienprofile zeigen, dass diese Einfaltungen für kleinere Schichtdicken abnehmen und bei 2 mm nicht mehr messbar sind.

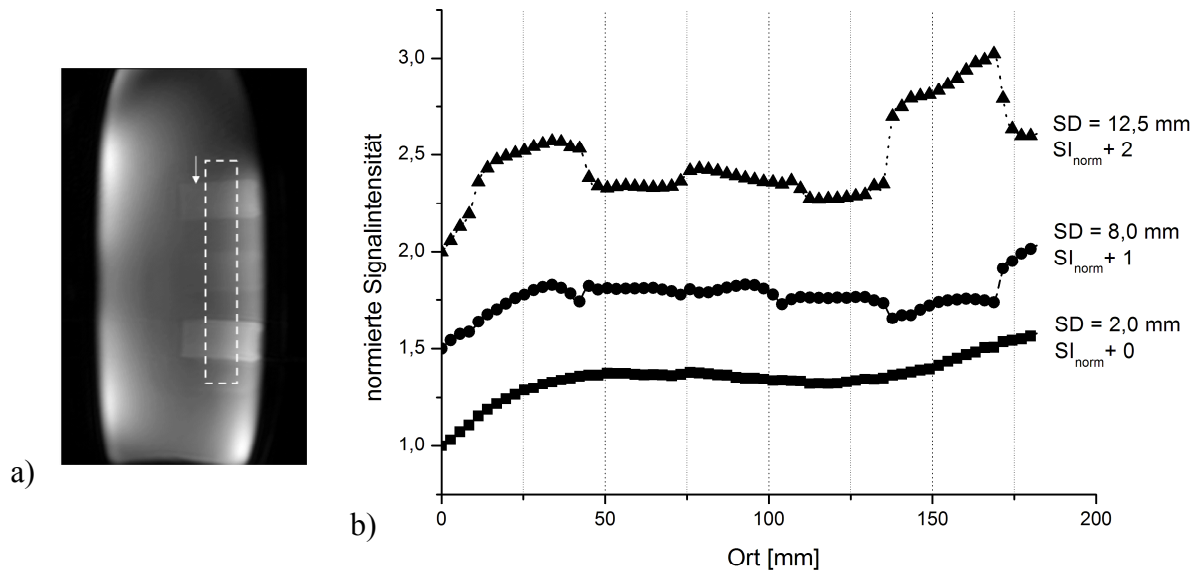


Abbildung 12: a) Darstellung der in Abbildung 11 dargestellten Schicht mit einer Dicke von 12,5 mm. b) Normierte Signalintensität des Linienprofils von oben nach unten bei unterschiedlichen Schichtdicken. Zur besseren Unterscheidbarkeit der Kurven wurde eine Verschiebung von 1 (für Schichtdicke 8,0 mm) bzw. 2 (für Schichtdicke 12,5 mm) addiert.

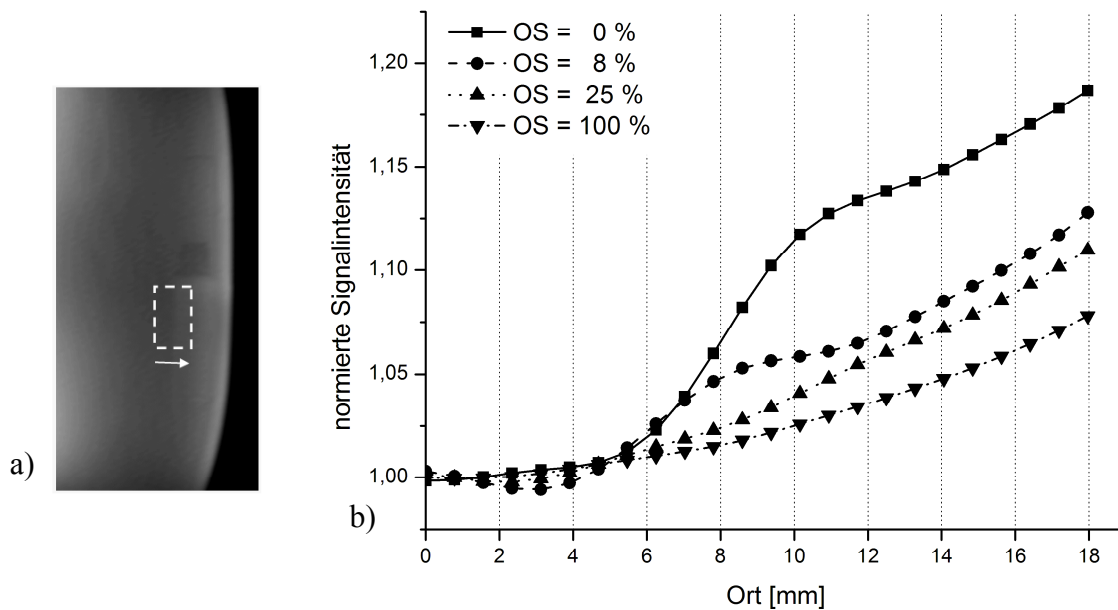


Abbildung 13: a) Darstellung einer Abbildung 11 entsprechenden Schicht mit einem Oversampling von 0%. b) Normierte Signalintensität des Linienprofils von links nach rechts bei unterschiedlichen Graden des Oversamplings.

In Abbildung 13 ist eine entsprechende Untersuchung für unterschiedliche Raten des Oversamplings gezeigt. Die Linienprofile verdeutlichen die Signalüberhöhung durch die

Einfaltung der kleinen Kontrastmittelflasche. Diese nimmt mit zunehmendem Oversampling ab und ist bei 100% nicht mehr zu erkennen.

Diskussion

Die ausgewerteten Schichten wurden so gewählt, dass sie vollständig in der großen Phantomflasche liegen. Somit sollten Änderungen in der Signalintensität SI vorrangig durch die Spulensensitivität verursacht werden. Für Signaländerungen entlang eines Linienprofils in den vorgestellten Schichten würde man kontinuierliche Kurvenverläufe mit kleinen Änderungen erwarten.

Für dünne Schichten oder Oversampling um 100%, d.h. der Aufnahme der doppelten k-Raum Zeilenanzahl, ist dies auch der Fall. Perfusionstypische Parameter zeigen aber Einfaltungen von anderen Schichten innerhalb des Anregungsblocks. Eine Minimierung dieser Einfaltung ist immer mit einer längeren Messzeit verbunden, so dass man bei 100% Oversampling und 12,5 mm Schichtdicke ca. 2 Sekunden und damit das doppelte der üblichen Messzeit benötigt, bei 0% Oversampling und 2 mm Schichtdicke sogar mehr als das 6-fache der üblichen Messzeit. Es ist anzumerken, dass es sich bei dem beobachteten Phänomen um kleine Signalschwankungen handelt, die nur bei Sequenzparametern für schnelle Bildgebung auftreten. Sie sind somit für viele Fragestellungen vermeid- oder vernachlässigbar. Gerade bei der Perfusionsbestimmung ist man aber auf schnelle Messungen angewiesen und die Berechnung der hämodynamischen Parameter muss aufgrund der geringen Kontrastmittelkonzentrationen schon auf kleine Signaländerungen sensitiv sein. Erschwerend kommt hinzu, dass die beobachteten Einfaltungen *in vivo* in der Regel nicht als solche zu erkennen sind, da es sich hierbei nicht um klare Kanten, sondern um Gefäße oder Gebiete unterschiedlicher Perfusion handelt. Somit ist eine nachträgliche Korrektur nicht trivial.

Eine genaue Quantifizierung der Einfaltungen wurde nicht durchgeführt, es hat sich aber gezeigt, dass die hier verwendete Kombination von Parametern zur schnellen Messung mit einer 3D FLASH TREAT Sequenz an einem Magnetom Sonata Gerät bei der Bestimmung der Lungenperfusion die Gefahr des systematischen Fehlers einer Signaländerung durch Einfaltungen birgt.

Ähnliches Verhalten konnte bei der 2D Sequenz nicht beobachtet werden.

Fazit

Durch die Gegenüberstellung einiger Vor- und Nachteile der 2D und 3D Sequenz, scheint die Frage der verwendeten Sequenz eine Frage der Zielsetzung zu sein. Für eine klinische

Relevanz, in der eine lückenlose Abdeckung der Lunge über etwaige systematische Fehler in der Absolutquantifizierung der Perfusion gestellt wird, scheint die Verwendung einer 3D Sequenz sinnvoll. Will man im Gegenzug verlässliche numerische Werte in kleineren Gebieten erhalten, scheint die Verwendung der 2D Sequenz unverzichtbar. Somit wurde im weiteren Verlauf der vorgestellten Arbeit die sättigungspräparierte 2D TurboFLASH Pulssequenz verwendet.

3.5 Optimierung der 2D Sequenz

Die Standardparameter einer sättigungspräparierten 2D TurboFLASH Pulssequenz sind ungenügend für eine Quantifizierung der Lungenperfusion. Folgend ist eine systematische Variation der Messparameter vorgestellt, anhand derer eine Optimierung der Sequenzeinstellung durchgeführt wurde.

Ein wichtiger Aspekt ist die zeitliche Auflösung der Messsequenz, die direkt mit der Lungenabdeckung der Messung verknüpft ist. Da die abzubildenden Schichten bei diesem Sequenztyp sukzessive nacheinander aufgenommen werden, hängt die Güte der Abdeckung von der Anzahl der möglichen Schichten ab. Die Messung der Quantifizierung erfordert aber weiterhin eine dynamische Messung. Somit ist die zeitliche Auflösung einer dynamischen Serie einer Schicht mindestens so groß wie die Gesamtmesszeit aller Schichten eines Zeitpunkts. Die Zeitauflösung, und somit die Gesamtmesszeit aller Schichten, muss zwei Anforderungen gerecht werden (vgl. Kapitel 3.3.1), i) einer adäquaten Abtastung des Kontrastmittelbolus und ii) physiologischen Rahmenbedingungen, im Besonderen der Zeit zwischen zwei Herzschlägen. Nur wenn die zeitliche Auflösung kleiner als das RR-Intervall ist, kann die Sequenz EKG-getriggert werden. Die Aufnahme der Schichten zu festen Zeitpunkten im Herzrhythmus minimiert herznahe Bewegungen zwischen den Bildern und ermöglicht das Darstellen des Bolus bei identischen Herzphasen. Somit können mögliche systematische Fehler aufgrund von Akquisitionen unterschiedlicher Zeitpunkte innerhalb des Herzzyklus minimiert werden.

Die Standard Pulssequenz benötigt eine Messzeit von 188 ms pro Bild. Bei lungengesunden Probanden mit typischen RR-Intervallen kleiner 850 ms (ca. 70 bpm) ist somit die Messung von nur vier Schichten möglich. Bei der Verwendung einer dedizierten AIF-Schicht (vgl. Kapitel 3.2) bleiben nur drei Schichten für die Lungenabdeckung. Bei Patienten sind unter Umständen sogar höhere Herzfrequenzen zu erwarten.

Somit war das vorrangige Ziel dieser Untersuchung eine Minimierung der Messzeit bei gleichbleibender Ortsauflösung. Weiterhin wurde eine Maximierung des SNR bei gegebener Messzeit und die Größe des pseudo-linearen Bereichs der Signalabhängigkeit (also der Bereich in dem die Annahme einer linearen SI-Abhängigkeit genügt) von der Kontrastmittelkonzentration für die optimierten Sequenzparameter untersucht.

Material & Methoden

Alle Messungen wurden an einem 1,5 T Ganzkörper MR System (Magnetom Sonata, Siemens) laut Kapitel 2.4.7 durchgeführt. Als Optimierungsgrundlage wurde eine Standard Siemens Sequenz verwendet: sättigungspräparierte 2D-TurboFLASH (vgl. Kapitel 2.4.6) mit der Sättigungszeit $TI = 100$ ms und der Repetitionszeit $TR = 2,44$ ms. Mit 72 Anregungen folgt für die Originalsequenz eine Aufnahmedauer von 188 ms pro Schicht. Für den Empfang des Signals wurden bei allen Messungen 6 Elemente von drei Phased-Array-Spulen verwendet.

Messreihen zur Messzeitminimierung wurden an einer Kontrastmittelverdünnungsreihe durchgeführt (0,05 mM – 15 mM Magnevist in Wasser). Die Untersuchungen beinhalteten die Verwendung von paralleler Bildgebung, Variation von TI (140 ms bis 40 ms) und den Einsatz von einer Unterabtastung des k-Raums um 1/3 der Zeilenanzahl. Zur Bewertung der Größe des pseudo-linearen Bereichs wurden alle Signalintensitäten auf den gewebeäquivalenten Wert 0,05 mM normiert [Schreiber 2001] und die Abweichungen von der idealen Geraden bei einer normierten Signalintensität von 10 für verschiedene Sequenzparameter verglichen [Weber 2007].

Eine Berechnung der Signal-zu-Rausch-Verhältnisse erfolgte aufgrund der Verwendung paralleler Bildgebung gemäß Kapitel 2.4.6 über SNR_D .

Des Weiteren wurde untersucht, wie die Signalstärke ohne Messzeitverlust erhöht werden kann. Hierzu ist eine Flipwinkelvariation (1° bis 20°) an der genannten Kontrastmittelreihe durchgeführt worden. Eine Abschätzung des Einflusses der Lungendichte auf die Signalintensität *in vivo* fand an drei Probanden in Atemanhalt (Expiration und Inspiration) statt. Die Schichtplanung erfolgte gemäß der Planung zur Perfusionsuntersuchung (vgl. Kapitel 3.2), eine Schicht wurde senkrecht zur Pulmonalarterie geplant, sechs streng sagittal über beide Lungenflügel.

Ein möglicher Ansatz zur Optimierung der SI ist die Abfolge der k-Raum Füllung. Da sich der stationäre Magnetisierungszustand erst nach einigen Anregungspulsen einstellt, variiert

die Signalstärke der ersten k-Raum Zeilen. Somit ist eine Signaländerung im Magnitudenbild zu erwarten, wenn man die k-Raum Mitte zu Beginn der Messung (zentrisch geordnet), in der Mitte der Messung (normal geordnet) oder am Ende der Messung (invers zentrisch geordnet) füllt. Da zur Zeit der Studie nur eine normal geordnete Sequenz vorlag, wurde diese Auswirkung mit Hilfe von Gleichung 45 simuliert. Die Simulation wurde in einer PV-Wave Programmierumgebung (Version 8.0, Visual Numerics Inc., Stuttgart) erstellt.

3.5.1 Ergebnisse

Der Einsatz der parallelen Bildgebung GRAPPA mit einem Beschleunigungsfaktor von 2 und 18 Referenzzeilen verringert die Messzeit pro Schicht von $TI + 88$ ms auf $TI + 44$ ms. Die Verringerung der Sättigungszeit mit voller und $2/3$ Füllung des k-Raums am Beispiel des 1 mM Phantoms ist in Abbildung 14 dargestellt. TI kleiner 60 ms konnten nur mit unvollständiger k-Raum Füllung erreicht werden. Die gemessene Signalintensität nimmt für zunehmende Sättigungszeiten ab und ist für den Fall der unvollständigen Füllung des k-Raums kleiner. Alle gemessenen Signalintensitäten liegen weit oberhalb des Rauschmittelwertes einer ROI außerhalb des Phantoms. Die entsprechenden SNR Werte zeigen die gleiche Tendenz. Die Verwendung von paralleler Bildgebung verringert das SNR stark. Für kleine TI liegt das SNR aber nur wenig unterhalb des Werts der Originalsequenz mit aktiviertem GRAPPA.

Abbildung 15 zeigt die Abhängigkeit des pseudo-linearen Bereichs von TI für drei exemplarische Einstellungen. Kleinere TI gehen mit einer Vergrößerung dieses Bereichs einher. Für große Inversionszeiten kann eine Vergrößerung des pseudo-linearen Bereichs auch durch eine Unterabtastung des k-Raums erreicht werden, bei $TI = 60$ ms ist dieser Effekt jedoch vernachlässigbar.

Die Untersuchung der Signalabhängigkeit vom eingestellten Flipwinkel (Abbildung 16) bestätigt eine monotone Zunahme für steigende Winkel bei allen Kontrastmittelkonzentrationen.

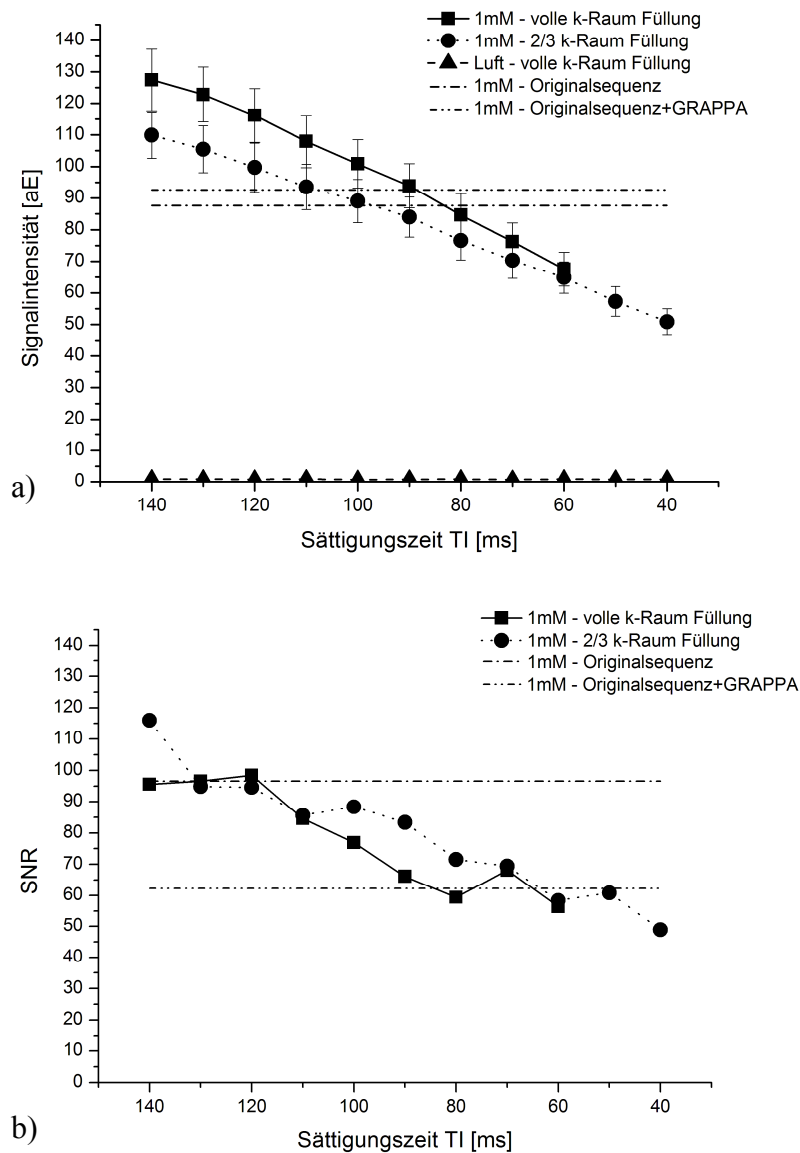


Abbildung 14: Abhängigkeit a) der Signalintensität und b) des SNR der 1mM Lösung von der Sättigungszeit. Gezeigt sind Werte für volle k-Raum Füllung (durchgezogen), 2/3 Füllung des k-Raums (gepunktet) und mittlere SI außerhalb des Phantoms (gestrichelt).

In allen drei Fällen konnten im Lungenparenchym deutliche Abhängigkeiten der gemessenen und normierten Signalintensitäten von der Atemlage beobachtet werden (vgl. Abbildung 17). In der Lungenarterie ist in Expiration ein geringerer relativer Signalanstieg zu beobachten als in Inspiration. Dennoch zeigen sämtliche Gewebekurven eine größere relative Zunahme in Expiration auf bis zu 150% des Inspirationswerts.

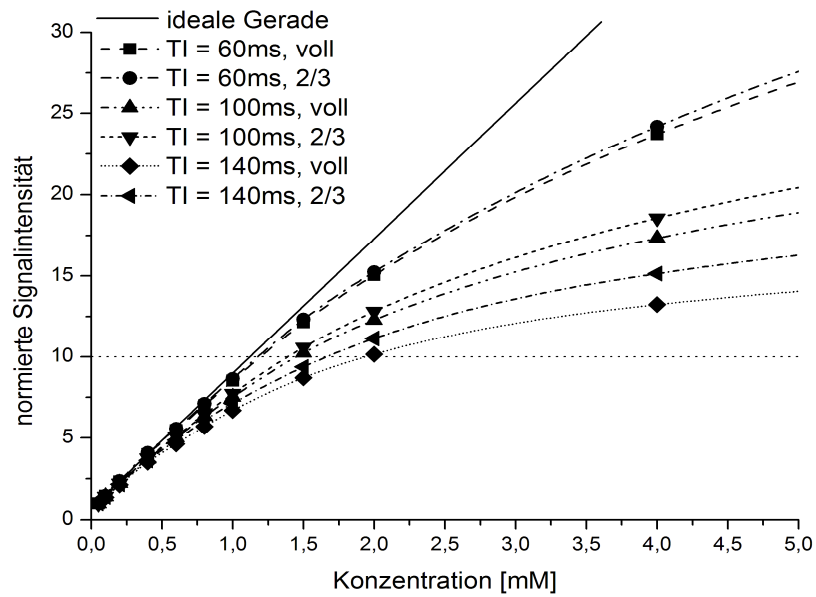


Abbildung 15: Vergleich der Größe des pseudo-linearen Bereichs: Abhängigkeit der normierten Signalintensität von der Konzentration für verschiedene TI und unterschiedliche k-Raum Füllungen (voll oder 2/3). Alle Werte wurden auf 0,05mM normiert.

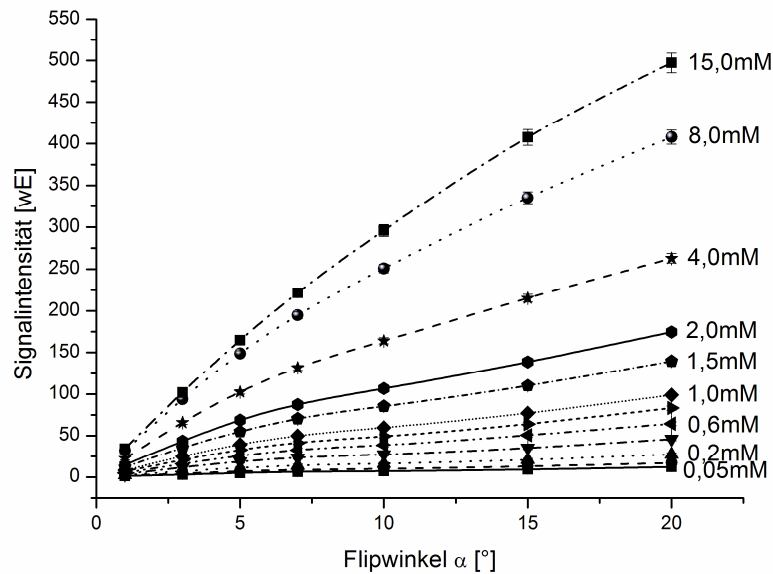


Abbildung 16: SI-Abhängigkeit vom gewählten Flipwinkel. Die Signalintensität steigt monoton für wachsende Winkel bei allen Kontrastmittelkonzentrationen.

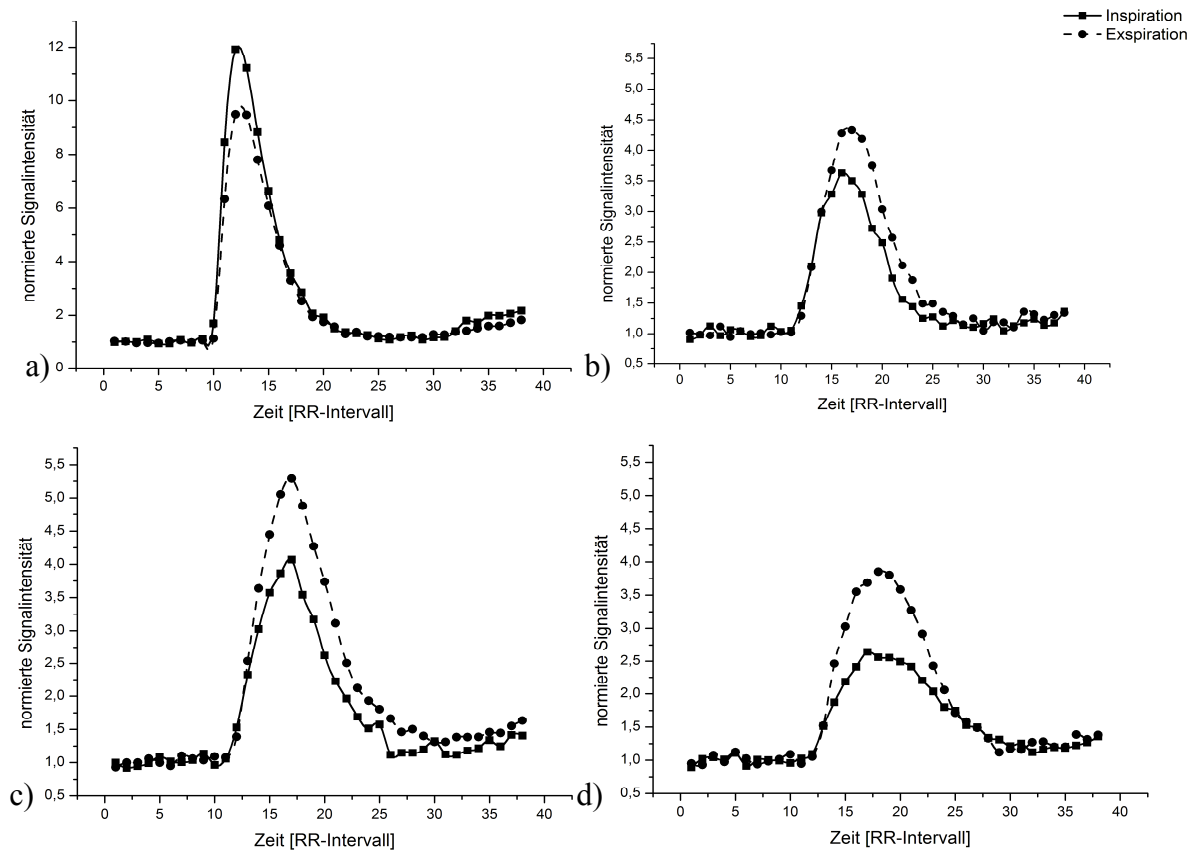


Abbildung 17: Auswirkungen der Atemlage auf die Signalintensität für Signal Zeit Kurven a) im Truncus pulmonalis und mit geänderter Ordinatenkala b) kranial (schieitelwärts), c) kaudodorsal (steißwärts hinten) und d) kaudoventral (steißwärts vorne).

Die Simulation der Ausbildung des Gleichgewichtszustands in Abhängigkeit der Anregungspulse, d.h. während des Füllens des k-Raums für ein Bild, ist in Abbildung 18 gezeigt. Aufgrund der kurzen TI nähert sich die Signalintensität dem Gleichgewicht von kleinen Werten her an. Bei einer Gesamtanzahl von 72 Phasenkodierschritten (Originalsequenz) ist nach der Hälfte der Anregungen bereits 96% der maximalen Signalintensität erreicht. Bei der Verwendung von GRAPPA mit Beschleunigungsfaktor 2 und 24 Referenzzeilen werden die tatsächlich gemessenen k-Raum Zeilen auf 48 verringert, die übrigen Simulationsparameter bleiben unverändert. Die neue k-Raum Mitte zwischen Zeile 24 und 25 entspricht dann 93% der maximalen Intensität.

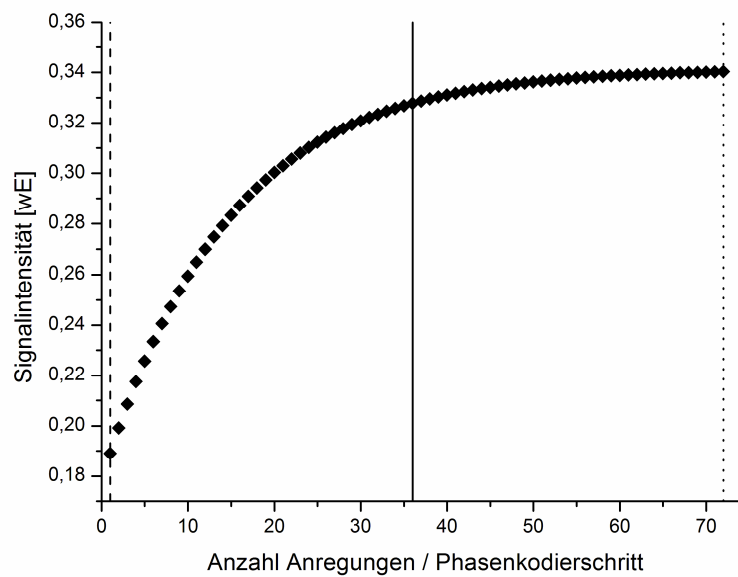


Abbildung 18: Simulation der Signalintensität nach 1 bis 72 Anregungen. Markiert sind die für den Kontrast des Magnitudenbilds verantwortlichen Anregungen: normal geordnet (durchgezogen), zentrisch geordnet (gestrichelt) und invers zentrisch geordnet (gepunktet).

3.5.2 Diskussion

Messzeitminimierung

Für die Anforderungen an die zeitliche Auflösung ist die Verwendung von paralleler Bildgebung unabdingbar. Obwohl man durch die Verwendung von GRAPPA eine nicht-triviale bzw. nicht individuell *in vivo* messbare Änderung des Rauschens einführt (vgl. Kapitel 2.4.6), ist der Zeitgewinn von in diesem Fall 44 ms pro Bild essentiell. Während die gemessene Signalintensität bei der Verwendung von GRAPPA mit Beschleunigungsfaktor 2, fällt das aussagekräftigere SNR stark ab (vgl. Abbildung 14). Zur Bewertung der SNR Werte unterschiedlicher Sättigungszeiten sei noch einmal erwähnt, dass die gefundenen SNR Werte nicht direkt auf Lungenmessungen übertragbar sind, da das Rauschen bei paralleler Bildgebung stark von Einflussfaktoren des Aufbaus wie der Geometrie der verwendeten Spulen oder dem Füllfaktor abhängen. Diese unterschieden sich zwischen Phantom- und Probandenmessung und variieren sogar zwischen unterschiedlichen Probandenmessungen selbst. Daher müssen die gefundenen Absolutwerte vorsichtig bewertet werden, ein relativer Vergleich ist aber möglich, da der Versuchsaufbau zwischen den Messungen nicht verändert wurde. Somit lässt sich sagen, dass zusätzlich zur Verwendung von paralleler Bildgebung kleine *TI* angemessen sind. So fällt das Signal bei einer Verwendung von $TI = 60$ ms bei

voller k-Raum Abtastung zwar auf ca. 75% der Originalsequenz ab, das SNR aber nur auf ca. 90% der Ursprungssequenz mit Verwendung von GRAPPA. Sowohl SI als auch SNR von voller und 2/3 k-Raum Füllung sind bei dieser Sättigungszeit vergleichbar. Für eine weitere Verringerung von TI auf bis zu 40 ms musste die k-Raum Füllung auf 2/3 der Ursprungszeilen verringert werden. Dies kann aufgrund der Unterabtastung zu Einfaltungen führen, weshalb für die weitere Optimierung die vollständige Füllung verwendet wurde.

Abbildung 15 zeigt, dass sich kurze TI positiv auf die Größe des pseudo-linearen Bereichs auswirken. Somit scheint die Wahl von $TI = 60$ ms als Grundlage für die weitere Optimierung angemessen.

Signalintensitätsmaximierung

Die Variationen des Flipwinkels haben gezeigt, dass durch die Erhöhung des Flipwinkels ohne Zeitverlust für alle Konzentrationen ein Anstieg der Signalintensität zu erwarten ist (Abbildung 16). Laut Kapitel 3.3.2 minimiert ein großer Flipwinkel für diesen Sequenztyp zusätzlich den Einfluss des Wasseraustauschs zwischen Intra- und Extravasalraum auf die berechneten Flusswerte. Große Flipwinkel sind somit wünschenswert.

Weiterhin haben die Ergebnisse gezeigt, dass sämtliche Perfusionsmessungen idealerweise in Expiration durchgeführt werden sollten. Auffällig ist, dass trotz eines geringeren Signalanstiegs in der Inputschicht ein größerer relativer Signalanstieg im Lungenparenchym zu messen war. Außerdem ist der beobachtete Signalgewinn im Vergleich zu anderen beobachteten Schwankungen wie dem Verlust durch kleine TI beträchtlich.

Laut Abbildung 18 wäre durch eine Umstellung der k-Raum Füllreihenfolge von normal auf invers zentrisch im Fall ohne parallele Bildgebung ein Signalanstieg von ca. 4% zu erwarten. Bei der Verwendung von GRAPPA ist der Anstieg voraussichtlich 7%. Dieser Wert ist zwar nicht vernachlässigbar, stand aber zur Zeit der Untersuchung in keinem Verhältnis zum Aufwand der Änderung der Ordnung. Eine invers zentrisch geordnete TurboFLASH war nicht Teil der Siemens-Produktreihe, sie hätte somit programmiert und danach für den Einsatz an Probanden und Patienten zertifiziert werden müssen. Daher wurde für die finale Sequenz eine normale k-Raum Füllreihenfolge gewählt.

Finale Sequenz

Aufgrund der gezeigten Ergebnisse war es möglich, die Sequenzparameter für die Quantifizierung der Lungenperfusion zu optimieren. Eine typische Wahl wäre die Verwendung von GRAPPA mit Beschleunigungsfaktor 2, ein TI von 60 ms, ein α von 20°

und Messung in Expiration bei normaler k-Raum Auslese. Dadurch würde bei gleicher Ortsauflösung die ursprüngliche Messzeit pro Schicht von 188 ms auf 108 ms verkürzt werden. Dem Verlust des SNR durch die Beschleunigung kann durch hohe Flipwinkel und die endexpiratorische Atemlage, also einem Atemanhalt nach starkem Ausatmen, entgegengewirkt werden, so dass die erreichte Bildqualität zufriedenstellend ist.

Somit ist es möglich, sieben Schichten in einer Messzeit von 756 ms aufzunehmen. Dies entspricht einer Herzfrequenz von fast 80 bpm und ist ausreichend für Probanden und viele Patienten in Ruhelage. Nach der Planung der AIF-Schicht bleiben somit sechs Schichten für die Untersuchung des Parenchyms; diese können z.B. für jeweils drei sagittale Aufnahmen des rechten und linken Lungenflügels verwendet werden.

4 Verallgemeinerte Konzentrationsbestimmung aus den Signalintensitäten

Wie in Kapitel 3.1 beschrieben ist der typische Ansatz zur Bestimmung der Kontrastmittelkonzentration *in vivo* bei der Bestimmung der Lungenperfusion die Annahme eines proportionalen Zusammenhangs zwischen dem relativen Signalanstieg und der gesuchten Konzentration. Ebenso ist bekannt, dass dies nur für sehr kleine Kontrastmittelkonzentrationen im pseudo-linearen Bereich gilt, da nur dort der Fehler, den man durch die Annahme eines linearen Zusammenhangs macht, vernachlässigbar ist [Schreiber 2002; Weber 2007]. Eine Alternative zur Verwendung kleiner KM-Mengen war vor die in dieser Arbeit vorgestellten Studie nicht dokumentiert.

Untersuchungen bezüglich der Größe des pseudo-linearen Bereichs und Konsequenzen für die Dosis des zu applizierenden Kontrastmittels verwenden in der Regel Referenzmessungen als Kriterium. Hierbei variieren die Ergebnisse jedoch mit der Art der Bestimmung und es konnten bisher keine übereinstimmenden Ergebnisse gefunden werden. So wurde unter anderem anhand von vergleichenden Messungen an Kontrastmitteln-Verdünnungsreihen ein pseudo-linearer Bereich für die Lungenperfusion von bis zu 0,05 mmol/kg Körpergewicht bestimmt [Nikolaou 2004]. In einem anderen Ansatz wurde die Kontrastmittelmenge variiert, bis die Perfusionsergebnisse mit einer alternativen SPECT-Methode übereinstimmten und resultierten in Bereichen bis 0,022 mmol/kg Körpergewicht für Patienten bis 70 kg und 0,035 mmol/kg Körpergewicht für schwerere Patienten [Ohno 2007]. Somit sind die bestimmten Bereiche in starkem Maß abhängig von Qualität und Vergleichbarkeit der Referenzmessung.

Ein Teilziel dieser Arbeit war die Entwicklung einer erweiterten Methode zur Konzentrationsbestimmung aus den Signalintensitäten, die idealerweise auch für größere Kontrastmitteldosen außerhalb des pseudo-linearen Bereichs gültig ist. Ansatz hierfür war eine theoretische Betrachtung des Signalverhaltens für perfusionstypische Sequenzparameter. Dies hatte den Vorteil einer allgemeingültigen Konversion, ohne auf eine ideale Eich- bzw. Referenzmessung angewiesen zu sein. Messungen wurden somit ausschließlich zur Qualitätskontrolle und Validierung der theoretisch bestimmten Werte eingesetzt.

Der Ansatz über die analytische Signalgleichung und damit verbundene Probleme sind in Kapitel 4.1 dargestellt. In Kapitel 4.2 wird darauf eingegangen, wie die besprochene Problematik der großen Abweichungen nach Kontrastmittelgabe durch eine alternative Normierungsmethode minimiert werden kann. Nach der Abschätzung des Einflusses von physiologischen, transversalen Relaxationsparametern (Kapitel 4.3) wird anhand der bisherigen Ergebnisse in Kapitel 4.4 eine sequenzabhängige Eichkurve bestimmt. Einer Diskussion des Einflusses von Rauschen auf die vorgestellte Konversion (Kapitel 4.6) und dem Anwendungsbereich der Methodik (Kapitel 4.7) folgt eine Validierung an lungengesunden Probanden (Kapitel 4.8).

4.1 Verwendung der analytischen Lösung

Die Signalintensität einer sättigungspräparierten 2D TurboFLASH Pulssequenz nach n Phasenkodierschritten ist gegeben durch (vgl. Gleichung 45 in Kapitel 2.4.6)

$$S = S_0 \sin(\alpha) \cdot \left[\left(1 - e^{-TD/T_1}\right) \cdot \left(\cos(\alpha) \cdot e^{-TR/T_1}\right)^{n-1} + \left(1 - e^{-TR/T_1}\right) \cdot \frac{1 - \left(\cos(\alpha) \cdot e^{-TR/T_1}\right)^{n-1}}{1 - \cos(\alpha) \cdot e^{-TR/T_1}} \right] \cdot e^{-\frac{TE}{T_2^*}}$$

S_0 ist abhängig von der Gleichgewichtsmagnetisierung und dem Spulenprofil und konstant in jedem Voxel, n gibt die Anzahl der Anregungen nach der Sättigung an. Da die mittleren k-Raum Zeilen den Kontrast des Bilds bestimmen (vgl Kapitel 2.4.4), erhält man bei insgesamt N Anregungen die zu erwartende Signalintensität des Bilds durch Mittelung der Werte für $N/2$ und $N/2+1$.

Mit Ausnahme von S_0 , T_1 und T_2^* werden alle Parameter aus Gleichung 45 bei einer Messung vorgegeben oder können aus den Sequenzparametern abgelesen werden.

Weiterhin ist das Verhalten der Relaxationszeiten in Abhängigkeit der Kontrastmittelkonzentration bekannt (vgl. Gleichung 31). Folglich lässt sich Gleichung 45 vereinfachen zu

$$S(c) = S_0 \cdot f(T_{1,n}, T_{2,n}^*, c), \quad (60)$$

wobei f für gegebene Sequenzparameter nur von den Relaxationszeiten und der Kontrastmittelkonzentration abhängt.

Da dieser Pulssequenztyp stark T_1 -gewichtet ist, sollen zunächst Variationen bezüglich der longitudinalen Relaxationszeit untersucht werden. Die longitudinale Relaxationszeit ist

gemäß Gleichung 31 abhängig von der Kontrastmittelkonzentration, der Relaxivität des Kontrastmittels und der nativen Relaxationszeit $T_{l,n}$. Die Relaxivität r_l von Magnevist in Blut ist gut dokumentiert und beträgt bei einer Feldstärke von 1,5 T und 37°C $4,1 \text{ mL mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ [Weinmann 1994; Rohrer 2005].

Im Gegensatz dazu ist die Bestimmung der nativen longitudinalen Relaxationszeit in der Lunge nicht trivial. Dies liegt vor allem an den langen Messzeiten in der Größenordnung von Minuten, die Akquisitionen im Atemanhalt unmöglich machen, und an der starken Abhängigkeit der Ergebnisse von Imperfektionen im System wie Inhomogenitäten des Anregungs-Magnetfelds [Lu 2004; Cheng 2007].

Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass $T_{l,n}$ im Blut über den gesamten Atemzyklus konstant ist. Es wurde gezeigt, dass T_l nur leicht von der Blutoxygenierung abhängt [Lu 2004], bzw. dass Variationen in der Relaxationszeit durch physiologische Sauerstoffanreicherungen unterhalb 100 ms liegen [Hueckel 2000].

Folglich wurden die Simulationen verschiedener Konzentrationen für eine konstante, bekannte Relaxivität r_l bei unterschiedlichen $T_{l,n}$ durchgeführt. Hintergrund war die Frage, wie genau $T_{l,n}$ bekannt sein muss, um anhand der Signalgleichung verlässliche Rückschlüsse auf die Konzentration ziehen zu können, bzw. wie groß der zu erwartende Fehler bei einer fehlerhaften Annahme von $T_{l,n}$ ist.

Laut Kapitel 2.4.3 nähert sich die longitudinale Relaxationszeit unterschiedlicher physiologischer Startparameter mit steigender Konzentration schnell an. Die Bandbreite der bei Abbildung 2 untersuchten $T_{l,n}$ (800 ms bis 2000 ms) ist zur Veranschaulichung sehr groß gewählt worden. Physiologische native Werte (Relaxationszeiten ohne Veränderung durch Kontrastmittel) liegen zwischen 1200 ms und 1600 ms [Manning 2002; Schreiber 2002]. Im Weiteren wird bei den folgenden Betrachtungen zusätzlich der niedrigere Wert von 900 ms mit berücksichtigt. Dieser ist zwar nativ nicht zu erwarten, wird hier aber aus Gründen der Vollständigkeit beachtet: häufig wird eine Serie von Perfusionen mit mehrfacher Kontrastmittelgabe aufgenommen. Typischerweise liegt eine Zeitspanne in der Größenordnung von 30 Minuten zwischen den Messungen, um das Auswaschen des Kontrastmittels aus dem Blut abzuwarten (laut Hersteller werden in sechs Stunden 83% der Dosis durch die Nieren eliminiert [Schering 1998]). Für den Fall, dass dennoch residuales Kontrastmittel vorhanden ist, wurde der zusätzliche Wert mit simuliert. Große Fehler bei diesem Wert ließen sich durch geeignete Studienplanung und somit den Ausschluss von residualem Kontrastmittel vermeiden.

Die Ergebnisse der Simulation der Signalintensitäten gemäß Gleichung 45 sind in Abbildung 19 gezeigt. Als Parameter wurden perfusionstypische Werte gemäß Tabelle 2 gewählt.

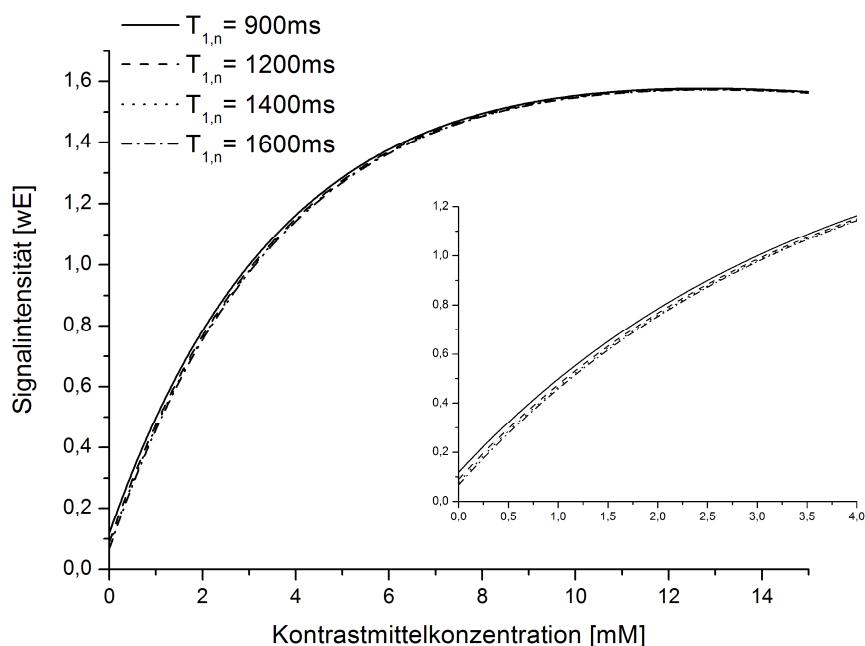


Abbildung 19: Simulation der Signalintensität für verschiedene native Relaxationszeiten. Die Ausschnittsvergrößerung verdeutlicht das Konvergieren der Kurven.

Wie aufgrund des Verhaltens von T_1 zu erwarten war, konvergieren die Signalintensitäten verschiedener nativer T_1 Zeiten im Bereich der beobachteten Konzentration. Somit wird der Einfluss von $T_{1,n}$ und die Auswirkungen von evtl. Ungenauigkeiten des nativen Werts bei der Signalberechnung laut Gleichung 60 mit steigender Konzentration kleiner.

Tatsächlich ist die Zuordnung von T_1 zu Signalintensitäten in der Quantifizierung aber ein Startwertproblem: gemessen wird eine Signalintensität vor Anflutung des Kontrastmittels und dieser wird ein $T_{1,n}$ zugeordnet. Es liegen also nicht, wie in diesem Beispiel, unterschiedliche Signalintensitäten vor, die konvergieren, sondern man legt bei einer bestimmten Signalintensität (Präkontrast-Wert) den Wert für $T_{1,n}$ (willkürlich) fest und berechnet den zu erwartenden Signalverlauf. Somit ließe sich auch der einzig noch unbekannte Faktor S_0 in Gleichung 45 bestimmen. Das entspricht mathematisch einer Normierung der simulierten Kurven auf den Ursprungswert. Somit nimmt die Differenz der Kurven unterschiedlicher Startzeiten mit wachsender KM-Konzentration zu. Dies ist in Abbildung 20 verdeutlicht. Der prozentuale Fehler wurde berechnet, indem man die Signalintensitäten von $T_{1,n}=1400$ ms mit allen andern Signalintensitäten vergleicht. Dies entspricht beim Experiment dem Fall, dass

man in der Berechnung den nativen Wert fest als 1400 ms annimmt (da der exakte Wert unbekannt ist), der tatsächliche Wert aber 900, 1200 oder 1600 ms entspricht. Der so berechnete, prozentuale Fehler steigt schnell an und bleibt dann über den beobachteten Konzentrationsbereich konstant bei ca. 14% für 1200 und 1600 ms bzw. bei ca. 35% für 900 ms.

Tabelle 2: Feste Parameter zur Simulation der Signalintensität für verschiedene native transversale Relaxationszeiten.

<i>Parameter</i>	<i>Vorgegebener Wert in Simulation</i>
S_0	10
$\alpha [^\circ]$	18
$TD [ms]$	28
$TR [ms]$	1,9
$TE [ms]$	1,1
$T_{2,n}^* [ms]$	250
$r_1 [mL \cdot mmol^{-1} \cdot s^{-1}]$	4,1
$r_2^* [mL \cdot mmol^{-1} \cdot s^{-1}]$	22
<i>Anzahl Phasenkodierschritte</i>	48

Somit ist die Berechnung von Signalintensitäten als Vielfache von S_0 in Abhängigkeit der Konzentration gemäß der Signalgleichung zwar möglich, da $T_{l,n}$ aber innerhalb der physiologischen Grenzen unbekannt ist, muss mit Abweichungen der Signalintensität im zweistelligen Prozentbereich gerechnet werden. Die Wahl eines festen Werts für $T_{l,n}$ als Mittelwert der Literaturwerte und einer Normierung auf den Präkontrast-Wert ist somit ungenügend.

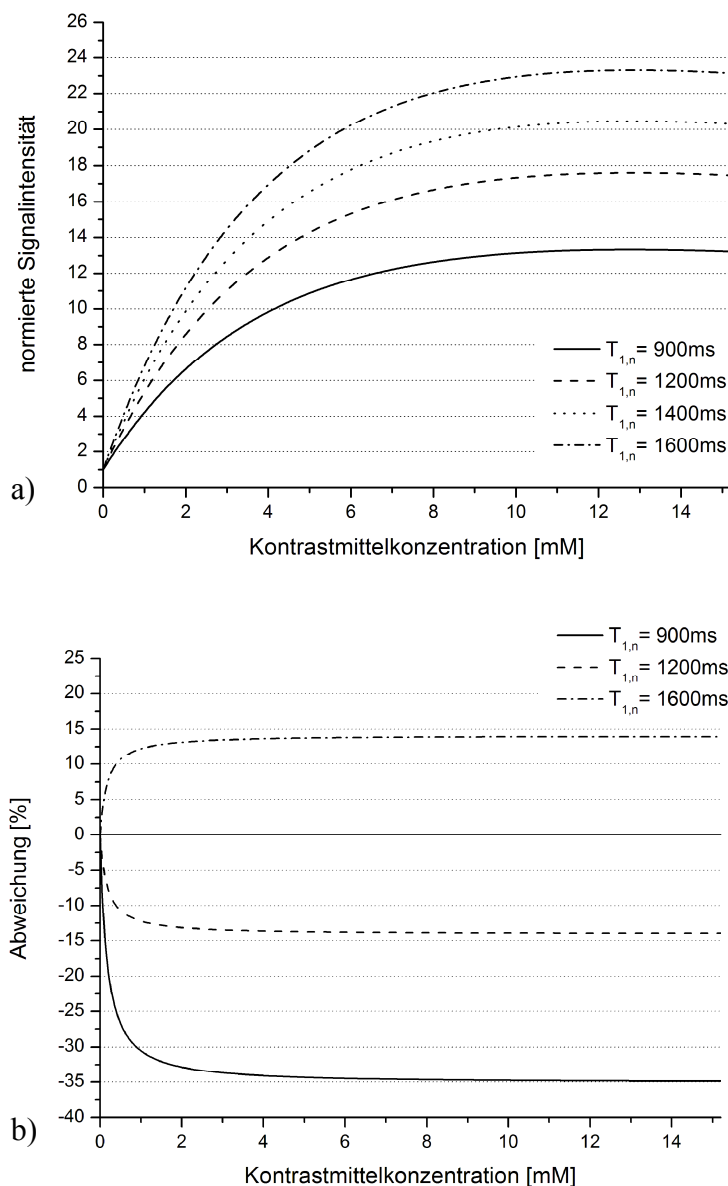


Abbildung 20: Simulation a) der normierten Signalintensität in Abhängigkeit von der Kontrastmittelkonzentration bei verschiedenen $T_{1,n}$ und b) der prozentualen Abweichung vom realen Wert, wenn $T_{1,nativ}$ als 1400 ms angenommen wird, der tatsächliche Wert aber 900 ms, 1200 ms und 1600 ms beträgt.

Folgend wird erläutert, wie dieser Fehler aufgrund der schnellen Konvergenz der $T_1(c)$ mit einer variablen Normierung minimiert und somit auch eine numerische Lösung ohne Abhängigkeit von S_0 berechnet werden kann.

4.2 Minimierung des Fehlers durch variable Normierung

Die Berechnung einer eindeutigen numerischen Lösung auf der Grundlage der Gleichungen 45 und 60 ist durch den unbekanntem Faktor S_0 ohne Normierung nicht möglich. Eine Elimination dieses Faktors kann durch die Division eines Signals S_{norm} bei einer Konzentration c_{norm} , welche hier numerisch noch nicht festgelegt werden, erfolgen.

$$S(c) = \frac{S_{norm}}{f(T_{1,n}, T_{2,n}^*, c_{norm})} \cdot f(T_{1,n}, T_{2,n}^*, c) \quad (61)$$

Somit kann die Konzentration c eines gemessenen Signals $S(c)$ eindeutig bestimmt werden, wenn die Signalintensität S_{norm} einer bekannten Konzentration c_{norm} und die nativen Relaxationszeiten $T_{1,n}$ und $T_{2,n}^*$ bekannt sind. Gemäß Gleichung 61 sind die Normierungswerte beliebig. Eine nahe liegende Wahl für die Normierung scheint das Präkontrast-Signal bei $c_{norm} = 0$. Wie in Kapitel 4.1 gezeigt wurde, müsste man in diesem Fall $T_{1,n}$ sehr genau kennen, um systematische Fehler im zweistelligen Prozentbereich zu vermeiden.

Stattdessen kann ausgenutzt werden, dass der Beitrag von $T_{1,n}$ zu T_I für wachsende c gemäß Abbildung 2 schnell abnimmt. Es ist also zu erwarten, dass auch die normierten Signale unterschiedlicher $T_{1,n}$ eine beliebig kleine Differenz aufweisen, wenn die Normierungskonzentration hoch genug gewählt wird.

Im Folgenden wurde untersucht, wie sich der zu erwartende Fehler bei Variation der Normierungskonzentration verhält. Die Abweichung wurde analog zu Abbildung 20 b) bestimmt: es wurde simuliert, wie groß der prozentuale Fehler ist, wenn eine native longitudinale Relaxationszeit von 1400 ms angenommen wird, der tatsächliche Wert aber (gemäß Kapitel 4.1) 900, 1200 oder 1600 ms beträgt. Da diese Abweichung auch vom Konzentrationswert c abhängt, wurde hier der ungünstigste Fall, also eine Konzentration von 15 mM angenommen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 21 dargestellt. In Übereinstimmung mit Abbildung 20 beträgt der prozentuale Fehler bei einer Normierungskonzentration von 0 mM ca. 14% für 1200 und 1600 ms und ca. 35% bei 900 ms, fällt dann aber sehr schnell ab. Es ist auffällig, dass für physiologische $T_{1,n}$ trotz der hohen Konzentration von 15 mM bereits bei sehr kleinen Normierungskonzentrationen unter 0,5 mM eine Abweichung kleiner 5% erreicht wird.

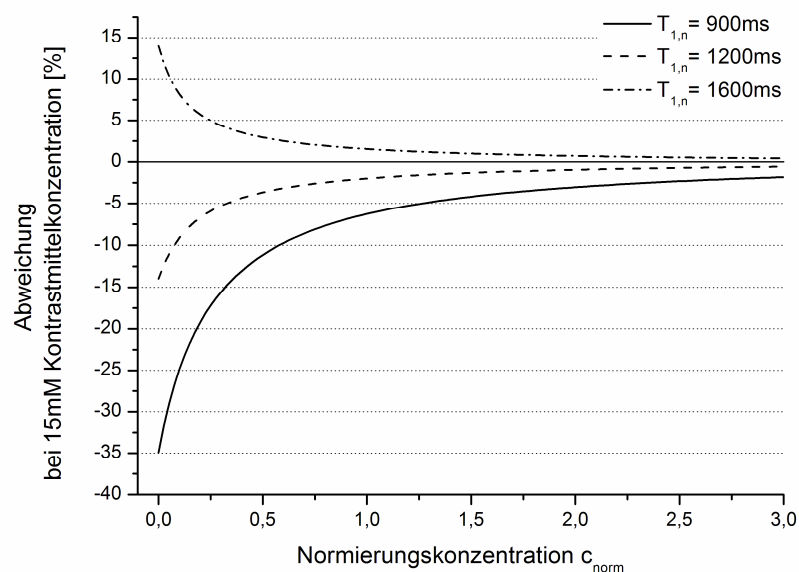


Abbildung 21: Simulation der prozentualen Abweichung der Signalintensität vom wahren Wert bei der Kontrastmittelkonzentration 15 mM für verschiedene Normierungskonzentrationen. Gezeigt sind die Differenzen vom realen Wert, wenn $T_{1,nativ}$ als 1400 ms angenommen wird, der tatsächliche Wert aber 900 ms, 1200 ms und 1600 ms beträgt.

Somit ist es möglich, trotz nicht genau bestimmbarem $T_{1,n}$ eine sehr genaue Abschätzung der Signalintensität in Abhängigkeit der Kontrastmittelkonzentration zu erreichen, wenn eine Normierungskonzentration größer 0 gewählt wird. Auf die explizite Wahl von c_{norm} und die Bestimmung von $S_{norm}(c_{norm})$, sowie die Berechnung der endgültigen Eichkurve wird in Kapitel 4.4 eingegangen. An dieser Stelle sollen zunächst weitere Simulationen zur Variation der nicht exakt bestimmbarer Parameter $T_{2,n}^*$ und r_2^* gezeigt werden, um deren numerischen Einfluss innerhalb der physiologischen Grenzen abzuschätzen.

4.3 Anforderung an die Genauigkeit der transversalen Relaxationszeiten

Bei den bisherigen Untersuchungen wurden stets konstante Werte für die native transversale Relaxationszeit $T_{2,n}^*$ und die Relaxivität des Kontrastmittels bezgl. dieser Magnetisierungskomponente r_2^* angenommen. Simulationen zur Signalintensität unter der Variation dieser beiden Parameter sollen zeigen, ob diese Näherung für die Berechnung der Konzentration haltbar ist oder angepasst werden muss.

4.3 - Anforderung an die Genauigkeit der transversalen Relaxationszeiten

Abbildung 22 zeigt das Verhalten der Signalintensität bei unterschiedlichen Kontrastmittelkonzentrationen gemäß Gleichung 45. Als feste Parameter wurden die Werte aus Tabelle 2 mit einem $T_{1,n}$ von 1400 ms gewählt. Die absolute Differenz der erwarteten Signalintensität nimmt für unterschiedliche $T_{2,n}^*$ mit Kontrastmittelkonzentrationen zwischen 0 mM und 15 mM zu; relative Abweichungen bleiben aber über den gesamten beobachteten Bereich nahezu konstant. Abbildung 22 b) zeigt, dass bei der Annahme eines konstanten Werts von 250 ms für $T_{2,n}^*$ nur ein vergleichsweise kleiner Fehler zu erwarten ist. Bei echten Werten zwischen 90 ms und 300 ms über- bzw. unterschätzt man den wahren Wert mit der genannten Annahme um weniger als 1%. Sogar im Fall eines unphysiologisch geringen Wert von $T_{2,n}^* = 30$ ms wäre der Fehler nur etwas größer als 3%. Somit scheint die Näherung eines konstanten Werts für die native transversale Relaxationszeit gerechtfertigt.

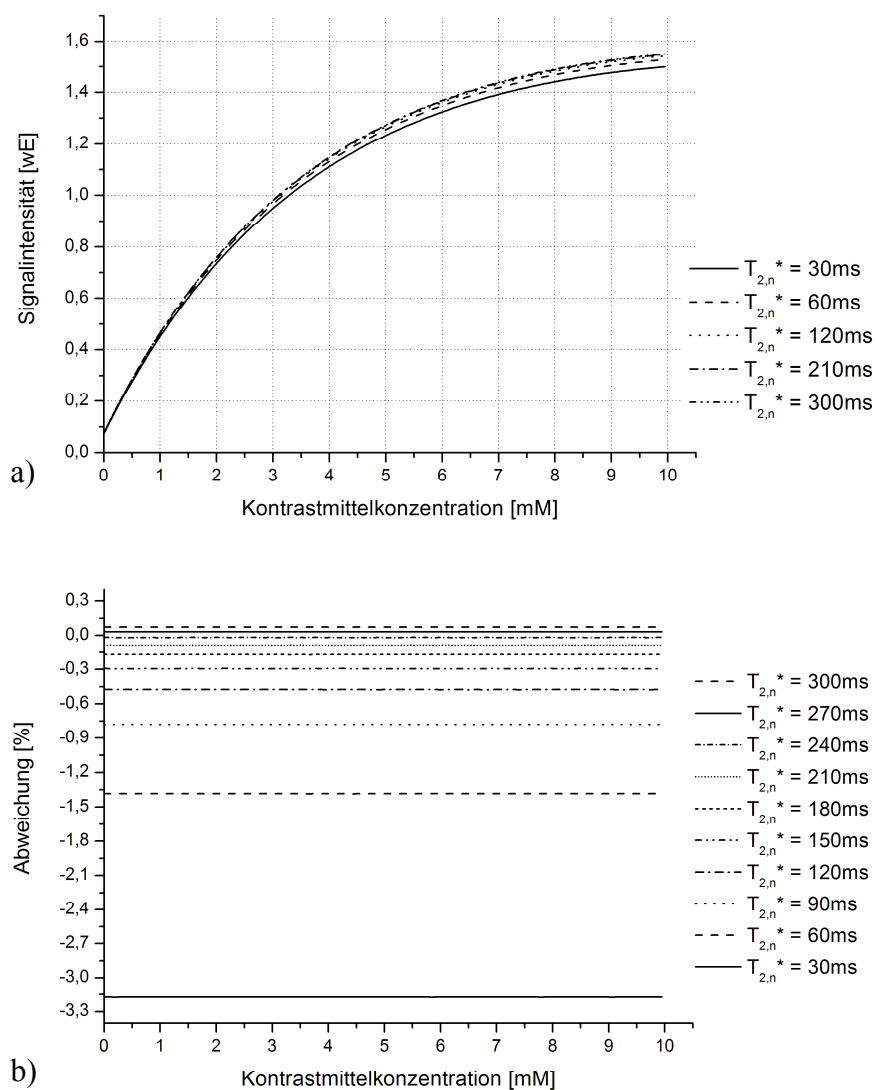


Abbildung 22: Simulation zur Änderung der a) Signalintensität bei verschiedenen $T_{2,n}^*$ und b) prozentualen Abweichung bei fälschlicher Annahme von $T_{2,n}^* = 250$ ms.

Es hat sich aber gezeigt (vgl. Abbildung 23), dass eine komplette Vernachlässigung der T_2^* -Effekte, wie sie bei der Anwendung von TurboFLASH Sequenzen häufig praktiziert wird [Jerosch-Herold 1998; Larsson 2001], für die Absolutquantifizierung nicht gerechtfertigt ist.

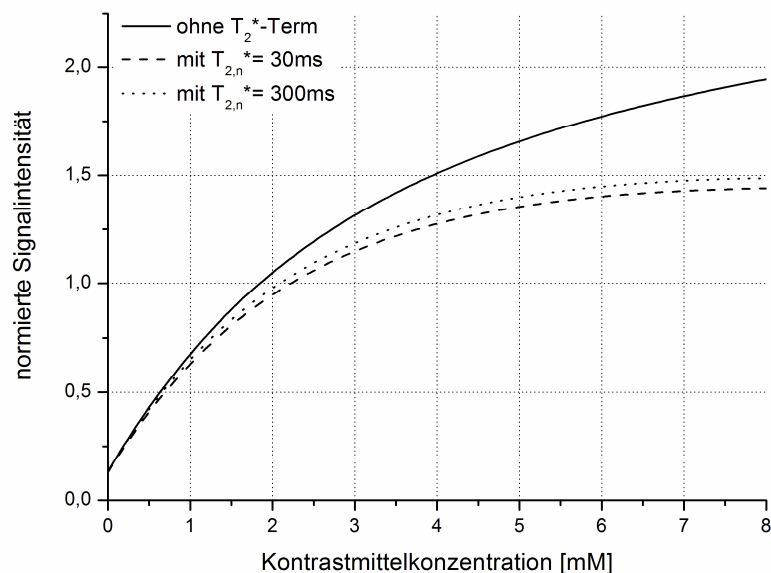


Abbildung 23: Simulation der normierten Signalintensität mit und ohne Berücksichtigung des T_2^* -Terms.

Zusammenfassend ist also zu sagen, dass der T_2^* -Term bei Kontrastmittelverstärkten Gradientenechosequenzen prinzipiell nicht zu vernachlässigen ist, die Größe von $T_{2,n}^*$ kann aber innerhalb des physiologischen Bereichs frei gewählt werden.

Es existieren nur wenige Quellen zur Bestimmung der Relaxivität eines Kontrastmittels bezüglich der transversalen Relaxationszeit bei Gradientenechosequenzen. Folglich sollte an dieser Stelle untersucht werden, welche Abweichungen bei einer fälschlichen Annahme von r_2^* zu erwarten wäre. Die Ergebnisse der Simulationen mit Werten gemäß Tabelle 2 und $T_{2,n}^* = 250\text{ ms}$ sind in Abbildung 24 dargestellt. Die Spanne der Werte für r_2^* wurde gemäß den Literaturquellen für diesen Wert gewählt: Weinmann bestimmt für Magnevist einen Wert von $22\text{ mL mmol}^{-1}\text{ s}^{-1}$ [Weinmann 2002]. Eine Ungenauigkeit des Werts ist nicht angegeben, so dass diese hier mit $4\text{ mL mmol}^{-1}\text{ s}^{-1}$ großzügig gewählt wurde. Ein weiterer Literaturwert von $30\text{ mL mmol}^{-1}\text{ s}^{-1}$ in Gels bei 1,5 T [Hendrick 1993] wurde der Vollständigkeit halber mit aufgenommen.

4.3 - Anforderung an die Genauigkeit der transversalen Relaxationszeiten

Auch bei der Abhängigkeit von r_2^* zeigt sich eine Aufweitung der Kurvenschar für steigende Konzentrationen. Die prozentuale Abweichung vom wahren Wert bei einer fälschlichen Annahme von $22 \text{ mL mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ist in Abbildung 25 dargestellt. Während diese bei einem hypothetisch korrekten Wert von $30 \text{ mL mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ bis zu 10% beträgt, ist sie bei dem angenommenen Fehlerbereich für das in der Studie verwendete Kontrastmittel Magnevist für den gesamten beobachteten Bereich $< 5\%$.

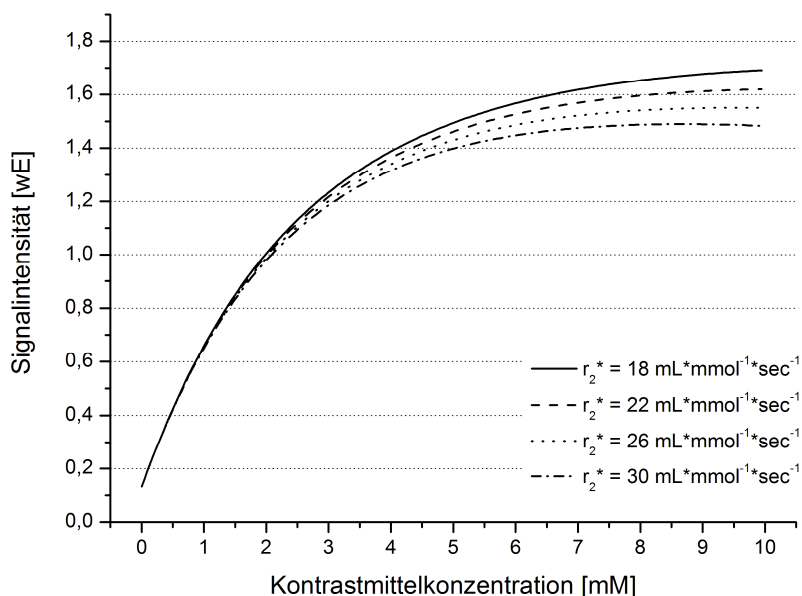


Abbildung 24: Simulation der Signalintensität von der Kontrastmittelkonzentration bei der Annahme von verschiedenen Transversalrelaxivitäten.

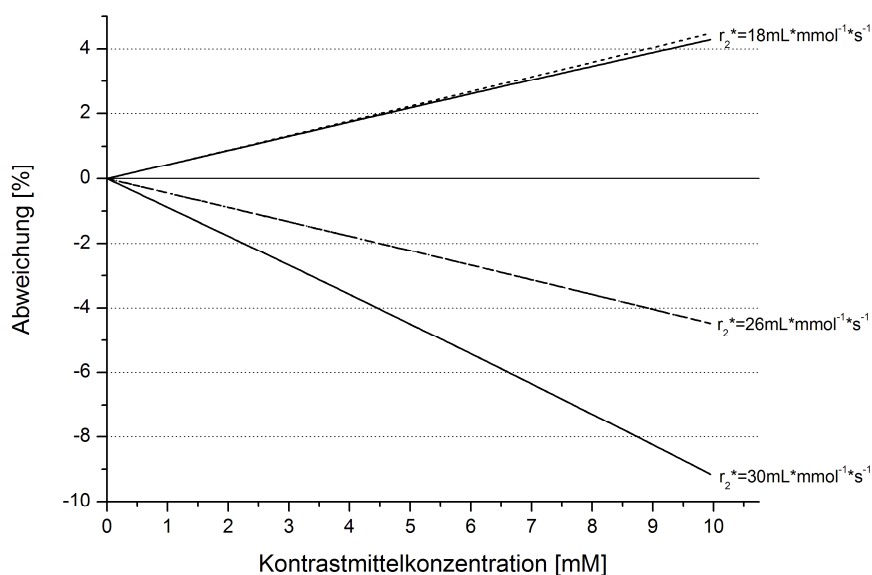


Abbildung 25: Simulation der prozentualen Abweichung vom korrekten Wert, unter der Annahme, dass die transversale Relaxivität $22 \text{ mL mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ beträgt, der tatsächliche Wert aber $18, 26$ und $30 \text{ mL mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ist. Alle drei Relaxivitäten wurden mit Startwerten von $T_{2,n}^* = 30 \text{ ms}, 250 \text{ ms}$ und 300 ms untersucht; die Kurven gleicher r_2^* bei unterschiedlichen $T_{2,n}^*$ sind nahezu deckungsgleich und daher nicht individuell beschriftet.

4.4 Berechnung der Eichkurve

Nachdem die Anforderungen an die Genauigkeit der Parameter in Gleichung 60 bestimmt werden konnten, soll nun die endgültige Eichkurve, d.h. die Abhängigkeit der normierten Signalintensität von der Kontrastmittelkonzentration bestimmt werden. Laut Kapitel 4.2 ist hierzu die Wahl einer geeigneten Normierungskonzentration c_{norm} nötig, deren zugehörige Signalintensität S_{norm} bekannt sein muss. Zu dieser Berechnung wurde auf die ursprüngliche Näherung eines linearen Zusammenhangs zwischen dem relativen Signalanstieg und der KM Konzentration zurückgegriffen. Es sei betont, dass dieser lineare Zusammenhang üblicherweise für den gesamten Konzentrationsbereich angenommen wird – mit der vorgestellten Methodik wird nur ein pseudo-linearer Bereich bis zur Konzentration c_{norm} vorausgesetzt. Wie in diesem Kapitel gezeigt wird, liegen typische Werte für c_{norm} im Bereich von bis zu 1 mM, was einem Bruchteil der üblichen Spitzenkonzentrationen entspricht.

Eine exemplarische Auswahl von möglichen linearen Näherungen und den entsprechenden Abweichungen vom wahren Wert ist für Sequenzparameter gemäß Tabelle 2 in Abbildung 26 gezeigt.

Die linearen Näherungen wurden so gewählt, dass sie Sekanten an die exakte Lösung mit Schnittpunkten jeweils in $(0|0)$ und $(0,25|S(0,25))$, $(0,50|S(0,50))$, $(0,75|S(0,75))$ oder $(1,00|S(1,00))$ bilden. Abbildung 26 b) verdeutlicht mögliche Kriterien zur Wahl der Steigung für die Berechnung von S_{norm} bei c_{norm} . So kann ein maximal akzeptierbarer Fehler (z.B. eine Unterschätzung von bis zu 5%) gewählt und die entsprechende Steigung bestimmt werden.

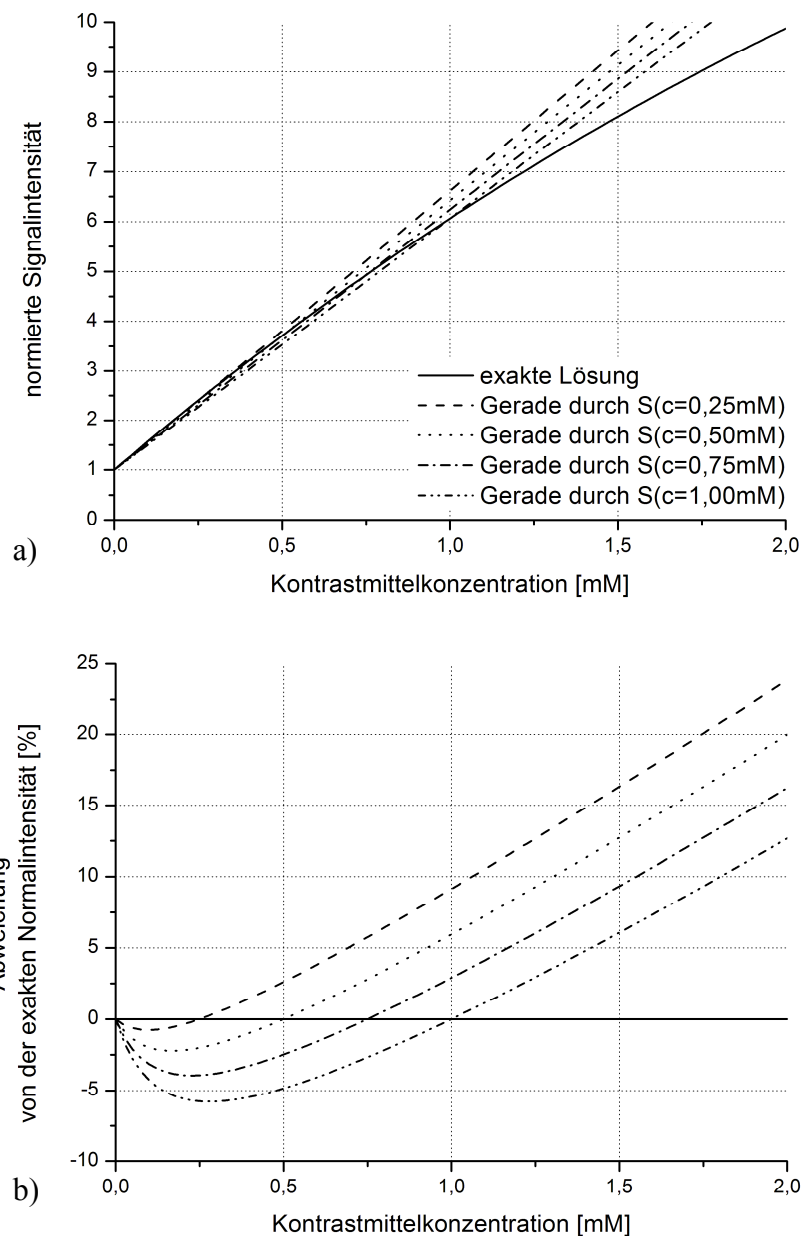


Abbildung 26: Exemplarische Auswahl a) linearer Näherungen der Signalintensität und b) deren Abweichung vom exakten Wert für kleine Konzentrationen.

Offensichtlich wird die lineare Näherung für größere Konzentrationen schnell ungenügend – für hohe Konzentrationen ist aber die in 4.2 vorgestellte exakte Lösung mit einer Normierungskonzentration größer Null angemessen.

Die finale Eichkurve kann somit aus drei Teilbereichen zusammengesetzt werden:

1. ein Bereich kleiner Konzentrationen – beschrieben durch die lineare Näherung

2. ein Mischbereich mit abnehmender Wichtung des Linearterms und zunehmender Wichtung der exakten Lösung
3. ein Bereich höherer Konzentrationen – beschrieben durch die auf c_{norm} normierte, exakte Signalgleichung 60

zu

$$S(c) = \begin{cases} S(0) \cdot (m \cdot c + 1) & \text{für } c < c_{norm} - \Delta c \\ a[S(0) \cdot (m \cdot c + 1)] + b \left[\frac{S_{norm}}{f(T_{1,n}, T_{2,n}^*, c_{norm})} \cdot f(T_{1,n}, T_{2,n}^*, c) \right] & \text{für } c_{norm} - \Delta c \leq c \leq c_{norm} + \Delta c \\ \frac{S_{norm}}{f(T_{1,n}, T_{2,n}^*, c_{norm})} \cdot f(T_{1,n}, T_{2,n}^*, c) & \text{für } c > c_{norm} + \Delta c \end{cases} \quad (62)$$

wobei m die Steigung der linearen Näherung ist und Δc die Größe des Mischbereichs festlegt.

Die Grenzen der beiden reinen bzw. des Mischbereichs lassen sich individuell anhand der Fehlerbetrachtungen festlegen. Abbildung 27 zeigt zusammengefasst die zu erwartenden Fehler der unterschiedlichen Ansätze: die relative Differenz zum exakten Wert für die lineare Anpassung (gemäß Abbildung 26 b) und die Fehleinschätzung durch ein möglicherweise falsches $T_{l,n}$ für die normierte analytische Lösung (gemäß Abbildung 21). Es fällt auf, dass bei kleinen Konzentrationen wie erwartet die lineare Näherung zu kleineren relativen Fehlern führt, während für größere Konzentrationen die analytische Lösung zu bevorzugen ist.

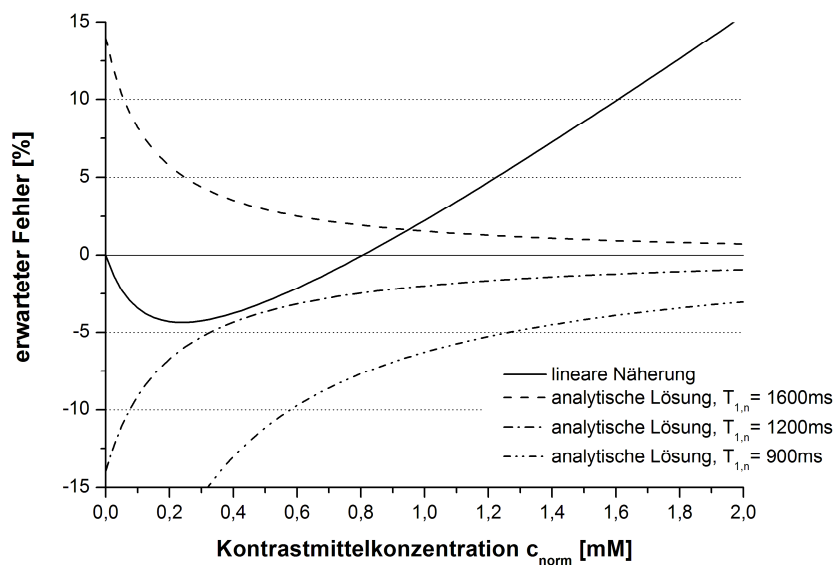


Abbildung 27: Abhängigkeit des zu erwartenden Fehlers von der Kontrastmittelkonzentration unter linearer Näherung und bei analytisch exakter Lösung laut Gleichung 61 aber fehlerhaftem $T_{l,n}$.

Im Fall physiologischer Relaxationszeiten und perfusionstypischer Sequenzparameter ist es somit möglich, den kompletten Konzentrationsbereich so mit den beiden genannten Näherungen abzudecken, dass der zu erwartende Fehler immer im Bereich kleiner 5% liegt. Im genannten Beispiel wäre es naheliegend, c_{norm} bei ca. 0,8 mM zu wählen und S_{norm} mit Hilfe der linearen Näherung zu berechnen, da dort der Fehler der linearen Näherung nahe Null und der Wert für S_{norm} somit sehr verlässlich ist. Zwischen Werten von 0,8 mM und 1,2 mM bietet sich eine gewichtete Mischung aus linearer und analytischer Lösung an (lineare Abnahme der Geradennäherung und lineare Zunahme der analytisch exakten Lösung), um dann für Konzentrationswerte größer 1,2 mM die rein analytische Lösung zu verwenden.

Diese Methodik ist prinzipiell für alle Sequenzparameter und auch für andere Sequenztypen anwendbar und in ihrer Anwendung sehr flexibel. Sind z.B. die zu erwartenden Fehler mit schwankenden $T_{1,n}$ kleiner als in dem gezeigten Beispiel (und existiert ein Schnittpunkt der Fehlerkurven vor dem 2. Nulldurchgang der Geradennäherung), kann bei der Steigungsfindung gemäß Abbildung 26 ein kleinerer relativer Fehler eingestellt werden. Wichtig ist aber, dass der zweite Nulldurchgang der Geradennäherung in einem Bereich eines akzeptablen T_1 -Fehlers liegt, da dort c_{norm} bestimmt wird, welches auf alle T_1 -Werte wirkt. Eine typische Eichkurve gemäß den vorgestellten Beispielwerten ist in Abbildung 28 gezeigt. Hierbei wurde in der expliziten Berechnung S_{norm} in Vielfachen von $S(0)$ ausgedrückt, um die Normierung der Werte zu vereinfachen. Anhand dieser Kurve ist es möglich, jeder gemessenen Signalintensität eine eindeutige Konzentration zum Messzeitpunkt zuzuordnen – der Unterschied der analytischen Lösung für hohe Konzentrationen zu einer linearen Näherung ist deutlich zu erkennen.

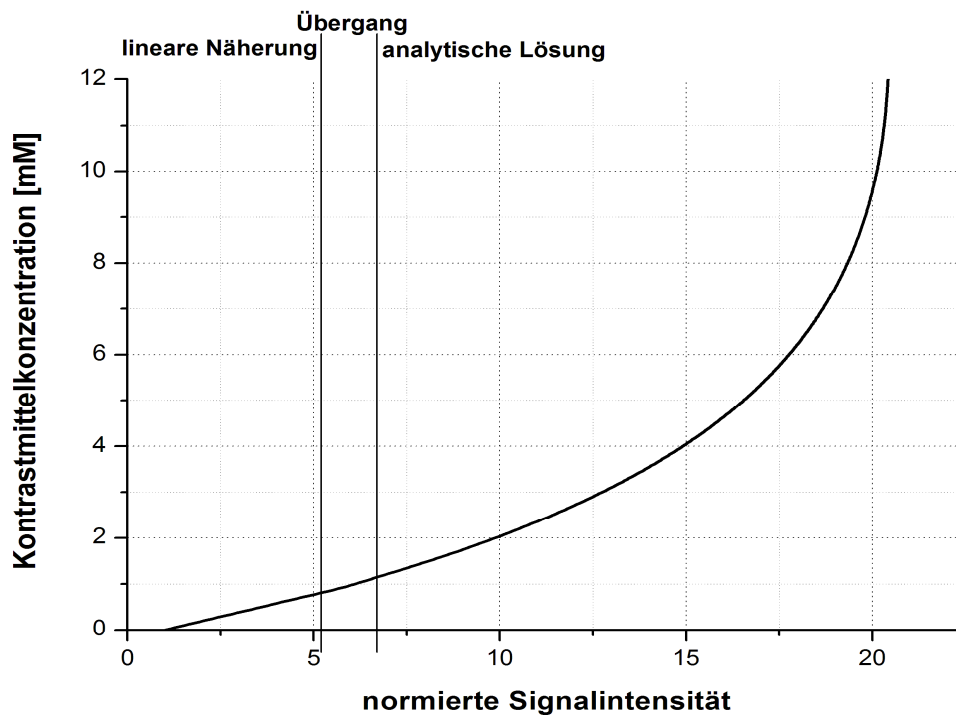


Abbildung 28: Beispielhafte Eichkurve der Abhängigkeit der Signalintensität von der Kontrastmittelkonzentration.

4.5 Zusammenfassung der Methodik

Die vorgestellte Methodik setzt im Gegensatz zu den gängigen Verfahren nicht voraus, dass die relative Signaländerung über den gesamten Konzentrationsbereich proportional zur Kontrastmittelkonzentration ist. Ein pseudo-linearer Bereich wird nur bis zur Normierungskonzentration c_{norm} angenommen, um an dieser Stelle die zu erwartende Signalintensität S_{norm} zu bestimmen. Durch die Kenntnis dieser beiden Werte ist es möglich, auch ohne Kenntnis der exakten nativen longitudinalen Relaxationszeit eine gute, numerische Lösung der Signalgleichung zu bestimmen. Durch eine Minimierung der beitragenden Fehler kann folglich jeder Signalintensität eine entsprechende Kontrastmittelkonzentration zugeordnet werden.

Abbildung 29 stellt zusammenfassend den Ablauf zur Bestimmung der Eichkurve dar.

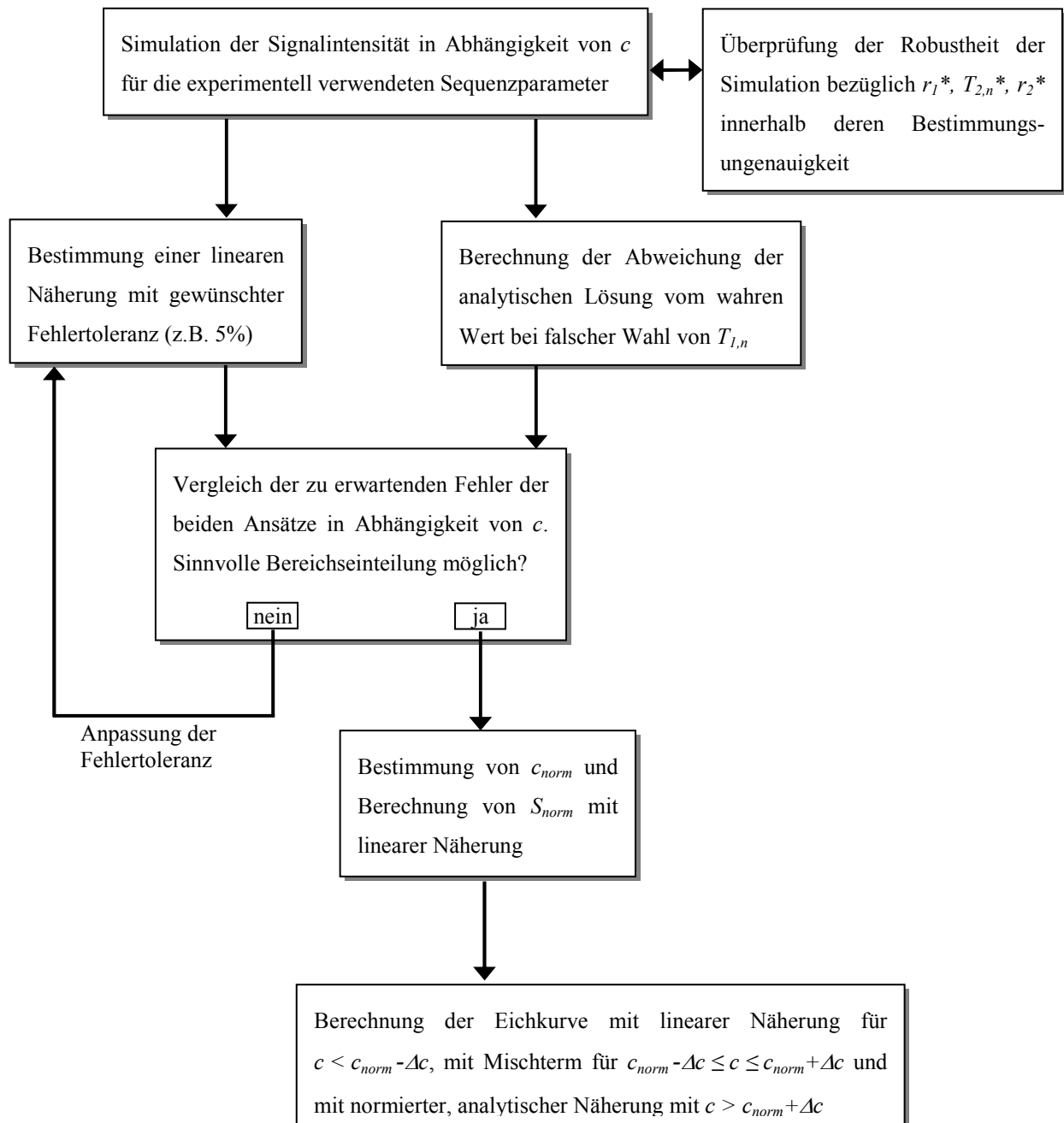


Abbildung 29: Zusammenfassendes Ablaufschema zur Bestimmung der Eichkurve.

4.6 Einfluss von Rauschen

Bei der Untersuchung des Einflusses von Rauschen auf die vorgestellte Konzentrationsbestimmung aus den Signalintensitäten muss man zwischen zwei Arten möglicher Fehlerquellen unterscheiden: i) die Breite σ des statistischen Rauschens innerhalb

des Voxels um den Mittelwert während einer Folge von Messungen und ii) der Mittelwert des Rauschens M_{Rausch} . Diese beiden Werte sind zwar nicht unabhängig voneinander sondern über die Verteilungsfunktion verknüpft, wirken aber in unterschiedlicher Weise auf den Korrekturalgorithmus, weshalb sie hier getrennt betrachtet werden müssen. Zunächst soll der theoretische Einfluss dieser beiden Effekte diskutiert und anschließend eine quantitative Abschätzung bei unterschiedlichen Werten vorgestellt werden. Hierzu wird jeweils eine Eichkurvenbestimmung ohne Rauschbetrachtung durchgeführt und dann individuell mit rauschkorrigierten Daten verglichen um eine Vernachlässigbarkeit oder Nicht-Vernachlässigbarkeit abzuschätzen.

4.6.1 Methodischer Einfluss des statistischen Fehlers σ auf die Methodik

Bei der Bewertung des Einflusses auf das vorgestellte Korrekturverfahren ist zu beachten, dass sämtliche Signalwerte normiert werden, bevor eine Zuordnung zur Kontrastmittelkonzentration stattfinden kann. Somit stellt sich die Frage, ob der Fehler einer evtl. Rauschvernachlässigung nur auf den aktuellen Wert $S(c)$ wirkt oder darüber hinaus auch auf den Normierungswert. Da der Präkontrast-Wert $S(0)$ als Mittelwert über mehrere Messungen gebildet wird, trägt der zeitlich verteilte statistische Fehler σ nur wenig bei. Der zu normierende Wert $S(c)$ ist aber einer Einzelaufnahme entnommen, weshalb σ hier ohne Mittelung voll zu tragen kommt. Somit ist die zu erwartende Konzentrationsungenauigkeit durch eine Ungewissheit innerhalb der Eichkurve gegeben durch

$$\frac{S(c) \pm \sigma}{S(0)} \quad (63)$$

und kann bei bekannter Standardabweichung für jeden Messwert explizit bestimmt werden. Der Fehler geht gegen Null für $S(c) \gg \sigma_{Rausch}$ oder $S(0) \gg \sigma_{Rausch}$ (ein Kriterium genügt).

4.6.2 Methodischer Einfluss des systematischen Fehlers M_{Rausch} auf die Methodik

Im Gegensatz zum statistischen Rauschen trägt der Rauschmittelwert gleichermaßen zu $S(c)$ und $S(0)$ bei. Somit entspricht die gemessene, normierte Signalintensität korrekterweise dem Wert

$$\frac{\sqrt{S(c)^2 + M_{Rausch}^2}}{\sqrt{S(0)^2 + M_{Rausch}^2}} \quad (64)$$

welcher kleiner ist als

$$\frac{S(c)}{S(0)} \quad (65)$$

Die normierte Signalintensität und folglich auch die Konzentration wird durch die Vernachlässigung des Rauschmittelwerts systematisch unterschätzt. Der Fehler geht gegen Null für $S(0)$ und $S(c) \gg M_{Rausch}$ (beide Kriterien müssen gelten).

4.6.3 Numerische Abschätzung des Einflusses unterschiedlicher Rauschwerte

Fehler in normierter Signalintensität

In Kapitel 4.6.1 und 4.6.2 wurde der prinzipielle Zusammenhang zwischen Rauschen und normierter Signalintensität diskutiert. Aufgrund der starken Variabilität der möglichen Messkurven durch unterschiedliche Sequenzeinstellungen, Spulenabdeckungen etc. ist eine Wahl von typischen Testkurven zur numerischen Abschätzung des Fehlers schwierig. Problematisch ist hierbei, dass der Einfluss des Rauschens sowohl vom Präkontrast-Wert als auch vom relativen Kurvenanstieg im untersuchten Bolus abhängt. Daher wurde im Rahmen der Arbeit aus Gründen der Vollständigkeit eine kurvenunabhängige Simulation des erwarteten Fehlers in der Normierung durchgeführt. Grundlage war die Annahme einer Messung von $S(0)$ und $S(c)$ mit anschließender Normierung der Kurven unter Vernachlässigung des Rauschens. Daraufhin wurden verschiedene Rauschlevel M_{Rausch} (von 0% bis 40% von $S(0)$) bei unterschiedlichen $S(c)$ (von $S(0)$ bis $20 \cdot S(0)$) simuliert und die prozentuale Abweichung zum Ergebnis mit vernachlässigtem Rauschen bestimmt (vgl. Abbildung 30).

Es zeigt sich, dass der relative Fehler der normierten Signalintensität mit kleinen relativen Signalanstiegen schnell ansteigt und sich bei größeren normierten SI asymptotisch einem festen Wert nähert, der vom Rauschmittelwert abhängt. Dennoch bleibt dieser Fehler für alle normierten SI kleiner als der angesetzte Rauschmittelwert. Somit kann festgestellt werden, dass der Rauschfehler durch die Normierung der Signalintensitäten kleiner wird. Nichtsdestotrotz ist der Fehler nicht prinzipiell vernachlässigbar, sondern es ist darauf zu achten, ein möglichst gutes Präkontrast-SNR zu erhalten, welches eine grobe Abschätzung des Fehlers nach oben darstellt. Ist M_{Rausch} und $S(0)$ bekannt, lässt sich die zu erwartende Unterschätzung der normierten Signalintensität als Schnitt durch obigen Konturgraphen für verschiedene Signalintensitäten bestimmen.

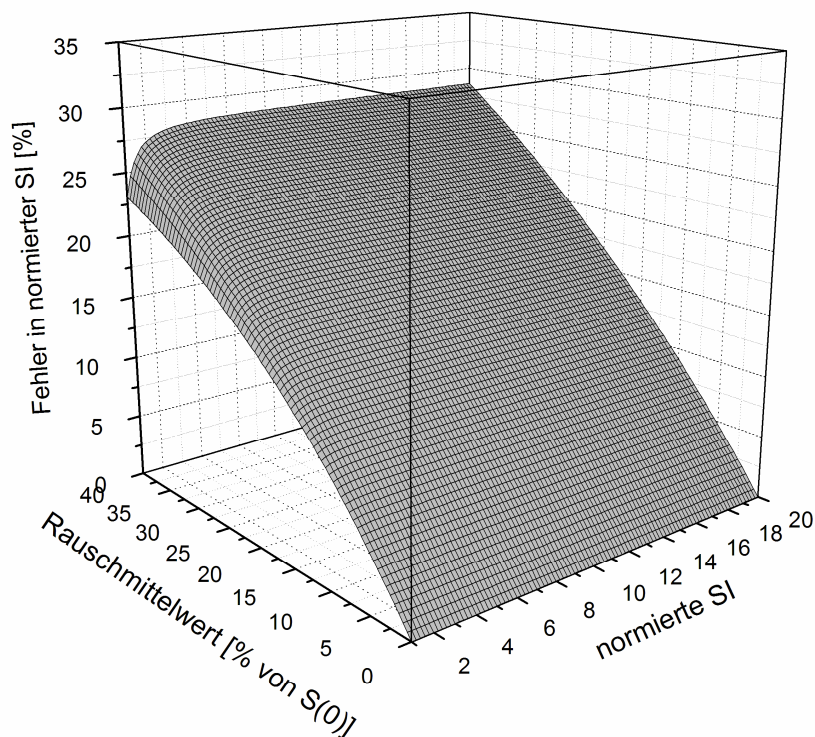


Abbildung 30: Erwarteter Fehler der normierten Signalintensität bei unterschiedlichen Rauschmittelwerten M_{Rausch} und verschiedenen relativen Signalanstiegen.

Fehler in der Bestimmung der Konzentration

Wie diskutiert lässt sich der Fehler in den normierten Signalintensitäten numerisch bestimmen und beträgt $\pm\sigma/S(0)$ für den statistischen Anteil und Werte gemäß Abbildung 30 für den konstanten Rauschmittelwert. Die schlussendlich aber ausschlaggebende Variation in der bestimmten Kontrastmittelmenge lässt sich nicht für den allgemeinen Fall quantifizieren. Zur Bestimmung des Fehlers in der Konzentration müssen die Fehlerbalken der normierten Signalintensität gemäß der Eichkurve transformiert werden. Für den statistischen Anteil ist die Breite des Bands der Ungewissheit in Einheiten der normierten Signalintensität konstant. Durch die zunehmende Steigung der Eichkurve wird jedoch die Variation der Kontrastmittelmenge bei konstantem Signalrauschen für große Signalintensitäten höher (vgl. Abbildung 31).

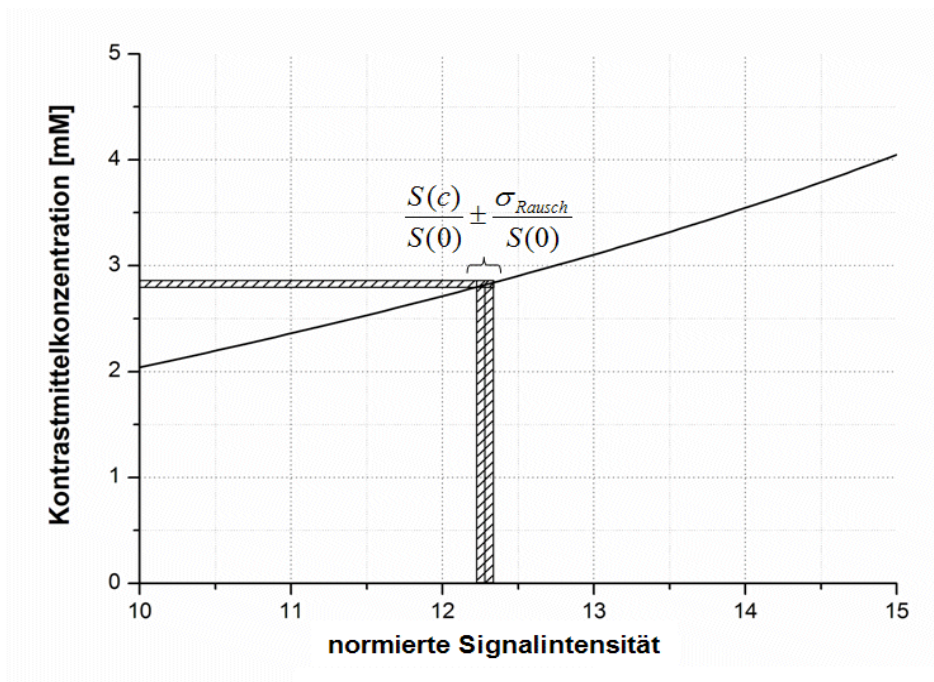


Abbildung 31: Exemplarische Darstellung der Unsicherheit in der Signalintensität durch statistisches Rauschen und resultierende Konzentrationsungenauigkeit.

Ein Vorteil der Methodik, nämlich die Variabilität der Eichkurve in Abhängigkeit der Sequenzparameter, verhindert somit die explizite Berechnung eines Konzentrationsfehlers für unterschiedliche Rauschwerte. Eine obere Abschätzung des Fehlers lässt sich jedoch über die Steigung der Eichkurve an der maximal gemessenen Intensität bestimmen. Ist diese kleiner 1, so ist der Rausch-Fehler in der Konzentration (in der Einheit mM) kleiner als in den normierten Signalintensitäten; bei Steigungen größer 1 wird der Konzentrationsfehler größer als der Signalintensitätsfehler. Somit kann in jedem Einzelfall schnell eine Abschätzung über die Notwendigkeit einer Fehlerkorrektur durchgeführt werden.

An dieser Stelle sei noch einmal die Problematik der Rauschverteilung bei Verwendung paralleler Bildgebung erwähnt (vgl. Kapitel 2.4.6 und 3.3.3). M_{Rausch} und σ sind in der Regel nicht bekannt bzw. bei typischen Lungenperfusionsmessungen nicht bestimmbar. Somit konnte in diesem Kapitel nur eine Verknüpfung der durch Rauschen verursachten Fehler zu den Rauschwerten selbst dargestellt werden, eine exakte numerische Bestimmung ist aber aufgrund der allgemeinen Rauschproblematik nicht möglich. Eine grobe Abschätzung kann im Einzelfall durchgeführt werden (vgl. Kapitel 4.8 und 5.2).

4.7 Anwendungsbereich der vorgestellten Konversion

Prinzipiell stellt sich die Frage, ob die vorgestellte Umrechnung nur auf die Inputfunktion oder auch auf die Gewebekurven angewendet werden sollten. Dies wird in diesem Teilkapitel diskutiert.

Ein kritischer Punkt bei der Bestimmung der Lungenperfusion ist die Bestimmung der arteriellen Inputfunktion in der Pulmonalarterie. Diese Signal-Zeit-Kurve geht in jede einzelne Entfaltung ein, d.h. ein Fehler in der AIF wirkt sich auf alle berechneten Flüsse aus. Laut Kapitel 3.2.1 wird sehr viel Wert auf die Bestimmung adäquater Voxel zur AIF-Bestimmung gelegt. Weiterhin beschäftigen sich andere Ansätze zur Problematik des nichtlinearen Zusammenhangs zwischen Kontrastmittelkonzentration und relativem Signalanstieg wie der Dual-Bolus Ansatz [Risse 2006]. Die Problematik der Nicht-Linearität ist in der Pulmonalarterie (PA) besonders groß, da der Bolus hier noch sehr kompakt ist. An dieser ersten Messstelle ist die Breite minimal und die Höhe – und somit auch die Kontrastmittelkonzentration – maximal. Von daher ergibt sich hier die größte Notwendigkeit einer Korrektur. Im Gegensatz dazu sind die Gewebekurven breiter, da der Bolus auf seinem Weg durch die Lunge dispergiert (vgl. z.B. Abbildung 34), weshalb kleinere Spitzenkonzentrationen herrschen, die näher an bzw. innerhalb des pseudo-linearen Bereichs liegen.

Die Voxel der Pulmonalarterie, in der die zu korrigierende AIF bestimmt wird, sind aufgrund der Größe des Gefäßes und der Ortausflösung vollständig mit Blut gefüllt. Es tragen also keine Teilvolumina zum Signal bei, die den für die Normierung wichtigen Präkontrast-Wert verfälschen. In den Gewebekurven hingegen sind aufgrund der großen Luftanteile innerhalb eines Voxels größere Suszeptibilitätssprünge zu erwarten, die eine Unterschätzung der Präkontrast-Signalintensität zur Folge haben könnten.

Abgesehen von diesem methodischen Einwand hat die Untersuchung des Rauschens ergeben, dass der Fehler der vorgestellten Methodik durch den Rauschmittelwert M_{Rausch} in der Größenordnung des Präkontrast SNR liegt. Auch hier greift das Argument der Voxelfüllung: die Signalwerte in der PA sind sehr viel höher als typische Gewebewerte. Somit ist der erwartete Fehler für die Konversion der Gewebekurven größer als der der AIF Berechnung.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Korrektur der Gewebekurven weniger indiziert und sehr viel anfälliger für Rauschfehler ist, so dass eine alleinige Korrektur der AIF nicht nur hinreichend sondern geboten scheint.

4.8 Validierung des Verfahrens an Probanden

Eine Validierung der vorgestellten Methodik ist nicht trivial. Problematisch ist vor allem die schlechte Messbarkeit der beitragenden Parameter – so ist keine Methodik zur T_1 -Bestimmung bekannt, die *in vivo* und herznah ausreichend genaue Ergebnisse liefert, um diese als Überprüfung zu verwenden. Ebenso sind auch die Parameter der transversalen Relaxationszeit schlecht messbar.

Im Phantomversuch können zwar konstante, definierte Umgebungsvariablen vorgegeben werden, aber ein Hauptmerkmal der vorgestellten Methodik ist die Applikabilität *in vivo*, ohne die genauen Rahmenbedingungen kennen zu müssen. Man könnte zwar Situationen mit Phantomen schaffen und mit dem Modell überprüfen, inwieweit diese aber mit Situationen im menschlichen Körper vergleichbar sind, bliebe offen.

Somit bleibt zur Validierung nur ein *in vivo* Versuch mit dem Vergleich bekannter Größen. Hier könnte man z.B. die Lungenperfusion mit und ohne die vorgestellte Konversions-Korrektur berechnen und diese mit einem klinischen Goldstandard vergleichen. Das Problem hierbei ist, dass die Bestimmung der Perfusion gemäß Kapitel 3 selbst eventuell ungenügende Modellannahmen und Auswertelgorithmen aufweist – eine Validierung ist laut Kapitel 5 erst nach der AIF-Korrektur möglich. Somit könnten fehlerhafte Annahmen bei Nicht-Übereinstimmungen in der Regel nicht eindeutig einem der beiden Verfahren zugeordnet werden. Für eine Validierung muss somit eine einfache Modellvorstellung Grundlage der Messung sein. Die hier vorgestellte Validierung beruht auf der Massenerhaltung.

Unter der Annahme, dass das Kontrastmittel im Lauf eines Durchgangs durch die Lungengefäße nicht extravasiert, ist im einzigen zuführenden Gefäß der Pulmonalarterie die gleiche Menge Kontrastmittel zu erwarten, wie in den abführenden Pulmonalvenen. Bei einer korrekten Umrechnung der Signalintensitäten auf die Kontrastmittelmenge müsste also die Fläche unter den Konzentrations-Zeit-Kurven dieser Gefäße innerhalb der Fehlergrenzen gleich groß sein.

Material & Methoden

Für die experimentelle Validierung der vorgestellten Methodik wurden drei lungengesunde, männliche Probanden im Alter von 24, 25 und 26 Jahren und mit einem durchschnittlichen Gewicht von 83 (± 10) kg untersucht. Alle Messungen sind an einem Gerät der Sonata-Klasse (vgl. Kapitel 2.4.7) durchgeführt. Für die Signalaufnahme wurden bei allen Messungen 6 Elemente von drei Phased-Array-Spulen verwendet. Die Messung war EKG-getriggert, um

herznahe Bewegungen zu vermeiden und Abtastzeitpunkte zu konstanten Phasen innerhalb der Herzzyklus zu gewährleisten. Bewegungsartefakte wurden weiterhin von expiratorischen Atemanhalt der Probanden während der Messung minimiert. Die Sequenzparameter der Validierungsmessung waren gemäß der Optimierung aus Kapitel 3.5 angepasst: $TI = 74$ ms, $TE = 0,9$ ms, $TR = 1,83$ ms, $\alpha = 18^\circ$. Die Matrixgröße von 128×96 (k-Raum interpoliert auf 256×192) mit einem FoV von 360×270 mm² entsprach einer Ebenen-Auflösung von $2,8 \times 2,8$ mm², die Schichtdicke war 8 mm. Bei einer Verwendung von GRAPPA mit Beschleunigungsfaktor 2 und 24 Referenzzeilen folgte die Füllung der k-Raum Mitte mit der 24. und 25. Zeile. Die Auflösung wurde trotz der unterschiedlichen Größe der zu untersuchenden Gefäße (Pulmonalarterie / Pulmonalvene) konstant gehalten, da die Eichkurve direkt von der Anzahl Phasenkodierschritte und somit von der Auflösung abhängig ist: um einen vergleichbaren Fehler der gemessenen Kurven in PA und PV zu erhalten, sollte eine gemeinsame Eichkurve für alle Signal-Zeit-Kurven valide sein.

Zur Bestimmung der Signalzeitkurven wurden Schichten senkrecht zur PA und zu den PV geplant. Während der Messung wurde den Probanden jeweils 3-4 ml Kontrastmittel Magnevist intravenös in der rechten Armbeuge mit einem eingestellten Fluss von 8 ml s^{-1} verabreicht, gefolgt von 20ml NaCl-Lösung bei gleichem Fluss. Die mittlere Kontrastmittelkonzentration lag bei $0,022 (\pm 0,001)$ mmol/kg Körpergewicht und damit im unteren Bereich der typischerweise verwendeten Dosen.

Für die Bestimmung der Signal-Zeit-Kurven wurden Regionen in den Gefäßen gewählt, über deren Voxel gemittelt wurde. Aufgrund der Größenunterscheide betrug die Größe der ROIs ca. 15 Voxel für die Pulmonalarterie und bis zu 5 Voxel für die Pulmonalvenen (vgl. Abbildung 33). Zur Qualitätsbeschreibung wurde das SNR als Division von Präkontrast-Signal und Standardabweichung σ bestimmt. Diese Daten können gemäß Kapitel 4.6 zur groben Abschätzung des Fehlers herangezogen werden. Unter der Annahme, dass i) das statistische Rauschen näherungsweise durch eine Rayleigh-Verteilung beschrieben werden kann und ii) die Fluktuation des Präkontrast-Signals im ungünstigsten Falle ausschließlich vom Hintergrundrauschen generiert wird, gilt laut Gleichung 44:

$$M_{Rausch} = \sigma \sqrt{\frac{\pi}{2}},$$

wobei M_{Rausch} der mittlere Rauschwert ist.

Zur Bestimmung der Flächen unter den Signal-Zeit-Kurven wurden die Datenpunkte stetig differenzierbar interpoliert (Verwendung von kubischen Splines). Die Integrationsgrenzen wurden manuell gewählt als letzter Punkt des Präkontrast-Werts vor dem Signalanstieg (Beginn) und minimale Signalintensität nach dem Maximum (Ende). Die Kalkulation der Splines und der Flächeninhalte wurde mit Origin Version 7.5 (OriginLab Corporation, Northampton, USA) durchgeführt.

Ergebnisse

Abbildung 32 zeigt die Ergebnisse der Simulationen zur Eichkurvenbestimmung und Fehlerabschätzung gemäß Kapitel 4.4. Für die verwendeten Sequenzparameter fällt der relative Fehler der analytischen Lösung mit c schneller ab als im Beispiel in Kapitel 4.4, so dass für die Fehlertoleranz der linearen Näherung ein kleinerer Wert von 3% angenommen werden konnte. Für einen Wert von 5% existierte ein Schnittpunkt der erwarteten Fehler der linearen Näherung und der analytischen Lösung bei Werten von $T_{1,n} = 1200$ ms. Eine klare Trennung der drei Näherungsbereiche war also nicht gegeben und der tolerierte Fehler der Geradennäherung konnte somit verkleinert werden. Es ergibt sich eine weniger steile Eichkurve als es bei der Beispielrechnung in Abbildung 28 der Fall war.

Als Beispiele für die Bildqualität sowie Position und Größe der untersuchten Gefäße zeigt Abbildung 33 die relevanten Schichten zum Zeitpunkt des Signalmaximums eines Probanden. Die Qualität ermöglichte eine sichere ROI Auswahl innerhalb der entsprechenden Gefäße. Trotz der geringen Voxelanzahl der Pulmonalvene zur Bestimmung der Signal-Zeit-Kurve liegt auch dort ein ausreichendes SNR vor (vgl. Tabelle 3). Ein weiteres Qualitätsmerkmal ist die geringe Schwankungsbreite der normierten Werte in Abbildung 34.

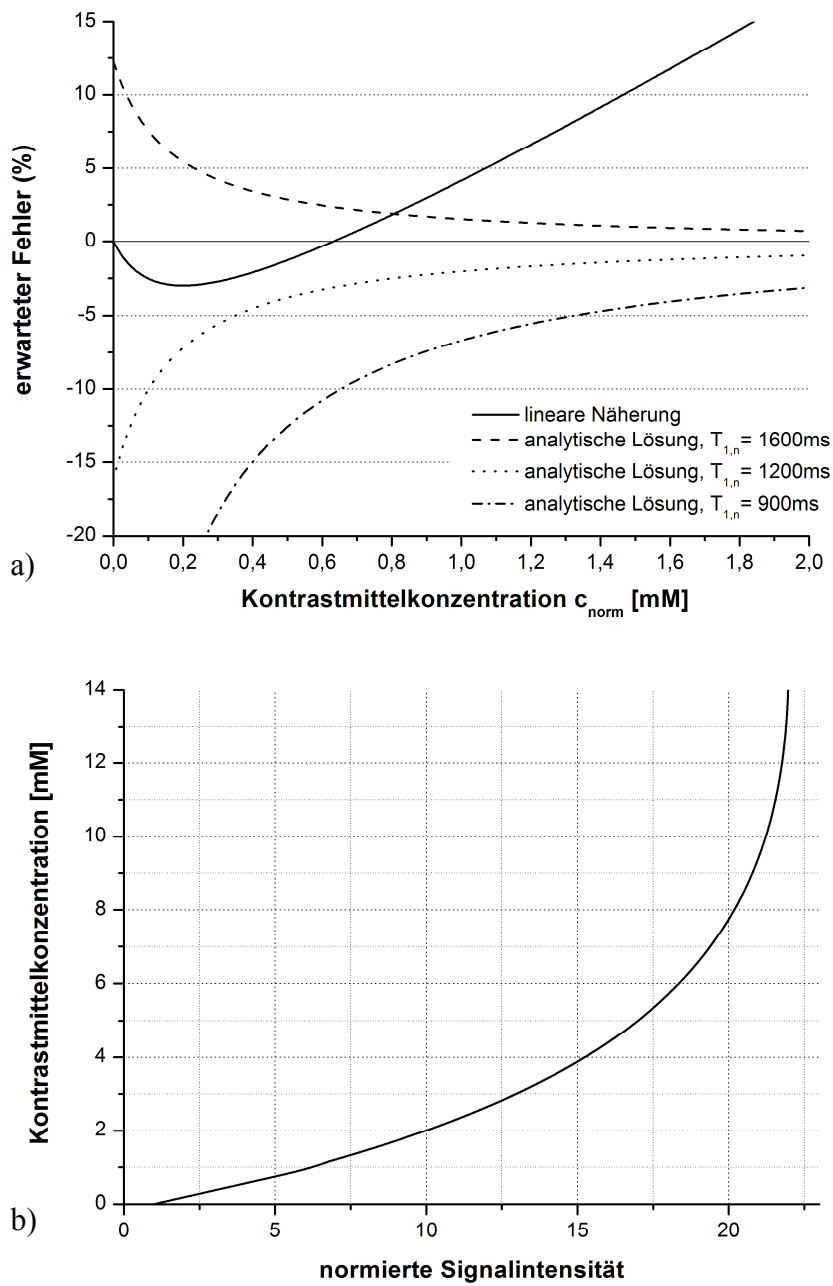


Abbildung 32: Darstellung a) des zu erwartenden Fehlers der verschiedenen Näherungen und b) der finalen Eichkurve für die verwendeten Sequenzparameter.

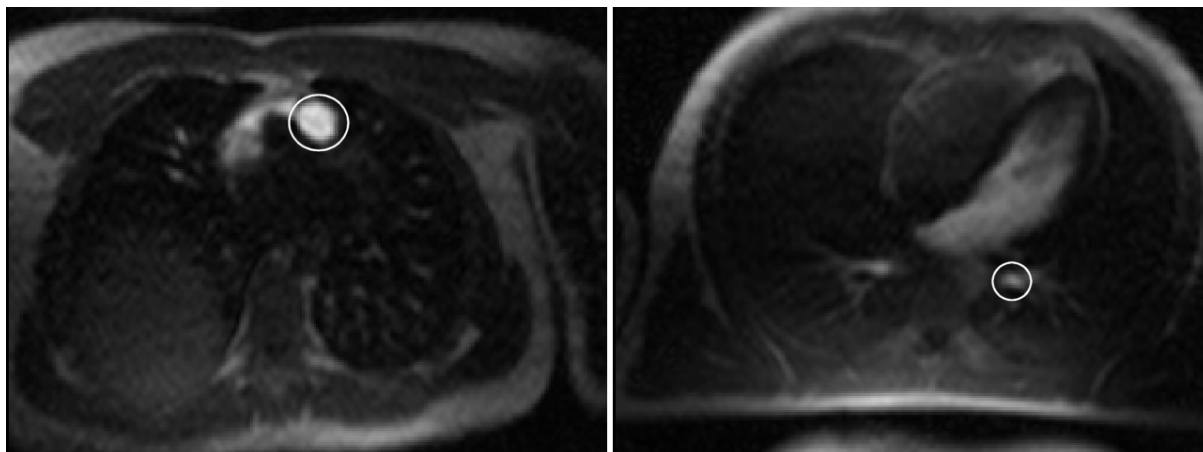


Abbildung 33: Exemplarische anatomische Schnittbilder eines Probanden: Zeitpunkt der maximalen Signalintensität innerhalb der Pulmonalarterie (Markierung linkes Bild) und Pulmonalvene (Markierung rechtes Bild).

Tabelle 3: SNR und Rausch-Werte aller Probanden in der Pulmonalarterie und Pulmonalvene.

	SNR in PA	SNR in PV	σ in PA	σ in PV	$M_{\text{Rausch}} / \text{Baseline}$ in PA [%]	$M_{\text{Rausch}} / \text{Baseline}$ in PV [%]
Proband #1	25	10	1,0	1,6	5	12
Proband #2	24	10	0,7	1,8	5	15
Proband #3	11	8	1,0	1,6	11	16
Mittelwert	20	9	0,9	1,7	7	14

Abbildung 34 zeigt einen typischen Verlauf der Signal-Zeit-Kurve, gemessen und korrigiert, in der Pulmonalarterie und den Pulmonalvenen. Die korrigierten Werte basieren auf der Eichkurve laut Abbildung 32 b) und zeigen an, wie der Kurvenverlauf aussähe, wenn die Kontrastmittelkonzentration zu jeder Zeit proportional zur Signalintensitätsänderung wäre. Die Differenz der entsprechenden originalen und korrigierten Kurven entspricht demnach der Unterschätzung der Konzentration durch Annahme eines linearen Zusammenhangs. Wie erwartet wurden kleine Signal- und damit auch kleine Konzentrationswerte nicht korrigiert, da dort ein linearer Zusammenhang zwischen SI und KM-Konzentration besteht. Ab einem normierten Signalintensitätswert von ca. 4 ist diese Näherung nicht mehr gegeben und die Korrektur hin zu größeren Signalwerten setzt ein. Die zugehörigen Flächenintegrale sind in Tabelle 4 gegenübergestellt.

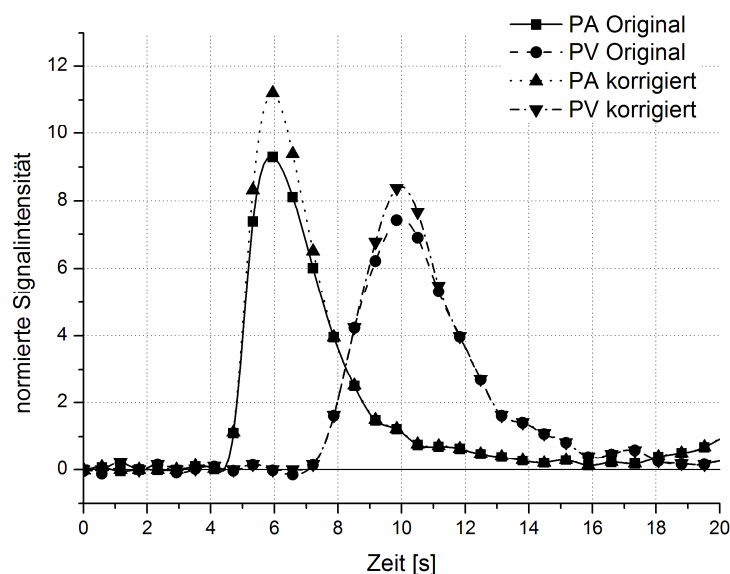


Abbildung 34: Darstellung der gemessenen und korrigierten Signal-Zeit-Kurven von Proband #1 in der Pulmonalarterie PA und Pulmonalvene PV.

Vor der Korrektur waren alle Flächen unterhalb der Konzentrations-Zeit-Kurve im Truncus Pulmonalis unterschätzt. Im Mittel wurde die Kontrastmittelmenge des ersten Durchgangs in der PA um 7% gegenüber der Kontrastmittelmenge in der PV unterbewertet. Nach der Korrektur ist diese Unterschätzung auf 1% geschrumpft.

Tabelle 4: Vergleichende Übersicht der Flächenintegrale unter den unkorrigierten und korrigierten Signalzeitkurven in PA und PV.

	original			korrigiert		
	Fläche PA	Fläche PV	Verhältnis	Fläche PA	Fläche PV	Verhältnis
Proband #1	28,6	30,1	0,95	31,6	31,8	0,99
Proband #2	36,4	38,8	0,94	41,4	41,4	1,00
Proband #3	34,9	38,7	0,90	40,5	41,9	0,97
Mittelwert			0,93			0,99

Diskussion

Da die Signal-Kurven in beiden betrachteten Gefäßen nach dem Maximum wieder Werte von nahezu Null erreichten (vgl. Abbildung 34), konnte die Trennung des ersten Kontrastmittel-Durchgangs und der folgenden Rezirkulation eindeutig durch die Integralgrenzen durchgeführt werden. Die Verwendung einer modellhaften Kurvenanpassung, um Fehler der Rezirkulation zu minimieren, ist hier somit nicht nötig.

Die Diskussion der Bestimmung der Eichkurve mit entsprechenden zu erwartenden Fehlern wird an dieser Stelle nicht geführt, da die Argumentationen und qualitativen Ergebnisse identisch zu Kapitel 4.2-4.6 sind. Hier soll auf die Probandenmessungen und deren Ergebnisse eingegangen werden. Zu den SNR-Werten (vgl. Tabelle 3) ist zu sagen, dass deren Bestimmung bei genauer Betrachtung statistisch ungenügend ist. Wie in Kapitel 3.3.3 beschrieben, wurde die Standardabweichung nur über acht Präkontrast-Werte bestimmt. Somit sind die angegebenen Signal-zu-Rausch-Verhältnisse vorsichtig zu bewerten. Die Unterschiede im SNR der PA von Proband #1 und #2 zu Proband #3 (und somit auch des Verhältnisses von M_{Rausch} zu Baseline) sind höchstwahrscheinlich durch die Spulenabdeckung zu erklären. Es variiert sowohl der Füllfaktor, als auch die Spulensensitivität.

Laut Tabelle 3 liegt das mittlere abgeschätzte Rauschen bei 7% des Präkontrast-Werts für die Pulmonalarterie und 14% für die Pulmonalvene. Gemäß Abbildung 30 entspricht das bei maximalen relativen Signalanstiegen < 10 für die PA und < 8 für die PV einem Fehler von ca. 6% bzw. 12% in den normierten Signalintensitäten. Da die Steigung der Eichkurve bei maximalen Signalintensitäten in beiden Fällen kleiner 1 ist, kann eine Obergrenze des Fehlers von 0,5 mM in der PA und 0,9 mM in der PV angenommen werden. Obwohl diese beiden Werte verhältnismäßig groß und unterschiedlich sind, stimmen die berechneten Gesamtmengen der Konzentration, wie im nächsten Abschnitt diskutiert, sehr gut überein. Das ist ein Indiz dafür, dass die tatsächlichen Abweichungen vom Idealwert durch Rauschen sehr viel kleiner sind, als die aufgrund mangelnder Statistik-Information groß gewählten Fehlerannahmen.

Auffällig ist, dass die Bestimmung der Flächeninhalte – und somit die Überprüfung des Massenerhalts – in allen Fällen eine korrekte Anpassung der Signalintensitäten mit der vorgestellten Methodik bestätigt. In allen Fällen wurde die Diskrepanz zwischen berechneter Kontrastmittelmenge in PA und PV verkleinert, im Schnitt auf eine Übereinstimmung von 99%. Vor der Korrektur war die Unterschätzung der Konzentration in der PA größer (die Fläche war kleiner), da hier ein schmaler Peak mit hoher Konzentration vorhanden ist –

folgerichtig wurde durch den Algorithmus bei dieser auch am meisten korrigiert. Während des Durchgangs durch die Lunge dispergiert der Kontrastmittelbolus, so dass in den PV eine kleinere maximale KM-Konzentration herrscht und somit dort eine kleinere Korrektur notwendig ist.

Auch nach der Korrektur stimmen die Flächen nicht komplett überein. Diese sehr geringe Diskrepanz von 0% bis 3% ist vermutlich durch die Abtastrate und die Breite des Bolus zu erklären. Da die Messpunktabstände aufgrund der EKG-Triggerung von der Herzfrequenz abhängig war, betrug die zeitliche Abtastrate ca. 1,4 Hz. Aufgrund der Bolusbreite musste die ansteigende Flanke somit durch drei Messpunkte abgebildet werden. Es ist zu erwarten, dass hierbei nicht das tatsächlich Maximum der Signal-Zeit-Kurve abgebildet werden konnte und durch die Verwendung einer modellunabhängigen Spline-Interpolation das wahre Maximum mit hoher Wahrscheinlichkeit abgeschnitten wurde. Aufgrund der Bolusdispersion ist eine Unterschätzung des Maximums in der PV sehr viel unwahrscheinlicher (vgl. auch Abbildung 34). Folglich ist eine Unterschätzung der Fläche von durchschnittlich 1% im Truncus pulmonalis nicht verwunderlich.

Bezüglich der Größe des pseudo-linearen Bereichs sei erwähnt, dass die hier applizierte Dosis Kontrastmittel im unteren Bereich der für Lungenquantifizierung üblichen Konzentrationen lag. Dennoch zeigen die vorgestellten Messungen schon bei Konzentrationen unter 0,025 mmol/kg Körpergewicht eine nicht vernachlässigbare Abweichungen vom linearen Zusammenhang zwischen SI und KM Konzentration.

Die Probandenmessung ergab in jedem Einzelfall, dass durch Anwendung der vorgestellten Methodik zur Korrektur des nicht-linearen Zusammenhangs zwischen relativem Signalanstieg und KM-Konzentration ein Massenerhalt *in vivo* bestätigt werden kann. Somit scheint die Verwendung der vorgeschlagenen Korrektur bei allen Messungen zur Absolutquantifizierung sinnvoll, um eine korrekte Berechnung der Kontrastmittelkonzentrationen aus den gemessenen Signal-Zeit-Kurven zu gewährleisten.

5 Validierung der Flussquantifizierung am Tiermodell

Klinische Machbarkeitsstudien zur Bestimmung der Lungenperfusion auf einer qualitativen Basis mit kontrastmittelverstärkter MRT sind bekannt [Hatabu 1996]. Weiterhin wurden Flusswerte zwischen Patienten und Probanden verglichen [Ohno 2004b] und semiquantitative Flussverhältnisse zur Bewertung von Lungenkrebs [Ohno 2004a] untersucht. Methodiken zur Absolutquantifizierung der Lungenperfusion wurden auf Basis der Hirnperfusion entwickelt [Hatabu 1999; Viallon 2001]. Bislang fehlt jedoch eine Validierung der Quantifizierung mit einem Perfusions-Standard wie der PET.

Gründe für das Fehlen einer Validationsstudie könnten in der hohen Abhängigkeit der Ergebnisse von verschiedenen Messparametern liegen, insbesondere an der in Kapitel 3.3.2 und 4 besprochenen Problematik der Kontrastmittelkonzentrationsbestimmung aus den Signalintensitäten. In Kapitel 4 wurde eine robuste Methode vorgestellt, die den tatsächlichen Abhängigkeiten Rechnung trägt, so dass an dieser Stelle ein Vergleich der mit MRT bestimmten Werte mit einem klinischen Goldstandard durchgeführt werden soll.

Die Bestimmung der Perfusion mittels PET unter dem Einsatz von ^{15}O markiertem Wasser ist standardisiert und als Modalität der Wahl für Perfusionsbestimmungen in Organen wie dem Herz etabliert [Schwitter 2001]. Die Bildgebung durch PET hat methodische Nachteile wie die schlechtere Ortsauflösung oder die Verwendung von ionisierender Strahlung, so dass die Validierung alternativer Methoden wie der MRT wünschenswert ist.

Das hier vorgestellte Teilziel der Arbeit war eine Validierung der Bestimmung der Lungenperfusion durch kontrastmittelverstärkte MRT mit H_2^{15}O PET unter Berücksichtigung des nichtlinearen Zusammenhangs zwischen Signalintensität und Kontrastmittelkonzentration.

5.1 Material & Methoden

5.1.1 Studiendesign

Neun gesunde Schweine (mittleres Gewicht $30,6 \pm 2,1$ kg, 3 männlich) wurden mit MRT und PET Bildgebung untersucht. Während der gesamten Messungen waren die Tiere anästhesiert

und künstlich beatmet. Die PET-Messungen erfolgten ca. drei Stunden nach den MR Messungen. Um eine versehentliche Umpositionierung während des Transports zwischen den beiden Modalitäten zu vermeiden, wurde eine MR- und PET-kompatible Wanne sowohl für die Messung als auch für den Transport der Tiere verwendet. Während der Messung konnte die Sauerstoffsättigung des Blutes mit Hilfe einer Tesla Oxysat Sonde (Masimo Europe Limited, Puchheim) am Ohr des Schweins überwacht werden. Weiterhin wurde die Herzfrequenz während oder direkt nach der Messung protokolliert. Die Tiere sind in Rückenlage untersucht worden, das entsprechende Kontrastmittel (Magnevist bzw. H_2^{15}O) wurde durch einen Katheter in die untere Hohlvene appliziert.

Eine Genehmigung der Studie durch die universitäre Tierschutzkommission lag vor.

5.1.2 Bestimmung der hämodynamischen Parameter mittels MRT

Die Berechnung der hämodynamischen Parameter erfolgte prinzipiell laut der Methodik in Kapitel 3; an dieser Stelle wird nur auf individuelle, für diese Studie verwendete Einstellungen eingegangen.

Alle MR Messungen wurden an einem 1,5 T Ganzkörper MR System Magnetom Symphony gemäß Kapitel 2.4.7 durchgeführt. Für die Signalaufnahme wurde eine Kombination von zwei 6-Element-Array-Spulen verwendet, die auf Vorder- und Rückenseite des Tieres fixiert waren. Die zur Bestimmung der Perfusion verwendete Pulssequenz war eine sättigungspräparierte 2D TurboFLASH (vgl. Kapitel 2.4.6 und 3.5). Die Rohdatenmatrix betrug 128×96 (k-Raum interpoliert auf 256×192), das FoV betrug $300 \times 225 \text{ mm}^2$, die resultierende Ebenen-Auflösung war $2,34 \times 2,34 \text{ mm}^2$. Die Schichtdicke war 8 mm.

Sämtliche Sequenzparameter wurden in Anlehnung an Kapitel 3.5 an die technischen Gegebenheiten des verwendeten MR-Systems angepasst.

Um den Verlauf des Kontrastmittelbolus ausreichend gut abzutasten [Pickup 2003], wurden schnelle Messungen durch die kürzeste, dem Gerät mögliche Sättigungszeit von $TI = 74 \text{ ms}$ und der Verwendung von paralleler Bildgebung (GRAPPA, Beschleunigungsfaktor 2, 24 Referenzzeilen, vgl. Kapitel 2.4.6) realisiert. Die Repetitionszeit $TR = 1,92 \text{ ms}$ resultierte in einer Messzeit pro Bild von 120 ms. Für alle Perfusionsmessungen war der Flipwinkel auf $\alpha = 18^\circ$ und die Bandbreite auf 850 Hz/Pixel festgesetzt. Mit den beschriebenen Einstellungen war die Echozeit 1,1 ms. Um herznahe Bewegungen zwischen den Aufnahmen zu vermeiden und Zeitpunkte gleicher Herzphasen abzubilden war die Sequenz EKG-getriggert.

Planung der Schichten und Berechnung der hämodynamischen Parameter ist gemäß Kapitel 3 nach Korrektur der Inputfunktion laut Kapitel 4 durchgeführt worden.

Die korrekte Positionierung der AIF Schicht wurde zusätzlich durch ein mögliches Ausschluss-Kriterium überprüft: die Riemann-Summe unter den Konzentrations-Zeit-Kurven in Pulmonalarterie und linker Herzkammer wurden auf Erhalt der Kontrastmittelmenge überprüft.

Zur Bestimmung der Signal-Zeit-Kurven im Lungenparenchym wurden zur besseren Vergleichbarkeit mit der späteren PET Messung transversale Schnittführungen geplant – je nach Dauer des RR-Intervalls blieben hierfür nach der Planung der AIF-Ebene 3 (4 Schweine) bzw. 4 (5 Schweine) Schichten. Die Kontrastmittelmenge war in allen Fällen kleiner als 0,025 mmol/kg Körpergewicht, die Injektion erfolgte mit einer Flussrate von 3 mL s⁻¹, gefolgt von 20 mL NaCl-Lösung mit gleicher Rate. Eine reproduzierbare Ausführung der Injektion wurde durch die Verwendung eines automatisierten Injektors garantiert. Der Start der Injektion erfolgte sieben Herzschläge nach Messbeginn, um eine ausreichende Statistik für die Bestimmung des Präkontrast-Werts zu erhalten. Der erste Durchfluss des Kontrastmittels wurde in end-expiratorischem Atemanhalt über eine Zeit von 40 Herzschlägen gemessen.

5.1.3 Bestimmung der hämodynamischen Parameter mittels PET

Die PET Bildgebung wurde mit einem Block Detektor Scanner (ECAT EXACT HR+, Siemens/CTI, Knoxville, TN, USA) [Brix 1997] durchgeführt. Jeder der vier Detektorringe besteht aus 72 Wismut-Germanat Detektorblöcken, welche wiederum in 8 x 8 Matrizen aufgeteilt sind. Somit ergibt sich eine Gesamtzahl von 32 Ringen mit 576 Detektoren (jeweils 4.29 x 4.05 x 30 mm³). Das System hat ein kraniokaudales FoV (Messfeldgröße in Kopf-Fuß-Richtung) von 15,3 cm und ermöglicht die simultane Akquisition von 63 transversalen Schichten, was einer Schichtdicke von 2,4 mm entspricht.

Vor der Administration des radioaktiven Kontrastmittels wurde ein 5-minütiger Transmissionsscan dreier rotierender ⁶⁸Ge Quellen mit einer Aktivität von jeweils 111MBq durchgeführt. Somit konnte die Photonenschwächung durch das Messobjekt in den späteren Messungen korrigiert werden (vgl. Kapitel 2.5.3).

Für die Messung der Lungenperfusion wurden 2-3 mL ¹⁵O markiertes Wasser mit einer initialen Aktivität von 205±35 MBq appliziert. Die folgende Messzeit von 3 Minuten setzte sich wie folgt zusammen: 20 x 3 s, 6 x 10 s und 4 x 15 s. Um eine komplette Abdeckung der Lunge zu garantieren, wurde diese Messreihe (Transmissionsscan und dynamischer Scan nach

Kontrastmitteladministration) nach 30 Minuten wiederholt, nachdem Wanne und Tier um ca. 10 cm in kaudale Richtung verschoben wurden. Aufgrund der Länge der Aufnahmezeit fand die Beatmung der Schweine auch während der Messung kontinuierlich statt.

Die Bilder wurden streu- und schwächungskorrigiert und unter Verwendung eines iterativen OSEM Algorithmus [Hudson and Larkin 1994; Doll 2004] rekonstruiert.

Die Berechnung der regionalen Blutflüsse erfolgte daraufhin mit Hilfe der dedizierten Software PMOD (Version 2.8, PMOD Technologies Ltd., Zürich, Schweiz) [Mikolajczyk 1998], welche verschiedene Perfusionsmodelle unterstützt [Treyer 2003; Vogel 2005]. Für die Quantifizierung der Lungenperfusion wurde das Model eines frei diffusiblen Tracers verwendet, das Rezirkulation und unterschiedliche Tracer Partitionen berücksichtigt [Alpert 1984]. Das Modell des Verteilungsvolumens bestand aus einem Gewebe und einem Plasma Kompartiment.

Die finalen Daten bestanden pro Tier aus 32 Perfusionsparameter-Karten mit Schichtdicken von 4,85 mm. Die Ebenen-Auflösung von $4,55 \times 4,55 \text{ mm}^2$ war durch eine 128×128 Matrix bei einem FoV von $583 \times 582 \text{ mm}^2$ realisiert.

5.1.4 Statistische Analyse

Eine Bestimmung des Lungenparenchyms erfolgte für jede Perfusionskarte und alle Datensets (MR und PET) durch die manuelle Markierung von ROIs. Besonderer Wert lag hierbei darauf, große Gefäße, die während des maximalen Signalanstiegs in den MR-Bildern sichtbar waren, auszuschließen.

Die statistische Analyse der Blutflusswerte beinhaltete

- i) den Mittelwert und die einfache Standardabweichung der gesamten, in einem Datensatz abgebildeten Lunge (globale Analyse)
- ii) den Mittelwert und die einfache Standardabweichung von Regionen-Werten einer einzelnen MR-Schicht verglichen mit zwei PET-Schichten (regionale Analyse).

Der Grund für den Vergleich einer MR-Schicht mit zwei PET-Schichten in Methode ii) liegt an der unterschiedlichen Schichtdicke: die MR-Schichten waren fast doppelt so dick wie die PET-Schichten. Eine Zuordnung der respektiven Schichten wurde anhand von anatomischen Landmarken (Lungengröße, Größe des Herzens in der beobachteten Schicht) durchgeführt. Die Größenbestimmung erfolgte mit ImageJ (Version 1.36b, W. Rasband, National Institutes of Health, Bethesda, USA). Insgesamt wurden 4 ROIs ausgewählt, um große Gefäße zu

vermeiden in einer dorsalen Region (zum Rücken hin gelegen) links und rechts und in einer ventralen Region (zur Körpervorderseite hin gelegen) links und rechts (vgl. Abbildung 35).

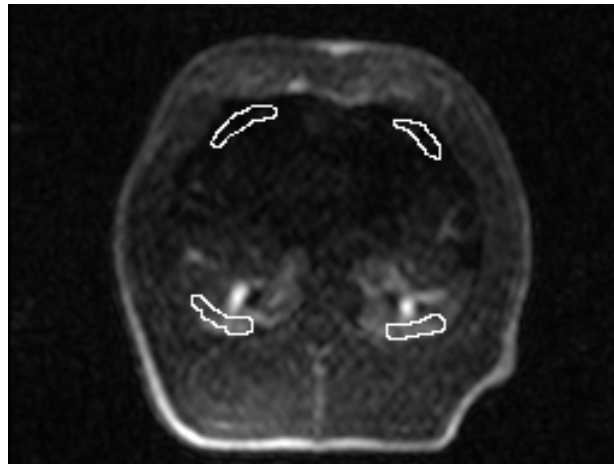


Abbildung 35: Positionierung der ROIs für regionenbasierte Analyse an einem exemplarischen Beispiel.

P-Werte $< 0,05$ wurden als signifikant bewertet. Die lineare Korrelation zwischen PET und MR Werten wurde durch den Pearson Korrelationskoeffizienten und lineare Regression bewertet. Die statistische Relevanz der Unterschiede zwischen Ergebnissen aus der originalen Inputfunktion AIF_{orig} und der korrigierten Inputfunktion AIF_{kor} wurde mit dem Vorzeichenrangtest laut Wilcoxon ermittelt. Alle statistischen Auswertungen wurden mit SigmaStat (Version 3.10, Systat Software Inc., Richmond, Kalifornien, USA) durchgeführt.

Da bei der Verwendung paralleler Bildgebung in Gebieten mit kleinen Signalen wie dem Lungenparenchym die Bestimmung von SNR Werte nicht verlässlich ist (vgl. Kapitel 3.3.3), wurde die Qualität der Signal-Zeit-Kurven über das Maximum der relativen Signalanstiege MRSA bewertet.

Die Bestimmung der Verlässlichkeit der AIF Korrektur bei dem gegebenen Rauschlevel erfolgte gemäß der Rayleigh-Näherung analog zu Kapitel 4.8:

$$M_{\text{Rausch}} = \sigma \sqrt{\frac{\pi}{2}}.$$

Das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis CNR wurde bestimmt als maximale Signalintensität geteilt durch die Standardabweichung σ des Präkontrast-Werts über acht Bilder.

5.2 Ergebnisse

Die Überprüfung des Sauerstoffpartialdrucks zeigte normale Werte für alle Tiere und alle Messungen. Variationen des Pulses zwischen den beiden Modalitäten sind in Abbildung 36 gezeigt. Die mittlere Differenz beträgt 13 ± 18 Schläge pro Minute, die Tendenz ist nicht signifikant ($P > 0,05$).

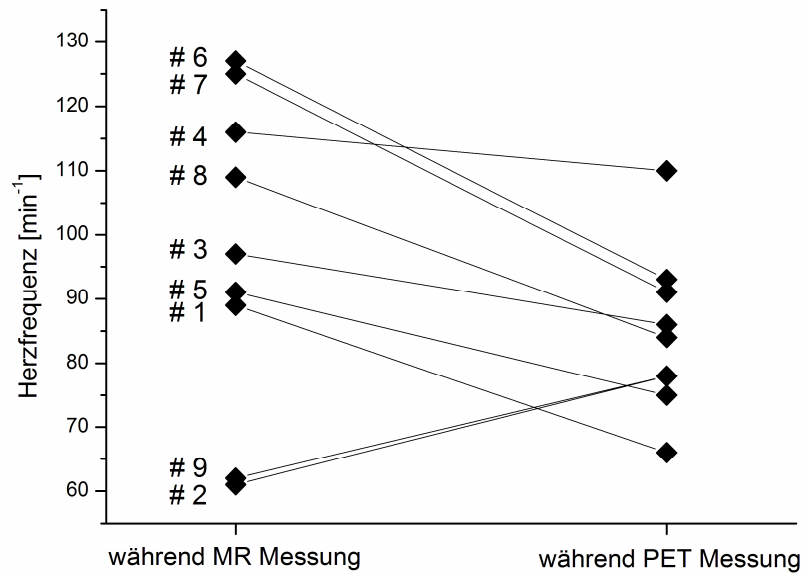


Abbildung 36: Herzfrequenzen aller Tiere während den Perfusionsmessungen.

5.2.1 Korrektur der arteriellen Inputfunktion

Die Simulation zum erwarteten Fehler und die resultierende Eichkurve sind in Abbildung 37 dargestellt. Die Normierungskonzentration wurde auf $0,8 \text{ mmol L}^{-1}$ festgesetzt. Der Übergangsbereich mit anteiligem Beitrag der reinen Lösungen gemäß Kapitel 4.4 liegt zwischen $0,8 \text{ mmol L}^{-1}$ und $1,15 \text{ mmol L}^{-1}$.

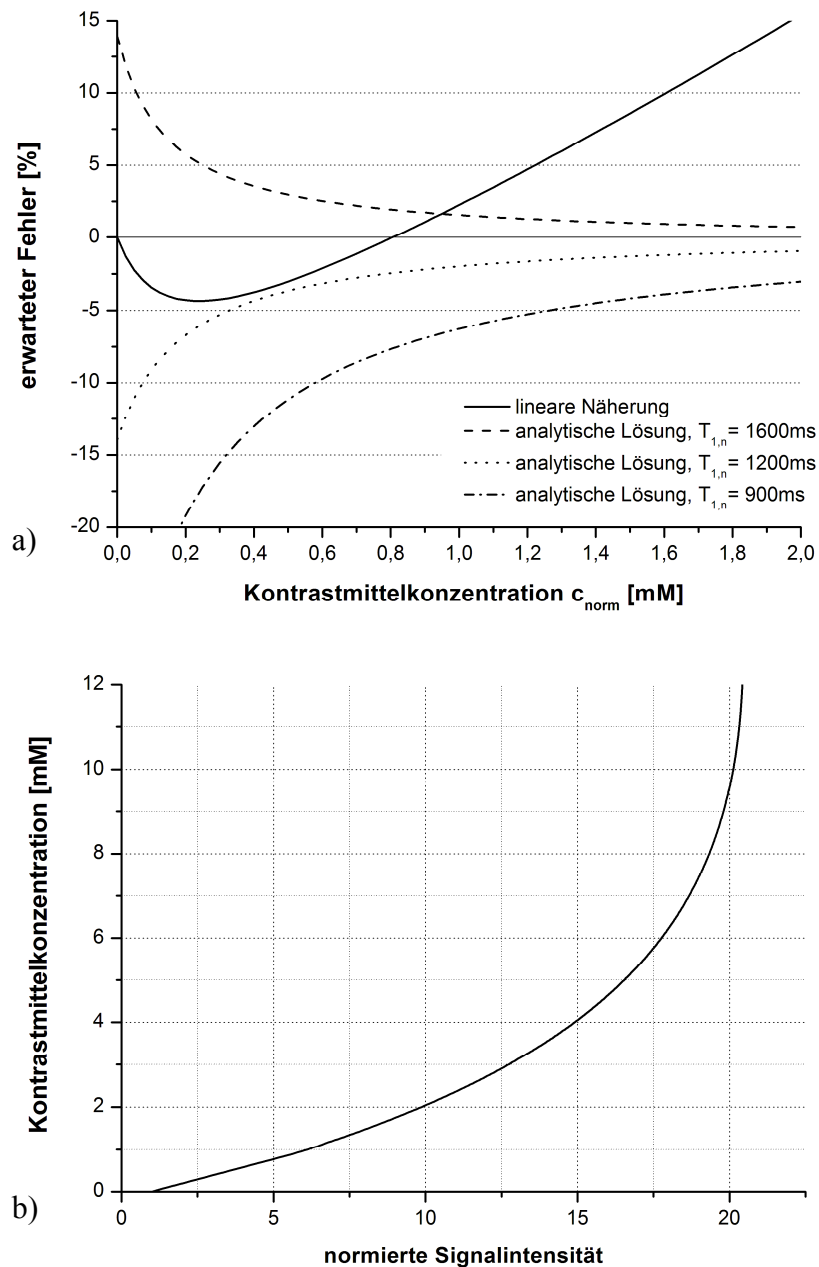


Abbildung 37: Kurvenverläufe a) zu dem erwarteten Fehler der verschiedenen Näherungen und b) der finalen Eichkurve für die verwendeten Sequenzparameter.

CNR der unkorrigierten AIF und MRSA sind in Tabelle 5 angegeben. Somit übersteigen die Spitzenkonzentrationen den pseudo-linearen Bereich und alle AIF wurden gemäß Abbildung 37 b) korrigiert. Ein Beispiel für die Korrektur der Inputfunktionen ist in Abbildung 38 gezeigt. Wie erwartet bleiben kleine Konzentrationen unverändert, da sie im pseudo-linearen Bereich liegen. Konzentrationen über einer normierten Signalintensität von ca. 7 werden zunehmend nach oben angepasst.

Kapitel 5 Validierung der Flussquantifizierung am Tiermodell

Tabelle 5: AIF Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis CNR und Maximum des relativen Signalanstiegs MRSA, Präkontrast Standardabweichung und resultierender mittlerer Rauschwert für alle Tiere.

	CNR	MRSA	Standard- abweichung	M_{Rausch}	$\frac{M_{\text{Rausch}}}{\text{Präkontrast}} [\%]$
Tier #1	158,6	14,6	1,7	2,1	12
Tier #2	131,9	13,9	1,9	2,4	13
Tier #3	88,6	18,3	3,0	3,8	26
Tier #4	170,6	17,5	1,4	1,7	13
Tier #5	76,4	12,0	2,1	2,6	20
Tier #6	150,5	15,0	1,7	2,1	12
Tier #7	236,3	17,7	1,0	1,2	9
Tier #8	187,5	14,6	1,2	1,5	10
Tier #9	78,2	14,3	3,1	4,0	23
Mittelwert (alle Tiere)	142,1	15,3	1,9	2,4	15

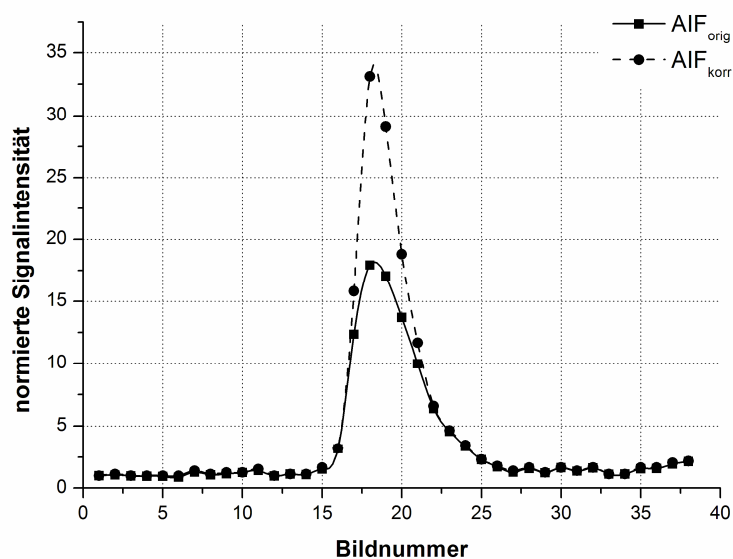


Abbildung 38: Exemplarische Darstellung der gemessenen und korrigierten Signal-Zeit-Kurven in der Pulmonalarterie am Beispiel Tier #8.

5.2.2 Globale Analyse

Tabelle 6 fasst die Ergebnisse für die pulmonalen Flüsse mit und ohne AIF Korrektur ($PBF_{MR,korr}$ and $PBF_{MR,orig}$) und mit PET-Bildgebung (PBF_{PET}) zusammen. Betrachtet man nur diese globalen Werte, scheinen die PBF Werte mit MRT unterschätzt zu werden. Diese Unterschätzung nimmt sogar noch zu, wenn man die AIF Korrektur betrachtet.

Tabelle 6: Mittelwerte und Standardabweichung der Blutflüsse. Für die globale Auswertung wurden alle Schichten der PET Messung und der MR Messung mit originaler und korrigierter AIF berücksichtigt.

	PBF_{PET} [mL/min/100mL Gewebe]	$PBF_{MR,orig}$ [mL/min/100mL Gewebe]	$PBF_{MR,korr}$ [mL/min/100mL Gewebe]
Tier #1	42 ± 14	36 ± 36	30 ± 27
Tier #2	87 ± 22	63 ± 55	49 ± 43
Tier #3	46 ± 13	46 ± 38	28 ± 22
Tier #4	64 ± 18	53 ± 47	36 ± 31
Tier #5	71 ± 17	92 ± 79	78 ± 67
Tier #6	74 ± 20	62 ± 52	47 ± 38
Tier #7	70 ± 10	52 ± 42	34 ± 26
Tier #8	65 ± 19	51 ± 44	40 ± 33
Tier #9	67 ± 19	44 ± 37	36 ± 30
Mittelwert (alle Tiere)	65 ± 13	55 ± 15	42 ± 14

Ein intraindividueller Vergleich ist in Abbildung 39 gezeigt. Unter Berücksichtigung aller Tiere kann keine signifikante Korrelation zwischen PET und MRT gefunden werden ($P > 0,05$). Schließt man dagegen die Daten von Schwein #5 aus, wie im nächsten Abschnitt diskutiert wird, zeigt ein Pearson Koeffizient von 0,87 für MR_{orig} und 0,89 für MR_{korr} (beide signifikant: $P < 0,005$) eine gute lineare Korrelation. Die resultierenden linearen Regressionen sind gegeben durch $PBF_{MR,orig} = 0,53(\pm 0,12) * PBF_{PET} + 16,6(\pm 8,0)$ und $PBF_{MR,korr} = 0,34(\pm 0,11) * PBF_{PET} + 7,4(\pm 7,3)$.

Wie erwartet zeigte das durchschnittliche Verhältnis der Riemann-Summen unter den

Konzentrations-Zeit-Kurven in der Pulmonalarterie und der linken Herzkammer den Mengenerhalt des Kontrastmittels: der Mittelwert war $1,01 \pm 0,12$. Nur ein Tier (Schwein #5, Verhältnis von 0,79) zeigte einen Wert deutlich kleiner als die einfache Standardumgebung des Mittelwerts. Dies lässt darauf schließen, dass die Positionierung der AIF-Schicht, wie später diskutiert, nicht optimal war.

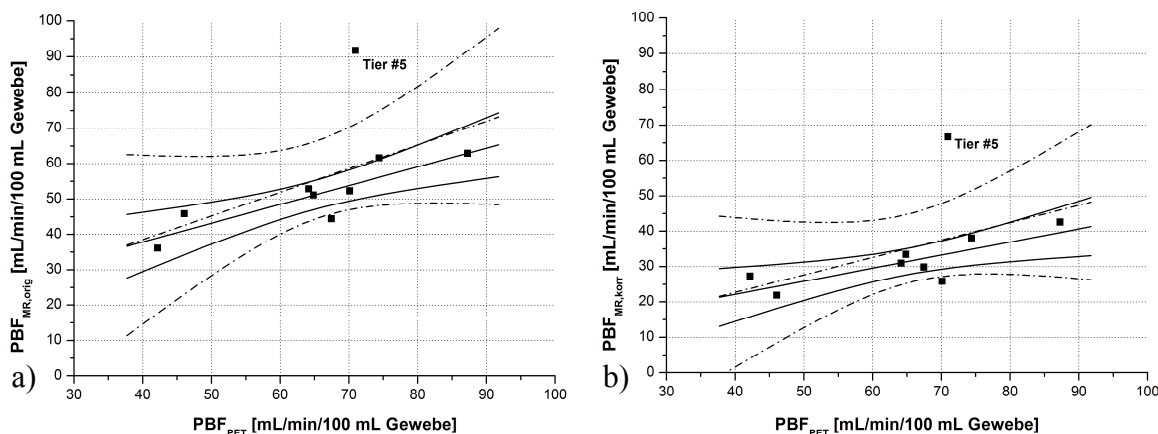


Abbildung 39: Intraindividuelle Vergleich der über alle Schichten gemittelten Flusswerte a) PET und MR mit originaler AIF, b) PET und MR mit korrigierter AIF.

5.2.3 Regionale Analyse

Exemplarische Flusskarten sind in Abbildung 40 dargestellt. Die Zusammenfassung der berechneten Werte für PBF in dorsalen und ventralen Regionen ist in Abbildung 41 zu sehen. Dorsale Werte zeigen unterschiedliche Grade von Überschätzungen mit der MR Methode. Während $PBF_{MR,orig}$ durchweg sehr viel größer als PBF_{PET} ist, stimmt $PBF_{MR,korr}$ sehr viel besser mit den erwarteten Werten überein. Eine Ausnahme bildet wieder Schwein #5, bei dem alle MR Werte weit überschätzt sind.

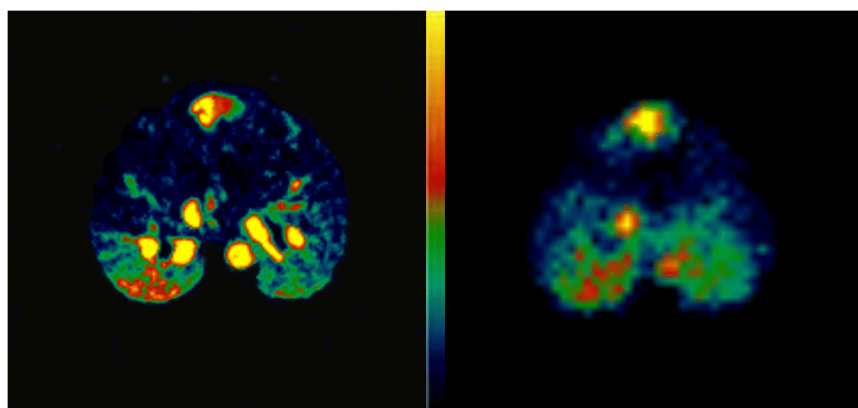


Abbildung 40: Exemplarische Flusskarten vergleichbarer Schichten laut Bildgebung mit MR (links) und PET (rechts).

Abbildung 42 stellt die Ergebnisse eines regionenbasierten Vergleichs zwischen den Modalitäten für alle Tiere außer Schwein #5 dar. Während die ventralen PBF Werte nicht korrelieren ($P > 0,05$), sind die dorsalen Werte hochsignifikant für beide MR Methoden ($P < 0,001$). Lineare Anpassungen der dorsalen Werte ergeben $PBF_{MR,orig} = 1,01(\pm 0,27) * PBF_{PET} + 52,9(\pm 16,6)$, $PBF_{MR,korr} = 0,79(\pm 0,20) * PBF_{PET} + 33,6(\pm 12,1)$.

Durch Korrektur der AIF wird die Übereinstimmung zwischen PET und MR besser und der Bereich der berechneten Flusswerte nimmt für dorsale Regionen ab (vgl. Abbildung 43).

In allen Fällen waren die Änderungen in PBF aufgrund der AIF Korrektur signifikant ($P < 0,005$ für globale Analyse, $P \leq 0,001$ für regionale Analyse).

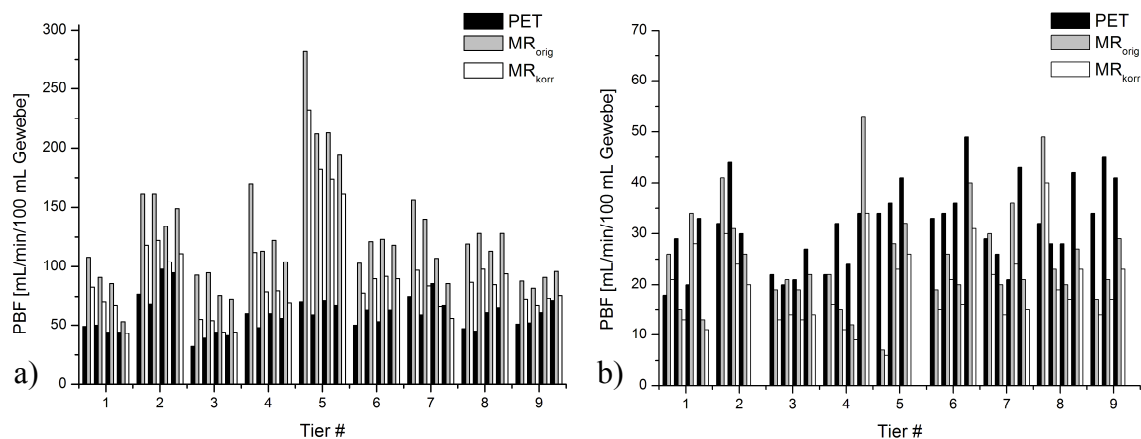


Abbildung 41: Mittelwerte der Blutflüsse in a) dorsalen Regionen und b) ventralen Regionen (beachte unterschiedlichen Ordinatoreinteilung).

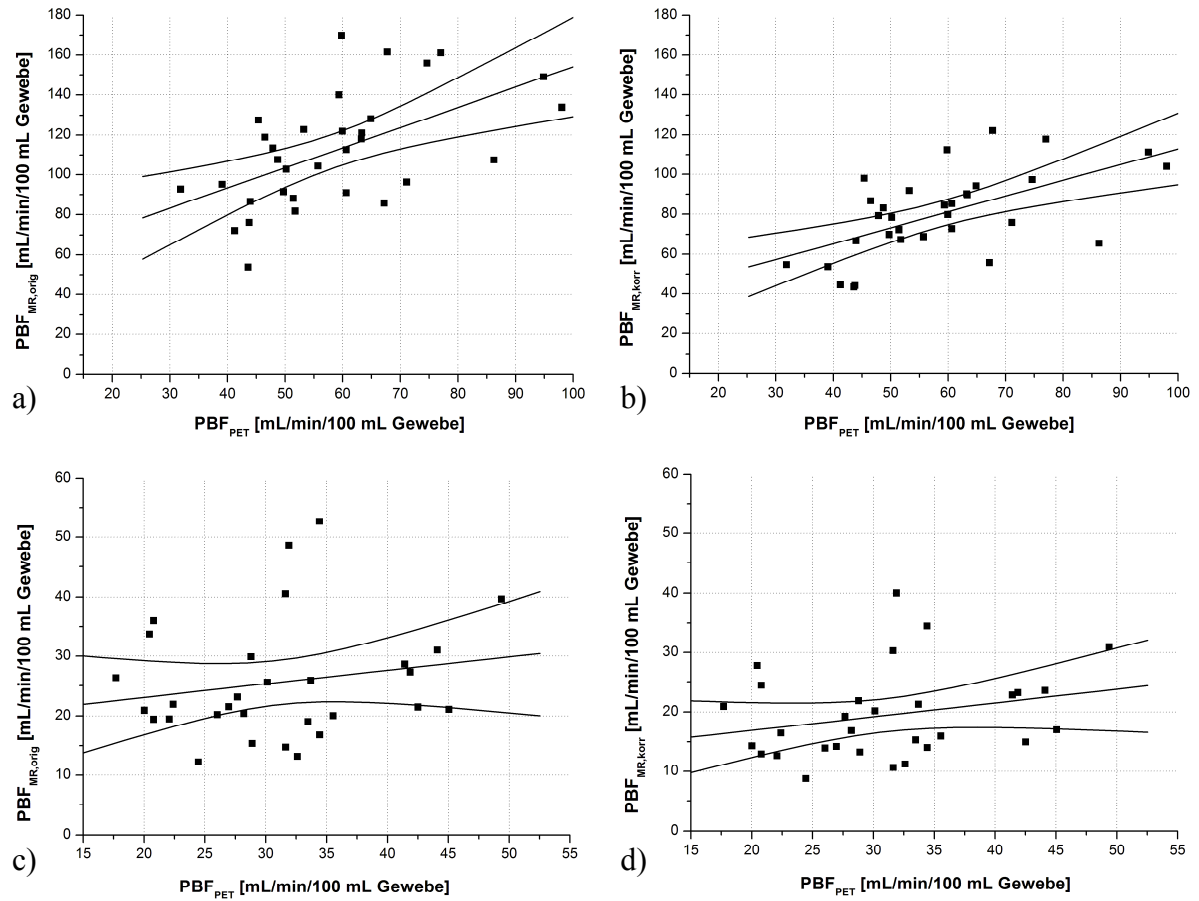


Abbildung 42: Korrelation der regionenbasierten Flusswerte. Gezeigt sind a) dorsale ROIs und originale AIF, b) dorsale ROIs und korrigierte AIF, c) ventrale ROIs und originale AIF und d) ventrale ROIs und korrigierte AIF.

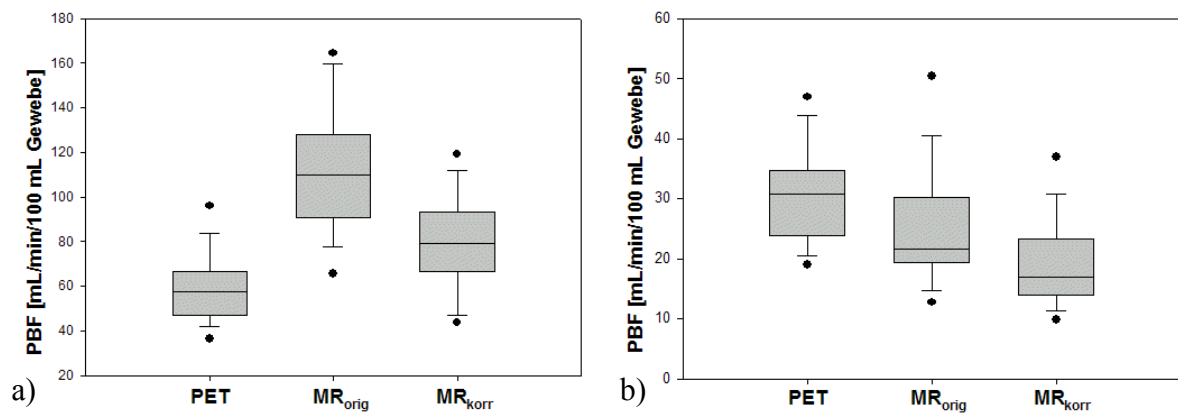


Abbildung 43: Median und Perzentilen der PBF Werte für a) dorsale und b) ventrale Regionen, gegenübergestellt für PET, MR mit originaler AIF und MR mit korrigierter AIF.

5.3 Diskussion

Eine verlässliche Inputfunktion und somit eine gut positionierte AIF Schicht ist Voraussetzung für authentische Flusswerte. Ein Hinweis auf einen möglichen systematischen Fehler ist das Verhältnis der Riemann-Summen unter den Konzentrations-Zeit-Kurven in der Pulmonalarterie und der linken Herzkammer. In einem geschlossenen System mit Massenerhalt wird ein Wert nahe 1 erwartet. Idealerweise wäre ein Vergleich zur Pulmonalvene gemäß Kapitel 4.8 angestrebt, dies hätte aber eine zusätzliche Messschicht bedeutet, die als transversale Perfusionsschicht verloren gewesen wäre. Der Vergleich des fließenden Bolus in der PA mit der linken Herzkammer ist aufgrund des Teilauswurfs von ca. 55%-75% pro Herzschlag [Bruners 2007] und Verwirbelungen im Herzen nicht ideal, sollte aber bei allen Tieren ähnlich sein (gleiche systematische Fehler). Es fällt auf, dass das Verhältnis von Schwein #5 sehr viel kleiner als der Durchschnitt ist. Somit wird eine sehr viel größere Menge Kontrastmittel im linken Herzen (nach der Lunge) als in der Pulmonalarterie (vor der Lunge) gemessen. Somit scheint ein falsches Positionieren der AIF-Schicht mit resultierender Unterschätzung der AIF (und Überschätzung der PBF) sehr wahrscheinlich. Tatsächlich sind die Flusswerte von Schwein #5 unverhältnismäßig stark überschätzt (vgl. Abbildung 39 und Abbildung 41 a). Da dieser Fehler in der Nachbearbeitung nicht korrigiert werden kann, wurde Schwein #5 von der regionenbasierten Analyse ausgeschlossen.

Die regionenbasierte Analyse lässt viele detaillierte Folgerungen zu (vgl. Abbildung 41 und Abbildung 42). Die rückenseitigen MR PBF Werte scheinen überschätzt, während die bauchseitigen Werte unterschätzt sind. Der Grund hierfür könnte im Signalzuwachs während der Kontrastmittelanflutung liegen. Über 100 Voxel gemittelt liegen die MRSA in ventralen Regionen in der Größenordnung von 1,5 im Gegensatz zu Werten größer 5 in dorsalen Regionen. Da die Berechnung der Blutflüsse auf Voxelbasis durchgeführt wurde, sind sogar noch kleinere Anstiege für die individuellen Entfaltungsrechnungen zu erwarten. Diese konnten mit dem Algorithmus offensichtlich nicht erkannt werden: bis zu 5% der kompletten ventralen Regionengröße zeigen berechnete PBF Werte von nahe Null. Diese Vermutung wird durch die mangelnde Korrelation in ventralen Regionen unterstützt, während dorsale Regionen stark korrelieren. Als Konsequenz scheinen nur dorsale Regionen der MR Messung ein ausreichendes SNR für verlässliche Ergebnisse aufzuweisen.

Mögliche Gründe für die beobachteten kleinen MRSA sind eine Kombination von schwerkraftabhängiger Perfusion [Stock 1999; Fink 2004], niedriger Kontrastmitteldosis und suboptimaler Spulenpositionierung. Die Verwendung von größeren Mengen Kontrastmittel

zum Erreichen größerer MRSA in allen Regionen ist aufgrund der großen T_2^* Relaxivität problematisch. In diesem Fall könnte bei nicht angepassten Sequenzparametern eine Signalabnahme und folglich eine nicht eindeutige Zuordnung von Spitzenwerten der Boluskonzentration resultieren. Optimierbar ist die Spulengeometrie: die 6-Kanal-Spulen sind für den menschlichen Körper entwickelt, wodurch der eher keilförmige Thorax der Schweine nicht überall körpernah mit Spulen abgedeckt war. Die Folge ist eine schlechtere Bildqualität mit höherem Rauschen und somit niedrigerem MRSA. Institutsinterne Messungen an Probanden mit ähnlichen Sequenzeinstellungen, die in [Mbialeu 2008] veröffentlicht werden, zeigten in der Tat sehr viel höhere ventrale Signalanstiege bei identischen Kontrastmitteldosen.

Vergleiche der linearen Anpassungen zeigen eine kleinere konstante Verschiebung gegenüber den PET Werten für die korrigierten Daten $PBF_{MR,korr}$ (33,6) als für die unkorrigierten Daten $PBF_{MR,orig}$ (52,9). Weiterhin ist die Steigung bei den Flusswerten mit korrigierter AIF kleiner 1, was (bis zu Flüssen von 160 mL/min/100mL Gewebe) zu einer wünschenswerten Abnahme der Differenz zwischen PET und MR führt. Eine Minimierung der Differenz ergibt sich somit bei laut [Schuster 1995] typischen Flusswerten lungengesunder Probanden von 141 ± 22 mL/min/100mL Gewebe. Im Gegensatz dazu ist die Überschätzung von $PBF_{MR,orig}$ im beobachteten Bereich konstant (Steigung von 1,0).

Obwohl die Differenz zu PBF_{PET} durch die Korrektur der nichtlinearen Signal-Abhängigkeit abnimmt, konnte keine ideale Übereinstimmung gefunden werden (vgl. Abbildung 43). Mögliche Limitationen der vorgestellten Korrekturmethode für diese Studie, sowie die Frage der allgemeinen Vergleichbarkeit der beiden Modalitäten, werden in den nächsten Abschnitten diskutiert.

5.3.1 Annahmen und Einschränkungen bezüglich der AIF-Korrektur

Beim Vergleich von PBF_{PET} und $PBF_{MR,korr}$ stellt sich die Frage nach einem potentiell schlecht gewählten $T_{l,n}$ oder einem zu Unrecht vernachlässigten Rauschfehler. In Kapitel 4.4 wurde $T_{l,n}$ zwar zur theoretischen Fehlerminimierung zu 1400 ms festgelegt und es konnte gezeigt werden, dass das Blut von Schweinen und Menschen vergleichbare MR Eigenschaften besitzt [Benga 1995], an dieser Stelle soll aber diskutiert werden, ob andere Werte von $T_{l,n}$ eine bessere Übereinstimmung der Modalitäten nach sich ziehen würde. Eine Untersuchung von Gleichung 45 ergibt, dass kleinere $T_{l,n}$ zu einem größeren Korrektur-Faktor in der AIF führen würde. Folglich würden alle Flüsse um einen in erster Näherung konstanten Quotienten nach unten angepasst werden. Hieraus folgen ein kleinerer y-Achsenabschnitt und

eine kleinere Steigung der linearen Anpassung, die eine andere aber nicht notwendigerweise bessere Übereinstimmung darstellen. Die beobachtete Abweichung ist somit nicht Konsequenz einer fehlerhaften Annahme von $T_{l,n}$, sondern muss im Kontext der allgemeinen Vergleichbarkeit diskutiert werden. Der pragmatische Ansatz der Fehlerminimierung zur Wahl der nativen longitudinalen Relaxationszeit scheint also nach wie vor gerechtfertigt.

Die gleiche Konsequenz für die lineare Näherung (kleinere Steigung und kleinerer y-Achsenabschnitt) würde aus dem Abzug eines Rauschmittels folgen. Eine Rauschabschätzung und somit auch der Einfluss auf die Korrekturmethode in diesem Fall, kann laut Kapitel 4.6 nur grob abgeschätzt werden: die Verwendung der parallelen Bildgebung GRAPPA macht typische Rauschberechnungen unzuverlässig. Eine Abschätzung des mittleren Rauschwerts im ungünstigsten Fall ergab Werte zwischen 9% und 26% des AIF Präkontrast-Werts (vgl. Tabelle 5). Auffällig ist, dass zwar die maximal zu erwartenden Fehler durch den Rauschanteil am gemessenen Signal sehr unterschiedlich sind, die Ergebnisse der Flusswerte dies aber nicht widerspiegeln. Würde man alle Tiere mit einem Fehler $> 15\%$ aus der Auswertung ausschließen, ergäbe sich dennoch eine nahezu identische Ausgleichsgerade – es existiert somit kein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen von Versuchstieren mit kleinem oder größerem abgeschätzten Fehler. Wie schon in Kapitel 4.8 liegt auch hier ein Indiz für zu großzügig abgeschätzte Fehler vor. Folglich wurde der Fehler durch den Rausch-Offset vernachlässigt.

5.3.2 Einschränkungen in der Vergleichbarkeit der PET und MR Ergebnisse

Ein wichtiger Punkt für die Vergleichbarkeit der PBF Werte von PET und MR Bildgebung ist der in der Regel unbekannt Anteil von Gewebe in einer Volumeneinheit. Während variable Tracer Partitionskoeffizienten vom PET Modell direkt berücksichtigt werden [Alpert 1984], fehlt dem Ein-Kompartiment MR-Modell diese Eigenschaft. Wie in Kapitel 3.3.2 erläutert wurde, geht dieser als direkter Faktor in die MR-Auswertung ein. Da der Wert in dieser Studie nicht direkt gemessen werden konnte, wurde er abgeschätzt und für alle Berechnungen als konstant angenommen. Um verlässliche Ergebnisse für unterschiedlich dichte Regionen der Lunge zu erhalten, wäre eine Möglichkeit zur parallelen Dichtebestimmung während der Perfusionsmessung wünschenswert.

Während MR Bildgebung in expiratorischem Atemanhalt durchgeführt wurde, wurden die PET Bilder aufgrund der Aufnahmezeit während stetiger Beatmung akquiriert. Somit ist die PET Messung zum einen einer örtlichen, zum anderen einer zeitlichen Mittelung möglicher Blutflussschwankungen während drei Minuten unterworfen. Untersuchungen zur

Abhängigkeit des Blutflusses von der Atemanhaltephase haben gezeigt, dass im Truncus pulmonalis der mittlere Flusswert ca. 8% kleiner als der Wert in Expiration ist [Fink 2005]. Eine entsprechende Anpassung des PBF-Werts würde unter Berücksichtigung der Atemanhaltephase in einer Verringerung der Steigung und des y -Achsenabschnitts der linearen Anpassung um den gleichen Prozentsatz resultieren. Da die zitierte Studie an Menschen durchgeführt wurde, ist die Validität dieses Werts für die vorliegende Arbeit begrenzt.

Eine weitere Quelle der Unterschiede der globalen Flusswerte ist in der unterschiedlichen Lungenabdeckung der beiden Methoden zu suchen. Während PET Aufnahmen aus 63 Schichten von 2,5 mm Dicke bestanden, konnte das MR nur 3-4 Schichten von 8 mm liefern. Allen Messungen lag eine homogene Abdeckung der Lunge zugrunde. Nichtsdestotrotz könnten die Differenzen in den gemittelten, globalen Flusswerten aus physiologischen Unterschieden in den vom MRT nicht abgebildeten Bereichen liegen.

Diese Problematik wurde bei der regionenbasierten Analyse umgangen. Dennoch liegt hier eine mögliche Fehlerursache in der Wahl der ROIs. Große, gut sichtbare Gefäße konnten beim Bestimmen der ROIs in den MR-Bildern ausgelassen werden. Es ist aber zu erwarten, dass zumindest Gefäße mit Größenordnungen kleiner der Ortsauflösung (wie Arteriolen und Venolen) in den Regionen vorhanden waren und die Ergebnisse verfälschen. Weiterhin ist die Registrierung der beiden Modalitäten aufgrund der unterschiedlichen Kontrastmechanismen und Bildauflösung nicht trivial (vgl. Abbildung 40). Der Ansatz zur Registrierung lag in der vorgestellten Arbeit im Ausmessen unterschiedlicher Ausdehnungen mit klar erkennbaren Grenzen wie der Lungen- oder Herzgröße. Eine kombinierte Lösung in Form eines PET-MRS und somit ein gemeinsames Bezugssystem wäre von Vorteil gewesen.

Um eine versehentliche Repositionierung der Schweine während des Transports vom MR zum PET System zu minimieren, wurden Transport und Messung in der selben Wanne ausgeführt. Somit mussten die Tiere nicht umgelagert werden, eine komplette Fixierung konnte aber nicht erreicht werden. Folglich sind leichte, nicht-offensichtliche Verkippungen der Schichten bzw. suboptimale transversale Orientierungen möglich.

5.3.3 Limitationen der Modelle

Allgemeine Limitationen zu den verwendeten Modellen sind in Kapitel 2.5 und Kapitel 3.3 nachzulesen. Zusätzlich zu den dort genannten Punkten ist speziell bei der Kombination von Lungenbildgebung und PET auf eine Ungenauigkeit in der Angabe der Ortsauflösung

hinzuweisen. Zwischen den Orten der Entstehung und der Detektion des Positrons muss dieses, wie in Kapitel 2.5.2 beschrieben, abgebremst werden. Bei angegebenen Ortsauflösungen werden typischerweise mittlere freie Weglängen in Wasser angenommen. In Luft hingegen ist die typische Weglänge von Positronen aus ^{15}O -Zerfall ca. viermal so lang (Lungendichte $\approx 0,25 \text{ g cm}^{-3}$), so dass die tatsächliche Ortsauflösung in der Lunge zwischen dem angegebenen und dem Vierfachen des angegebenen Werts liegt. Dies würde im ungünstigsten Fall eine Verschmierung des Signals über einen größeren Bereich als der tatsächlichen Lunge nach sich ziehen. Da sämtliche Größenmessungen zur Registrierung aber in relativen Werten durchgeführt wurden (z.B. 30% der Linienlänge vom linken bis rechten Lungenrand sind vom Herz überdeckt), sollte dieser Fehler minimiert sein.

Es sollte bedacht werden, dass individuelle, ungenügende Näherungen der beiden Methodiken einen quantitativ schwer abschätzbaren Einfluss auf die Vergleichbarkeit der Ergebnisse haben können. So werden unter anderem physikalische Eigenschaften des Kontrastmoleküls, wie Viskosität oder Oberflächenspannung, vernachlässigt. Diese Charakteristika unterscheiden sich für das radioaktive Wasser als PET Tracer und den Gd-Chelatkomplex. Dennoch wird unter anderem aufgrund der geringen Kontrastmittelkonzentration und der guten Durchmischung mit dem Blut davon ausgegangen, dass die Fließeigenschaften des MR Kontrastmittels vorrangig durch das Blut bestimmt werden. Die offensichtlich sehr guten Korrelationen zwischen den Modalitäten sprechen dafür, dass diese Einflüsse wenn nicht vernachlässigbar, so dennoch in einem überschaubaren Bereich liegen.

Abschließend ist festzuhalten, dass Blutflüsse, die mit der vorgestellten, kontrastmittelverstärkten MR Messung bestimmt wurden, mit PET validiert werden konnten. Es hat sich bei *in vivo* Messungen gezeigt, dass Abweichungen vom pseudo-linearen Bereich der Signalabhängigkeit schon bei Dosen in der Größenordnung von $0,025 \text{ mmol/kg}$ Körpergewicht für die Perfusionsbestimmung nicht vernachlässigbar sind. Mit der vorgestellten Korrekturmethode konnten die Unterschiede der beiden Modalitäten minimiert und hochsignifikante Korrelationen gefunden werden.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Die zuverlässige Berechnung der Perfusion ist für einen Rückschluss auf den Gesundheitszustand der Lunge von großer Bedeutung. Durch eine regionale Beurteilung der Mikrozirkulation ist es möglich, differenzierte Aussagen über die Funktionalität auf der Basis lokaler Durchblutungsunterschiede zu treffen. Während die semiquantitative Analyse nur eine Angabe der relativen Durchblutungsverteilungen innerhalb der Lunge zulässt, ermöglicht eine Quantifizierung des Flusses weiterhin einen interindividuellen Vergleich der Ergebnisse.

In dieser Arbeit wurde die quantitative Perfusionsmessung der Lunge systematisch weiterentwickelt und optimiert. Weiterhin wurde sie in Form einer tierexperimentellen Vergleichsstudie mit der PET validiert.

Optimierung der Sequenzparameter

In der Optimierung der Messsequenz wurden Abhängigkeiten der Messzeit und Signalintensität von verschiedenen Versuchsparametern untersucht. Innerhalb der gerätespezifischen Grenzen konnten ideale Werte für die folgenden Perfusionsmessungen gefunden werden. Diese garantieren schnelle Messungen bei einer ausreichenden Bildqualität und damit verknüpft eine gute Lungenabdeckung der Aufnahmen.

Die in dieser Arbeit verwendeten Werte sind explizit für Geräte der Magnetom Sonata Klasse bestimmt. Die Untersuchungen zeigten jedoch bei der verwendeten Messsequenz eine monotone Abhängigkeit der Signal- und Messzeitänderungen von allen untersuchten Parametern. So lassen sich auch für zukünftige Studien an anderen Magnetresonanztomographen ohne zusätzliche Messungen Empfehlungen ableiten.

Verallgemeinerte Konzentrationsbestimmung

In der vorliegenden Arbeit wird eine Methode zur Bestimmung der lokalen Kontrastmittelkonzentration in Abhängigkeit von der Signalintensität vorgeschlagen. Diese basiert auf der analytischen Berechnung der theoretisch erwarteten Intensität bei typischen physiologischen Werten. Es konnte in Simulationen gezeigt werden, dass die Abweichungen der so bestimmten Signalintensität von den realen Werten bei steigender Konzentration abnehmen. Für kleine Konzentrationen genügt aber die Abhängigkeit der üblicherweise verwendeten linearen Näherung. Durch eine Kombination dieser beiden Methoden war es

somit möglich, eine verlässliche, eindeutige Zuordnung von Signalintensität und Kontrastmittelkonzentration zu bestimmen.

Im Folgenden wurden Abhängigkeiten der entwickelten Methodik von experimentellen Veränderungen oder Ungenauigkeiten wie Variationen in den Versuchsparametern und verschiedenen Rauschstärken bestimmt. Es zeigte sich eine hohe Verlässlichkeit der Ergebnisse innerhalb physiologischer Schwankungen.

Eine Überprüfung der Signalberechnung an Probanden konnte die simulierten, guten Ergebnisse bestätigen. Es hat sich weiterhin gezeigt, dass die tatsächliche Signalabhängigkeit schon bei kleinen Konzentrationen deutlich von der typischerweise verwendeten, linearen Näherung abweicht. Somit scheint eine Verwendung der vorgestellten Methodik nicht nur hinreichend, sondern notwendig.

Zukünftig könnte durch die verallgemeinerte Konzentrationsbestimmung zusätzlich die Bildqualität verbessert werden, indem eine größere Menge Kontrastmittel verabreicht wird. Die einschränkende Rahmenbedingung für die verlässliche Konzentrationsbestimmung aus den Messwerten war bisher das Postulieren eines linearen Zusammenhangs und somit die Verwendung kleiner Konzentrationen. Mit der vorgestellten Methode muss diese Rahmenbedingung nicht mehr erfüllt sein. Die Obergrenze der zulässigen Konzentration ist nun nur noch über die eineindeutige Zuordnung von Konzentration und Signalintensität gegeben. Somit könnten vergleichsweise große Konzentrationen verwendet werden, wenn die Optimierung der Sequenzparameter nach diesem neuen Aspekt durchgeführt würde. Es ist möglich, größere eineindeutige Bereiche durch passende Einstellungen zu erreichen, die dann durch entsprechend höhere Kontrastmitteldosen, und daraus resultierendem höheren Signal-zu-Rausch-Verhältnis, voll ausgeschöpft werden könnten.

Validierung der Perfusionsbestimmung

Im letzten Teil der Arbeit wurde die Validierung der Perfusionsbestimmung mittels kontrastmittelverstärkter MRT vorgestellt. Zu diesem Zweck wurden regionale Ergebnisse von neun lungengesunden Schweinen mit dem klinischen Perfusions-Referenzverfahren PET verglichen. Mit dem vorgestellten Messprotokoll und der optimierten Pulssequenz konnte bereits mit dem linearen Ansatz eine Korrelation gefunden werden. Bei Verwendung der verallgemeinerten Konzentrationsbestimmung wurde darüber hinaus eine Abnahme der Differenzen zu den mit PET berechneten Flusswerten festgestellt. Die Diskrepanzen bei kleinen Flüssen konnten im Kontext der Vergleichbarkeit der beiden Datensätze diskutiert werden. Neben den Näherungen der verwendeten Modelle lag eine verminderte

Vergleichbarkeit vor allem in den zeitlich und örtlich getrennten Untersuchungen begründet. Für zukünftige Studien wäre daher ein kombiniertes PET-MR System wünschenswert. Somit existierte zum einen ein identischer Referenzrahmen für beide Messungen, zum anderen ließe sich die Perfusion auch simultan bestimmen, wodurch die Frage nach zeitlicher Varianz der Werte hinfällig würde. Idealerweise müsste auch die Lungendichte zeitgleich orts aufgelöst bestimmt werden, da diese in die mit MR berechneten Flüsse eingeht. Sollten solche Methodiken künftig entwickelt werden, könnte auch bei kleinen Flüssen eine so gute Übereinstimmung folgen, wie dies bei für Menschen typischen, interpolierten Werten bereits der Fall ist.

Literaturverzeichnis

- Abmayer, W. (1994). Einführung in die digitale Bildverarbeitung. Stuttgart, B.G. Teubner Verlag.
- Alpert, N. M., Eriksson, L., Chang, J. Y., Bergstrom, M., Litton, J. E., Correia, J. A., Bohm, C., Ackerman, R. H. and Taveras, J. M. (1984). "Strategy for the measurement of regional cerebral blood flow using short-lived tracers and emission tomography." *J Cereb Blood Flow Metab* **4**(1): 28-34.
- Andrasko, J. (1976). "Water diffusion permeability of human erythrocytes studied by a pulsed gradient NMR technique." *Biochim Biophys Acta* **428**(2): 304-11.
- Benga, G. and Borza, T. (1995). "Diffusional water permeability of mammalian red blood cells." *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* **112**(4): 653-9.
- Bloch, F. (1946). "Nuclear Induction." *Physical Review* **70**(7-8): 460-474.
- Bloembergen, N. (1957). "Proton Relaxation Times in Paramagnetic Solutions." *J Chem Phys* **27**: 572.
- Brix, G., Zaers, J., Adam, L. E., Bellemann, M. E., Ostertag, H., Trojan, H., Haberkorn, U., Doll, J., Oberdorfer, F. and Lorenz, W. J. (1997). "Performance evaluation of a whole-body PET scanner using the NEMA protocol. National Electrical Manufacturers Association." *J Nucl Med* **38**(10): 1614-23.
- Bruners, P., Mahnken, A. H., Knackstedt, C., Luhmann, N., Spuntrup, E., Das, M., Hohl, C., Wildberger, J. E., Schmitz-Rode, T., Gunther, R. W. and Muhlenbruch, G. (2007). "Assessment of global left and right ventricular function using dual-source computed tomography (DSCT) in comparison to MRI: an experimental study in a porcine model." *Invest Radiol* **42**(11): 756-64.
- Callaghan, P. (1991). Principles of nuclear magnetic resonance microscopy. Oxford, Oxford University Press.
- Cheng, H. L. (2007). "T1 measurement of flowing blood and arterial input function determination for quantitative 3D T1-weighted DCE-MRI." *J Magn Reson Imaging* **25**(5): 1073-8.
- Chinard, F. P. (1980). "The alveolar-capillary barrier: some data and speculations." *Microvasc Res* **19**: 1-17.
- Dietrich, O., Heiland, S. and Sartor, K. (2001). "Noise correction for the exact determination of apparent diffusion coefficients at low SNR." *Magn Reson Med* **45**(3): 448-53.
- Dietrich, O., Raya, J. G., Reeder, S. B., Reiser, M. F. and Schoenberg, S. O. (2007). "Measurement of signal-to-noise ratios in MR images: influence of multichannel coils, parallel imaging, and reconstruction filters." *J Magn Reson Imaging* **26**(2): 375-85.

- Doll, J., Henze, M., Bublitz, O., Werling, A., Adam, L. E., Haberkorn, U., Semmler, W. and Brix, G. (2004). "Auflösungsverbesserende Rekonstruktion von PET-Bildern mit dem iterativen OSEM-Algorithmus." *Nuklearmedizin* **43**(3): 72-8.
- Donahue, K. M., Weisskoff, R. M. and Burstein, D. (1997). "Water diffusion and exchange as they influence contrast enhancement." *J Magn Reson Imaging* **7**(1): 102-10.
- Donahue, K. M., Weisskoff, R. M., Chesler, D. A., Kwong, K. K., Bogdanov, A. A., Jr., Mandeville, J. B. and Rosen, B. R. (1996). "Improving MR quantification of regional blood volume with intravascular T1 contrast agents: accuracy, precision, and water exchange." *Magn Reson Med* **36**(6): 858-67.
- Edwards, P. D., Bull, R. K. and Coulden, R. (1998). "CT measurement of main pulmonary artery diameter." *Br J Radiol* **71**(850): 1018-20.
- Effros, R. M. (1984). *Pulmonary Microcirculation and Exchange*, In: Renkin, E.M., Michel, C.C. *Handbook of Physiology - The Cardiovascular System*, Bethesda, American Physiological Society.
- Fink, C., Ley, S., Risse, F., Eichinger, M., Zaporozhan, J., Buhmann, R., Puderbach, M., Plathow, C. and Kauczor, H. U. (2005). "Effect of inspiratory and expiratory breathhold on pulmonary perfusion: assessment by pulmonary perfusion magnetic resonance imaging." *Invest Radiol* **40**(2): 72-9.
- Fink, C., Puderbach, M., Bock, M., Lodemann, K. P., Zuna, I., Schmahl, A., Delorme, S. and Kauczor, H. U. (2004). "Regional lung perfusion: assessment with partially parallel three-dimensional MR imaging." *Radiology* **231**(1): 175-84.
- Freed, J. H. (1978). "Dynamic effects of pair correlation functions on spin relaxation by translational diffusion in liquids. II. Finite jumps and independent T1 processes." *Ann Phys (Leipzig)* **8**: 1-8.
- Gattinoni, L., Pesenti, A., Avalli, L., Rossi, F. and Bombino, M. (1987). "Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study." *Am Rev Respir Dis* **136**(3): 730-6.
- Gobbel, G. T. and Fike, J. R. (1994). "A deconvolution method for evaluating indicator-dilution curves." *Phys Med Biol* **39**(11): 1833-54.
- Grage, H. and Akke, M. (2003). "A statistical analysis of NMR spectrometer noise." *J Magn Reson* **162**(1): 176-88.
- Griswold, M. A., Jakob, P. M., Heidemann, R. M., Nittka, M., Jellus, V., Wang, J., Kiefer, B. and Haase, A. (2002). "Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA)." *Magn Reson Med* **47**(6): 1202-10.
- Haacke, E. M., Brown, R. W. and Venkatesan, R. (1999). *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. New York, John Wiley and Sons Inc.
- Hatabu, H., Gaa, J., Kim, D., Li, W., Prasad, P. V. and Edelman, R. R. (1996). "Pulmonary perfusion: qualitative assessment with dynamic contrast-enhanced MRI using ultra-short TE and inversion recovery turbo FLASH." *Magn Reson Med* **36**(4): 503-8.

- Hatabu, H., Tadamura, E., Levin, D. L., Chen, Q., Li, W., Kim, D., Prasad, P. V. and Edelman, R. R. (1999). "Quantitative assessment of pulmonary perfusion with dynamic contrast-enhanced MRI." *Magn Reson Med* **42**(6): 1033-8.
- Hendrick, R. E. and Haacke, E. M. (1993). "Basic physics of MR contrast agents and maximization of image contrast." *J Magn Reson Imaging* **3**(1): 137-48.
- Herman, G. T. (1981). *Image Reconstruction from Projections: The Fundamentals of Computerized Tomography*. New York, Academic Press.
- Hoverath, H., Kuebler, W. K., Osterag, H. J., Doll, J., Ziegler, S. I., Knopp, M. V. and Lorenz, W. J. (1993). "Scatter correction in the transaxial slices of a whole-body positron emission tomograph." *Phys Med Biol* **38**: 717-28.
- Hudson, H. M. and Larkin, R. S. (1994). "Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data." *IEEE Trans Med Image* **13**(4): 68-78.
- Hueckel, P., Schreiber, W. G., Markstaller, K., Bellemann, M. E., Kauczor, H. U. and Thelen, M. (2000). Effect of partial oxygen pressure and hematocrit on T1 relaxation in human blood, In: *Proceedings of the 10th Annual Meeting of ISMRM, Denver*. (abstract 1586).
- Jerosch-Herold, M., Wilke, N. and Stillman, A. E. (1998). "Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution." *Med Phys* **25**(1): 73-84.
- Kalender, W. A. (2001). *Computed Tomography: Fundamentals, system technology, image quality, applications*. New York, Wiley & Sons.
- Kauczor, H. U. and Kreitner, K. F. (2000). "Contrast-enhanced MRI of the lung." *Eur J Radiol* **34**(3): 196-207.
- Kinsman, J. M., Morre, J. W. and Hamilton, W. F. (1929). "Studies on the circulation. I. Injection method; physical and mathematical considerations." *Am. J. Physiol.* **89**: 322.
- Koay, C. G. and Basser, P. J. (2006). "Analytically exact correction scheme for signal extraction from noisy magnitude MR signals." *J Magn Reson* **179**(2): 317-22.
- Kreitner, K. F., Kunz, R. P., Ley, S., Oberholzer, K., Neeb, D., Gast, K. K., Heussel, C. P., Eberle, B., Mayer, E., Kauczor, H. U. and Düber, C. (2007). "Chronic thromboembolic pulmonary hypertension - assessment by magnetic resonance imaging." *Eur Radiol* **17**(1): 11-21.
- Larsson, H. B., Rosenbaum, S. and Fritz-Hansen, T. (2001). "Quantification of the effect of water exchange in dynamic contrast MRI perfusion measurements in the brain and heart." *Magn Reson Med* **46**(2): 272-81.
- Lauffer, R. B. (1987). "Paramagnetic metal complexes as water proton relaxation agents for NMR imaging: theory and design." *Chem Rev* **87**: 901-927.
- Lauterbur, P. C. (1973). "Image formation by induced local interaction: Examples employing nuclear Magnetic Resonance." *Nature* **243**: 190-191.
- Liang, Z.-P. and Lauterbur, P. C. (2000). *Principles of Magnetic Resonance Imaging*, Wiley-

IEEE Press.

- Louis, A. K. (1992). "Medical Imaging - the state of the art and future developments." *Inverse Problems* **8**: 709-738.
- Lu, H., Clingman, C., Golay, X. and van Zijl, P. C. (2004). "Determining the longitudinal relaxation time (T1) of blood at 3.0 Tesla." *Magn Reson Med* **52**(3): 679-82.
- Manning, W. J. and Pennel, D. J. (2002). *Cardiovascular Magnetic Resonance*. New York, Churchill Livingstone.
- Mansfield, P. and Grannell, P. (1973). "NMR 'diffraction' in solids." *J. Phys. C: Solid State Phys.* **6**: L422-L426.
- Markstaller, K., Kauczor, H. U., Weiler, N., Karmrodt, J., Doebrich, M., Ferrante, M., Thelen, M. and Eberle, B. (2003). "Lung density distribution in dynamic CT correlates with oxygenation in ventilated pigs with lavage ARDS." *Br J Anaesth* **91**(5): 699-708.
- Mbialeu, S. (2008). *Absolutquantifizierung der Lungenperfusion mittels Magnetresonanztomographie, Vergleich einer 2D-Technik mit einer 3D-Sequenz sowie Korrelation mit einer Phasenkontrast-Methode. Dissertation zur Erlangung des Titels "Doktor der Medizin"*.
- Meier, P. and Zierler, K. L. (1954). "On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume." *J Appl Physiol* **6**(12): 731-44.
- Mikolajczyk, K., Szabatin, M., Rudnicki, P., Grodzki, M. and Burger, C. (1998). "A JAVA environment for medical image data analysis: initial application for brain PET quantitation." *Med Inform (Lond)* **23**(3): 207-14.
- Morbach, A. E., Gast, K. K., Schmiedeskamp, J., Dahmen, A., Herweling, A., Heussel, C. P., Kauczor, H. U. and Schreiber, W. G. (2005). "Diffusion-weighted MRI of the lung with hyperpolarized helium-3: a study of reproducibility." *J Magn Reson Imaging* **21**(6): 765-74.
- Netter, F. H. (1994). *Atlas der Anatomie des Menschen*. Basel, Ciba-Geigy.
- Neuert, H. (1966). *Kernphysikalische Meßverfahren zum Nachweis für Teilchen und Quanten*. Karlsruhe, Verlag G. Braun.
- Nikolaou, K., Schoenberg, S. O., Brix, G., Goldman, J. P., Attenberger, U., Kuehn, B., Dietrich, O. and Reiser, M. F. (2004). "Quantification of pulmonary blood flow and volume in healthy volunteers by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging using a parallel imaging technique." *Invest Radiol* **39**(9): 537-45.
- Ohno, Y., Hatabu, H., Higashino, T., Takenaka, D., Watanabe, H., Nishimura, Y., Yoshimura, M. and Sugimura, K. (2004a). "Dynamic perfusion MRI versus perfusion scintigraphy: prediction of postoperative lung function in patients with lung cancer." *AJR Am J Roentgenol* **182**(1): 73-8.
- Ohno, Y., Hatabu, H., Murase, K., Higashino, T., Kawamitsu, H., Watanabe, H., Takenaka, D., Fujii, M. and Sugimura, K. (2004b). "Quantitative assessment of regional pulmonary perfusion in the entire lung using three-dimensional ultrafast dynamic contrast-enhanced

- magnetic resonance imaging: Preliminary experience in 40 subjects." *J Magn Reson Imaging* **20**(3): 353-65.
- Ohno, Y., Murase, K., Higashino, T., Nogami, M., Koyama, H., Takenaka, D., Kawamitsu, H., Matsumoto, S., Hatabu, H. and Sugimura, K. (2007). "Assessment of bolus injection protocol with appropriate concentration for quantitative assessment of pulmonary perfusion by dynamic contrast-enhanced MR imaging." *J Magn Reson Imaging* **25**(1): 55-65.
- Ostergaard, L., Sorensen, A. G., Kwong, K. K., Weisskoff, R. M., Gyldensted, C. and Rosen, B. R. (1996a). "High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II: Experimental comparison and preliminary results." *Magn Reson Med* **36**(5): 726-36.
- Ostergaard, L., Weisskoff, R. M., Chesler, D. A., Gyldensted, C. and Rosen, B. R. (1996b). "High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis." *Magn Reson Med* **36**(5): 715-25.
- Pfeifer, H. (1961). "Der Translationsanteil der Protonenrelaxation in wässrigen Lösungen paramagnetischer Ionen." *Ann Phys (Leipzig)* **8**: 1-8.
- Phelps, M. E., Hoffman, E. J., Mullani, N. A. and Ter-Pogossian, M. M. (1975). "Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography." *J Nucl Med* **16**(3): 210-24.
- Pickup, S., Zhou, R. and Glickson, J. (2003). "MRI estimation of the arterial input function in mice." *Acad Radiol* **10**(9): 963-8.
- Rempp, K. A., Brix, G., Wenz, F., Becker, C. R., Guckel, F. and Lorenz, W. J. (1994). "Quantification of regional cerebral blood flow and volume with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging." *Radiology* **193**(3): 637-41.
- Risse, F., Semmler, W., Kauczor, H. U. and Fink, C. (2006). "Dual-bolus approach to quantitative measurement of pulmonary perfusion by contrast-enhanced MRI." *J Magn Reson Imaging* **24**(6): 1284-90.
- Roche (2002). *Lexikon Medizin*, 5. Auflage. München, Urban & Fischer Verlag.
- Roemer, P. B., Edelstein, W. A., Hayes, C. E., Souza, S. P. and Mueller, O. M. (1990). "The NMR phased array." *Magn Reson Med* **16**(2): 192-225.
- Rohrer, M., Bauer, H., Mintorovitch, J., Requardt, M. and Weinmann, H. J. (2005). "Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths." *Invest Radiol* **40**(11): 715-24.
- Ryhammer, P., Pedersen, M., Ringgaard, S. and Ravn, H. (2007). "Regional pulmonary perfusion using model-free analysis of contrast-enhanced MRI in meconium-aspirated piglets." *J Magn Reson Imaging* **26**(2): 296-303.
- Schering (1998). Fachinformation zu Magnevist - Z-Nr.1-18577, AMZV 09.11.2001. Zulassungsinhaber: Schering Wien. Stand: Januar 1998.

- Schreiber, W. G., Guckel, F., Stritzke, P., Schmiedek, P., Schwartz, A. and Brix, G. (1998). "Cerebral blood flow and cerebrovascular reserve capacity: estimation by dynamic magnetic resonance imaging." *J Cereb Blood Flow Metab* **18**(10): 1143-56.
- Schreiber, W. G., Morbach, A. E., Stavngaard, T., Gast, K. K., Herweling, A., Sogaard, L. V., Windirsch, M., Schmiedeskamp, J., Heussel, C. P. and Kauczor, H. U. (2005). "Assessment of lung microstructure with magnetic resonance imaging of hyperpolarized Helium-3." *Respir Physiol Neurobiol* **148**(1-2): 23-42.
- Schreiber, W. G., Schmitt, M., Kalden, P., Horstick, G., Gumbrich, T., Petersen, S., Mohrs, O., Kreitner, K. F., Voigtlander, T. and Thelen, M. (2001). "Perfusion MR imaging of the heart with TrueFISP." *Rofo* **173**(3): 205-10.
- Schreiber, W. G., Schmitt, M., Kalden, P., Mohrs, O. K., Kreitner, K. F. and Thelen, M. (2002). "Dynamic contrast-enhanced myocardial perfusion imaging using saturation-prepared TrueFISP." *J Magn Reson Imaging* **16**(6): 641-52.
- Schuster, D. P., Kaplan, J. D., Gauvain, K., Welch, M. J. and Markham, J. (1995). "Measurement of regional pulmonary blood flow with PET." *J Nucl Med* **36**(3): 371-7.
- Schuster, D. P., Mintun, M. A., Green, M. A. and Ter-Pogossian, M. M. (1985). "Regional lung water and hematocrit determined by positron emission tomography." *J Appl Physiol* **59**(3): 860-8.
- Schwitzer, J., Nanz, D., Kneifel, S., Bertschinger, K., Buchi, M., Knusel, P. R., Marincek, B., Luscher, T. F. and von Schulthess, G. K. (2001). "Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography." *Circulation* **103**(18): 2230-5.
- Shepp, L. A. and Vardi, Y. (1982). "Maximum likelihood reconstruction for emission tomography." *IEEE Trans Med Imaging* **1**(2): 113-22.
- Sodickson, D. K. and Manning, W. J. (1997). "Simultaneous acquisition of spatial harmonics (SMASH): fast imaging with radiofrequency coil arrays." *Magn Reson Med* **38**(4): 591-603.
- Solomon, I. (1955). "Relaxation Processes in a System of Two Spins." *Phys Rev* **99**: 559-65.
- Stewart, G. N. (1894). "Researches on the circulation time in organs and on the influences which affect it. Parts I.-III." *J. Physiol.* **15**: 1.
- Stewart, G. N. (1921a). "The output of the heart in dogs." *Am. J. Physiol.* **57**: 22.
- Stewart, G. N. (1921b). "The pulmonary circulation time, the quantity of blood in the lungs and the output of the heart." *Am. J. Physiol.* **58**: 20.
- Stock, K. W., Chen, Q., Levin, D., Hatabu, H. and Edelman, R. R. (1999). "Demonstration of gravity-dependent lung perfusion with contrast-enhanced magnetic resonance imaging." *J Magn Reson Imaging* **9**(4): 557-61.
- Treyer, V., Jobin, M., Burger, C., Teneggi, V. and Buck, A. (2003). "Quantitative cerebral H₂(15)O perfusion PET without arterial blood sampling, a method based on washout rate." *Eur J Nucl Med Mol Imag* **30**(4): 572-80.

- Valk, P. E., Bailey, D. L., Townsend, D. W. and Maisey, M. N. (2003). *Positron Emission Tomography: Basic Science and Clinical Practice*. New York, Springer.
- Viallon, M., Schreiber, W. G., Heussel, C. P., Mohrs, O., Schmitt, M., Gast, K. K., Eberle, B., Thelen, M. and Kauczor, H. U. (2001). Absolute Quantification of Pulmonary Perfusion Using Dynamic T1 Contrast Enhanced MRI: Estimation of Regional Pulmonary Blood Flow (rPBF) and Blood Volume (rPBV), In: *Proceedings of the 9th Annual Meeting of ISMRM*, Glasgow, UK. (abstract 186).
- Vogel, R., Indermuhle, A., Reinhardt, J., Meier, P., Siegrist, P. T., Namdar, M., Kaufmann, P. A. and Seiler, C. (2005). "The quantification of absolute myocardial perfusion in humans by contrast echocardiography: algorithm and validation." *J Am Coll Cardiol* **45**(5): 754-62.
- Wahl, R. L. and Buchanan, J. W. (2002). *Principles and Practice of Positron Emission Tomography*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
- Weber, S., Kronfeld, A., Kunz, R. P., Fiebich, M., Horstick, G., Kreitner, K. F. and Schreiber, W. G. (2007). "Comparison of three accelerated pulse sequences for semiquantitative myocardial perfusion imaging using sensitivity encoding incorporating temporal filtering (TSENSE)." *J Magn Reson Imaging* **26**(3): 569-79.
- Weinmann, H. J. (1994). Eigenschaften von Gd-DTPA-Dimeglumin, In: Felix, R., Hosten, N., Heshiki, A. (Hrsg.). *Magnevist. Eine Monographie*, Berlin, Blackwell - Wissenschaftlicher Verlag.
- Weinmann, H. J., Bauer, H., Ebert, W., Frenzel, T., Raduchel, B., Platzek, J. and Schmitt-Willich, H. (2002). "Comparative studies on the efficacy of MRI contrast agents in MRA." *Acad Radiol* **9 Suppl 1**: S135-6.
- West, J. B. (2005). *Respiratory Physiology - The Essentials*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
- WHO (2005). "European Health Report." World Health Organisation Press.
- WHO (2007). "World Health Statistics." World Health Organisation Press.
- Wilke, N., Simm, C., Zhang, J., Ellermann, J., Ya, X., Merkle, H., Path, G., Ludemann, H., Bache, R. J. and Ugurbil, K. (1993). "Contrast-enhanced first pass myocardial perfusion imaging: correlation between myocardial blood flow in dogs at rest and during hyperemia." *Magn Reson Med* **29**(4): 485-97.
- Wolfersdorf, L. v. and Buchanan, J. W. (1994). *Inverse und schlecht-gestellte Probleme: Eine Einführung*. Berlin, Akademie Verlag.
- Zierler, K. L. (1962). "Theoretical Basis of Indicator-Dilution Methods for Measuring Flow and Volume." *Circ Res* **10**: 393-407.