

UNTERSUCHUNGEN ZUR
DURCHBLUTUNGSMESSUNG
(PERFUSION) AM HERZEN MITTELS
DER DYNAMISCHEN
KERNSPINTOMOGRAPHIE

Dissertation
zur Erlangung des Grades
„Doktor
der Naturwissenschaften“
am Fachbereich Physik, Mathematik und Informatik
der Johannes Gutenberg-Universität
in Mainz

Dirk Ernst Johannes Cleppien

geb. in Koblenz
Mainz, den 23.02.2017

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
2	THEORIE	4
2.1	GRUNDLAGEN DER KERNSPIN-RESONANZTOMOGRAPHIE	4
2.1.1	Physikalische Grundlagen	4
2.1.2	Grundlagen der Magnetresonanz-Bildgebung	7
2.1.2.1	Örtliche Signalkodierung	7
2.1.2.2	Bildakquisition und Bildrekonstruktion	7
2.1.3	Die Verhältnisse von Signal zu Rauschen und Kontrast zu Rauschen	9
2.1.4	Partielle Parallele Bildgebung	11
2.1.5	Einfluss von paramagnetischen Kontrastmitteln auf die Signalparameter	12
2.2	QUANTIFIZIERUNG DES MYOKARDIALEN BLUTFLUSSES MIT HILFE DER MRT	13
2.2.1	Anatomie und Physiologie des Herzens	13
2.2.2	Physiologie der myokardialen Blutflussmessung	14
2.2.3	Methodik der Blutflussmessung im Myokard	14
2.2.3.1	Pulssequenzmesstechniken zur Perfusionsmessung am Herzen	15
2.2.3.2	Modellbasierte Berechnung des myokardialen Blutflusses	18
3	METHODIK	22
3.1	METHODIK DER VERSUCHE AM MAGNETRESONANZTOMOGRAPHEN	22
3.1.1	Technische Ausstattung des verwendeten MRT	22
3.1.2	Beschreibung der verwendeten Pulssequenz	22
3.1.3	Protokoll der Tierstudie	24
3.2	METHODIK DER BESTIMMUNG DES MYOKARDIALEN BLUTFLUSSES	25
3.2.1	Generierung der auszuwertenden Signal-Zeitkurven	25
3.2.2	Rauschunterdrückung in den Signal-Zeitkurven	25
3.2.3	Nichtlineare Transformation der Signal- in Konzentration-Zeitkurven von Kontrastmittel	28
3.2.4	Quantifizierung des myokardialen Blutflusses	28

4	ENTWICKLUNG DER PERFUSIONSPULSSEQUENZ MIT SCHICHTNACHFÜHRUNG	30
4.1	TECHNIKEN ZUR BEWEGUNGSKORREKTUR AM HERZEN	30
4.2	ANFORDERUNGEN	31
4.3	LÖSUNGSANSATZ	34
4.4	METHODIK ZUR OPTIMIERUNG DER SCHICHTNACHFÜHRUNG	40
4.5	ERGEBNISSE	43
4.6	ZUSAMMENFASSUNG	52
5	REPRODUZIERBARKEIT DER QUANTITATIVEN MBF-MESSUNG	54
5.1	ZIELSETZUNG	54
5.2	METHODIK	55
5.3	ERGEBNISSE	58
5.3.1	Simulationsstudie	58
5.3.2	Messungen am lebenden Tier	60
5.4	DISKUSSION	60
6	VORKLINISCHE PILOTSTUDIE AN LEBENDEN HAUSSCHWEINEN (PUBL. IN [(69)])	64
6.1	ZIELSETZUNG	64
6.2	METHODIK	64
6.3	ERGEBNISSE DER STUDIE	65
6.4	DISKUSSION	65
7	ZUSAMMENFASSUNG	71
8	SUMMARY	72
9	LITERATURVERZEICHNIS	73
10	GLOSSAR	77
11	ANHANG	79
11.1	BERECHNUNG DER RESIDUALEN KONTRASTMITTEL-KONZENTRATION	79
11.2	DANKSAGUNG	80

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: SCHEMATISCHE PULSSEQUENZDIAGRAMME ZUR ERZEUGUNG VON KERNSPIN-SIGNALEN	8
ABBILDUNG 2: SCHEMATISCHE ABTASTUNG DES K-RAUMS ZUR BILDERZEUGUNG	10
ABBILDUNG 3: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER KORONARIEN	15
ABBILDUNG 4: SCHEMATISCHER ABLAUF EINER DYNAMISCHEN PERFUSIONSMESSUNG AM HERZEN	16
ABBILDUNG 5: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER SIGNAL-ZEITKUVEN	17
ABBILDUNG 6: DIAGRAMME VON ETABLIERTEN PULSSEQUENZEN FÜR PERFUSIONSMESSUNGEN	17
ABBILDUNG 7: SCHEMATISCHER AUFBAU DES TRACERKINETISCHEN MODELLS MMID4	21
ABBILDUNG 8: 6-ELEMENTE-THORAX-OBERFLÄCHENSPULE	22
ABBILDUNG 9: POSITIONIERUNG DES NAVIGATORS UND DER PERFUSIONSMESSSCHICHT AM HERZEN	25
ABBILDUNG 10: ABLAUFDIAGRAMM ZUR QUANTIFIZIERUNG DES MBF AUS DER BILDSERIE	26
ABBILDUNG 11: SCHEMATISCHE ERZEUGUNG EINES „PENCILBEAMS“ ALS NAVIGATORSIGNAL	32
ABBILDUNG 12: ÜBERSICHTSDIAGRAMM DER PERFUSIONSPULSSEQUENZ MIT SCHICHTNACHFÜHRUNG	35
ABBILDUNG 13: PULSSEQUENZDIAGRAMME DES NAVIGATORS UND DER MAGNETISIERUNGSPRÄPARATION	36
ABBILDUNG 14: ALGORITHMUS ZUR VERARBEITUNG DES GEMESSENEN NAVIGATORSIGNALS	37
ABBILDUNG 15: SCHEMATISCHE WIRKUNGSWEISE VON MORPHOLOGISCHEN FILTERN	38
ABBILDUNG 16: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER KOMPENSATION DER RESIDUALEN HERZBEWEGUNG	39
ABBILDUNG 17: ANSATZ ZUR BERECHNUNG DES ÜBERGANGES ZWISCHEN HERZ- UND LUNGENGeweBE	42
ABBILDUNG 18: METHODIK DER QUALITÄTSMESSUNG DER SCHICHTNACHFÜHRUNG	42
ABBILDUNG 19: EINFLUSS VON CRUSHER-GRADIENTEN AUF DAS NAVIGATORSIGNAL	43
ABBILDUNG 20: EINFLUSS DER VERÄNDERUNG DES FOV AUF DAS NAVIGATORSIGNAL	45
ABBILDUNG 21: EINFLUSS DES NAVIGATORQUERSCHNITTES AUF DAS NAVIGATORSIGNAL	46
ABBILDUNG 22: EINFLUSS VON TE AUF DAS NAVIGATORSIGNAL	47
ABBILDUNG 23: EINFLUSS DER MAGNETISIERUNGSPRÄPARATION AUF DEN NAVIGATORARTEFAKT	48
ABBILDUNG 24: EINFLUSS DES K-RAUM-FILTERS (HANNING-FILTER) AUF DAS NAVIGATORSIGNAL	49
ABBILDUNG 25: EINFLUSS VON MORPHOLOGISCHEN FILTERN AUF DAS NAVIGATORSIGNAL	50
ABBILDUNG 26: BEWEGUNGSKORRIGIERTE NAVIGATORSIGNALE WÄHREND DER KALIBRIERUNG	50
ABBILDUNG 27: NAVIGATORSIGNALE EINER PERFUSIONSMESSUNG MIT SCHICHTNACHFÜHRUNG	50
ABBILDUNG 28: ERGEBNISSE DER QUALITÄTSMESSUNG DER SCHICHTNACHFÜHRUNG	51
ABBILDUNG 29: NAVIGATORSIGNALE WÄHREND VERSCHIEDENER ATEMBEDINGUNGEN	52
ABBILDUNG 30: QUALITÄTSGEWINN DER SCHICHTNACHFÜHRUNG DURCH KALIBRIERUNG	53
ABBILDUNG 31: SCHEMATISCHE BEZIEHUNG ZWISCHEN SIGNALINTENSITÄT UND KM-KONZENTRATION	56
ABBILDUNG 32: ABLAUFDIAGRAMM DER PARAMETERVARIATION IN DER SIMULATIONSSTUDIE	57
ABBILDUNG 33: BEZIEHUNG ZWISCHEN SIGNALINTENSITÄT UND KM-KONZENTRATION IN VIVO	59
ABBILDUNG 34: SIMULIERTER EINFLUSS DES RESIDUALEN KONTRASTMITTELS	60
ABBILDUNG 35: EINFLUSS DES RESIDUALEN KONTRASTMITTELS IN DER TIERSTUDIE	61
ABBILDUNG 36: BOX-PLOTS DER MYOKARDIALEN BLUTFLUSSWERTE (MBF) DER TIERSTUDIE	66
ABBILDUNG 37: MEDIANE DER STANDARDREGIONEN DES LINKEN MYOKARDS	66

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: T_1 -RELAXATIONSZEITEN DER DREI VERWENDETEN PHANTOME	41
TABELLE 2: EINFLUSS DER NAVIGATORPULSSEQUENZPARAMETER AUF FOV UND AKQUISITIONSZEIT	45

1 EINLEITUNG

Die koronare Herzkrankheit ist seit Jahren eine der Haupttodesursachen in Deutschland (1-3). Sie wird durch eine Verengung (Stenose) eines oder mehrerer Herzkranzgefäße (Koronarien) hervorgerufen, die den Herzmuskel mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgen. Die Verengung in einer Koronarie reduziert lokal den myokardialen Blutfluss (MBF) und erzeugt so je nach Schweregrad eine Minderdurchblutung (Ischämie) des hinter der Stenose liegenden Herzmuskelgewebes (Myokard). Dies verringert auch die Mikrozirkulation in diesem Herzmuskelbereich, woraus eine Unterversorgung an Sauerstoff und Nährstoffen im betroffenen Gewebe folgt. Es entsteht so ein Missverhältnis zwischen verfügbarem und benötigtem Sauerstoff im betroffenen Herzmuskelbereich. Dieses Missverhältnis wird umso größer, je stärker das Herz belastet wird, da die Stenose keine Anpassung der Blutgefäße an den erhöhten Verbrauch unter Belastung zulässt. Besteht eine deutliche Unterversorgung des Herzmuskelbereiches aufgrund eines über längere Zeit reduzierten Blutflusses (4), so führt dies zu einem Herzinfarkt und zu einem Absterben der betroffenen Herzmuskelzellen. Die genaue lokale Quantifizierung des MBF ist daher ein wichtiger Schritt in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit. So können diagnostisch relevante Informationen über den Status der myokardialen Mikrozirkulation und damit über die Gesundheit des Herzmuskels gewonnen werden.

Das klinische Standardverfahren der quantitativen myokardialen Blutflussmessung ist die Positronen-Emissionstomographie (PET). Diese Methodik analysiert die Anreicherung venös verabreichter radioaktiver Stoffe („Tracersubstanzen“) im Myokard (4). Ein neuerer Ansatz ist die dynamische Durchblutungsmessung mit Methoden der Magnetresonanztomographie (MRT) (5). Dieses Verfahren nimmt Schichtbilder während der ersten Anflutung („first-pass“) eines Kontrastmittels im Myokard auf, das den Kontrast in der aufgenommenen Bildserie in Abhängigkeit von der momentanen Kontrastmittel-Konzentration im abgebildeten Gewebe verändert. Ähnlich wie bei der PET-Methode wird der MBF durch Analyse dieser Bildserie mittels eines physiologischen Modells der Blutflussmessung im Herzen bestimmt. Diese MRT-Methode der Blutflussmessung ist genauso wie die PET-Methode nicht invasiv, hat ihr gegenüber aber vier wichtige Vorteile: Zum einen kann eine deutlich höhere örtliche Auflösung im Millimeterbereich gegenüber PET erreicht werden. Außerdem ist es im Gegensatz zu PET möglich, pro Herzschlag das Herz mit ausreichendem Bildkontrast abzubilden, wodurch die Modellanpassung genauer und damit die MBF-Bestimmung weniger fehleranfällig wird. Wichtig ist auch, dass die Messung gut von den Patienten akzeptiert wird. Der wichtigste Vorteil gegenüber PET ist jedoch, dass keine radioaktiven Tracersubstanzen mit den damit verbundenen Vorsichtsmaßnahmen verwendet werden müssen. Dadurch können die Kosten deutlich gesenkt werden und die Verfügbarkeit für die klinische Diagnostik ist besser.

Aktueller Forschungsgegenstand in der Blutflussmessung mittels MRT ist die Kompensation der Herzbewegung, die durch die Atmung hervorgerufen wird. Durch die Atembewegung verschiebt sich das Herz gegenüber der räumlich starren Messschicht, die anhand von Kontrollbildern vor der Messung festgelegt wird. Dies ändert während der Messung die räumliche Zuordnung des sich ändernden Bildkontrastes gegenüber dem Herzen in der aufgenommenen Bildserie, und beeinflusst die Modellanpassung bei der Auswertung der Bildserie. Der MBF wird fehlerhaft berechnet, wodurch die Messung für die Diagnostik unbrauchbar wird. Eine nachträgliche Kompensation der atembedingten Herzverschiebung gegenüber der Messschicht während der MBF-Berechnung ist aufgrund fehlender Signalinformationen nicht mehr möglich.

Der momentan in der klinischen Diagnostik angewendete Ansatz zur Unterdrückung der Herzverschiebung gegenüber der Messschicht durch die Atmung besteht in der Unterdrückung der Atmung durch die untersuchte Person. Da der Atem über die gesamte Zeit der Blutflussmessung von momentan 40-60s angehalten werden muss, ist dies gerade für schwer herzkrank Menschen kaum zu leisten. Daher ist im klinischen Alltag in vielen Untersuchungen Atembewegung vorhanden (6), die je nach Auftreten und Stärke der Bewegung zu einer falschen Abschätzung des MBF führen kann. Damit stellt die Atembewegung während der Perfusionsmessung eine deutliche Einschränkung der MRT-Methodik dar. Die Herzbewegung tritt auch bei der PET-Messmethode auf. Ihr Einfluss wird aber wegen der langen Messzeit von über 15 Minuten und der relativ geringen räumlichen Auflösung vernachlässigt.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung einer MR-Messtechnik, die die Herzbewegung patientenunabhängig schon während der Blutflussmessung bei der Bildaufnahme kompensiert. Diese Messtechnik besteht aus zwei Komponenten, zum einen aus einem Modul zur Darstellung der relativen Verschiebung des Herzen gegenüber der Messschicht, und zum anderen aus der eigentlichen dynamischen Blutflussmessung, die aufgrund der Bewegungskompensation immer dieselbe Herzregion über die gesamte Perfusionsmessung abbildet. Unter anderem mussten die Problematik des sich während der Blutflussmessung ändernden Bildkontrastes und das kurze Messzeitintervall innerhalb eines Herzschlages berücksichtigt werden. Die entwickelte Methode wurde anschließend in einer Pilotstudie an lebenden Hausschweinen angewendet und mit der Standardmesstechnik der myokardialen Blutflussmessung ohne Bewegungskompensation während künstlicher Beatmung und während der Unterdrückung der Atmung verglichen.

Um die Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Perfusionsmessungen zu gewährleisten, wurden studienprotokollabhängige Einflussfaktoren auf die Quantifizierung des MBF genauer untersucht, so z.B. die Reproduzierbarkeit des MBF bei wiederholten Blutflussmessungen mit mehrfacher Kontrastmittelgabe in demselben Tier. Diese Betrachtung ist auch für die klinische Diagnostik wichtig, da mit Hilfe aufeinander folgender Blutflussmessungen in Ruhe und unter

pharmakologisch induziertem Stress die myokardialen Perfusionsreserve abgeschätzt werden kann. Sie ermöglicht eine diagnostische Beurteilung der hämodynamischen Relevanz einer Gefäßverengung und ihre Bestimmung ist daher das Ziel klinischer Perfusionsmessungen.

2 THEORIE

2.1 GRUNDLAGEN DER KERNSPIN-RESONANZTOMOGRAPHIE

2.1.1 PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN

In diesem Kapitel werden die physikalischen Grundlagen der Magnetresonanz beschrieben, die für das Verständnis der Spinmanipulation zur Bilderzeugung in der Magnetresonanztomographie (MRT) wichtig sind. Der Fokus in diesem Kapitel liegt auf der Magnetresonanz des Wasserstoffprotons, da dieser Kern das höchste gyromagnetische Moment besitzt und er in sehr hoher Konzentration in biologischem Gewebe in Form von Wasser oder Fett vorkommt. Daher beruht ein Großteil der heutigen klinischen Anwendungen auf der Kernspinresonanz des Wasserstoffkerns, wie auch die in dieser Arbeit verwendete Messtechnik zur Bestimmung des myokardialen Blutflusses. Die Beschreibung der physikalischen Grundlagen zur Bilderzeugung in der MRT ist in dieser Arbeit angelehnt an die Herleitungen in verschiedenen Lehrbüchern (7,8).

Wie in jedem Kern mit ungerader Anzahl an Kernbausteinen tritt im Wasserstoffatom ein innerer Drehimpuls auf, der sog. Kernspin \vec{J} . Aufgrund dieses Spins besitzt das Proton ein magnetisches Dipolmoment, das proportional zum Kernspin ist:

$$\vec{\mu} = \gamma \cdot \vec{J} \quad [1]$$

Der skalare Proportionalitätsfaktor γ wird das gyromagnetische Verhältnis genannt und beträgt für Wasserstoff:

$$\gamma_{^1\text{H}} = 2\pi \times 42,58 \text{ MHz/T} \quad [2]$$

Wird das Proton nun einem äußeren statischen Magnetfeld $\vec{B}_0 = B_0 \hat{e}_z$ ausgesetzt, befindet es sich aufgrund der Zeeman-Aufspaltung seiner Energiezustände in einem der zwei für das Proton möglichen Zuständen. Die Energiezustände unterscheiden sich um

$$\Delta E = \hbar \omega_L = \gamma \hbar B_0 \quad [3]$$

mit $\omega_L = \gamma B_0$ der Larmorfrequenz und \hbar dem Planckschen Wirkungsquantum.

Im thermischen Gleichgewicht ist die Zahl der Protonen im niedrigeren Energiezustand etwas höher als die Anzahl im energetisch höheren Zustand. Die Besetzungszahlen n_m und $n_{m-1} = \sum_{m=-1}^1 n_m$ beider Energieniveaus verhalten sich in einem ungestörten System für einen Kern mit dem Drehimpuls $m = 1/2$, wie es für den Wasserstoffkern gilt, gemäß der Boltzmann-Verteilung:

$$\frac{n_m}{n_{m-1}} = \exp\left(-\frac{\Delta E}{k_B T}\right) \quad [4]$$

mit k_B der Boltzmann-Konstanten und T der absoluten Temperatur in Kelvin.

Dieser Unterschied in der Population der beiden Energiezustände resultiert für eine Anzahl von Protonen im äußeren Magnetfeld in einer makroskopisch messbaren Magnetisierung:

$$\vec{M} = \rho \langle \vec{\mu} \rangle = \rho \frac{\gamma^2 \hbar^2 j(j+1)}{3k_B T} B_0 \hat{e}_z \quad [5]$$

mit ρ der Protonendichte in der betrachteten Probe und $j = 1/2$ der Spinquantenzahl des Protons.

Die Bewegungsgleichung dieser Magnetisierung kann mit Hilfe der Kommutationsbeziehungen des Spins berechnet werden, weil das magnetische Moment $\vec{\mu}$ und der Kernspin \vec{J} proportional zueinander sind. Es gilt:

$$\frac{d}{dt} \vec{M} = \gamma \vec{M} \times \vec{B} \quad [6]$$

Außer für kollineare Orientierung zwischen der Magnetisierung \vec{M} und des äußeren Magnetfeldes \vec{B} bedeutet diese Gleichung eine Präzession des Magnetisierungsvektors mit der Winkelgeschwindigkeit $\omega = \gamma B$ um die Richtung von \vec{B} .

In einem Kernresonanz-Experiment besteht das Magnetfeld $\vec{B} = \vec{B}_0 + \vec{B}_1$ aus dem statischen Magnetfeld \vec{B}_0 , das ohne Beschränkung der Allgemeinheit entlang der z-Richtung orientiert ist, und dem Hochfrequenz (HF) -Feld \vec{B}_1 , das in einer dazu senkrechten Richtung orientiert ist. In einem Koordinatensystem, das sich mit der Larmorfrequenz $\omega_L = \gamma B_0$ bewegt, ist die statische Komponente des Magnetfeldes eliminiert und die Bewegungsgleichung [6] reduziert sich zu:

$$\frac{d}{dt} \vec{M} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}_1 \quad [7]$$

Diese klassische Herleitung der Bewegungsgleichung berücksichtigt nicht die molekularen Beziehungen zwischen benachbarten Protonen. Bloch (9) führte deshalb zusätzliche phänomenologische Relaxationsterme ein, so dass die Bewegungsgleichung wie folgt lautet:

$$\frac{d}{dt} \vec{M} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}_1 - R \vec{M} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1/T_1 \end{pmatrix} M_0, \quad [8]$$

mit den phänomenologischen Relaxationsraten

$$R = \begin{pmatrix} 1/T_2 & 0 & 0 \\ 0 & 1/T_2 & 0 \\ 0 & 0 & 1/T_1 \end{pmatrix} \quad [9]$$

Diese sog. Bloch-Gleichungen [8] haben folgende Konsequenzen für ein Kernspinresonanz-Experiment:

- Die makroskopisch messbare Magnetisierung \vec{M} kann durch einen kurzen hochfrequenten Anregungspuls $\vec{B}_1(t)$ um einen bestimmten Winkel gekippt werden. Dieser Winkel wird als Flipwinkel α bezeichnet und ist proportional zum Integral des HF-Pulses:

$$\alpha = \gamma \int_0^t \vec{B}_1(t) dt \quad [10]$$

- Nach der Anregung durch den HF-Puls präzediert der Magnetisierungsvektor mit der Larmorfrequenz um die Richtung von \vec{B}_0 und produziert so ein oszillierendes Feld, das senkrecht zu \vec{B}_0 ausgerichtet ist. Das oszillierende Feld induziert in einer Empfängerspule einen Strom, der messbar ist. Dieses Signal, das direkt nach dem Anregungspuls gemessen werden kann, wird „Free Induction Decay (FID)“ -Signal genannt.
- Die z-Komponente der angeregten Magnetisierung, auch longitudinale Magnetisierung genannt, kehrt nach Anregung durch Abgabe der Energie an die Umgebung (Gitter) wieder zu ihrem Gleichgewichtswert \vec{M}_0 zurück. Dies geschieht mit der Spin-Gitter-Relaxationszeit $T_1 = 1/R_1$.
- Die angeregte Komponente der Magnetisierung in der xy-Ebene wird transversale Magnetisierung genannt. Sie klingt irreversibel durch die Wechselwirkung der Spins untereinander ab, wodurch die Phasenkohärenz verloren geht. Das Abklingen erfolgt exponentiell mit der Spin-Spin-Relaxationszeit $T_2 = 1/R_2$ und wird auch „Entropieeffekt“ genannt. Die Relaxationszeiten verschiedener Gewebe und biologischer Flüssigkeiten liegen bei einem Magnetfeld von 1,5 Tesla zwischen $T_1 = (200 - 3000)ms$ und $T_2 = (30 - 1600)ms$. Diese Feldstärke entspricht der statischen Feldstärke des in dieser Arbeit verwendeten MRT.
- Die Transversalmagnetisierung dephasiert durch Magnetfeldinhomogenitäten ΔB_0 im Allgemeinen schneller als mit T_2 . Näherungsweise folgt:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \gamma \Delta B_0 \quad [11]$$

- Mit Hilfe eines Spin-Echos (10) kann die Dephasierung durch die Magnetfeldinhomogenitäten jedoch rückgängig gemacht werden.

Die Lösungen der einzelnen Magnetisierungskomponenten lauten in einem mit der Larmorfrequenz rotierenden Koordinatensystem für

- Die Longitudinal-Magnetisierung in Richtung des äußeren statischen Feldes B_0 :

$$M_z(TR) = M_0 - (M_0 - M_z(0)) * e^{-TR \cdot \Delta R_1} \quad [12]$$

- Die Transversal-Magnetisierung in der Ebene senkrecht zum äußeren statischen Magnetfeld B_0 :

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0) \cdot e^{-t \cdot \Delta R_2^*} \quad [13]$$

2.1.2 GRUNDLAGEN DER MAGNETRESONANZ-BILDGEBUNG

2.1.2.1 ÖRTLICHE SIGNALKODIERUNG

Die in der heutigen medizinischen MR-Bildgebung gebräuchliche Ortskodierung des empfangenen Signalechos wurde von Lauterbur (11) eingeführt. Er benutzte sog. Gradientenfelder, deren Stärke ortsabhängig gemäß der Gleichung ist:

$$\vec{B}(\vec{r}) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \vec{G}\vec{r} \end{pmatrix} \quad [14]$$

Dieses zusätzliche Magnetfeld kodiert örtlich die Larmorfrequenz, solange die angeregte transversale Magnetisierung im Kernspin-Experiment in diesem zusätzlichen Gradientenfeld präzediert, und verändert sie gemäß:

$$\Delta\omega(\vec{r}) = \gamma(\vec{G}\vec{r}) \quad [15]$$

Wird diese Ortskodierung mit Hilfe eines Gradientenfeldes während der Signalaufnahme durchgeführt, ergibt die Fouriertransformierte im Zeitbereich ein Frequenzspektrum, das die eindimensionale Projektion der Signalintensität der untersuchten Probe entlang der Gradientenrichtung ist. Diese örtliche Kodierung der Kernspin-Resonanzfrequenz kann unabhängig von der Raumrichtung durchgeführt werden.

Je nach Anordnung von HF-Pulsen und Gradientenfeldern kann man drei Arten von Signalechos generieren, die auch in Abbildung 1 dargestellt sind:

- Gradientenecho: Dieses (FID)-Echo wird mittels einem HF-Anregungspulses und zwei aufeinander folgenden Gradientenpulsen mit entgegengesetztem Vorzeichen generiert.
- Spinecho: Dieses Echo entsteht durch Refokussierung des FID-Echos mit Hilfe eines zusätzlichen HF-Pulses, der in der Regel 180° ist, und einem Paar von Gradienten zur Frequenzkodierung.
- Stimuliertes Echo: Dieses Echo entsteht nach mindestens drei aufeinander folgenden HF-Pulsen, die normalerweise 90° -Pulse sind. Außerdem werden noch Gradienten zur Frequenzkodierung geschaltet.

2.1.2.2 BILDAKQUISITION UND BILDREKONSTRUKTION

Das Signal S eines Experiments in der MRT ist das Integral über die komplexe transversale Magnetisierung $M_\perp = M_x + iM_y$ des untersuchten Objektes. Unter Anwendung der Blochgleichung [8] ist die transversale Magnetisierung am Ort \vec{r} durch die Fouriertransformierte des gemessenen Signals $S(\vec{k})$ gegeben durch:

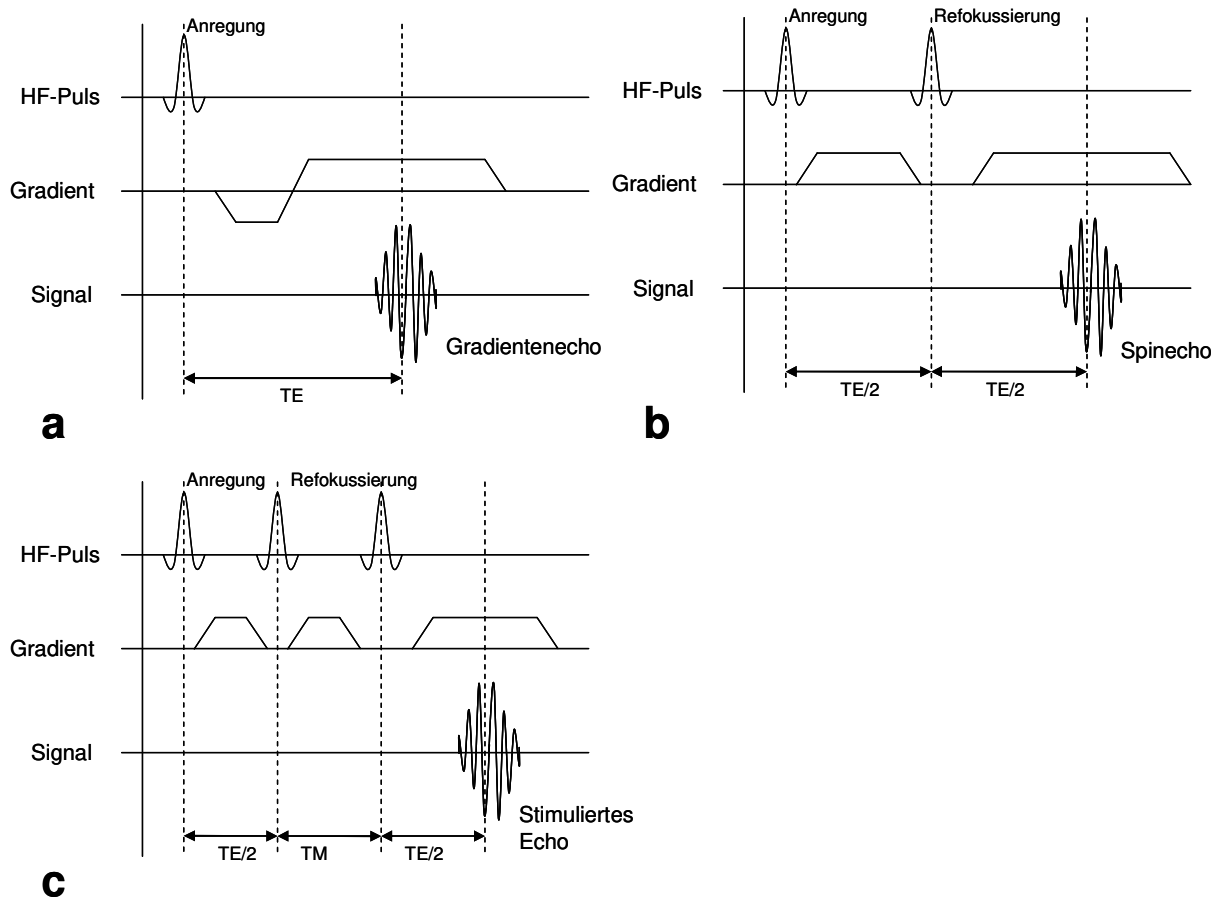


Abbildung 1: Schematische Pulssequenzdiagramme zur Erzeugung von frequenzkodierten Kernspin-Signalen durch a) ein Gradientenecho, b) ein Spinecho und c) ein stimuliertes Echo. TE bezeichnet die Echozeit der Auslese. Die Zeit zwischen dem zweiten und dem dritten HF-Puls bei der Generierung eines stimulierten Echos wird Mischzeit TM genannt.

$$M_{\perp} = \int S(\vec{k}) e^{-i\vec{k}\vec{r}} d^3k \quad [16]$$

$\vec{k}(\tau)$ beschreibt das Zeitintegral über die Gradientenfelder nach der Anregung

$$\vec{k} = \gamma \int_0^t \vec{G}(\tau) d\tau \quad [17]$$

und spannt den sog. k-Raum auf. In ihm kann die Signalakquisition als diskrete Abtastung der Fouriertransformierten des Signals verstanden werden.

Das Prinzip der Bildgenerierung durch geeignete Manipulation des Kernspin-Signals wird im Folgenden am Beispiel einer allgemeinen „Fast Low Angle Shot (FLASH)“ – Sequenz (12) erläutert. Sie ist der Prototyp für die schnellen Gradienten-Bildgebungstechniken. Durch die FLASH-Sequenz werden die Kernspins eines Objektes während eines geschalteten Gradienten frequenzselektiv angeregt in Abhängigkeit von der Charakteristik der Pulsform des Anregungspulses. Die angeregten Spins sind auf einen Bereich senkrecht zu der Gradientenrichtung beschränkt, die sog. Messschicht. Die Dicke d der Messschicht wird durch die Amplitude des Schichtselektionsgradienten \vec{G}_z und der Frequenzbandbreite des Anregungspulses $\Delta\nu_{HF}$ bestimmt:

$$d = \frac{2\pi\Delta v_{HF}}{\gamma G_z} \quad [18]$$

In einer der zwei verbleibenden Dimensionen wird ein Phasenkodiergradient mit einer bestimmten Amplitude für eine bestimmte Zeit τ_{PE} geschaltet, wodurch den Spins je nach Position y eine bestimmte Phase Φ aufgeprägt wird, die nach Abschalten des Gradienten

$$\Phi(y) = \gamma \int_0^{\tau_{PE}} G_y(t) y dt \quad [19]$$

beträgt. Nach der Phasenkodierung des Signals erfolgt die Aufnahme des Kernspinresonanzsignals mit zeitgleich geschaltetem Frequenzkodiergradienten in der verbleibenden Raumrichtung. Dieser Gradient erzeugt eine örtliche Abhängigkeit des detektierten Signals. Die Signalaufnahme erfolgt durch einen Analog-Digital-Converter (ADC), der das Signal während der Auslesezeit in N_x äquidistante Zeitintervalle unterteilt.

Diese Sequenz von Gradientenschaltungen, Anregung und Auslese akquiriert nur ein Gradientenecho bzw. im k-Raum-Formalismus nur eine k-Raumzeile. Zur vollständigen Abtastung des zu untersuchenden Objektes muss diese Sequenz mit einem in der Amplitude veränderten Phasenkodiergradienten N_y wiederholt werden, bis die vollständige Phasenkodierdimension des gewünschten Bildes abgetastet ist. Zur Verdeutlichung ist die schematische Abtastung im k-Raum entlang eines rechteckigen Gitters in Abbildung 2 abgebildet mit dem zugehörigen abgetasteten Realteil der aufgenommenen Datenmatrix und dem daraus resultierenden Bild nach der zweidimensionalen (2D)-Fouriertransformation dieser Daten. Dieses Abtastschema wird als 2D-MR-Bildgebung bezeichnet. In der 3D-MR-Bildgebung wird ein weiterer unabhängiger Phasenkodiergradient in der Schichtselektionsrichtung geschaltet. Die aufgenommenen Daten werden dann mit Hilfe der 3-dimensionalen Fouriertransformation umgewandelt.

Durch die Verwendung der Fouriertransformation in der Bildrekonstruktion ergibt sich für große Übergänge der Signalintensität im Bild das sog. „Gibbs'sche Phänomen“ oder „Gibbs Ringing“. Es sind sogenannte Unter- bzw. Überschwinger, die durch die Fouriertransformierte der unterabgetasteten hochfrequenten Signalanteile bei der Digitalisierung entstehen. Dieses Artefakt kann durch Erhöhen der Abtastrate oder durch geeignete Fensterung der Fouriertransformation mittels Filterfunktionen wie den Hanning-Filter verringert werden, wobei die Filterfunktionen das Signal glätten.

2.1.3 DIE VERHÄLTNISSE VON SIGNAL ZU RAUSCHEN UND KONTRAST ZU RAUSCHEN

Das durch die Empfangsspule aufgenommene Signal einer MRT-Messung ist von Rauschen überlagert. Dieses Rauschen wird hauptsächlich von der Probe bestimmt und ist über die Frequenzen stochastisch verteilt. Je nach Größe kann das Rauschsignal die Genauigkeit und die Interpretierbarkeit von Messungen beeinflussen. Als Messgröße für den Einfluss von

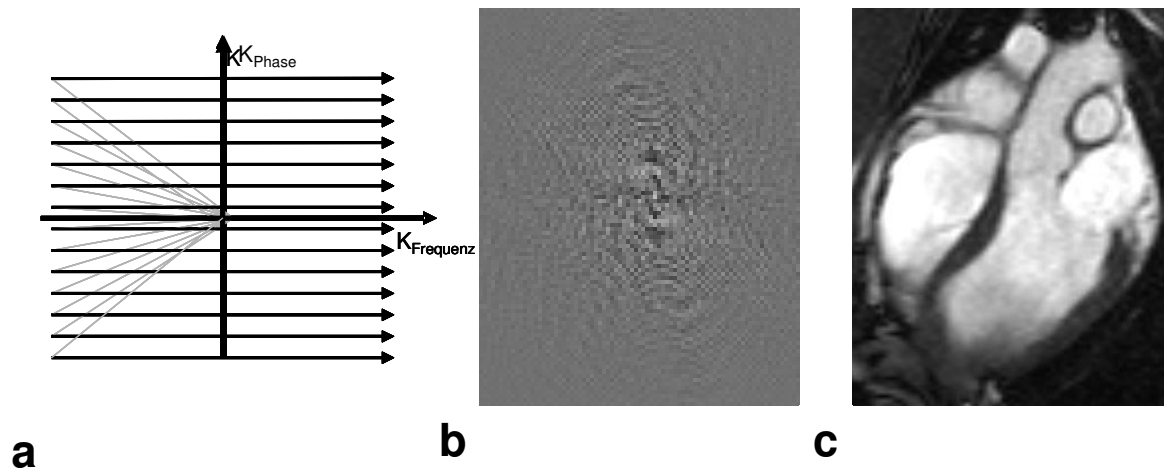


Abbildung 2: Schematische Abtastung des k-Raums zur Bilderzeugung
 (a) Kartesische Abtastung des k-Raumes, die hellgraue Linien verdeutlichen den veränderten Phasengradienten pro abzutastender Linie, die schwarz dargestellt ist. (b) Der Realteil der aufgenommenen k-Raumdaten (c) Das durch die zweidimensionale Fouriertransformation erzeugte Bild eines Herzens von einem Hausschwein.

Rauschen auf die Bildqualität wird das Verhältnis zwischen gewünschtem Signal und dem Rauschen („Signal to Noise Ratio“, SNR) bestimmt. In der Magnetresonanztomographie ist dieses Verhältnis ein sehr wichtiger Parameter, um Aussagen über die Qualität von Messungen treffen zu können, denn je geringer das SNR ist, desto schwieriger ist die Unterscheidung zwischen Gewebe und Hintergrund.

Für das SNR in der MRT gilt folgende Formel (8):

$$SNR \propto \frac{B_0 \cdot \sqrt{NEX} \cdot \Delta z \cdot (FOV)^2}{\sqrt{N_{RO}} \cdot \sqrt{N_{PE}} \cdot \sqrt{BW}} \quad [20]$$

mit B_0 dem statischen Grundmagnetfeld, Δz der Schichtdicke für zweidimensionale Bildgebung, FOV dem Bildausschnitt („Field of View“), BW die ausgelesene Bandbreite, NEX die Anzahl der Phasenkodierschritte, N_{RO} die Anzahl der aufgenommenen Datenpunkte in Ausleserichtung und N_{PE} der Datenpunkte in Phasenkodierrichtung.

In der diagnostischen Bildgebung ist neben dem SNR im Bild auch die Trennung zwischen benachbartem krankem und gesundem Gewebe sehr wichtig, falls dies nicht durch die Methodik der Bildgebung mit Hilfe von Signalmanipulation gegeben ist. Diese Trennung muss auch für hohe SNR nicht gegeben sein. Ein Maß für die Qualität der Trennung zwischen verschiedenen Gewebetypen ist das Verhältnis zwischen Kontrast und Rauschen („Contrast to Noise Ratio“, CNR). Dieses Maß berechnet sich wie folgt:

$$CNR_{A,B} = SNR_A - SNR_B \quad [21]$$

mit SNR_A und SNR_B das jeweilige SNR für die beiden voneinander abzugrenzenden Gewebetypen.

2.1.4 PARTIELLE PARALLELE BILDGEBUNG

Die bisher vorgestellte 2D-MRT-Bildgebung basiert auf dem Konzept des vollständig abgetasteten k-Raums, dessen Konzept in Kapitel 2.1.2.2 und Abbildung 2 genauer erläutert ist. Die vollständige Abtastung des k-Raumes Zeile für Zeile ist aber für zeitkritische Anwendungen wie die Blutflussmessung am Herzen nicht geeignet, da das zur Verfügung stehende Zeitfenster für eine Schichtbildaufnahme mit ca. 600-800 ms sehr kurz ist. Um die Signalakquisition zu beschleunigen, wurden weitere Techniken entwickelt, die als „Partielle Parallele Akquisitionstechniken“ (PPA) bekannt sind. Diese Techniken basieren auf der gleichzeitigen Bildakquisition durch mehrere Empfangsspulen unterschiedlicher örtlicher Empfindlichkeit. So kann ein Teil der normalerweise nacheinander aufgenommenen und damit zeitaufwändigen Phasenkodierschritte weggelassen werden bei unveränderter Größe der aufgenommenen Voxel. In der Bildrekonstruktion werden die fehlenden Phasenkodierschritte durch redundante Informationen der verschiedenen Spulen ersetzt und die Abtastung des k-Raumes um den Faktor R beschleunigt, der das Verhältnis zwischen tatsächlich abgetasteten und den zur vollständigen Abtastung notwendigen k-Raumzeilen beschreibt. Durch die verringerte Anzahl von Phasenkodierschritten verringert sich allerdings das SNR um die Wurzel des Beschleunigungsfaktors. Außerdem wird das SNR von einem Geometriefaktor g abhängig, der als ortsabhängiger Faktor die Fähigkeit der gewählten Spulenkonfiguration beschreibt, überlagerte Bildintensitäten innerhalb eines Pixels voneinander zu trennen (13). Daraus ergibt sich bei der Verwendung von paralleler Bildgebung folgendes SNR:

$$SNR_{PAT} = \frac{SNR_{Gesamt}}{g \cdot \sqrt{R}} \quad [22]$$

Da die Pixelgröße konstant bleibt, erfolgt eine Verkleinerung des FOV in Phasenkodierrichtung. Dies führt zu Einfaltungsartefakten, d.h. zu Fehlabbildungen von Objektbereichen, die außerhalb des FOV liegen und aufgrund der Fehlkodierung das eigentliche Bild überlagern. Durch Kenntnis der einzelnen örtlichen Spulenempfindlichkeiten der Empfangsspulen werden die störenden Einfaltungsartefakte je nach Verhältnis der Spulenzahl zum Beschleunigungsfaktor in den Bildrekonstruktionsverfahren nahezu entfernt und ein artefaktfreies Bild mit vollem FOV dargestellt. Um diese örtlichen Empfindlichkeiten der einzelnen Spulen festzustellen, sind niedrig aufgelöste Kalibrierungsbilder nötig. Sie können entweder durch zusätzliche Aufnahmen vor der eigentlichen Messung gewonnen werden oder durch Aufnahme zusätzlicher Bildzeilen während der eigentlichen Messung. Die erstgenannte Methode ist aufgrund der nur einmal gewonnenen Spulenprofile auf Veränderungen der Spulenprofile während der Messung durch z.B. Bewegung des untersuchten Objektes nur bedingt einsetzbar. Die zweite Methode kompensiert solche Änderungen im Spulenprofil, da die Spuleninformationen pro Bild neu aufgenommen werden. Sie verlangsamt allerdings die

Aufnahmezeit eines Bildes um die Anzahl der zusätzlich aufgenommenen Phasenkodierschritte.

Das in dieser Arbeit verwendete Rekonstruktionsverfahren „Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions“ (GRAPPA) (14) beruht auf der Komplettierung des k-Raumes vor der Berechnung des Schichtbildes mit Hilfe der zweidimensionalen Fouriertransformation. Die fehlenden k-Raumzeilen werden dazu aus den benachbarten aufgenommenen k-Raumzeilen unter Berücksichtigung der Spulenprofile der einzelnen Empfangsspulen rekonstruiert. Die nötigen Spulenempfindlichkeiten werden durch die Aufnahme zusätzlicher Referenzzeilen gemessen, den so genannten Autokalibrierungssignalen bei der Signalakquisition. Die für die Rekonstruktion fehlender k-Raumzeilen nötigen Gewichtungsfaktoren werden durch Vergleich der „normalen“ Bildzeilen mit den benachbarten Referenzzeilen berechnet. Zur Erhöhung der Genauigkeit werden für die Berechnung je einer fehlenden k-Raumzeile mehrere Zeilen von allen Spulenelementen genutzt. Dies wird für alle Einzelbilder durchgeführt und anschließend zu einem Gesamtbild kombiniert.

2.1.5 EINFLUSS VON PARAMAGNETISCHEN KONTRASTMITTELN AUF DIE SIGNALPARAMETER

Für das diagnostische Bild ist das in Kap. 2.1.3 beschriebene größtmögliche CNR wichtig, das durch Unterschiede in den Signalparametern für verschiedene Gewebearten entsteht. Zu den Signalparametern zählen u. a. die zwei Relaxationszeiten T_1 , T_2^* und die Spindichte im abgebildeten Volumen. Die Spindichte ist gewebespezifisch, B_0 -abhängig und kann während der Messung nur durch Hyperpolarisation, die in dieser Arbeit nicht betrachtet wird, manipuliert werden. Dagegen können die Relaxationszeiten, die ebenfalls gewebespezifisch sind, durch geeignete Kontrastmittel verändert werden. Es gibt sowohl T_1 -verkürzende als auch T_2^* -verkürzende Substanzen. T_1 -verkürzende Mittel erzeugen eine Kontrastverstärkung, da das Verhältnis TR/T_1 größer wird, was eine Vermehrung der wieder anzuregenden Spins bei wiederholter Anregung bedeutet. Dies wird besonders bei schneller Bildakquisition ausgenutzt. T_2^* -verkürzende Mittel erzeugen bei den diagnostischen Sequenzen eine Signaldämpfung in der Umgebung des Kontrastmittels.

Im Allgemeinen gilt, dass der Einfluss von der injizierten Kontrastmittel-Konzentration c auf die Relaxationszeit des betrachteten Gewebes folgende Gleichung erfüllt:

$$\frac{1}{T_i(c)} = \frac{1}{T_i^0} + R_i \cdot c, \quad (i=1,2) \quad [23]$$

mit T_i^0 mit $i=1,2$ die Relaxationszeiten des Gewebes ohne Kontrastmittel und R_i mit $i=1,2$ die „longitudinale“ bzw. die „transversale“ Relaxivität des Kontrastmittels in der Einheit $(\text{mmol/l})^{-1}\text{s}^{-1}$, die vom Aufbau des Kontrastmittels abhängig ist.

In der klinischen Diagnostik werden häufig T_1 -verkürzende Kontrastmittel auf Basis von Gadolinium verwendet. Es ist ein Element der Seltenen Erden und hat wegen der 7 ungepaarten Elektronen ein hohes magnetisches Moment, wodurch ein großer Effekt auf das T_1 der umgebenden Wasserstoffkerne erzeugt wird. Da Gadolinium in freier ionischer Form extrem toxisch auf den Menschen wirkt, wird es in der klinischen Anwendung u. a. als dreifach positiv geladenes Gd^{3+} im stabilen Chelat-Komplex mit Diethylenetriaminpentaessigsäure (DTPA) verwendet. In dieser Arbeit wird folgende Relation verwendet (Bayer-Schering AG, Berlin, Deutschland):

$$R_1(37^\circ) = 4,26 \frac{l}{mmol \cdot s} \quad [24]$$

Die weiteren physikochemischen Eigenschaften sind unter anderem in (15) dargestellt.

Das extravasale Kontrastmittel Gd-DTPA verteilt sich nach intravenöser Applikation schnell im Blutplasma. Durch Lücken in den Gefäßwänden kann es in den Intravasalraum diffundieren und verteilt sich so im Zwischenraum zwischen den Gefäßen. Da es aber bei intakten Zellmembranen nicht in die Zelle eindringen kann, zählt es zu den extrazellulären Kontrastmitteln. Gd-DTPA wird exponentiell mit einer Halbwertszeit von 90 Minuten durch glomeruläre Filtration über die Nieren renal ausgeschieden (15,16).

2.2 QUANTIFIZIERUNG DES MYOKARDIALEN BLUTFLUSSES MIT HILFE DER MRT

2.2.1 ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DES HERZENS

Das Herz ist ein muskulöses Hohlorgan, das aus vier Kammern besteht. Durch die Herzscheidewand (Septum) vollständig getrennt, bilden je zwei Kammern aus einem Vorhof (Atrium) und einer Hauptkammer (Ventrikel) eine Herzhälfte. Die rechte Herzhälfte pumpt das Blut durch den Lungenkreislauf, und die linke Herzhälfte versorgt den großen Körperkreislauf. Das Herz liegt zwischen Wirbelsäule und Brustbein und berührt mit seiner Spitze (Apex) die Brustwand. Es besteht im Wesentlichen aus vier Schichten: die Innenhaut des Herzens (Endokard), die eigentliche Herzmuskulatur (Myokard), direkt daran anschließend die äußere Herzhaut (Epikard) und schließlich alles umgebend der Herzbeutel (Perikard) (17). Im gesunden Menschen ist das Myokard normalerweise zwischen 0,8 - 1,2 cm dick (17).

Die Aufgabe des Herzens besteht darin, den Körper mit ausreichend Blut zu versorgen. Dazu kontrahiert es in Ruhe durchschnittlich 60 – 70 Mal pro Minute und pumpt auf diese Art ca. 7,5 l/min in den Körperkreislauf (Herzzeitvolumen). Dieser Pumpvorgang wird Herzzyklus genannt und ist in zwei Phasen unterteilt: Die Kontraktionsphase des Herzens mit Auswurf des Blutes in die jeweiligen Kreisläufe (Systole) und die Entspannungs- oder Füllungsphase der Herzmuskulatur (Diastole). Die Herzkontraktion wird durch einen elektrischen Impuls angeregt, der auch an der Körperoberfläche in Form des Elektrokardiogramms (EKG) abgeleitet werden kann und in diesem als QRS-Komplex bezeichnet wird. Die Dauer eines Herzzyklus ist als

Abstand zwischen zwei aufeinander folgenden R-Zacken (R-R-Intervall) der entsprechenden QRS-Komplexe festgelegt und beträgt unter Ruhe zwischen 800-1000ms. Die Versorgung des Herzmuskels mit Blut erfolgt über die Herzkranzgefäße, den Koronararterien (Abbildung 3). Sie sind in eine linke (Arteria coronaria sinistra) und in eine rechte Koronararterie (Arteria coronaria dextra bzw. Right Coronary Artery, RCA) unterteilt. Die linke Koronararterie unterteilt sich wiederum kurz nach der Teilung in Unterarterien (Ramus interventricularis anterior, auch Left Anterior Descending, LAD genannt und Ramus circumflexus, RCX). Unter Ruhebedingungen beträgt die Durchblutung der Koronarien im gesunden Menschen ca. 4% des Herzzeitvolumens (18).

2.2.2 PHYSIOLOGIE DER MYOKARDIALEN BLUTFLUSSMESSUNG

Die myokardiale Perfusion beschreibt den Widerstand des Blutflusses im koronaren Blutkreislauf. Dieser ist unter gesunden Bedingungen durch Autoregulierung konstant und kann auch bei Verengungen (Stenose) von bis zu 80% des Gefäßdurchmessers der Koronararterie unter Ruhebedingungen weitestgehend aufrechterhalten werden (19). Wird infolge einer Mehrbelastung des Kreislaufes wie z.B. durch Sport mehr Sauerstoff benötigt, so wird das durch eine Durchblutungssteigerung um den Faktor 2 - 4 erreicht. Dazu werden die Gefäße geweitet (Vasodilatation) und damit der Strömungswiderstand verringert. Ist diese Vasodilatation in verengten Gefäßen nur vermindert oder sogar gar nicht mehr möglich, so reduziert sich in diesen Gefäßen der MBF im Vergleich zum gesunden Gefäß deutlich und damit die Durchblutung des Myokards. Zudem führt die Vasodilatation der gesunden Gefäßabschnitte im minder durchbluteten Gebiet zu einer Verringerung des Perfusionsdruckes und die Minderdurchblutung wird verstärkt („Steal-Effekt“). Um dies zu beschreiben, wird in der klinischen Diagnostik die sogenannte myokardiale Perfusionsreserve (MPR) bestimmt. Sie beschreibt als Maßzahl die Steigerungsfähigkeit des myokardialen Blutflusses unter Belastung gegenüber der Ruheperfusion und dient somit zur Einschätzung der hämodynamischen Relevanz einer Gefäßverengung. Die Belastung kann wie in der PET-basierten Perfusionmessung auch pharmakologisch induziert werden (20-22), in dem ein Medikament, wie z.B. Adenosin, zur Gefäßerweiterung injiziert wird.

2.2.3 METHODIK DER BLUTFLUSSMESSUNG IM MYOKARD

In der dynamischen Durchblutungsmessung mittels MRT wird der MBF anhand von Bildserien bestimmt, die den Durchfluss eines als Bolus injizierten Kontrastmittels pro Herzschicht darstellen. Das Herz wird dazu im sog. Kurzachsenschnitt senkrecht zum Septum abgebildet (Abbildung 4). Anschliessend werden die aufgenommenen Bildserien danach entweder qualitativ (23-25), semiquantitativ (26-29) oder quantitativ (29-32) ausgewertet.

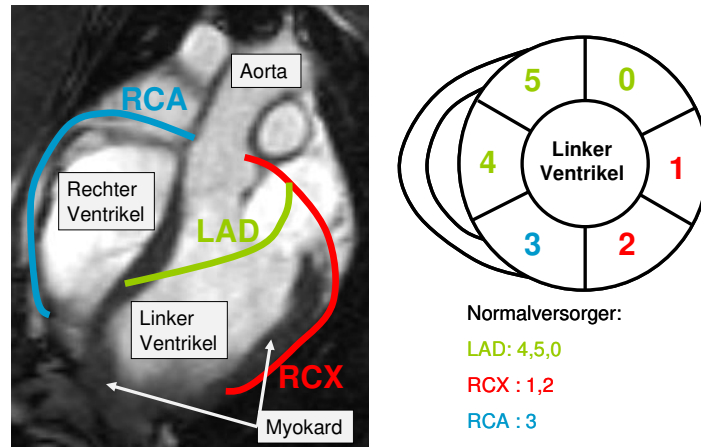


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Koronarien. Außerdem ist die Versorgung von Teilbereichen des Myokards für Normalversorger durch die Koronarien gemäß der „American Society of Echocardiography“ (33) dargestellt. Bei Patienten kann die arterielle Blutversorgung variieren. (Die Abkürzungen der Koronarien werden im Text erläutert.)

In der qualitativen Auswertung wird anhand von Helligkeitsunterschieden in den verschiedenen Regionen des Myokards während der Anflutungsphase des Kontrastmittels auf die regionale Durchblutung des Myokards geschlossen. Die semiquantitative Auswertung wertet verschiedene Parameter (z.B. die größte Steigung als Maß für den myokardialen Blutfluss) der gemessenen Signal-Zeitkurven (Abbildung 5) für interessante Regionen (region of interest, ROI) im Myokard aus und beurteilt so den regionalen Blutfluss im Myokard semiquantitativ, d.h. ohne Angabe in ml/min/g. Die Absolutquantifizierung erfolgt mit Hilfe von so genannten tracerkinetischen Modellen. Dazu werden die Signal-Zeitkurven einer ROI im Myokard zusammen mit der arteriellen Inputfunktion (AIF) (Abbildung 5) in Konzentration-Zeitkurven des Kontrastmittels umgerechnet (5). Daraus wird der regionale MBF der untersuchten Myokard-ROI in ml/min/g berechnet. Das in dieser Arbeit verwendete tracerkinetische Modell MMID4 (Copyright © 1998, National Simulation Resource, University of Washington, USA) wird in einem der nächsten Unterkapitel näher erläutert.

2.2.3.1 PULSSEQUENZMESSTECHNIKEN ZUR PERFUSIONSMESSUNG AM HERZEN

Die Durchblutungsmessung am Herzen mittels dynamischer MRT, auch „first-pass“-Perfusionsmessung genannt, ist eine schnelle T_1 -kontrastgewichtete Messung. Sie erfordert eine Bildgebungstechnik, die schnelle Änderungen im Bildkontrast während der Anflutungsphase und des Durchflusses von Kontrastmittel durch das Herz möglichst zeitlich und räumlich hoch aufgelöst und mit ausreichendem SNR darstellen kann. Die dafür entwickelten und etablierten Techniken sind so genannte ultraschnelle Gradientenecho-Pulssequenzen mit vorheriger Magnetisierungspräparation.

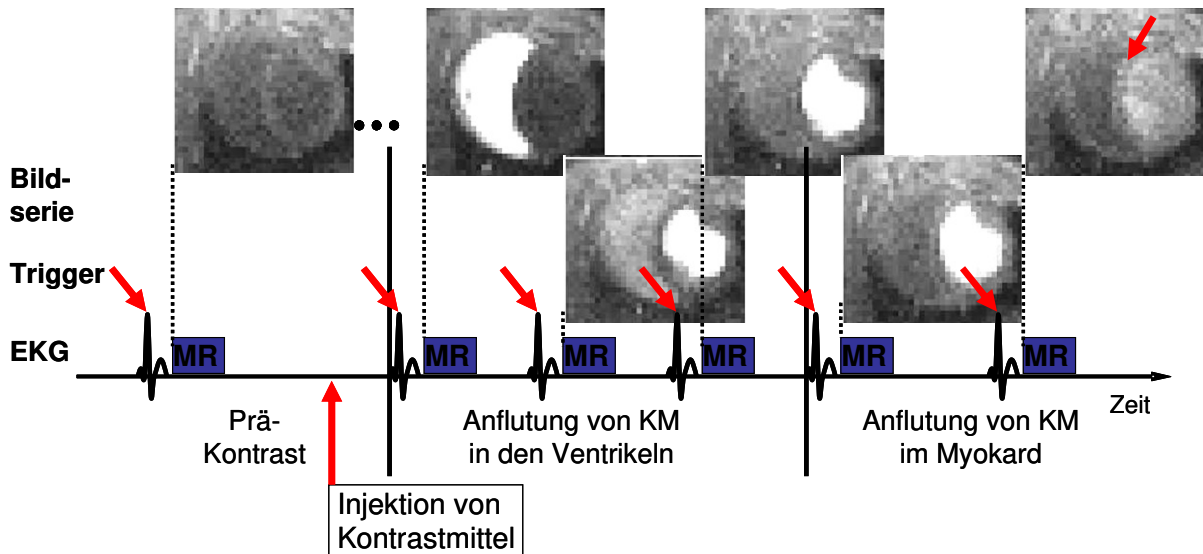


Abbildung 4: Schematischer Ablauf einer dynamischen Perfusionsmessung am Herzen mittels der MRT. Nach Positionierung der Messschicht werden pro Herzzyklus Bilder vom Herzen im Kurzachsenblick aufgenommen (Präkontrast). Währenddessen wird Kontrastmittel injiziert, das bei Anflutung im Herzen den Bildkontrast der jeweils durchflossenen Ventrikel verändert. Die Kontraständerung ist abhängig von der Kontrastmittel-Konzentration. Nach Durchfluß des linken Ventrikels gelangt ein Teil des Kontrastmittels in die Koronarien und durchfließt auch das Myokard, Der Kontrast im hier ringartig dargestellten Myokard (Pfeil im Bild rechts oben) wird ebenfalls abhängig von der örtlichen Kontrastmittel-Konzentration im Bild verändert.

Die in dieser Arbeit verwendete *Saturation Recovery- (SR-) TurboFlash*-Sequenz (5,34) (Abbildung 6) ist eine gespoilte Gradientenecho-Pulssequenz und besitzt eine minimale Echozeit TE , eine minimale Repetitionszeit pro ausgelesenem Echo TR , sowie einen kleinen Anregungswinkel Φ . TR und TE sind von der Geräteperformance abhängig. Die Signalgleichung der SR-TurboFLASH-Pulssequenz lautet in Abhängigkeit von T_1 , dem Zeitintervall zwischen Präparationspuls zur Magnetisierungspräparation und Anregungspuls, für die n -te k -Raumzeile:

$$S = S_0 \left[\left(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}} \right) \left(\cos \Phi \cdot e^{-\frac{TR}{T_1}} \right)^{n-1} + \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}} \right) \frac{1 - \left(\cos \Phi \cdot e^{-\frac{TR}{T_1}} \right)^{n-1}}{1 - \cos \Phi \cdot e^{-\frac{TR}{T_1}}} \right] \quad [25]$$

mit S_0 dem vollständig relaxierten Signal zum Anfangszeitpunkt t_0 , n bezeichnet das jeweils aufgenommene Echo. Nach jedem ausgelesenen Echo wird die verbleibende Quermagnetisierung mit Hilfe von Gradienten (sogenannten Gradientenspoiler) zerstört und hat somit keinen Einfluss auf nachfolgende Echos. Außerdem wird noch ein sogenannter HF-Spoiler angewendet. Während der Gradientenspoiler eine starke Dephasierung der zu zerstörenden Quermagnetisierung bewirkt, wird beim HF-Spoiler die Phase des Anregungspulses nach jedem TR um entweder 50° oder 117° verschoben, um eine konstante Signalintensität zu erhalten (35).

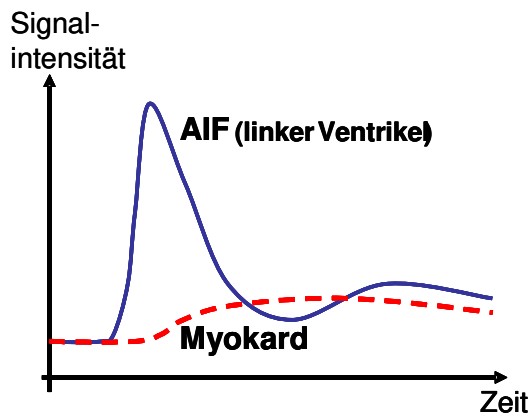


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Signal-Zeitkurven einer Perfusionsmessung. In der zu diagnostizierenden Myokardregion wird die Signal-Zeitkurve (rot) gemessen, die für die Bestimmung des myokardialen Blutflusses benötigt wird. Die zugehörige Arterielle Inputfunktion (AIF, blau) wird im linken Ventrikel gemessen.

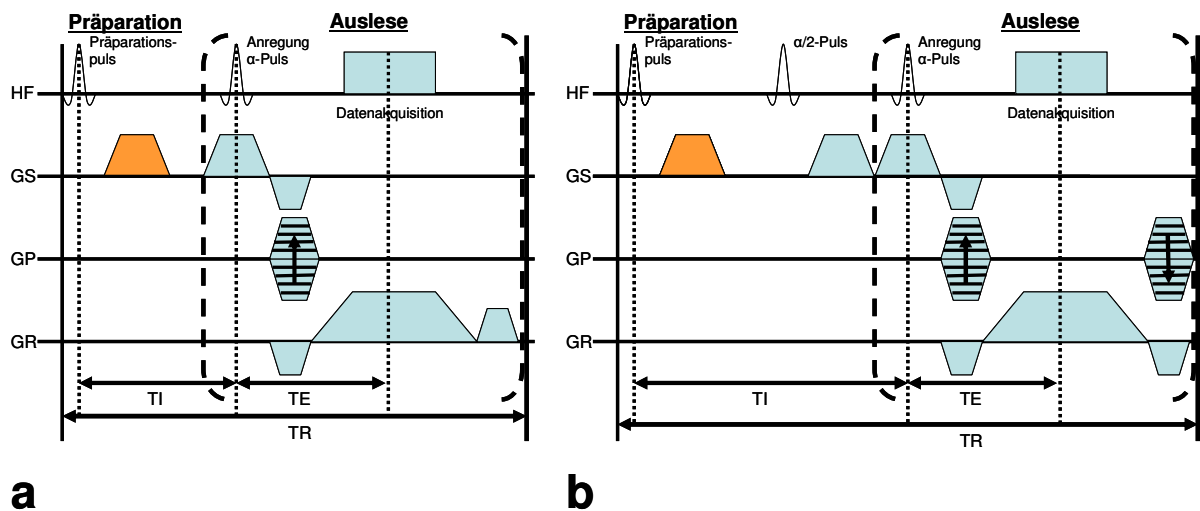


Abbildung 6: Diagramme von etablierten Pulssequenzen für Perfusionsmessungen am Herzen. Zur T_1 -Wichtung des Bildkontrastes ist bei beiden dargestellten Pulssequenzen jeweils ein 90° -Präparationspuls mit anschließendem Spoilergradienten (orange) vor der jeweiligen Datenakquisition (blau) vorgeschaltet (HF: Hochfrequenzpuls; GS: Schichtselektionsgradient; GP: Phasenkodiergradient; GR: Datenauslesegradient)
 a) Ultraschnelle gespoilte Gradientenechosequenz (SR-TurboFLASH-Pulssequenz)
 b) Balanced Steady-State Free Precession– Sequenz (SR-TrueFisp-Sequenz)

Die Magnetisierungspräparation ist erforderlich, um einen möglichst hohen T_1 -Kontrast in den aufgenommenen Bildern zu erzeugen. Dies ist im Allgemeinen für Pulssequenzen mit einer Repetitionszeit $TR \approx T_1$ gegeben, in der ultraschnellen MRT muss jedoch $TR \ll T_1$ gewählt werden, wodurch für Standardsequenzen nur Protonen-, T_2^* - Bildkontraste oder Mischkontraste aus T_2^*/T_1 entstehen. Für die Magnetisierungspräparation wird in der Pulssequenz vor der eigentlichen Aufnahme der Messschicht in der Regel ein nicht-selektiver 90° -Sättigungspuls (Saturation Recovery, SR) mit einem im Anschluss geschalteten Gradienten zur vollständigen Dephasierung der entstandenen Transversalmagnetisierung vorgeschaltet. Da die Magnetisierungspräparation vor jeder Schicht einzeln durchgeführt wird,

bevor diese danach sofort vollständig ausgelesen wird, spricht man von einer Single Shot-Präparation. Die einzelnen Schichten werden sequentiell hintereinander aufgenommen.

Ein großer Nachteil der SR-TurboFlash-Sequenz ist das geringe SNR aufgrund der voran geschalteten Magnetisierungspräparation und der nach jeder Echoauslese dephasierten Quermagnetisierung. Diese steht bei der nachfolgenden Echoauslese nicht mehr als Signal zur Verfügung. Alternative Ansätze wie die Rephasierung der Quermagnetisierung nach jeder Echoauslese (Balanced Steady-State Free Precession- (bSSFP) -Sequenz (Abbildung 6 (36,37)) oder die Beschleunigung der Auslese durch Aufnahme mehrerer Echos innerhalb einer Anregung („Echo Planar Imaging“, EPI) (37) wurden deswegen vorgestellt. Ein großer Nachteil dieser Methoden sind mögliche T_2^* - abhängige Artefakte, die in der praktischen Umsetzung noch nicht vollständig gelöst sind. Daher wurde in dieser Arbeit die SR-TurboFLASH-Pulssequenz als die robusteste Pulssequenz zur Perfusionsmessung am Herzen mittels dynamischer MRT verwendet.

2.2.3.2 MODELLBASIERTE BERECHNUNG DES MYOKARDIALEN BLUTFLUSSES

Als Grundlage zur Berechnung des regionalen Blutflusses gilt basierend auf dem Massenerhaltungsgesetz (38), dass die zum jeweiligen Zeitpunkt der Messung im Organ vorhandene Kontrastmittelmenge $q(t)$ (das „Residuum“) die Differenz zwischen der in das Organ eingewaschenen Kontrastmittelmenge (auch arterielle Inputfunktion $AIF(t)$ genannt) und der aus dem Organ ausgewaschenen Kontrastmittelmenge $C_{out}(t)$ ist (27,32):

$$q(t) = F \int_0^t [AIF(\tau) - C_{out}(\tau)] d\tau \quad [26]$$

F beschreibt den regionalen Blutfluss im Organ. Es gilt außerdem:

$$C_{out}(t) = \int_0^t AIF(\tau) \cdot h(\tau - t) dt = AIF(t) \otimes h(t) \quad [27]$$

$h(t)$ beschreibt den zeitlichen Transport des Kontrastmittels durch das Organ und \otimes ist das mathematische Faltungssymbol.

Die Funktion $h(t)$ beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kontrastmittelmolekül die untersuchte Region ROI zu der Zeit t verlassen hat, wenn die AIF eine δ -Funktion zur Zeit $t=0$ ist. Weil ein Kontrastmittelmolekül die ROI für eine δ -Funktion als eingewaschene Kontrastmittelmengenfunktion nicht instantan durchqueren kann, folgt: $h(t = 0) = 0$.

Ein Hauptproblem der meisten tomographischen Bildgebungsmethoden ist, dass die Kontrastmittel-Konzentration bei Eintritt in eine myokardiale ROI nicht direkt gemessen werden kann, unter anderem, weil die betrachtete ROI keinen einzelnen oder genau definierten vaskulären Zufluss hat. Wie in (38) wird in dieser Arbeit als Näherung für die AIF der zeitliche Verlauf des Blutsignals in einer ROI in der Kammer des linken Ventrikels gemessen.

Da in der MRT nicht der zeitliche Verlauf der aus dem Organ ausgewaschenen Kontrastmittelmenge $C_{out}(t)$ gemessen wird, sondern die Menge des im Organ verbleibenden Kontrastmittels $q(t)$, folgt aus der Massenerhaltung, dass $q(t)$ die Differenz zwischen $AIF(t)$ und $C_{out}(t)$ ist:

$$q(t) = F \int_0^t AIF(\tau) \otimes [1 - h(\tau)] d\tau = AIF(t) \otimes R_F(t) \quad [28]$$

In dieser Gleichung ist die flussgewichtete Impulsantwort $R_F(t)$:

$$R_F(t) = F \left[1 - \int_0^t h(\tau) d\tau \right] = F \cdot R(t) \quad [29]$$

Für $h(t=0) = 0$ gilt:

$$R_F(0) = F \quad [30]$$

d.h. die Anfangsamplitude von $R_F(t)$ ist ein Maß für die Flußrate (39). $R(t)$ repräsentiert in [29] den Anteil der in das Organ eingewaschenen Kontrastmittelmenge, der die ROI zum Zeitpunkt t noch nicht verlassen hat. Aufgrund des Auswaschens des Kontrastmittels klingt $R_F(t)$ monoton von seiner Anfangsamplitude F zum Zeitpunkt $t = 0$ ab.

Durch Entfaltung der AIF mit dem Konzentrationszeitverlauf im Organ in [28] kann nun der regionale Blutfluss unter Anwendung eines Modells berechnet werden. Zu berücksichtigen ist, dass nach Messungen von Cantriy et al. (40) nur etwa 70 % des Kontrastmittels im Myokard verbleibt, 30 % diffundieren aus den Gefäßen (Intravasalraum) in das umgebende Bindegewebe. Daher wurde in dieser Arbeit das aus der Literatur bekannte Modell MMID4 benutzt, das die Diffusion des Kontrastmittels aus den Kapillaren heraus berücksichtigt (41). Dieses Modell beschreibt den Aufbau des Gewebes, das in verschiedene Kompartimente unterteilt werden kann. Die Grobeinteilung erfolgt in einen Intravasalraum, der in vivo den Kapillaren entspricht und durch das Endothel begrenzt ist, und den daran angrenzenden Extravasalraum, der den Zwischenraum mit Bindegewebe (parenchymatöse Zellen) beschreibt.

Der schematische Aufbau des Modells kann wie folgt beschrieben werden (38): Ein vollständig im Blutplasma gelöstes Kontrastmittel fließt als Bolus durch eine große zum untersuchenden Organ führende Arterie in das Organ und verlässt das Organ durch eine Vene. Beide Gefäße werden jeweils durch ihr Volumen V , der relativen Verbreiterung des Flussprofils (relative Dispersion) RD und einen Verzögerungsoperator t_D beschrieben. Die relative Dispersion berücksichtigt hierbei sowohl die Effekte des Geschwindigkeitsprofils des Blutflusses im Gefäß als auch die Diffusion der Kontrastmittelpartikel zur Gefäßwand. Das Organ selbst wird durch $N=20$ verschiedene Pfade beschrieben, da der Blutfluss im Organ auf mikroskopischer Ebene heterogen ist und pro Pfad unterschiedlich sein kann: $f_i F_p (i=1,..N)$ (42). Der regionale Blutfluss F_p des Plasmas berechnet sich dann aus dem gewichteten Mittelwert aller Teilflüsse f_i mit Gewichtung $w(f_i) = \sum m_i / (M \cdot \Delta f_i)$ (41), wobei M das Gesamtgewicht des Organs und Δf_i

die Breite der i -ten Flussklasse sind. Die Verteilung der relativen Flusswerte f_i wird durch eine Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion beschrieben, die der Anwender des Modells vorgeben kann (Abbildung 7) (41).

Unter der Annahme eines konstanten Blutflusses können die Konzentrations-Zeitkurven des Kontrastmittels in den einzelnen Kompartimenten durch drei Differentialgleichungen beschrieben werden. Es gilt für die Konzentration des Blutplasmas C_p :

$$\frac{\partial C_p}{\partial t} = -\frac{F \cdot L}{V_p} \frac{\partial C_p}{\partial x} - \frac{PS}{V_p} (C_p - C_{int}) + D_p \frac{\partial^2 C_p}{\partial x^2} \quad [31]$$

Mit dem Volumen des Blutplasmas V_p , der Diffusionskonstanten D_p im Blutplasma, der Oberfläche des Permeabilitätsgebietes (PS -Produkt) und der Länge L eines Segments. Für die Änderung der Kontrastmittel-Konzentration C_{int} außerhalb der Gefäße gilt:

$$\frac{\partial C_{int}}{\partial t} = -\frac{PS}{V_{int}} (C_{int} - C_p) + D_{int} \frac{\partial^2 C_{int}}{\partial x^2} \quad [32]$$

Die Extraktion E des Kontrastmittels aus dem Raum außerhalb der Gefäße folgt einer exponentiellen Gesetzmäßigkeit und ist wie folgt mit dem PS -Produkt verbunden:

$$E = 1 - e^{-PS/F_p} \quad [33]$$

Außerdem gilt die Erhaltung der Kontrastmittelmenge im Gewebe:

$$\frac{\partial C_p}{\partial t} + \alpha \frac{\partial C_p}{\partial x} + \frac{V_{int}}{V_p} \frac{\partial C_{int}}{\partial t} = 0 \quad [34]$$

mit $\alpha = F_p \cdot L/V_p$ der Geschwindigkeit des Kontrastmittels.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Differentialgleichungen [31], [32] und [34] mit dem Programm XSIM (Version 3.13, National Simulation Resource, Bioengineering, University of Washington, Seattle, USA) unter Verwendung des „Lagrangian sliding fluid element“ – Algorithmus gelöst (43). In diesem Algorithmus wird jede Austauschereinheit und die angrenzende Geweberegion beginnend vom Einfluss in N_{seg} Segmente gleicher Länge L unterteilt. Dadurch beträgt die Transitzeit des Blutplasmas durch jedes Segment j ($j = 1, \dots, N_{seg}$):

$$\Delta t = \frac{V_p}{(F_p \cdot N_{seg})} \quad [35]$$

Die Transitzeit des Blutplasmas durch die gesamte Austauschereinheit ist:

$$\tau = N_{seg} \cdot \Delta t \quad [36]$$

Außerdem wird die Kontrastmittel-Konzentration im Plasma zum Anfangszeitpunkt t_+ eines betrachteten Zeitintervalls im Segment j als $C_p(t_+, j) = C_p(t_-, j-1)$ definiert. Dieser Ansatz für die Kontrastmittel-Konzentration im Plasma wird in die Differentialgleichungen [31] und [32] eingesetzt und die sich daraus ergebenden Differentialgleichungen für jeden Zeitpunkt t und in jedem Segment j gelöst. Damit die Differentialgleichungen analytische Ausdrücke mit exakten Lösungen sind, werden im ersten Schritt die Extraktion des Kontrastmittels E und die axiale

Diffusion vernachlässigt. Dann werden im nächsten Schritt für jedes Segment der Einfluss der Extraktion und der Diffusion berechnet, bevor sich das Plasma in das nächste Segment bewegt (43).

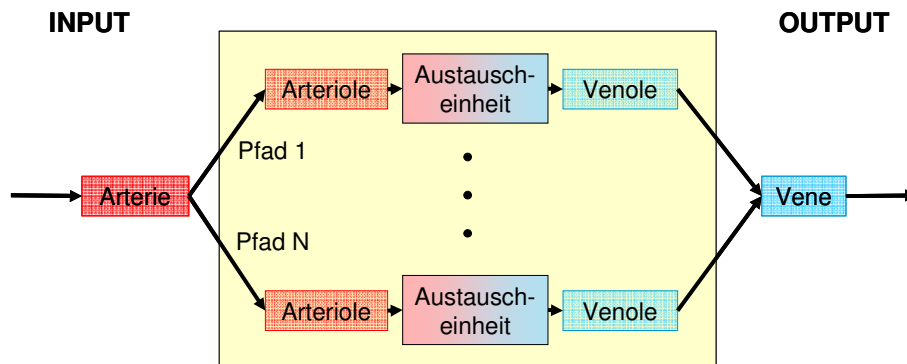


Abbildung 7: Schematischer Aufbau des tracerkinetischen Modells MMID4 zur Berechnung des Blutflusses (nach (41))

3 METHODIK

3.1 METHODIK DER VERSUCHE AM MAGNETRESONANZTOMOGRAPHEN

3.1.1 TECHNISCHE AUSSTATTUNG DES VERWENDETEN MRT

Die in dieser Arbeit durchgeführten MRT-Messungen wurden an einem 1,5 Tesla Ganzkörper-tomographen (Magnetom Sonata, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) mit 8 Empfangskanälen durchgeführt. Dieses Modell ist vom Hersteller durch ein Hochleistungs-Gradientensystem (maximale Gradientenstärke von 40 mT/m, minimale Anstiegszeit von 200 μ s, Steilheit der Gradienten von 200 mT/m/ms) speziell für kardiovaskuläre Untersuchungen optimiert. In allen Versuchen, die in dieser Arbeit beschrieben sind, wurde als Sendespule die eingebaute Ganzkörperspule („body coil“) verwendet. Als Empfangsspulen dienten die sechs Elemente der flexiblen Oberflächenspule (Abbildung 8) kombiniert mit zwei Elementen der fest in der Patientenliege integrierten Wirbelsäulen-Array-Spule, wodurch alle acht zur Verfügung stehenden Empfangskanäle für den Signalempfang genutzt werden konnten.

3.1.2 BESCHREIBUNG DER VERWENDETEN PULSSEQUENZ

Für die Perfusionsmessung kombiniert mit Nachführung der Messschicht in Echtzeit wurde eine selbst entwickelte SR-TurboFLASH-Pulssequenz verwendet. Diese Sequenz nimmt innerhalb eines Herzzyklus ein Navigatorsignal und zweimal die vom Benutzer definierte Messschicht auf. Die erste Aufnahme der Messschicht erfolgt mit Schichtnachführung, die zweite Aufnahme erfolgt ohne Nachführung der Messschicht. Soweit nicht anders beschrieben, waren die Grundeinstellungen der Pulssequenz für die Phantom- und Tierversuche wie folgt:

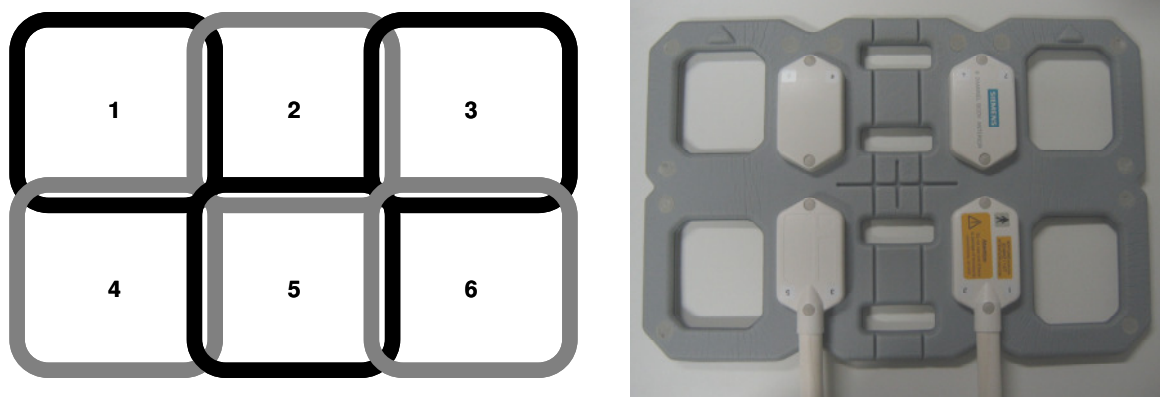


Abbildung 8: 6-Elemente-Thorax-Oberflächenspule: In der linken Abbildung ist die Anordnung der Elemente der Empfangsspule gezeigt; rechts ist die verwendete Spule (Siemens Medical Solution, Erlangen, Deutschland) abgebildet.

Navigator

- Parameter der Pulssequenz: Pixelgröße = $0,37 \text{ mm}^2$; Schichtdicke $d_{Nav} = 7 \text{ mm}$; $TR/TE = (33,0/20,44) \text{ ms}$; Bandbreite $BW = 222,5 \text{ Hz/Pixel}$; $FOV_x = 50 \text{ mm}$, es wurde ein eindimensionales Signal pro Anwendung des Navigatorpulssequenzmoduls aufgenommen;
- Parameter der Signalrekonstruktion: Interpolationsfaktor = 2; das gesamte komplexe eindimensionale k-Raumsignal wurde mit der Hanningfunktion gefiltert (Filterlänge 100 % des aufgenommenen Navigatorsignals); Kombination aller Aufnahmekanäle; als morphologischer Filter wurde ein Medianfilter mit der Filterlänge von 6 Pixel verwendet;
- Kantendetektion: im Übergangsbereich zwischen den zwei betrachteten Gewebearten wurden zur Detektion der Bewegung 25 Pixel analysiert; die maximale Bewegung der Kante zwischen zwei nacheinander aufgenommenen Navigatorsignalen in verschiedenen Herzzyklen wurde auf 10 Pixel gesetzt; die maximale Bewegung der Kante über alle Navigatorsignale wurde auf 20 Pixel gesetzt; die Dauer des „Realtime-Feedbacks“ des MRT-Gerätes, in der das MRT nicht messbereit ist und die zu messende Schichtposition angepasst wird, wurde für den verwendeten Tomographen nach Testläufen auf 20 ms eingestellt.

SR-TurboFlash-Pulssequenz

- Parameter der T_1 -Magnetisierungspräparation: Die Dephasierungsgradienten des Präparationsmoduls waren jeweils 5 ms lang geschaltet mit einer Gradientenstärke von $G_{Sättiger} = 20 \text{ mT/m}$ und 1 ms Schaltzeit; $\alpha_{Sättiger} = 90^\circ$. Das Modul wurde zweimal vor der Auslese der Messschicht angewendet.
- Parameter der Pulssequenz zur Generierung des Gradientensignals in der Perfusionsmessschicht: $\alpha = 18^\circ$; $TR/TE/TI = (3,5/ 1,7/ 110) \text{ ms}$; $FOV = (380 \times 285) \text{ mm}^2$; Schichtdicke $d = 8 \text{ mm}$; Bandbreite $BW = 890 \text{ Hz/Pixel}$; als Algorithmus zur Bildrekonstruktion wurde GRAPPA mit einem Beschleunigungsfaktor von 2 und 24 Referenzlinien verwendet.

Die Gesamtmesszeit pro Herzschlag der in dieser Arbeit vorgestellten Pulssequenz bestehend aus Navigator und zweimaliger Schichtaufnahme mit jeweiliger Magnetisierungspräparation betrug $T_{Pulssequenz} \approx 540 \text{ ms}^1$.

¹ Die in dieser Arbeit beschriebene Pulssequenz wird einmal pro Herzschlag geschaltet. Dadurch begrenzt die Frequenz des Herzschlages das Zeitintervall, in der die Pulssequenz fehlerfrei angewendet werden kann. In diesem Intervall müssen alle Module der Pulssequenz geschaltet werden. Die zeitliche Summe der einzelnen optimierten Pulssequenzmodule ist:

$$T_{Herzschlag} \geq T_{Sequenz} = T_{Trigger} + T_{Nav} + T_{RTFB} + T_{GlobSat} + T_{Perfauslese} + T_{GlobSat} + T_{Perfauslese} \quad [1]$$

mit

- Verzögerung des Triggermoduls wegen der Verarbeitung des EKG-Signals (MRT-abhängig):
 $T_{Trigger} = \sim 50 \text{ ms}$;
- Messzeit der Navigator-Pulssequenz:
 $T_{Nav} = 33 \text{ ms}$;
- Berechnungszeit der Positionsverschiebung der Perfusionsmessschicht: („Realtime-Feedback“):

3.1.3 PROTOKOLL DER TIERSTUDIE

Mit dem Einverständnis der Ethikkommission wurden kontrastmittelverstärkte Perfusionsmessungen am Herzen von gesunden Schweinen unter Ruhebedingungen durchgeführt ($n = 3$; Gewicht = 25 – 30 kg). Die Tiere wurden künstlich mit einem Sauerstoff-Luftgemisch beatmet und mit 2,6-Diisopropylphenol (Propofol) anästhesiert. Zur Vorbereitung und Sedierung wurden Piritramid und Ketamin in therapeutischer Dosis verwendet. Für die kontrastmittelverstärkte Perfusionsmessung wurde ein Bolus von 0,02 mmol/kg Gd-DTPA (Magnevist, Bayer-Schering AG, Berlin, Deutschland) injiziert mit anschließender Injektion von 20 ml isotonischer Salzlösung. Der Durchfluss des Kontrastmittels durch das Herz wurde in Kurzachsen-Schnittbildern des Herzens aufgenommen. Die Herzbewegung wurde mit Hilfe von Navigatoren überwacht, die an der Herzbasis den Übergang zwischen Herz- und Lungengewebe detektierten (Abbildung 9). Es wurden folgende Perfusionsmessungen in der angegebenen Reihenfolge pro Tier durchgeführt:

- Messung während künstlicher Beatmung (ohne Kalibrierung der Schichtnachführung)
- Messung während der Unterdrückung des Atems (ohne Kalibrierung der Schichtnachführung)
- Messung während künstlicher Beatmung (mit Kalibrierung der Schichtnachführung)

Die Kombination aus Perfusionsmessung mit Schichtnachführung und der Kalibrierung der Schichtnachführung wurde für die physiologische Bedingung der Atemunterdrückung nicht untersucht, da die residuale Verschiebung des Herzens während des Zeitraums zwischen Detektion der Herzposition durch das Navigatorsignal und der Aufnahme der Messschicht vernachlässigt werden kann.

Die Pausen zwischen den einzelnen Perfusionsmessungen bzw. Gaben von Kontrastmittel waren mindestens 30 Minuten, um ein Auswaschen des Kontrastmittels aus dem Blutkreislauf zu ermöglichen und eine Anreicherung von Kontrastmittel und damit eine Beeinflussung durch residuales Kontrastmittel auf folgende Messungen zu minimieren. Dieses Protokoll wurde jeweils einmal an zwei Tieren und zweimal an einem Tier ausgeführt (die Wartezeit zwischen den beiden Versuchen in diesem Tier war länger als zwei Stunden), so dass vier unabhängige Messreihen durchgeführt wurden.

-
- Zeit für die Magnetisierungspräparation des Signals:
 $T_{RTFB} = 20 \text{ ms};$
 $2 * T_{GlobSat} = 2 * 11 \text{ ms} = 22 \text{ ms};$
 - Aufnahmezeit einer Perfusionsmessschicht
 $T_{PerfAuslese} = n * TR_{PerfSchicht}$
 $= [n (75\% \text{ FOV-Phase}) / \text{iPAT-Faktor} + n (\text{iPAT-Ref}) / 2] * TR_{PerfSchicht}$
 $= (96 * 0,5 * 24/2) * 3,3 \text{ ms} = 198 \text{ ms}$

$$\Rightarrow T_{Sequenz} \approx 540 \text{ ms} < T_{Herzschlag} \quad \text{[ii]}$$

Für das Zeitintervall zwischen Navigatorauslese und k-Raummitte der nachgeführten Perfusionschicht ergibt sich:

$$dT = T_{RTFB} + T_{GlobSat} + \frac{T_{PerfSchicht}}{2} = 139 \text{ ms} \quad \text{[iii]}$$

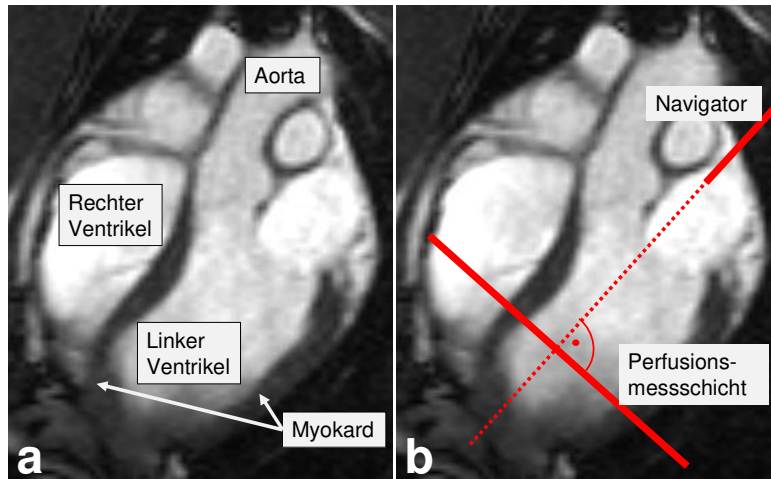


Abbildung 9: Positionierung des Navigators und der Perfusionsmessschicht am Herzen in der Tierstudie, dargestellt im 4-Kammerblick. Der Navigator detektiert den Übergang zwischen Lungen- und Herzmuskelgewebe an der Herzbasis. Die Perfusionsmessschicht ist senkrecht zum Navigator und zum Septum positioniert und bildet das Herz im Kurzachsenschnitt ab.

3.2 METHODIK DER BESTIMMUNG DES MYOKARDIALEN BLUTFLUSSES

3.2.1 GENERIERUNG DER AUSZUWERTENDEN SIGNAL-ZEITKURVEN

Im Tierversuch wurden die endokardialen und epikardialen Konturen des Myokards für jedes Bild einer Perfusionsmessung manuell eingezeichnet. Dadurch wurden Bewegungen des Herzens in der Bildebene mitkorrigiert. Die so erhaltene ringförmige ROI im Myokard wurde für beide Bildserien einer Perfusionsmessung, bestehend aus der Aufnahme mit Nachführung der Messschicht und der Aufnahme ohne Nachführung, in die sechs Standardsegmente unterteilt (Abbildung 3). Wie in der schematischen Darstellung der Datenanalyse der Tierstudie gezeigt (Abbildung 10:), wurden die Signal-Zeitkurven für jede Bildserie durch Mittelung der Signalintensität pro Segment gewonnen und zur Eliminierung von Herzrhythmusstörungen oder EKG-Ableitungsfehlern auf äquidistante Zeitintervalle interpoliert. Die jeweils zugehörige AIF wurde durch Mittelung der Signalintensität einer kreisrunden ROI mit ca. 2 cm Durchmesser im Zentrum des linken Ventrikels in den zugehörigen Bildern gewonnen.

3.2.2 RAUSCHUNTERDRÜCKUNG IN DEN SIGNAL-ZEITKURVEN

Das Signal überlagernde Rauschen in den Signal-Zeitkurven wurde durch folgenden Ansatz unterdrückt:

Im k-Raum ist das Rauschen normalverteilt, addiert sich aber zur Signalintensität in den rekonstruierten Magnitudenbildern. Dadurch werden niedrige Signalintensitäten von gemessenen Objekten vom Rauschsignal überlagert. Gubjartsson et al. (44) schlug einen Ansatz zur Rauschunterdrückung vor, der davon ausgeht, dass zwischen der Standardabweichung des Rauschens im k-Raum σ und dem mittleren Rauschsignal im fourier-transformierten Bild $\bar{S}_{Rauschen}$, das außerhalb vom Messobjekt, aber innerhalb des FOV gemessen wurde, folgende Beziehung besteht:

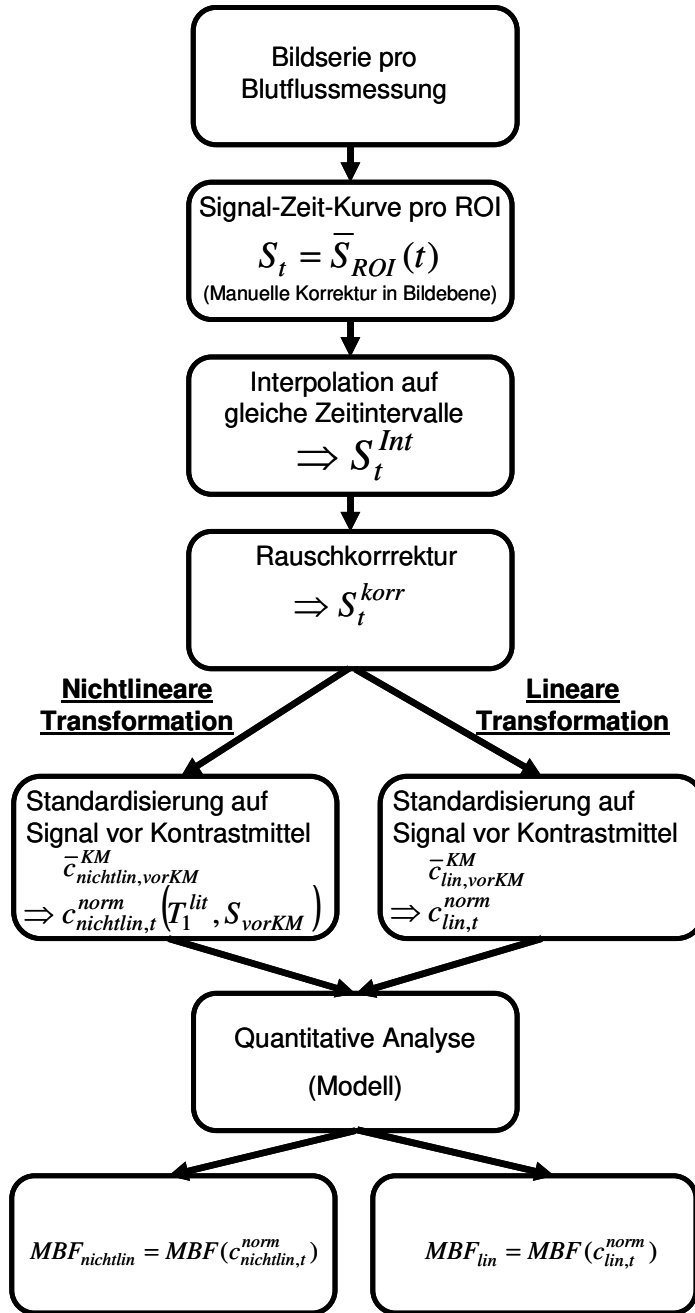


Abbildung 10: Ablaufdiagramm zur Quantifizierung des MBF aus der Bildserie einer Perfusionsmessung. Für die nichtlineare Transformation der Signal-Zeitkurven in die Konzentration-Zeitkurven wurde der in dieser Arbeit vorgestellte Ansatz verwendet, die lineare Transformation wurde gemäß dem Ansatz in der klinischen Diagnostik durchgeführt. Die einzelnen Schritte sind im Text genauer beschrieben.

$$\sigma_{\text{Rauschen}} = \sqrt{\frac{2}{\pi}} \cdot \bar{S}_{\text{Rauschen}} \quad [37]$$

Davon ausgehend erhalten wir eine rauschfreie Signalintensität S_{korr} im untersuchten Objekt mit folgender Beziehung:

$$S_{\text{korr}}(t) = \sqrt{S_{\text{unkorr}}^2(t) - \sigma_{\text{Rauschen}}^2} \quad [38]$$

mit S_{unkorr} dem verrauschten Signal in derselben Region im untersuchten Objekt.

Darauf aufbauend schlugen Schreiber et al. (45) einen weiterführenden Ansatz für die Berechnung der Standardabweichung des Rauschens vor, wenn der zeitliche Verlauf des Signals theoretisch bekannt ist. Der erwartete Zeitverlauf wird an das gemessene Signal über die

gesamte Messung angepasst. Dies wird mit Hilfe einer nichtlinearen Regressionsanalyse und der Beziehung aus Gleichung [38] durchgeführt:

$$S_{unkorr}(t) = \sqrt{(S_{Fit}^2(t) + \sigma_{Rauschen}^2)} \quad [39]$$

Mit einem zusätzlichen konstanten Grundsignal, in dieser Arbeit das Signal vor Kontrastmittel-Anflutung (S_{VorKM}), erweitert sich [39] zu:

$$S_{unkorr}(t) = \sqrt{((S_{Fit}(t) + S_{VorKM})^2 + \sigma_{Rauschen}^2)} \quad [40]$$

Dieser Ansatz ist nur für normalverteiltes Rauschen gültig. Werden die Bilder mit Hilfe der parallelen Bildgebung aufgenommen, ist das normalverteilte Rauschen im Allgemeinen nicht mehr gegeben, sondern das Rauschen ist abhängig vom Ort. Diese örtliche Abhängigkeit des Rauschens ist abhängig vom Beschleunigungsfaktor. Für höhere Beschleunigungsfaktoren steigt die örtliche Abhängigkeit des Rauschens. Dadurch sind Rausch-Korrekturverfahren nicht mehr anwendbar, die für normal verteiltes Rauschen gültig sind. Thunberg et al. (46) konnten allerdings zeigen, dass für kleine ROI in Bildern, die mit paralleler Bildgebungstechnik, einem Beschleunigungsfaktor 2 und dem GRAPPA-Rekonstruktionsalgorithmus aufgenommen und rekonstruiert wurden, das Rauschen annähernd normalverteilt ist. Daher wird in dieser Arbeit der eben beschriebene Ansatz zur Rauschkorrektur des Signals verwendet, da die Perfusionsbildserien in der Tierstudie ebenfalls mit einem Beschleunigungsfaktor 2 für die parallele Bildgebungstechnik und dem GRAPPA-Rekonstruktionsalgorithmus aufgenommen wurden.

Zur Rauschunterdrückung wurde eine Lognormal-Funktion (36) an die AIF angepasst.

$$S_{AIF}(t) = \sqrt{S_{VorKM}^2 + \left[\left(\frac{A}{\sqrt{2\pi} \cdot w \cdot t} \right) \cdot \exp \left[- \left(\ln \left(\frac{t}{t_0} \right) \right)^2 / 2 \cdot w^2 \right] \right]} \quad [41]$$

S_{VorKM} beschreibt die Signalintensität vor Kontrastmittel-Anflutung; A , w sind Anpassungsparameter. Um den Einfluss der Rezirkulation des Kontrastmittels und dem dadurch bedingten erneuten Anstieg des Bildkontrastes auf die AIF des „first-pass“-Experiments zu vermeiden, wurden nur die Messwerte benutzt, deren Signalintensitäten nach dem Maximum oberhalb von 30% des Spitzenwertes waren. An die Signal-Zeitkurven der ROI des segmentierten Myokards wurde mit Hilfe der Levenberg-Marquardt-Minimierung eine Fermi-Funktion angepasst (36):

$$S_{Myokard}(t) = S_{VorKM} + \left[S_{Bolus}^{max} - S_{VorKM} / \left(1 + e^{\frac{(t-t_0)}{b}} \right) \right] \quad [42]$$

mit S_{VorKM} die Signalintensität vor Kontrastmittel-Anflutung, S_{Bolus}^{max} die Signalintensität während des Durchflusses von Kontrastmittel und b einem Anpassungsparameter. Die rauschkorrigierten Signal-Zeitkurven wurden dann mit Hilfe der folgenden Beziehung berechnet, die aus Gleichung [40] hervorgeht:

$$S_{korr}(t) = \sqrt{(S_{unkorr}^2(t) - \sigma_{Rauschen}^2)} - S_{VorKM} \quad [43]$$

Die Transformation der rauschkorrigierten Signal-Zeitkurven in Konzentration-Zeitkurven von Kontrastmittel wird im Folgenden genauer dargestellt.

3.2.3 NICHTLINEARE TRANSFORMATION DER SIGNAL- IN KONZENTRATION-ZEITKURVEN VON KONTRASTMITTEL

Die Änderung des Signals einer SR-TurboFLASH-Pulssequenz ist nichtlinear von der Änderung der Kontrastmittel-Konzentration im aufgenommenen Bildbereich abhängig. Für geringe Konzentrationen von Kontrastmittel kann ein linearer Bezug zwischen Signalintensität und Kontrastmittel-Konzentration als Approximation angenommen werden. Da zur Berechnung des myokardialen Blutflusses einer Myokardregion die entsprechende Signal-Zeitkurve aufgenommen wird, der Blutfluss aber aus der zugrunde liegenden Konzentration-Zeitkurve von Kontrastmittel berechnet wird, muss die aufgenommene Signal-Zeitkurve in eine Konzentration-Zeitkurve von Kontrastmittel konvertiert werden. Dies kann sowohl linear als Näherung für geringe Kontrastmittel-Konzentrationen als auch nichtlinear unter Berücksichtigung der Signalgleichung einer SR-TurboFLASH-Pulssequenz durchgeführt werden. Der lineare Ansatz ist der am häufigsten angewendete Ansatz, der auch in klinischen Studien Anwendung findet (47,48).

Ein nichtlinearer Ansatz zur Konvertierung der Signal-Zeitkurven in Konzentration-Zeitkurven von Kontrastmittel wird im Folgenden vorgestellt und wird in der folgenden Arbeit als der nichtlineare Ansatz bezeichnet. Die Konzentration von Kontrastmittel wird mit Hilfe folgender Formel aus der gemessenen Signalintensität berechnet:

$$c_{KM}(t) = \frac{1}{-TR \cdot r_1} \ln \left[\frac{(S(t) - S_0)}{E_1 \cdot (S(t) \cdot \cos \alpha - S_0)} \right] \quad [44]$$

mit $S(t)$ die Signalintensität im Gleichgewichtszustand zwischen Anregung und Relaxation, $\alpha=18^\circ$, Relaxivität des Kontrastmittel $r_1 = 4,26 \cdot 1/mM \cdot s$. Die Herleitung dieser Gleichung [44] ist im Anhang 11.1. genauer beschrieben, wobei für $T_{1,AIF}=(1267 \pm 72)$ ms (49) und $T_{1,Myocard}=(834 \pm 47)$ ms (19) angenommen wurde. S_{VorKM} wurde als der Mittelwert aller in dieser Arbeit durchgeführten Perfusionsexperimente gesetzt.

3.2.4 QUANTIFIZIERUNG DES MYOKARDIALEN BLUTFLUSSES

Zur Unterdrückung des Einflusses von residualem Kontrastmittel auf den quantitativen Blutfluss wurden die Konzentration-Zeitkurven von Kontrastmittel auf das Signal vor Anflutung des Kontrastmittels im Herzen normiert. Von den standardisierten Signal-Zeitkurven, die eine lineare Transformation zwischen den Signal- und den Konzentration-Zeitkurven bedeuten, und den standardisierten Konzentration-Zeitkurven, die mit Hilfe des nichtlinearen Ansatzes berechnet wurden, erfolgte die Quantifizierung des MBF durch Anpassung des Modells

MMID4. Als Startwerte der Modellparameter wurden die Werte benutzt, wie sie in der Literatur publiziert sind (30,31,50,51). Für den Wert des myokardialen Blutflusses wurde $MBF = 1,0$ ml/min/g angenommen, die Oberfläche des Permeabilitätsgebietes (PS -Produkt) wurde 0,5 ml/min/g gesetzt und die Verzögerung des Bolus (Delay) zwischen dem Einfließen des Kontrastmittels in den linken Ventrikel und in das Myokard wurde auf 0 s gesetzt. Die anschließende statistische Auswertung der jeweiligen MBF-Werte wurde mit Hilfe des nicht-parametrischen Wilcoxon-Vorzeichentests durchgeführt (SPSS 15.0 für Windows, Version 15.0.1 (22. Nov. 2006), München, Deutschland).

4 ENTWICKLUNG DER PERFUSIONSPULSSEQUENZ MIT SCHICHTNACHFÜHRUNG

4.1 TECHNIKEN ZUR BEWEGUNGSKORREKTUR AM HERZEN

Die Verschiebung des Herzens gegenüber der Perfusionsmessschicht resultiert aus der Überlagerung von mehreren Bewegungen (52). Zum einen ist es die Eigenbewegung des Herzens, die durch die Pumpfunktion hervorgerufen wird. Eine andere Bewegungskomponente wird durch das Aufblähen und Zusammengehen der Lungenflügel während der Atmung verursacht. Zusätzlich können willkürliche Bewegungen des Brustkorbes eine Verschiebung des Herzens bewirken, wie z.B. Zuckungen oder Bewegungen durch die untersuchte Person während der Untersuchung.

Die willkürliche Bewegung des Brustkorbes kann von den meisten Patienten während der Untersuchung erfolgreich unterdrückt werden und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet. Die Eigenbewegung des Herzens kann durch EKG-Triggerung auf die sogenannte R-Zacke des QRS-Komplexes und einer maximalen Aufnahmezeit des Herzens von 600-800 ms pro Herzzyklus kompensiert werden. Die Lungenbewegung kann durch die Unterdrückung der Atmung minimiert werden. Dadurch wird die Gesamtaufnahmezeit der Perfusionsmessung je nach Krankheitszustand auf ca. 5s – 40s beschränkt. Die verbleibende Restbewegung trotz Unterdrückung der Atmung wird durch die im Körper stattfindende Umwandlung von Sauerstoff in Kohlendioxid und der damit verbundenen Verringerung des Partialvolumens in der Lunge bewirkt.

Ein anderer Ansatz kompensiert die durch Atmung hervorgerufene Herzbewegung durch die Verwendung von sog. Navigatoren direkt vor der Aufnahme der Messschicht (53,54). In dieser etablierten Methode wird die Bewegung des Diaphragmas durch ultrakurze eindimensionale Aufnahmen detektiert und die Position der eigentlichen Messschicht der aus dem Navigatorsignal gemessenen Herzbewegung angepasst. Dieser Ansatz basiert auf der Annahme, dass die Herzbewegung von der Bewegung des Diaphragmas abhängig ist. Diese Abhängigkeit ist beim Menschen im Gegensatz zum Hausschwein gegeben und bietet die Möglichkeit, den Navigator weit entfernt vom Herzen zu platzieren, ohne dass es durch das Navigatorsignal zu einer Beeinflussung des Signals im eigentlichen Messvolumen kommt. Der Nachteil dieses Ansatzes ist, dass das Verhältnis zwischen Herz- und Diaphragma-Bewegung für jeden Menschen individuell unterschiedlich ist und somit auf individueller Basis für jeden Patienten neu bestimmt werden sollte.

Ein eindimensionales Navigatorsignal kann auf mehrere Arten erzeugt werden. Die einfachste Art ist die Signalaufnahme nach Anregung ohne Phasenkodierung. So wird die Signalzeile abgetastet, die in der k-Raummitte liegt. Wird die Bewegung eines Überganges zwischen hell und dunkel aufgenommen, wie das beim Diaphragma an der Grenze zur Lunge der Fall ist, so

kann diese Bewegung durch mehrmaliges Aufnehmen des Navigatorsignals anhand der unterschiedlichen Positionen des Hell-Dunkel-Überganges in den zeitlich unterschiedlichen Navigatorsignalen dargestellt werden. Der Nachteil dieser Methode ist, dass das gesamte angeregte Volumen in diesem eindimensionalen Navigatorsignal dargestellt wird. Dadurch kann im Navigatorsignal eine lokale Bewegung durch hohe Signalintensitäten vom umgebenden statischen Gewebe überdeckt werden, so dass es nicht mehr zu detektieren ist. Um dies zu vermeiden, wird zur Einschränkung des angeregten Volumens ein so genannter „Pencilbeam“ erzeugt. In der Gradientenecho-Technik wird dazu eine zweidimensionale Pulsanregung verwendet (55), in der Spinecho-Technik werden der Anregungspuls und der Refokussierungspuls zueinander um 90° gedreht, so dass nur das Volumen zur Signalbildung refokussiert wird (8) (Abbildung 11), für das sich beide Pulse überlagern.

Die im Navigator gemessene Verschiebung des Herzens gegenüber der Messschicht kann nun allgemein auf drei verschiedene Arten korrigiert werden:

- „Retrospective Gating“: Nach der Messung werden nur Navigatorsignale ausgewertet, für die zur Aufnahmezeit die Herzposition im Navigatorsignal innerhalb eines kleinen örtlichen Fehlers vergleichbar war (56).
- „Prospective Gating“: Während der Messung wird ein Bild vom Herzen nur dann aufgenommen, wenn die Herzposition im Navigatorsignal innerhalb eines kleinen örtlichen Fehlers vergleichbar mit der Ausgangsposition ist.
- „Prospective Slice Tracking“ (Schichtnachführung in Echtzeit): Während der Messung wird die zu messende Schicht entsprechend der im Navigatorsignal gemessenen Verschiebung des Herzens gegenüber der Messschicht nachgeführt (40,41). Diese Methode zur Kompensation der Herzbewegung ist erst auf der neueren Generation von MRT-Geräten möglich, da die Rechnerstruktur der Geräte auf einer Trennung zwischen dem Rechner für den Tomografen zur zeitgenauen Schaltung der Pulse einer Pulssequenz, und dem Rechner zur Bildrekonstruktion basiert, der aus den aufgenommenen Signalen die Bilder rekonstruiert. Erst seit etwa Ende der neunziger Jahren existiert die Möglichkeit einer Rückkopplung zwischen Rekonstruktionsrechner und Tomographen in Echtzeit, so dass ausgehend von Daten, die während der Messung aufgenommen und ausgewertet wurden, wieder Einfluss auf die Pulssequenz genommen werden kann, z.B. durch das Verschieben der nachfolgend aufgenommenen Messschicht.

4.2 ANFORDERUNGEN

Das in dieser Arbeit entwickelte Navigatormodul soll während einer dynamischen kontrastmittelverstärkten Perfusionsmessung die Herzbewegung gegenüber der Messschicht detektieren. Die so ermittelte Verschiebung zwischen Herz und Messschicht soll anschließend

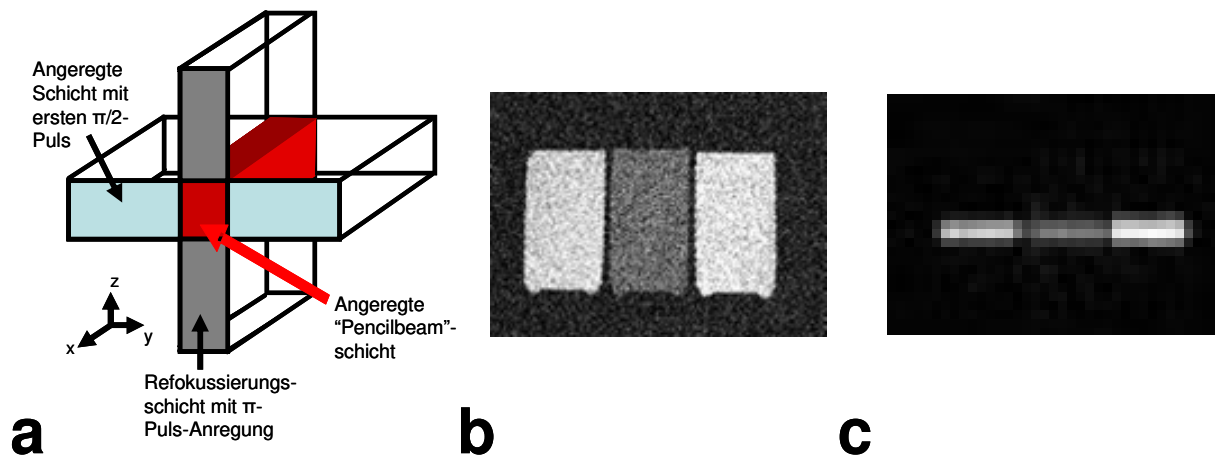


Abbildung 11: Schematische Erzeugung eines „Pencilbeams“ als Navigatorsignal mittels Spinecho-Technik a) Der Anregungs- ($\pi/2$ -) und der Refokussierungs- (π -)puls sind um 90° zueinander gedreht. Das resultierende angeregte Volumen wird als „Pencilbeam“ bezeichnet. b) 2-dimensionale Spinecho-Aufnahme von drei Phantomen mit unterschiedlichen T_1 -Zeiten. c) Die drei unter b) gezeigten Phantome aufgenommen mit einer „Pencilbeam“-Anregung.

während der Aufnahme der Messschicht kompensiert werden. Daraus ergeben sich folgende Anforderungen an das Navigatormodul:

- Um den MBF möglichst fehlerfrei aus den Signal-Zeitkurven bestimmen zu können, müssen diese mit hoher Abtastrate den genauen Signalverlauf während der Anflutung des Kontrastmittels detektieren, d.h. es soll möglichst ein Bild pro Herzschlag aufgenommen werden.
- Die Bewegung des Herzens relativ zur Messschicht ist eine Überlagerung aus der Bewegung in der Bildebene der Perfusionsmessung als auch der Bewegung durch die Messschicht. Während die Bewegung in der Bildebene in der Rekonstruktion kompensiert werden kann, können die Signalinformationen bei Bewegung durch die Messschicht nicht mehr rekonstruiert werden, da sich durch die Bewegung die aufgenommene Morphologie ändert. Dies kann zu einer Fehlkodierung führen, und damit zu einem fehlerhaften MBF. Diese Bewegung durch die Messschicht muss daher vor der Aufnahme der Messschicht möglichst fehlerfrei kompensiert werden.

Beide genannten Anforderungen erfüllt nur die Schichtnachführung in Echtzeit, da nur bei dieser Methode der Bewegungskompensation die Herzposition gegenüber der Messschicht für jedes aufgenommene Bild dieselbe ist und somit auch zur Bestimmung des MBF verwendet werden kann.

Eine weitere Anforderung an das Navigatormodul ist die möglichst genaue und reproduzierbare Darstellung der Herzbewegung im Navigatorsignal, da von der Qualität der Darstellung der Herzbewegung auch die Qualität der Nachführung abhängt. So kann z.B. nicht im Submillimeterbereich nachgeführt werden, wenn die Auflösung des Navigatorsignals im Bereich von Millimetern liegt. Um diese Genauigkeit zu erreichen, werden zusätzliche

Anforderungen an das Navigatorsignal gestellt, die sich teilweise ergänzen, teilweise aber auch gegensätzlich sind. Zur besseren Übersicht sind die im Folgenden aufgeführten Anforderungen unterteilt zum einen in allgemein für das Navigatorsignal geltende Anforderungen und zum anderen in speziell für die kontrastmittelverstärkte Perfusionssequenz mit Schichtnachführung geltende Anforderungen.

Allgemeine Anforderungen :

- Genauigkeit der Strukturabbildung: Um die Bewegung des Herzens darstellen zu können, sollte das Navigatorsignal den Übergang zwischen bewegtem Herzgewebe und unbewegtem Lungengewebe möglichst scharf abbilden. Signalüberlagerungen von unterschiedlichem Gewebe durch Partialvolumeneffekte sollten vermieden werden, da dadurch eine korrekte Detektion der Herzbewegung erschwert oder sogar unmöglich wird. Wegen der dreidimensionalen Herzform folgt daraus, dass der Navigator nur einen kleinen Bereich des Übergangs zwischen Herzgewebe und Lunge darstellen darf. Außerdem sollte ein hohes CNR zwischen unbewegtem Lungengewebe und bewegtem Myokard erreicht werden, um die Fehler in der Detektion des Übergangs zwischen Herz- und Lungengewebe im Algorithmus zur Bewegungsdetektion zu minimieren.
- Hohe Auflösung des Navigatorsignals: Je höher die Auflösung des Navigatorsignals ist, desto genauer kann nachgeführt werden.
- Reproduzierbarkeit bzw. Artefaktfreiheit des Navigatorsignals: Das Navigatorsignal sollte sowohl räumlich als auch zeitlich artefaktfrei und reproduzierbar sein, d.h. homogene Gewebereiche sollten möglichst homogen und Übergänge möglichst genau und ohne Artefakte abgebildet werden. Artefakte im Navigatorsignal können durch stimulierte Signalechos von vorangegangenen Anregungen während anderer Herzpositionen auftreten, die wegen der kurzen Repetitionszeit gegenüber der längeren T_1 -Relaxationszeit noch nicht vollständig abgeklungen sind und das aktuelle Navigatorsignal überlagern. Fließendes Blut kann wegen der Fehlkodierung von bewegten Spins ebenfalls Artefakte erzeugen. Außerdem können große Unterschiede in der Suszeptibilität an Grenzflächen wie der Übergang zwischen Luft und Gewebe, die zu einer lokalen Verzerrung des Magnetfeldes führen, zu Fehlkodierungen im Navigatorsignal führen und so eine korrekte Bestimmung der Herzposition erschweren.

Spezielle Anforderungen an das Navigatorsignal während einer Perfusionsmessung sind folgende:

- Unabhängigkeit vom Bildkontrast: Die Perfusionsmessung am Herzen beruht auf der Analyse des Durchflusses eines T_1 -verkürzenden Kontrastmittels durch das zu untersuchende Myokard. Dadurch ist der gesamte Bildkontrast der durchflossenen Bereiche wie Lungengewebe und Myokard zeitlich veränderlich entsprechend der örtlichen Kontrastmittel-Konzentration und es kann zu einem „Überleuchten“ des Signals mit

Kontrastmittel in benachbarte Voxel kommen. Dies kann in Darstellungen mit starkem T_1 -Kontrast zu einer Abweichung der dargestellten Herzposition von der wirklichen Position während des Durchflusses von Kontrastmittel führen. Der Kontrastwechsel während der Anflutung des Kontrastmittels darf ebenfalls nicht die Detektion der Herzbewegung verfälschen und damit zu einer fehlerhaften Bewegungskompensation führen.

- Das Navigatorsignal sollte keinen Einfluss auf das Signal der Perfusionsmessschicht haben. Diese Bedingung erfüllt der in der Literatur übliche Ansatz, bei dem der Navigator die Herzbewegung indirekt über die Bewegung des Zwerchfells abbildet. Der Nachteil dieser etablierten Methode ist allerdings, dass nicht die direkte Herzbewegung gemessen wird, wodurch die Nachführung eventuell ungenau sein kann. Außerdem muss eine Korrelation zwischen Diaphragma- und Herzbewegung gegeben sein. Dies ist beim Hausschwein nicht der Fall. Der in dieser Arbeit verwendete Ansatz, das Navigatorsignal zur Abbildung der Herzbewegung direkt über das Herz zu positionieren, führt zu einer Überlagerung des Navigatorsignals mit der Perfusionsmessschicht. Dadurch findet eine Interaktion beider Schichten statt, d.h. die Spins im Schnittbereich werden sowohl vom Navigatorsignal als auch von der Perfusionsmessschicht angeregt. Dies führt wegen der langen T_1 -Relaxationszeit des Myokards zum Navigatorartefakt im Bild der Messschicht, da im Anregungsvolumen des Navigatorsignals nicht dieselbe Magnetisierung wie im nicht überlagerten Bereich zur Verfügung steht. Kann dieses Artefakt in der T_1 -gewichteten Perfusionsmessung wegen einer unvollständigen Magnetisierungspräparation nicht vollständig unterdrückt werden, muss der Ansatz der direkten Messung der Herzbewegung verworfen werden.
- Kurze Aufnahmezeit: Die Aufnahme des Navigatorsignals sollte möglichst kurz sein, um innerhalb eines Herzschlages eine gute räumliche Herzabdeckung durch ausreichend viele Perfusionsmessschichten zu ermöglichen.

4.3 LÖSUNGSANSATZ

Zur Lösung der im vorigen Unterkapitel formulierten Anforderungen wurde eine Pulssequenz entwickelt, die aus mehreren nacheinandergeschalteten Modulen besteht. Während der Perfusionsmessung wird mit Hilfe des EKG jeder Herzschlag detektiert und für jedes festgestellte Herzschlagintervall das Navigatormodul und zwei Perfusionsschichtaufnahmen gemessen (Abbildung 12).

Im Navigatormodul wird die Navigatorpulssequenz geschaltet. Aus dem aufgenommenen Signal wird mit Hilfe des Moduls zur Bewegungsdetektion die aktuelle Position des Überganges zwischen Herz- und Lungengewebe bestimmt. Die ermittelte Position wird mit der vor der Messung festgelegten Position verglichen und die Lage der Perfusionsmessschicht

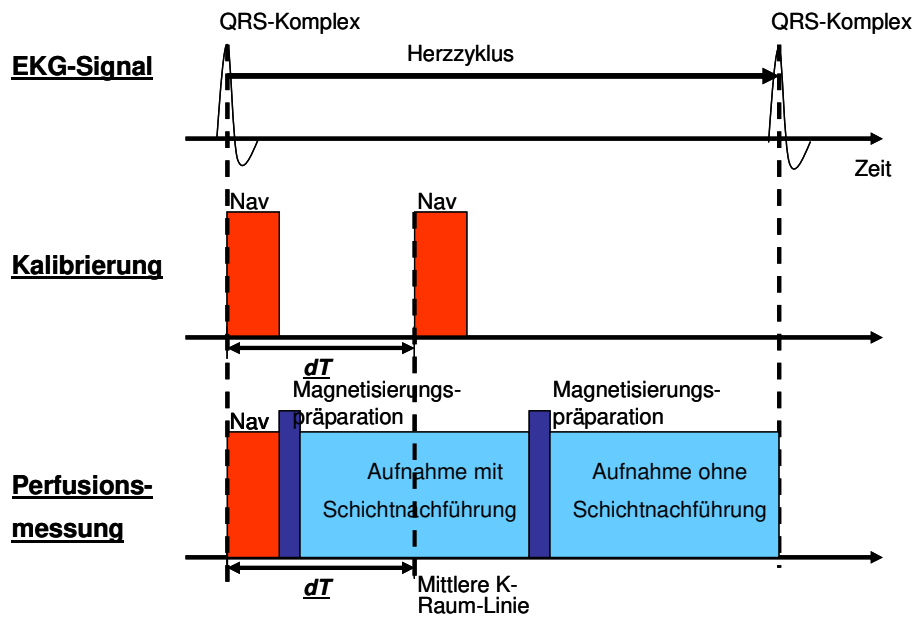


Abbildung 12: Übersichtsdiagramm der Perfusionspulssequenz mit Schichtnachführung. Innerhalb eines Herzzyklus wird die Perfusionsmessschicht für einen direkten Vergleich unter gleichen physiologischen Bedingungen zweimal aufgenommen (blau), einmal mit und einmal ohne Schichtnachführung. Optional kann vor der Aufnahme der Messschicht ein Kalibrierungsmodul geschaltet werden. Es misst wiederholt die Herzbewegung im Zeitintervall dT zwischen Navigatorkaufnahme und Aufnahme der Perfusionsmessschicht und dient zur Kompensation der residualen Herzbewegung im Zeitintervall dT .

entsprechend korrigiert. Direkt im Anschluss werden einmal die nachgeführte Messschicht und zum anderen die vor der Messung festgelegte Messschicht aufgenommen. Für jede aufgenommene Schicht wird vor der Aufnahme der Schicht jeweils das Modul zur Präparation der Magnetisierung angewendet, das alle Spins im untersuchten Volumen in denselben Zustand versetzen soll. Die beiden Aufnahmen der jeweiligen Messschicht erlauben so einen direkten Vergleich zwischen Perfusionsmessungen, die mit oder ohne Schichtnachführung durchgeführt wurden, unter denselben physiologischen Bedingungen mit höchstmöglicher Abtastrate.

Optional kann vor der eigentlichen Perfusionsmessung eine Kalibrierung der Schichtnachführung durchgeführt werden. Diese Kalibrierung soll den intrinsischen Nachführungsfehler reduzieren, der aufgrund der kontinuierlichen Herzbewegung im Zeitintervall dT zwischen Navigatorkaufnahme und Messschichtauslese entstehen kann. Dieser Fehler ist für eine Perfusionsmessung während der Unterdrückung des Atems vernachlässigbar, für Messungen mit Atembewegung muss untersucht werden, wie sich dieser Fehler auf den berechneten MBF auswirkt.

Im Folgenden sind die einzelnen Module genauer erläutert:

Als Navigatorpulssequenz zur Erzeugung eines „Pencilbeams“ wurde eine Spinecho-Pulssequenz mit um 90° zueinander gedrehten Anregungs- und Refokussierungspulsen gewählt (Abbildung 13). Das so erzeugte Spinechosignal relaxiert für die in dieser Arbeit verwendeten Echozeiten TE mit einem Mischkontrast aus T_1 und T_2 und ist damit

unempfindlicher auf Magnetfeldinhomogenitäten als die alternative Möglichkeit der „Pencilbeam“-Erzeugung basierend auf einer 2D-Gradientenecho-Anregung, dessen Signal T_2^* abhängig ist. Das Spinecho ermöglicht somit eine höhere Abbildungsgenauigkeit von Gewebeübergängen und besitzt außerdem eine höhere Signalamplitude als das vergleichbare Gradientenecho.

In das Gradientenschema der Spinecho-Pulssequenz wurden weitere Gradienten zur Unterdrückung von Signalartefakten eingefügt (vergleiche dazu Abbildung 13 mit Abbildung 1). Zwei sogenannte „Crusher“-Gradienten wurden symmetrisch um den Refokussierungspuls angeordnet. Sie dephasieren das durch einen unvollständigen Refokussierungspuls erneut angeregte Signal und unterdrücken so eine Signalüberlagerung im Navigatorsignal. Ihre Symmetrie ermöglicht die Aufnahme des rephasierten Signals des Anregungspulses zur Echozeit TE . „Spoiler“-Gradienten wurden vor dem Anregungspuls eingefügt und dephasieren die Restmagnetisierung von vorangegangenen Anregungen. Dephasierungsgradienten wurden nach der Aufnahme des Spinechos eingefügt. Sie dephasieren die noch nicht vollständig relaxierte Magnetisierung des ausgelesenen Echos. Die so dephasierte Magnetisierung kann bei mehrmaliger Anwendung der Navigatorpulssequenz nicht wieder angeregt werden und Echoüberlagerungen verschiedener Anregungen werden vermieden.

Die Bewegungsdetektion des Herzens im aufgenommenen Navigatorsignal wurde mit Hilfe des in Abbildung 14 schematisch dargestellten Algorithmus bestimmt. Er unterteilt sich in die Bereiche Verarbeitung des Navigatorsignals, Berechnung der Verschiebung und Kalibrierung.

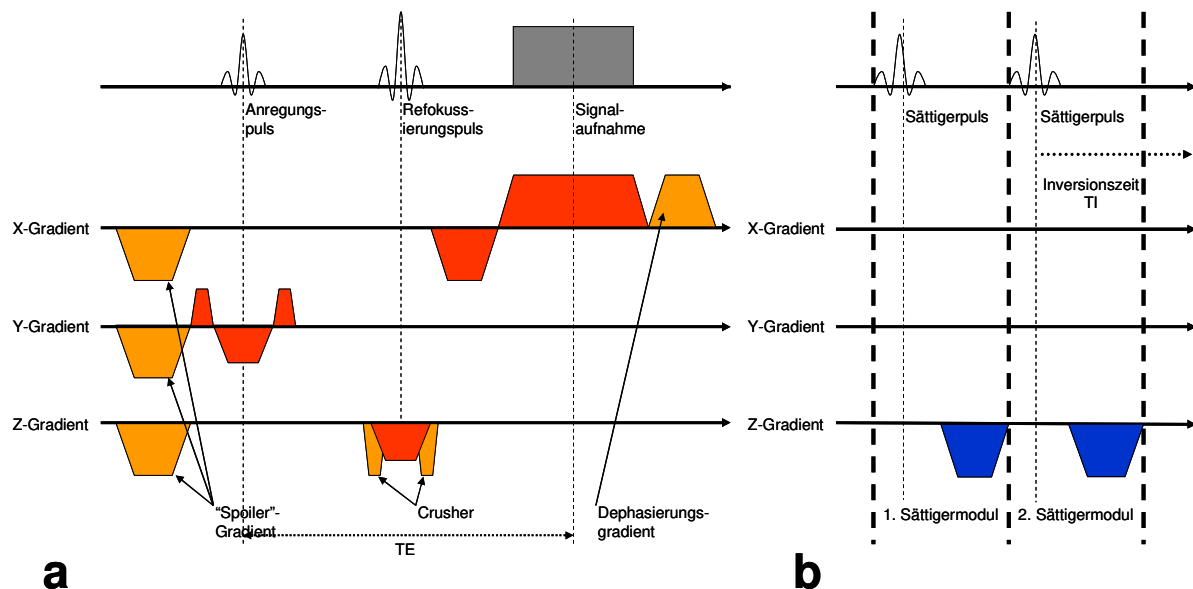


Abbildung 13: Pulssequenzdiagramme des Navigators und der Magnetisierungspräparation
a) Navigatorpulssequenz: Ausgehend von einer Spinecho-Pulssequenz wurde der Refokussierungspuls um 90° gegenüber dem Anregungspuls gedreht. Zusätzliche „Spoiler“- , „Crusher“- und Dephasierungsgradienten (orange) dienen zur Unterdrückung von Fehlsignalen. b) Magnetisierungspräparation der Perfusionsmessschicht: Es besteht aus einem sogenannten Sinc-Puls und einem nachgeschalteten Dephasierungsgradienten. In dieser Arbeit wurde zur effektiven Signalpräparation dieses Pulssequenzmodul zweimal angewendet.

In der Signalverarbeitung wird das aufgenommene komplexe Navigatorsignal zuerst um den Faktor 2 interpoliert, um im Magnitudensignal nach der Fourieranalyse den Einfluss der komplexen Phaseninformation berücksichtigen zu können. Anschließend wird das komplexe Signal vor der Fouriertransformation durch einen Hanning-Filter geglättet, um das durch Unterabtastung des Signals an Gewebeübergängen entstehende „Gibbs-Ringing“ zu reduzieren. Nach Umwandlung in das Magnitudensignal mit Hilfe der Fouriertransformation und der anschließenden Kombination aller Aufnahmekanäle wird das Signal auf den Übergang zwischen Herz- und Lungengewebe beschränkt. Zur Verringerung von Signalartefakten und Bildrauschen wird das Signal mit Hilfe eines morphologischen Filters geglättet. Die Wirkung der in dieser Arbeit getesteten Mittelwert- und Medianfilter sind in Abbildung 15 genauer erläutert.

Nach der Signalverarbeitung wird auf dem gefilterten Navigatorsignal der Übergang zwischen Herz- und Lungengewebe durch Anpassen der Boltzmann-Funktion als Stufenfunktion detektiert. Die gemessene Position wird mit dem Referenzwert verglichen, der für jede Perfusionsmessung individuell als die Position des Übergangs zwischen Herz- und Lungengewebe im dritten aufgenommenen Navigatorsignal festgelegt wird. Dadurch werden Einschwingprozesse im Navigatorsignal und die daraus entstehenden Ungenauigkeiten bei der Kantendetektion minimiert. Im Weiteren wird die berechnete Verschiebung der Messschicht auf Stetigkeit zu vorangegangenen Verschiebungen geprüft, um Fehler in der Detektion des

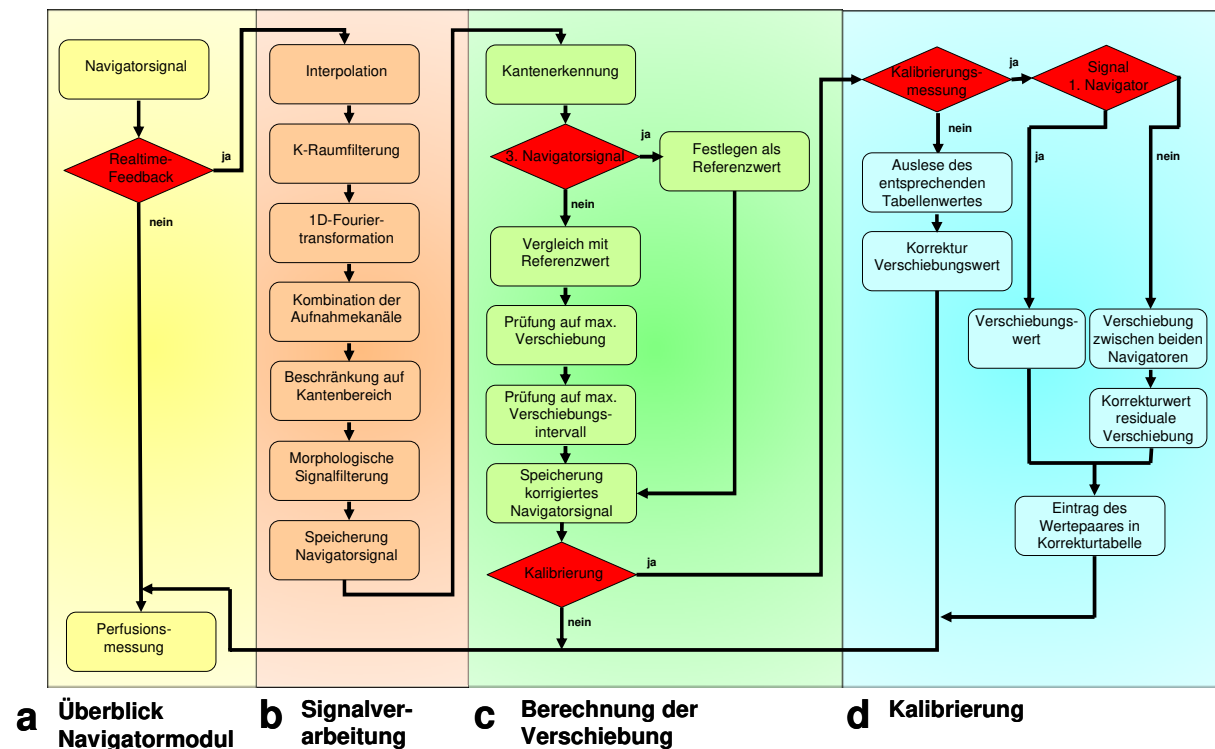


Abbildung 14: Algorithmus zur Verarbeitung des gemessenen Navigatorsignals und zur Detektion des Überganges zwischen Herz- und Lungengewebe. Optional kann die Auswertung des Kalibrierungsmoduls vor der eigentlichen Perfusionsmessung bzw. die kalibrierte Schichtnachführung während der Perfusionsmessung ausgewählt werden.

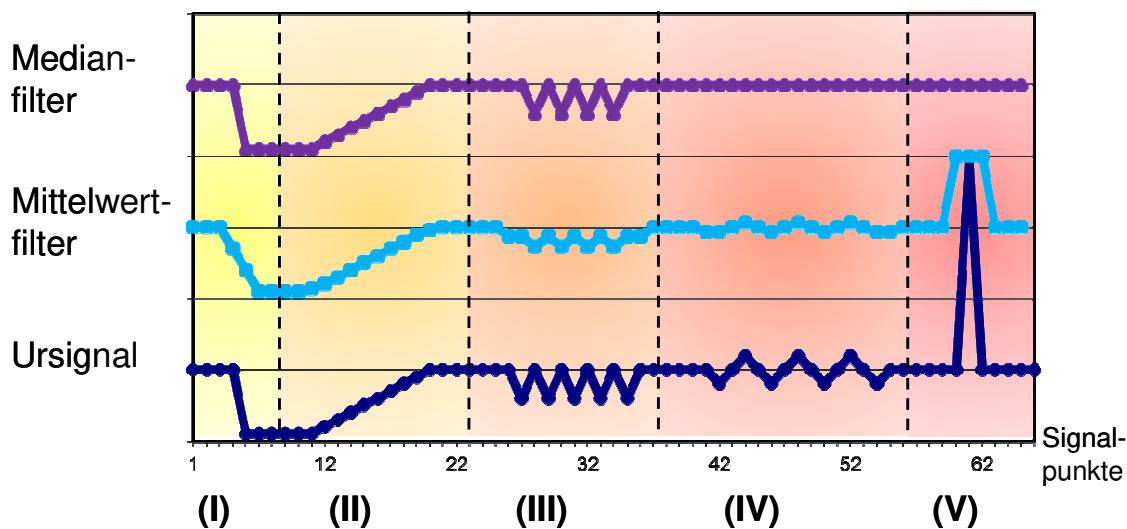


Abbildung 15: Schematische Wirkungsweise von morphologischen Filtern auf ein eindimensionales Signal (die Filterbreite besteht aus 3 Signalpunkten). (I) Die Kantenstruktur wird vom Mittelwert-Filter rampenartig verbreitert, kein Signaleinfluss vom Median-Filter. (II) Die Rampenstruktur wird vom Mittelwert-Filter abgerundet, kein Einfluss vom Median-Filter. (III) Die Wellenstruktur (2 Signalpunkte) wird vom Mittelwert-Filter gedämpft, der Median-Filter verschiebt sie um ein Signalpunkt. (VI) Die breitere Wellenstruktur (3 Signalpunkte) wird vom Mittelwert-Filter gedämpft, der Median-Filter filtert

Übergangs zwischen Herz- und Lungengewebe zu erkennen. Dazu wird die maximal zulässige Verschiebung zwischen zwei aufeinander folgenden Detektionen und die zulässige maximale Verschiebung der Messschicht mit den aktuellen Werten der Detektion verglichen. Nach der Bestimmung des Übergangs zwischen Herz- und Lungengewebe wird abgefragt, ob die aktuelle Navigatorkaufnahme eine Kalibrierungsmessung der Schichtnachführung ist oder ob sie zu der eigentlichen kontrastmittelverstärkten Perfusionsmessung gehört.

Für die Kalibrierungsmessung werden über einen längeren Zeitraum wiederholt zwei Navigatoren gemessen, die um das Zeitintervall dT verschoben sind. dT beschreibt hierbei das Zeitintervall zwischen Signalaufnahme des Navigators und der mittleren k-Raumzeile, die den Hauptkontrast im Bild der Perfusionsmessschicht erzeugt. So misst der zweite Navigator die residuale Herzbewegung im Intervall dT . Die Differenz zwischen den Herzpositionen in den beiden Navigatorsignalen wird abhängig von der Bewegungsrichtung des ersten Navigators und der gemessenen Herzverschiebung in einer Tabelle gespeichert (Abbildung 16). Durch die wiederholte Aufnahme dieser Differenz zu unterschiedlichen Herzpositionen wird die gesamte Bewegungsamplitude der Residualbewegung aufgenommen. Mögliche nicht aufgenommene Herzpositionen innerhalb des räumlichen Intervalls der Herzbewegung werden vor der eigentlichen Perfusionsmessung durch Interpolation aus benachbarten Werten ergänzt. Mehrfach aufgenommene Korrekturwerte pro Verschiebung werden gemittelt. Während der

eigentlichen Perfusionsmessung wird dann die aktuelle Herzverschiebung um den entsprechenden Wert aus der Korrekturtabelle korrigiert.

Dieser Kalibrierungsalgorithmus eignet sich aus zwei Gründen besonders für die Kompensation der Residualbewegung während der schichtnachgeführten Perfusionsmessung am Patienten: Erstens verläuft die detektierte Herzbewegung nicht ganz zyklisch bedingt durch unterschiedlich tiefe Atemzüge und wegen eventuell auftretenden Ableitungsfehlern im EKG-

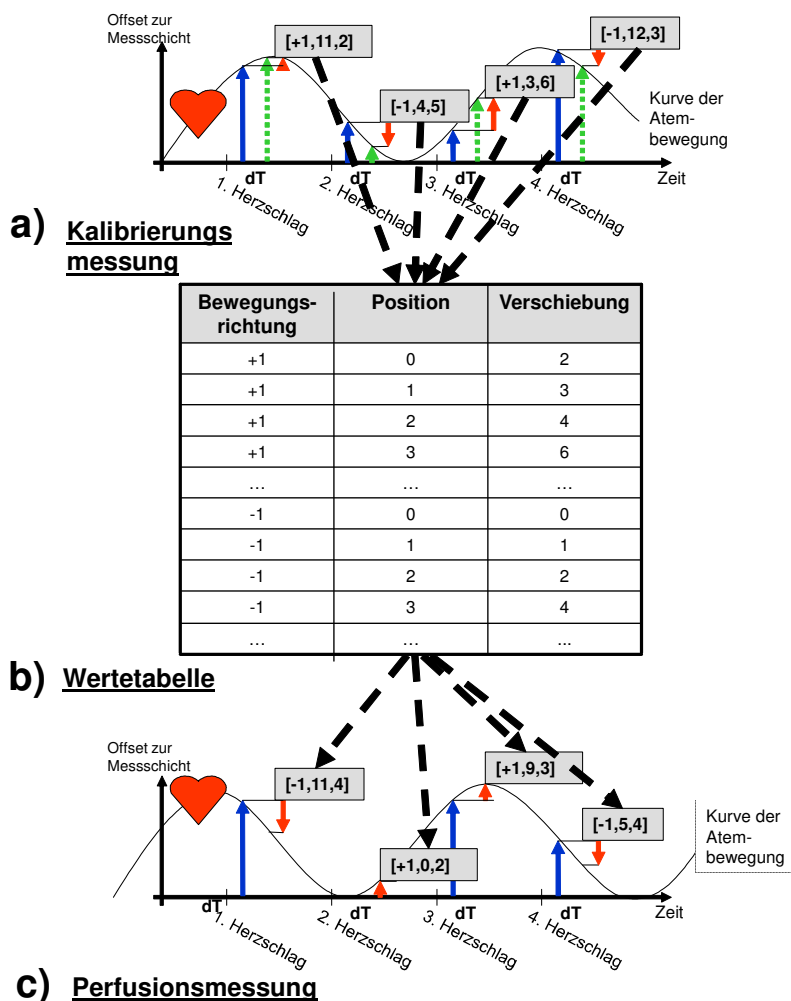


Abbildung 16: Schematische Darstellung der Kompensation der residualen Herzbewegung zwischen Navigatorkaufnahme und Aufnahme der zugehörigen Perfusionsmessschicht. Während der Perfusionsmessung entsteht im Zeitintervall dT aufgrund der kontinuierlichen Herzbewegung eine Verschiebung des Herzens gegenüber der vom Navigator gemessenen Position. Zur Kompensation dieser Verschiebung werden folgende Schritte durchgeführt: a) Vor der Perfusionsmessung wird eine Kalibrierungsmessung durchgeführt. In dieser Messung werden über einige Herzzyklen die örtliche Verschiebungen des Herz-Lungenüberganges zwischen zwei Navigatoren gemessen, die zeitlich um dT (Zeitintervall zwischen Navigatorkaufnahme und Aufnahme der k-Raummitte der Perfusionsmessschicht) versetzt sind. b) Diese Werte werden in einer Tabelle abhängig von Bewegungsrichtung und Herzposition gespeichert. c) Während der Perfusionsmessung wird die aktuell durch den Navigator gemessene Herzposition mit Hilfe des Wertes aus der Kalibrierungstabelle korrigiert, der der gemessenen Bewegungsrichtung und Position des Herzens entspricht. Die Messschicht wird anschliessend entsprechend des korrigierten Wertes verschoben.

Signal. Zweitens bietet dieser Algorithmus eine ausreichend schnelle Ausführung innerhalb des Realtime-Feedbacks des MRT, da keine weiteren Berechnungen wie das Anpassen eines Bewegungsmodells an den gemessenen Wert nötig sind.

4.4 METHODIK ZUR OPTIMIERUNG DER SCHICHTNACHFÜHRUNG

Die Optimierung der einzelnen Komponenten der in dieser Arbeit verwendeten Schichtnachführung wurde hauptsächlich in Phantomversuchen durchgeführt. Die Tierversuche konnten so auf ein notwendiges Minimum reduziert werden. Als Phantome wurden drei (10x15x15) cm³ große Agarosewürfel verwendet, deren T_1 -Zeiten in Tabelle 1 aufgeführt sind. Die T_1 -Zeiten der einzelnen Phantome wurden so gewählt, dass der gesamte Bereich an T_1 -Zeiten untersucht werden konnte, der während einer kontrastmittelverstärkten Perfusionsmessung in vivo auftritt. Das erste Phantom besaß annähernd die sehr kurze T_1 -Relaxationszeit von Myokardgewebe bei der Anflutung von Kontrastmittel, das zweite Phantom besaß die Relaxationszeit von Myokard ohne Kontrastmittel und das dritte die T_1 -Zeit von fließendem Blut ohne Kontrastmittel. Zur Herstellung der Phantome wurde jeweils 0,5 l reines Wasser mit 10 mg Agarose aufgekocht und während des Erhaltens jeweils die in Tabelle 1 angegebenen Mengen an Kontrastmittel Gd-DTPA (Magnevist; Bayer Schering AG; Berlin; Deutschland) dazugegeben und verrührt. Nach dem Erkalten wurde die jeweilige T_1 -Relaxationszeit der drei verwendeten Phantome mit Hilfe einer SR-TurboFLASH-Pulssequenz mit 12 verschiedenen Sättigungszeiten (T) gemessen. Anschliessend wurde die vereinfachte Signalgleichung für die SR-TurboFLASH-Pulssequenz an die gemessenen Signalintensitäten angepasst und für jedes Phantom die T_1 -Relaxationszeit bestimmt:

$$S(C) = S_0 \cdot (1 - a \cdot e^{-rC}) \quad [45]$$

mit C der Konzentration des Kontrastmittels, S_0 der Signalintensität der Pixel ohne zusätzliches Kontrastmittel, d.h. $C=0$ mmol/l, und a bzw. r als Anpassungsparameter.

Für die Optimierung der einzelnen betrachteten Komponenten der Pulssequenz und der Kantendetektion wurden von jedem Phantom nacheinander 48 Navigatoren aufgenommen. Um eventuelle Verfälschungen durch Einschwingvorgänge oder periodische Signaleinflüsse auf das Navigatorsignal während der Optimierung zu verhindern, wurden von diesen 48 eindimensionalen Signalen pro Phantom jeweils das 3., 7., 11., 13., 19., 23 und 31 Navigatorsignal ausgewertet. Von jedem verwendeten Navigatorsignal wurde ein Intervall von 65 Bildpunkten verwendet, in dem der Übergang Phantom-Luft bzw. Herz-Lunge bei in vivo Messungen mittig lag. An die ausgewählten Intervalle wurde jeweils die Boltzmann-Funktion als Stufenfunktion mittels Regressionsanalyse (Origin 7, v7.0303; Origin Lab Cooperation; Northampton; USA) angepasst. Die Formel der Boltzmann-Funktion lautet:

Tabelle 1: T_1 -Relaxationszeiten der drei verwendeten Phantome. Ebenfalls aufgelistet sind die T_1 -Zeiten der abzubildenden Gewebeäquivalenzen in vivo.

	Abzubildendes Gewebeäquivalenz im lebenden Tier	T_1-Zeit (Literatur) [ms]	T_1-Zeit (Phantom) [ms]	Konzentration Magnevist [μl] (pro 0,5l H₂O)
	Myokard mit Kontrastmittel (57) (0,1 ml/kg nach 3 min)	96	234,4±16,1	650
Phantom 1				
	Myokard (19)	880	834±47,7	170
Phantom 2				
	Fließendes Blut (49)	1267±72	1290,0±94,9	89
Phantom 3				

$$y = \frac{A_1 - A_2}{1 + e^{\frac{(x-x_0)}{dx}}} + A_2 \quad [46]$$

mit A_1 , A_2 als unteren bzw. oberen Kantenwert, x_0 als Mittelwert von A_1 und A_2 und dx als Maß für die Kantensteigung (s. Abbildung 17). Von den Parametern der angepassten Funktion wurde zum einen das Maß der Steigung dx zur Optimierung der Kantenabbildung des Navigatorsignals verwendet. Je kleiner der Wert dx ist, desto steiler verläuft der Signalanstieg und eine daraus resultierende verbesserte Kantenabbildung. Zum anderen ergibt sich aus den Funktionsparametern A_1 und A_2 (untere und obere Kante) folgende Abschätzung des SNR, das als Maß für die Qualität der Schichtnachführung dient:

$$SNR = \frac{A_2}{\sqrt{\frac{2}{\pi}} \cdot A_1} \quad [47]$$

Außerdem wurden noch das CNR und die Korrelation benachbarter Navigatoren als Parameter für die Signalstärke und Signalreproduzierbarkeit untersucht.

Die Optimierungsmessungen während einer kontrastmittelverstärkten Perfusionsmessung in vivo wurden nach dem in Kapitel 3 vorgestellten Protokoll durchgeführt.

Nach der Optimierung der Pulssequenz und der Kantendetektion wurden Testmessungen am Badeentchen-Phantom zur Bestimmung der Qualität und Reproduzierbarkeit der Schichtnachführung durchgeführt. Das Badeentchen wurde mit Wasser gefüllt und im MRT in Schnabelrichtung hin- und herbewegt (Abbildung 18). Der Navigator wurde in Bewegungsrichtung positioniert, die Messschicht senkrecht dazu. Der Bildbereich, der den Kopf beinhaltet, wurde in dieser Versuchsreihe ausgewertet. Der Kopf des Badeentchens eignet sich besonders für diesen Versuch, da er kugelförmig und die Größe vergleichbar mit der Herzspitze ist. Wandert er aus der Messschicht, verringert sich das Signal in diesem Bildbe-

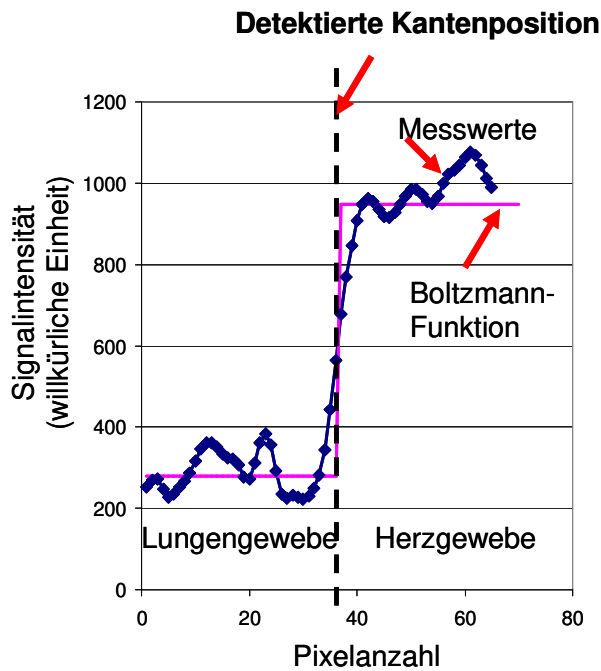


Abbildung 17: Ansatz zur Berechnung des Überganges zwischen Herz- und Lungengewebe bzw. Phantom und Luft. An das gemessene Navigatorsignal wird im Bereich des Übergangs zwischen Phantom und Luft bzw. Herz- und Lungengewebe die Boltzmann-Funktion angepasst und so das Übergangspixel bestimmt, das für die weiteren Berechnungen verwendet wird.

reich entsprechend; wird er mittig abgebildet, ergibt sich das Signalmaximum. Als Indikator für die Qualität der Schichtnachführung wurde die Standardabweichung der sich für diesen Bildbereich aus der Bildserie ergebenden oszillierenden Signalfunktion ausgewertet.

Abschließend wurde die optimierte Perfusionssequenz mit Schichtnachführung im Tierversuch während künstlicher Beatmung und während der Unterdrückung des Atems in kontrastmittelverstärkten Perfusionsmessungen auf ihre Anwendbarkeit getestet.

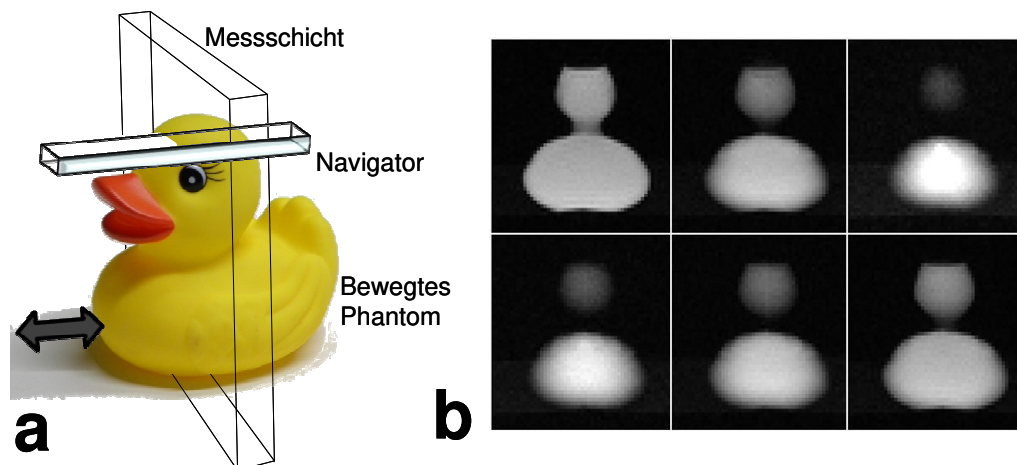


Abbildung 18: Methodik der Qualitätsmessung der Schichtnachführung am Entchenphantom.

a) Positionierung des Navigators und der Messschicht; die Bewegungsrichtung des Entchens ist in Richtung des Schnabels. b) Bild des Entchenphantoms in der nicht nachgeführten Messschicht. Durch die Bewegung des Entchens ändern sich der abgebildete Bereich des Entchens deutlich und damit auch das Signal besonders im Bildausschnitt des Kopfes.

4.5 ERGEBNISSE

Verschiedene Komponenten der Navigatorpulssequenz und des Algorithmus zur Detektion des Übergangs zwischen Herz- und Lungengewebe im Navigatorsignal mussten für die Anwendung während der kontrastmittelverstärkten Perfusionsmessung optimiert werden. In den Versuchsreihen an den Phantomen zeigte sich für das jeweilige SNR im Navigatorsignal eine Abhängigkeit von der T_1 -Relaxationszeit des betrachteten Phantoms. Durch die Präparation der Magnetisierung wurde diese Abhängigkeit verstärkt, da das Zeitintervall zum Relaxieren der Spins nach der Präparation verkürzt ist. Für die Optimierung wurden nur die Versuche mit der Magnetisierungspräparation berücksichtigt, da dieser Versuchsablauf dem der kontrastmittelverstärkten Perfusionsmessung entspricht.

Im Folgenden werden nun die Ergebnisse der einzelnen Optimierungsschritte genauer beschrieben, die in dieser Arbeit durchgeführt wurden.

Zuerst wurde die Unterdrückung der Signalüberlagerung durch einen unvollständigen Refokussierungspuls durch Crushergradienten optimiert, die symmetrisch um diesen Puls geschaltet wurden. Die Notwendigkeit von Crushergradienten zeigt der Parameter dx in Abbildung 19, der die Breite der Kantenabbildung beschreibt. Crushergradienten beeinflussen aber auch die zeitliche Korrelation R^2 bzw. die Reproduzierbarkeit von Navigatorsignalen, wenn der Magnetisierungspräparationspuls verwendet wird. Für die in dieser Arbeit betrachteten Schaltzeiten der Crushergradienten zeigt die Schaltzeit von **1000 μ s** pro Crusher-

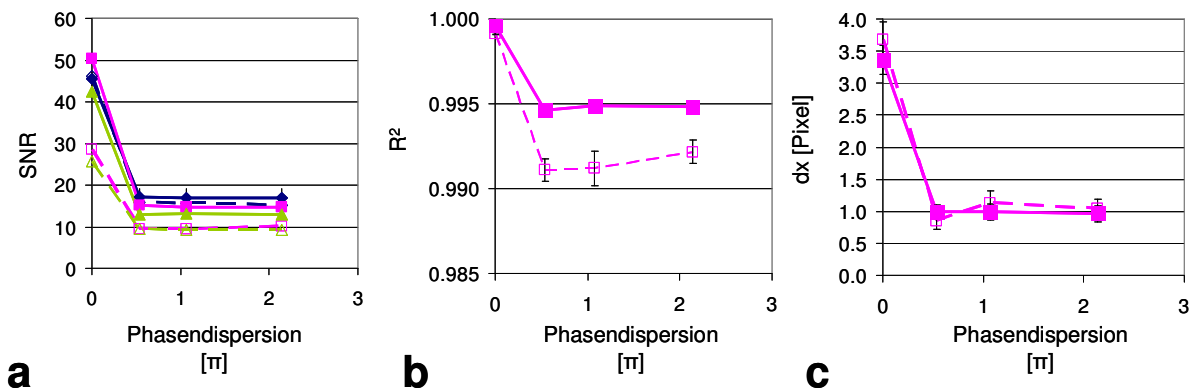


Abbildung 19: Einfluss von Crusher-Gradienten auf das Navigatorsignal.

(Blau = Phantom 1; Lila = Phantom 2; Grün = Phantom 3 (siehe dazu auch Tabelle 1); Durchgezogene Linie = ohne Magnetisierungspräparation der Perfusionsmessschicht; Gestrichelte Linie = mit Magnetisierungspräparation)

a) SNR: Crusher-Gradienten verringern signifikant das SNR durch Dephasierung des Signals, das durch den unvollständigen Refokussierungspuls angeregt wurde. b) Zeitliche Korrelation: Im homogenen Bereich des Navigatorsignals verringern Crusher-Gradienten die zeitliche Korrelation, da störende Signalüberlagerungen unterdrückt werden. Während ohne Magnetisierungspräparation die Stärke der Dephasierung keinen Einfluss hat, verbessert sich mit Magnetisierungspräparation der Perfusionsmessschicht die zeitliche Korrelation für starke Dephasierung. c) Kantenabbildungsgenauigkeit: Durch Dephasierung des neu angeregten Signals des Refokussierungspulses verbessert sich die Kantenabbildung signifikant.

gradienten mit einer dadurch induzierten Phasendispersion von $2,14\pi$ die beste Reproduzierbarkeit. Dieser Wert wird im Folgenden weiter verwendet und stellt mit einer Messzeitverlängerung der Navigatorpulssequenz von **2 ms** einen Kompromiss zwischen optimaler Reproduzierbarkeit und minimaler Schaltzeit dar.

Die Auflösung des Navigatorsignals ist sowohl von der Bandbreite als auch von der Stärke des zur Auslese des Spinechos geschalteten Gradienten abhängig². Während die Änderung der Stärke des Auslesegradienten kaum Auswirkungen auf die Messzeit hat, bedeutet eine Verkleinerung der ausgelesenen Bandbreite eine deutliche Messzeitverlängerung abhängig vom Verkleinerungsfaktor des FOV. Pro Verkleinerung des Bandbreitenintervalls, das in dieser Arbeit betrachtet wurde, verlängert sich die Messzeit um 4 ms. Wie in Tabelle 2 zu erkennen ist, bedeutet das gerade für kleine Bandbreiten eine Messzeitverlängerung ohne wesentliche Verkleinerung des FOV. Betrachtet man das SNR abhängig von der Auflösung (Abbildung 20), so verringert sich das SNR linear mit der Auflösung wie in der Theorie beschrieben. Bildet man das CNR zwischen den untersuchten Phantomen, so zeigt sich für die Messungen mit Magnetisierungspräparation ein linearer Abfall, der unabhängig von der gewählten Methode der Auflösungsvergrößerung ist. Die Kantenabbildung hingegen zeigt eine starke Abhängigkeit von der Methode der Auflösungsvergrößerung unabhängig von der Magnetisierungspräparation. Sie verschlechtert sich deutlich in Abhängigkeit von der Verkleinerung der Bandbreite. Unter Berücksichtigung der gesetzlich vorgeschriebenen Stimulationsgrenze für Gradienten kann da-

² Berechnung der räumlichen Auflösung des Navigatorsignals:
Die Formel für das FOV lautet (35; S. 370):

$$L_x = n_x \cdot \Delta x = \frac{1}{\Delta k_x} = \frac{4 \cdot \pi}{\gamma} \cdot \frac{\Delta \nu}{G_x} \quad [\text{i}]$$

mit γ dem gyromagnetischen Moment, $\Delta \nu$ der Auslesebandbreite und G_x die Stärke des zur Auslese geschalteten Gradienten. Damit ist das FOV proportional zur Auslesebandbreite und antiproportional zur Stärke des Auslesegradienten. Die Pixelgröße zu einem gegebenen FOV und einer bekannten Bildmatrixgröße berechnet sich wie folgt:

$$\Delta x = \frac{L_x}{n_x} \quad [\text{ii}]$$

Die Stärke des angelegten Auslesegradienten berechnet sich durch Umformen der Formel [i] für bekannte FOV- und Bandbreitewerte der Pulssequenz. Für die Perfusionsmessung im Tierversuch ergibt sich eine Gradientenstärke von

$$G_x = \frac{4 \cdot \pi}{2,675 \cdot 10^8} \cdot \frac{89 \cdot 10^3}{0,38} \left[\frac{T}{m} \right] = 0,011 \left[\frac{T}{m} \right] = 11 \left[\frac{mT}{m} \right] \quad [\text{iii}]$$

für den Auslesegradienten des Flash-Moduls.

Für das Navigatorsignal ergibt sich im Phantomversuch aufgrund der halbierten Bandbreite und des gewählten Interpolationsfaktors von 2 ein zusätzlicher Faktor von $\frac{1}{4}$ bei der Berechnung des FOV:

$$L_x = \frac{1}{4} L_x^0 = \frac{1}{4} 260 [mm] = 65 [mm] \text{ mit Pixelgröße } \Delta x = \frac{65}{128} [mm] = 0,51 [mm] \quad [\text{iv}]$$

Als Gradientenstärke des Auslesegradienten ergibt sich für dieses FOV folgender Wert:

$$G_x = \frac{4 \cdot \pi}{2,675 \cdot 10^8} \cdot \frac{1}{4} \cdot \frac{89 \cdot 10^3}{0,065} \left[\frac{T}{m} \right] = 0,0161 \left[\frac{T}{m} \right] = 16,1 \left[\frac{mT}{m} \right] \quad [\text{v}]$$

Tabelle 2: Einfluss der Navigatorpulssequenzparameter auf FOV und Akquisitionszeit des Navigatorsignals. In den weiteren Messungen in dieser Arbeit wurde ein FOV von 46mm und eine Pixelgröße von 0,36mm gewählt.

Faktor Bandbreite	Bandbreite [Hz]	Faktor Gradientenstärke	FOV [mm]	Pixelgröße [mm]	Gradienten- stärke [mT/m]	Akquisitions- zeit [ms]
1:2	445,0	1,0	65,0	0,51	16,1	17,47
-"	-"	1,2	54,2	0,42	19,0	17,57
-"	-"	1,4	46,0	0,36	22,5	17,67
-"	-"	1,6	40,1	0,32	25,7	17,77
1:4	222,5	1,6	20,3	0,16	25,7	21,86
1:6	148,3	-"	13,6	0,11	-"	25,94
1:8	111,25	-"	10,2	0,08	-"	30,05
1:10	89,0	-"	8,1	0,06	-"	34,14

(Grundeinstellungen: FOV ($FOV_x=260$ mm), Bandbreite $\Delta v=89$ kHz, Matrixgröße $n_x=128$, Interpolationsfaktor = 2)

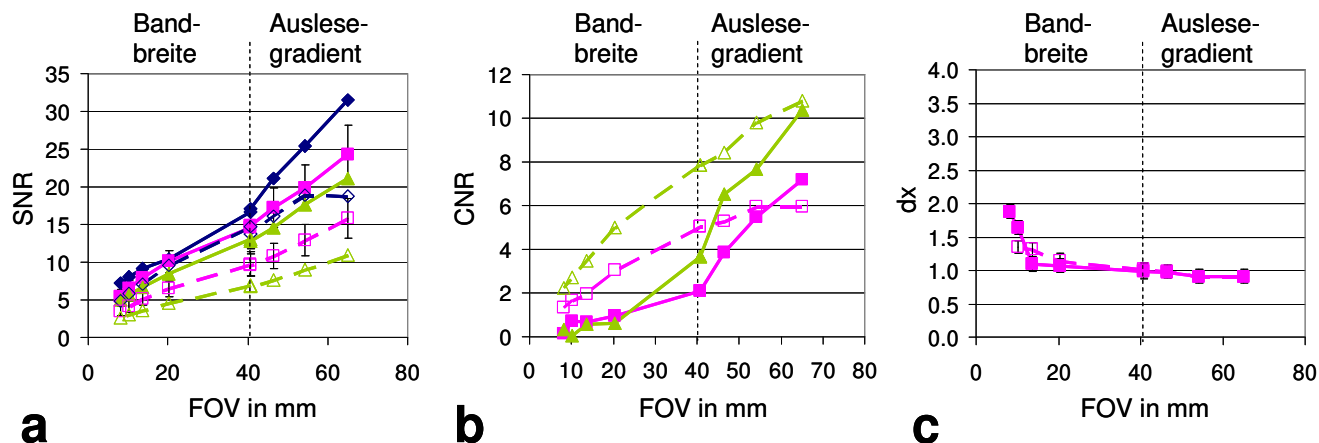


Abbildung 20: Einfluss der Veränderung des FOV auf das Navigatorsignal durch Änderung der Bandbreite und der Stärke des Auslesegradienten.

(Blau = Phantom 1; Lila = Phantom 2; Grün = Phantom 3 (siehe dazu auch Tabelle 1); Durchgezogene Linie = ohne Magnetisierungspräparation der Perfusionsmessschicht; Gestrichelte Linie = mit Magnetisierungspräparation)

a) SNR: Das SNR fällt näherungsweise linear mit der Verringerung des FOV ab abhängig von der T_1 -Präparation. Mit Magnetisierungspräparation ist der Einfluss auf das SNR für beide Methoden vergleichbar. b) CNR: Der Kontrast nimmt kontinuierlich mit der Verringerung des FOV ab (Lila = Phantom 2 zu Phantom 1; Grün = Phantom 3 zu Phantom 1). c) Abbildung des Überganges zwischen myokardäquivalenten Phantom und Luft: Der Übergang wird für verkleinerte FOV verbreitert dargestellt, wobei für $FOV_x < 13,54$ mm die Abbildungsgenauigkeit sprunghaft schlechter wird.

her am lebenden Tier nur eine Auflösung von **FOV=46 mm** bzw. eine **Größe des abgebildeten Voxels von 0,36 mm** erreicht werden. Dazu wurde die Referenzbandbreite ausgehend von der Perfusionsmessung halbiert und der Auslesegradient bis an die erlaubte Stimulationsgrenze erhöht.

Für die Optimierung des Navigatormoduls wurde auch der Navigatorquerschnitt verändert und die Auswirkung auf das Navigatorsignal untersucht. Je schmaler der „Pencilbeam“ ist, desto weniger Partialvolumeneffekte entstehen an geschwungenen Kanten, wie dies an der Herzspitze der Fall ist. Untersuchungen der Navigatorquerschnitte am Phantom (Abbildung 21) zeigten eine Abnahme sowohl des SNR als auch des CNR um 50% bei einer Verringerung des Querschnittes um 70%. Bei in vivo-Messungen am Herzen wurde bereits eine fehlerfreie Kantendetektion für einen **Querschnitt von 7x7 mm²** festgestellt. Dieser Querschnitt wurde auch für die weiteren Messungen in dieser Arbeit verwendet.

Für eine fehlerfreie Nachführung während einer kontrastmittelverstärkten Perfusionsmessung ist die Unabhängigkeit vom wechselnden T_1 -Kontrast hervorgerufen durch das Anfluten von Kontrastmittel notwendig. Durch das Kontrastmittel kann es zu einem „Überleuchten“ des Signals in benachbarte Voxel kommen. Dies kann dazu führen, dass der Übergang zwischen Herz-Lungengewebe im Navigatorsignal gegenüber der wirklichen Position verschoben ist und falsch detektiert wird. Um das zu verhindern, kann die T_1 -Abhängigkeit des Spinechos durch Verlängern von TE , der Zeit zwischen Anregung und Auslese, verringert werden. Es entsteht ein Mischkontrast mit T_2 -Anteilen, wobei allerdings das SNR in Abhängigkeit von TE reduziert wird. Ziel in dieser Arbeit war es nun, einen ausreichenden Mischkontrast aus T_1 und T_2 zu er-

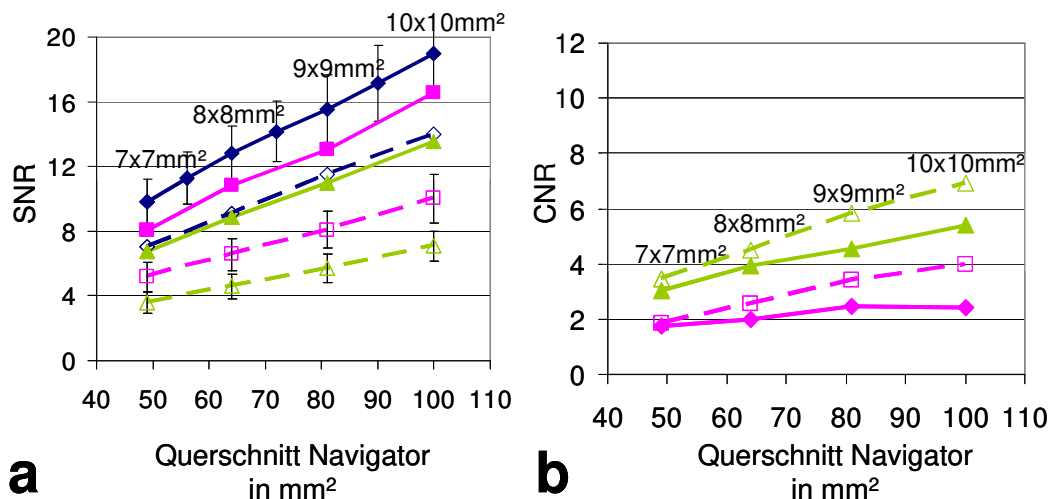


Abbildung 21: Einfluss des Navigatorquerschnittes auf das Navigatorsignal im Phantomversuch.

a) SNR: Das SNR verringert sich linear mit der Verkleinerung des Navigatorquerschnittes. (Blau = Phantom 1; Lila = Phantom 2; Grün = Phantom 3 (siehe dazu auch Tabelle 1); Durchgezogene Linie = ohne Magnetisierungspräparation der Perfusionsmessschicht; Gestrichelte Linie = mit Magnetisierungspräparation) b) Kontrast: Das CNR zwischen den Phantomem verringert sich ebenfalls für kleinere Querschnitte. (Lila = Phantom 2 zu Phantom 1; Grün = Phantom 3 zu Phantom 1)

zeugen, der einerseits die T_1 -Abhängigkeit ausreichend unterdrückt, andererseits die Messzeit des Navigatormoduls möglichst kurz belässt. Die Optimierung wurde für 3 TE -Zeiten in vivo am Tiermodell durchgeführt. Dabei wurde der Signalanstieg der Lungenperfusion während der Anflutung von Kontrastmittel als Indikator der T_1 -Abhängigkeit des Navigatorsignals betrachtet (Abbildung 22). Es zeigt sich, dass ab einem **$TE=14,44$ ms** die T_1 -Abhängigkeit des Navigatorsignals ausreichend unterdrückt ist, da während der Anflutung von Kontrastmittel kein Signalanstieg in der Lunge mehr erkennbar ist. Mit diesem TE wurden auch die weiteren Messungen in dieser Arbeit durchgeführt.

Außerdem wurde die Magnetisierungspräparation der Perfusionsmessschicht genauer betrachtet. Da der „Pencilbeam“ genau senkrecht auf der Perfusionsmessschicht positioniert wird, sind bei unzureichender Magnetisierungspräparation Artefakte auf der Messschicht zu erkennen (Abbildung 23). Dies hat auch Auswirkung auf die Quantifizierung des MBF, da für diese Bildbereiche die MBF-Bestimmung fehlerhaft ist aufgrund veränderter Spinzustände. Untersucht wurden zum einen die Variation des Anregungswinkels des Magnetisierungspräparationspulses und zum anderen die wiederholte Anwendung. Der Kontrast zwischen Navigator-Artefakt und Phantom in der nachgeführten Messschicht zeigt für alle drei untersuchten Phantome bei einer einmaligen Magnetisierungspräparation ein scharfes Minimum für 90° des Anregungswinkels im Präparationsmodul. Bei zweifacher Anwendung

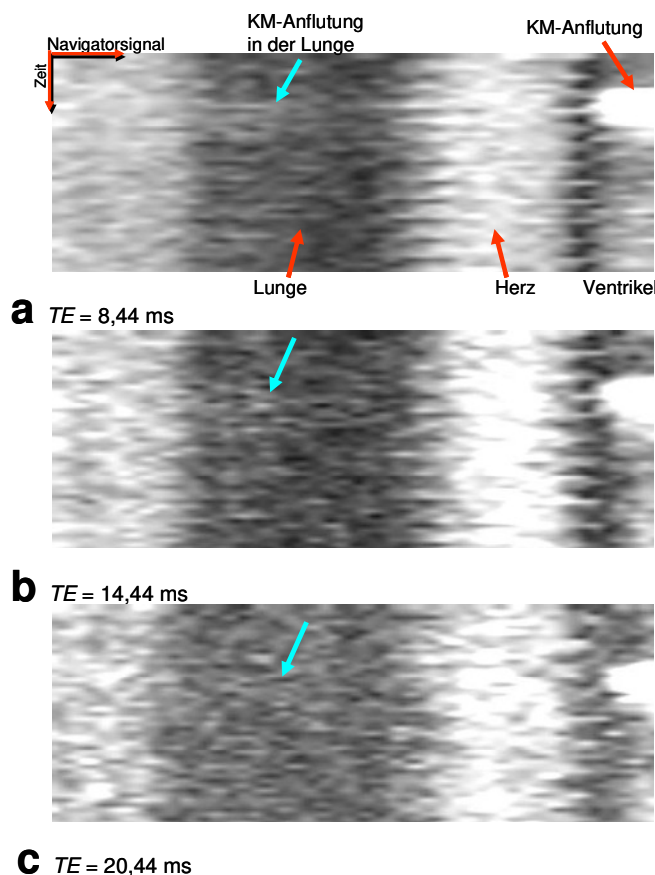


Abbildung 22: Einfluss von TE auf das Navigatorsignal während einer Perfusionsmessung in vivo. (Darstellung im Grauwertbild) Während für kurze TE der Durchfluss von Kontrastmittel durch die Lunge wegen der hohen T_1 -Wichtung des Signals deutlich erkennbar ist, ist dieser Signalanstieg für längere TE aufgrund des Mischkontrastes aus T_1 und T_2 nicht mehr erkennbar.

wird das Minimum deutlich auf einen Bereich zwischen 80°-95° ausgeweitet und damit ein größerer Frequenzbereich abgesättigt. Dies ist am lebenden Tier notwendig, da wegen Gewebe-Inhomogenitäten und fließendem Blut eine größere Variation an lokalen optimalen Anregungswinkeln abgedeckt werden muss. In den folgenden Messungen wird daher mit **2-facher Magnetisierungspräparation** gemessen.

Die Optimierung der Kantendetektion betrifft die Signalfilterung. Die Filterung des K-Raumsignals vor der Fouriertransformation mittels Hanning-Filter verbessert das SNR des Navigatorsignals erheblich (Abbildung 24). Das SNR erhöht sich für eine Filterlänge von 100% im Vergleich zum ungefilterten Signal um die Hälfte, während keine deutliche Kantenverbreiterung aufgrund fehlender hochfrequenter Informationen zu erkennen ist. Durch eine weitere Verkürzung der Filterlänge wird zwar weiterhin das SNR erhöht, jedoch wird auch die Kantenabbildung merklich verbreitert. Daher wird in den folgenden Versuchen in dieser Arbeit der **Hanning-Filter mit einer Filterlänge von 100% der Signallänge** verwendet.

Als morphologischer Filter wird der Medianfilter in den weiteren Versuchen dieser Arbeit verwendet. Im Gegensatz zu dem Mittelwertfilter ermöglicht er eine bessere Kantenabbildung, insbesondere bei den Navigatorsignalen mit nachgeschalteter Magnetisierungspräparation, ohne dabei das SNR wesentlich zu beeinflussen (Abbildung 25). Für die folgenden in vivo-Versuche wurde die **Filterlänge des Medianfilters auf 6 Pixel** gesetzt, um Signalartefakte zu unterdrücken.

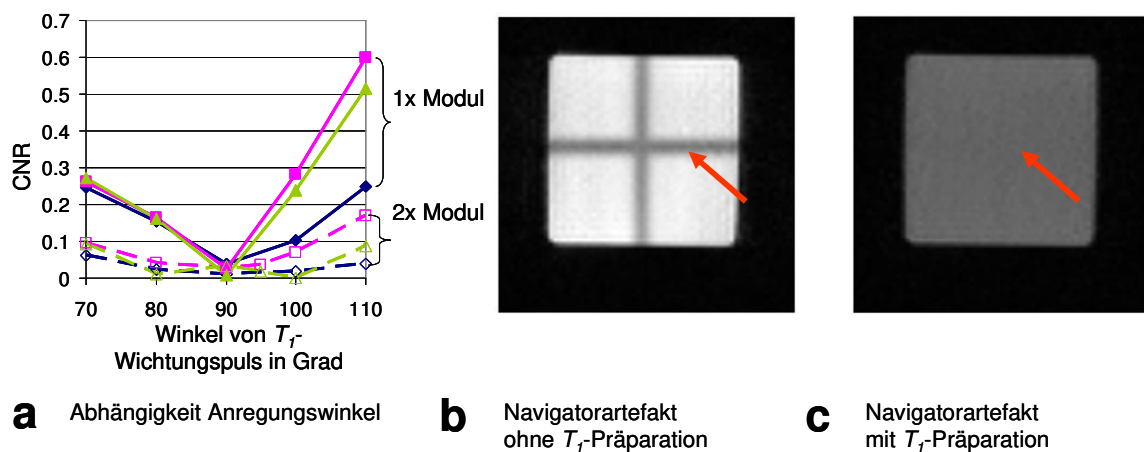


Abbildung 23: Einfluss der Magnetisierungspräparation auf das Navigatorartefakt in der Perfusionsmessschicht

(Blau = Phantom 1; Lila = Phantom 2; Grün = Phantom 3 (siehe dazu auch Tabelle 1); Durchgezogene Linie = einmalige Magnetisierungspräparation der Perfusionsmessschicht; Gestrichelte Linie = zweimalige Magnetisierungspräparation)

a) Einfluss des Anregungswinkels des Sättigers auf das Navigatorartefakt im Bild der Perfusionsmessschicht: Während die einmalige Verwendung der Magnetisierungspräparation nur ein enges Kontrastminimum erzeugt, verbreitert sich das Minimum wesentlich für die zweimalige Ausführung des Moduls und verbessert so die Unterdrückung des Navigatorartefakts. b) Im aufgenommenen Bild der Perfusionsmessschicht produziert der Navigator ohne Magnetisierungspräparation ein Artefakt. c) Nach Optimierung der Magnetisierungspräparation wird das Navigatorartefakt (Pfeil) auf der Messschicht unterdrückt.

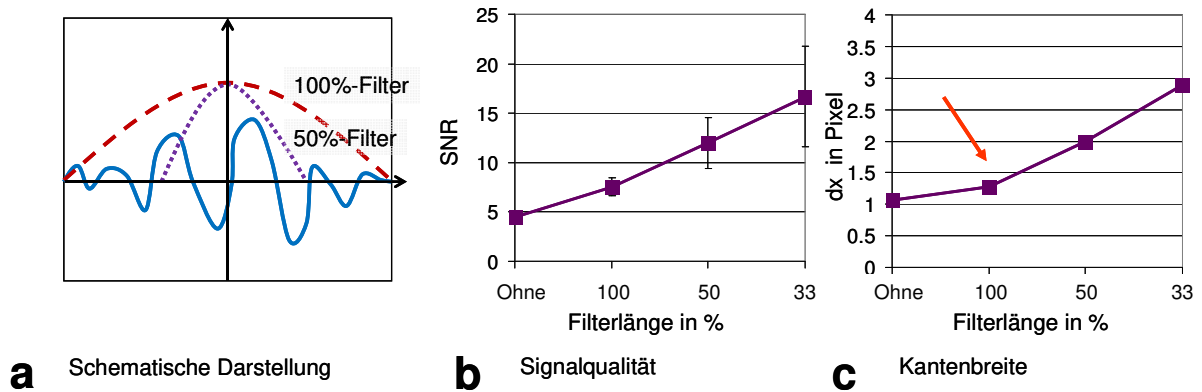


Abbildung 24: Einfluss des k-Raum-Filters (Hanning-Filter) auf das Navigatorsignal im myokardäquivalenten Phantom.

a) Schematische Darstellung der Filterlängen gegenüber dem Signal (blau) b) Das SNR im Magnitudensignal des Navigators steigt für kleinere Filtergrößen durch Unterdrückung des hochfrequenten Rauschsignals an. c) Die Abbildungsgenauigkeit des Navigatorsignals sinkt für kleinere Filtergrößen, da die zur scharfen Kantenabtastung notwendigen hohen Frequenzen ebenfalls unterdrückt werden, je stärker gefiltert wird. Im Weiteren wird ein Filter mit der gleichen Länge wie das Signal (100% Filterlänger) verwendet.

Die Kalibrierung besteht im Wesentlichen aus der Auswertung zweier Navigatorsignale, die um das Zeitintervall dT versetzt sind. dT ist das Zeitintervall, das zwischen Aufnahme des Navigatorsignals und der Aufnahme der Perfusionsmessschicht besteht. Aufgrund dieser relativ kurzen Relaxationszeit für die wiederholte Anregung des Navigators wurde untersucht, ob eine genaue Kantendetektion in beiden Navigatorsignalen möglich ist. Wie Abbildung 26 zeigt, ist für die Messung im Phantom das Signal in der zweiten Navigatoraufnahme zwar schwächer, aber für eine akkurate Kantendetektion ausreichend. Auch in vivo ist die Signalstärke im zweiten Navigator der Kalibrierungsmessung für eine akkurate Kantendetektion ausreichend (Abbildung 27).

Zur Beurteilung der Qualität wurde die optimierte Perfusionspulssequenz mit Schichtnachführung wiederholt am Badeentchenphantom getestet. Die Messungen zeigen, dass durch die Schichtnachführung die Bewegung durch die Messschicht signifikant gegenüber der nicht korrigierten Messschicht reduziert werden konnte (Abbildung 28). Es ist ebenfalls erkennbar, dass die Korrektur der residualen Bewegung im Zeitintervall dT die Schichtnachführung zusätzlich verbessert.

Wird die in diesem Kapitel vorgestellte Schichtnachführung während einer kontrastmittelgestützten Perfusionsmessung am lebenden Tierherzen angewendet (Abbildung 29), kann die Herzbewegung sehr gut detektiert und kompensiert werden. In einer Messung mit unterdrückter Atmung kann die Herzbewegung aufgrund der Änderung des Partialvolumens der Lunge während der Umwandlung von Sauerstoff in Kohlendioxid ebenfalls detektiert und kompensiert werden.

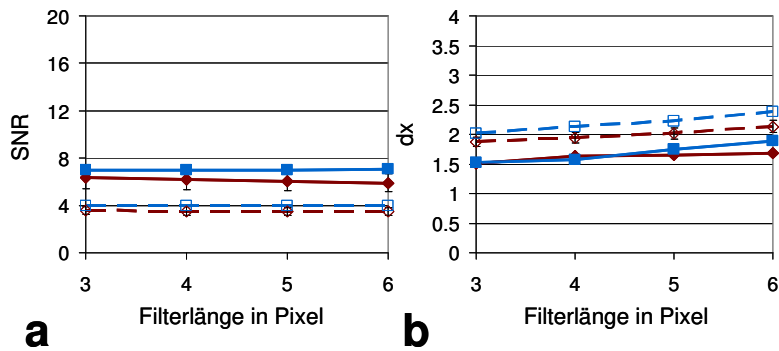


Abbildung 25: Einfluss von morphologischen Filtern auf das Navigatorsignal im myokardäquivalenten Phantom (blau = Mittelwertfilter; dunkelrot = Medianfilter; durchgezogene Linie: ohne Magnetisierungspräparation der Perfusionsmessschicht; gestrichelte Linie: mit Magnetisierungspräparation).

a) Das SNR des Navigatorsignals ist für den Medianfilter gegenüber dem Mittelwertfilter verringert, wobei eine leichte Abhängigkeit von der Filterlänge nur beim Medianfilter für die Messung ohne Magnetisierungspräparation zu erkennen ist. b) Die Kantenabbildungsgenauigkeit ist unabhängig von der Filterart für kurze Filter besser als für längere. Im Vergleich beider Filterarten beeinflusst der Medianfilter das Navigatorsignal deutlich weniger als der Mittelwertfilter gerade auch für Messungen mit nachfolgender Magnetisierungspräparation der Perfusionsmessschicht.

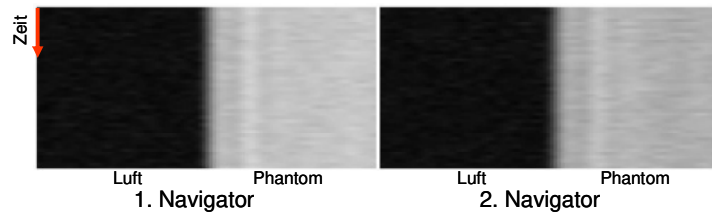


Abbildung 26: Bewegungskorrigierte Navigatorsignale während der Kalibrierung im Phantomversuch (1. Phantom). Das Signal des Phantoms im zweiten Navigator ist aufgrund des kurzen Zeitintervalls dT zwischen den Messungen gegenüber dem ersten Navigator leicht gedämpft ohne Auswirkung auf die Kantendetektion.

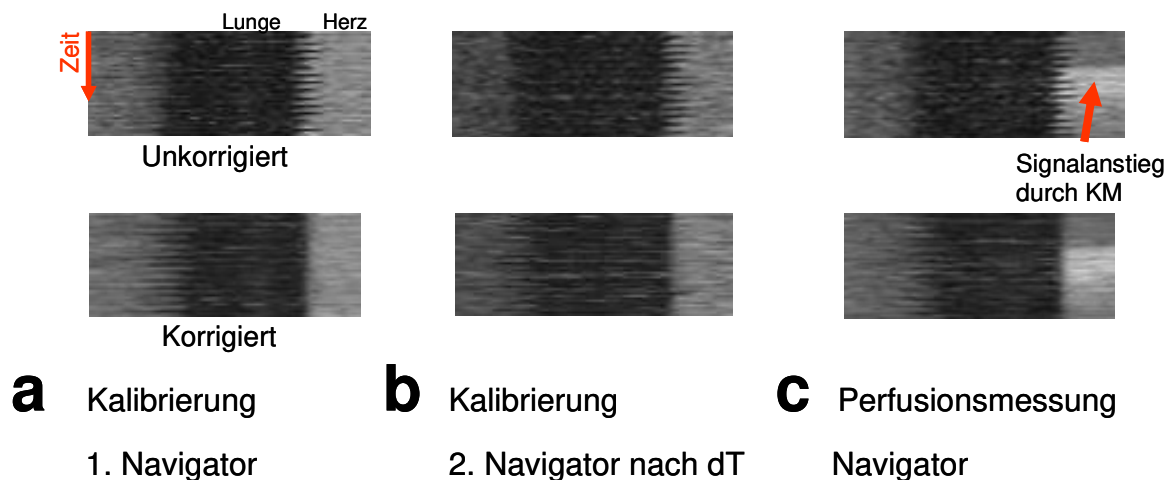


Abbildung 27: Navigatorsignale einer Perfusionsmessung mit Schichtnachführung in vivo mit vorgeschalteter Kalibrierungsmessung. Die Verschiebung des Herzens aufgrund des Atmens wird in allen Navigatorsignalen fehlerfrei korrigiert.

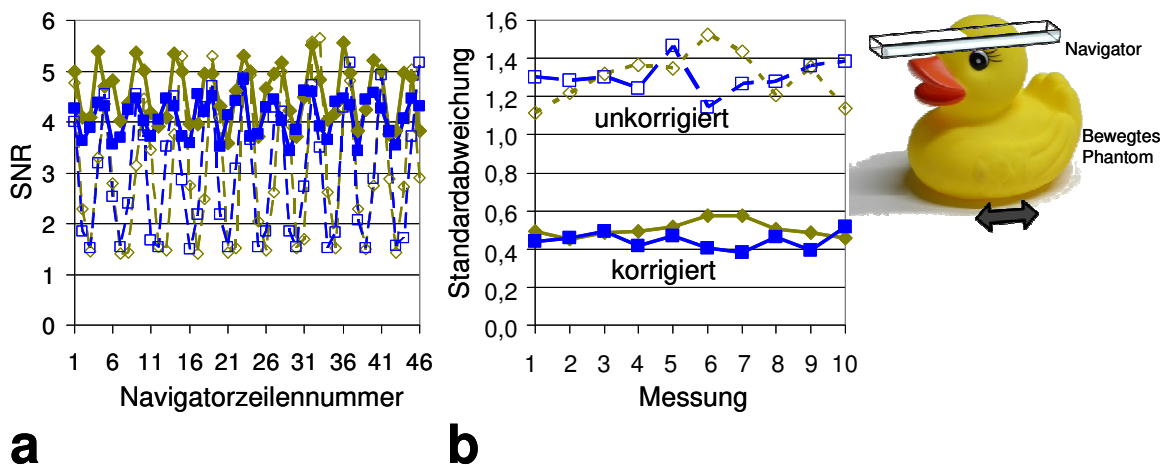


Abbildung 28: Ergebnisse der Qualitätsmessung der Schichtnachführung am Entchenphantom in der nachgeführten Schicht für die angewendete Methode der Bewegungskorrektur (SNF ohne Kalibrierung = **dunkelgelb**; SNF mit Kalibrierung = **blau**; nachgeführt = durchgezogene Linie; nicht nachgeführt = gestrichelte Linie)

a) Darstellung der SNR-Variation innerhalb einer Messung über 48 Navigatoren in Abhängigkeit der angewendeten Methode zur Bewegungskorrektur. Die Nachführung reduziert signifikant die Signalvariation in der Messschicht. **b)** Die Standardabweichung des mittleren SNR einer Messung in Abhängigkeit von der jeweiligen Bewegungskompensation über 10 Messungen dargestellt. Die Schichtnachführung mit zusätzlicher Kalibrierung ist die qualitativ beste der untersuchten Methoden, da zusätzlich auch der Einfluss durch die residuale Bewegung zwischen Navigator und Messschichtaufnahme kompensiert wird.

Um die Qualität der Schichtnachführung in vivo zu überprüfen, wurde für ein Tier die Veränderung des Myokarddurchmessers des linken Ventrikels während der verschiedenen kontrastmittelverstärkten Perfusionsmessungen betrachtet. Dazu wurde der Durchmesser manuell in jedem Bild der jeweiligen Perfusionsbildserien ausgemessen und der zeitliche Mittelwert mit Standardabweichung berechnet.

Für die Messung während künstlicher Beatmung konnte der zeitliche Mittelwert des Durchmessers deutlich von $D_{\text{ohneSNF}}^{\text{Atmung}} = (53,11 \pm 2,06) \text{ mm}$ ohne Bewegungskorrektur auf $D_{\text{mitSNF}}^{\text{Atmung}} = (50,11 \pm 0,94) \text{ mm}$ für die Messung mit Schichtnachführung reduziert werden. Dies korrespondiert sehr gut mit den entsprechenden zeitlichen Verläufen der Navigatorsignale in Abbildung 29. Für die Messung während unterdrückter Atmung konnte im Rahmen der Messgenauigkeit kein Unterschied für den Myokarddurchmesser zwischen den Bildserien mit und ohne Bewegungskorrektur gemessen werden ($D_{\text{ohneSNF}}^{\text{keineAtmung}} = (50,00 \pm 0,58) \text{ mm}$ und $D_{\text{mitSNF}}^{\text{keineAtmung}} = (50,08 \pm 0,56) \text{ mm}$). Dies steht im Gegensatz zu der Darstellung des Navigatorsignals über die Zeit in Abbildung 29, die eine Kompensation der Herzbewegung durch die Schichtnachführung zeigt. Anscheinend war aber die Herzbewegung durch die Messschicht nicht ausreichend, um den mittleren Durchmesser sichtbar zu verändern.

Betrachtet man die zeitlichen Mittelwerte des Durchmessers des linken Ventrikels während verschiedener Atembedingungen, so sind die Mittelwerte für beide Messungen mit

Bewegungskorrektur innerhalb der Fehler vergleichbar. Dies bestätigt die fehlerfreie Korrektur der Herzbewegung in Abbildung 29 für die beiden betrachteten Atembedingungen.

Betrachtet man die MBF-Werte für die Messungen während künstlicher Beatmung in Abhängigkeit von der vor der Perfusionsmessung durchgeführten Kalibrierung der Navigatoren, so erkennt man eine Verringerung der Streuung der abgeschätzten MBF-Werte für die Messung mit Navigator-Kalibrierung (Abbildung 30). Dies bedeutet, dass durch die Kalibrierung die residuale Herzbewegung zwischen Navigator- und Messschichtaufnahme reduziert wird. Das verbessert die Genauigkeit der Nachführung, woraus eine verbesserte Abschätzung des MBF resultiert.

Die detaillierte Auswertung der Tierstudie mit der Quantifizierung des MBF während verschiedener Atembedingungen wird in Kapitel 6 beschrieben.

4.6 ZUSAMMENFASSUNG

In diesem Kapitel wurde die Entwicklung einer Pulssequenz beschrieben, die den direkten Vergleich zwischen nachgeführter und nicht nachgeführter Messschicht während einer kontrastmittelverstärkten Perfusionsmessung erlaubt. Dafür wurden sowohl ein Navigatorpulssequenzmodul als auch ein Algorithmus zur Kantendetektion im Navigatorsignal mit anschließender Korrektur der Position der Messschicht entwickelt. Diese wurden für die Anforderungen während einer Perfusionsmessung optimiert. Zur Kompensation der residualen Herzbewegung zwischen Navigatorkalibrierung und Aufnahme der Perfusionsmessschicht wurde zusätzlich ein Kalibrierungsmodul etabliert.

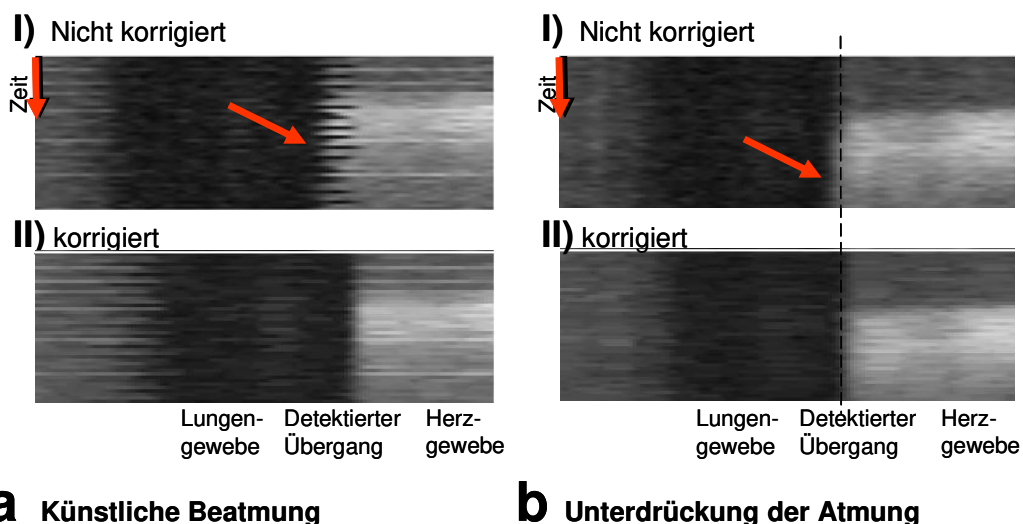


Abbildung 29: Navigatorsignale für Perfusionsmessungen während verschiedener Atembedingungen

a) Während künstlicher Beatmung: Im Navigatorsignal wird die Verschiebung der Herzposition durch die Atmung fehlerfrei korrigiert. b) Während der Unterdrückung der Atmung wandert der Übergang im unkorrigierten Navigatorsignal und damit das Herz weg von der Anfangsposition, dies kann aber durch die Navigatortechnik detektiert und korrigiert werden.

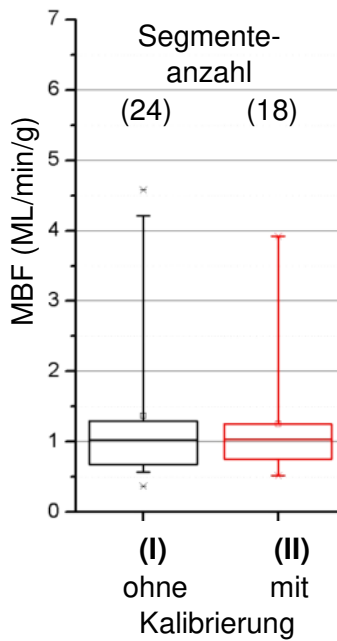


Abbildung 30: Qualitätsgewinn der Schichtnachführung durch Kalibrierung der Navigatoren. Für die Messungen während künstlicher Beatmung zeigt die Auswertung der Messungen mit vorheriger Kalibrierung der Navigatoren eine nichtsignifikante Verringerung der Standardabweichung der abgeschätzten MBF-Werte.

Die sehr gute Qualität der Schichtnachführung konnte sowohl am Entchenphantom als auch am schlagenden Herzen im Tierversuch gezeigt werden, ebenso die Notwendigkeit zur Kompensation der residualen Herzbewegung durch die vor der Perfusionsmessung durchgeführten Kalibrierung der Schichtnachführung. In der kontrastmittelverstärkten Perfusionsmessung am lebenden Herzen während künstlicher Beatmung konnte die Kompensation der Herzbewegung im Navigatorsignal durch die Schichtnachführung gezeigt werden. Durch Reduktion der residualen Herzbewegung zwischen Navigator- und Messschichtaufnahme wird die Schichtnachführung weiter verbessert und die Streuung in der Abschätzung des MBF verringert. Für Messungen während der Unterdrückung des Atems konnte ebenfalls die Herzbewegung aufgrund von Partialvolumeneffekte kompensiert werden.

5 REPRODUZIERBARKEIT DER QUANTITATIVEN MBF-MESSUNG

5.1 ZIELSETZUNG

Die im vorangegangenen Kapitel vorgestellte Kombination aus Blutflussmesssequenz und prospektiver Schichtnachführung wurde in einer Tierstudie unter verschiedenen Atembedingungen getestet. Dazu wurden mehrere aufeinander folgende kontrastmittelverstärkte Perfusionsmessungen in jeweils einem Tier durchgeführt, um einen direkten Vergleich mit geringer statistischer Varianz zwischen nachgeführter und nicht nachgeführter Blutflussmessung während der Unterdrückung der Atmung und während künstlicher Beatmung zu erhalten. Die Ergebnisse werden in Kapitel 6 dargestellt.

In diesem Kapitel wird untersucht, ob die wiederholte Gabe von Kontrastmittel Einfluss auf die Quantifizierung des MBF hat. Der MBF wird mittels Modellanpassung an die Zeitkurven der Kontrastmittel-Konzentration geschätzt, die aus den Signal-Zeitkurven während des Durchflusses des Bolus von Kontrastmittel berechnet wurden. Grundsätzlich gilt ein nichtlinearer Zusammenhang zwischen den beiden Zeitkurven. Für die üblicherweise in der klinischen Diagnostik verwendete Kontrastmittel-Konzentration von 0,05 mmol/kg (48) konnte allerdings bei homogener Verteilung des Kontrastmittels gezeigt werden, dass eine lineare Transformation zwischen Signal und Kontrastmittel-Konzentration ausreichend ist (58).

Durch die wiederholte Gabe von Kontrastmittel, wie in der Tierstudie in dieser Arbeit, reichert sich Kontrastmittel im untersuchten Organismus als residuales Kontrastmittel an. Die Konzentration von Kontrastmittel hängt von der Verweildauer des verabreichten Kontrastmittels im Blutkreislauf ab (Abbildung 31). Die Ausscheidungszeit variiert individuell und kann mehrere Stunden betragen (16). Für nachfolgende Blutflussmessungen mit nur kurzer Pause zwischen den einzelnen Gaben von Kontrastmittel beeinflusst dieses residuale Kontrastmittel die Beziehung zwischen Signal und Kontrastmittel-Konzentration, da sich mehr Kontrastmittel als die für die aktuelle Perfusionsmessung injizierte Menge im Blutkreislauf befindet. Das kann gerade während der Anflutung des Kontrastmittel-Bolus im linken Ventrikel, in dem die AIF bestimmt wird, zu einer Signalsättigung führen. Werden die so aufgenommenen Signal-Zeitkurven anschließend mit der linearen Transformation in Konzentration-Zeitkurven von Kontrastmittel umgewandelt, kann je nach Menge des residualen Kontrastmittels eine fehlerhafte Abschätzung des MBF erfolgen.

Im klinischen Alltag entsteht residuales Kontrastmittel zum Beispiel bei der Bestimmung der myokardialen Blutflussreserve, die als wichtiger Parameter in der Herzdiagnostik eine Aussage über die Vasodilatation der Koronarien und damit über den Gesundheitszustand des untersuchten Herzens erlaubt. Die Blutflussreserve wird aus dem Verhältnis zweier nacheinander durchgeführter MBF-Messungen bestimmt, wobei eine Messung in Ruhe und

die andere während pharmakologisch induziertem Stress durchgeführt wird. Aufgrund der kurzen Pause zwischen den beiden Messungen, die in der klinischen Diagnostik deutlich kürzer als der Ausscheidungszeitraum von Kontrastmittel ist, beeinflusst residuales Kontrastmittel von der ersten Messung die zweite Messung und somit auch die MBF-Berechnung.

Es ergeben sich nun zwei Fragestellungen (vgl. Abbildung 32), die in diesem Kapitel näher betrachtet werden. Zum einen wurde untersucht, ob für die in dieser Arbeit verwendete Kontrastmittel-Konzentration eine fehlerfreie Abschätzung des MBF mit der linearen Näherung zwischen der Signalintensität und der tatsächlich im Blutkreislauf befindlichen Kontrastmittel-Konzentration möglich ist. Zum anderen wurde der Einfluss von angereichertem residualem Kontrastmittel aus vorangegangenen Injektionen auf die MBF-Berechnung untersucht. Die beiden Fragestellungen wurden in dieser Arbeit in mathematischen Simulationen näher betrachtet und die Ergebnisse im Tierversuch überprüft.

5.2 METHODIK

Die zwei Fragestellungen, zum einen die Abhängigkeit zwischen Signalintensität und Kontrastmittel-Konzentration und zum anderen der Einfluss von residualem Kontrastmittel auf die MBF-Quantifizierung, wurden in mathematischen Simulationen (vgl. Abbildung 32) betrachtet. Dafür wurde ein Paar aus AIF und myokardialer Signal-Zeitfunktion generiert, indem durch Regressionsanalyse an eine im gesunden Schwein gemessene AIF folgende Lognormal-Funktion angepasst wurde (36):

$$S_{AIF}(t) = \sqrt{\left(S_{VorKM}^2 + \left[\left(\frac{A}{\sqrt{2\pi} \cdot w \cdot t} \right) \cdot \exp \left[- \left(\ln \left(\frac{t}{t_0} \right) \right)^2 / 2 \cdot w^2 \right] \right]^2 \right)} \quad [48]$$

S_{VorKM} beschreibt die Signalintensität vor Kontrastmittel-Anflutung; A , w sind Anpassungsparameter. Für die Anpassung wurde der Levenberg-Marquardt-Minimierungsalgorithmus verwendet (Origin 7, v7.0303; Origin Lab Cooperation, Northampton, USA). Um den Einfluss der Rezirkulation des Blutes auf die AIF des „first-pass“-Experiments zu vermeiden, wurden nur die Messwerte benutzt, deren Signalintensitäten nach dem ersten Signalmaximum noch oberhalb von 30% des Spitzenwertes waren.

Die entsprechende myokardiale Signal-Zeitkurve wurde für einen idealen Blutfluss von 1ml/min/g mit Hilfe von MMID4 und den im Kapitel 3.2.4 dieser Arbeit angegebenen Parametern generiert.

Ausgehend von diesem idealen Signal-Zeitkurvenpaar wurde der myokardiale Blutfluss ebenfalls mit Hilfe des nichtlinearen Ansatzes für die Transformation der Signal-Zeitkurven in Konzentration-Zeitkurven von Kontrastmittel unter Variation der Transformationsparameter

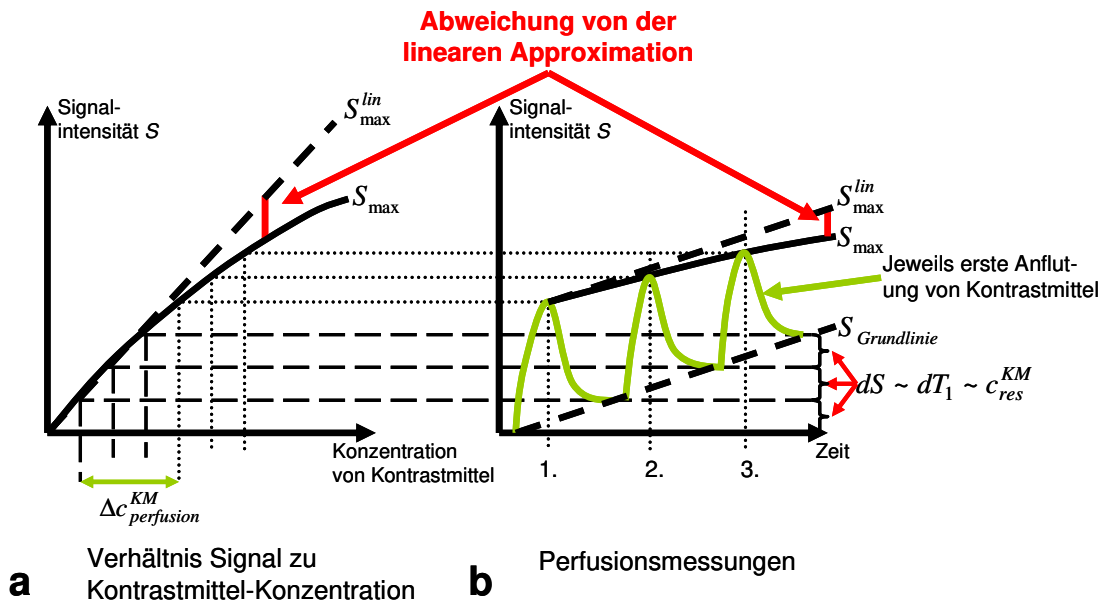


Abbildung 31: Schematische Beziehung zwischen Signalintensität und der Konzentration von Kontrastmittel in einer Bildregion für mehrere Perfusionsmessungen

a) Für geringe Konzentrationen von Kontrastmittel kann die Beziehung zwischen Signalintensität und Kontrastmittel-Konzentration linear genähert werden. Für höhere Konzentrationen wird die tatsächlich im Körper vorhandene Kontrastmittel-Konzentration bei linearer Approximation überschätzt. b) Während des Durchflusses des Kontrastmittels als Bolus ist eine hohe lokale Konzentration von Kontrastmittel möglich, die die Bedingung für die lineare Approximation zwischen Signalintensität und Kontrastmittel-Konzentration nicht erfüllt. Außerdem hat für mehrere nacheinander ausgeführte Blutflussmessungen residuales Kontrastmittel aus vorangegangenen Injektionen von Kontrastmittel Einfluss auf die Beziehung zwischen Signalintensität und tatsächlicher Kontrastmittel-Konzentration, weil sich mit jeder weiteren Messung Kontrastmittel im Blut anreichert. Die Anreicherung ist dabei abhängig von der individuellen Verweildauer des Kontrastmittels im Blutkreislauf.

$T_1 \pm dT_1$ und $S(t) \pm dS_{VorKM}$ quantifiziert. Bei der Betrachtung der Parametervariation wurde jeweils die größtmögliche Variation der Kombination beider Parameter betrachtet. Folgende drei Konzentration-Zeitkurvenpaare wurden generiert: Für die Parameter T_1 und S_{VorKM} als die fehlerfreie Abschätzung des myokardialen Blutflusses.

- Für die Parameter $T_1 + dT_1$ und $S_{VorKM} - dS_{VorKM}$ als untere Grenze der Abschätzung.
- Für die Parameter $T_1 - dT_1$ und $S_{VorKM} + dS_{VorKM}$ als obere Grenze der Abschätzung.

Die für die nichtlineare Transformation berechneten Werte des myokardialen Blutflusses wurden mit dem idealen myokardialen Blutflusswert MBF_{lin}^0 in Beziehung gesetzt und die prozentuale Abweichung wie folgt berechnet:

$$\Delta MBF = \left(\frac{MBF_{nichtlin}}{MBF_{lin}^0} - 1 \right) * 100 \quad [49]$$

Der Einfluss des residualen Kontrastmittels auf die Blutflussquantifizierung wurde in dieser Simulationsstudie durch Addition zusätzlicher Konzentrationen an residualem Kontrastmittel zu dem Paar der generierten Konzentration-Zeitkurven genauer untersucht. Dazu wurde zu den drei generierten Konzentration-Zeitkurven, bestehend aus der fehlerfreien Transformation und

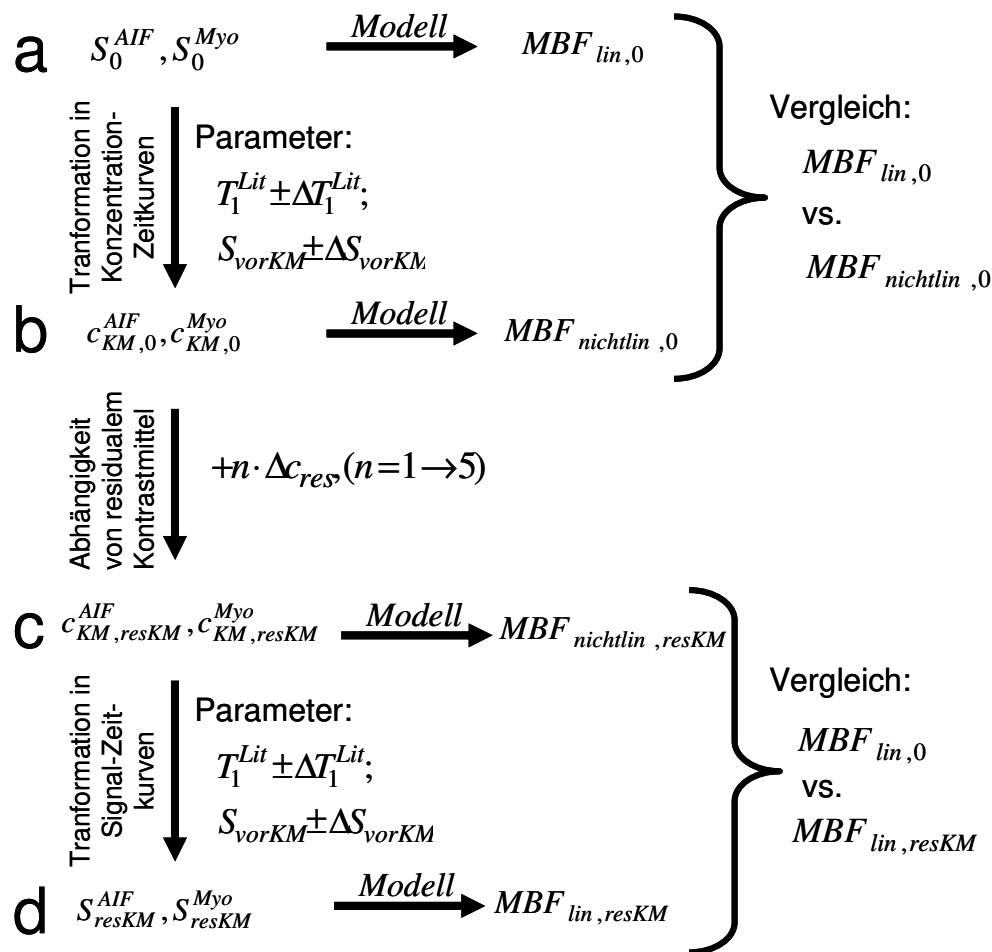


Abbildung 32: Ablaufdiagramm der Parametervariation in der Simulationsstudie

a) Die myokardiale Signal-Zeitkurve wurde ausgehend von einer in vivo gemessenen arteriellen Inputfunktion (AIF) und der Annahme eines idealen Blutflusses von 1 ml/min/g generiert.

b) Das Paar der Signal-Zeitkurven wurde in Konzentration-Zeitkurven von Kontrastmittel transformiert. Dazu wurde die Signalgleichung der SR-TurboFLASH-Pulssequenz verwendet. Die Transformationsparameter waren die jeweils zugehörigen T_1 -Zeiten aus der Literatur und der Mittelwert der Signalintensität vor dem ersten Durchfluss des Kontrastmittels von allen Signal-Zeitkurven, die in der Tierstudie gemessen wurden. Aus den unter a) und b) generierten Signal- und Konzentration-Zeitkurven von Kontrastmittel wurde der Blutfluss mit Hilfe des Modells MMID4 quantifiziert und die Werte miteinander verglichen (Abbildung 33).

c) Die Abhängigkeit von residualem Kontrastmittel wurde durch Addition von residualem Kontrastmittel-Konzentration an die Konzentration-Zeitkurven generiert. Durch Multiplikation der residualen Kontrastmittel-Konzentration mit einem Faktor $n=1, \dots, 5$ wurden mehrere Injektionen hintereinander simuliert. Die in dieser Simulation verwendete residuale Kontrastmittel-Konzentration war zum einen der Mittelwert und zum anderen der Maximalwert aller in der Tierstudie dieser Arbeit gemessenen Werte von residualem Kontrastmittel. Dazu wurde bei der zweiten von zwei nachfolgenden Messungen der Tierstudie der Anstieg an Signalintensität vor Anflutung von Kontrastmittel ausgewertet und in Konzentrationen von Kontrastmittel umgerechnet.

d) Die simulierten Konzentration-Zeitkurven mit residualem Kontrastmittel-Abhängigkeit wurden zurück in Signal-Zeitkurven transformiert. Von diesen Signal-Zeitkurven wurde der myokardiale Blutfluss unter Anwendung des linearen Ansatzes berechnet. Diese myokardialen Blutflusswerte, die abhängig von residualem Kontrastmittel und von der Anzahl der Injektionen waren, wurden mit dem Blutflusswert ohne Einfluss von residualem Kontrastmittel verglichen (Abbildung 34).

den beiden Fehlerabschätzungen, jeweils eine zusätzliche Konzentration an residualem Kontrastmittel addiert. Diese Konzentration von residualem Kontrastmittel wurde mit Hilfe der in dieser Arbeit durchgeführten Tierstudie bestimmt. Es wurde der Signalanstieg vor der jeweiligen Anflutung des Bolus von Kontrastmittel zwischen aufeinander folgenden Blutflussmessungen gemessen und gemäß der Gleichung [44] in die zugehörige Konzentration umgerechnet. Für die Simulation der Abhängigkeit von residualem Kontrastmittel wurden dann sowohl die mittlere als auch die maximale Konzentration des residualen Kontrastmittels aller in der Tierstudie durchgeführten Messungen weiterverwendet. Um die Abhängigkeit von aufeinander folgenden Blutflussmessungen zu simulieren, wurden die beiden gewählten Werte für das residuale Kontrastmittel mit einem Faktor $n = 1$ bis 5 multipliziert und zu den Konzentration-Zeitkurven hinzuaddiert. Von diesen veränderten Konzentration-Zeitkurven wurden die zugehörigen Signal-Zeitkurven mit der Signalgleichung im Anregungs- und Relaxationsgleichgewicht für die FLASH-Pulssequenz [A1] und der Gleichung [23] für die Kontrastmittelabhängigkeit von T_1 berechnet. Die Signal-Zeitkurven wurden wieder auf die Signalintensität vor Anflutung von Kontrastmittel standardisiert. Danach wurde der myokardiale Blutfluss $MBF_{lin}^{resKM \cdot n}$ berechnet, wie in Kapitel 3.2.4 angegeben. Die Abweichung vom idealen myokardialen Blutfluss ($MBF_{lin}^0 = 1,0 \text{ mL} / \text{min} / \text{g}$) wurde wiederum mit Gleichung [44] berechnet und der Fehler wie folgt abgeschätzt:

$$\Delta MBF = \left(\frac{MBF_{lin}^{resKM \cdot n}}{MBF_{lin}^0} - 1 \right) * 100 \quad [50]$$

Die Ergebnisse der Simulationsstudie wurden mit Hilfe der in dieser Arbeit durchgeführten Tierstudie überprüft, indem Messungen mit Schichtnachführung während künstlicher Beatmung einmal mit Hilfe des linearen Ansatzes und einmal mit Hilfe des nichtlinearen Ansatzes ausgewertet wurden. Im Messprotokoll der Tierstudie waren das für jeweils ein Tier die erste und die dritte nacheinander durchgeführte Blutflussmessung. Anschließend wurden die berechneten myokardialen Blutflusswerte der verschiedenen Messungen statistisch mit Hilfe des nichtparametrischen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests miteinander verglichen, um Abhängigkeiten von residualem Kontrastmittel erkennen zu können.

5.3 ERGEBNISSE

5.3.1 SIMULATIONSSTUDIE

Die Auswertung der simulierten Kurven zeigt für den Vergleich zwischen linearer und nichtlinearer Transformation der Signal-Zeitkurven in Konzentration-Zeitkurven eine Abweichung von der angenommenen Linearität zwischen Signalintensität und Kontrastmittel-Konzentration. Die Abweichung wird größer, je höher die injizierte Kontrastmitteldosis ist (Abbildung 33a). Für das Ausgangskurvenpaar der Simulation (AIF/ myokardiales Gewebe-

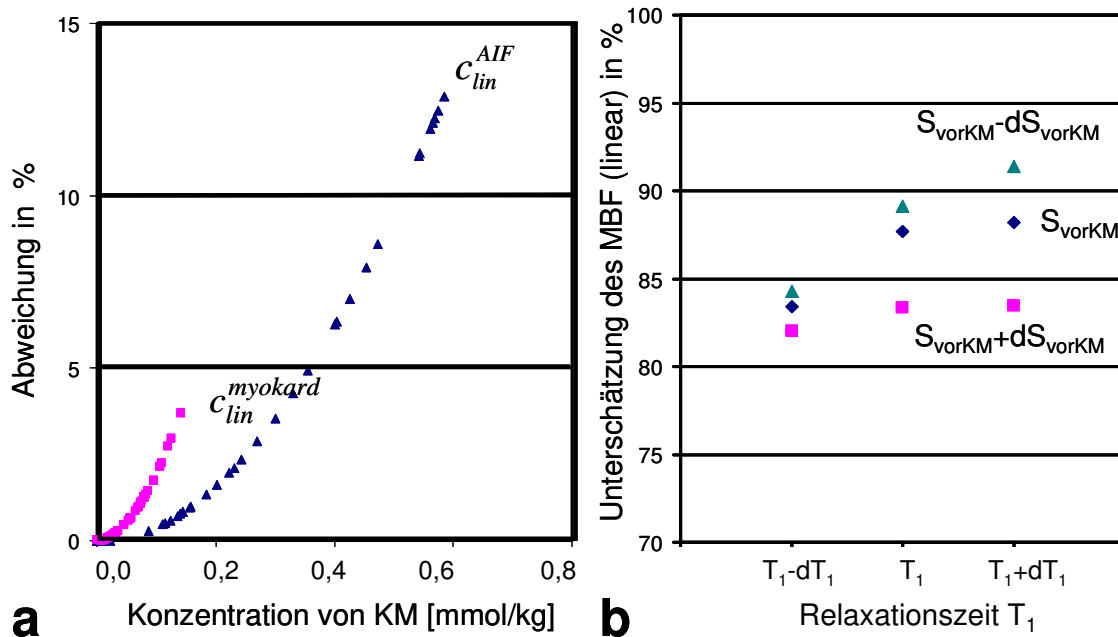


Abbildung 33: Beziehung zwischen Signalintensität und zugehöriger Konzentration von Kontrastmittel in vivo

a) Abweichung der Signalintensität von der linearen Beziehung zur berechneten Kontrastmittel-Konzentration für eine AIF (blaues Dreieck) und für eine Gewebekurve (rosa Quadrat). Beide Signal-Zeitkurven wurden im lebenden Hausschwein gemessen. (Die Werte wurden auf den jeweils höchsten Wert für die AIF und die Gewebekurve normiert). b) Fehler des quantifizierten Blutflusses verursacht durch die nichtlineare Beziehung zwischen Signalintensität und Kontrastmittel-Konzentration: Der aus den Signal-Zeitkurven mittels linearer Transformation berechnete Blutflusswert ist deutlich unterschätzt gegenüber dem mittels nichtlinearer Transformation berechneten in Abhängigkeit von den Transformationsparameter T_1 und S_{VorKM} .

signal) beträgt die maximale Abweichung von der Linearität ca. 4% für die Gewebesignal-Zeitkurve und bis zu 13% für die AIF. Der zugehörige Wert des myokardialen Blutflusses, der von diesem Zeitkurvenpaar berechnet wurde, ist dadurch deutlich unterschätzt. Der Fehler durch die Unterschätzung beträgt in dieser Simulationsstudie mehr als 10%. Dieser Fehler ist abhängig von den Transformationsparametern T_1 und S_{VorKM} . Für den Parameter T_1 variiert der Fehler um ca. 5% und für S_{VorKM} um ca. 10% innerhalb der jeweiligen Fehlerbereiche der Transformationsparameter.

Wie die Simulationen ebenfalls zeigen, beeinflusst auch residuales Kontrastmittel signifikant die Signal-Zeitkurven der AIF und des Myokards (Abbildung 34). Deswegen ist der berechnete Wert des myokardialen Blutflusses wegen der nichtlinearen Beziehung deutlich von der Konzentration des residualen Kontrastmittels abhängig, wenn die lineare Transformation der Signal-Zeitkurven ausgewertet wird. Nach fünf Injektionen von Kontrastmittel wächst der Fehler des quantitativen MBF auf 5% bzw. 12% für die verwendeten Parameter in Abhängigkeit von den zwei in dieser Arbeit betrachteten Konzentrationen des residualen Kontrastmittels (7,2% bzw. 21% Signalanstieg vor wiederholter Blutflussmessung).

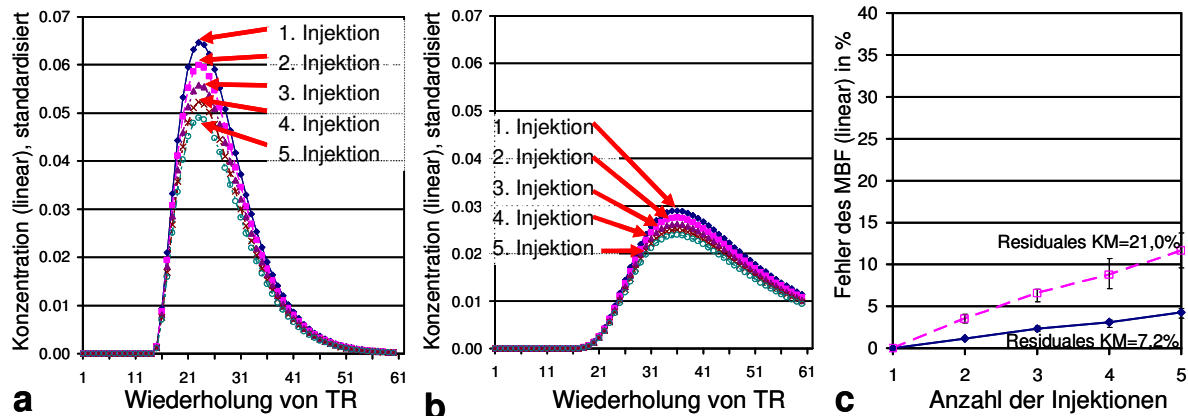


Abbildung 34: Simulierter Einfluss des residualen Kontrastmittels auf den myokardialen Blutfluss bei aufeinanderfolgenden Perfusionsmessungen a) Signal-Zeitkurve der arteriellen Inputfunktion (AIF): Das relative Maximum der Kontrastmittel-Anflutung wird kleiner, je höher die Konzentration des residualen Kontrastmittels ist. b) Signal-Zeitkurve der Gewebekurve: Es gilt dasselbe Verhalten in abgeschwächter Form wie für das Maximum der AIF entsprechend der geringeren Kontrastmittel-Konzentration im Myokard. c) Der Fehler des quantifizierten Blutflusses wächst proportional mit der simulierten Konzentration des residualen Kontrastmittels. Als Referenzwert dient der berechnete Blutfluss ohne Abhängigkeit von residualem Kontrastmittel. Die Fehlerbalken sind von den Transformationsparametern dT_1 und dS_{VorKM} abhängig.

5.3.2 MESSUNGEN AM LEBENDEN TIER

Die quantitativen myokardialen Blutflusswerte basierend auf der linearen Transformation der Signal-Zeitkurven in Konzentration-Zeitkurven zeigen eine Tendenz der Abhängigkeit von residualem Kontrastmittel, obwohl im Untersuchungsprotokoll versucht wurde, dies durch genügend lange Pausen und einer geringen Kontrastmitteldosis pro Messung zu unterdrücken. Für die erste Blutflussmessung ist der Median des Blutflusses aller ausgewerteten Myokardregionen 0,87 ml/min/g, bis zur dritten Messung wächst der zugehörige Median auf 0,99 ml/min/g, was dem idealen MBF im gesunden Herzen entspricht (Abbildung 35). Der Unterschied zwischen beiden Messungen ist nicht signifikant, zeigt aber einen Trend zur Unterschätzung des MBF für die erste Messung.

Die Blutflusswerte basierend auf der Auswertung der nichtlinearen Transformation sind für die erste und für die dritte Blutflussmessung annähernd 1,0 ml/min/g mit vergleichbarer Variation. Sie zeigen keine Abhängigkeit von residualem Kontrastmittel und entsprechen dem MBF im gesunden Herzen. Die Ausreißer zu höheren myokardialen Blutflusswerten sind Modellanpassungsfehler.

5.4 DISKUSSION

Die Beziehung zwischen Signalintensität und Kontrastmittel-Konzentration ist bei T_1 -gewichteten Pulssequenzen immer nichtlinear (59). Die lineare Approximation dieser Beziehung gilt nur für geringe Konzentrationen von Kontrastmittel. Wie in der Simulationsstudie

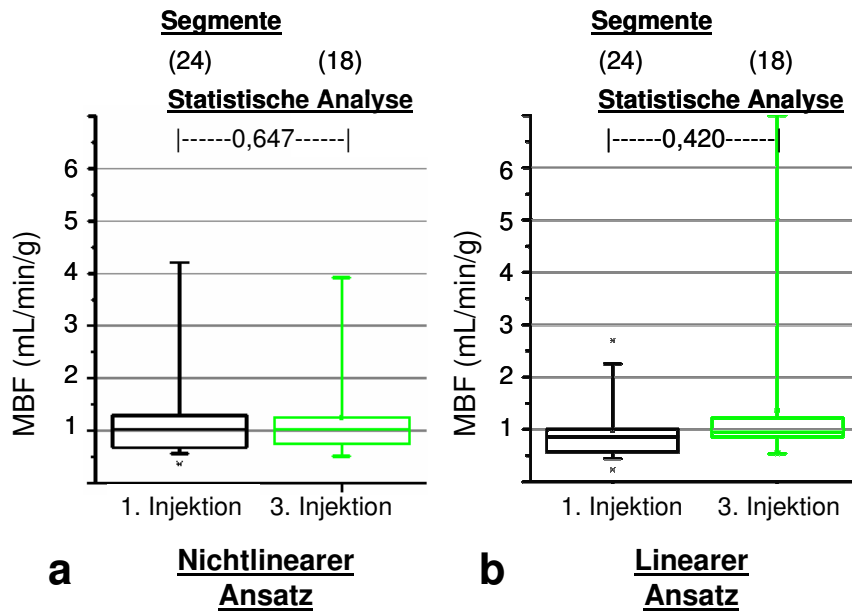


Abbildung 35: Einfluss des residualen Kontrastmittels in der Tierstudie auf nachfolgende Messungen. Es wurden die jeweils ersten und dritten Messungen pro Tier während künstlicher Beatmung betrachtet. a) Die myokardialen Blutflusswerte sind bei Verwendung der nichtlinearen Transformation der Signal- in die Konzentration-Zeitkurven vergleichbar. b) Bei der Auswertung basierend auf dem linearen Ansatz zeigen die Interquartilbereiche der berechneten myokardialen Blutflusswerte einen leichten nichtsignifikanten Trend bezüglich der Abhängigkeit von residualem Kontrastmittel. Diese Abhängigkeit ist visuell erkennbar, obwohl Kontrastmitteldosis und Untersuchungspausen im Messprotokoll so gewählt waren, dass die Signal-Zeitkurven nicht vom residualem Kontrastmittel abhängig sein sollten.

gezeigt werden konnte, war die in dieser Arbeit verwendete Kontrastmittel-Konzentration von 0,02 mmol/kg während der Anflutungsphase lokal kurzfristig höher als der lineare Näherungsbereich, obwohl die Kontrastmittel-Konzentration deutlich unter dem heutigen klinischen Standard von 0,05 mmol/kg (32) lag. Diese kurzfristig hohe Konzentration entsteht dadurch, dass bei Blutflussmessungen die augenscheinlich geringe Kontrastmittel-Konzentration als Bolus verabreicht wird und sich bei der ersten Anflutung im Herzen noch nicht homogen mit dem Blut vermischt hat. Dies führt bei der Quantifizierung des MBF basierend auf der linearen Transformation des Signals in Kontrastmittel-Konzentration zu einer deutlichen Unterschätzung. Für die Bedingungen der Simulationsstudie ergab sich eine Unterschätzung von mehr als 10%.

Mit Hilfe von Simulationen konnte ebenfalls gezeigt werden, dass in Abhängigkeit von residualem Kontrastmittel der MBF signifikant überschätzt wird, wenn die lineare Transformation von Signal in Kontrastmittel-Konzentration angewendet wird. Residuales Kontrastmittel ist das angereicherte Kontrastmittel von vorangegangenen Injektionen und somit von der vor der aktuellen Messung verabreichten Menge an Kontrastmittel, vom Zeitraum seit der letzten Injektion und von der renalen Ausscheidungszeit abhängig. Dagegen ist das residuale Kontrastmittel in den nichtlinear transformierten Konzentration-Zeitkurven ein

Summand, der bei Standardisierung der Konzentration-Zeitkurven wegfällt und somit bei dieser Auswertung der Perfusionsmessungen keinen Einfluss auf die Quantifizierung des Blutflusses hat.

Die Notwendigkeit der nichtlinearen Transformation von Signal in Konzentration von Kontrastmittel bei der MBF-Quantifizierung konnte auch in der Tierstudie bestätigt werden. Denn obwohl die jeweils verabreichte Kontrastmittel-Konzentration und die Pausen zwischen den einzelnen Perfusionsmessungen so gewählt waren, um die residuale Kontrastmittel-Konzentration zu minimieren, zeigten die Messungen, die mit der linearen Transformation ausgewertet wurden, einen Trend hin zu einer Abhängigkeit von residualem Kontrastmittel (vgl. Abbildung 35). Die Mediane und die Standardabweichungen für die nichtlineare Auswertung waren hingegen vergleichbar mit den Ergebnissen aus Untersuchungen mit der Positronen-Emissionstomographie als klinischer Goldstandard (60).

Dies hat direkten Einfluss auf die klinische Diagnostik, da residuales Kontrastmittel die Bestimmung der MPR beeinflusst. Die MPR ist ein wichtiger diagnostischer Parameter in der Beurteilung koronarer Herzerkrankungen und ist das Verhältnis aus dem MBF, der während körperlichem Stress oder Anstrengung gemessen wird, und dem MBF, der während einer Ruhephase gemessen wird. Diese beiden Messungen werden nacheinander während einer MRT-Untersuchung durchgeführt mit der in der klinischen Diagnostik etablierten Kontrastmitteldosis. Diese Dosis ist höher als die in dieser Arbeit verwendete Kontrastmitteldosis (47,48). Außerdem werden in der klinischen Diagnostik die Pausen mit 10-15 min zwischen den beiden MBF-Messungen sehr viel kürzer als bei dem in dieser Arbeit vorgestellten Untersuchungsprotokoll gewählt, so dass die renale Ausscheidungszeit, die beim Patienten je nach Krankheitsbild deutlich verzögert sein kann, großen Einfluss auf die residuale Kontrastmittel-Konzentration hat. Entsprechend den Ergebnissen aus der in dieser Arbeit vorgestellten Simulationsstudie kann somit eine signifikant falsche Abschätzung des quantitativen MBF erfolgen, wenn die lineare Transformation zwischen Signal und Kontrastmittel-Konzentration ohne Korrektur der Signalsättigung für hohe Kontrastmittel-Konzentrationen bei der MBF-Berechnung angewendet wird (51).

Neuere Entwicklungen wie die „Dual Bolus“- oder die „Präbolus“-Technik (61-64), die „Dual Echo“-Technik (65) oder andere nicht-kartesische Abtastverfahren des K-Raums (66) versuchen die Signalsättigung bei hohen Kontrastmittel-Konzentrationen gerade bei der Detektion der AIF zu vermeiden und so eine lineare Transformation zwischen Signalintensität und Kontrastmittel-Konzentration zu erlauben. Die beiden Verfahren, „Dual Echo“-Technik und die nichtkartesische K-Raum-Abtastung, reduzieren die T_1 -Wichtung des Signals durch das Erzeugen von Mischkontrasten und ermöglichen so eine lineare Transformation der entsprechenden Signale in die zugehörigen Kontrastmittel-Konzentrationen. Da sie andere Abtastschemata zu Bildaufnahme als das Schema in dieser Arbeit verwenden, kann im

Rahmen dieser Arbeit keine Aussage über den Einfluß von residualem Kontrastmittel auf die Auswertung basierend auf diesen Methoden getroffen werden. Die beiden zuerst genannten Verfahren, die „Dual Bolus“- und die „Präbolus“-Techniken, messen die AIF zuerst mit einer geringen Kontrastmitteldosis, die keine Signalsättigung erzeugt. Anschließend wird mit einer höheren Dosis an Kontrastmittel die myokardiale Gewebefunktion gemessen, die dadurch einen stärkeren Kontrast zum umliegenden Gewebe erhält. Je nach Dosis kann es dann allerdings auch für die Gewebesignal-Zeitkurven zu einer Signalsättigung aufgrund hoher Kontrastmittel-Konzentrationen kommen (58,67,68), so dass eine lineare Transformation zwischen Signalintensität und Kontrastmittel-Konzentration zu einer fehlerhaften Abschätzung des MBF führt. Es ist daher anhand der in diesem Kapitel dargestellten Ergebnisse anzunehmen, dass sich der Fehler für aufeinander folgende Blutflussmessungen, wie z.B. zur Bestimmung der MPR notwendig, zusätzlich vergrößert. Eine quantitative Betrachtung war allerdings im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich.

Für die möglichst genaue Blutflussquantifizierung müssen allerdings die nichtlinearen Transformationsparameter T_1 und S_{VorKM} sehr genau gemessen werden. Nur so kann eine fehlerhafte Abschätzung des Blutflusses vermieden werden (51,62). Der Fehler, der sich aus den fehlerhaft bestimmten Parametern ergibt, ist allerdings ebenfalls von der Kontrastmittel-Konzentration abhängig, wie in der Simulationsstudie gezeigt werden konnte. Für die Auswertung der Tierstudie war aufgrund der geringen verwendeten Kontrastmittel-Konzentration die Messgenauigkeit der Transformationsparameter ausreichend und es konnte eine Verbesserung der MBF-Abschätzung durch die Anwendung der nichtlinearen Transformation gegenüber der linearen Transformation gezeigt werden. In folgenden Studien, gerade wenn auch höhere Kontrastmittel-Konzentrationen und kürzere Pausen zwischen den Injektionen von Kontrastmittel wie in der klinischen Diagnostik angewendet werden, sollte pro Untersuchung individuelle Transformationsparameter T_1 und S_{VorKM} bestimmt werden, um die Ungenauigkeit bei der nichtlinearen Umrechnung zwischen Signalintensität und Kontrastmittel-Konzentration zu minimieren.

Zusammenfassend gilt, dass der Ansatz der linearen Transformation zwischen Signalintensität und Kontrastmittel-Konzentration zu fehlerhaften Blutflusswerten führt, weil es zum einen während des Durchflusses von Kontrastmittel durch das Herz zu einer Signalsättigung aufgrund hoher Kontrastmittel-Konzentrationen kommt und zum anderen die Abhängigkeit von residualem Kontrastmittel von vorangegangenen Injektionen nicht kompensiert wird. Der in dieser Arbeit vorgestellte nichtlineare Ansatz zur Transformation der Signalintensität in Kontrastmittel-Konzentration zeigt keine Abhängigkeit von residualem Kontrastmittel für die in der Studie verabreichte Menge an Kontrastmittel und den verwendeten Transformationsparametern T_1 und S_{VorKM} . Dieser Ansatz der nichtlinearen Transformation wird daher zur Quantifizierung des MBF in Kapitel 6 weiter verwendet.

6 VORKLINISCHE PILOTSTUDIE AN LEBENDEN HAUSSCHWEINEN (PUBL. IN [(69)])

6.1 ZIELSETZUNG

Nach der Entwicklung und Optimierung der Perfusionspulssequenz mit Schichtnachführung wurde in einer vorklinischen Pilotstudie an lebenden Hausschweinen untersucht, welchen Einfluss die Herzbewegung während der kontrastmittelverstärkten Blutflussmessung auf die Quantifizierung des myokardialen Blutflusses hat. Dazu wurden vergleichende Messungen mit und ohne Messschichtnachführung zur Kompensation der Herzbewegung sowohl während künstlicher Beatmung als auch in Phasen der Unterdrückung der Atmung jeweils unter Ruhebedingungen durchgeführt. Anschliessend wurden die Blutflusswerte, die mit Schichtnachführung gemessen worden waren mit denen ohne Schichtnachführung für die jeweilige Atembedingung verglichen. Die Ergebnisse dieser Studie wurden in (69) publiziert.

6.2 METHODIK

Vier unabhängige Untersuchungen wurden an drei gesunden anästhesierten Schweinen durchgeführt, die künstlich beatmet wurden. Für die Blutflussmessungen wurde jeweils Kontrastmittel in der Dosis von 0,02 mmol/kg Körpergewicht injiziert. Das Untersuchungsprotokoll bestand neben vorbereitenden Messungen zur Positionierung des Navigatorsignals und der Perfusionsmessschicht aus drei Blutflussmessungen mit Kontrastmittel:

- Blutflussmessung ohne Kalibrierungsmodul während künstlicher Beatmung
- Blutflussmessung ohne Kalibrierungsmodul während der Unterdrückung des Atems
- Blutflussmessung mit Kalibrierungsmodul während künstlicher Beatmung

Das Kalibrierungsmodul wurde in dieser Arbeit entwickelt, um die residuale Bewegung des Herzens zwischen der Messung der Herzposition durch den Navigator und der eigentlichen Schichtaufnahme zu verringern und ist in Kapitel 4 genauer beschrieben. Zwischen den Messungen wurde jeweils eine halbe Stunde lang kein Kontrastmittel injiziert, damit das im Körper befindliche Kontrastmittel wieder über die Nieren ausgeschieden werden konnte und so die nächste Messung nicht als residuales Kontrastmittel beeinflussen konnte.

Für die Messungen wurde die in dieser Arbeit vorgestellte SR-TurboFLASH-Pulssequenz mit optimierten Parametern verwendet, die in Kapitel 3 genauer beschrieben sind. Die Pulssequenz nimmt während eines Herzschlages für eine vom Benutzer definierte Schichtposition zwei Bilder auf, ein Bild mit Messschichtnachführung und ein Bild ohne Schichtnachführung. Sie ermöglicht so einen direkten Vergleich zwischen den beiden Blutflussmessungen mit und ohne Schichtnachführung unter gleichen physiologischen Parametern. Die Berechnung des myokardialen Blutflusses aus den aufgenommenen

Bildserien wurde wie in Kapitel 3 beschrieben durchgeführt. Die dazu benötigten Konzentration-Zeitkurven wurden durch die nichtlineare Transformation der Signalzeit-Kurven berechnet.

6.3 ERGEBNISSE DER STUDIE

In dieser Studie wurde das Untersuchungsprotokoll erfolgreich an allen drei Hausschweinen angewendet. Die zur Nachführung der Messschicht notwendigen Navigatorbilder zeigten ausreichendes SNR für die Detektion der Herzbewegung. Dies zeigt die Durchführbarkeit der kontrastmittelverstärkten Blutflussmessung mit Nachführung der Messschicht in Echtzeit am schlagenden Herzen in vivo.

Der quantitative myokardiale Blutfluss ist in Abbildung 36 für die verschiedenen Messbedingungen dargestellt. Es konnte gezeigt werden, dass die Streuung der Blutflusswerte resultierend aus der Herzbewegung während künstlicher Beatmung durch die Schichtnachführung signifikant ($p=0,012$) reduziert wurde (Abbildung 36, I-IV). Auch die Streuung in den Messungen während der Unterdrückung des Atems wurde signifikant ($p=0,011$) verringert, da die residuale Bewegung des Herzens (z.B. durch den Verbrauch von Sauerstoff in der Lunge während der Unterdrückung des Atems) minimiert wurde (Abbildung 36, III-IV). Vergleicht man für beide Atembedingungen die Mediane des MBF, die mit der Schichtnachführung gemessen wurden, so sind die Werte während der Unterdrückung des Atems innerhalb der physiologischen Toleranz von $MBF_{Lit}=0,98\pm 0,23$ ml/min/g (60) etwas höher, aber nicht statistisch signifikant. Die zugehörigen Interquartilsstreuungen zeigen ebenfalls keinen Unterschied, so dass die Messungen für beide Atembedingungen vergleichbar sind. Der Median der Messungen ohne Schichtnachführung, der während der Unterdrückung der Atmung gemessen wurde, ist ebenfalls leicht höher als in der Literatur (s. Abbildung 36 und vgl. (60))

Für die Mediane der einzelnen Standardsegmente des Myokards (Abbildung 37), gemäß der Einteilung in Abbildung 3, zeigen die Messungen mit Schichtnachführung während beider Atembedingungen eine homogene Verteilung um den Wert 1,0 ml/min/g über alle Segmente. Dagegen sind die für die Messungen ohne Kompensation der Herzbewegung die Mediane der Segmente (2)-(4), die an die Lunge grenzen, deutlich überschätzt.

6.4 DISKUSSION

In der Tierstudie wurden Blutflussmessungen mit Nachführung der Messschicht mit denen ohne Nachführung verglichen, die jeweils während künstlicher Beatmung und während der Unterdrückung der Atmung gemessen wurden. Es konnte gezeigt werden, dass die Quantifi-

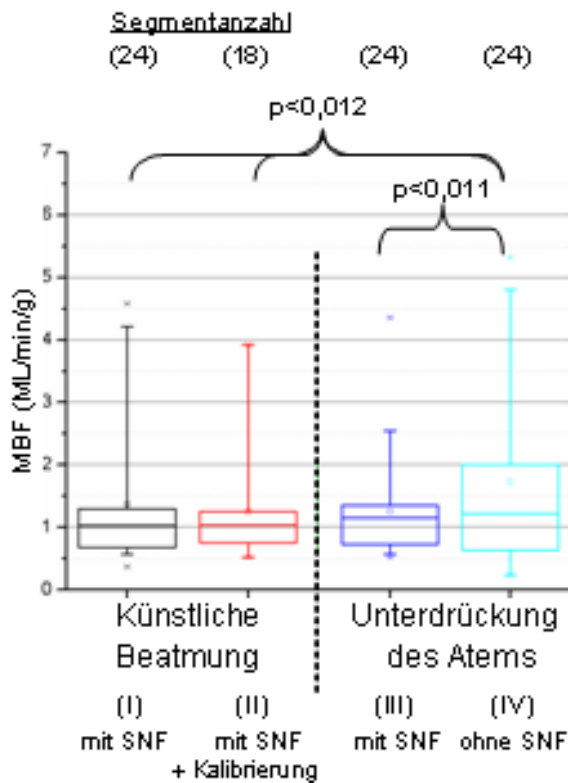


Abbildung 36: Box-Plots der myokardialen Blutflusswerte (MBF) der Tierstudie. Es werden die MBF-Werte für Messungen mit und ohne Schichtnachführung (SNF) während künstlicher Beatmung und während der Atemunterdrückung miteinander verglichen. Ebenfalls dargestellt sind die p-Werte der statistischen Analyse mittels Wilcoxon-Test. Die Interquartilstreuungen des MBF aufgenommen mit SNF sind unter beiden Atembedingungen vergleichbar und deutlich kleiner als ohne SNF. Die Medianwerte von (I), (II) sind vergleichbar mit dem Literaturwert für gesunde Herzen gemessen mit der Positronen-Emissionstomographie, während die Medianwerte während der Unterdrückung des Atems (s. (III) und (IV)) deutlich höher sind, aber nicht signifikant verschieden.

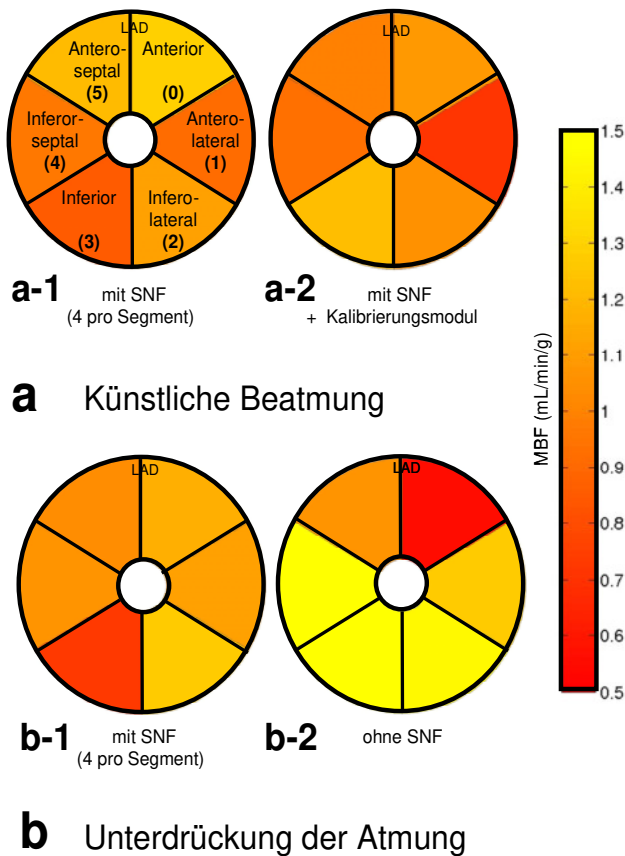


Abbildung 37: Mediane der Standardregionen des linken Myokards für die jeweiligen Perfusionsmessungen der Tierstudie. Die Messungen mit Schichtnachführung (SNF) (a-1, a-2, b-1) zeigen für alle Segmente einen vergleichbaren Blutfluss um 1,0 ml/min/g (Segmenteinteilung gemäß Abbildung 3). Dagegen sind die Mediane in den infero-septalen bis infero-lateralen Bereichen (2)-(4) für die Messungen ohne SNF (b-2) deutlich überhöht wegen der unkorrigierten Verschiebung des Herzens gegenüber der Messschicht.

zierung für Messungen während künstlicher Beatmung signifikant ($p=0,012$) von der Schichtnachführung profitiert, da die Streuung der berechneten Blutflusswerte reduziert wird. Außerdem sind die Mediane der Messungen mit Korrektur der Herzbewegung vergleichbar mit den Literaturwerten $0,98\pm 0,23$ (Spannweite von 0,59 bis 2,05) ml/min/g, die mit Hilfe der PET-Methode an gesunden Herzen gemessen wurden (60). Für Messungen während der Unterdrückung der Atmung reduziert die Schichtnachführung signifikant ($p=0,011$) die verbleibende Herzbewegung in den lungenseitigen infero-septalen bis infero-lateralen Herzsegmenten, die z.B. durch die Änderung des Partialvolumens während der Umwandlung von Sauerstoff in Kohlendioxid entsteht. Die Mediane, die mit und ohne Schichtnachführung während der Unterdrückung des Atems gemessen wurden, sind höher als der Literaturwert, die Abweichung ist aber nicht signifikant. Es muss an einer höheren Fallzahl untersucht werden, ob diese Verschiebung zu höheren MBF-Werten allgemein gültig für Messungen während der Atemunterdrückung ist, verursacht z.B. durch Stress während einer Perfusionsmessung mit der notwendigen langen Unterdrückung der Atmung und der dadurch entstehenden Luftnot.

Diese Ergebnisse stimmen sehr gut mit den Ergebnissen von Pedersen et al. (70) überein, der ebenfalls eine deutliche Verbesserung der Abschätzung der myokardialen Perfusion unter freier Atmung durch die Verringerung der Bewegung des Herzens durch die Messschicht zeigen konnte. In der Studie von Pedersen et al. (70) wurde dazu abwechselnd in einem Herzschlag die Perfusionsmessschicht nachgeführt, im nächsten Herzschlagintervall wurde nicht nachgeführt. So konnte im Vergleich beider Messsituationen gezeigt werden, dass in der korrigierten Schicht die Bewegung in der Schichtebene reduziert werden konnte, woraus der Fehler der berechneten Perfusionsparameter ebenfalls erheblich reduziert wurde. Für die Bewegungskorrektur wurde die Herzbewegung mit Hilfe des Standardansatzes gemessen, der die Bewegung des rechten Diaphragmas mittels Navigatoren erfasst und mit einem individuell angepassten Bewegungsmodell des Herzens die tatsächliche Herzbewegung abschätzt. Dieses Bewegungsmodell berücksichtigt sowohl die zeitlich leicht verzögerte Bewegung (Hysterese) des Herzens gegenüber dem Diaphragma, als auch die leicht veränderte Herzbewegung zwischen Einatmen und Ausatmen des Herzens (71,72). Die individuelle Anpassung des Modells erfolgte automatisiert in einer vor der eigentlichen Messung durchgeführten Kalibrierungsmessung zweier Navigatoren, wobei ein Navigator die Diaphragma- und der andere die Herzbewegung detektierte.

Basha et al. (73) entwickelten die Methode von Pedersen et al. (70) weiter, indem sie das Navigatorsignal nach der Magnetisierungspräparation unmittelbar vor der Aufnahme der Perfusionsmessschicht detektierten. Da sie ebenfalls die Bewegung des Zwerchfells weit entfernt vom Herzen betrachteten, konnten sie für das Navigatorsignal die Magnetisierungspräparation durch ein Pulssequenzmodul rückgängig machen ohne das Signal

in der Herzregion zu beeinflussen. Durch die Bewegungsdetektion unmittelbar vor Aufnahme der Perfusionsmessschicht konnten Basha et al. (73) die residuale Herzbewegung zwischen Navigatorsignal und Aufnahme der Perfusionsmessschicht soweit reduzieren, dass sie auf das Modell zur Korrektur der Herzbewegung im Gegensatz zu Pedersen et al. (70) verzichten konnten. Für die Umrechnung zwischen der Bewegung des Diaphragmas und des Herzens wählten sie den in der Literatur etablierten konstanten Wert von 0,6 (71). Die so verbesserte Methode wendeten Basha et al. (73) u.a. auf Messungen nach körperlicher Anstrengung an und konnten zeigen, dass eine Perfusionsmessung mit Schichtnachführung auch unter diesen Bedingungen mit diesem Ansatz möglich ist. Eine quantitative Auswertung der Messungen wurde allerdings nicht durchgeführt.

Eine Hauptfehlerquelle in der Studie von Pedersen et al. (70) war das Navigatorsignal während der kontrastmittelverstärkten Perfusionsmessung aufgrund des schlechten SNR. So wurde die Genauigkeit der Bewegungskorrektur reduziert. In der in dieser Arbeit vorgestellten Studie war das SNR des Navigatorsignals ausreichend für die direkte Beobachtung des Herzens, allerdings ist mehr Übung in der Positionierung des Navigators an der Herzbasis für eine fehlerfreie Bewegungskorrektur nötig als beim Standardansatz, den Pedersen et al. (70) wählten. Der Vorteil des Ansatzes zur Bewegungsdetektion in dieser Arbeit ist, dass kein zusätzliches Modell zur Kompensation der zum Diaphragma individuell verzögerten Herzbewegung angepasst oder wie bei Basha et al. (73) ein fehlerbehafteter Umrechnungsfaktor verwendet werden muss, weil die Herzbewegung direkt gemessen und kompensiert werden kann. Ein weiterer Grund für die direkte Messung der Herzbewegung durch Navigatoren in dieser Arbeit ist die Wahl des untersuchten Tiermodells. Das Hausschwein ist als Modell in der Herzforschung aufgrund der physiologischen Nähe zum Menschen etabliert. Allerdings ist die Bewegung des Diaphragmas nicht mit der Herzbewegung korreliert, womit der von Petersen et al. (70) vorgestellte Ansatz zur Bewegungskorrektur am gewählten Tiermodell nicht umsetzbar war.

Petersen et al. (70) konnten als Ergebnis zeigen, dass die Herzbewegung durch die Messschicht unter freier Atmung hauptsächlich die Perfusionswerte in den subendokardialen lungenseitigen Gebieten verfälscht. Dies konnte in dieser Studie bestätigt werden, da die nicht bewegungskorrigierten Blutflusswerte hauptsächlich in den lungenseitigen Standardsegmenten (inferor-septal bis infero-lateral, Segmente (2)-(4)) des Myokards unter beiden Atembedingungen überschätzt wurden. Diese Überschätzung entsteht in den betroffenen Regionen durch Partialvolumeneffekte gerade während der Anflutungsphase von Kontrastmittel, die aufgrund der Verschiebung der Herzposition gegenüber der Messschicht und der damit verbundenen veränderten Zusammensetzung im Voxel aus Myokard und Ventrikel entstehen. Diese Effekte können nachträglich in der Bildrekonstruktion nicht mehr

kompensiert werden und müssen daher bei der Auswertung von MRT-basierten Perfusionsmessungen ohne Schichtnachführung berücksichtigt werden.

Eine Einschränkung der in diesem Kapitel vorgestellten Studie war die Anzahl der untersuchten Tiere, die für die einzelnen Herzsegmente nur eine statistische Trendbetrachtung erlaubt. Da die Tierstudie aber die Ergebnisse der Studie von Pedersen et al (70) bestätigt, dass die Herzbewegung die Werte der lungenseitigen Herzsegmente kontaminiert, wurde auf weitere Versuche aus ethischen Gründen verzichtet.

Eine weitere Einschränkung dieser Studie war die für den klinischen Alltag unzureichende Abdeckung des Herzens durch Messschichten. Die Ursache dafür war das experimentelle Design, das einen Vergleich der Methoden mit und ohne Bewegungskorrektur unter denselben physiologischen Bedingungen mit höchstmöglicher Aussagekraft ermöglichen sollte. Daher wurde eine Pulssequenz entwickelt, die Messungen mit und ohne Schichtnachführung innerhalb eines Herzschlages an derselben Schichtposition ermöglichte; dies kann in folgenden Studien dahingehend geändert werden, dass durch Weglassen der Messungen ohne Schichtnachführung mehrere Schichten mit Schichtnachführung gemessen werden können. So wird eine höhere Abdeckung des Herzens erreicht.

Eine weitere Limitation war, dass nur die Herzbewegung durch die Schicht beobachtet und während der Messung in Echtzeit kompensiert wurde. Die Bewegungskorrektur in der Schichtebene erfolgte nachträglich manuell in den Bildserien. In weiteren Studien sollten komplexere Bewegungskorrekturen benutzt werden, da das Herz sich in allen drei Raumrichtungen bewegt. Eventuell auftretende Kippungen des Herzens gegenüber der Navigatorachse können mit diesem eindimensionalen Ansatz der Bewegungskompensation nicht erfasst und kompensiert werden. Neuere Ansätze versuchen das Herz als Ganzes mit dreidimensionalen Aufnahmeverfahren abzubilden (74-78). Dadurch wäre eine komplette nachträgliche Bewegungskorrektur in den aufgenommenen Daten möglich und eine prospektive Bewegungskorrektur unnötig. Diese Verfahren sind aber noch in der Entwicklung und nicht für die klinische Diagnostik zu verwenden.

Die letzte Einschränkung der vorgestellten Studie am Hausschwein war die Anwendung der Schichtnachführung ausschließlich unter Ruhebedingungen. Zur Bestimmung der MPR sollte die in dieser Arbeit vorgestellte Methode der Perfusionsmessung mit Messschichtnachführung auch unter Stressbedingungen getestet werden, da unter Stress der Herzschlag beschleunigt und die Amplitude der Herzbewegung größer ist (73). Durch den schnelleren Herzschlag ist das Messzeitintervall innerhalb eines Herzschlages deutlich kürzer und damit auch die zur Verfügung stehende Zeit für die Perfusionsmessung mit Schichtnachführung. Es muss in weiteren Studien untersucht werden, inwieweit diese Verkürzung der Messzeit Auswirkungen auf die Perfusionsmessung mit Schichtnachführung hat.

Zusammenfassend zeigen die Perfusionsmessungen mit Schichtnachführung am Hausschwein sowohl während künstlicher Beatmung als auch während der Atemunterdrückung eine signifikante Verbesserung der MBF-Abschätzung. Die gemessenen Werte sind mit dem klinischen Standard der PET-Perfusionsmessung vergleichbar. Weitere Untersuchungen müssen nun die vorgestellte Methodik der Perfusionsmessung mit Schichtnachführung im klinischen Umfeld testen und untersuchen, ob die in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse im klinischen Alltag validiert werden können. Können die Ergebnisse gerade für Messungen während freier Atmung bestätigt werden, bedeutet das nicht nur ein Gewinn an Aussagekraft der MR-basierten Perfusionsmessung, sondern auch einen Gewinn an Komfort für den untersuchten Patienten und damit auch gleichzeitig eine Erhöhung der Patientenzahl, die mit Hilfe dieser Methodik erfolgreich diagnostiziert werden kann.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Die kontrastmittelverstärkte myokardiale Perfusionsmessung am Herzen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) erlaubt eine Quantifizierung des myokardialen Blutflusses (MBF) zur Diagnose der koronaren Herzkrankheit. Diese Methode nimmt wiederholt Schichtbilder vom Herzen während der Anflutung von Kontrastmittel auf und berechnet aus dieser Bildserie den MBF mittels eines tracerkinetischen Modells. Ein Hauptproblem dieser Methode ist eine während der Messung auftretende Verschiebung des Herzens gegenüber der Messschicht, die z.B. durch Atmung verursacht wird. Diese Herzbewegung führt zu einer fehlerhaften Abtastung der Kontrastmittel-Anflutung und damit zu einem falschen MBF-Wert, da sie nach der Messung nicht mehr kompensiert werden kann. In der klinischen Diagnostik werden daher die Perfusionsmessungen während der Unterdrückung des Atems durchgeführt, die aber bei vielen Patienten wegen der langen Messdauer aufgrund von Luftnot abgebrochen werden müssen.

Das Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung einer Methode zur Kompensation dieser Herzbewegung durch Nachführen der Messschicht während der Messung. Dazu wurde die Navigatortechnik zur Bewegungsdetektion an die Erfordernisse der Perfusionsmessung adaptiert und in die Messmethode integriert. Anschließend konnte in einer Studie an gesunden Hausschweinen die signifikante Verbesserung der berechneten MBF-Werte gegenüber Messungen ohne Schichtnachführung gezeigt werden. Sie waren sowohl während künstlicher Beatmung als auch während der Atemunterdrückung mit den Werten des klinischen Goldstandards der PET-basierten MBF-Messung vergleichbar. Es muss in weiteren Studien untersucht werden, ob diese vielversprechenden Ergebnisse gerade für die Messungen mit Atembewegung in den klinischen Alltag übertragbar sind und damit einen Gewinn an Aussagekraft der Perfusionsmessung und an Komfort für den untersuchten Patienten bedeuten.

Da in der Tierstudie nacheinander mehrere kontrastmittelverstärkte Perfusionsmessungen für den direkten Methodenvergleich unter verschiedenen physiologischen Bedingungen durchgeführt wurden, musste auch der Einfluss von residualem Kontrastmittel aus vorangegangenen Applikationen von Kontrastmittel auf die MBF-Quantifizierung betrachtet werden. Dieser Einfluss konnte mit einer Weiterentwicklung der Auswertung erfolgreich kompensiert werden. Dies hat auch Auswirkung auf die Berechnung der in der klinischen Diagnostik wichtigen myokardialen Perfusionsreserve. Sie erlaubt eine Aussage über die Schwere der koronaren Herzkrankheit und ist ebenfalls von residualem Kontrastmittel beeinflusst, da sie das Verhältnis aus zwei MBF-Messungen unter Ruhe und Stress beschreibt.

Schlussfolgernd konnte somit in dieser Arbeit gezeigt werden, dass beide vorgestellten Techniken, zum einen die Nachführung der Messschicht und zum anderen die Kompensation des Einflusses von residualem Kontrastmittel, deutlich die Aussagekraft der quantitativen Durchblutungsmessung am Herzen mittels der dynamischen MRT verbessern.

8 SUMMARY

First-pass perfusion magnetic resonance imaging (pMRI) allows diagnosis of coronary heart disease by myocardial blood flow (MBF) quantification. This method acquires images of slices of the heart during first-pass of contrast agent, and MBF is quantified from this image serie using a tracer-kinetic model.

A main drawback of this method is heart movement through the measured slice, i.e. due to breathing. This temporal dislocation of the heart is not adjustable after the measurement and bias detection of contrast agent distribution, which leads to an erroneous MBF. To avoid this heart movement clinical first-pass pMRI is performed during a long breathhold, which many patients break up. This leads to impossible MBF quantification for these measurements.

The aim of this work was the development of a correction method for heart movement during first-pass pMRI. Therefore, a navigator technique with prospective slice tracking (PST) was adapted to first-pass pMRI. In a study performed within healthy pigs MBF quantification show a significant improvement compared to measurements without PST. MBF values measured with PST during artificial breathing as well as during breathhold were comparable to the clinical gold standard based on measurements with positron emission tomography. These promising results have to be testet further in clinical settings for its benefit in validity and patient comfort.

For method comparison several first-pass pMRI were performed consecutively during several physiological conditions. Therefore, the influence of residual contrast agent enriched from previous administrations on the MBF quantification was investigated and a further technical development was included into the MBF quantification, which successfully corrected this influence of residual contrast agent. This technique improves also the calculation of the myocardial perfusion reserve which is important for clinical diagnosis of severity of coronary heart disease. The myocardial perfusion reserve is also biased by residual contrast agent, because it is the ratio between two MBF values, one measured during stress and the other measured in rest.

In conclusion, both techniques described in this work, the prospective slice tracking technique and the correction for residual contrast agent, improves the validity of myocardial first-pass pMRI significantly.

9 LITERATURVERZEICHNIS

1. Bundesamt S. Häufigste Todesursachen 2014. 2014.
2. Bundesamt S. Todesursache Herzinfarkt. Pressemitteilung Nr 395 vom 21092006; 2006.
3. Bundesamt S. Todesursachen - Sterbefaeelle insgesamt. 2012.
4. Kaufmann PA, Camici PG. Myocardial blood flow measurement by PET: technical aspects and clinical applications. *J Nucl Med* 2005;46(1):75-88.
5. Wilke N, Jerosch-Herold M, Stillman AE, Kroll K, Tsekos N, Merkle H, Parrish T, Hu X, Wang Y, Basingthwaighte J, et al. Concepts of myocardial perfusion imaging in magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q* 1994;10(4):249-286.
6. Wollny G, Kellman P. Free breathing myocardial perfusion data sets for performance analysis of motion compensation algorithms. *Gigascience* 2014;3:23.
7. de Graaf RA. Basic Principles. In *In Vivo NMR Spectroscopy*: John Wiley & Sons, Ltd; 2007. p 1-42.
8. Haacke EM, Brown RW, Thompson MR, Venkatesan R. *Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design*: John Wiley & Sons, Inc.; 1999.
9. Bloch F. Nuclear Induction. *Physical Review* 1946;70(7-8):460-474.
10. Hahn EL. Spin Echoes. *Physical Review* 1950;80(4):580-594.
11. Lauterbur PC. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature* 1973;242(5394):190-191.
12. Haase A, Frahm J, Matthaei D, Hancicke W, Merboldt KD. FLASH imaging: rapid NMR imaging using low flip-angle pulses. 1986. *J Magn Reson*;213(2):533-541.
13. Dietrich O NK, Wintersperger BJ, Flatz W, Nittka M, Petsch R, Kiefer B, Schönberg SO. iPAT: Applications for Fast and Cardiovascular MR-Imaging. *Electromedica* 2002;70:133-146.
14. Griswold MA, Jakob PM, Heidemann RM, Nittka M, Jellus V, Wang J, Kiefer B, Haase A. Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magn Reson Med* 2002;47(6):1202-1210.
15. Weinmann HJ, Brasch RC, Press WR, Wesbey GE. Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. *AJR Am J Roentgenol* 1984;142(3):619-624.
16. Weinmann HJ, Laniado M, Mutzel W. Pharmacokinetics of GdDTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers. *Physiol Chem Phys Med NMR* 1984;16(2):167-172.
17. Schmidt R, Thews, G. *Physiologie des Menschen*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1995.
18. Witzleb E. *Funktion des Gefäßsystems*. Berlin: Springer Verlag; 1990.
19. Manning WJ, Pannel D.J. *Cardiovascular Magnetic Resonance*. New York: Churchill Livingstone; 2001.
20. Fritz-Hansen T, Rostrup E, Larsson HB, Sondergaard L, Ring P, Henriksen O. Measurement of the arterial concentration of Gd-DTPA using MRI: a step toward quantitative perfusion imaging. *Magn Reson Med* 1996;36(2):225-231.
21. Keijer JT, van Rossum AC, van Eenige MJ, Bax JJ, Visser FC, Teule JJ, Visser CA. Magnetic resonance imaging of regional myocardial perfusion in patients with single-vessel coronary artery disease: quantitative comparison with (201)Thallium-SPECT and coronary angiography. *J Magn Reson Imaging* 2000;11(6):607-615.
22. Vallee JP, Sostman HD, MacFall JR, Coleman RE. Quantification of myocardial perfusion with MRI and exogenous contrast agents. *Cardiology* 1997;88(1):90-105.
23. Kramer U, Miller S, Helber U, Schick F, Nagele F, Brechtel K, Huppert P, Clausen C. Variabilität MR-tomographisch bestimmbarer myokardialer Funktions- und Perfusionsparameter bei gesunden Probanden. *Fortschr Röntgenstr* 2000;172(7):609-614.
24. Miller S, Huppert P, Nagele F, Helber U, Brechtel K, Hoffmeister H, Clausen C. MR-tomographische Untersuchung myokardialer Funktion und Perfusion nach Myokardinfarkt. *Fortschr Röntgenstr* 1997;167(4):399-405.
25. Nagele F, Miller S, Klose U, Brechtel K, Hahn U, Schick F, Stauder N, Nusslin F. Numerische Messparameteroptimierung für die EKG-getriggerte MR Snapshot-FLASH Myokard-Perfusionsuntersuchungen. *Fortschr Röntgenstr* 1999;170(1):89-93.
26. Al-Saadi N, Nagel E, Gross M, Bornstedt A, Schnackenberg B, Klein C, Klimek W, Oswald H, Fleck E. Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2000;101(12):1379-1383.
27. Matheijssen NA, Louwerenburg HW, van Ruge FP, Arens RP, Kauer B, de Roos A, van der Wall EE. Comparison of ultrafast dipyridamole magnetic resonance imaging with dipyridamole SestaMIBI SPECT for detection of perfusion abnormalities in patients with one-vessel coronary artery disease: assessment by quantitative model fitting. *Magn Reson Med* 1996;35(2):221-228.

28. Penzkofer H, Wintersperger BJ, Knez A, Weber J, Reiser M. Assessment of myocardial perfusion using multisection first-pass MRI and color-coded parameter maps: a comparison to 99mTc Sesta MIBI SPECT and systolic myocardial wall thickening analysis. *Magn Reson Imaging* 1999;17(2):161-170.
29. Qayyum AA QF, Larsson HB, Kjaer A, Hasbak P, Vejstrup NG, Kastrup J. Comparison of rest and adenosine stress quantitative and semi-quantitative myocardial perfusion using magnetic resonance in patients with ischemic heart disease. *Clin Imaging* 2017;41:149-156.
30. Jerosch-Herold M, Seethamraju RT, Swingen CM, Wilke NM, Stillman AE. Analysis of myocardial perfusion MRI. *J Magn Reson Imaging* 2004;19(6):758-770.
31. Jerosch-Herold M, Wilke N, Stillman AE. Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution. *Med Phys* 1998;25(1):73-84.
32. Chung S SB, Storey P, Iqbal S, Slater J, Axel L. Quantitative Perfusion Analysis of First-Pass Contrast Enhancement Kinetics: Application to MRI of Myocardial Perfusion in Coronary Artery Disease. *PLoS One* 2016;11(9).
33. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18(12):1440-1463.
34. Tsekos NV, Zhang Y, Merkle H, Wilke N, Jerosch-Herold M, Stillman A, Ugurbil K. Fast anatomical imaging of the heart and assessment of myocardial perfusion with arrhythmia insensitive magnetization preparation. *Magn Reson Med* 1995;34(4):530-536.
35. Scheffler K. A pictorial description of steady states in fast magnetic resonance imaging. *Concept Magnetic Res* 1999;11(5):291-304.
36. Schreiber WG, Schmitt M, Kalden P, Mohrs OK, Kreitner KF, Thelen M. Dynamic contrast-enhanced myocardial perfusion imaging using saturation-prepared TrueFISP. *J Magn Reson Imaging* 2002;16(6):641-652.
37. Weber S, Kronfeld A, Kunz RP, Fiebich M, Horstick G, Kreitner KF, Schreiber WG. Comparison of three accelerated pulse sequences for semiquantitative myocardial perfusion imaging using sensitivity encoding incorporating temporal filtering (TSENSE). *J Magn Reson Imaging* 2007;26(3):569-579.
38. Wilke N, Jerosch-Herold M, Wang Y, Huang Y, Christensen BV, Stillman AE, Ugurbil K, McDonald K, Wilson RF. Myocardial perfusion reserve: assessment with multisection, quantitative, first-pass MR imaging. *Radiology* 1997;204(2):373-384.
39. Clough AV, al-Tinawi A, Linehan JH, Dawson CA. Regional transit time estimation from image residue curves. *Ann Biomed Eng* 1994;22(2):128-143.
40. Canet E, Douek P, Janier M, Bendid K, Amaya J, Millet P, Revel D. Influence of bolus volume and dose of gadolinium chelate for first-pass myocardial perfusion MR imaging studies. *J Magn Reson Imaging* 1995;5(4):411-415.
41. Kroll K, Wilke N, Jerosch-Herold M, Wang Y, Zhang Y, Bache RJ, Bassingthwaighte JB. Modeling regional myocardial flows from residue functions of an intravascular indicator. *Am J Physiol* 1996;271(4 Pt 2):H1643-1655.
42. King RB, Bassingthwaighte JB, Hales JR, Rowell LB. Stability of heterogeneity of myocardial blood flow in normal awake baboons. *Circ Res* 1985;57(2):285-295.
43. Bassingthwaighte JB, Chan IS, Wang CY. Computationally efficient algorithms for convection-permeation-diffusion models for blood-tissue exchange. *Ann Biomed Eng* 1992;20(6):687-725.
44. Gudbjartsson H, Patz S. The Rician distribution of noisy MRI data. *Magn Reson Med* 1995;34(6):910-914.
45. Schreiber WG, Eberle B, Laukemper-Ostendorf S, Markstaller K, Weiler N, Scholz A, Burger K, Heussel CP, Thelen M, Kauczor HU. Dynamic (19)F-MRI of pulmonary ventilation using sulfur hexafluoride (SF(6)) gas. *Magn Reson Med* 2001;45(4):605-613.
46. Thunberg P, Zetterberg P. Noise distribution in SENSE- and GRAPPA-reconstructed images: a computer simulation study. *Magn Reson Imaging* 2007;25(7):1089-1094.
47. Broadbent DA, Biglands JD, Ripley DP, Higgins DM, Greenwood JP, Plein S, Buckley DL. Sensitivity of quantitative myocardial dynamic contrast-enhanced MRI to saturation pulse efficiency, noise and t1 measurement error: Comparison of nonlinearity correction methods. *Magn Reson Med* 2016;75(3):1290-1300.

48. Fluckiger JU, Benefield BC, Bakhos L, Harris KR, Lee DC. A Comparison of Theory-Based and Experimentally Determined Myocardial Signal Intensity Correction Methods in First-Pass Perfusion Magnetic Resonance Imaging. *Comput Math Methods Med* 2015;2015:843741.
49. Cheng HL. T1 measurement of flowing blood and arterial input function determination for quantitative 3D T1-weighted DCE-MRI. *J Magn Reson Imaging* 2007;25(5):1073-1078.
50. Schmitt M, Horstick G, Petersen SE, Karg A, Hoffmann N, Gumbrecht T, Abegunewardene N, Schreiber WG. Quantification of resting myocardial blood flow in a pig model of acute ischemia based on first-pass MRI. *Magn Reson Med* 2005;53(5):1223-1227.
51. Schmitt M, Viallon M, Thelen M, Schreiber WG. Quantification of myocardial blood flow and blood flow reserve in the presence of arterial dispersion: a simulation study. *Magn Reson Med* 2002;47(4):787-793.
52. Bernstein MA, King KF, Zhou XJ. *Handbook of MRI Pulse Sequences*: Elsevier Inc.; 2004.
53. Ehman RL, Felmler JP. Adaptive technique for high-definition MR imaging of moving structures. *Radiology* 1989;173(1):255-263.
54. Sachs TS, Meyer CH, Hu BS, Kohli J, Nishimura DG, Macovski A. Real-time motion detection in spiral MRI using navigators. *Magn Reson Med* 1994;32(5):639-645.
55. Nehrke K, Bornert P, Groen J, Smink J, Bock JC. On the performance and accuracy of 2D navigator pulses. *Magn Reson Imaging* 1999;17(8):1173-1181.
56. Li D, Kaushikkar S, Haacke EM, Woodard PK, Dhawale PJ, Kroeker RM, Laub G, Kuginuki Y, Gutierrez FR. Coronary arteries: three-dimensional MR imaging with retrospective respiratory gating. *Radiology* 1996;201(3):857-863.
57. Messroghli DR, Plein S, Higgins DM, Walters K, Jones TR, Ridgway JP, Sivananthan MU. Human myocardium: single-breath-hold MR T1 mapping with high spatial resolution--reproducibility study. *Radiology* 2006;238(3):1004-1012.
58. Utz W, Niendorf T, Wassmuth R, Messroghli D, Dietz R, Schulz-Menger J. Contrast-dose relation in first-pass myocardial MR perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging* 2007;25(6):1131-1135.
59. Kellman P, Arai AE. Imaging sequences for first pass perfusion --a review. *J Cardiovasc Magn Reson* 2007;9(3):525-537.
60. Chareonthaitawee P, Kaufmann PA, Rimoldi O, Camici PG. Heterogeneity of resting and hyperemic myocardial blood flow in healthy humans. *Cardiovasc Res* 2001;50(1):151-161.
61. Christian TF, Rettmann DW, Aletras AH, Liao SL, Taylor JL, Balaban RS, Arai AE. Absolute myocardial perfusion in canines measured by using dual-bolus first-pass MR imaging. *Radiology* 2004;232(3):677-684.
62. Hsu LY, Rhoads KL, Holly JE, Kellman P, Aletras AH, Arai AE. Quantitative myocardial perfusion analysis with a dual-bolus contrast-enhanced first-pass MRI technique in humans. *J Magn Reson Imaging* 2006;23(3):315-322.
63. Köstler H RC, Lipp M, Beer M, Hahn D, Sandstede J. Prebolus quantitative MR heart perfusion imaging. *Magn Reson Med* 2004;52(2):296-299.
64. Chatterjee N, Benefield BC, Harris KR, Fluckiger JU, Carroll T, Lee DC. An empirical method for reducing variability and complexity of myocardial perfusion quantification by dual bolus cardiac MRI. *Magn Reson Med* 2016 Sep 8 doi: 101002/mrm26326.
65. Kim D, Axel L. Multislice, dual-imaging sequence for increasing the dynamic range of the contrast-enhanced blood signal and CNR of myocardial enhancement at 3T. *J Magn Reson Imaging* 2006;23(1):81-86.
66. Kim TH PN, Chen L, DiBella EV. Quantification of myocardial perfusion using CMR with a radial data acquisition: comparison with a dual-bolus method. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;23(12):45.
67. Hsu LY, Kellman P, Arai AE. Nonlinear myocardial signal intensity correction improves quantification of contrast-enhanced first-pass MR perfusion in humans. *J Magn Reson Imaging* 2008;27(4):793-801.
68. Ishida M, Sakuma H, Murashima S, Nishida J, Senga M, Kobayasi S, Takeda K, Kato N. Absolute blood contrast concentration and blood signal saturation on myocardial perfusion MRI: estimation from CT data. *J Magn Reson Imaging* 2009;29(1):205-210.
69. Cleppien DE, Horstick G, Abegunewardene N, Weber S, Muller CE, Heimann A, Kreitner KF, Kempfski O, Schreiber LM. Comparison of the quantitative first pass myocardial perfusion MRI with and without prospective slice tracking: comparison between breath-hold and free-breathing condition. *Magn Reson Med* 2010;64(5):1461-1470.
70. Pedersen H, Kelle S, Ringgaard S, Schnackenburg B, Nagel E, Nehrke K, Kim WY. Quantification of myocardial perfusion using free-breathing MRI and prospective slice tracking. *Magn Reson Med* 2009;61(3):734-738.

71. Danias PG, McConnell MV, Khasgiwala VC, Chuang ML, Edelman RR, Manning WJ. Prospective navigator correction of image position for coronary MR angiography. *Radiology* 1997;203(3):733-736.
72. Manke D, Nehrke K, Bornert P. Novel prospective respiratory motion correction approach for free-breathing coronary MR angiography using a patient-adapted affine motion model. *Magn Reson Med* 2003;50(1):122-131.
73. Basha TA, Roujol S, Kissinger KV, Goddu B, Berg S, Manning WJ, Nezafat R. Free-breathing cardiac MR stress perfusion with real-time slice tracking. *Magn Reson Med* 2014;72(3):689-698.
74. Shin T NK, Santos JM, Nishimura DG, Hu BS, McConnell MV. Three-dimensional first-pass myocardial perfusion MRI using a stack-of-spirals acquisition. *Magn Reson Med* 2013;69:839–844.
75. Chen L AG, Schabel MC, McGann CJ, Dibella EVR. Myocardial perfusion MRI with an undersampled 3D stack-of-stars sequence. *Med Phys* 2012;39:5204–5211.
76. Wissmann L GA, Santelli C, Tezcan KC, Hamada S, Manka R, Kozerke S. Analysis of spatiotemporal fidelity in quantitative 3D first-pass perfusion cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Res* 2017;19:11.
77. Shin T HH, Pohost GM, Nayak KS. Three dimensional first-pass myocardial perfusion imaging at 3 T: feasibility study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:57.
78. Fair MJ, Gatehouse PD, DiBella EV, Firmin DN. A review of 3D first-pass, whole-heart, myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17:68.

10 GLOSSAR

ADC	Analog-Digital-Konverter zum Digitalisieren analoger Signale
AIF	Arterielle Inputfunktion
Apex	Herzspitze
Artefakt	Bildfehler aufgrund falscher Phasenkodierung des Signals im K-Raum
Arteria coronaria dextra	Rechte Koronararterie RCA
Arteria coronaria sinistra	Linke Koronararterie, die sich in LAD und RCX verzweigt.
Atrium	Vorhof zu einer Herzhauptkammer
bSSFB-Sequenz	„Steady-State Free Balanced“ Pulssequenz, auch unter TrueFisp-Sequenz bekannt
CNR	Kontrast zu Rauschverhältnis („Contrast to Noise Ratio“)
Diastole	Entspannungs- und Füllphase während eines Herzschlages
dT	Zeitintervall zwischen Navigatorsignalaufnahme und Aufnahme des Signals der k-Raummitte der Perfusionsmessschicht
EKG	Elektrokardiogramm
Endokard	Innere Haut des Herzens
EPI	“Echoplanar Imaging“: ultraschnelles Pulssequenz-Schema zur Abtastung des K-Raums
Epikard	Äußere Haut des Herzens
FID-Signal	“Free Induction Decay” -Signal
first-pass	Erster Durchfluss einer Substanz durch ein Organ nach Injektion
FLASH	„Fast Low Angle Shot“-Pulssequenz
FOV	aufgenommener Objektausschnitt („Field of view“)
Gd-DTPA	Kontrastmittel (“Gadolinium-DiethyleneTriamine Pentaacetic Acid“)
Gibbs-Ringing	Bildartefakt, das an großen Signalübergängen auftritt aufgrund der unterabgetasteten hochfrequenten Signalanteilen
GRAPPA	Bildrekonstruktionsverfahren für die parallele Bildgebung
HF-Puls	Elektromagnetischer Hochfrequenzpuls zur Manipulation eines Spinensembles
In vivo	im lebenden Subjekt
In vitro	im nicht-lebenden Objekt
Ischämie	Minderdurchblutung des hinter einer Stenose liegenden Herzmuskelgewebes
KM	Kontrastmittel
Koronarien	Herzkranzgefäße
MBF	Myokardialer Blutfluss
MMID4	Tracerkinetisches Modell zur Quantifizierung des MBF
MPR	Myokardiale Perfusionsreserve
MRT	Magnetresonanztomographie

Myokard	Herzmuskelgewebe
PET	Positronen-Emissionstomographie
Pixel	Bildpunkt
Pencilbeam	Anregungsmethode in der MRT zum Erzeugen eines quaderförmigen Anregungsvolumens
Perikard	Herzbeutel
PPA	Parallele Akquisitionstechnik in der MRT
Pulssequenz	Abfolge der Hochfrequenzpulse und Gradientenschaltungen am Magnetresonanztomograph zur Signalerzeugung
QRS-Komplex	Kontraktionssignal des Herzens im EKG
ROI	„Region of Interest“; zu untersuchender Bildausschnitt
Sagittal, transversal, coronal	Klinisches Koordinatensystem der Schichtführung
Septum	Herzscheidewand
Single Shot Präparation	Spinpräparation vor jeder Signalaufnahme
SNR	Signal zu Rauschverhältnis („Signal to Noise Ratio“)
SR-TurboFLASH-Pulssequenz	„Saturation recovery“-TurboFLASH-Pulssequenz: Gradientenechopulssequenz mit Magnetisierungspräparation
Steal-Effekt	Minderdurchblutung nach einer Stenose hervorgerufen durch Vasodilatation im versorgenden Gefäß
Stenose	Gefäßverengung
Systole	Kontraktionsphase während eines Herzschlages
$T_2 = 1 / R_2$	Transversale Relaxationszeit
$T_1 = 1 / R_1$	Longitudinale Relaxationszeit
TE	Echozeit zwischen Anregungspuls und Auslese des Hochfrequenzsignals
TI	Sättigungszeit zwischen Sättigungspuls und Anregungspuls
TR	Repetitionszeit der Pulssequenz
Ventrikel	Herzhauptkammer
Vasodilatation	Gefäßerweiterung zur Verringerung des Strömungswiderstandes
Voxel	aufgenommenes Volumen eines Bildpunktes, das im Bild von einem Bildpunkt repräsentiert wird

11 ANHANG

11.1 BERECHNUNG DER RESIDUALEN KONTRASTMITTEL-KONZENTRATION

Die Signalgleichung im Anregungs- und Relaxationsgleichgewicht lautet:

$$S(t) = S_0 \cdot \frac{(1 - E_1 E_{KM})}{(1 - \cos \alpha \cdot E_1 E_{KM})} \quad [A1]$$

mit folgenden Vereinfachungen

$$E_1 = e^{-TR/T_1} \quad [A2]$$

und

$$E_{KM} = e^{-TR \cdot r_1 \cdot c_{KM}}, \quad [A3]$$

r_1 bezeichnet die Longitudinalrelaxation von Magnevist bei 37°C.

Die Signalintensität vor Anflutung des Kontrastmittels berechnet sich daraus wie folgt:

$$\Rightarrow S_{VorKM} = S_0 \cdot \frac{(1 - E_1)}{(1 - \cos \alpha \cdot E_1)} \quad [A4]$$

für $E_{KM} (c_{KM} = 0) = 1$.

Daraus folgt:

$$\Rightarrow S_0 = S_{VorKM} \cdot \frac{(1 - \cos \alpha \cdot E_1)}{(1 - E_1)} \quad [A5]$$

$$= S_0(TR, r_1, T_1, S_{VorKM}, \alpha)$$

Die Kontrastmittel-Konzentration c_{KM} erhält man durch Umformung der Signalgleichung im Gleichgewicht:

$$\Leftrightarrow S_0 \cdot (1 - E_1 E_{KM}) = S(t)(1 - \cos \alpha \cdot E_1 E_{KM}) \quad [A6]$$

$$\Leftrightarrow S_0 - S_0 \cdot E_1 E_{KM} = S(t) - S(t) \cdot \cos \alpha \cdot E_1 E_{KM} \quad [A7]$$

Durch Umsortieren der Terme erhält man:

$$\Leftrightarrow (S(t) \cdot \cos \alpha - S_0) \cdot E_1 E_{KM} = (S(t) - S_0) \quad [A8]$$

Durch Auflösen nach E_{KM} folgt:

$$\Leftrightarrow E_{KM} = \frac{(S(t) - S_0)}{E_1 \cdot (S(t) \cdot \cos \alpha - S_0)} \quad [A9]$$

und Einsetzen von c_{KM} :

$$\Leftrightarrow -TR \cdot r_1 \cdot c_{KM}(t) = \ln \left[\frac{(S(t) - S_0)}{E_1 \cdot (S(t) \cdot \cos \alpha - S_0)} \right] \quad [A10]$$

$$\Rightarrow c_{KM}(t) = \frac{1}{-TR \cdot r_1} \ln \left[\frac{(S(t) - S_0)}{E_1 \cdot (S(t) \cdot \cos \alpha - S_0)} \right] \quad [A11]$$

$$= c_{KM}(TR, r_1, T_1, S_{VorKM}, S(t), \alpha) \quad [A12]$$

11.2 DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt allen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.