



universität
wien

DISSERTATION

Quantitative Analyse der Lungenperfusion mittels kontrastmittel-unterstützter dynamischer Magnetresonanztomographie

angestrebter akademischer Grad

Doktorin der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

Verfasserin:	Mona Salehiravesh
Matrikel-Nummer:	0108298
Dissertationsgebiet: (lt. Studienblatt)	Physik
Betreuer:	Ao. Prof. Dr. Wilfried Schranz

Wien, im Juni 2010

„Um ein Verlierer zu sein,
bist Du nicht auf die Welt gekommen.“
Sirous Salehi Ravesh

Quantitative Analyse der Lungenperfusion mittels kontrastmittel-unterstützter dynamischer Magnetresonanztomographie

Mit der kontrastmittelunterstützten dynamischen Magnetresonanztomographie kann die regionale Lungenperfusion mit T_1 -gewichteten Pulssequenzen nicht-invasiv bestimmt werden. Aus der ersten Passage eines Kontrastmittelbolus durch das Lungenparenchym lässt sich auf Basis der Indikator-Verdünnungs-Theorie der regionale pulmonale Blutfluss rPBF, das regionale pulmonale Blutvolumen rPBV und die regionale mittlere Transitzeit rMTT berechnen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Tikhonov-Regularisierungsmethode mit einer modifizierten Variante des L-Kurven-Kriteriums MLCC und dem Residual-Funktions-Modell RFM zur bildpunktweisen Quantifizierung der Lungenperfusion verwendet. Beide Methoden wurden mit der Standardmethode der abgeschnittenen Singulärwertzerlegung tSVD anhand von Simulationen, und Probanden- und Patientendatensätze verglichen. Die tSVD liefert die präzisesten Ergebnisse für rPBF, rMTT und rPBV, z.B. war die Standardabweichung der rPBF bei typischen Lungenparametern ($\text{rPBF}=90 \frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100\text{ml}}$, $\text{SNR}=20$, $\text{rMTT}=3 \text{ s}$) um 37% bzw. 48% kleiner als bei MLCC und RFM. Da bei der tSVD im Gegensatz zur Tikhonovregularisierung keine Adaption an das SNR erfolgt, sind die Lösungskurven oft über- oder unterregularisiert. Zudem weichen sie stärker von der wahren Kurve ab, die quadratische Differenz zwischen vorgegebener und berechneter Kurve ist bei obigen Standardparametern um bis zu 42% größer. Die MLCC Methode war in den Simulationen bei einem $\text{SNR} < 30$ bezüglich der ermittelten rPBF Werte präziser als RFM. Mit allen betrachteten Methoden konnte eine deutliche Abgrenzung von gesunden und pathologischen Lungenregionen auf den berechneten Paramaterkarten festgestellt werden. Insbesondere bei den Patientendatensätzen lieferte die Tikhonovregularisierung die detailreichsten Karten. Im Gegensatz zu MLCC gab es bei RFM keine einzelnen fehlerhafte Voxel mit sehr hohen rPBF Werten von über $300 \frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100\text{ml}}$ in Regionen mit ansonsten niedrigen rPBF Werten kleiner als $20 \frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100\text{ml}}$. Der Gültigkeitsbereich des linearen Zusammenhanges zwischen MR-Signal und KM-Konzentration (z. B. Magnevist®) wurde untersucht und war bei einer in der klinischen Routine verwendeten TWIST-Pulssequenz bis zu einer KM-Konzentration von $1 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ gültig. In Simulationen führte eine Unterschätzung der KM-Konzentration in der Pulmonalarterie bei $2 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ zu einer Überschätzung von rPBF um 20%, rPBV um 30% und rMTT um 10% des vorgegebenen Wertes.

Quantitative analysis of the lung perfusion using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging

Contrast-enhanced dynamic magnetic resonance imaging allows the non-invasive determination of regional pulmonary perfusion with T_1 -weighted imaging sequences. The regional pulmonary blood flow rPBF, regional pulmonary blood volume rPBV and regional mean transit time rMTT are quantified based on the first pass of a contrast agent bolus through the lung parenchyma and the indicator dilution theory. In this work the Tikhonov-regularization method was used with a modified version of the L-curve-criterion MLCC and with the residue function model RFM in order to quantify the lung perfusion for each image voxels. Both methods were compared to the standard method truncated singular value decomposition tSVD using simulated and real data sets of healthy volunteers and patients. tSVD yields the most precise results for rPBF, rMTT and rPBV. For instance, the standard deviation of rPBF was about 37% and 48% smaller than that of MLCC and RFM for typical lung perfusion parameters (rPBF=90 $\frac{ml}{min \cdot 100ml}$, SNR=20, rMTT=3 s). In contrast Tikhonov regularization, the tSVD solution curves are often over- or underregularized. Moreover, they deviate stronger from their true curve up to 42%. Concerning the determined rPBF values, MLCC was more precise than RFM in the simulations at SNR < 30. A clear delineation of normal and pathological lung tissue was possible using all considered methods on the calculated parameter maps. Especially for patient data sets, the Tikhonov regularization yielded the most detailed parameter maps. In contrast to MLCC, RFM did not yield erroneous single voxels with very high rPBF values above 300 $\frac{ml}{min \cdot 100ml}$ in regions of low rPBF values smaller than 20 $\frac{ml}{min \cdot 100ml}$. The range of validity of the linear relation between MR-Signal and contrast agent concentration (e. g. Magnevist®) was investigated. For a TWIST-sequence with typical parameters used in clinical routine, the linear range is present up to a contrast agent concentration of 1 $\frac{mmol}{l}$. In the simulations, a CA-concentration in the pulmonary artery of 2 $\frac{mmol}{l}$ leads to an overestimating of rPBF by about 20%, of rPBV by about 30% and of rMTT by about 10% of their true value.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
1 Physikalische Grundlagen der Kernspinresonanz	5
1.1 Kernspin und magnetisches Moment	5
1.2 Einfluss äußerer Magnetfelder auf den Kernspin	7
1.3 Makroskopische Gleichgewichtsmagnetisierung	8
1.4 Zeitentwicklung der Magnetisierung	10
1.5 Hochfrequenz-(HF)-Anregung	10
1.6 Relaxation im homogenen Magnetfeld	12
1.7 Freie Relaxation	13
1.8 Messsignal	14
1.9 Relaxation im inhomogenen Magnetfeld	14
1.10 Spinecho	16
1.11 Gradientenfelder und Gradientenecho	18
2 Grundlagen der Magnetresonanz-Bildgebung	21
2.1 Ortskodierung	21
2.2 Gradientenmomente	22
2.3 2D- und 3D-Mess-Sequenzen	22
2.3.1 3D-Mess-Sequenzen	22
2.3.2 2D Mess-Sequenzen und Schichtanregung	22
2.4 k -Raum-Eigenschaften	25
2.4.1 Einfluss der Ortsfrequenzen	27
2.4.2 Diskrete k -Raum-Abtastung	28
2.4.3 Gesichtsfeld	30
2.4.4 Auflösung	30
2.5 k -Raum-Auslesestrategien	31
2.5.1 Zeilenweise Anregung und Auslese	31
2.5.2 „Single Shot“- und segmentierte Verfahren	31
2.5.3 „Partial Fourier“- und „View Sharing“-Verfahren	32
2.6 Kontrast in der MRT	32
3 Physiologische Grundlagen	39
3.1 Blutkreislauf und Hämodynamik	39
3.1.1 Verteilung der Durchblutung	40
3.2 Physiologie der Mikrozirkulation	41
3.3 Die Lunge	42
3.3.1 Anatomie der Lunge	42
3.3.2 Funktion der Lunge	44
3.3.3 Die Lungenerkrankungen	48

4	Material und Methoden	51
4.1	Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie	51
4.2	Methoden der Perfusionsmessung	54
4.3	Indikator-Verdünnungs-Theorie (IVT)	59
4.4	Methoden der Perfusionsquantifizierung	70
4.4.1	Parametrische Methoden	71
4.4.2	Nicht-parametrische Methoden	72
4.5	Stabilisierung schlecht-gestellter Probleme	75
4.5.1	Abgeschnittene SVD	75
4.5.2	Tikhonov-Philips Regularisierungsmethode	76
4.6	Numerische Simulationen	81
4.7	Zusammenhang zwischen Signalintensität und Kontrastmittelkonzentration . . .	87
5	Ergebnisse	99
5.1	Validierung der Regularisierungsmethoden tSVD, LCC, MLCC und RFM	99
5.1.1	Ergebnisse der simulierten MRT-Lungendatensätze	99
5.1.2	Ergebnisse der realen MRT-Lungendatensätze	109
5.2	Zusammenhang zwischen Signalintensität und Kontrastmittelkonzentration . . .	113
5.2.1	Ergebnisse der in vitro-Messungen	113
6	Diskussion	123
7	Zusammenfassung und Ausblick	127
	Literaturverzeichnis	129
	Publikationen	141
	Lebenslauf	143
	Danksagung	147
	Symbole und Abkürzungen	151
	Glossar medizinischer Ausdrücke	153
	Erklärung	154

Einleitung

Neben der Ventilation der Lunge ist die Durchblutung (Perfusion) eine entscheidende Voraussetzung für einen effektiven Gasaustausch und somit ein essenzieller Bestandteil der Lungenfunktion. Der Vorteil moderner Bildgebungsverfahren im Vergleich zu anderen diagnostischen Werkzeugen, wie z. B. der Spirometrie, ist die Möglichkeit regionale Information über die Lunge und ihre Funktion zu erhalten. Darüberhinaus kann bei Einsatz dieser Techniken neben der rein anatomischen Darstellung der Lunge auch eine Untersuchung der Lungenfunktion stattfinden.

Die Diagnose verschiedener Lungenpathologien unter Verwendung von Bildgebungsverfahren ist ein wichtiges Ziel der Pulmologie. Bei Lungengefäßerkrankungen, wie z. B. der Pulmonalembolie [Ley07], wird die regionale Perfusion aufgrund eines verringerten Blutflusses in den Lungenarterien reduziert. Neben Lungengefäßerkrankungen werden Perfusionsveränderungen auch bei den Erkrankungen der Atemwege und des Lungenparenchyms [Pud07], wie bei der chronischen destruktiven Lungenerkrankung (COPD), diagnostiziert. Bei den Patienten mit COPD können Perfusionsdefizite oder -ausfälle in eingeschränkt bzw. nicht-ventilierten Lungenregionen beobachtet werden. Die Bestimmung der Lungenperfusion ist daher für verschiedene Lungenerkrankungen von diagnostischer und therapeutischer Relevanz.

Neben den Bildgebungsverfahren wie Szintigraphie mit Technetium-markierten Makroalbuminpartikeln ($^{99}\text{Tc-MAA}$) [Kon72], Single-Photon-Emission Computer Tomographie (SPECT) [Bie82], Positron-Emission-Tomographie (PET) mit H_2^{15}O [Sch95] und Zwei-Energien Computer Tomographie (DECT)¹ [Thi08] hat sich die Magnetresonanztomographie (MRT) [Hat96] in den letzten Jahren als diagnostisches Bildgebungsverfahren stark verbreitet. Ihre wichtigsten Vorteile im Vergleich zu den anderen Bildgebungsverfahren sind der hohe Weichteilkontrast und die Vermeidung ionisierender Strahlung. Die MRT bietet neben der morphologischen Darstellung die Möglichkeit, physiologische Prozesse nicht-invasiv zu untersuchen. Eine Anwendung, die in der medizinischen Diagnostik von großer Bedeutung ist, ist die Perfusionsbildgebung (PWI)², mit deren Hilfe Aufschluss über die Mikrozirkulation des zu untersuchenden Gewebes gewonnen wird [Le 95].

Ebenso wie die morphologische Lungenbildgebung ist die MRT der Lungenperfusion durch die ungünstigen physikalischen Eigenschaften der Lunge, wie die niedrige Protonendichte und die hohe magnetische Suszeptibilität des Lungenparenchyms, in ihrer Signalausbeute limitiert [Kau99]. Ferner erfordert die kurze arterio-venöse Transitzeit der Lunge und die hohe Anfälligkeit für Atemartefakte eine schnelle Bildakquisition [Sch98]. Moderne klinische MR-Tomographen ermöglichen zwar die Akquisition von Bildern innerhalb von Bruchteilen einer Sekunde, können dann aber keine ausreichende räumliche Auflösung bieten, die in der Lage wäre, die interessierenden Kapillargefäße (Durchmesser: $4\text{--}8\mu\text{m}$) mit einem Blutfluss von $1 \frac{\text{mm}}{\text{s}}$ [Mar10] aufzulösen. Eine Möglichkeit diese Limitationen zu umgehen, ist die Verwendung von exogenen Kontrastmitteln,

¹engl.: *Dual Energy Computer Tomographie*: DECT

²engl.: *pulmonary weighted imaging*

die eine indirekte Darstellung der hämodynamischen Verhältnisse in den kleinsten Blutgefäßen bieten. Solche Kontrastmittel (KM) folgen der Kinetik des Blutes und sind aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften mit der MRT detektierbar.

Eine weitere MRT-Methode für die Bildgebung der Lungenperfusion ist die sogenannte arterielle Spinmarkierungsmethode (ASL)³ [Det92]. Bei dieser Methode werden körpereigene Wasserprotonen im Blut der Lungenarterien mit speziellen Radiofrequenzpulsen als endogenes Kontrastmittel für die Bestimmung der Lungenperfusion markiert und anschließend mit einer Messung der perfundierten Lunge sichtbar gemacht [Mai99]. Ein Vorteil der ASL gegenüber der kontrastmittelverstärkten Darstellung der Lungenperfusion besteht darin, dass auch Patienten mit Kontraindikationen gegen gadoliniumhaltige Kontrastmittel (wie z. B. schwer eingeschränkte Nierenfunktion [Gro06]) untersucht werden können. Zudem können Messungen in kurzen zeitlichen Abständen wiederholt werden, um beispielsweise unmittelbare Therapieeffekte zu verfolgen. Da die Signalausbeute der ASL gegenüber der kontrastverstärkten MR-Perfusion allerdings deutlich geringer [Kei02] und die Methode in der Regel nicht als kommerzielle Messsequenztechnik auf den MR-Tomographen verfügbar ist, ist die praktische Bedeutung der ASL begrenzt. In klinischen Studien werden daher exogene MR-spezifische Kontrastmittel verwendet, die aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften zu deutlichen Signaländerungen in ihrer Umgebung führen.

Unter der Annahme, dass sich das Kontrastmittel wie das umgebende Blut verhält, können die regionalen pulmonalen Perfusionsparameter ($rPBF^4$, $rPBV^5$, $rMTT^6$) mit Hilfe der mathematischen und physiologischen Modelle bestimmt werden. Ein physiologisches Modell zur Quantifizierung der Perfusionsparameter ist die Indikator-Verdünnungs-Theorie (IVT), deren Grundlagen bereits 1894 von Stewart [Ste94] entwickelt wurden. Bei der IVT wird das zu untersuchende Messvolumen, wie z. B. die Lunge, als eine „Black Box“ mit einem arteriellen Eingang und einem Ausgang im Lungenparenchym betrachtet. Eine Anforderung für die Gültigkeit der IVT-Theorie ist das Verbleiben des Indikators bzw. des Kontrastmittels im Blutgefäß.

Mittels „Bolus-Tracking“-Methoden, wie z. B. die Dynamik der T_1 -Relaxationszeit wird die erste Passage des Kontrastmittelsbolus erfasst. Unter der Annahme, dass innerhalb eines Voxels ein linearer Zusammenhang zwischen dem MR-Signal und der KM-Konzentration besteht, können die gemessenen Signal-Zeit-Verläufe in KM-Konzentration-Zeit-Verläufe umgerechnet werden. Die Bestimmung der pulmonalen Perfusionsparameter erfordert nach der IVT-Theorie die Entfaltung der KM-Konzentration-Zeit-Kurve $C_{AIF}(t)^7$ in der Pulmonalarterie mit der KM-Konzentration-Zeit-Kurve $C_{Gewebe}(t)$ im Lungenparenchym.

Bei der Entfaltung handelt es sich um ein inverses Problem, das im mathematischen Sinne schlecht-gestellt ist. Dies bedeutet, dass sich infinitesimale Änderungen (Rauschen) in $C_{AIF}(t)$ und $C_{Gewebe}(t)$ zu großen Änderungen und Instabilität in der Lösungsfunktion der Entfaltung führen. Als Standardmethode für die Regularisierung der Lösungsfunktion, d. h. die Unterdrückung des Rauscheinflusses, wurde bisher die abgeschnittene Singulärwertzerlegung tSVD⁸

³engl.: *Arterial Spin Labeling*

⁴rPBF: Der regionale pulmonale Blutfluss

⁵rPBV: Das regionale pulmonale Blutvolumen

⁶rMTT: Die regionale mittlere Transitzeit

⁷engl.: *arterial input function*: AIF

⁸engl.: *truncated singular value decomposition*: tSVD

[Øs96b] verwendet. Die Regularisierung wird bei dieser Methode mit Hilfe eines fixen Schwellenwertes durchgeführt. Hierbei werden die hochfrequenten Rauschanteile in der Lösungsfunktion auf Null gesetzt. Bei der tSVD-Methode hängt der Schwellenwert nur von einem bestimmten Wert des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses (SNR) in der Pulmonalarterie ab. Dies stellt die tSVD-Methode als eine nicht geeignete Regularisierungsmethode für die bildpunktweise Analyse des Lungenparenchyms besonders im Falle der Pathologien dar.

Das erste Ziel dieser Arbeit war deshalb die Optimierung zweier Methoden des Residuen-Funktions-Modells RFM [Fie07] und des L-Kurven-Kriteriums [Han93] in Kombination mit der Tikhonov-Regularisierungsmethode T-Reg für die Anwendung auf MRT-Datensätze der Lunge. Anschließend wurden diese Methoden anhand von simulierten und realen MRT-Datensätzen der Lunge mit tSVD verglichen.

Bei der Umrechnung der mittels MRT gemessenen Signal-Zeit-Kurve in die Konzentration-Zeit-Kurve wird meist ein linearer Zusammenhang angenommen. Das zweite Ziel dieser Arbeit war deshalb den Gültigkeitsbereich dieser Annahme zu untersuchen und die auftretenden Fehler abzuschätzen.

Im ersten und zweiten Teil dieser Arbeit werden die Grundlagen der magnetischen Kernspinresonanz und ihre Anwendungen als bildgebendes Verfahren vorgestellt. Die Mikrozirkulation und die physiologischen Grundlagen der Lunge werden im dritten Teil beschrieben. Im vierten Kapitel wird zunächst auf die wichtigsten Eigenschaften des verwendeten Kontrastmittels Gd-DTPA eingegangen. Darauf folgend werden die Entfaltungsalgorithmen sowie Simulationsrechnungen beschrieben. Der fünfte Teil zeigt die Validierung dieser Entfaltungsalgorithmen anhand von simulierten und realen MRT-Datensätzen der Lunge sowie die Ergebnisse der Abschätzung des auftretenden Fehlers bei der Bestimmung der pulmonalen Perfusionsparameter aufgrund der Nicht-Linearität in der Pulmonalarterie. Eine Diskussion der Ergebnisse schließt diese Arbeit ab.

1 Physikalische Grundlagen der Kernspinresonanz

Die magnetische Kernspinresonanz¹ wurde erstmals 1946 von E. M. Purcell [Pur46] und F. Bloch [Blo46] nachgewiesen. Dabei erlangte anfangs besonders die Methode der magnetischen Kernresonanz-Spektroskopie für die Analyse chemischer Verbindungen und für Fragestellungen aus der Festkörperphysik eine besondere Bedeutung.

Im Jahr 1973 wurde von Lauterbur [Lau73] erstmals ein Bildgebungsverfahren vorgestellt, das auf magnetischen Gradientenfeldern zur Ortskodierung beruhte. Für die medizinische Anwendung mussten zunächst starke (meist supraleitende), homogene Magnete, die in ihrem Inneren genügend Platz für einen Menschen boten, sowie die zugehörige Hochfrequenzelektronik entwickelt werden. Für die Bildverarbeitung waren zudem schnelle und leistungsfähige Computer nötig.

Seit den 80er-Jahren hat sich die Magnetresonanztomographie (MRT) zu einem Standardverfahren in der klinischen Diagnostik entwickelt. Für die klinische Bildgebung wird dabei fast ausschließlich das Kernresonanzsignal der Wasserstoffatomkerne (^1H : Protonen) genutzt, um deren räumliche Verteilung nicht-invasiv im zu untersuchenden Objekt zu ermitteln. Die Gründe dafür sind im Wesentlichen die große Häufigkeit im menschlichen Körper, sowie das größte gyromagnetische Verhältnis unter allen stabilen Atomkernen, wodurch eine höchstmögliche Sensitivität erreicht wird. Einige weitere für die MRT relevante Kerne sind ^{19}F , ^{23}Na und ^{31}P . Im Prinzip können alle Atomkerne mit nicht verschwindendem Kernspin verwendet werden. Kerne mit $\text{Spin} > \frac{1}{2}$ sind nur weniger geeignet, da ihre Relaxationszeiten häufig zu klein sind.

In diesem Kapitel werden die physikalischen Grundlagen der Kernspinresonanz beschrieben, die zum Verständnis der Kernresonanz-Bildgebung nötig sind. Detaillierte Darstellungen für die Quantenmechanik finden sich in Standardwerken, wie z.B. Cohen-Tannoudji et al. [Coh99] und eine ausführliche Behandlung der Theorie der NMR ist in den Büchern von Abragam [Abr89] und Slichter [Sli89] zu finden.

1.1 Kernspin und magnetisches Moment

Der Gesamtdrehimpuls eines Atomkerns oder der Kernspin $\vec{I} = (I_x, I_y, I_z)$ ist bestimmt durch seinen Bahndrehimpuls $\vec{L}$ und seinen Eigenspin $\vec{S}$. Durch vektorielle Addition ergibt sich der Kernspin zu

$$\vec{I} = \vec{L} + \vec{S}.$$

¹engl.: *Nuclear Magnetic Resonance*: NMR

Atome mit ungerader Anzahl von Nukleonen² besitzen einen nicht verschwindenden Kerndrehimpuls oder Kernspin³. Der Betrag dieses Kernspins $|\vec{I}|$ kann nur quantisierte (diskrete) Werte in Einheiten des Planckschen Wirkungsquantums $\hbar = 1,05 \cdot 10^{-34} \text{Js}$ annehmen:

$$|\vec{I}| = \hbar \sqrt{I(I+1)}.$$

Dabei ist I die Spinquantenzahl, die auf halb- oder ganzzahlige Werte beschränkt ist:

$$I = 0, \frac{1}{2}, 1, \frac{3}{2}, \dots$$

Der in der MRT am häufigsten verwendete Atomkern, der Wasserstoffkern, besitzt eine Spinquantenzahl von $I = \frac{1}{2}$. So nimmt die Gesamtkomponente des Kernspins dabei einen positiven Wert von $|\vec{I}| = \frac{1}{2}\hbar\sqrt{3}$ an. Die MRT untersucht das Verhalten des Kernspins in Magnetfeldern. Meist wird der Kernspin in einem Koordinatensystem betrachtet, in dem das äußere statische Magnetfeld $\vec{B}_0 = (0, 0, B_0)$, o. B. d. A. in z-Richtung zeigen soll.

Quantenmechanisch wird der Kernspin als Operator $\hat{\mathbf{I}}$ bezeichnet und für die Komponenten $\hat{\mathbf{I}}_i$ ($i=x, y, z$) und $\hat{\mathbf{I}}^2$ gelten folgenden Bedingungen:

$$[\hat{\mathbf{I}}_i, \hat{\mathbf{I}}_j] = i\epsilon_{ijk}\hbar\hat{\mathbf{I}}_k \quad (1.1)$$

$$[\hat{\mathbf{I}}_i, \hat{\mathbf{I}}^2] = 0. \quad (1.2)$$

Dabei bezeichnet ϵ_{ijk} den vollständigen Einheitstensor:

$$\epsilon_{ijk} = \begin{cases} 1 & \text{für } ijk = 123 \text{ und seine zyklischen Permutationen } 231 \text{ und } 321, \\ -1 & \text{für } ijk = 321 \text{ und seine zyklischen Permutationen } 213 \text{ und } 132, \\ 0 & \text{für alle anderen Indexkombinationen, in denen eine Ziffer} \\ & \text{mindestens zweimal vorkommt.} \end{cases}$$

Da in der MRT die Quantisierungsachse meist mit der Richtung des Hauptfeldes B_0 , der z-Achse, gleichgesetzt wird, können nur die beiden Operatoren $\hat{\mathbf{I}}^2$ und $\hat{\mathbf{I}}_z$ gemäß der Kernspinoperator-Algebra kommutieren. Demzufolge besitzen sie ein gemeinsames System von Eigenvektoren, die durch die folgenden Eigenwertgleichungen charakterisiert sind:

$$\hat{\mathbf{I}}^2|I, m_I\rangle = \hbar^2 I(I+1)|I, m_I\rangle \quad (1.3)$$

$$\hat{\mathbf{I}}_z|I, m_I\rangle = m_I\hbar|I, m_I\rangle \quad (1.4)$$

Die Komponente I_z ist nur von der magnetischen Quantenzahl m_I abhängig, die die Werte

$$m_I = -I, -I+1, \dots, I-1, I.$$

annehmen kann. Zu einem bestimmten I des Systems existieren insgesamt $2I+1$ diskrete m_I zwischen $-I$ und I . Bislang sind Kerne mit einer Kernspinquantenzahl bis zu $I = \frac{15}{2}$ bekannt.

²Ungefähr zwei Drittel aller stabilen Kerne besitzen eine ungerade Anzahl von Nukleonen.

³Der Gesamtspin eines Atomkerns setzt sich aus den Spins der Nukleonen (Protonen und Neutronen) zusammen. Dabei stellen sich die Spins der Nukleonen antiparallel zueinander ein und heben sich gegenseitig auf. Kerne mit gerader Nukleonenzahl besitzen somit im Grundzustand keinen Kernspin.

In Tab. 1.1 sind einige für die In-vivo-MRT interessante Isotope mit ihren Werten von I , γ und der natürlichen Häufigkeit angegeben.

Tabelle 1.1: Eigenschaften einiger in der In-vivo-MRT verwendeten Isotope. Die relative Empfindlichkeit beschreibt die zu erwartende Signalstärke im menschlichen Körper im Verhältnis zum Wasserproton [Sch02a]

Isotop	I	γ [rad·10 ⁷ $\frac{Hz}{T}$]	nat. Häufigkeiten [%]	rel. Empfindlichkeit ¹ [%]
¹ H	1/2	26,752	99,985	100
¹³ C	1/2	6,7283	1,11	1,59
¹⁷ O	5/2	3,636	3,7·10 ⁻²	2,92
²³ Na	3/2	7,0801	100	9,25
³¹ P	1/2	10,841	100	6,63
¹⁹ F	1/2	25,168	100	83,34

¹ normiert auf ¹H

Mit dem Kernspin $\vec{I}$ ist über eine kernspezifische Proportionalitätskonstante γ ein magnetisches Kerndipolmoment $\vec{\mu}$ verbunden:

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{I}, \quad (1.5)$$

wobei γ als gyromagnetisches Verhältnis bezeichnet wird. Es charakterisiert dabei das jeweilige Nuklid und ist durch das Kernmagneton μ_N und g_I , den g -Faktor des jeweiligen Kerns⁴, folgendermaßen definiert:

$$\gamma = \frac{g_I \mu_N}{\hbar} \quad \text{mit} \quad \mu_N = \frac{e\hbar}{2m_{\text{Kern}}}. \quad (1.6)$$

dabei bezeichnet m_{Kern} die Masse des Kerns. Für die z-Komponente des magnetischen Moments μ_z folgt aus 1.4 und 1.6:

$$\hat{\mu}_z |I, m_I\rangle = \gamma \hat{I}_z |I, m_I\rangle = \gamma \hbar m_I |I, m_I\rangle \quad (1.7)$$

1.2 Einfluss äußerer Magnetfelder auf den Kernspin

Im feldfreien Raum sind diese Eigenzustände entartet. Sie spalten jedoch energetisch auf, wenn der Kern in Wechselwirkung mit einem externen magnetischen Feld tritt (Kern-Zeemann-Effekt). Der Hamiltonoperator $\hat{\mathbf{H}}$ für die Wechselwirkung eines magnetischen Momentes mit einem homogenen zeitunabhängigen Magnetfeld ist:

$$\hat{\mathbf{H}} = -\hat{\vec{\mu}} \vec{B} = -\gamma \hat{\mathbf{I}} \vec{B} \quad (1.8)$$

Ist insbesondere $\vec{B} = (0, 0, B_0)$ ein von der Zeit unabhängiges, konstantes Magnetfeld, das stets in z-Richtung gerichtet ist, vereinfacht sich der Ausdruck zu:

$$\hat{\mathbf{H}}_z = -\hat{\mu}_z B_0 = -\gamma \hat{I}_z B_0 \quad (1.9)$$

⁴Kern-Landé-Faktor (genannt nach Alfred Landé) oder gyromagnetischer Faktor wird als g -Faktor bezeichnet. Das Proton hat einen g -Faktor von 5,58556 [Sch05]

Aus der Schrödinger-Gleichung

$$\hat{\mathbf{H}}_z |I_z, m_I\rangle = E_m |I_z, m_I\rangle \quad (1.10)$$

und den Gleichungen 1.4 und 1.9 ergeben sich $2I + 1$ Eigenwerte E_m , die folgendermaßen definiert sind:

$$E_m = -\gamma \hbar m_I B_0 \quad (1.11)$$

Die zuvor im feldfreien Raum ($B_0 = 0$) energetisch entarteten Eigenzustände $|I, m_I\rangle$ spalten durch Wechselwirkung mit dem äußeren Magnetfeld in $2I + 1$ verschiedene magnetische Energieniveaus auf. Die Energiedifferenz ΔE zweier benachbarter Energieniveaus für einen magnetischen Dipolübergang $\Delta m = \pm 1$ beträgt dann:

$$\Delta E = E_{m-1} - E_m = \gamma \hbar B_0 = h\nu = \hbar\omega_L, \quad (1.12)$$

wobei ω_L als Larmorfrequenz bezeichnet wird. Für den Kernspin eines Wasserstoffprotons mit einem Wert von $\frac{1}{2}$ resultieren daraus in einem homogenen Magnetfeld zwei Energiezustände. Bei einer für die MRT typischen Feldstärke von $B_0 = 1,5$ T entspricht dies einer Energiedifferenz von $\Delta E = 2,6 \cdot 10^{-7}$ eV bzw. einer Larmorfrequenz von $\omega_L = 2\pi \cdot 63,8652$ MHz. Durch Einstrahlen eines zeitabhängigen elektromagnetischen Hochfrequenzfeldes mit der Larmorfrequenz ω_L können magnetische Dipolübergänge zwischen den Energieniveaus induziert werden.

1.3 Makroskopische Gleichgewichtsmagnetisierung

Bisher wurde nur ein einzelner, isolierter Kernspin betrachtet. In der medizinischen MRT-Bildgebung liegen die Messvolumina V in der Größenordnung von Kubikmillimetern, in denen ein Kernspinensemble vorliegt. Eine solche makroskopische Probe besteht aus N unabhängigen Kernspins mit unterschiedlichen magnetischen Energieniveaus, die sich bei Raumtemperatur im thermischen Gleichgewicht mit der Umgebung befinden. Die Wahrscheinlichkeit p_m für ein Ensemble, ein magnetisches Energieniveau E_m zu besetzen, wird durch die Boltzmann-Statistik beschrieben:

$$p_m = \frac{1}{Z} e^{-\frac{E_m}{k_B T}} \quad (1.13)$$

mit der Boltzmann-Konstante k_B und der Zustandssumme Z :

$$Z = \sum_{m_I=-I}^I e^{-\frac{E_m}{k_B T}}. \quad (1.14)$$

Entspricht die Besetzungszahl n_2 dem energiereicheren Niveau des Protons und n_1 dem energieärmeren, so ergibt sich folgendes Besetzungsverhältnis:

$$\frac{n_1}{n_2} = e^{-\frac{\Delta E_m}{k_B T}} = e^{-\frac{\gamma \hbar B_0}{k_B T}} \quad (1.15)$$

In der Hochtemperaturnäherung können die Exponentialfunktionen für $k_B T \gg \gamma \hbar B_0$ in eine Taylorreihe entwickelt werden. Für den Besetzungszahlunterschied ergibt sich somit:

$$\Delta n = n_2 - n_1 = \frac{N \gamma \hbar B_0}{2 k_B T} \quad \text{mit} \quad N = n_1 + n_2 \approx 2 n_2. \quad (1.16)$$

Für Wasserstoffprotonen bedeutet das bei Raumtemperatur ($T = 300$ K) und $B_0 = 1,5$ T einen Besetzungszahlunterschied von nur etwa $N \cdot 5,5 \cdot 10^{-6}$. Dennoch reicht dieser geringe Unterschied für die Bildgebung in der MRT aus, da eine große Anzahl N von Protonen (ca. 10^{19} Wasserstoffprotonen pro mm^3 Körpergewebe, das hauptsächlich aus Wasser und Fett besteht) zur Magnetisierung beiträgt. Diese Magnetisierung ist gleich der Summe der Erwartungswerte der magnetischen Momente pro Volumen V .

$$\vec{M} = \frac{1}{V} \sum_{i=1}^N \langle \hat{\mu}_i \rangle = \frac{1}{V} \sum_{i=1}^N \gamma \langle \hat{I}_i \rangle \quad (1.17)$$

Die makroskopische Magnetisierung ist parallel zum äußeren Magnetfeld ausgerichtet:

$$\vec{M} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ M_0 \end{pmatrix}$$

Die Erwartungswerte für die x- und y-Komponente des Kernspins werden daher verschwinden. Aus den quantenmechanischen Erwartungswerten für die magnetischen Momente $\langle \mu_z \rangle$ der N Atomkerne ergibt sich eine makroskopische Gleichgewichtsmagnetisierung M_0 pro Volumen V :

$$\begin{aligned} M_0 &= \frac{N}{V} \langle \hat{\mu}_z \rangle \\ &= \frac{N}{V} \sum_{m_I=-I}^{+I} p_m \langle m_I | \mu_z | m_I \rangle \\ &= \frac{N}{V} \sum_{m_I=-I}^{+I} p_m \gamma \hbar m_I \\ &\approx \frac{N}{V} \frac{1}{2I+1} \sum_{m_I=-I}^{+I} \gamma \hbar m_I \left(1 - \frac{E_{m_I}}{k_B T}\right) \\ &\approx \frac{N}{V} \frac{1}{2I+1} \sum_{m_I=-I}^{+I} \gamma \hbar m_I \left(1 + \frac{\gamma \hbar m_I B_0}{k_B T}\right) \\ \text{mit } \sum_{m_I=-I}^{+I} m_I^2 &= \frac{1}{3} I(I+1)(2I+1) \text{ gilt:} \end{aligned} \quad (1.18)$$

$$M_0 \approx \frac{N}{V} \gamma^2 \hbar^2 \frac{I(I+1)}{3 k_B T} B_0. \quad (1.19)$$

Der Maximalwert der makroskopischen Magnetisierung M_0 im thermischen Gleichgewicht ist direkt proportional zur lokalen Spindichte N/V und zu γ^2 . Daher eignen sich Wasserstoffprotonen besser zur Bildgebung als andere Kerne mit nicht verschwindendem Kernspin wie ^{23}Na , ^{13}C , ^{31}P

und ^{19}F .

1.4 Zeitentwicklung der Magnetisierung

Unter der Annahme, dass die einzelnen Spins untereinander nur schwach wechselwirken, lässt sich die makroskopische Magnetisierung $\vec{M}$ als die Summe der Erwartungswerte der einzelnen magnetischen Momente beschreiben:

$$\vec{M}(t) = \frac{1}{V} \sum_{i=1}^N \langle \hat{\vec{\mu}}_i(t) \rangle. \quad (1.20)$$

Nach den Regeln der Quantenmechanik lässt sich im Heisenbergbild die zeitliche Entwicklung des Erwartungswertes der makroskopischen Magnetisierung aus der Gleichung

$$\frac{d}{dt} \vec{M}(t) = -\frac{i}{\hbar} [\vec{M}(t), \hat{\mathbf{H}}] + \frac{\delta \vec{M}(t)}{\delta t} \quad (1.21)$$

ableiten. Unter Anwendung der Vertauschungsregeln der Drehimpulsoperatoren Gl 1.1 ergibt sich allgemein für den Hamiltonoperator in Gl. 1.9:

$$\frac{d}{dt} \vec{M}(t) = \gamma \vec{M}(t) \times \vec{B}(t). \quad (1.22)$$

Diese Gleichung beschreibt eine Kreiselbewegung der Magnetisierung $\vec{M}(t)$ um die Richtung von $\vec{B}(t)$ mit einer Kreisfrequenz ω , die durch

$$\left| \frac{d}{dt} \vec{M}(t) \right| = \gamma |\vec{B}(t)| |\vec{M}(t)| \sin(\alpha) = \omega |\vec{M}(t)| \sin(\alpha) \quad (1.23)$$

gegeben ist. Hierbei ist α der Winkel, den $\vec{M}(t)$ und $\vec{B}(t)$ einschließen. Für ein konstantes äußeres Magnetfeld $\vec{B}(t) = (0, 0, B_0)$ ist die Präzessions- oder Larmorfrequenz dieser Bewegung gegeben durch $\omega_L = \gamma B_0$.

Gleichung 1.21 lässt sich auch ableiten, wenn die klassische Kreiselbewegung eines Magneten im äußeren Magnetfeld betrachtet wird. Diese Übereinstimmung zwischen klassischer Mechanik und Quantenmechanik beim Übergang zu makroskopischen Systemen wird als Ehrenfest-Theorem bezeichnet.

1.5 Hochfrequenz-(HF)-Anregung

Durch die Einstrahlung eines resonanten elektromagnetischen Feldes $\vec{B}_1(t)$ mit der Frequenz $\omega_{HF} = \omega_L$ senkrecht zum statischen $\vec{B}_0$ -Feld, $\vec{B}_0 = (0, 0, B_0)$, lässt sich die Magnetisierung aus dem thermodynamischen Gleichgewicht auslenken, wenn das eingestrahelte Zusatzfeld durch

$$\vec{B}_1(t) = B_1 \begin{pmatrix} \cos \omega_{HF} t \\ \sin \omega_{HF} t \\ 0 \end{pmatrix} \quad (1.24)$$

beschrieben wird. Durch die Addition von $\vec{B}_0$ und $\vec{B}_1$ folgt die Bewegungsgleichung

$$\frac{d}{dt}\vec{M}(t) = \gamma\vec{M}(t) \times \begin{pmatrix} B_1 \cos \omega_{\text{HF}} t \\ B_1 \sin \omega_{\text{HF}} t \\ B_0 \end{pmatrix}. \quad (1.25)$$

Die Transformation in ein mit der Frequenz ω_{HF} um die z-Achse rotierendes Bezugssystem S' führt zur Eliminierung der Zeitabhängigkeit des B_1 -Feldes. Der B_1 -Vektor ruht nun auf der x' -Achse und das zeitliche Verhalten lässt sich mit einem effektiven Magnetfeld $\vec{B}_{\text{eff}}$ (Abb. 1.1) beschreiben:

$$\frac{d}{dt}\vec{M}'(t) = \gamma\vec{M}'(t) \times \begin{pmatrix} B_1 \\ 0 \\ B_0 - \frac{\omega}{\gamma} \end{pmatrix} = \gamma\vec{M}'(t) \times \vec{B}_{\text{eff}} \quad (1.26)$$

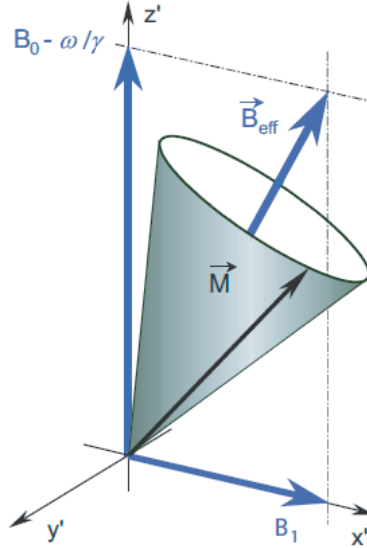


Abbildung 1.1: Im rotierenden Bezugssystem $S'(x', y', z')$ präzediert die Magnetisierung $\vec{M}$ um die Richtung des effektiven Magnetfeldes $\vec{B}_{\text{eff}}$ [Loh06].

Wiederum in Analogie zu Gl. 1.21 präzediert die Magnetisierung um die Richtung des effektiven Magnetfeldes. Im Resonanzfall mit $\omega_{\text{HF}} = \gamma B_0$ reduziert sich das effektive Feld auf seine x' -Komponente. Das bedeutet, dass die Magnetisierung durch die Einstrahlung eines B_1 -Feldes über eine Zeit T_B um die y' -Achse gedreht wird, siehe Abb. 1.1. Der Winkel, um den die Magnetisierung um die x' -Achse gedreht wird, wird als Flipwinkel α definiert:

$$\alpha \equiv \gamma \int_0^{T_B} B_1(t) dt. \quad (1.27)$$

Die Einstrahlung eines resonanten elektromagnetischen Feldes erfordert Frequenzen im 100-MHz-Bereich, die als Hochfrequenz (HF) bezeichnet werden. HF-Pulse, die eine Drehung von genau 90° bzw. 180° bewirken, werden auch als $\frac{\pi}{2}$ - bzw. π -Pulse bezeichnet. Nach dem Abschalten des

B_1 -Feldes präzediert die erzeugte Transversalmagnetisierung

$$M_{xy} = M_0 \sin \alpha$$

im Laborsystem S um die z-Achse. Es ist üblich, die Transversalmagnetisierung als komplexe Größe

$$M_{xy} = M_x + iM_y \equiv M_{xy} e^{i\Phi} \quad (1.28)$$

zu schreiben.

1.6 Relaxation im homogenen Magnetfeld

Aus der Bewegungsgleichung 1.21 folgt, dass der Magnetisierungsvektor nach der Auslenkung im entsprechenden Winkel α zur z'-Achse erhalten bleibt und um diese präzediert. Die in einer Empfangsspule detektierte Gesamtsignalamplitude, die proportional zur vorhandenen Transversalmagnetisierung ist, wäre damit zeitlich konstant. Experimentell wird jedoch eine Rückkehr der Magnetisierung in den ursprünglichen Gleichgewichtszustand beobachtet. Diese Relaxation wurde von Bloch [Blo46] durch eine phänomenologische Erweiterung der Bewegungsgleichung 1.24 beschrieben. Dazu wird angenommen, dass die Longitudinal- und Transversalkomponente der Magnetisierung nach einer Störung wieder nach ihrem Gleichgewichtszustand M_0 bzw. 0 streben, und zwar mit einer zur Auslenkung aus der jeweiligen Gleichgewichtslage proportionalen Änderungsgeschwindigkeit. Für die drei Komponenten des Magnetisierungsvektors gelten die Bloch-Gleichungen in folgender Form:

$$\frac{d}{dt} M_x(t) = \gamma (\vec{M}(t) \times \vec{B}(t))_x - \frac{M_x(t)}{T_2} \quad (1.29)$$

$$\frac{d}{dt} M_y(t) = \gamma (\vec{M}(t) \times \vec{B}(t))_y - \frac{M_y(t)}{T_2} \quad (1.30)$$

$$\frac{d}{dt} M_z(t) = \gamma (\vec{M}(t) \times \vec{B}(t))_z + \frac{M_0 - M_z(t)}{T_1} \quad (1.31)$$

Die Zeitkonstante T_1 wird als longitudinale oder Spin-Gitter-Relaxationszeit bezeichnet. Die T_1 -Relaxation beruht auf der Tatsache, dass im thermischen Gleichgewicht alle magnetischen und elektrischen Momente infolge ihrer unkorrelierten Translations- und Rotationsbewegungen ein breites Spektrum an elektromagnetischen Wechselfeldern erzeugen. Der Anteil des Spektrums, der der Resonanzfrequenz ω_0 des Spinensembles entspricht, induziert Übergänge zwischen benachbarten Kernniveaus, sodass schließlich der thermodynamische Gleichgewichtszustand wiederhergestellt wird. Bei diesem Prozess wird ein Energieaustausch zwischen dem Gitter und dem Spinsystem stattfinden.

T_2 wird als transversale oder Spin-Spin-Relaxationszeit bezeichnet. Nach dem Einstrahlen des HF-Anregungspulses sind alle Spins phasenkohärent in der Transversalebene ausgerichtet und erfahren das gleiche Grundmagnetfeld B_0 . Zusätzlich sind jedoch lokale Störungen vorhanden, die aus der Wechselwirkung mit Feldern benachbarter Kerne (Dipol-Dipol-Wechselwirkung der Spins untereinander) resultieren. Die Phasenkohärenz geht so mit der Zeit irreversibel verloren und die Transversalmagnetisierung nimmt ab. Es handelt sich hierbei um einen Entropieeffekt,

bei dem keine Energie ausgetauscht wird.

Beide Relaxationszeitkonstanten sind charakteristisch für das Material der untersuchten Probe. Typische Werte für lebendes menschliches Gewebe liegen bei einer Feldstärke von $B_0 = 1,5$ T im Bereich von $T_1 = 300$ ms bis 3 s und $T_2 = 80$ ms bis 1,6 s [Bot84, Rei02].

1.7 Freie Relaxation

Unter der Annahme eines homogenen statischen Magnetfeldes B_0 in z-Richtung vereinfachen sich die Blochgleichungen in komplexer Schreibweise zu einem entkoppelten Differentialgleichungssystem:

$$\frac{d}{dt} M_{xy}(t) = -i\gamma B_0 M_{xy}(t) - \frac{M_{xy}(t)}{T_2} \quad (1.32)$$

$$\frac{d}{dt} M_z(t) = \frac{M_0 - M_z(t)}{T_1} \quad (1.33)$$

Die Lösung ergibt für die beiden Anteile der Magnetisierung

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(t_0) e^{i\omega_L t - \frac{t}{T_2}} \quad (1.34)$$

$$M_z(t) = M_z(t_0) e^{-\frac{t}{T_1}} + M_0 (1 - e^{-\frac{t}{T_1}}). \quad (1.35)$$

Eine schematische Darstellung dieser als FID (Free Induction Decay) bezeichneten Lösungen ist in Abb. 1.2 dargestellt.

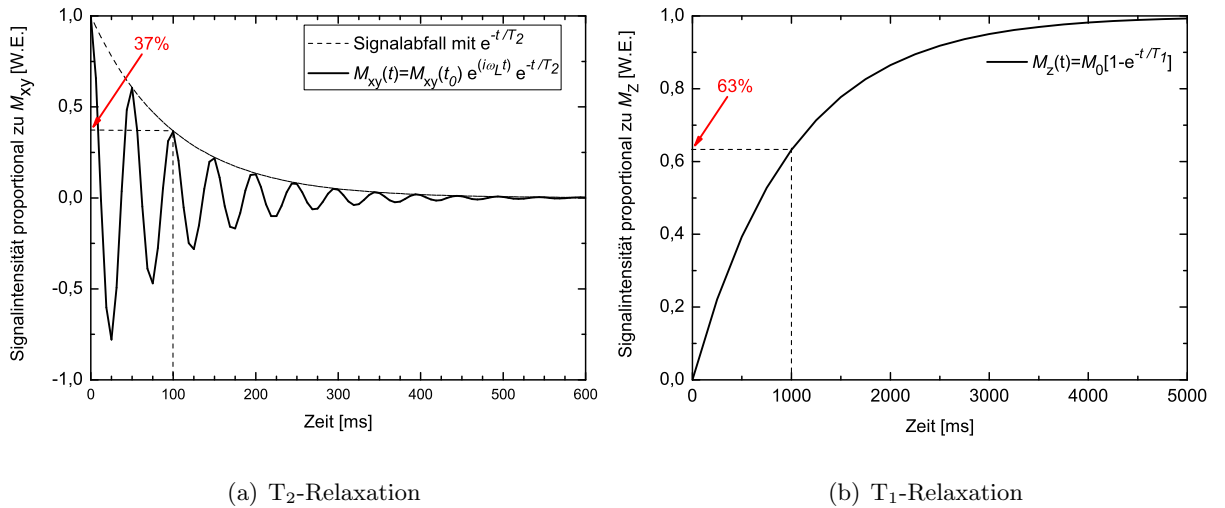


Abbildung 1.2: Freie Relaxation der Magnetisierung: (a) Zeitverlauf des Realteils der komplexen Transversalmagnetisierung in einem ideal homogenen Magnetfeld, wobei als Startwert $M_{xy}(t_0) = M_0 = 1$ gewählt wurde. (b) Die Longitudinalmagnetisierung mit dem Startwert $M_z(t_0) = 0$. Die Relaxationszeiten sind hier $T_1 = 1000$ ms und $T_2 = 100$ ms. Zur besseren Darstellung wurde ω_L auf 4 Hz gesetzt.

1.8 Messsignal

In einem NMR-Experiment induziert die oszillierende Transversalmagnetisierung M_{xy} in einer senkrecht zum Grundfeld ausgerichteten Hochfrequenzantenne, die meistens als Spule ausgeführt ist, eine Spannung, die proportional zu M_{xy} ist. Dieses Induktionssignal ist die Messgröße in einem Kernspinresonanzexperiment. Die Longitudinalmagnetisierung M_z ist nicht direkt als Messgröße zugänglich. Wenn die Datenaufnahme mit dem Hochfrequenzsender phasenkorreliert gekoppelt ist (sogenannte Quadraturdetektion), können sowohl die x- als auch die y-Komponente der Magnetisierung als Signale getrennt gemessen werden. Die Larmorfrequenz wird dabei durch Multiplikation mit einer Sinus- bzw. Cosinusfunktion demoduliert, sodass idealerweise nur die Hüllkurve des Signalzerfalls, wie z. B. in Abb. 1.2 gezeigt, aufgezeichnet wird.

Im Allgemeinen ist die Magnetisierung in der Probe eine ortsabhängige Größe, d. h. auch die Präzessionsfrequenz der Spins weist lokale Abweichungen von der globalen Demodulationsfrequenz auf, sodass die Spinpräzession eine ortsabhängige zusätzliche Phase akkumuliert:

$$\phi(\vec{x}, t) = \int_t (\omega(\vec{x}, t) - \omega_0) dt' \quad (1.36)$$

Das demodulierte, ortsabhängige Messsignal $S(\vec{x}, t)$ wird daher in Verallgemeinerung von Gl. 1.33 geschrieben:

$$S(\vec{x}, t) \propto M_{xy}(t_0) e^{i\phi(\vec{x}, t)} \cdot e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (1.37)$$

In einem Experiment wird immer das gemittelte Signal eines Probenvolumens V detektiert,

$$S(t) \propto \int_V M_{xy}(t_0) e^{i\phi(\vec{x}, t)} \cdot e^{-\frac{t}{T_2}} d\vec{x} \quad (1.38)$$

Das zeitliche Verhalten des gemessenen Signals ist nicht nur von der T_2 -Relaxation, sondern auch von der lokalen Phase der Magnetisierung zum Zeitpunkt der Messung abhängig.

1.9 Relaxation im inhomogenen Magnetfeld

Lokale Magnetfeldvariationen können neben der unvermeidlichen Dipol-Dipol-Wechselwirkung benachbarter Kerne, die zur T_2 -Relaxation führt, auch durch Magnetfeldinhomogenitäten des äußeren Feldes und durch magnetisch nicht homogene Proben verursacht werden, die in ein homogenes Feld eingebracht werden.

Die Magnetisierung $\vec{M}(\vec{x})$ ist durch die magnetische Suszeptibilität $\chi(\vec{x})$ mit der magnetischen Feldstärke $\vec{H}$ verknüpft:

$$\vec{M}(t) = \chi(\vec{x}) \vec{H}. \quad (1.39)$$

Die lokale Flussdichte $\vec{B}(\vec{x})$ innerhalb eines Materials der Suszeptibilität $\chi(\vec{x})$ ist durch die Summe aus Magnetisierung und Feldstärke gegeben [Jac98]:

$$\vec{B}(\vec{x}) = \mu_0(\vec{H} + \vec{M}(\vec{x})) = \mu_0 \vec{H} (1 + \chi(\vec{x})). \quad (1.40)$$

μ_0 is dabei die magnetische Feldkonstante. Besteht nun eine Probe aus Bereichen mit lokal variierender Suszeptibilität, so wird die Magnetflussdichte in der Probe ebenfalls ortsabhängig. Die genaue Form von $B(\vec{x})$ hängt von der geometrischen Lage der Bereiche im Medium ab. Sie kann als Funktion der Suszeptibilitätsdifferenzen $\Delta\chi$ zwischen den Komponenten geschrieben werden:

$$\vec{B}(\vec{x}) = f(\vec{x}, \Delta\chi(\vec{x})). \quad (1.41)$$

Das führt zu einer zusätzlichen Phase

$$\phi(\vec{x}, t) = \gamma B(\vec{x})t, \quad (1.42)$$

sodass das gemessene Gesamtsignal nach Gl. 1.37 durch

$$S(t) \propto \int_V M_{xy}(t_0) e^{i\gamma B(\vec{x})t} \cdot e^{-\frac{t}{T_2}} d\vec{x} \quad (1.43)$$

gegeben ist. In einem magnetisch inhomogenen Medium kommt es somit zu einer zusätzlichen Dephasierung der Spins, was eine Relaxationszeitverkürzung bewirkt. Diese zusätzliche Relaxation wird mit einer Zeitkonstanten T_2' beschrieben, die die charakteristische Relaxation der Magnetisierung durch die statischen Magnetfeldinhomogenitäten beschreibt. In guter Näherung vereinfacht sich Gl. 1.42 damit zu

$$S(t) \propto e^{-\frac{t}{T_2'}} \cdot e^{-\frac{t}{T_2}}. \quad (1.44)$$

Die Zeitkonstante T_2' wird als reversible Relaxationszeit bezeichnet, da dieser Anteil der Signalrelaxation durch eine Inversion der Magnetisierung mit einem π -Puls in einem Spinechoexperiment rückgängig gemacht werden kann (s. Kap. 1.10). Zusammenfassend kann dann eine effektive Relaxationszeit T_2^* definiert werden:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'}. \quad (1.45)$$

Da die lokalen Feldvariationen im Allgemeinen nicht bekannt sind, lässt sich aus dem direkten FID-Zerfallssignal nur T_2^* bestimmen, nicht aber die wahre Spin-Spin-Relaxationszeit T_2 . In Tab.1.2 sind die T_1 - und T_2 -Zeiten für die wichtigsten Gewebe bzw. Flüssigkeiten des Menschen bei $B_0 = 1,5$ T aufgelistet.

Tabelle 1.2: Mittlere Relaxationszeiten von Protonen in verschiedenen Körpergeweben des Menschen bei 1,5 T und Körpertemperatur [Haa99], [Rei02]

Gewebe	T_1 [ms]	T_2 [ms]
Skelettmuskel	870 ± 160	47 ± 13
Leber	500 ± 110	43 ± 14
Liquor	4500	2200
Fett	260 ± 70	84 ± 36
Graue Hirnsubstanz	920 ± 160	101 ± 13
Weißer Hirnsubstanz	790 ± 130	92 ± 22
Arteriell Blut	1200	300
Venöses Blut	1200	100

In der medizinischen MRT sind Suszeptibilitätsinhomogenitäten je nach untersuchter Körperregion sehr unterschiedlich ausgeprägt. Im zentralen Teil des Gehirns oder auch im Muskel treten beispielsweise nur sehr geringe Magnetfeldinhomogenitäten auf. Im Gegensatz dazu sind in der Lunge extrem hohe durch Suszeptibilitätsunterschiede bedingte lokale Feldgradienten vorhanden.

1.10 Spinecho

Zur Messung der Spin-Spin-Relaxationszeit T_2 entwickelte Hahn [Hah50] die Idee, zur Zeit Δt nach der initialen Erzeugung der Transversalmagnetisierung (was z.B. durch einen $\frac{\pi}{2}$ -Puls möglich ist) einen π -Puls einzustrahlen. Zwischen zwei Spins mit unterschiedlicher Präzessionsfrequenz $\Delta\omega_L$ bildet sich bis zum Einstrahlen des π -Pulses eine Phasendifferenz $\Delta\phi = \Delta\omega_L \Delta t$ aus. Der π -Puls bewirkt eine Invertierung der Phasen der Spins, d. h. $\Delta\phi = -\Delta\omega_L \Delta t$. Da die lokale Frequenz ω_L durch den π -Inversionspuls nicht verändert wird, ergibt sich zur Zeit $TE = 2\Delta t$ eine vollständige Rephasierung der Spins, d. h. $\Delta\phi = 0$. Das zum Zeitpunkt TE gemessene Spinecho-Signal unterliegt damit nur dem T_2 -Zerfall, da die durch die reversible T_2' -Relaxationszeit beschriebene Spindephasierung durch Inversion der Phasendifferenzen mit dem π -Puls rückgängig gemacht wurde.

Mit einem weiteren π -Puls zum Zeitpunkt $\frac{3}{2} TE$ ist es möglich, ein zweites Spinecho zur Zeit $2 TE$ zu erzeugen, usw. Die Amplitude des Spinechosignals fällt exponentiell mit der T_2 -Zeitkonstanten ab (Abb. 1.3).

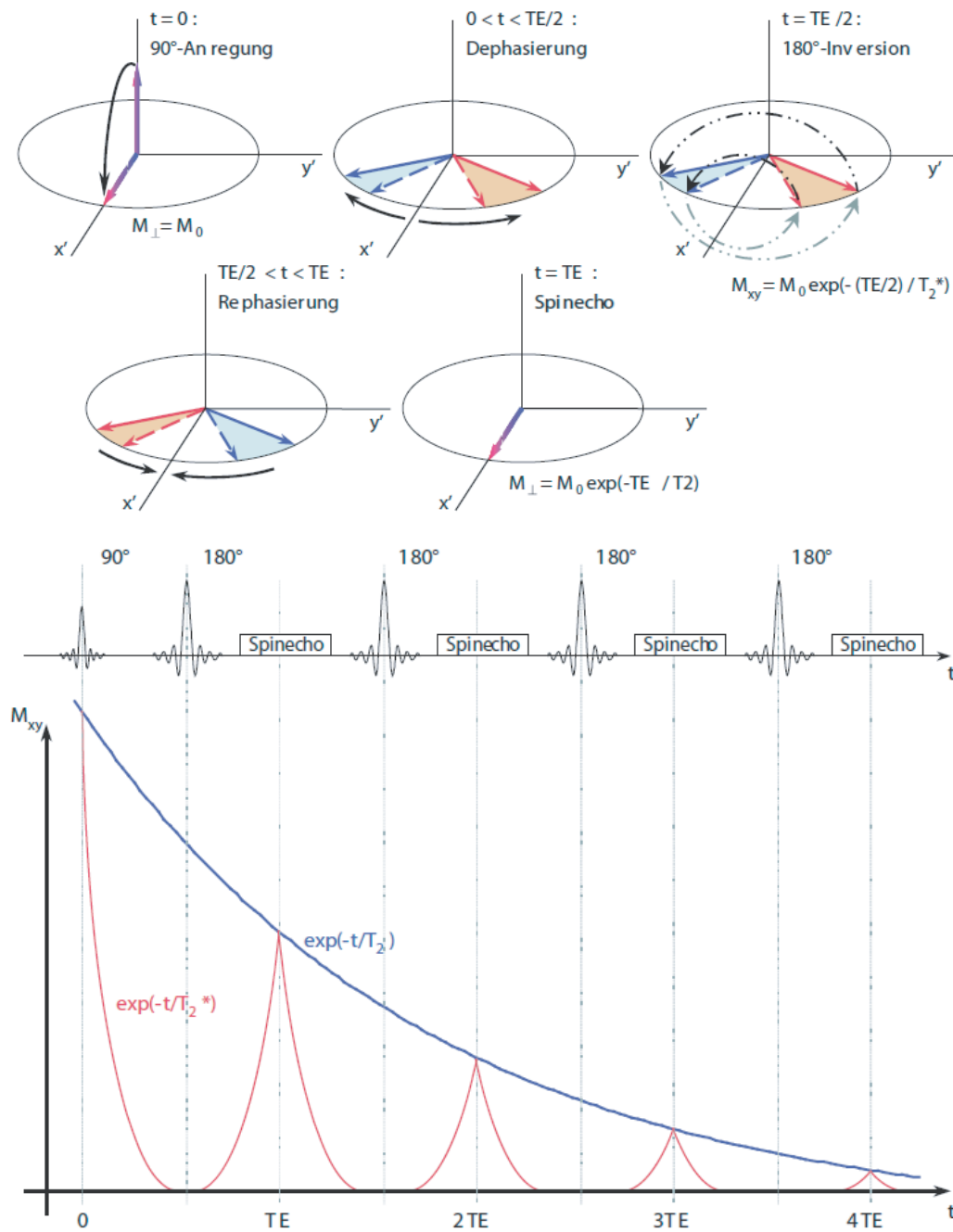


Abbildung 1.3: Spinecho-Erzeugung: Die nach der 90° -Anregung gleichphasigen Spins beginnen mit T_2^* zu dephasieren. Die Inversion der Phasen mittels 180° -Puls führt zur Rephasierung, bis zum Zeitpunkt TE des Spinechos, die Phasendifferenzen aufgehoben sind. Es wird dann ein Signal gemessen, das exponentiell mit der Spin-Spin-Relaxationszeit T_2 zerfallen ist. Mit weiteren 180° -Pulsen lassen sich zusätzliche Spinechos erzeugen [Loh06].

1.11 Gradientenfelder und Gradientenecho

Wird keine reine T_2 -Wichtung benötigt, so lässt sich auch ohne die Verwendung weiterer HF-Pulse ein Echosignal erzeugen, das sogenannte Gradientenecho. Das Gradientenmagnetfeld $\vec{G}$ ist parallel zum Grundfeld $\vec{B}_0$ in z-Richtung orientiert und variiert mit dem Ort. Es lässt sich als

$$\vec{G} = \left(\frac{\partial B_z}{\partial x}, \frac{\partial B_z}{\partial y}, \frac{\partial B_z}{\partial z} \right) \quad (1.46)$$

schreiben. Die magnetische Feldstärke und dementsprechend auch die Larmorfrequenz der Spins sind damit ortsabhängig:

$$B_z(\vec{x}, t) = B_0 + \vec{x} \cdot \vec{G}(t) \quad (1.47)$$

$$\omega(\vec{x}, t) = \gamma(B_0 + \vec{x} \cdot \vec{G}(t)). \quad (1.48)$$

Unter Berücksichtigung der Gradientenfelder lauten die Bloch-Gleichungen im rotierenden Koordinatensystem

$$\frac{d}{dt} M_x(t) = \gamma \vec{G}(t) \vec{x} M_y - \frac{M_x}{T_2} \quad (1.49)$$

$$\frac{d}{dt} M_y(t) = \gamma \vec{G}(t) \vec{x} M_x - \frac{M_y}{T_2} \quad (1.50)$$

$$\frac{d}{dt} M_z(t) = \frac{M_0 - M_z}{T_1}. \quad (1.51)$$

Als Lösung hierfür berechnet sich:

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(t_0) e^{i\phi(\vec{x}(t), t)} \cdot e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (1.52)$$

$$M_z(t) = M_z(t_0) e^{-\frac{t}{T_1}} + M_0 (1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad (1.53)$$

mit der akkumulierten Phase

$$\phi(\vec{x}(t), t) = \gamma \int_0^t \vec{x}(t') \vec{G}(t') dt' + \phi(0). \quad (1.54)$$

Daraus ergibt sich mit Gl. 1.42 für das Messsignal folgende Gleichung:

$$S(t) \propto \int_V M_{xy}(t_0) e^{-i\gamma \int_0^t \vec{x}(t') \vec{G}(t') dt'} \cdot e^{-\frac{t}{T_2}} d\vec{x} \quad (1.55)$$

Das Gradientenfeld führt also zu einer beschleunigten Dephasierung der einzelnen Magnetisierungsbeiträge. Um ein Gradientenecho zu erzeugen, wird nun das Vorzeichen des Gradientenfeldes zum Zeitpunkt $\frac{TE}{2}$ invertiert. Damit wird die Dephasierung durch das Gradientenfeld zum Zeitpunkt TE wieder aufgehoben. Hierdurch kann das Echosignal gemessen werden. Bei dieser Art des Echos werden lokale Variationen des Grundfeldes nicht kompensiert ($T_2 \rightarrow T_2^*$), weshalb die Amplitude des Gradientenechosignals proportional zu $e^{-\frac{t}{T_2^*}}$ ist. Gradientenechos haben gegenüber Spinechos den Vorteil, dass die minimal erreichbare Echozeit TE kürzer ist als diejenige des Spinechos, da keine Zeit für das Einstrahlen eines 180° -Pulses benötigt wird. Außerdem rela-

xiert beim Gradientenecho zwischen zwei aufeinanderfolgenden HF-Anregungspulsen die Longitudinalmagnetisierung schneller als beim Spinecho, da sie nicht durch einen 180° -Puls invertiert wird. In der schnellen MR-Bildgebung, bei der die Magnetisierung vielen HF-Anregungen mit sehr kurzen Zeitabständen ausgesetzt ist, werden daher meistens Gradientenechos in Kombination mit kleinen Flipwinkeln $\alpha < 90^\circ$ eingesetzt beispielsweise die sogenannte FLASH-Technik (Fast Low Angle SHot).

2 Grundlagen der Magnetresonanz-Bildgebung

In diesem Kapitel werden die für die Magnetresonanz-Bildgebung¹ eingesetzten Techniken der Bilderzeugung kurz dargestellt. Lauterbur und Mansfield erhielten für ihre Beiträge (s. z.B. Lauterbur [Lau73], Mansfield und Grannell[Man73]) hierzu im Jahr 2003 den Nobelpreis für Physiologie und Medizin. Ausführlichere Darstellungen der Theorie der Magnetresonanz-Bildgebung sind beispielsweise bei Haacke [Haa99] und Bernstein [Ber04] zu finden.

2.1 Ortskodierung

Die Kodierung der Ortsinformation wird in der MRT durch Gradientenfelder (s. Kap. 1.11) erreicht, mit denen eine räumlich variable, in allen drei Raumrichtungen lineare Ortsabhängigkeit der Magnetfeldstärke erzeugt werden kann. Das aus einer Probe enthaltene NMR-Signal bei Anlegen eines Gradientenfeldes wird durch Gl. 1.54 beschrieben. Bei Vernachlässigung der T_2 -Relaxation lässt sich das gemessene Signal S als

$$S(t) \propto \int_V M_{xy}(t_0) e^{-i\gamma \int_0^t \vec{x}(t') \vec{G}(t') dt'} d\vec{x} \quad (2.1)$$

schreiben. Unter der Annahme von während der Aufnahme ortsfesten Spins lässt sich in der Exponentialfunktion das Skalarprodukt im Integral nach den Ortskoordinaten separieren:

$$\gamma \int_0^t \vec{x}(t') \vec{G}(t') dt' = \gamma \vec{x} \int_0^t \vec{G}(t') dt' \equiv \vec{x} \cdot \vec{k}(t). \quad (2.2)$$

Dabei wurde der sogenannte Wellenzahlvektor oder die Ortsfrequenz $\vec{k}(t)$ definiert als

$$\vec{k}(t) \equiv \gamma \int_0^t \vec{G}(t') dt'. \quad (2.3)$$

Das detektierte Kernspinresonanzsignal ergibt sich damit als:

$$S(\vec{k}(t), t) \propto \int_V M_{xy}(t_0) e^{-i\vec{k}(t) \cdot \vec{x}} d\vec{x}. \quad (2.4)$$

Das Signal ist demnach proportional zur Fouriertransformierten der räumlichen Verteilung der Transversalmagnetisierung. Durch eine inverse Fouriertransformation lässt sich somit die räumliche Verteilung der Transversalmagnetisierung berechnen,

$$M_{xy} \propto \int S(\vec{k}(t), t) e^{i\vec{k}(t) \cdot \vec{x}} d\vec{k}. \quad (2.5)$$

¹Für die Magnetresonanzbildgebung (engl.: *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*) werden synonym auch die Begriffe **Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)** und **Kernspinresonanztomographie** bzw. -bildgebung verwendet.

2.2 Gradientenmomente

Bewegte Spins erfahren im Gradientenfeld eine von ortsfesten Spins verschiedene Phasenentwicklung. Eine der Gl. 2.2 entsprechende Vereinfachung lässt sich durchführen, wenn der Ort eines Spinpaketes in eine Taylorreihe entwickelt wird, d. h.

$$\vec{x}(t) = \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{n!} \frac{d^n}{dt^n} \vec{x} \cdot t^n = \vec{x}_0 + \vec{v}_0 \cdot t + \frac{1}{2} \vec{a}_0 \cdot t^2 + \dots, \quad (2.6)$$

wobei $\vec{x}_0$, $\vec{v}_0$ und $\vec{a}_0$ den Anfangsort, die Anfangsgeschwindigkeit und die Anfangsbeschleunigung des Spinpaketes bezeichnen. Damit ergibt sich für die Phase des Spinpaketes:

$$\phi(\vec{x}(t), t) = \gamma \int_0^t \vec{x}(t') \vec{G}(t') dt' = \gamma \vec{x}_0 \int_0^t \vec{G}(t') dt' + \gamma \vec{v}_0 \int_0^t \vec{G}(t') \cdot t' dt' + \gamma \vec{a}_0 \int_0^t \vec{G}(t') \cdot t'^2 dt' + \dots \quad (2.7)$$

Die Zeitintegrale der Form

$$\int_0^t \vec{G}(t') \cdot t'^m dt'$$

heißen die Gradientenmomente der Ordnung m des Gradienten $\vec{G}$. Das nullte Gradientenmoment ist die Ortsfrequenz $\vec{k}$ (s. Gl. 2.3) und entspricht der Fläche unter der Gradienten-Zeit-Kurve (siehe Abb. 2.1). Im Allgemeinen sind die höheren Gradientenmomente ungleich Null, sodass Geschwindigkeit und Beschleunigung einen Beitrag zur Phasenentwicklung des Spinpaketes liefern, der unter Umständen zu Bildartefakten führen kann.

2.3 2D- und 3D-Mess-Sequenzen

In heutigen MRT-Verfahren wird die auf Fourier-Techniken basierte Bildgebung angewendet, die von Kumar et al. [Kum75] vorgeschlagen wurde. Um einen dreidimensional orts aufgelösten Datensatz zu erhalten, kommen dabei entweder sogenannte 2D- oder 3D-Bildgebungs-Sequenzen zum Einsatz. Der Begriff Mess-Sequenz steht für die zeitliche Abfolge von HF-Anregungspulsen, Magnetfeldgradienten und Datenauslese, welche erforderlich sind, um einen kompletten Rohdatensatz aufzunehmen.

2.3.1 3D-Mess-Sequenzen

In 3D-Verfahren wird mit jedem HF-Anregungspuls in dem kompletten von der Sendespule abgedeckten Probenvolumen Transversalmagnetisierung erzeugt. Ohne das Anlegen eines frequenzselektiven Gradientenfeldes ist die Larmorfrequenz in der gesamten Probe annähernd gleich, sodass eine resonante HF-Anregung (s. Kap. 1.5) das vollständige Spulenvolumen erreicht. Das bedeutet, dass die Ortskodierung durch die Gradientenmagnetfelder in allen drei Raumrichtungen erfolgen muss und die Fouriertransformation nach Gl. 2.5 dreidimensional durchgeführt werden muss.

2.3.2 2D Mess-Sequenzen und Schichtanregung

In einer 2D-Sequenz wird im Gegensatz zur 3D-Technik eine schichtselektive HF-Anregung vorgenommen. Durch die HF-Anregung eines begrenzten Bereichs des Probenvolumens ist bereits

eine Raumdimension eingeschränkt, da jedes danach detektierte Signal nur aus der angeregten Schicht stammen kann. Innerhalb dieser Schicht ist dann durch die Gradientenfelder nur noch eine 2D-Ortskodierung anstatt einer 3D-Kodierung erforderlich. Zur Bildrekonstruktion nach Gl. 2.5 wird eine 2D-Fouriertransformation benötigt.

Das Verfahren der Schichtselektion geht zurück auf Garroway et al. [Gar74], die mit dem Prinzip der selektiven Anregung und Sättigung ein Verfahren zur dreidimensionalen MR-Bildgebung vorgeschlagen haben. Im Folgenden wird o. B. d. A. davon ausgegangen, dass die anzuregende Schicht in der xy-Ebene liegt, womit für die schichtselektive Anregung ein Gradientenfeld G_z in z-Richtung anzulegen ist, s. Abb. 2.1. Ein anschließender Rephasiergradient umgekehrter Polarität und mit einem Gradientenmoment, das genau der Hälfte des Gradientenmoments des Schichtselektionsgradienten entspricht (grau eingefärbte Fläche), führt dazu, dass die Dephasierung der Magnetisierung in Schichtselektionsrichtung wieder verschwindet.

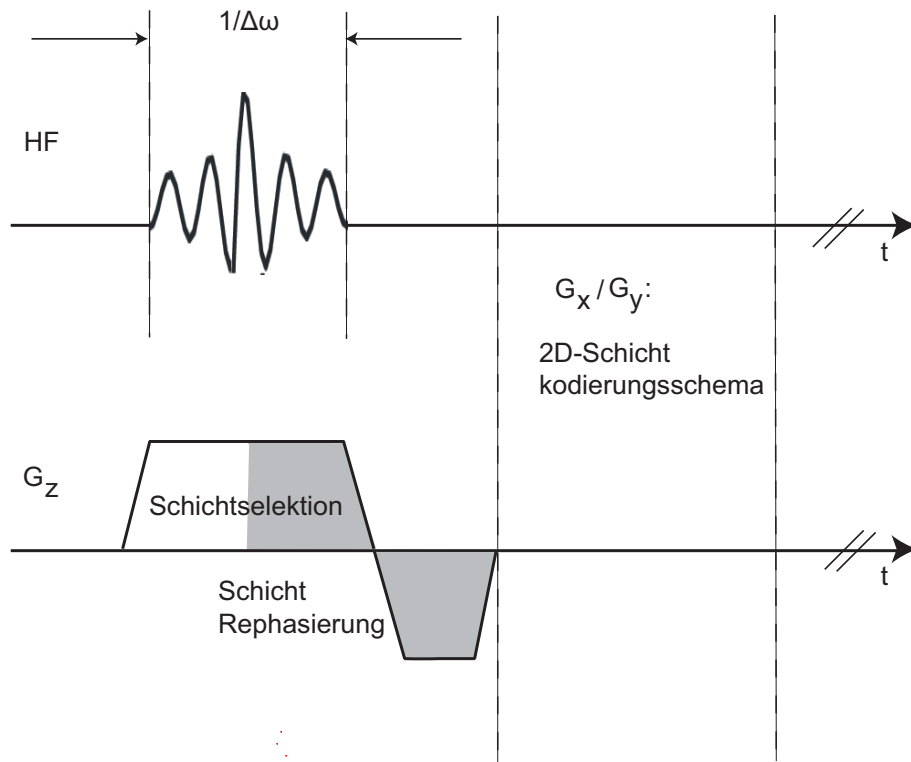


Abbildung 2.1: Sequenzschema zur schichtselektiven Anregung. Durch das Einschalten des sogenannten Schichtselektionsgradienten in z-Richtung wird durch den HF-Anregungspuls nur die Magnetisierung in einer dünnen Schicht des Probenvolumens ausgelenkt. Der folgende Gradient rephasiert die Transversalmagnetisierung in der Schicht. Danach kann eine 2D-Ortskodierung des Messsignals durch die x- und y-Gradienten erfolgen.

Für die ortsabhängige Resonanzfrequenz der Spins gilt dann:

$$\omega(z) = \gamma B_z(z) = \gamma(B_0 + zG_z). \quad (2.8)$$

Der HF-Anregungspuls wird nun derart moduliert, dass sein Frequenzspektrum eine begrenzte

Bandbreite $\Delta\omega$ besitzt, sodass nur solche Spins angeregt werden, deren durch den Gradienten bedingte Resonanzfrequenz in diesem Bereich liegt, s. Abb. 2.2.

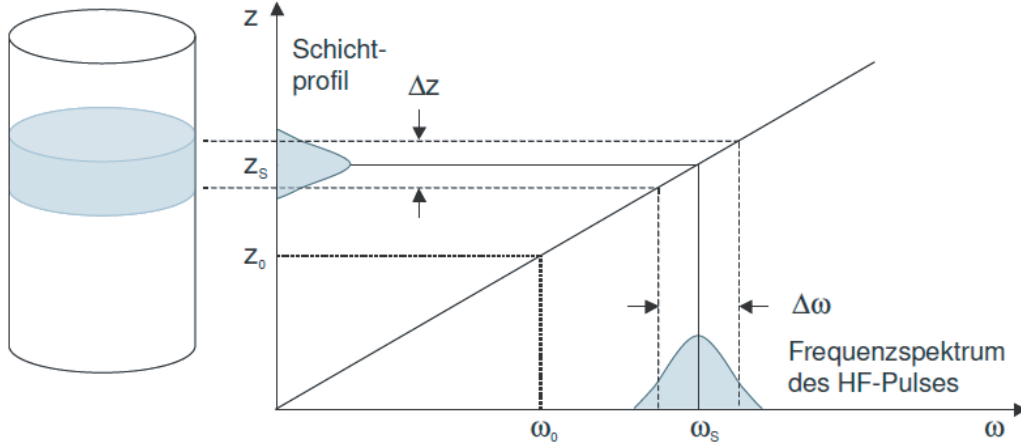


Abbildung 2.2: Prinzip der schichtselektiven Anregung. Die Frequenzbandbreite $\Delta\omega$ des HF-Pulses bestimmt die Schichtdicke Δz . Durch die Zentralfrequenz ω_s wird die Schichtposition festgelegt.

Die Dicke und das Profil der angeregten Schicht sind durch das Frequenzspektrum des HF-Pulses gegeben. Aus den Bloch-Gleichungen lässt sich herleiten (z. B. [Haa99]), dass bei kleinen Flipwinkeln das Schichtprofil der Fouriertransformierten der einhüllenden Amplitude des HF-Pulses entspricht. Die Schichtdicke ist dann $\Delta z = \frac{\Delta\omega}{\gamma G_z}$. Um ein rechteckförmiges Magnetisierungs-Schichtprofil zu erhalten, wäre entsprechend ein HF-Puls in Form einer Sinc-Funktion, die als $\text{sinc}(x) = \frac{\sin(x)}{x}$ definiert ist, erforderlich:

$$B_1(t) = B_1 \text{sinc}\left(\frac{\pi t}{\tau_s}\right) \quad (2.9)$$

$$\Delta\nu = \frac{1}{\tau_s}, \quad (2.10)$$

worin τ_s den Zeitpunkt des ersten Nulldurchgangs angibt.

In der Praxis ist ein unendlich langer Sinc-Puls nicht realisierbar, weshalb auch bei kleinen Flipwinkeln oft Abweichungen vom idealen Rechteckprofil festzustellen sind. In der schnellen Bildgebung nähern sich die zeitlich begrenzten Sinc-Profile oft sehr stark einer Gauß-Form an. In diesem Fall wird ein ebenfalls gaußförmiges Schichtprofil mit

$$\Delta\omega = \frac{2\pi}{\tau_g}, \quad (2.11)$$

angeregt, wobei τ_g der Halbwertsbreite (FWHM²) des Anregungspulses entspricht. Auf den Gradienten zur Schichtselektion folgt ein Gradient in der gleichen Richtung mit entgegengesetztem Vorzeichen, der die aufgetretene Dephasierung der Transversalmagnetisierung wieder rückgängig macht. Es schließen sich die x-, y- Gradienten zur 2D-Ortskodierung innerhalb der angeregten

²engl.: *Full Width Half Maximum*

Schicht an (siehe Abb. 2.3).

2.4 k -Raum-Eigenschaften

Mit der Einführung des komplexen Wellenzahlvektors $\vec{k}$ in Gl. 2.3,

$$\vec{k}(t) \equiv \gamma \int_0^t \vec{G}(t') dt', \quad (2.12)$$

kann der Prozess der Datenakquisition in einem MR-Experiment als Abtastung derjenigen Ortsfrequenzen des Wellenzahlvektor- bzw. k -Raumes beschrieben werden, die für die Fouriertransformation in den Bildraum notwendig sind. Die gewünschten Bildparameter wie z.B. Auflösung und Gesichtsfeld bestimmen dabei, welche Datenpunkte abgetastet werden müssen. Die Trajektorie durch den k -Raum wird nach Gl. 2.3 durch die zeitliche Modulation der Gradienten bestimmt. Die bildliche Darstellung von Bildgebungssequenzen als k -Raum-Trajektorie wurde von Twieg [Twi83] entwickelt. Die Darstellung der Signaldaten $S(\vec{k})$ im k -Raum wird, analog zur Rolle der Fouriertransformation bei Beugungs- und Interferenzphänomenen in der Optik, auch als Hologramm bezeichnet, die orts aufgelöste Bildraumdarstellung auch als Tomogramm. Abb. 2.3 zeigt beispielhaft das Sequenzschema der häufig verwendeten 2D FLASH-Sequenz [Haa86]. Soll eine Zeile in Auslese-Richtung k_x mit N Datenpunkten in Abständen Δk_x aufgenommen werden, so wird während der Akquisition ein konstanter Gradient mit Amplitude G_x geschaltet und in zeitlichen Abständen Δt das Messsignal abgetastet. Durch die Schaltung des konstanten Gradienten wird der k -Raum mit konstanter Geschwindigkeit durchlaufen. Das Zeitintervall Δt bzw. die Abtastefrequenz $f_{acq} = \frac{1}{\Delta t}$ bestimmt dann die Abtasteabstände im k -Raum:

$$\Delta k_x = \gamma G_x \Delta t. \quad (2.13)$$

Um die Zeile auslesen zu können, müssen zunächst ein Auslese-Dephasiergradient $G_{Deph,y}$ geschaltet werden, sodass im k -Raum der Startpunkt der Zeile $(-k_{x,0}, k_{y,0})$ angesteuert werden kann:

$$\Delta k_{i,0} = \gamma \int_0^{t_D} G_{Deph,y}(t') dt' \quad (2.14)$$

Die Dauer t_D und Stärke der beiden Gradienten muss nicht zwangsläufig gleich sein. Um Zeit zu sparen werden diese in der Praxis meist so kurz wie möglich gewählt, indem die technisch maximal mögliche Gradientenamplitude genutzt wird.

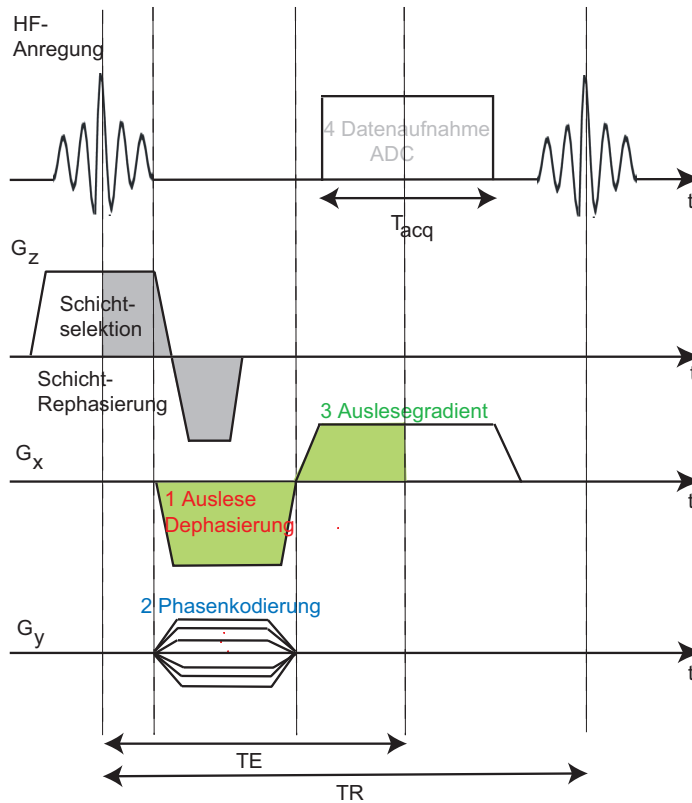


Abbildung 2.3: Sequenzschema einer 2D FLASH-Bildgebungssequenz mit kartesischer Datenauslese. Die schichtselektive HF-Anregung erfordert einen Rephasiergradienten nach dem Ende des HF-Pulses. Zeitlich parallel dazu erfolgt die Dephasierung in Ausleserichtung und die Kodierung der Phase mit dem Gradienten der dazu orthogonalen Raumrichtung. Zur Rohdatenakquisition wird das Spulensignal während der anschließenden Schaltung des Auslesegradienten mit einem Analog-Digital-Wandler (ADC) abgetastet. Zwischen zwei aufeinanderfolgenden HF-Anregungen in einer Schicht liegt die Repetitionszeit TR .

Die zugehörige k -Raum-Trajektorie dieser Sequenz ist in Abb. 2.4 dargestellt. Durch die Dephasierung in $-k_x$ -Richtung (rot) und k_y -Richtung wird im k -Raum der Zeilenanfang $(-k_{x,0}, k_{y,0})$ erreicht. Bei der Auslese der Zeile (grün) wird in konstanten Abständen von Δk_x das Signal abgetastet.

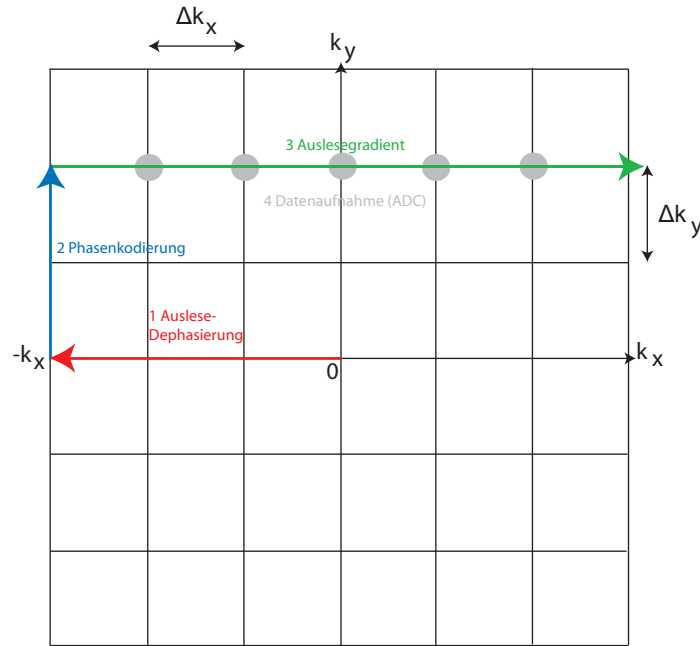


Abbildung 2.4: Von der FLASH-Sequenz in Abb. 2.3 realisierte k -Raum-Trajektorie, dargestellt für eine HF-Anregung. Die 2D-Ortskodierung in der Schicht erfolgt durch eine geeignete Schaltung des Auslesedephasier- und des Phasenkodiergradienten. Mit einem ADC nach jedem HF-Anregungspuls wird eine Zeile im k -Raum aufgenommen.

Die Sequenz besitzt eine kartesische Datenauslese, bei der alle Abtastpunkte Gitterpunkte eines quadratischen bzw. rechteckigen Gitters sind. Meist wird der Ursprung des k -Raums so gelegt, dass er mit einem Datenpunkt zusammenfällt. Da die Anzahl der Punkte in beiden Richtungen gewöhnlich gerade ist, wird der Raum in beide Richtungen um Δk_x bzw. Δk_y asymmetrisch abgetastet.

2.4.1 Einfluss der Ortsfrequenzen

Die Phasenterme in Gl. 2.5 werden zu hohen Ortsfrequenzen hin sehr groß, was eine starke Dephasierung und damit eine geringe Signalamplitude bedeutet. Die Signalintensität S ist also im k -Raum-Zentrum maximal, wo eine große Zahl kohärenter Spins zum Messignal beiträgt. Die niedrigen Ortsfrequenzen bestimmen wesentlich den Bildkontrast. Das Signal im Zentrum, $S(\vec{k} = 0)$, entspricht gerade dem Mittelwert der Intensität des Objektes. Die hohen Ortsfrequenzen beinhalten entsprechend die Detailinformation. Dieser Zusammenhang, der auf der Reziprozität der Fouriertransformation beruht, ist in Abb. 2.5 bildlich veranschaulicht.

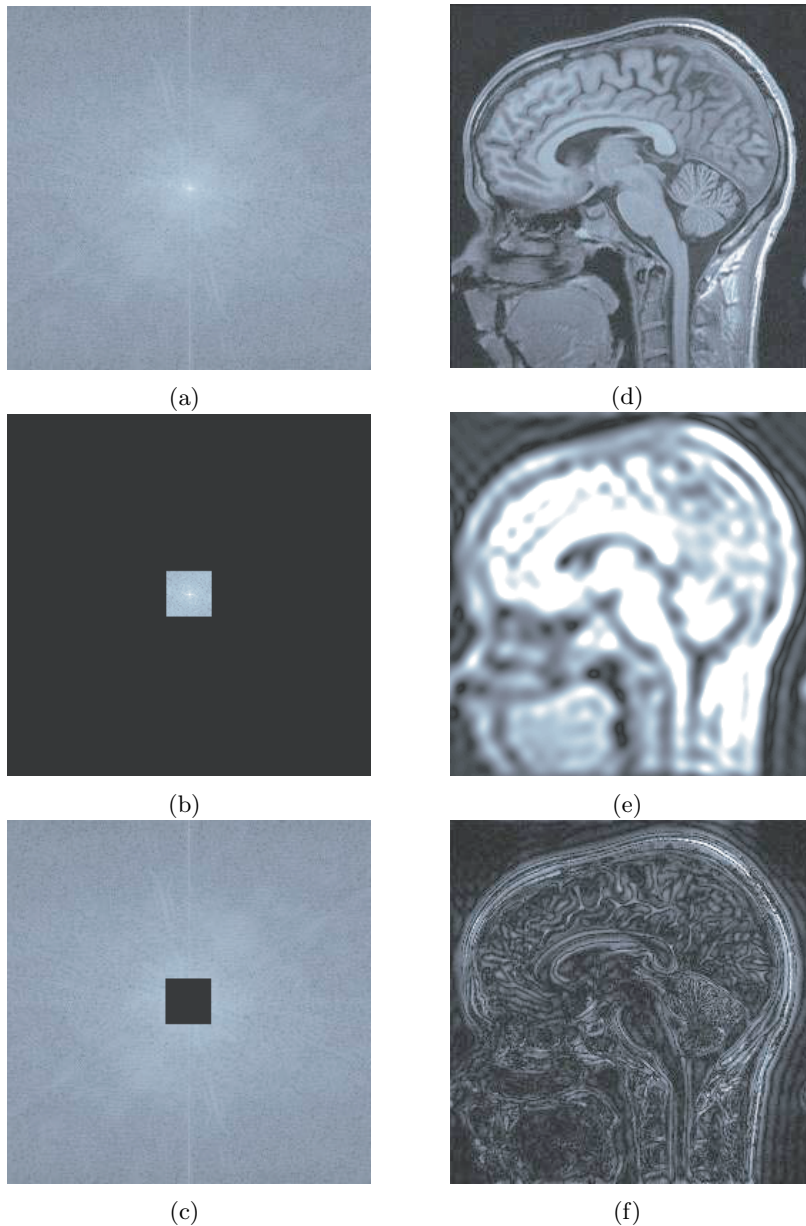


Abbildung 2.5: Schnitt durch den Kopf eines Probanden. Links ist jeweils das Signal im Ortsfrequenzraum (logarithmisch skalierte Darstellung) und rechts das zugehörige fouriertransformierte Bild im Ortsraum (lineare Skalierung) dargestellt. Grobstruktur und Kontrast der Bilder werden durch die niedrigen Ortsfrequenzen im k -Raum-Zentrum bestimmt (b) während die Außenbereiche (c) mit großen $||\vec{k}||$ die Detailinformation ergeben. Es sind jeweils die Betragsbilder der komplexen Daten gezeigt [Loh06].

2.4.2 Diskrete k -Raum-Abtastung

In der Realität kann die Datenaufnahme nur mit begrenzter Taktrate erfolgen. Daher erfolgt die Abtastung des Messsignals entlang der k -Raum-Trajektorie in diskreten und aufgrund technischer Beschränkungen fast immer konstanten Zeitabständen Δt . Die diskrete Abtastung kann als Multiplikation des kontinuierlichen Signals mit einer diskreten Abtast- oder Samplingfunktion $u(k)$ beschrieben werden. Nach dem Faltungstheorem der Fouriertransformation ist dann

das rekonstruierte Bild $M_{\text{sample}}(x)$ die Faltung der inversen Fouriertransformierten der Abtastfunktion, $\mathfrak{F}^{-1}[u(k)] = U(x)$, mit dem ursprünglichen Objekt $M(x)$:

$$M_{\text{sample}}(x) = M(x) * U(x) \quad (2.15)$$

Im Folgenden wird das Problem eindimensional betrachtet, es lässt sich jedoch ohne Weiteres auf mehrere Dimensionen erweitern. Bei einer konstanten Gradientenamplitude G während der Datenaufnahme ist die Schrittweite Δk zwischen zwei abgetasteten Datenpunkten im Ortsfrequenzraum gegeben durch

$$\Delta k = \gamma G \Delta t \quad (2.16)$$

Die Abtastfunktion kann dann durch eine Summe von Diracschen δ -Distributionen im Abstand $n\Delta k$ beschrieben werden, sodass das Messsignal S_{sample} und die rekonstruierte Magnetisierungsverteilung M_{sample} in diesem Fall durch

$$S_{\text{sample}}(k) = S(k) \sum_{n=-\infty}^{\infty} \delta(k - nk) \quad (2.17)$$

$$M_{\text{sample}}(x) = M(x) * \sum_{n=-\infty}^{\infty} \delta\left(x - \frac{2\pi n}{\Delta k}\right) \quad (2.18)$$

beschrieben werden können. Aus Gl. 2.16 ist ersichtlich, dass die Rekonstruktion eine unendliche periodische Abfolge von Bildern des ursprünglichen Objekts ergibt, die jeweils um die Positionen x_i zentriert sind, wobei

$$x_i = \frac{2\pi i}{\Delta k} \quad i \in \mathbb{N}. \quad (2.19)$$

Um eine Überlappung³ mit Bildern höherer Ordnung zu vermeiden, muss die Objektausdehnung x folgende Bedingung erfüllen:

$$x_{\min} = -\frac{\pi}{\Delta k} \leq x < x_{\max} = \frac{\pi}{\Delta k}. \quad (2.20)$$

Diese Bedingung entspricht dem Nyquist-Kriterium, das besagt, dass eine auf die Frequenz $\nu_{\max}$ bandbreitenbegrenzte Funktion exakt rekonstruierbar ist, wenn sie in einem konstanten Intervall Δt abgetastet wird, welches den Kehrwert der doppelten Bandbreite nicht überschreitet [Lia00], d. h.

$$\Delta t \leq 2\nu_{\max}^{-1}. \quad (2.21)$$

Oftmals wird $\frac{1}{\Delta t}$ als Bandbreite angegeben. Das Nyquist-Kriterium lässt sich aus Gl. 2.18 wie folgt abkürzen:

$$|x| \leq \frac{\pi}{\Delta t}. \quad (2.22)$$

³engl.: *Aliasing*

2.4.3 Gesichtsfeld

Das Gesichtsfeld FOV^4 ist das Ortsraumintervall, nach welchem die periodische Wiederholung des Bildes auftritt. Direkt aus Gl. 2.18 ergibt sich hierfür die Bedingung

$$FOV \equiv |x_{\max} - x_{\min}| \leq \frac{2\pi}{\Delta k}, \quad (2.23)$$

d. h. je größer das abzudeckende FOV ist, desto kleiner muss das Abtastintervall Δk gewählt werden.

2.4.4 Auflösung

In der Praxis lässt sich zusätzlich zur diskreten k -Raum-Abtastung zudem nur mit endlichen Ortsfrequenzen k arbeiten. Die Beschränkung des Trägers der aufgenommenen Rohdaten $S_{\text{sample}}(k)$ lässt sich mathematisch ausdrücken als Multiplikation der theoretisch im k -Raum unbegrenzten Rohdaten $S(k)$ mit einer Rechteckfunktion von der Breite des abgetasteten Ortsfrequenzintervalls. Anstelle der Rechteckfunktion lässt sich eine allgemeine Fensterfunktion $h_{\omega}(k)$ multiplizieren:

$$S_{\text{sample}}(k) = S(k) \cdot h_{\omega}(k) \quad (2.24)$$

Die rekonstruierte Magnetisierungsverteilung $M_{\text{sample}}(x)$ ergibt sich dann aus der zu $S(k)$ gehörigen Magnetisierungsverteilung $M(x) = \mathfrak{F}^{-1}[S(k)]$ durch die mathematische Faltung mit der inversen Fouriertransformierten der Fensterfunktion $H_{\omega}(x) = \mathfrak{F}^{-1}[h_{\omega}(k)]$:

$$M_{\text{sample}} = M(x) * H_{\omega}(x). \quad (2.25)$$

Die inverse Fouriertransformierte der Fensterfunktion $H_{\omega}(x)$ ist die Punktantwortfunktion (PSF⁵). Im Falle einer Rechteckfunktion als einfachstes Fenster ist die PSF eine Sinc-Funktion. Die ausgeprägten Seitenbänder der Sinc-Funktion können im Bild als *Gibbs-Ringing*⁶-Artefakt an scharfen Kanten sichtbar werden. In Abb. 2.5 ist dieser Artefakt im mittleren und unteren rechten Bild, für welche der k -Raum abgeschnitten ist, an der äußeren Begrenzung des Kopfes deutlich erkennbar. Durch Multiplikation der gemessenen Rohdaten mit einer geeigneten Fensterfunktion bzw. Faltung mit der Fouriertransformierten im Bildraum lassen sich die Seitenbänder der PSF auf Kosten eines etwas breiteren Hauptmaximums deutlich reduzieren [THa78].

Im Falle der diskreten k -Raum-Abtastung mit endlichen Ortsfrequenzen (N Abtastpunkte) ist das zum kontinuierlichen Fall nach Gl. 2.5 äquivalente Fourierpaar bei konstantem Abtastintervall Δk durch folgende Reihen gegeben, siehe z. B. [Lia00]:

$$S_{\text{sample}}(k) \propto \sum_{n=-\frac{N}{2}}^{\frac{N}{2}-1} S_{\text{sample}}(k) e^{-\frac{2}{N}i\pi n \Delta k x} \quad (2.26)$$

⁴engl.: *Field of View*

⁵engl.: *Point Spread Function*

⁶Benannt nach J. W. Gibbs, 1839-1903.

$$M_{\text{sample}}(x) \propto \frac{1}{2\pi} \sum_{n=-\frac{N}{2}}^{\frac{N}{2}-1} M_{\text{sample}}(x) e^{\frac{2}{N} i\pi n \Delta k x} \quad (2.27)$$

Die räumliche Auflösung eines Pixels Δx lässt sich mit Gl. 2.21 als

$$\Delta x \equiv \frac{FOV}{N} = \frac{2\pi}{N \Delta k} = \frac{\pi}{|k_{\text{max}}|} \quad (2.28)$$

angeben, wobei $k_{\text{max}} = \frac{N}{2} \Delta k$.

Für die Berechnung der diskreten Fouriertransformation mit konstantem Abstand der Abtastpunkte können die numerisch sehr effizienten Algorithmen der schnellen Fouriertransformation⁷, die auf Cooley und Tukey [Coo65] beruhen, zur Bildrekonstruktion eingesetzt werden. Damit ist eine 2D Rekonstruktion einer üblichen Matrixgröße, z.B. 256×256 , auf heutigen Standardrechnern im Bereich von Millisekunden möglich.

2.5 *k*-Raum-Auslesestrategien

Eine Kategorisierung von MR-Bildgebungssequenzen ist anhand verschiedener Kriterien möglich. Neben der oben dargestellten Unterscheidung in 2D und 3D Anregungen⁸ sind in der Praxis Einteilungen nach der Strategie der *k*-Raum-Auslese oder dem erzielten Kontrastverhalten einer Sequenz anzutreffen.

2.5.1 Zeilenweise Anregung und Auslese

Die beiden Standardsequenzen mit zeilenweiser Auslese sind die Gradientenecho-(FLASH-)Sequenz (s. Abb. 2.3 und 2.4) und die *Spin-Echo*-Sequenz. Nach jeder HF-Anregung wird eine *k*-Raum-Zeile ausgelesen. Nach der Repetitionszeit TR folgt der nächste Anregungspuls. Die Anzahl der benötigten Anregungspulse in einer 2D-Schicht entspricht der gewünschten Auflösung. In der FLASH-Sequenz wird mit kleinen Flipwinkeln gearbeitet, damit auch bei kurzen TR immer ausreichend Longitudinalmagnetisierung vorhanden ist. Diese erreicht i. d. R. nach wenigen Anregungspulsen einen Gleichgewichtszustand. Der Flipwinkel, bei welchem im Gleichgewichtszustand das höchste Signal erreichbar ist, ist der sogenannte Ernst-Winkel [Ern66], s. Gl. 2.35.

2.5.2 „Single Shot“- und segmentierte Verfahren

Bei *Single-Shot*-Verfahren wird nach nur einem HF-Anregungspuls der gesamte *k*-Raum ausgelesen. Durch entsprechende Gradientenschaltungen muss dann die *k*-Raum-Trajektorie $\vec{k}(t)$ während der Datenakquisition den für die Bildrekonstruktion erforderlichen Bereich abdecken. Seit einigen Jahren sind die technischen Möglichkeiten, insbesondere sehr schnell und präzise schaltbare Gradienten, so weit fortgeschritten, dass derartige Sequenzen in der klinischen Routine eingesetzt werden. Ein Beispiel ist das Echo Planar Imaging (EPI), das bereits von Mansfield [Man77] vorgeschlagen wurde. Hierbei handelt es sich um eine Gradientenecho-Sequenz, bei der

⁷engl.: *FFT Fast Fourier Transformation*, mit der Voraussetzung: $N = 2^N$

⁸Im Prinzip wird dieses Verfahren aber wegen der langen Messzeiten in der Praxis nicht angewendet, ist auch eine 1D bzw. Einzelvolumen-Anregung nach dem Prinzip von Garroway [Gar74] möglich.

die k -Raum-Zeilen in abwechselnder Richtung durchlaufen werden, sodass zwischen der Datenaufnahme jeweils nur kurze Gradienten nötig sind, um in dazu orthogonaler Richtung eine Zeile „weiterzuspringen“.

Bei *Turbo-Spin-Echo*-Sequenz (z.B. RARE [Hen86]) wird die k -Raum-Auslese wie bei EPI beschleunigt, indem mehrere bzw. alle k -Raum-Zeilen nach einer HF-Anregung ausgelesen werden.

Mit *Single-Shot*-Verfahren sind prinzipiell kürzere Messzeiten (in der Praxis weniger als 1 s pro 2D Schicht) als bei der zeilenweisen Anregung erreichbar. Die Datenaufnahmezeit nach einer einzelnen Anregung ist jedoch größer. Da das Signal mit den Zeitkonstanten T_2 bzw. T_2^* zerfällt, werden *Single-Shot*-Verfahren fast nur für die 2D Auslese verwendet und nicht für die noch zeitintensivere 3D Auslese. Ob der Einsatz einer *Single-Shot*-Sequenz sinnvoll ist, hängt letztlich von der Art der Probe ab. Als Kompromiss werden vielfach gemischte, sogenannte segmentierte Sequenzen benutzt, die einzelne Segmente des k -Raumes nach einer Anregung aufnehmen.

2.5.3 „Partial Fourier“- und „View Sharing“-Verfahren

Die Matrix der Fouriertransformierten eines reellen Objekts ist selbstadjungiert, d. h.

$$S(-\vec{k}(t)) = S^*(\vec{k}(t)) \quad (2.29)$$

sodass es theoretisch ausreicht, die Hälfte des k -Raumes abzutasten. Die andere Hälfte kann dann mittels Gl. 2.29 berechnet werden. In der Praxis wird wegen der dort hohen Signalintensitäten der zentrale k -Raum immer vollständig abgetastet, da damit u. a. eine wesentliche Verbesserung des Signal-Rauschverhältnisses erreicht wird. Häufig werden Auslesestrategien verwendet, die z.B. 5/8 oder 3/4 des k -Raumes abtasten. Dieses Vorgehen wird als *Partial-Fourier*-Auslese bezeichnet. Die *Single-Shot Turbo-SpinEcho*-Sequenz mit *Partial-Fourier*-Akquisition ist als HASTE-Sequenz [Sem96] für sehr kurze Akquisitionszeiten trotz der für die Spinechos benötigten π -Refokussierungspulse bekannt.

Eine weitere Möglichkeit zur Messzeitverkürzung in dynamischen Sequenzen, die eine Zeitserie von Bildern eines Objektes darstellen sollen, ist das *View Sharing*, bei dem Teile des k -Raumes aus Aufnahmen zu verschiedenen Zeiten untereinander ergänzt werden [Rie88]. Damit kann eine hohe Zeitauflösung im Kontrastverhalten erreicht werden. Die räumliche Auflösung wird durch ein Auffüllen des k -Raumes aus den kumulierten Daten der gesamten Zeitserie oder aus höher aufgelösten Referenzaufnahmen gewonnen, die in größeren Zeitintervallen aufgenommen werden können und die Zeitauflösung nur geringfügig einschränken.

Aufgrund der geringeren aufgenommenen Datenmenge liefern alle Verfahren mit reduzierter k -Raum-Abtastung ein niedrigeres Signal-Rauschverhältnis.

2.6 Kontrast in der MRT

Das zeitliche Verhalten von Transversal- und Longitudinalmagnetisierung nach einem Anregungspuls verläuft, wie in Kap. 1.9 erläutert, exponentiell mit den Relaxationszeitkonstanten T_1 und T_2 (bzw. T_2^*).

Aufgrund des exponentiellen Verhaltens ergeben sich im zeitlichen Verlauf variierende Signalunterschiede für Substanzen mit unterschiedlichen Relaxationszeiten innerhalb der Probe. In Abhängigkeit der Wahl der Sequenzparameter Echozeit TE und Repetitionszeit TR lassen sich damit unterschiedliche Wichtungen im Bildkontrast erreichen, wie in Abb. 2.6 beispielhaft dargestellt ist.

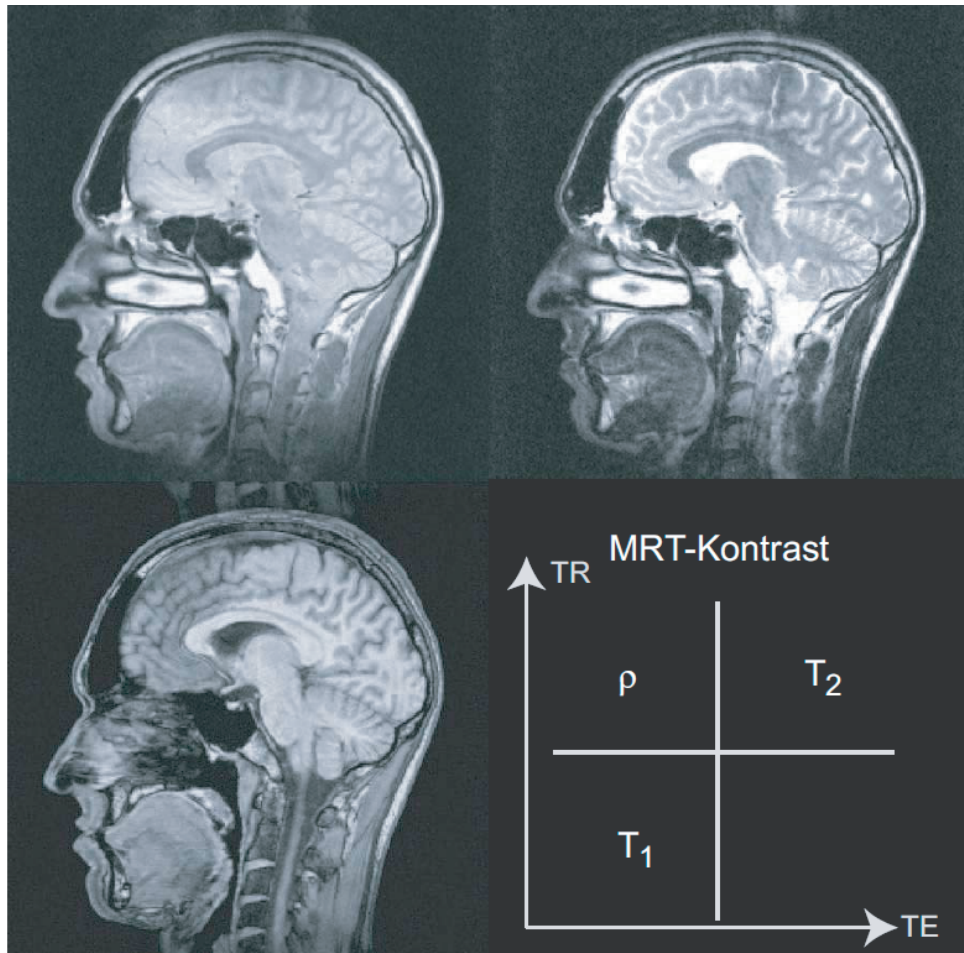


Abbildung 2.6: Bildkontrast mit T_1 - (unten links), T_2 - (oben rechts) und Spindichte (ρ)-Wichtung (oben links). Abhängig von der Wahl der Messtechnik und der Messparameter (Repetitionszeit TR und Echozeit TE) kann der Bildkontrast in der MRT variiert werden. Dargestellt ist ein sagittaler Schnitt des Kopfes eines gesunden Probanden (aus [Jer01]).

Eine T_1 -Wichtung wird bei verhältnismäßig kurzen TE und TR erreicht. Wegen der kurzen Echozeit sind die durch den T_2 -Zerfall bedingten Signalunterschiede in der Probe noch gering. Die Unterschiede in der Relaxation der Longitudinalmagnetisierung, die von T_1 abhängen, tragen hingegen durch die kurze Repetitionszeit zu wesentlichen Magnetisierungssignalunterschieden nach der folgenden HF-Anregung bei. In der T_2 -Wichtung bei langen TE - und TR -Zeiten sind die Beiträge zu Messsignalunterschieden gerade umgekehrt. Entsprechend kommen in der Spindichte- (ρ)-Wichtung mit kurzer TE und langer TR weder T_1 - noch T_2 -Unterschiede zum Tragen, und das Messsignal hängt von der räumlichen Dichte der resonanten Kerne in der Probe ab.

Der Bildkontrast in der MRT lässt sich zusätzlich durch sogenannte Präparationstechniken we-

sentlich beeinflussen. Es existieren zahlreiche Verfahren, die darauf beruhen, vor der Datenauslese ergänzende HF-Pulse zu schalten. Ein einfaches Beispiel ist das Schalten eines π -Pulses, der eine Magnetisierungsinversion bewirkt. Das Messsignal hängt dann aufgrund der T_1 -Relaxation von der Wartezeit zwischen Inversionspuls und eigentlichem Anregungspuls ab. Durch die zusätzliche Schaltung geeigneter Gradientenfelder ist zudem eine orts-, geschwindigkeits- oder umgebungsabhängige Präparation der Spins möglich. Die unterschiedlichen Präparationstechniken sind prinzipiell mit allen Auslesestrategien kombinierbar.

FLASH-Sequenz

Die erste Gradientenechosequenz, die zur schnellen MR-Bildgebung eingesetzt wurde, ist die 1986 von Haase [Haa86] entwickelte FLASH-Sequenz. Bis zu dieser Zeit wurden nur Spinecho-Sequenzen für die Bildgebung verwendet. Sie haben jedoch den Nachteil, dass aufgrund des relativ großen Flipwinkels von 90° zur Erzeugung der Transversalmagnetisierung solange zwischen zwei Datenaufnahmen gewartet werden muß, bis sich wieder eine nennenswerte Longitudinalmagnetisierung eingestellt hat. Dies bedeutet, daß die Repetitionszeit TR von der Größenordnung der abgebildeten T_1 -Zeiten sein muß. Bei der FLASH-Sequenz wird zur Schichtpräparation ein Anregungsflipwinkel mit einem kleinen Flipwinkel ($\alpha < 90^\circ$) verwendet. Durch den kleinen Flipwinkel steht nach der Datenakquisition genügend Longitudinalmagnetisierung M_z zur Verfügung, sodass der nächste Auslesezug direkt folgen kann. Die Repetitionszeit TR kann bei dieser Technik so kurz gehalten werden, dass die Akquisition eines kompletten Bildes mit einer Bildauflösung von 256×256 im Sekundenbereich liegt. Die sehr kurzen Repetitionszeiten haben zur Folge, dass die Magnetisierung nicht mehr in ihren Ausgangszustand M_0 zurückkehrt. Nach einigen Wiederholungen von HF-Anregungen und Relaxation stellt sich ein dynamischer Gleichgewichtszustand (*Steady State*) mit quasistationärer Magnetisierung M_{GG} ein. Unter der Annahme, dass die Transversalmagnetisierung zwischen zwei Anregungen vollständig zerfällt, lässt sich die Longitudinalmagnetisierung im dynamischen Gleichgewicht berechnen. Dieses ist dann erreicht, wenn die Magnetisierung vor dem i -ten Puls $M_{z,i}^-$ gleich der Magnetisierung vor dem $(i + 1)$ -ten Puls $M_{z,i+1}^-$ ist. Unter Verwendung von Gl. 1.35 folgt:

$$\begin{aligned} M_{z,i}^- = M_{z,i+1}^-(t) &= M_0 + (M_{z,i}^+ - M_0) \cdot e^{-\frac{TR}{T_1}} \\ &= M_0 + (M_{z,i}^- \cos \alpha - M_0) \cdot e^{-\frac{TR}{T_1}}. \end{aligned} \quad (2.30)$$

Die Transversalmagnetisierung wird in Gl. 2.30 nicht betrachtet. Hier wird vorausgesetzt, dass sie zwischen zwei HF-Pulsen vollständig zerfällt. Durch wiederholtes Einsetzen von Gl. 2.30 in sich selbst läßt sich die Iteration zurückverfolgen und die Gl. 2.30 ergibt sich zu:

$$\begin{aligned} M_i^- &= a \cdot M_0 + b \cdot M_{i-1}^- \\ &= a \cdot M_0 + ab \cdot M_0 + b^2 \cdot M_{i-2}^- \\ &\dots \\ &= a \left(\sum_{k=0}^{i-1} b^k \right) \cdot M_0 + b^i \cdot M_0 \\ &= \left(a \cdot \frac{1 - b^i}{1 - b} + b^i \right) \cdot M_0, \end{aligned} \quad (2.31)$$

wobei

$$\begin{aligned} a &= 1 - e^{-\frac{TR}{T_1}} \\ b &= \cos \alpha \cdot e^{-\frac{TR}{T_1}}. \end{aligned} \quad (2.32)$$

Als Anfangszustand wurde eine vollständig in z-Richtung ausgerichtete Längsmagnetisierung angenommen, was der Situation zu Beginn eines MR-Experimentes entspricht. Da grundsätzlich $|b| < 1$ gilt, werden die Terme mit b^i mit zunehmendem i beliebig klein. Für die Longitudinalmagnetisierung im Gleichgewichtszustand ($i \rightarrow \infty$) ergibt sich somit:

$$M_{z,GG}^- = M_0 \frac{1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}}{1 - \cos \alpha \cdot e^{-\frac{TR}{T_1}}}. \quad (2.33)$$

In Abb. 1.4 ist der zeitliche Verlauf der Longitudinalmagnetisierung unter dem wechselnden Einfluss von HF-Pulsen und T_1 -Relaxation gegen die Anzahl der TR -Intervalle aufgetragen. Bei den angegebenen Simulationsparametern stellt sich der dynamische Gleichgewichtszustand nach etwa 10 Repetitionen ein.

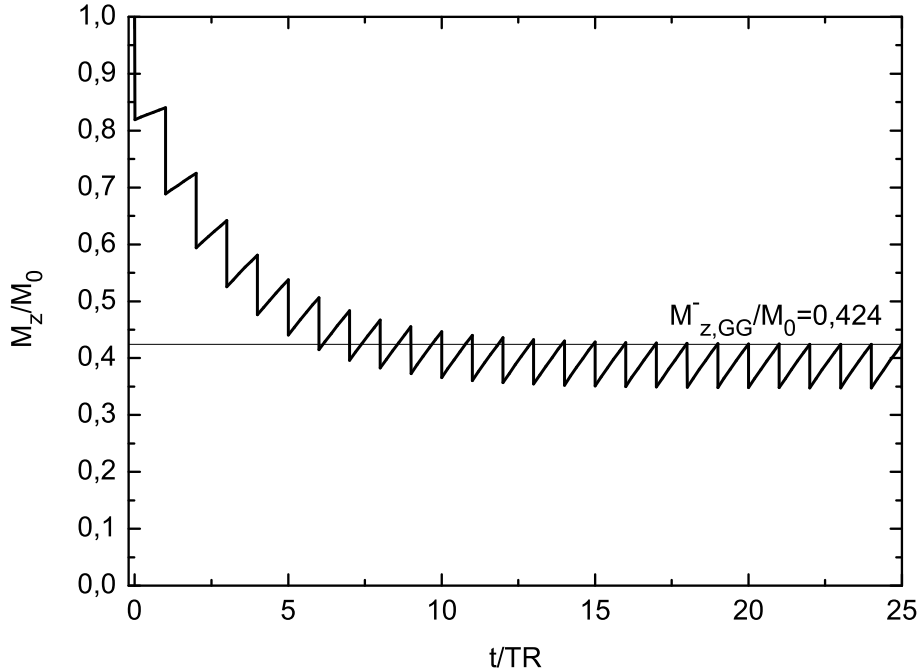


Abbildung 2.7: Longitudinalmagnetisierung als Funktion der Zeit in Einheiten von TR . Die ursprünglich in z-Richtung ausgerichtete Longitudinalmagnetisierung wird durch eine Folge von HF-Pulsen in einen Gleichgewichtszustand getrieben. Für die angegebenen Parameter ist dieser steady state bereits nach ungefähr 10 Repetitionen erreicht. Als T_1 , TR und Flipwinkel α wurden 800 ms, 100 ms und 35° gewählt.

Das auslesbare Signal hängt von der zum Echozeitpunkt vorhandenen Transversalmagnetisierung ab. Durch den HF-Anregungspuls wird der Anteil $\sin \alpha$ der Longitudinalmagnetisierung

in die Transversalebene gedreht und unterliegt während der Echozeit TE dem T_2^* -Zerfall. Für die FLASH-Signalgleichung gilt somit:

$$\begin{aligned} S_{GG} &= M_{z,GG}^- \sin \alpha \cdot e^{-\frac{TE}{T_2^*}} \\ &= M_0 \sin \alpha \cdot e^{-\frac{TE}{T_2^*}} \cdot \frac{1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}}{1 - \cos \alpha \cdot e^{-\frac{TR}{T_1}}} \end{aligned} \quad (2.34)$$

Für jedes Verhältnis $\frac{TR}{T_1}$ existiert ein Flipwinkel, bei dem das Signal maximiert wird. Für diesen sogenannten Ernstwinkel gilt nach Gl. 2.34:

$$\alpha_E = \arccos e^{-\frac{TR}{T_1}} \quad (2.35)$$

In Abb. 2.8 ist die Signalstärke im Gleichgewicht als Funktion des verwendeten Flipwinkels für verschiedene $\frac{TR}{T_1}$ aufgetragen.

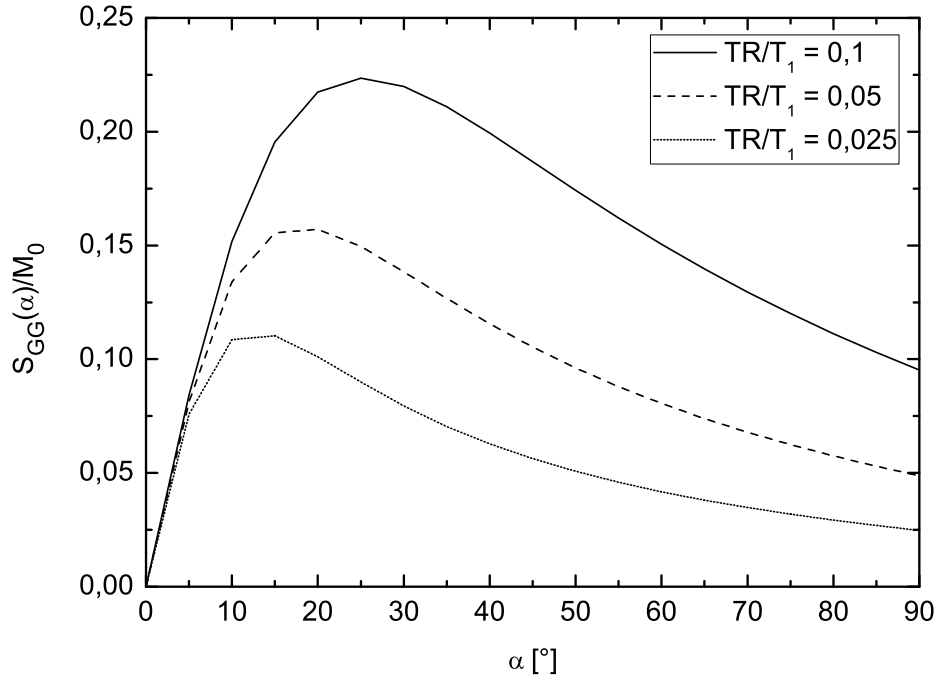


Abbildung 2.8: FLASH-Signalgleichung für verschiedene $TR = T_1$ als Funktion des Flipwinkels α . Für kleine Flipwinkel ($\alpha < 5^\circ$) ist die Signalstärke unabhängig von $TR = T_1$ und der Kontrast der Aufnahme wird durch die Spindichte ρ bestimmt. Um einen stark T_1 -gewichteten Kontrast zu erzielen, verwendet man große Flipwinkel ($\alpha \approx 60^\circ$).

Je nach Wahl der Parameter lassen sich mit der FLASH-Sequenz verschiedene Kontraste erzielen. Es wird dabei zwischen T_1 -, T_2^* - und ρ -gewichteten Bildern unterschieden:

T_1 -Wichtung

Einen T_1 -Kontrast wird durch die Wahl einer kurzen Repetitions- und einer kurzen Echozeit ($TR \ll T_1$, $TE \ll T_2^*$) sowie eines großen Flipwinkels ($20^\circ < \alpha < 80^\circ$) erhalten.

 T_2^* -Wichtung

Mit einer langen Repetitions- und einer langen Echozeit ($TR = 200\text{-}500$ ms, $TE = 15\text{-}40$ ms) sowie einem kleinen Flipwinkel ($5^\circ < \alpha < 15^\circ$) kann ein T_2^* -Kontrast erreicht werden.

 ρ -Wichtung

Kleine Flipwinkel, eine lange Repetitionszeit und eine kurze Echozeit erzeugen ein von der Relaxation unabhängiges Signal, das lediglich von der Spindichte ρ im Messobjekt bestimmt wird.

Für die Herleitung der FLASH-Signalgleichung 2.34 wurde angenommen, dass die Transversalmagnetisierung zwischen zwei HF-Anregungen vollständig zerfällt. Dies kann dadurch erreicht werden, dass TR wesentlich länger als T_2^* gewählt wird. Um eine schnelle Bildgebung zu ermöglichen, wird jedoch eine andere Technik verwendet: das sogenannte Spoiling. Es wird zwischen HF- und Gradientenspoiling unterschieden. Für das HF-Spoiling wird die Phase des eingestrahlten HF-Pulses nach einem Quasizufallsprinzip verändert, sodass die verbleibende Transversalmagnetisierung im Mittel über viele HF-Anregungen nicht zum Signal beiträgt. Beim Gradientenspoiling werden nach der Datenauslese starke Spoilergradienten geschaltet, die eine Dephasierung der Transversalmagnetisierung bewirken. In Abb. 2.3 ist ein Sequenzschema mit der Abfolge der Gradienten und HF-Pulse der FLASH-Sequenz dargestellt.

Parallele Bildgebung (PI)

Sollen Aufnahmen mit hoher Zeitauflösung gemacht werden, sind EPI-Sequenzen aufgrund ihrer starken T_2^* -Gewichtung bzw. Suszeptibilitätsempfindlichkeit nicht für alle Bedingungen geeignet. Für Organe wie die Lunge und die Leber mit großen Inhomogenitäten im Organ oder in dessen Umgebung können EPI-Sequenzen nicht eingesetzt werden. Perfusionsmessungen z.B. in der Lunge werden daher T_1 -gewichtete FLASH-Sequenzen durchgeführt. Die an sich mangelnde Zeitauflösung kann mit Hilfe der parallelen Bildgebung verbessert werden, die seit 2003 für den klinischen Einsatz zur Verfügung steht [Hei03].

In der konventionellen Bildgebung werden ein oder mehrere Echos ortskodiert aufgenommen. Die Geschwindigkeit der Bildaufnahme hängt davon ab, wie schnell die Echos akquiriert und räumlich kodiert (Gradientenschaltung) werden können. Die Aufnahme des Messsignals erfolgt dabei mit Hilfe einer Empfangsspule bzw. eines Spulenarrays mit einem Empfangskanal. Im Gegensatz dazu wird in der parallelen Bildgebung ein Spulenarray mit jeweils einem Empfangskanal pro Spule verwendet. Dadurch besteht die Möglichkeit, die Sensitivitäten der einzelnen Spulen als zusätzliche Information im Bildrekonstruktionsprozess zu verwenden. Es können daher, verglichen mit der konventionellen Bildgebung, weniger Phasenkodierschritte verwendet und so die Akquisitionszeit verringert oder räumliche Auflösung verbessert werden.

Es lassen sich in der parallelen Bildgebung zwei Prinzipien nach der Art der Bildrekonstruktion im Bildraum (SENSE [Pru99]) oder im k -Raum (SMASH [Sod97]) unterscheiden. Bei SENSE

und verwandten Verfahren werden die Bilder mit reduziertem *FOV* aufgenommen, wodurch eingefaltete Bilder entstehen. Mit Hilfe der Kenntnis der Spulensensitivitäten, die vor der eigentlichen Messung aufgenommen werden, können diese Einfaltungen jedoch herausgerechnet werden. Auch bei SMASH und ähnlichen Verfahren ist die Kenntnis der einzelnen Spulensensitivitäten zur Rekonstruktion notwendig. Hier wird eine reduzierte Anzahl von *k*-Raumzeilen aufgenommen und mit Hilfe der bekannten Spulensensitivitäten die fehlenden *k*-Raumzeilen ergänzt, sodass ein vollständiges Hologramm erzeugt wird.

Das Aufnehmen der Sensitivitätsprofile entfällt allerdings, wenn selbstkalibrierende Techniken (AUTO-SMASH [Jak98], GRAPPA [Gri02]) verwendet werden, da bei ihnen das Profil direkt im *k*-Raum während der Akquisitionen mit gemessen wird. Die parallelen Bildgebungstechniken können prinzipiell mit allen üblichen MR-Sequenztypen kombiniert werden. Der hauptsächliche Nachteil, der sich durch parallele Bildgebung ergibt ist eine Verringerung des SNR. Es gilt:

$$SNR_{PI} \propto \frac{SNR}{g\sqrt{R}} \quad (2.36)$$

Das heist, bei einer *R*-fachen Beschleunigung der Messung nimmt das SNR um $\sqrt{R}$ ab. Hierbei bezeichnet *R* den Beschleunigungsfaktor. Dies ist auf eine Reduktion der Phasenkodierschritte um einen Faktor *R* zurückzuführen. Außerdem ergibt sich aus einer nicht perfekten Spulengeometrie eine weitere SNR-Verkleinerung um den Geometriefaktor *g*.

3 Physiologische Grundlagen

Der Blutkreislauf des Menschen stellt den zentralen Transportmechanismus des menschlichen Körpers zur Versorgung der Organe mit Sauerstoff und Nährstoffen dar. Gleichzeitig werden über ihn Abbauprodukte des Stoffwechsels wie CO_2 und weitere organische Verbindungen zu den weiterverarbeitenden Organen (Leber, Nieren, Lunge) weitergeleitet. Zusätzlich läuft über ihn der hormonelle Informationsaustausch, die Wärmeregulation und die Aufrechterhaltung des Elektrolytgleichgewichts. Der zelluläre Transport über den Blutkreislauf ist integraler Bestandteil der Blutgerinnung und des Immunsystems. Somit verzahnt der Blutkreislauf die einzelnen Organe und deren Funktionen zu einem Organismus. Störungen, und sei es nur Sekunden dauernde Unterbrechung oder Minderung des Blutstroms führen je nach Organ zu Funktionseinschränkungen oder Ausfällen. Im Falle des Gehirns treten zum Beispiel nach wenigen Sekunden Schwindel und Bewußtseinstörung ein. [Ste96].

Wird die Versorgung eines Gewebes oder Organs mit Blut auf mikroskopischer Ebene betrachtet, dann findet der Austausch des Blutes mit dem umliegenden Gewebe in den Kapillargefäßen statt. Die Durchströmung dieser Kapillargefäße wird im allgemeinen als Perfusion (lat. von perfundere: durchströmen) bezeichnet, obwohl eigentlich von der mikrovaskulären Perfusion gesprochen werden müsste.

In diesem Abschnitt sollen die für diese Arbeit notwendigen physiologischen Grundlagen der Lunge dargestellt werden. Eine ausführliche und zugleich detaillierte Darstellung findet sich beispielsweise in Physiologie des Menschen [Bus97]

3.1 Blutkreislauf und Hämodynamik

Der Blutkreislauf des Menschen ist ein geschlossenes Gefäßsystem, das aus einer Vielzahl von Parallel- und Reihenschaltungen besteht und vom Herz angetrieben wird. Das Kreislaufsystem lässt sich in einen großen Körperkreislauf mit dem linken Herzventrikel als Pumpe und dem kleinen Lungenkreislauf mit dem rechten Ventrikel als Pumpe unterteilen [Bus97].

Streng genommen handelt es sich dabei natürlich nicht um zwei Kreisläufe, da Körper- und Lungenkreislauf in Reihe geschaltet sind. Funktionell ist auch eine Einteilung in Hoch- und Niederdrucksystem möglich. Das Hochdrucksystem besteht aus dem arteriellen Teil des Kreislaufs, dient der Versorgung und umfasst ca. 15% des Blutvolumens. Der mittlere Druck beträgt bis zu 100 mmHg. Im venösen Teil, dem Niederdrucksystem, befinden sich dagegen ca. 85% des Blutvolumens [Gol97]. Es übernimmt die Funktion eines Speichers, aus dem im Bedarfsfall Blut zur Verfügung gestellt werden kann.

Das arterielle System beginnt mit dem linken Ventrikel und der Aorta und verzweigt sich dann nacheinander in die großen Arterien, die kleinen Arterien (die Arteriolen) und schließlich in die Kapillaren. Bis auf die Kapillaren sind alle arteriellen Gefäße dreischichtig aufgebaut und ela-

stisch. Im Verlauf nimmt der Durchmesser der Gefäße von ca. 25 mm in der Aorta auf 8 μm in den Kapillaren ab, ebenso verringert sich der Blutdruck von der Aorta zu den Kapillaren [Gol97]. Die Gefäßwand der Kapillaren ist einschichtig aufgebaut, um einen Stoffaustausch zwischen Blut und Parenchym zu ermöglichen. Ein guter Austausch ist bei geringer Flussgeschwindigkeit und großem funktionellen Querschnitt gegeben. Der geringe Kapillardurchmesser verursacht an dieser Stelle einen hohen Flusswiderstand. Trotz des kleinen Einzeldurchmessers der Kapillaren summiert sich ihr Gesamtquerschnitt im Körper aber auf 0,3 m^2 [Kun00] und ermöglicht so eine gute Versorgung der Körpergewebe.

3.1.1 Verteilung der Durchblutung

Die Förderleistung des Herzens, das Herzzeitvolumen HZV^1 , beträgt in Ruhe ca. $5 \frac{\text{l}}{\text{min}}$, kann sich aber unter Belastung auf $20 \frac{\text{l}}{\text{min}}$ steigern [Gol97]. Im folgenden wird sich zur Vereinfachung der Darstellung immer auf die Ruhesituation bezogen. Es muss dabei aber bedacht werden, dass Herzleistung und Blutverteilung sehr variabel sind und den situativen Erfordernissen angepasst werden. Eine Ausnahme bilden das Gehirn und die Nieren, deren Durchblutung durch Autoregulationsprozesse weitestgehend konstant gehalten wird, um ihre Funktion zu gewährleisten. In Abb.3.1 ist die Verteilung der Durchblutung auf die einzelnen Organsysteme schematisch dargestellt.

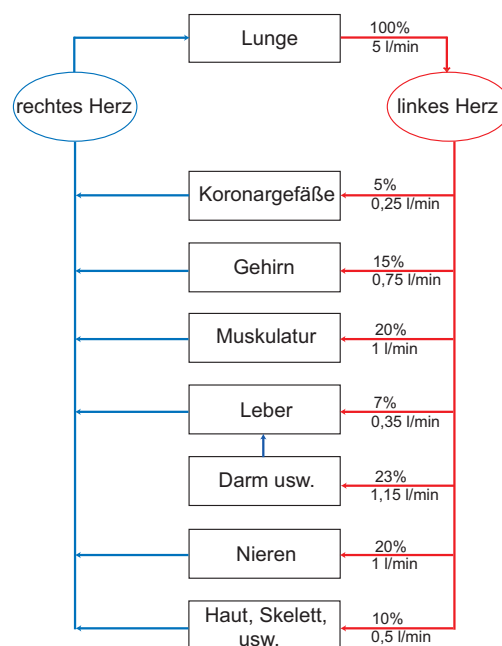


Abbildung 3.1: Schematische Übersicht der Durchblutungsverteilung in Ruhe. Die Absolutwerte ergeben sich aus der relativen Verteilung bei einem HZV von $5 \frac{\text{l}}{\text{min}}$ [Bus97].

¹Das Herzzeitvolumen HZV ist definiert, als das Herzschlagvolumen multipliziert mit der Herzrate

3.2 Physiologie der Mikrozirkulation

Aufbau der terminalen Endstrombahn

Über die Wand der Kapillaren erfolgen die Austauschvorgänge zwischen Blut und interstitieller Flüssigkeit. Sie sind der funktionell wichtigste Teil des Kreislaufs. Neben den Kapillaren sind auch die Venolen und das Lymphgefäßsystem an den Austauschvorgängen beteiligt. Die Regulation der kapillären Perfusion erfolgt sowohl durch die vorgeschalteten Arteriolen und Metarteriolen² als auch durch die Venolen, sodass das Gefäßnetz zwischen Arteriolen und Venolen, die sog. Terminale Strombahn (Mikrozirkulation), als funktionelle Einheit angesehen werden muss (Abb.3.1). Die Voraussetzung für den Austausch der Nährstoffe und der Abbauprodukte über die Kapillarwand hinweg ist ein langsamer Fluss und damit langer Kontakt mit der sehr großen Oberfläche der gesamten Kapillarwände. [Wit90].

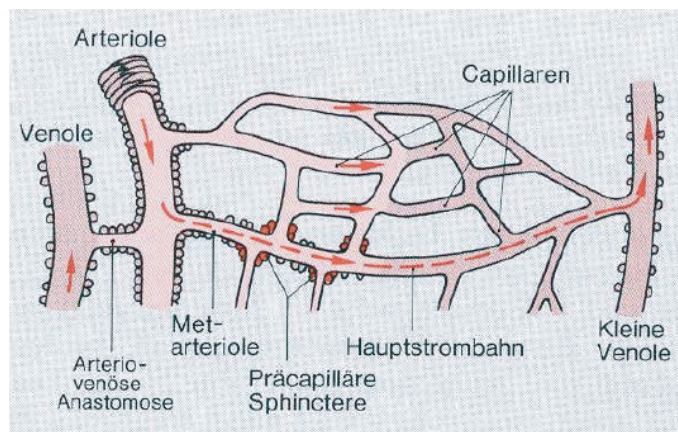


Abbildung 3.2: Aufbau der terminalen Strombahn [Wit90].

Physiologische Kenngröße der Mikrozirkulation

Als Kenngröße für die lokale Blutzirkulation, die Durchblutung eines Organs mit Blut [Dor93], ist der Blutfluss anzusehen, also die Menge ΔV_{Blut} an Blut, die durch ein komplettes Organ in einer Zeiteinheit Δt fließt (z.B. in $\frac{\text{ml}}{\text{min}}$). Ein besseres Maß für die quantitative Charakterisierung der Durchblutung ist der regionale Blutfluss (rBF), d.h. der Blutfluss bezogen auf ein Referenzvolumen V_{ref} , das von diesem Blutfluss durchströmt wird.

Der rBF trägt als regionale Größe der im allgemeinen inhomogenen Verteilung der Perfusion in einem Organ Rechnung. Angaben über den rBF werden üblicherweise auf die Masse $V_{\text{ref}} \cdot \rho$ (ρ : Massendichte des Gewebes) des Gewebes im Referenzvolumen bezogen:

$$rBF = \frac{\Delta V_{\text{Blut}}}{\rho V_{\text{ref}} \Delta t} \quad (3.1)$$

Angaben sind hier typischerweise in Einheiten von $\text{ml} \cdot 100\text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Entsprechend dem untersuchten Organ spricht man beispielsweise vom regionalen zerebralen ($rCBF$), pulmonalen ($rPBF$) oder myokardialen ($rMBF$) Blutfluss.

²Metarteriolen sind kurze Gefäße, die Arteriolen und Kapillaren verbinden.

In Abhängigkeit vom Messverfahren bzw. von der Fragestellung unterscheidet man verschiedene Blutflussarten, beispielsweise den Plasmafluss ($\Delta V = \Delta V_{\text{Plasma}}$) oder auch den nutritiven Blutfluss, d.h. den Fluss an Erythrozyten, der zur Sauerstoffversorgung des Gewebes von Bedeutung ist, oder auch den totalen Blutfluss.

Als regionales Blutvolumen rBV wird das in den Gefäßen enthaltene Volumen V_{vasc} definiert, das sich im Zeitmittel in den Gefäßen eines Gewebevolumens der Masse ρV_{ref} befindet:

$$rBV = \frac{\Delta V_{\text{vasc}}}{\rho V_{\text{ref}}} \quad (3.2)$$

Es wird oft in Einheiten von $\text{ml} \cdot 100\text{g}^{-1}$ angegeben. Auch hier spricht man wiederum organabhängig vom $rCBV$, $rPBV$ oder $rMBV$.

3.3 Die Lunge

Die Lunge³ ist ein paariges Organ, das vom Lungenfell⁴ überzogen ist und im Thorax mehr oder minder frei beweglich eingebettet ist. Zwischen dem Lungen- und Rippenfell, dem sogenannten Pleuraspalt, befindet sich Flüssigkeit und es herrscht ein relativer Unterdruck, der ein Zusammenfallen des mit luftgefüllten Organs verhindert.

Die Aufgaben der Lunge sind der Gasaustausch zwischen Lungeninnerem und der Umgebung sowie der Gasaustausch zwischen der Lunge und dem Blut. Beides wird als äußere Atmung zusammengefasst. Dagegen ist die innere Atmung der Gastransport im Blut und der Gasaustausch zwischen Blut und Gewebe [Gau72]. Eine weitere Aufgabe ist die pH-Wert-Regulierung über die Abgabe des Kohlendioxids (CO_2) an die Umgebung.

3.3.1 Anatomie der Lunge

Prinzipiell lässt sich die Lunge in einen rechten bzw. linken Lungenflügel unterteilen⁵. Der rechte Lungenflügel kann weiterhin in drei Lungenlappen unterteilt werden (Oberlappen/Mittellappen/Unterlappen)⁶, der linke in zwei Ober- bzw. Unterlappen (siehe Abbildung 3.3).

³lat.: *Pulmo*, -onis m.

⁴lat.: *Pleura visceralis*

⁵lat.: *Pulmo dexter/sinister*

⁶lat.: (*Lobus superior/Lobus medius/Lobus inferior*)

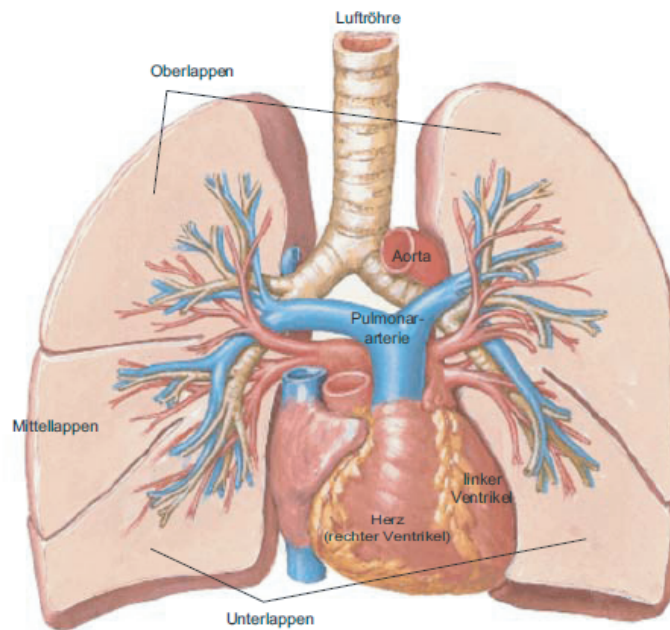


Abbildung 3.3: Schematischer Querschnitt durch die Lunge. Der rechte Lungenflügel ist in drei Lappen unterteilt, der linke in zwei. Nach [Net00].

Die innere Struktur der Lunge ist geprägt durch ihr luftführendes Röhrensystem (die Bronchien), welche nach vielfältiger Verzweigung in den Lungenbläschen (*Alveolen*, typischer Durchmesser ca. 0,2-0,4 mm) enden. Dieser sogenannte Bronchialbaum⁷ wird durch die Luftröhre (*Trachea*) mit Atemluft versorgt. Er wird in einen lufttransportierenden (konduktiven) und einen gasaustauschenden Abschnitt unterteilt. In Abbildung 3.4 ist eine schematische Darstellung der luftführenden Bronchien der Lunge gezeigt.

Neben dem Bronchialtrakt gibt es ein weitverzweigtes Blutgefäßsystem, welches sich von den beiden Pulmonalarterien ausgehend immer weiter zu den Alveolarkapillaren verzweigt. Die Alveolarkapillaren umhüllen die Alveolen, um eine möglichst große Kontaktfläche mit den Alveolen herzustellen (siehe Abbildung 3.5). An dieser Schnittstelle zwischen Alveolar- und Kapillarraum findet der eigentliche Gasaustausch statt (siehe Abbildung 3.5).

⁷lat.: *Bronchioli terminalis*

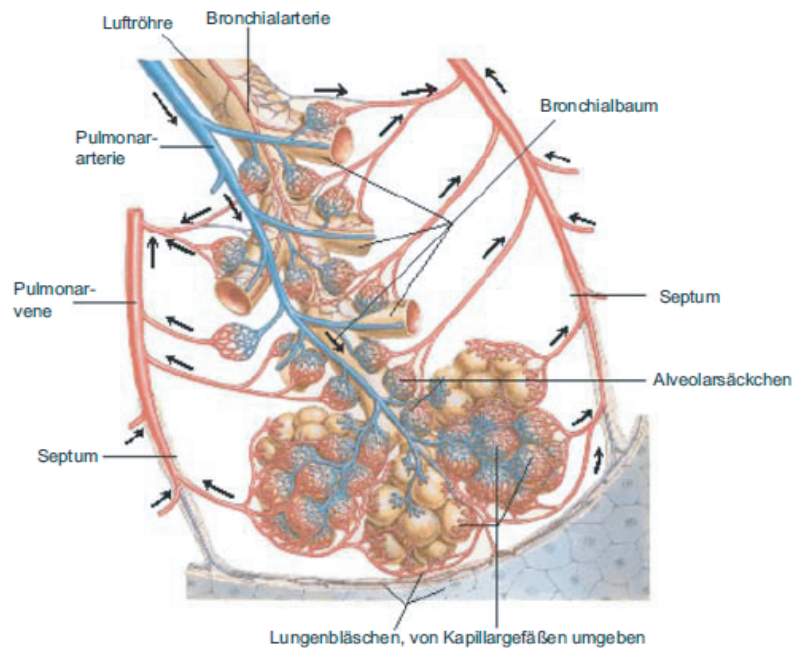


Abbildung 3.4: Schematische Darstellung der Lungengefäße und des Bronchialsystems. Die Luftröhre verzweigt sich im Bronchialbaum, dessen kleinste Äste in den Lungenbläschen (*Alveolen*) enden. Nach [Net00].

3.3.2 Funktion der Lunge

Die Hauptfunktion der Lunge besteht im Gasaustausch zwischen inhalierter Atemluft und Blut. Die Atemluft wird durch Erzeugung eines Unterdruckes über die Atemwege in die Alveolen befördert. Von dort aus diffundiert der in der Atemluft enthaltene Sauerstoff in die Lungenkapillaren und wird dort im Blut an das Hämoglobin gebunden, siehe Abbildung 3.5.

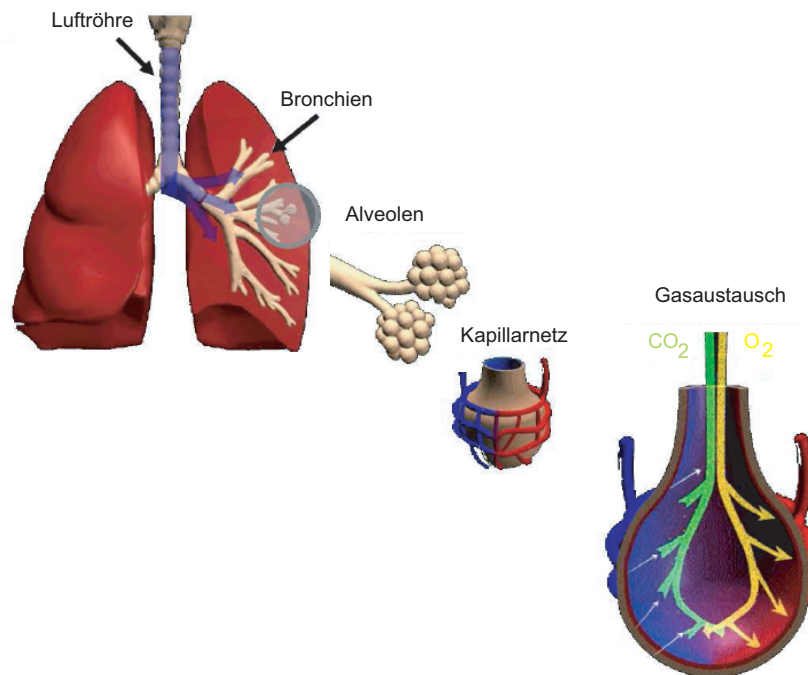


Abbildung 3.5: Schematische Darstellung des Gasaustausches. Frisches Atemgas gelangt über die Luftröhre über die Bronchien in die Alveolen. Dort wird via Diffusion der Sauerstoff an das Blut abgegeben und CO_2 vom Blut aufgenommen. Anschließend wird das verbrauchte Gasgemisch ausgeatmet (verändert übernommen aus [Jak01]).

Über den Blutkreislauf wird nun der Sauerstoff zu den verschiedenen Geweben im Körper transportiert. Der eigentliche Prozess des Gasaustausches zwischen Lungengewebe und Blutbahn kann durch drei Parameter beschrieben werden: Die alveolare Ventilation, die pulmonale Perfusion und die pulmonale Diffusion. Diese drei wesentlichen, die Lungenfunktion beschreibenden Größen sollen nun im Weiteren kurz beschrieben werden.

Alveolare Ventilation

Die alveolare Ventilation ist definiert als das in den Alveolen bereitgestellte Gasvolumen pro Minute ($\frac{ml}{min}$). Sie bestimmt den Partialdruck der am Atemprozess beteiligten Gase (Sauerstoff, Kohlendioxid) in den Alveolen. Berechnet wird die alveolare Ventilation durch Multiplikation der Atemfrequenz mit dem Atemvolumen an Luft, welches tatsächlich am Gasaustausch teilhat. Während jeder Inhalation wird frische Atemluft via Konvektion zu den Alveolen transportiert. Das Atemzeitvolumen liegt im Bereich von $5 \frac{l}{min}$ (Ruhezustand) bis hin zu $120 \frac{l}{min}$ (Anstrengung).

Unter Verwendung des Gesetzes von Dalton kann der Gesamtdruck des inhalierten Atemgases als die Summe der Teildrücke der Einzelgase errechnet werden:

$$p_{total} = \sum_{Gase} p_{Gase} \quad (3.3)$$

Hierbei setzt sich die Atemluft aus ca. 21% Sauerstoff, 78% Stickstoff und ca. 0.03% Kohlendioxid zusammen. Der alveolare Sauerstoffpartialdruck $p_{A_{O_2}}$ kann mittels der sogenannten alveolaren

Gasgleichung errechnet werden:

$$p_{AO_2} = p_{IO_2} - \frac{p_{ACO_2}}{R_Q}, \quad (3.4)$$

wobei p_{IO_2} der Partialdruck des inhalierten Sauerstoffs und p_{ACO_2} der alveolare Kohlendioxidpartialdruck ist. Der Parameter R_Q wird Respirationsquotient genannt und beschreibt das Verhältnis zwischen CO_2 Produktion und O_2 Verbrauch ($R_Q \approx 0,8-1$). Unter Verwendung des Gesetzes von Dalton für die Partialdrücke des inhalierten Gasgemisches, kann der alveolare Sauerstoffpartialdruck in Abhängigkeit der inhalierten Sauerstofffraktion folgendermaßen errechnet werden:

$$p_{AO_2} = F_{IO_2}(p_{\text{atm}} - p_{H_2O}) - \frac{p_{ACO_2}}{R_Q} \quad (3.5)$$

Hier ist $F_{IO_2}(p_{\text{atm}} - p_{H_2O})$ die inspiratorische Sauerstofffraktion, p_{atm} der atmosphärische Druck und p_{H_2O} der Dampfdruck des Wassers (eingefügt, um die Befeuchtung der Luft in der Trachea zu beschreiben). Nach Beendigung des Gasaustausches wird die verbrauchte (deoxygenierte) Atemluft ausgeatmet und der Atemzyklus beginnt von neuem.

Pulmonale Diffusion

Diffusion ist die treibende Kraft für den Gasaustausch zwischen Alveolen und dem kapillaren Blut. Der Diffusionsprozess wird dabei angetrieben von einem Gradienten des Sauerstoff- bzw. Kohlendioxidpartialdruckes. Unter Normbedingungen beträgt der Sauerstoffpartialdruck in den Alveolen 100 mmHg während der Partialdruck im sauerstoffarmen (arteriellen) Lungenblut nur 40 mmHg beträgt. Der resultierende Diffusionsfluss an Sauerstoff von den Alveolen zum Kapillarbett wird durch das Ficksche Gesetz beschrieben:

$$I = D_c \cdot \Delta p_{IO_2} = D_c \cdot (p_{AO_2} - p_{kO_2}) \quad (3.6)$$

$$D_c = d_{O_2} \cdot \alpha_{O_2} \cdot \frac{A}{l}, \quad (3.7)$$

wobei D_c die Diffusionskapazität ist und Δp_{IO_2} die Differenz der Partialdrücke des Sauerstoffs zwischen Alveolen (p_{AO_2}) und Lungenkapillaren (p_{kO_2}) ist. Die Diffusionskapazität hängt von der Alveolar- Kapillar-Barriere (A: Fläche der Membran, l: Länge der Membran) und den Eigenschaften der diffundierenden Partikel, welche in diesem Fall Sauerstoffmoleküle sind. d_{O_2} steht für die Diffusivität von Sauerstoff und α_{O_2} für die Löslichkeit von Sauerstoff in Blut.

Die eigentliche Konzentration von Sauerstoff C_{O_2} (in $\frac{mmol}{l}$) ab, welche physikalisch im Blut gelöst ist, ergibt sich nach Henrys Gesetz zu:

$$C_{O_2} = \alpha_{O_2} \cdot p_{kO_2} \quad (3.8)$$

Nach diesem Diffusionsprozess des Sauerstoffs von den Alveolen in die Lungenkapillaren befindet sich der Sauerstoff zunächst physikalisch gelöst im Blut. Von dort aus wird der, wiederum durch Diffusionseffekte, an Hämoglobinmoleküle gebunden. Dabei herrscht ein dynamisches Gleichgewicht zwischen physikalisch gelöstem und an Hämoglobin-gebundenen Sauerstoff. Der gesamte Sauerstoffgehalt im Blut ist damit bestimmt durch den Partialdruck des Sauerstoffs im Blut, die Hämoglobinsättigung und natürlich den Hämoglobingehalt [Law99].

Pulmonale Perfusion

Die pulmonale Perfusion, der Blutfluss durch das pulmonale System, gewährleistet, dass das sauerstoffarme (arterielle) Lungenblut im Kapillarbett durch den oben erwähnten Diffusionsprozess mit Sauerstoff angereichert wird. Der gesamte Ausstoß des rechten Ventrikels ($5-6 \frac{l}{min}$ bei gesunden Erwachsenen unter Ruhebedingungen) fließt normalerweise durch die Lunge. Diese ist daher sehr viel stärker durchblutet als zu ihrer eigenen Versorgung nötig wäre. Hierbei haben Stoffwechselfaktoren keinen Einfluss auf den pulmonalen Blutfluss [Lev98]. Parallel zu den Pulmonalarterien wird die Lunge über Bronchialarterien direkt aus der Aorta mit Blut versorgt. Unter rein physiologischen Umständen ist der Blutfluss über die Bronchialarterien vernachlässigbar gering. Unter pathologischen Umständen kann die Blutversorgung über die Bronchialarterien stark zunehmen und sogar führend sein. Z.B. im Falle einer Lungenembolie verhindern die Bronchialarterien ein Absterben des betroffenen Lungenanteils.

Quantitative morphologische Daten aus fixierten menschlichen Lungen sind in Tabelle 3.1 angegeben, wobei die Werte gegenüber der in vivo-Situation eher als Untergrenze anzusehen sind [Alb96]. Während das Gesamtvolumen aller Gefäßtypen in Tabelle 3.1 nur 217 ml beträgt, fanden Armstrong und Mitarbeiter [Arm82] in-vivo ein Gesamtvolumen aller Gefäße von etwa 400 ml. Aus dieser Tabelle lassen sich eine Reihe interessanter morphologische Charakteristika der pulmonalen Zirkulation ableiten:

- Die Menge an arteriellem und venösem Blut in der Lunge sind annähernd gleich.
- Das kapilläre Blutvolumen ist bereits ohne körperliche Belastung vergleichsweise hoch und entspricht etwa dem Schlagvolumen des Herzens (60-75 ml unter Ruhebedingungen).
- Unter Belastung kann das kapilläre Blutvolumen auf das drei- bis vierfache ansteigen. Diese Blutflusszunahme erfolgt sowohl durch Rekrutierung normalerweise nicht-durchbluteter Kapillaren als auch mittels Gefäßdilatation [Wes90].
- Die Gesamtoberfläche der arteriellen und venösen Gefäße ($2,5 \text{ m}^2$) beträgt nur rund 4-5 % der Gesamtoberfläche der Kapillaren der Lunge.

Das große Blutvolumen sowie die große Oberfläche ermöglichen letztlich einen sehr schnellen Austausch von Sauerstoff und Kohlendioxid zwischen Blut und Alveolarraum. Die mittlere Strömungsgeschwindigkeit von Erythrozyten durch die Lungenkapillaren beträgt etwa $1 \frac{mm}{s}$ [Sta68, Sch65, Vog47]. Damit berechnet sich eine mittlere kapilläre Transitzeit für Erythrozyten von im Mittel 0,8 s (0,3-1,7 s). Auch indirekte Abschätzungen der mittleren kapillären Transitzeit ergaben Werte in dieser Größenordnung (0,5-1,0 s im Menschen [Joh60], 0,3-1,5 s in Hunden [Sch65]).

Sowohl die transmembranöse Diffusion von Sauerstoff aus den Alveolen in das Blut als auch die Bindung von Sauerstoff an das Hämoglobinmolekül sind innerhalb von 0,25-0,35 s abgeschlossen [Rou57, Sta63]. Die verbleibende Zeit ist sozusagen als Reserve vorhanden, sodass auch bei einer Erhöhung der Auswurfleistung des Herzens bis auf $20 \frac{l}{min}$ (z.B. bei Belastung) immer noch ein vollständiger Gasaustausch sichergestellt ist. Der Gasaustausch ist damit normalerweise „flusslimitiert“, d.h. eine Erhöhung des pulmonalen Blutflusses steigert das Maß der Sauerstoffaufnahme direkt proportional zum Anstieg des Flusses [Lev98]. Lediglich bei Hochleistungssportlern kann die Verweildauer des Blutes in den Kapillaren so gering werden, dass ein diffusionslimitierter Austausch erreicht wird [Lev98].

Tabelle 3.1: Quantitative Daten des pulmonalen Gefäßsystems der gesunden menschlichen Lunge [Alb96, Sta88].

Gefäßtyp	Gefäßdurchmesser [mm]	Gesamtvolumen [ml]	Gesamtoberfläche [m ²]
Pulmonalarterien [Sin73]	> 0,5	68	0,2
Arteriolen [Sin73]	0,5-0,013	18	1,0
Kapillaren [Com74, Wei63]	0,010	60-75 (in Ruhe) 200 (unter Belastung)	50-70
Venolen [Hor81]	0,013-0,5	13	1,2
Pulmonalvenen [Hor81]	>0,5	58	0,1

Lokal ist die Perfusion in der Lunge allerdings äußerst inhomogen und von der Lage abhängig. Im Liegen ist die Lungenperfusion weitaus weniger inhomogen als im Stehen. Auf Grund der Schwerkraft ist bei einem stehenden Menschen der mittlere pulmonale arterielle Druck an der Lungenspitze niedriger als an der Lungenbasis [Hak87]. Der hohe Druck an der Basis dehnt die dünnwandigen Gefäße aus, vermindert ihren Widerstand und verstärkt dadurch den Fluss in der Basis. Umgekehrt kollabieren in der Diastole die Gefäße an der Lungenspitze, weil der Druck zu niedrig ist. Die Durchblutung der Lungenspitzen erfolgt deshalb während der Systole, und der mittlere apikale⁸ Fluss beläuft sich auf etwa ein Zehntel des Flusses an der Basis in Ruhe [Lev98].

Ventilation zu Perfusion Verhältnis

Für einen effizienten Gasaustausch ist es notwendig, dass das Verhältnis von Ventilation zu Perfusion ausgeglichen ist, oder in anderen Worten der Quotient zwischen Ventilation und Perfusion in Ruhe näherungsweise 1 ist (ca. 0,8 unter Verwendung der Durchschnittswerte für Ventilation und Perfusion, s.o.). Dies wird über den Euler-Liljestrand-Mechanismus physiologisch sichergestellt. Dieser Wert ist ein globaler Wert und variiert regional in den verschiedenen Lungenabschnitten, selbst in gesundem Lungengewebe. In schlecht ventilerten Regionen kann die Perfusion entsprechend angepasst werden, um die Funktion der Lunge aufrechtzuhalten.

3.3.3 Die Lungenerkrankungen

Pulmonalembolie (PE)

Unter einer Lungenembolie oder Pulmonalembolie⁹ wird der plötzlicher Verschluss einer Lungenarterie durch ein verschlepptes Blutgerinnsel (Thrombus) verstanden. Diese entstehen meist (etwa 95%) in den tiefen Bein- oder Beckenvenen. Löst sich dieser Thrombus, so wird der mit dem Blutstrom weiterbefördert. Da die Venen zu immer dickeren Gefäßen zusammenlaufen, die im Herzen münden, besteht die Gefahr des Gefäßverschlusses erst dort wieder, wo die Gefäße sich erneut verzweigen. Dies geschieht in den Lungengefäßen. Dort kann der Thrombus unterschiedlich große Areale des Lungenarteriensystems verstopfen. Wesentlich seltener sind Fett-, Luft- und sonstige Lungenembolien (z. B. Fruchtwasserembolien).

⁸apikal(von lat. *apex* „Spitze“): auf Spitze bezogen

⁹engl.: *Pulmonary Embolism*

Chronische obstruktive Lungen Erkrankung (COPD)

Hinter der Abkürzung COPD verbirgt sich der englische Begriff „Chronic Obstructive Pulmonary Disease“ und bezeichnet eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung. COPD wird als Sammelbegriff für die chronisch obstruktive Bronchitis und das Lungenemphysem verwendet.

Das Schlüsselwort ist dabei der Begriff „obstruktiv“, der besagt, dass die Bronchien dauerhaft verengt sind (Abb. 3.6). Diese Verengung führt zur Atemnot, dem wichtigsten Symptom der COPD. Die Verengung der Bronchien wird durch ein unheilvolles Trio verursacht:

- Eine Verkrampfung der Bronchialmuskulatur (Bronchospasmus)
- Ein Anschwellen der Schleimhaut in den Bronchien (Ödem)
- Eine krankhaft erhöhte Schleimproduktion (Hyperkrinie) aufgrund einer dauerhaften Entzündung der Atemwege (chronische Bronchitis)

Ohne eine konsequente Behandlung können im weiteren Verlauf auch die Lungenbläschen in Mitleidenschaft gezogen und schließlich zerstört werden. Es kommt zu einer krankhaften Überblähung der Lunge. Das bedeutet, dass zu viel Luft in der Lunge vorhanden ist. Diese kann zu einem so genannten Lungenemphysem mit destruiertem Lungengewebe führen. Eine normale Atmung ist damit nicht mehr möglich, und der Patient leidet unter Atemnot.

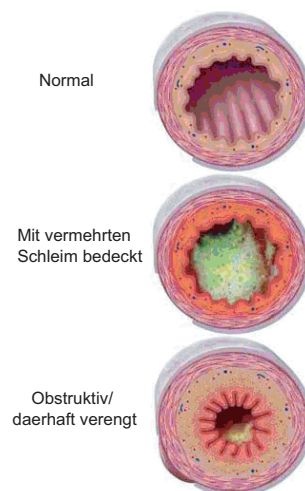


Abbildung 3.6: Ein Querschnitt durch die Bronchien zeigt deutlich den Schaden, den die COPD in der Lunge verursacht. Während die Atemwege im gesunden Zustand frei sind (oberste Bronchie), lässt die permanente Entzündung die Schleimhaut anschwellen und übermäßig Schleim produzieren, der nicht abfließen kann (mittlere und untere Bronchie). Die Selbstreinigungsfunktion der Atemwege funktioniert nicht mehr, und die verengten Bronchien schränken die Lungenfunktion massiv ein. Die Folge: Husten, Auswurf, Atemnot.

4 Material und Methoden

In diesem Kapitel wird zunächst auf die Grundlagen der Perfusion und deren Messung in der MRT eingegangen. Darauffolgend werden die Entfaltungsmethoden und damit verbundenen Regularisierungsmethoden beschrieben, die zur Bestimmung der Perfusionsparameter aus den MRT-Datensätzen im Rahmen dieser Arbeit verwendet wurden.

4.1 Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie

Im Kapitel 2 wurden die Möglichkeiten der Kontrasterzeugung in der Magnetresonanztomographie kurz beschrieben. Obwohl die MRT ausgezeichnete intrinsische Kontrastquellen (T_1 , T_2 , T_2^* , ρ) bietet, kann es vorteilhaft sein, ähnlich wie in der klassischen Radiographie, Kontrastmittel (KM) einzusetzen. Typische Anwendungen sind beispielsweise die kontrastmittelverstärkte MR-Angiographie oder die Kontrastverstärkung durch Anreicherung im Gewebe zur Diagnostik von Entzündungen [Tig07] oder Tumoren [Yan09]. Ein weiteres großes Einsatzgebiet ist die Perfusionsmessung mit Hilfe von Kontrastmitteln. In den folgenden Abschnitten daher auf die Grundlagen der Kontrastmittel in der MRT und ihre Wirkungsweise eingegangen werden.

Magnetische Suszeptibilität

Wird ein Material in ein Magnetfeld $\vec{B}(t)$ eingebracht, beginnen Kreisströme zu fließen, die lokale Magnetfelder erzeugen und das Material magnetisieren. Als Magnetisierung $\vec{M}(t)$ wird das magnetische Moment pro Volumen bezeichnet. Ein Maß für die Magnetisierbarkeit von Materialien in einem Magnetfeld ist die magnetische Suszeptibilität χ . Entsprechend dem Verhalten der Materialien lassen sich die vier Formen des Magnetismus, Diamagnetismus, Paramagnetismus, Ferromagnetismus und Superparamagnetismus, beschreiben.

Während diamagnetische Materialien im Magnetfeld eine lokale Magnetfeldschwächung hervorrufen, verstärken para-, ferro- und superparamagnetische Materialien das Feld lokal. Der Körper selbst ist diamagnetisch [Hol95]. Diamagnetische Materialien sind als Kontrastmittel nicht geeignet, weil aufgrund ihrem kleinen χ einen äußerst geringen Effekt auf die Intensität des MR-Signals haben [Nie97]. Dagegen lassen sich die anderen drei prinzipiell als Kontrastmittel in der MR nutzen. Im klinischen Einsatz sind vor allem extrazelluläre paramagnetische sowie superparamagnetische Substanzen von Bedeutung [Rei04].

Paramagnetische Substanzen weisen mindestens eine ungepaarte Ladung auf [Rei04]. Ihr magnetisches Moment ist umso größer, je mehr ungepaarte Ladungen vorhanden sind. Paramagnetische Substanzen werden in Feldrichtung magnetisiert und weisen eine positive Suszeptibilität auf, die unabhängig vom Feld, aber abhängig von der Temperatur ist. Die in der Substanz erzeugte Magnetisierung addiert sich dabei zum bestehenden Feld und bewirkt so eine lokale Erhöhung der Feldstärke [Nie97].

Magnevist® (Gd-DTPA, Gadopentetatdimeglumin)

Für den Einsatz als paramagnetisches Kontrastmittel kommen wegen ihrer besonders stark ausgeprägten paramagnetischen Eigenschaften die seltenen Erden und die Übergangsmetalle als Bestandteil eines Kontrastmittels in Betracht. Gadolinium, ein Element aus der Reihe der seltenen Erden zeigt aufgrund der hohen Zahl von sieben ungepaarten Elektronen, den stärksten paramagnetischen Effekt auf die longitudinale Relaxationszeit T_1 der Wasserstoffkerne. Aufgrund seiner Toxizität kann Gadolinium in freier ionischer Form für die Anwendung am Menschen nicht verwendet werden. Es muss daher in eine stabile Form gebracht werden. Nach Komplexierung mit Diethylen-triamin-penta-essigsäure (DTPA)¹ als Ligand liegt das dreifach positiv geladene Gadolinium-Kation Gd^{3+} als Zentralatom in einem stabilen Chelatkomplex vor. Die Struktur des Gd-DTPA-Dimegluminsalzes ist in Abbildung 4.1 vereinfacht dargestellt.

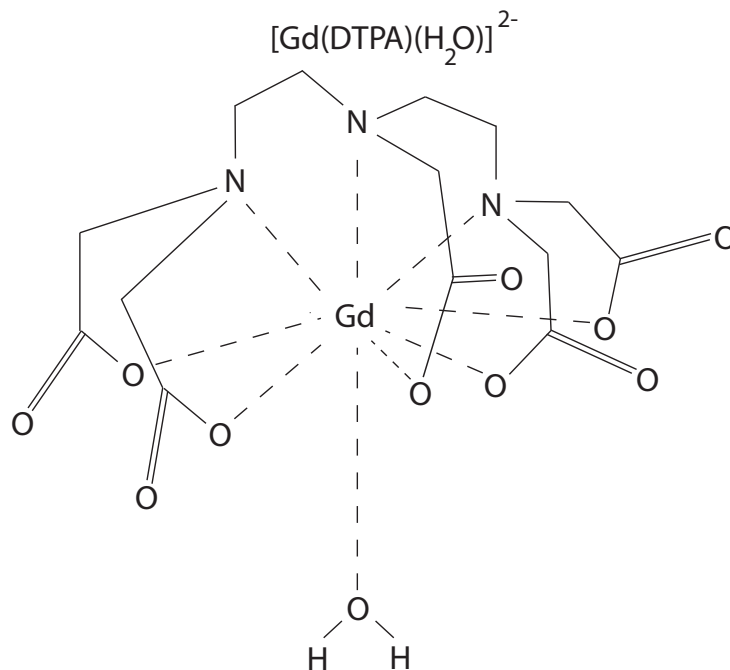


Abbildung 4.1: Chemische Struktur von Gd-DTPA Dimeglumin [Wei97].

Die Metallionen sind über ihre Koordinationsstellen mit den Aminostickstoff- und den Carboxylsauerstoff-Ketten des Liganden DTPA koordiniert. Das zentrale Gd^{3+} -Ion weist insgesamt neun Koordinationsstellen auf, von denen acht durch die Liganden besetzt werden: drei durch Aminostickstoff- und fünf durch Carboxylsauerstoff-Ketten. Eine Koordinationsstelle ist unbesetzt, um eine direkte Wechselwirkung mit Wassermolekülen zu ermöglichen.

Tabelle 4.1 fasst die physikochemischen Daten von Gd-DTPA zusammen.

¹engl.: Diethylene Triamine Pentaacetic Acid

Tabelle 4.1: Relevante physikalische und chemische Eigenschaften von Gd-DTPA [Wei97, Wei84, Wei92].

Suszeptibilitätskonstante	$(2,7 \pm 0,1) \cdot 10^{-2}$ bei pH = 7,4
Paramagnetischer Effekt	$8,0 \mu_B$
Molekulargewicht	550 Dalton ohne Anion 938 Dalton mit Anion
Hydrodynamischer Durchmesser	2 nm
Wasserlöslichkeit	$> 1 \frac{mol}{l}$
Viskosität	2,9 cP bei 37°C
Osmolarität	$1,96 \frac{Osm}{kg} H_2O$

Gd-DTPA wird im Allgemeinen intravenös appliziert. Nach rascher Verteilung innerhalb des Blut-Plasmas diffundiert es aufgrund des Konzentrationsgefälles durch die Kappilarwände sehr langsam in das Interstitium und verteilt sich dort innerhalb weniger Minuten. Gd-DTPA kann aber die Zellmembranen nicht durchdringen, es bleibt extrazellulär und wird durch glomeruläre Filtration über die Nieren mit einer Halbwertszeit von etwa 90 min ausgeschieden. Gd-DTPA kann die intakte Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden. Dieses Wissen wird für diagnostische Verfahren verwendet, indem das Kontrastmittel in die Gefäße injiziert wird, um zu prüfen, ob das Kontrastmittel in den Gefäßen bleibt oder in das Tumorgewebe austritt [Lar09].

Das Verteilungs- und Ausscheidungsverhalten von Gd-DTPA ist dosisunabhängig. Eine messbare Metabolisierung, Dissoziation oder Retention des Metallkomplexes findet nicht statt, sofern eine normale Nierenfunktion gegeben ist [Rei04]. Aufgrund seiner guten Verträglichkeit und seiner günstigen pharmakologischen und pharmakokinetischen Eigenschaften ist Gd-DTPA das häufigste für die Anwendung am Menschen verwendete Kontrastmittel in der MRT. Es wurde weltweit in mehr als 20 Millionen Untersuchungen angewendet [Nie01].

Wirkung paramagnetischer Kontrastmittel auf das MR-Signal

Die kontrastverstärkende Wirkung paramagnetischer KM, wie Gd-DTPA, beruht auf zwei unterschiedlichen Mechanismen:

1. auf der Reduktion der Relaxationszeiten T_1 und T_2 des Gewebes, sowie
2. auf dem Suszeptibilitätseffekt, den ein Kontrastmittelbolus bei der ersten Passage im umliegenden Gewebe hervorruft [Läu90].

Der Zusammenhang zwischen der Konzentration C ($\frac{mmol}{l}$) des paramagnetischen Kontrastmittels und den Relaxationszeiten T_1 bzw. T_2 lässt sich mit Hilfe der Relaxivitäten r_1 bzw. r_2 nach Solomon und Bloembergen [Sol55, Blo55] beschreiben:

$$\frac{1}{T_i} = \frac{1}{T_{i,vor}} + r_i C \quad (i = 1, 2) \quad (4.1)$$

$T_{1,vor}$ bzw. $T_{2,vor}$ bezeichnen hierbei die Relaxationszeiten des Gewebes vor Kontrastmittelinjektion. Für Gd-DTPA wurden von Weinmann die Relaxivitäten zu $r_1 = 4,52 \text{ s}^{-1}\text{mM}^{-1}$ und $r_2 =$

$5,66 \text{ s}^{-1}\text{mM}^{-1}$ bestimmt [Wei84]. Diese Messungen wurden an einem 20 MHz (0,47 T) Impuls-NMR-Spektrometer (Minispec pc 20, Bruker, Karlsruhe, Deutschland) durchgeführt. Pintaske et al. haben dieselben Relaxivitäten an einem 1,5 T Ganzkörper-Tomograph (Magnetom Sonata, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) zu $r_1 = 3,9 \pm 0,2 \text{ s}^{-1}\text{mM}^{-1}$ und $r_2 = 5,3 \pm 0,2 \text{ s}^{-1}\text{mM}^{-1}$ bestimmt [Pin06].

4.2 Methoden der Perfusionsmessung

Die Perfusionsmessung mittels Magnetresonanztomographie lässt sich je nach verwendetem Kontrastmittel (endogene oder exogene) prinzipiell in zwei Gruppen einteilen. Neben der arteriellen Spinmarkierungsmethode² [Det92] gibt es die Perfusionsmessung mit Kontrastmitteln. Bei dieser Art der Perfusionsmessung wird nach der Art der Kontrastmittelinjektion, der zugrundeliegenden Bildgebung und der Auswertung unterschieden.

Eine Möglichkeit besteht darin, das Kontrastmittel zu infundieren, bis seine Konzentration einen Gleichgewichtszustand erreicht hat. Die Kinetik des Kontrastmittels wird dabei mit Hilfe von zeitaufgelösten T_1 -gewichteten Aufnahmen verfolgt. Dabei können der zeitliche Anstieg des Kontrastmittels, die absolute Konzentration und pharmakokinetische Parameter in einem Zwei-Kompartiment-Modell [Tof91] bestimmt werden. Von Interesse ist hierbei vor allem der Austausch zwischen dem Blutvolumen und seiner Umgebung.

Die Perfusion kann dabei aber nur indirekt bestimmt werden. Im Gegensatz dazu kann das Kontrastmittel auch schnell als Bolus injiziert werden. Die Passage des Bolus im Gewebe wird mit sehr hoher Zeitauflösung entweder mit T_2^* - oder mit T_1 -gewichteten Aufnahmen verfolgt (Bolus-Tracking). Dies erlaubt eine absolut Quantifizierung, die von Rosen et al. [Ros89, Ros90] vorgestellt wurde. In folgenden Abschnitt wird auf zwei Bolus-Tracking-Methoden (T_2^* - und T_1 -Dynamik) eingegangen, von denen in dieser Arbeit aber nur die T_1^* -Dynamik-Methode verwendet wird.

Bolus-Tracking

Beim Bolus-Tracking wird der Bolus eines paramagnetischen Kontrastmittels nach venöser Injektion mittels sehr schnell hintereinander akquirierter MR-Aufnahmen beim Durchgang durch das Gewebe beobachtet (Abb. 4.2).

²engl.: *Arterial Spin Labeling* (ASL)

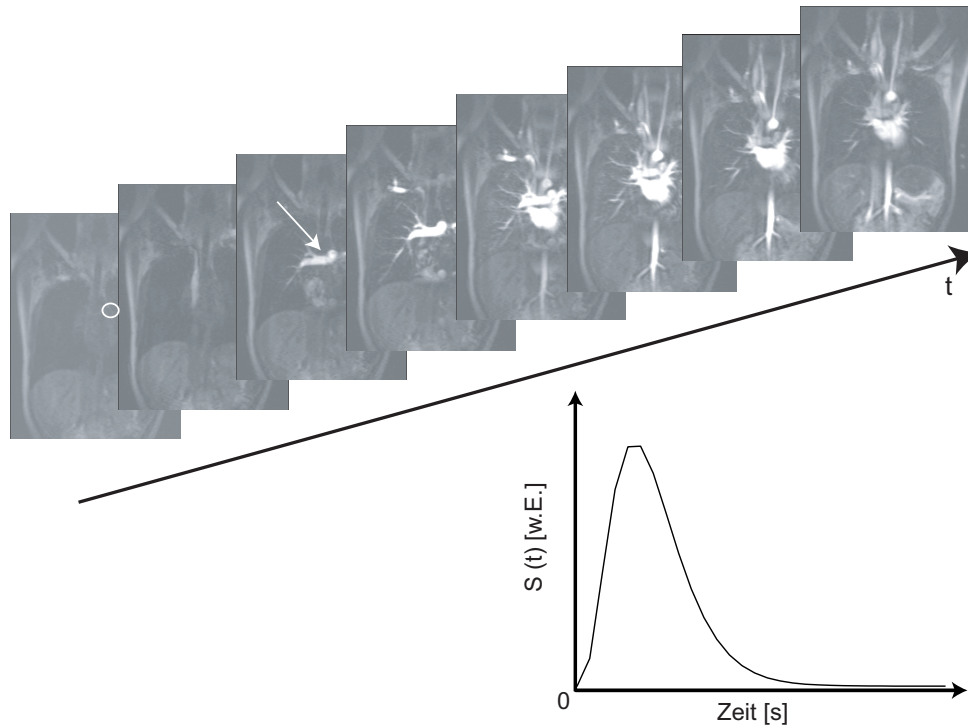


Abbildung 4.2: Prinzip des Bolus Tracking. Es werden mit hoher Zeitauflösung MRT-Aufnahmen akquiriert. Über die zeitliche Veränderung des Signals in einem Bildpunkt oder einer Region-of-interest (Kreis im ersten Bild) kann der Bolusdurchgang beobachtet werden (unten rechts). Im Beispiel ist die Boluspassage in der Lunge gezeigt. Die Signalveränderung in der Lungenarterie (weißer Pfeil im dritten Bild) ist gut zu erkennen.

Die Kontrastmittelinjektion erfolgt bezüglich des Blutvolumens mit hohen Injektionsraten, um ein möglichst kompaktes Bolusprofil und eine rasche Anflutung im Organparenchym zu gewährleisten. Beispielsweise wird für die Lungenperfusion eine Injektionsrate von $5 \frac{ml}{s}$ [Fin04] verwendet. Um den Kontrastmittelbolus darzustellen, ist eine hohe Zeitauflösung, also eine hohe Wiederholrate der Bildaufnahme, notwendig. Diese ist von der Zeit, die der Bolus für den Durchgang durch das Messvolumen benötigt und dem Bolusprofil abhängig. Allgemein kann eine Zeitauflösung von $\Delta t \leq 1,5 \text{ s}$ als gerade noch ausreichend betrachtet werden. Allerdings sollte für eine absolute Quantifizierung in den meisten Organen die Zeitauflösung $\Delta t \leq 1 \text{ s}$ sein. Die Bildgebung ist je nach spezifischer Anforderung entweder mit T_1 - oder mit T_2^* -gewichteten Sequenzen durchführbar. Beide Methoden unterscheiden sich im Wesentlichen durch das Signalverhalten, die erreichbare Zeitauflösung und dadurch bedingt die Anzahl der Schichten. In den nächsten Abschnitten werden beide Methoden sowie der Zusammenhang zwischen der Kontrastmittelkonzentration und dem resultierenden Signal vorgestellt.

T_2^* -Dynamik

Die Perfusionsmessung mittels T_2^* -Dynamik, die auch dynamische suszeptibilitätsgewichtete MRT³ genannt wird, beruht auf der Suszeptibilitätsänderung beim Durchgang des Kontrastmittels durch das Messvolumen. Wie beschrieben, erhält die Magnetisierung der Wasserstoffprotonen im umliegenden Gewebe durch die resultierende Magnetfeldänderung eine zusätzliche

³engl.: *dynamic susceptibility contrast MRI*: DSC-MRI

Phase und die Dephasierung wird beschleunigt. Die Transversalmagnetisierung, und damit das Signal, zerfällt schneller und es kommt zu dem für die T_2^* -Dynamik charakteristischen Signalabfall während der Kontrastmittelpassage. Der T_2^* -Effekt hat im Gegensatz zum T_1 -Effekt, der auf der kurzreichweitigen Dipol-Dipol-Wechselwirkung beruht, eine Reichweite, die weit über das Gefäßvolumen hinausreicht und beeinflusst auch das MR-Signal im umliegenden Gewebe. Dadurch wird während der KM-Anflutung, ausgehend von den arteriovenösen Endstrecken im Parenchym, eine signifikante makroskopische Signalreduktion hervorgerufen (siehe Abbildung 4.3).

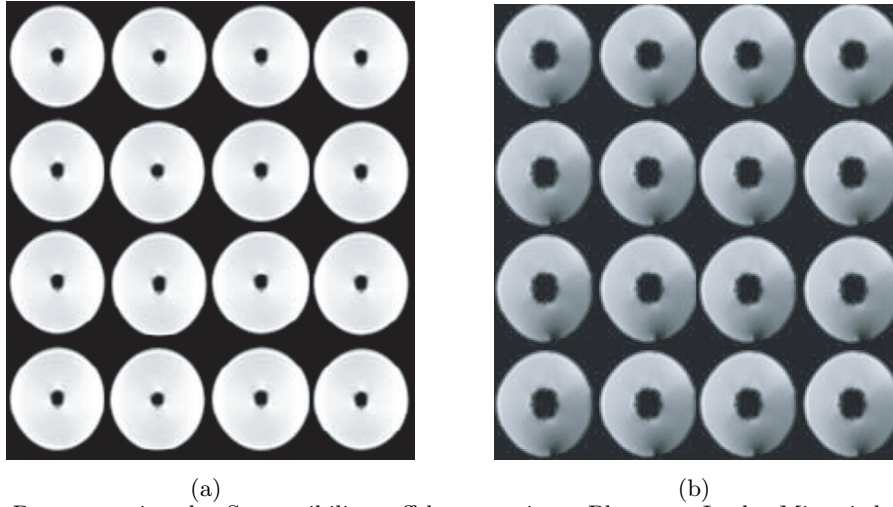


Abbildung 4.3: Demonstration des Suszeptibilitätseffektes an einem Phantom. In der Mitte jedes Phantomes verläuft ein (im Bild schwarzes) Glasröhrchen, das die mikroskopischen Blutgefäße repräsentiert. In (a) sind die Röhrchen mit Wasser, in (b) mit Kontrastmittel gefüllt. Die Glasröhrchen sind jeweils von einem Agarosegel umgeben, welches das normale Gewebe simuliert. Mit Kontrastmittel kommt es in der direkten Umgebung der Glasröhrchen zur Signalauslöschung. Aber auch die Signalintensität in größerer Entfernung zu den Röhrchen ist reduziert, das Bild erscheint insgesamt dunkler [Sch01].

Im Gegensatz zu nuklearmedizinischen Schnittbildverfahren (SPECT, PET) ist es mit der MRT nicht möglich, die Konzentration des applizierten Kontrastmittels direkt zu messen, sondern nur die zeitliche Veränderung des MR-Signals, welches auf komplexer Weise indirekt mit der KM-Konzentration im Gewebe verknüpft ist. Aus diesem Grund ist es notwendig, die der Messung zugrundeliegenden Kontrastmechanismen physikalisch zu beschreiben und eine mathematische Beziehung zwischen der gemessenen Signalveränderung und der lokalen KM-Konzentration aufzustellen. Wird der T_1 -Effekt vernachlässigt und eine reine T_2^* -Gewichtung der Sequenz angenommen, so gilt für das Signal vor Kontrastmittelinjektion S_0 :

$$S_0 \propto \rho e^{-\frac{TE}{T_{2,\text{vor}}}}, \quad (4.2)$$

wobei $T_{2,\text{vor}}$ die T_2 -Zeit vor Ankunft des Kontrastmittelbolus ist und ρ die Protonendichte bezeichnet. Mit Gleichungen 4.1 und 4.2 ergibt sich die folgende Signalgleichung für das MR-Signal einer T_2^* -gewichteten Sequenz nach der Kontrastmittelgabe:

$$S(t) \propto \rho e^{-\frac{TE}{T_2}} = \rho e^{-\frac{TE}{T_{2,\text{vor}}}} \cdot e^{-TE \cdot r_2 C} \quad (4.3)$$

Zwischen der Signalintensität $S(t)$ einer rein T_2^* - bzw. suszeptibilitätsgewichteten Sequenz mit

der Echozeit TE und der KM-Konzentration C besteht der Zusammenhang [Box95, Ros91]:

$$C(t) = -\frac{k_{T_2}}{TE} \ln\left(\frac{S(t)}{S_0}\right). \quad (4.4)$$

Dabei bezeichnet S_0 die Signalintensität des Gewebes vor Kontrastmittelgabe und k_{T_2} ist eine Proportionalitätskonstante, die von der Pulssequenz, dem eingesetzten Kontrastmittel, aber auch von Gewebe und der Gefäßstruktur abhängt [Box95]. Die Gleichungen 4.1 und 4.4 stellen die grundlegenden Beziehungen für die Umrechnung von Signalintensitäten in T_2^* -gewichteten Messung in Konzentrationswerte dar.

T_1 -Dynamik

Die durch das Kontrastmittel verursachte Verkürzung der T_1 -Relaxationszeit wird bei T_1 -gewichteten Bolus-Tracking genutzt. Die Verstärkung der Spin-Gitter-Wechselwirkungen führt zu einer beschleunigten Relaxation der Longitudinalmagnetisierung. Bei der Bildaufnahme mit T_1 -gewichteten Sequenzen führt das zu einer Signalzunahme während des Durchgangs des Kontrastmittelbolus (Abb. 4.4).

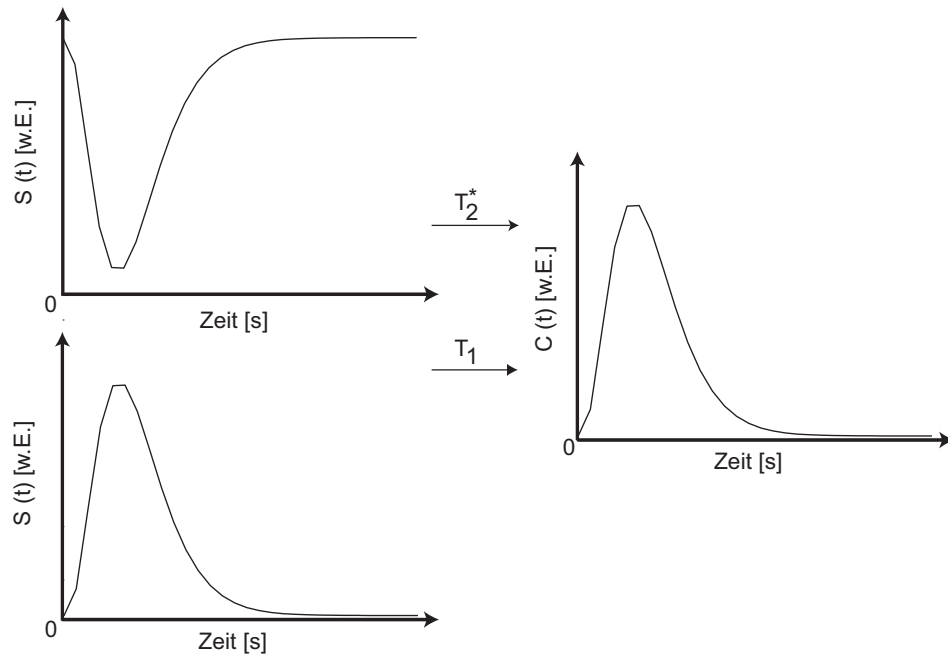


Abbildung 4.4: Aus dem Signal-Zeit-Verlauf resultierender Konzentrations-Zeit-Verlauf bei der T_2^* -Dynamik nach Gl. 4.4 (oben) und der T_1 -Dynamik Gl. 4.7 (unten). Während es bei der T_2^* -Dynamik zu einem Signalabfall während des Bolusdurchgangs kommt, wird das Signal bei der T_1 -Dynamik verstärkt.

Um eine ausreichende Wiederholrate zu erreichen, erfolgt die Bildakquisition mit T_1 -gewichteten Gradientenecho-Sequenzen. Aufgrund der besseren Zeitauflösung wurden vor dem Aufkommen der parallelen Bildgebung zumeist T_2^* -gewichtete Sequenzen verwendet, da sonst nur wenige Schichten aufgenommen werden konnten. Eine Ausnahme bildeten Organe wie z.B. die Lunge, die aufgrund der großen Suszeptibilitätsänderungen und dem geringen SNR nicht für den Einsatz der T_2^* -Dynamik geeignet sind. Erst die parallele Bildgebung ermöglichte die Verwendung von

T_1 -gewichteten 3D-Sequenzen, die bei ausreichender zeitlicher Auflösung ein komplettes Organ abdecken können [Fin03].

Auch bei der T_1 -Dynamik muss aus dem Signal-Zeit-Verlauf ein Konzentrations-Zeit-Verlauf berechnet werden. Der Einfluss der T_2^* -Relaxation kann für eine T_1 -Gewichtung der verwendeten Sequenz in erster Näherung vernachlässigt werden, d. h. $e^{-\frac{TE}{T_2^*}} \cong 1$, da die Echozeit bei der Messung sehr kurz gewählt wird ($TE \ll T_2^*$). Vor der Kontrastmittelgabe ist die Signalgleichung einer T_1 -gewichteten FLASH-Sequenz für kleine Flipwinkel ($5^\circ \leq \alpha \leq 40^\circ$, $\cos \alpha < 1$), kurze TR -Zeiten und $TE \ll T_2^*$ definiert als:

$$S_0 \propto \rho(1 - e^{-\frac{TR}{T_{1,\text{vor}}}}) \sin \alpha. \quad (4.5)$$

Nach der Injektion des Kontrastmittels ergibt sich mit Gl. 4.1 die Beziehung:

$$S(t) \propto \rho(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}) \sin \alpha = \rho(1 - e^{-\frac{TR}{T_{1,\text{vor}}}} \cdot e^{-TR \cdot r_1 C(t)}) \sin \alpha. \quad (4.6)$$

Für kurze Repetitionszeiten ($TR \leq 1,9$ ms) ist bei niedrigen Kontrastmitteldosen ($0,05 \frac{\text{mmol}}{\text{kg}}$ Körpergewicht) die Bedingung $TR \cdot r_1 C(t) \ll 1$ erfüllt. Damit kann $e^{-TR \cdot r_1 C(t)}$ aus Gl. 4.6 in einer Taylorreihe entwickelt und durch $1 - TR \cdot r_1 C(t)$ ersetzt werden [Bri97], sodass ein linearer Zusammenhang zwischen Kontrastmittelkonzentration und MR-Signal besteht:

$$S(t) \propto \rho(1 - e^{-\frac{TR}{T_{1,\text{vor}}}}) \sin \alpha + \rho(e^{-\frac{TR}{T_{1,\text{vor}}}} \cdot TR \cdot r_1 C(t)) \sin \alpha. \quad (4.7)$$

Die relative Signaländerung $S_{\text{rel}}(t)$

$$S_{\text{rel}}(t) = \frac{S(t) - S_0}{S_0} = \frac{e^{-\frac{TR}{T_{1,\text{vor}}}} \cdot TR \cdot r_1}{1 - e^{-\frac{TR}{T_{1,\text{vor}}}}} C(t) = k_{T_1} C(t) \quad (4.8)$$

ist direkt proportional zur lokalen Kontrastmittelkonzentration im Gewebe. Die unbekannten Parametern $T_{1,\text{vor}}$ und r_1 werden in einer Proportionalitätskonstante k_{T_1} zusammengefasst.

Die Gültigkeit dieses linearen Zusammenhangs beschränkt sich auf niedrige Kontrastmittelkonzentrationen. Abhängig von den Sequenzparametern spielt ab einer bestimmten Konzentration auch der T_2^* -Effekt eine Rolle und die Näherung Gl. 4.8 gilt nicht mehr. Der Zusammenhang zwischen MR-Signal und KM-Konzentration muss dann explizit nach der Signalgleichung der Sequenz berechnet werden (Abb. 4.5).

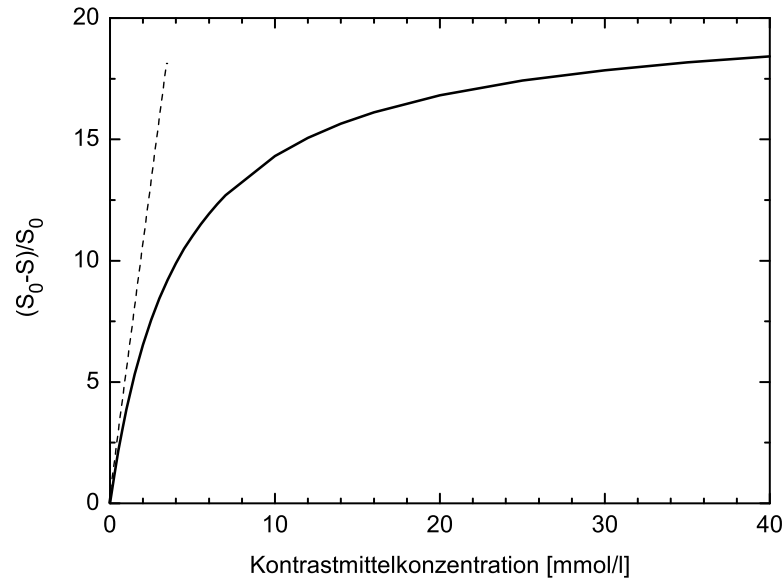


Abbildung 4.5: Abhängigkeit des relativen MR-Signals von der Konzentration eines Kontrastmittels (Gd-DTPA) bei der Verwendung einer T_1 -gewichteten FLASH-Sequenz. Nur für kleine Konzentrationen ($C \leq 1 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$) gibt es einen linearen Zusammenhang zwischen MR-Signal und Konzentration, der für die Konvertierung des MR-Signals angenommen wird (gestrichelte Linie). Für jede Konzentration wurde das MR-Signal basierend auf der Signalgleichung der FLASH-Sequenz (Gl. 2.34) mit folgenden Parametern simuliert: $TR = 2,04 \text{ ms}$, $TE = 0,91 \text{ ms}$, $\alpha = 15^\circ$, $T_{1,\text{vor}} = 1200 \text{ ms}$, $r_1 = 4,2 \text{ s}^{-1}\text{mM}^{-1}$ und $e^{-\frac{TE}{T_2}} \cong 1$.

Auffällig ist dabei, dass ab einem bestimmten Punkt eine Erhöhung der Konzentration nur noch einen vernachlässigbaren Zugewinn an Signal bringt, was auch die qualitative Auswertung des Bolusdurchgangs beeinflusst.

4.3 Indikator-Verdünnungs-Theorie (IVT)

Ein Indikator oder Kontrastmittel ist in der Medizin eine chemische Substanz, die über einen venösen oder arteriellen Zugang durch Infusion oder Bolusinjektion in den Blutkreislauf injiziert wird. Diese chemische Substanz muss mittels eines Messverfahrens nachweisbar sein, damit ihre Verteilung bzw. Anflutung Auskunft über die Makro- und Mikrozirkulation des zu untersuchenden Gewebes gibt.

Die Idee, einen Indikator zu verabreichen und aus dem Messsignal an einem von der Injektionsstelle verschiedenen Ort im Körper die Zeit für die Verteilung des Indikators zu bestimmen, wurde erstmals von Hering beschrieben [Her29]. Er führte zwischen 1824 und 1826 Experimente an Pferden durch, bei denen er Ferrozyanid in eine Jugularvene injizierte und in anderen Venen die Zeit bis zum Erscheinen dieser chemischen Substanz maß. Stewart griff 70 Jahre später diese Idee wieder auf mit dem Ziel, den Blutfluss in biologischen Systemen zu messen [Ste94]. Im Jahr 1894 beschrieb er die grundlegenden Prinzipien der Indikator-Verdünnungs-Theorie (IVT) [Ste94] und war der Erste, der mit diesen Techniken den Blutfluss im Herzen und in der Lunge

messen konnte [Ste21]. Allerdings beruhte die von ihm entwickelte Theorie auf einigen Fehlanahmen [Zie00].

Erst 30 Jahre später führte Hamilton mit seiner Arbeitsgruppe die Arbeiten Stewards fort und machte entscheidende methodische Verbesserungen. Insbesondere erkannte er, dass eine mehrfache Messung desselben Indikator-Moleküls auf Grund von Rezirkulation⁴ zu systematischen Fehlern bei der Analyse des Blutflusses führt. Darauf basierend entwickelten Meier und Zierler die Indikator-Verdünnungs-Theorie zur Messung der regionalen Blutflussmessung [Mei54, Zie62, Zie65]. Die wesentlichen, für die vorliegende Arbeit relevanten Aspekte der IVT sollen im Folgenden kurz beschrieben werden.

Annahmen der Indikator-Verdünnungstheorie

Für die Beschreibung der Annahmen der IVT wird das vereinfachte Modell einer Endstrombahn⁵ nach Abbildung 4.6.a betrachtet.

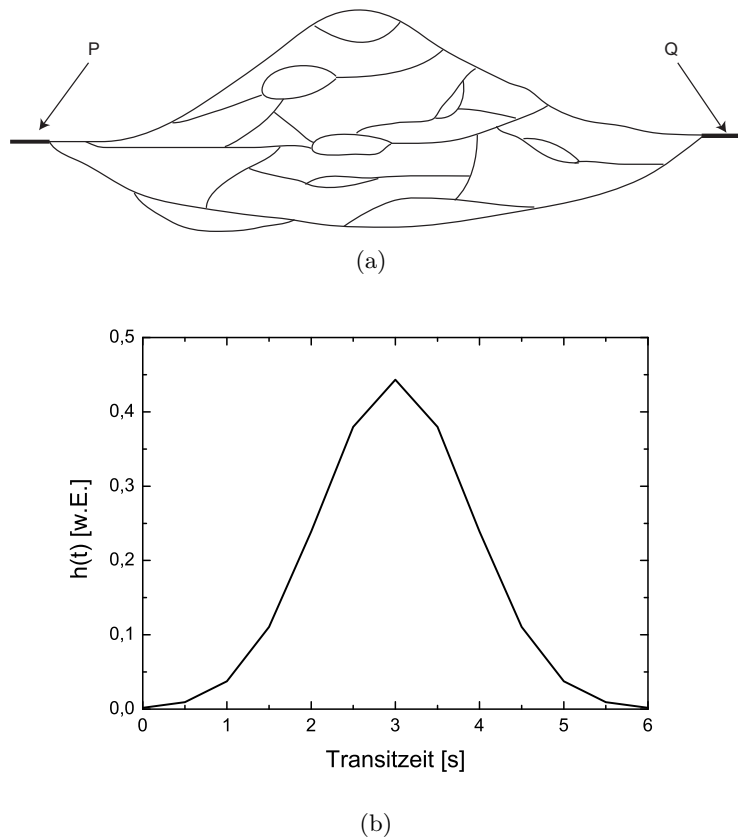


Abbildung 4.6: (a) Vereinfachtes Modell der terminalen Endstrombahn nach [Mei54]. (b) Als Folge der Komplexität des Gefäßnetzes gibt es eine kontinuierliche Verteilung von Transitzeiten durch die Endstrombahn.

⁴Unter Rezirkulation wird die mehrfache Passage eines Indikator-Moleküls (oder Kontrastmittelbolus) am Messort verstanden.

⁵Als Endstrombahn oder terminale Strombahn (engl.: *terminal vessels*) wird der letzte fein verzweigte Teil des Gefäßsystems in den Geweben bezeichnet. Zur Endstrombahn zählen die Kapillaren, Arteriolen und Venolen. Sie regulieren die Mikrozirkulation und damit den Austausch von Sauerstoff, Kohlendioxid, Flüssigkeiten und Nährstoffen in den Organen.

Es werden folgende Annahmen gemacht:

1. Es gibt nur einen Zufluss P und einen Abfluss Q.
2. Das System enthält ein Blutvolumen V . Das Blut strömt in das System mit dem Fluss F und verlässt das System mit demselben Fluss.
3. Es gibt verschiedene Querverbindungen und Verzweigungen, sodass Blut oder Indikator in Abhängigkeit des Weges von P nach Q unterschiedlich lange Wegstrecken durch die Strombahn zurücklegen muss. Die hierfür benötigte Zeit (Transitzeit) hängt neben dem Weg auch von der Strömungsgeschwindigkeit in den einzelnen Wegen ab. Es gibt also eine Verteilung ($h(t)$) der Transitzeiten.
4. Das System ist stationär, d. h. die Verteilung der Transitzeiten, der Blutfluss und das Flüssigkeitsvolumen sind zeitlich konstant.
5. Der Fluss des Indikators entspricht dem des Blutes. Dies impliziert eine gleiche Verteilung der Transitzeiten für Blut und Indikator. Somit ist der Indikator gut mit dem Blut vermischt.
6. Es gibt keine Elimination im Bereich der Endstrombahn. Das gesamte zufließende Blut verlässt das System wieder (Massenerhaltung).
7. Es gibt keine Rezirkulation, d. h. jedes Blut- oder Indikatormolekül passiert das System nur einmal.

Das zentrale Volumenprinzip

Wird die gesamte Indikatormenge q_0 (z. B. in mg) zu einem Zeitpunkt t_0 verabreicht, d. h. der Indikator wird als Bolus injiziert, so wird sich die Indikatorkonzentration am venösen Abfluss Q entsprechend einer Konzentration-Zeit-Kurve $C_V(t)$ (z.B. in $\frac{mg}{ml}$) wie die dargestellte $h(t)$ in Abbildung 4.6.b verhalten. Nach einer Bolusinjektion verteilt sich der Indikator im gesamten Blutvolumen mit einer Geschwindigkeit, die der vom hineinfließenden Blut F (z.B. in $\frac{ml}{s}$) am Ort P entspricht. Die in einem Zeitintervall $[t_0, t_0 + \Delta t]$ abfließende Indikatormenge am Ort Q beträgt $F \cdot C_V(t)$. Aufgrund der Massenerhaltung muss der gesamte Indikator das System verlassen. Somit lässt sich also die Beziehung

$$q_0 = \int_0^{\infty} F \cdot C_V(t') dt' \quad (4.9)$$

aufstellen. Da der Blutfluss F im Modell der IVT als konstant angenommen wird, kann er vor das Integral geschrieben werden:

$$q_0 = F \int_0^{\infty} C_V(t') dt'. \quad (4.10)$$

Mit der daraus hervorgehenden Stewart-Hamilton-Gleichung (4.11) [Kin21] lässt sich der Fluss aus der gesamten Indikatormenge q_0 , die in das System injiziert wurde, und dem Integral über die abfließende Indikator-Konzentrations-Zeit-Kurve berechnen:

$$F = \frac{q_0}{\int_0^{\infty} C_V(t') dt'}, \quad (4.11)$$

wobei $F \cdot C_V(t)$ die Rate ist, mit welcher der Indikator das System über den venösen Abfluss Q verlässt. D. h. es besteht der folgende Zusammenhang zu der Verteilung der Transitzeit $h(t)$:

$$h(t) = \frac{F \cdot C_V(t)}{q_0}. \quad (4.12)$$

Eine Kombination der Gleichungen 4.11 und 4.12 ergibt erwartungsgemäß die Beziehung

$$\int_0^\infty h(t') dt' = 1. \quad (4.13)$$

Um zu ermitteln, wie der Blutfluss mit dem Blutvolumen zusammenhängt, wird die gesamte mit dem Indikator vermischte Blutmenge betrachtet, die sich zu einem bestimmten Zeitpunkt in dem Messsystem von Abbildung 4.6.a befindet. Blutmoleküle lassen sich entsprechend ihrer Transitzeit t unterscheiden, die sie für die Wegstrecke von P nach Q benötigen. Unter der Annahme, dass alle Blutmoleküle mit Transitzeiten im Intervall $[t, t+dt]$ das Volumen dV einnehmen, ergibt sich das gesamte Blutvolumen durch die Integration über alle Transitzeiten. Diese Blutmoleküle mit Transitzeiten im Intervall $[t, t+dt]$ fließen in das System mit dem Fluss $F \cdot h(t)dt$ und verlassen es mit demselben Fluss. Da diese Moleküle die Transitzeit t in dem Messsystem verweilen, nehmen sie das Volumen $dV = F \cdot t \cdot h(t)dt$ ein. Das gesamte Blutvolumen ergibt sich letztlich durch Integration über alle Transitzeiten:

$$V = \int_0^t t' \cdot F \cdot h(t') dt' = F \int_0^t t' \cdot h(t') dt'. \quad (4.14)$$

Das Integral stellt den zeitlichen Mittelwert der Transitzeiten für das System dar, die sogenannte mittlere Transitzeit MTT. Damit ergibt sich das zentrale Volumenprinzip:

$$F = \frac{V}{MTT}. \quad (4.15)$$

Es ist zu beachten, dass für die Herleitung des zentralen Volumenprinzips nur eine Bolusinjektion gefordert war, jedoch keine bestimmte Verteilungsfunktion $h(t)$. Dies führt dazu, dass Gleichung 4.15 unabhängig von der vaskulären Struktur der Endstrombahn gilt.

Das zentrale Volumenprinzip besagt, dass ein Indikator, der als infinitesimal kurzer Bolus direkt in den arteriellen Zufluss eines Systems (z. B. eines MR-Bild-Voxels⁶) injiziert wird, in Abhängigkeit vom Verteilungsvolumen des Indikators innerhalb dieses Systems, im Mittel nach der Zeit MTT am venösen Abfluss erscheint. Wird als Indikator ein intravaskuläres Kontrastmittel wie Gd-DTPA verwendet, so symbolisiert F den Fluss durch das Gefäßsystem des Voxels und V das intravaskuläre Volumen aller Blutgefäße im System, die sich zwischen den Messpunkten P und Q befinden und vom Kontrastmittel durchströmt werden.

⁶Zum Bildsignal in einem Bildpunkt einer MR-Aufnahme tragen immer alle Protonen in einem Volumen bei, das durch die Fläche des Bildpunktes und durch die Schichtdicke gegeben ist. Um diese dreidimensionale Natur des MR-Signals zu betonen, wird in Anlehnung an das zweidimensionale „Pixel“ von einem „Voxel“, einem Volumenelement gesprochen. Wenn für das Verständnis der dreidimensionalen Charakter des MR-Signals von Bedeutung ist, wird in der vorliegenden Arbeit auch das Wort „Voxel“ verwendet werden. Spielt jedoch nur die zweidimensionale Verteilung der Signalintensität eine Rolle, so wird entsprechend dem üblichen Sprachgebrauch auch die Bezeichnung Bildpunkt bzw. „Pixel“ verwendet werden.

In einem einfachen vaskulären Modell ohne arteriovenöse Anastomosen⁷ setzt sich das Gesamtvolumen V_{ges} aus der Summe des Volumens der arteriellen Gefäße V_{art} , dem Volumen der Kapillaren V_{k} , sowie dem Volumen der Venen V_{v} zusammen.

Durch Normierung der rechten und der linken Seite der Gleichung 4.15 auf die Masse eines Referenzvolumen ρV_{ges} und unter Berücksichtigung der Gleichungen 3.1 und 3.2 lässt sich der regionale Blutfluss rBF in Einheit von $\frac{ml}{min \cdot 100ml}$ berechnen:

$$rBF = \frac{rBV}{rMTT}. \quad (4.16)$$

Aus dieser Gleichung geht hervor, dass für die Bestimmung des regionalen Blutflusses rBF eine Bestimmung des regionalen Blutvolumens rBV , sowie der regionalen mittleren Transitzeit $rMTT$ erforderlich ist.

Residuendetektion

Bei den obigen Betrachtungen wurde vorausgesetzt, dass der Indikator direkt in den arteriellen Zufluss unmittelbar vor der Endstrombahn injiziert wird und der Detektor den Konzentrations-Zeit-Verlauf direkt im venösen Abfluss (Venolen) des Systems erfasst.

Abweichend von der ursprünglichen Indikator-Verdünnungs-Theorie wird bei der Untersuchung der Lungenperfusion mittels MRT allerdings nicht $h(t)$ bestimmt, da nicht im wegführenden Gefäß des Messvolumens gemessen wird, sondern direkt im Lungengewebe. Das Bildsignal eines MR-tomographischen Messverfahrens ist mit der zu einem bestimmten Zeitpunkt in einem Voxel verbleibenden Indikatormenge verknüpft, d. h. mit der Differenz aus der bis zu diesem Zeitpunkt eingeströmten und der bereits aus dem Voxel abgeflossenen Indikatormenge:

$$q(t) = q_0(1 - \int_0^t h(t')dt'). \quad (4.17)$$

Das Integral auf der rechten Seite bezeichnet die kumulative Verteilungsfunktion der Transitzeiten

$$H(t) = \int_0^t h(t')dt'. \quad (4.18)$$

Nach Gleichung 4.13 strebt $H(t)$ gegen den Grenzwert

$$\lim_{t \rightarrow \infty} H(t) = 1. \quad (4.19)$$

Den Zusammenhang zwischen $h(t)$, $H(t)$ und $q(t)$ zeigt Abbildung 4.7.

⁷Arteriovenöse Anastomosen sind direkte Verbindungen zwischen kleinen Arterien und Venen der Haut, Lunge, Niere und verschiedener Hormondrüsen, wodurch der Blutstrom kurzgeschlossen wird, ohne über ein Kapillarnetz zu gelangen. Im Wandepithel der Anastomose sind ringförmig Muskelzellen angeordnet, sodass bei Bedarf der Durchgang geöffnet oder geschlossen werden kann. Zur Entlastung des Herzens sind im Ruhezustand viele Anastomosen erweitert. Anastomosen erfüllen ferner thermoregulatorische Funktionen in Fingern, Zehen und Ohrläppchen.

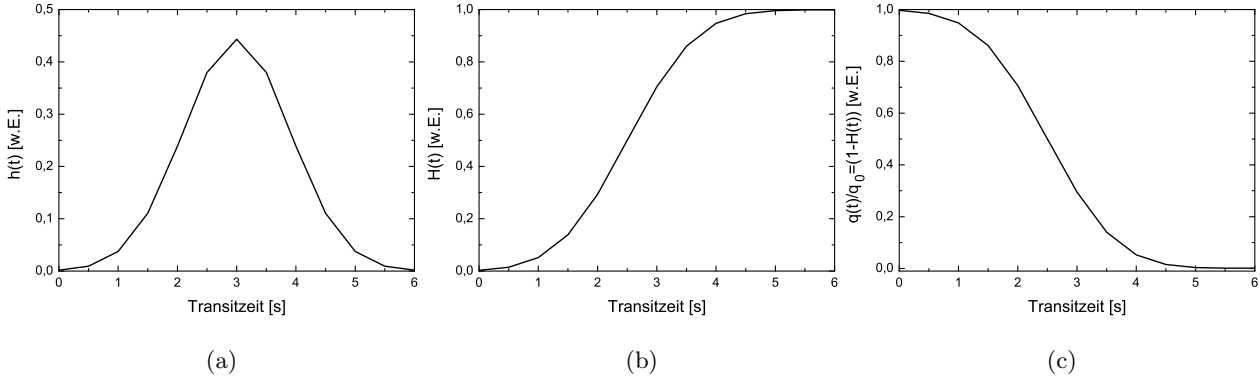


Abbildung 4.7: Schematische Darstellung (a) der Verteilung der Transitzeiten $h(t)$, (b) der kumulativen Verteilungsfunktion $H(t)$ und (c) der aus dem Voxel abgeflossenen Indikatormenge (Residuenfunktion $R(t)$).

Um den Blutfluss für eine Messung mit Residuendetektion zu berechnen ist es sinnvoll, zunächst die Fläche unter $q(t)$ zu betrachten:

$$\int_0^\infty q(t') dt' = q_0 \int_0^\infty (1 - H(t')) dt'. \quad (4.20)$$

Durch partielle Integration lässt sich zeigen [Mei54], dass das Integral auf der rechten Seite von Gleichung 4.20 der mittleren Transitzeit entspricht. Zusammen mit dem zentralen Volumenprinzip ergibt sich also eine Beziehung zwischen dem Residuum $q(t)$, dem Fluss und dem Volumen:

$$\frac{F}{V} = \frac{q_0}{\int_0^\infty q(t') dt'}. \quad (4.21)$$

Die absolute Menge q_0 an Indikatorsubstanz [in mmol oder μg], die in das System (Voxel) strömt, ist genauso wenig bekannt wie die zu einem Zeitpunkt t im System befindliche Menge $q(t)$. Division von Zähler und Nenner der rechten Seite von Gleichung 4.21 durch das Flüssigkeitsvolumen V liefert einen funktionellen Zusammenhang zwischen der residualen Konzentration $R(t)$ des Indikators im System, dem Fluss und dem Volumen:

$$\frac{F}{V} = \frac{R(t = t_0)}{\int_0^\infty R(t') dt'}. \quad (4.22)$$

Hier wurde außerdem die Tatsache verwendet, dass sich unmittelbar nach Injektion des Indikatorbolus zur Zeit $t = t_0$ die gesamte Indikatormenge im System befindet. Wird nun ein Indikator betrachtet, der in die Blutbahn injiziert wird und sich nur im Blutplasma verteilt, so entspricht V dem Plasmavolumen, und F dem Plasmafluss. Dieser Indikator gelangt nicht über die Gefäßwand in den extravaskulären Raum (sogenannter intravaskulärer Indikator) und wird nicht metabolisiert. Analog zur Herleitung von Gleichung 4.16 liefert die Normierung von F und V auf die Masse des Referenzvolumens ρV_{ges} die gewünschte Beziehung zwischen dem regionalen Blutfluss, dem regionalen Blutvolumen und der Residuen-Konzentration:

$$\frac{rBF}{rBV} = \frac{R(t = t_0)}{\int_0^\infty R(t') dt'}. \quad (4.23)$$

Diese Gleichung besagt, dass sich der regionale Blutfluss nach Applikation eines intravaskulären Indikators als Bolus bei bekanntem regionalem Volumen aus der Residuen-Konzentration berechnen lässt. Diese Gleichung stellt die Grundlage für die in der vorliegenden Arbeit entwickelten Verfahren zur Berechnung des regionalen Blutflusses dar.

Bei der Analyse von Daten, die mittels Residuendetektion gewonnen werden (beispielsweise MRT-Daten), ist die Interpretation des Volumens V im Gegensatz zu Anflutung-Ausströmung-Messungen (Inflow-Outflow) eindeutig. Neben dem Verteilungsvolumen des Indikators bestimmen die Dimensionen des Voxels das Volumen, aus dem das MR-Signal detektiert wird. Auf Grund der Normierung auf die Masse des Gewebes in jedem Voxel ist das Ergebnis also zumindest bei einer räumlich homogenen Flussverteilung unabhängig von der Voxelgröße. Im Gegensatz zur Residuendetektion ist das Ergebnis bei einer Messung der Indikatorkonzentration im zufließenden und im abfließenden Gefäß abhängig von der genauen Lokalisation der Messorte P und Q (vgl. Abbildung 4.6.a)

Ideale und reale Bolusinjektion

In den vorangegangenen Abschnitten wurde angenommen, dass der Indikator in Form eines infinitesimal kurzen Bolus injiziert wird. Dies lässt sich in der realen Messsituation am Patienten nicht realisieren. Durch Dispersion des Indikatorbolus auf dem Weg vom Injektionsort (üblicherweise eine periphere Vene) kommt es am Messort bereits zu einer signifikanten Verbreiterung des zeitlichen Verlaufes des Bolusprofils (Abbildung 4.8). Darüber hinaus ist zu beachten, dass das Kontrastmittel auch nicht mit einer beliebig hohen Flussrate injiziert werden kann.

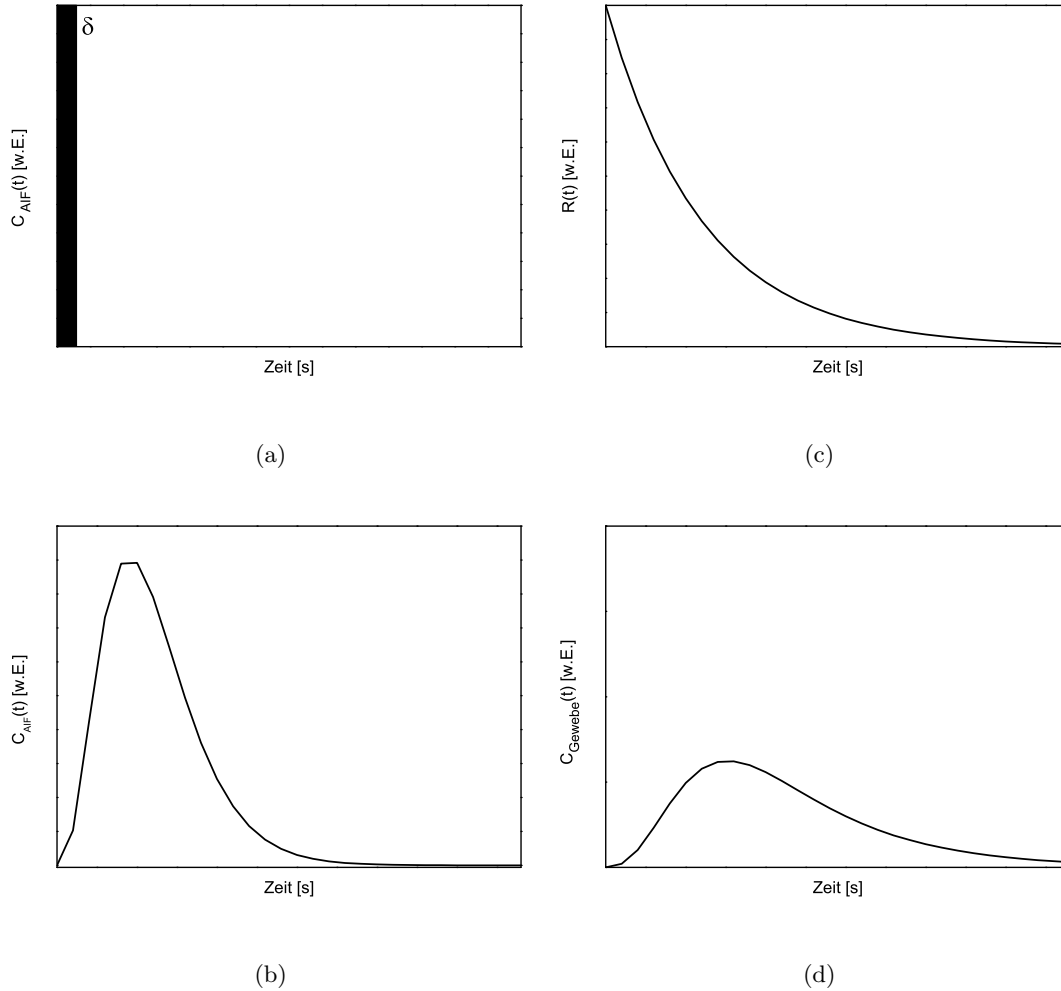


Abbildung 4.8: Schematische Darstellung der idealen (a, c) und der realen (b, d) Messsituation. Im Idealfall (a) strömt der Indikator als infinitesimal kurzer Bolus in das System. Es wird die ideale Gewebe-Residuenfunktion (c) gemessen. Ein realer Bolus (b) hat eine endliche Dauer. Liegt diese in Größenordnung der zeitlichen Ausbreitung der Gewebe-Residuenfunktion, so wird die beobachtete Gewebe-Residuenfunktion (d) im Wesentlichen von der Form der Inputfunktion (b) abhängen. Dabei ist die ursprüngliche Form (c) der Gewebe-Residuenfunktion nicht mehr erkennbar [Bri10].

Basierend auf dem einfachen Modell eines zeit-invarianten Systems kann das Messvolumen (z.B. ein Voxel im Lungengewebe) als eine „Black Box“ mit einem arteriellen Eingang und einem Ausgang im Gewebe betrachtet werden. Nach der Injektion des Kontrastmittels, z. B. über eine Handvene, strömt das Kontrastmittel in das Messvolumen. Der zeitliche Verlauf der Anflutung der KM-Konzentration in das Messvolumen wird durch eine arterielle Eingangsfunktion $C_{AIF}(t)$ ⁸ beschrieben. Die in diesem Messvolumen gemessene KM-Konzentration wird als $C_{Gewebe}(t)$ definiert (Abb. 4.9). Der zeitliche Verlauf von $C_{Gewebe}(t)$ hängt nicht nur von der Gewebe-Residuenfunktion ab, sondern auch vom zeitlichen Konzentrationsverlauf $C_{AIF}(t)$, mit dem der Indikator im Gewebe anflutet.

⁸engl.: *arterial input function*

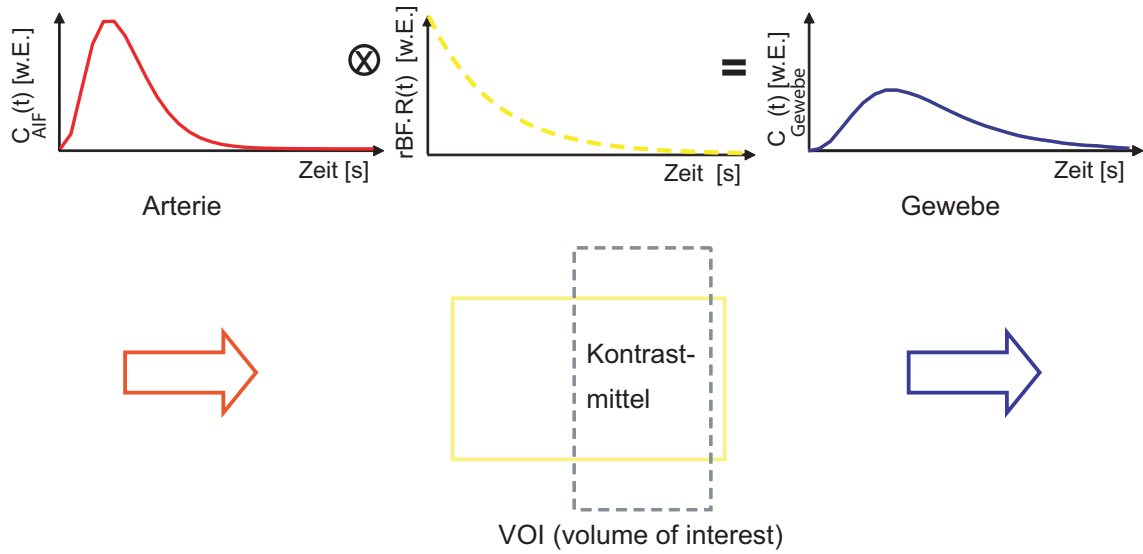


Abbildung 4.9: Prinzip des Zeit-invarianten Systems. Das Gewebe wird als „Black Box“ mit einem arteriellen Eingang und einem Ausgang im Gewebe betrachtet. Das Kontrastmittel strömt mit einem zeitlichen Verlauf der Konzentration $C_{AIF}(t)$ in das Messvolumen VOI. Im Gewebe wird der Verlauf der KM-Konzentration $C_{Gewebe}(t)$ über die Zeit gemessen. Durch die Enfaltung der Eingangs- $C_{AIF}(t)$ und Ausgangsfunktion $C_{Gewebe}(t)$ lässt sich die Gewebe-Residuenfunktion $R(t)$ bestimmen, die den Bluttransport im Gewebe charakterisiert.

Mathematisch lässt sich die Verbreitung der KM-Konzentration im Gewebe durch ein Faltungsintegral der Form

$$\begin{aligned} C_{Gewebe}(t) &= \int_0^{\infty} C_{AIF}(t - t') \cdot rBF \cdot R(t') dt' \\ &= rBF \cdot C_{AIF}(t) \otimes R(t) \end{aligned} \quad (4.24)$$

beschreiben. Das Symbol $\otimes$ bezeichnet den Faltungsoperator.

In realen Messungen kommt es aber oft zu einer Verzögerung zwischen den Ankunftszeiten des Bolus im arteriellen Voxel (Eingangsfunktion) und im Gewebe (Ausgangsfunktion). Dadurch ist $R(t)$ nicht mehr ab dem Zeitpunkt $t = t_0$ monoton fallend, sondern zeigt einen bolusähnlichen Verlauf (Abb. 4.10).

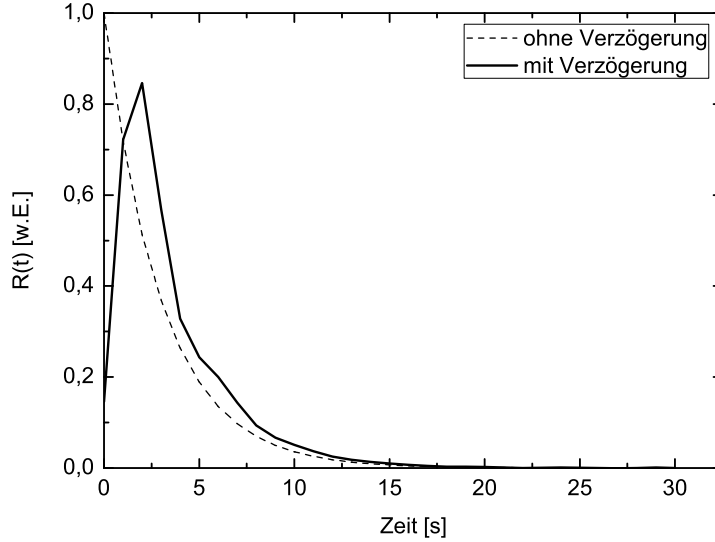


Abbildung 4.10: Dargestellt ist der zeitliche Verlauf einer realen Gewebe-Residuenfunktion mit einer Verzögerung zwischen den Bolusankunftszeiten im arteriellen Voxel und im Gewebe, in dem die Eingangs- und Ausgangsfunktion des Messvolumens gemessen werden. Infolge der zeitlichen Verzögerung der Ankunftszeit des Bolus hat die Gewebe-Residuenfunktion ab dem Zeitpunkt $t = t_0$ keinen monoton abfallenden Verlauf, sondern weist zu diesem Zeitpunkt einen Anfangsanstieg (durchgezogene Linie) auf. Erst ab einem späteren Zeitpunkt $t+t_0$ zeigt sich ein monoton abfallender Verlauf wie in der dargestellten Gewebe-Residuenfunktion ohne zeitliche Verzögerung (gestrichelte Linie). Für die Simulation wurde die Verzögerungszeit gleich 1 s gesetzt.

$R(t = t_0)$ ist in diesem Fall kein Maß für rBF , sondern muss über die Maximalhöhe von $R(t)$ bestimmt werden. In diesem Fall ist die folgende Bedingung zum Zeitpunkt t_0 nicht mehr gültig:

$$1 - H(t) = 1 - \int_0^t h(t') dt' = R(t) \rightarrow h(t) = -\frac{d}{dt} R(t) < 0$$

Zusätzlich ist meist eine Dispersion des Kontrastmittelbolus zu beobachten, die sich als Verbreiterung von $C_{AIF}(t)$ äußert und sich mathematisch durch eine Faltung der Gewebe-Residuenfunktion $R(t)$ mit einer Dispersionsfunktion $D^*(t)$ ausdrücken lässt. Die neue Residuenfunktion $R^*(t)$ ergibt sich dann zu [Øs96b]:

$$R^*(t) = D^*(t) \otimes R(t)$$

Da die Fläche unter der Funktion konstant bleiben muss, resultiert die Dispersion in einer Unterschätzung der Perfusion [Cal00]. Im Gegensatz zur Verzögerung lässt sich dieser Effekt nicht kompensieren, sondern nur in Form einer Fehlerangabe berücksichtigen [Cal02].

Ein weiteres Problem ist die Rezirkulation des Bolus. Da der Blutkreislauf ein geschlossenes System ist, passiert der Bolus das Messvolumen mehr als einmal. Bei der Berechnung sollte rezirkulierendes Blut nicht für die Auswertung verwendet werden. Eine Möglichkeit, sie aus der Quantifizierung auszuschließen, ist die Verwendung einer Gamma-variate-Funktion (vgl. Abschnitt 4.3.1), die an den Bolus angepasst wird und damit den Bolus ohne Rezirkulation model-

liert.

Für die Berechnung des regionalen Blutflusses nach Gleichung 4.23 ist neben der Gewebe-Residuenfunktion, die Kenntnis des regionalen Verteilungsvolumens erforderlich. Wie der folgende Abschnitt demonstriert, kann dieses am einfachsten durch die Kinetik eines intravaskulären Kontrastmittels nach Bolusinjektion bestimmt werden.

Berechnung des regionalen Blutvolumens

Die gesamte Indikatormenge, die in das System strömt, berechnet sich aus dem Integral über den Konzentration-Zeit-Verlauf $C_{AIF}(t)$. Aus Gründen der Massenerhaltung und da es sich nach der Voraussetzung um einen intravaskulären Indikator handelt, muss die Gesamtmenge an Indikator, der durch die Kapillaren und anschließend durch die venösen Gefäße strömt, identisch mit der einströmenden Menge an Indikator sein [Axe80]:

$$\int_0^\infty F \cdot C_{AIF}(t') dt' = \int_0^\infty F \cdot C_{Kap}(t') dt' = \int_0^\infty F \cdot C_v(t') dt' \quad (4.25)$$

$C_{Kap}(t)$ und $C_v(t)$ bezeichnen hierin den zeitlichen Verlauf der Konzentration des Indikators in den Kapillaren bzw. im venösen Abfluss. Unter der Annahme gleicher Konzentration im kapillären und im venösen Blut und außerdem eines vernachlässigbaren arteriellen Volumens beträgt die Indikatorkonzentration im Gewebe dagegen nur einen Bruchteil f_{vasc} der Konzentration im Gefäß:

$$C_{Gewebe} = f_{vasc} \cdot C_v \quad (4.26)$$

mit dem anteiligen Gefäßvolumen

$$f_{vasc} = \frac{V_{vasc}}{V_{ref}}. \quad (4.27)$$

Gibt es nur einen arteriellen Zufluss und befinden sich in der untersuchten Region keine arteriellen Gefäße, so lässt sich aus den Gleichungen 4.25 und 4.26 ein Zusammenhang zwischen den Integralen über die Konzentration-Zeit-Kurve im Gewebe und in dem versorgenden arteriellen Gefäß, sowie dem prozentualen Blutvolumen im Gewebe, herleiten:

$$\int_0^\infty F \cdot C_{AIF}(t') dt' = \int_0^\infty F \cdot C_v(t') dt' = \frac{1}{f_{vasc}} \int_0^\infty F \cdot C_{Gewebe}(t') dt'. \quad (4.28)$$

Zusammen mit Gleichung 3.2 ergeben sich damit die abschließenden Beziehungen zur Berechnung des anteiligen Blutvolumens

$$f_{vasc} = \frac{\int_0^\infty C_{Gewebe}(t') dt'}{\int_0^\infty C_{AIF}(t') dt'} \quad (4.29)$$

und des regionalen Blutvolumens rBV :

$$rBV = \frac{\int_0^\infty C_{Gewebe}(t') dt'}{\rho \cdot \int_0^\infty C_{AIF}(t') dt'}. \quad (4.30)$$

Um eine Messung des regionalen Blutvolumens durchzuführen ist also neben dem Konzentration-Zeit-Verlauf im Gewebe auch die Kenntnis des Integrals über die arterielle Anflutungs- oder

Inputfunktion (AIF) erforderlich. Gleichung 4.30 ist unabhängig von der Form der arteriellen Inputfunktion. Es muss lediglich ausgeschlossen werden, dass der Indikator mehrmals das System durchläuft, z.B. durch Rezirkulation, es ist aber nicht unbedingt eine extrem kurze Injektion erforderlich.

Nach Gleichung 4.28 würde es genügen, dieses Integral aus einem abführenden venösen Gefäß zu bestimmen. Voraussetzung hierfür ist allerdings, dass dieses venöse Gefäß nur von dem gerade untersuchten System (oder Voxel) alleine gespeist wird. Diese Voraussetzung wird in der Praxis, insbesondere bei einer bildpunktweisen Berechnung des rBV im Allgemeinen nicht erfüllt sein.

4.4 Methoden der Perfusionsquantifizierung

Gleichung 4.24 ist vom Typ einer Fredholm'sche Integralgleichung 1. Art [Pre99]. Dabei handelt es sich um ein inverses Problem, das im Allgemeinen schlecht-gestellt⁹ ist. Dies bedeutet, dass die durch Invertierung der Faltungsgleichung berechnete Lösungsfunktion, die der Gewebe-Residuenfunktion $R(t)$ entspricht, extrem sensitiv auf kleine Änderungen der Eingangsfunktion reagiert. Infinitesimale Änderungen (Rauschen) in $C_{AIF}(t)$ und $C_{Gewebe}(t)$ induzieren große Änderungen in $R(t)$ und führen zur Instabilität von $R(t)$.

Die Lösungsverfahren werden bezüglich des Einflusses des Rauschens auf den Entfaltungsprozess in zwei mathematische Lösungsgruppen unterteilt. Die erste beschreibt modellabhängige Verfahren, bei denen über die Lösung der Gewebe-Residuenfunktion $R(t)$ und damit über die Mikrovaskulatur *a priori* Annahmen gemacht werden. Zur zweiten Lösungsgruppe gehören modellunabhängige Ansätze, welche $R(t)$ durch nicht-parametrische Entfaltung bestimmen und keine Informationen über den zugrundeliegenden Transportprozess des Bolus durch das Gewebe verwenden.

Modellabhängige Lösungsverfahren besitzen den Vorteil, durch die inhärente Reduzierung der Freiheitsgrade den Entfaltungsprozess zu stabilisieren. Klassisches Beispiel für einen solchen Ansatz stellt die Vorgabe einer einfachen exponentiellen Zeitabhängigkeit der Gewebe-Residuenfunktion dar. Solche Annahmen können aber auch Nachteile für diese Lösungsverfahren zur Folge haben. Weicht die berechnete Gewebe-Residuenfunktion von der vorgegebenen Gewebe-Residuenfunktion ab, führt dies zu großen systematischen Fehlern in den daraus ermittelten Parametern [Øs96b].

Ist ein geeignetes Modell zur Beschreibung des Bluttransports im Gewebe vorhanden, so sind die parametrischen Methoden den nicht-parametrischen Methoden gegenüber zu bevorzugen, da sie wesentlich rauschunempfindlicher sind. Allerdings stehen zur Zeit keine Modelle zur Verfügung, die universell einsetzbar sind, weil der Bluttransport stark von pathologischen Faktoren abhängig sein kann. Es haben sich daher die nicht-parametrischen Methoden zur Perfusionsquantifizierung für die meisten Körperorgane durchgesetzt. Trotzdem wurde bisher für die Quantifizierung der Lungenperfusion zumeist eine parametrische Methode [Wil93] verwendet, die daher auch kurz beschrieben wird.

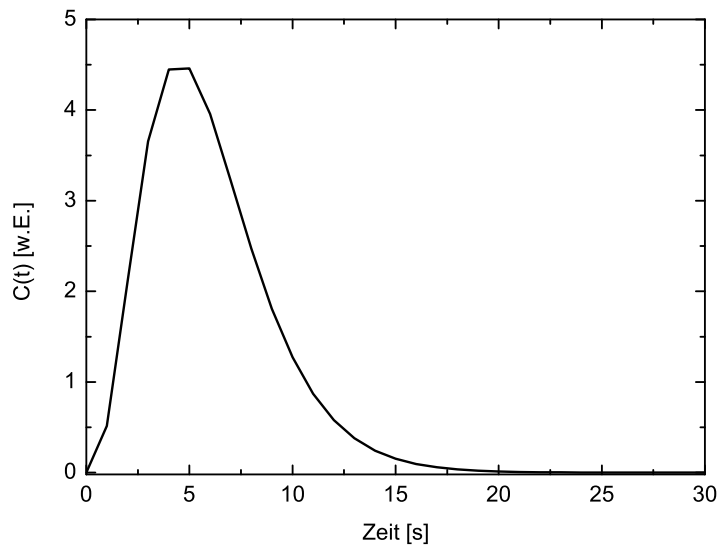
⁹engl.: *ill-conditioned*

4.4.1 Parametrische Methoden

Das von Wilke et al. im Jahr 2003 [Wil93] für die Quantifizierung der Myokardperfusion eingesetzte Verfahren wird hier als Beispiel für eine parametrische Methode vorgestellt. Bei diesem Verfahren wird eine Kurvenanpassung an den Konzentration-Zeit-Verlauf $C(t)$ durchgeführt. Der Kurvenanpassung geschieht dabei mittels einer Gamma-variate-Funktion mit vier freien Parametern:

$$C(t) = k(t - t_0)^\alpha \cdot e^{-\frac{t-t_0}{\beta}}. \quad (4.31)$$

t_0 ist die Ankunftszeit des Kontrastmittelbolus im Messvolumen, k ein Maß für die Höhe des Bolus und die Parameter α und β beschreiben die Kurvenform (Abb. 4.11). Die Gamma-variate Funktion beschreibt in guter Näherung die Bolusform bei physiologischen Bluttransportprozessen [Las79]. Voraussetzung für die Anpassung der Funktion an die Kurve ist ein linearer Zusammenhang zwischen der KM-Konzentration und dem relativen MR-Signal (vgl. Gl. 4.8). Oft wird auch einfach ein direkter linearer Zusammenhang zwischen KM-Konzentration und MR-Signal angenommen und es wird nur eine Korrektur der Nulllinie $S-S_0$ durchgeführt [Wei93].



(a)

Abbildung 4.11: Gamma-variate Funktion. Die Bolusform bei Bluttransportprozessen lässt sich mit Hilfe dieser Funktion gut beschreiben [Las79]. Nach Gl. 4.31 bestimmt k die Höhe der Kurve, t_0 ist die Zeit bis zur Ankunft des Bolus, α die Anstiegszeit und β die abfallende Flanke des Bolus. Die dargestellte Gamma-variate Funktion ist mit folgenden Parametern berechnet: $\alpha = 3$, $\beta = 1,5$ und $t_0 = 0$ s.

Für die Gamma-variate Funktion beträgt die Zeit bis zum Erreichen des Konzentrationsmaximums (TTP)¹⁰

$$TTP = \alpha\beta \quad (4.32)$$

¹⁰engl.: *time to peak*

und die regionale mittlere Transitzeit

$$rMTT = \beta(\alpha + 1). \quad (4.33)$$

Nach der Indikatorverdünnungs-Theorie lässt sich das regionale Blutvolumen rBV mit Gl. 4.30 ermitteln. Über die Verwendung des Zentralen-Volumen-Theorems (Gl. 4.16) kann dann der regionale Blutfluss rBF bestimmt werden.

Ein Problem dieser Methode ist die Gültigkeit des Modells der Gamma-variate-Funktion. Schreiber et al. [Sch02b] weisen daraufhin, dass die Bolusform mit dieser nur unzureichend beschrieben wird. Zudem können bei pathologischen Prozessen erfahrungsgemäß oft andere Kurvenformen beobachtet werden. Das Rauschen in MR-Aufnahmen macht auch eine Anpassung der Gamma-variate Funktion an die Originalfunktion schwierig [Axe80].

Eine Möglichkeit zur absoluten Quantifizierung bieten die nicht-parametrischen Entfaltungsmethoden, von denen zwei im nächsten Abschnitt vorgestellt werden.

4.4.2 Nicht-parametrische Methoden

Die modellunabhängigen oder nicht-parametrischen Lösungsverfahren sind im Allgemeinen rauschempfindlicher und somit instabiler als die modellabhängigen Verfahren (analytische Techniken). Bei nicht-parametrischen Lösungsverfahren werden keine *a priori* Annahmen zugrunde gelegt. Sie eignen sich deshalb auch für die Quantifizierung der Perfusion bei pathologischen Störungen, bei denen der Bolus nicht mehr eindeutig als Gamma-variate Funktion beschrieben werden kann.

Unter die nicht-parametrischen Lösungsverfahren fallen Lösungsansätze mit Hilfe von Transformationen (z. B. Fourier oder Laplace Transformation) und algebraischen Techniken. Wird das Fouriertheorem auf Gl. 4.24 angewendet, so ergibt sich die Gewebe-Residuenfunktion zu:

$$R(t) = rBF^{-1} \cdot \mathfrak{F}^{-1} \left\{ \frac{\mathfrak{F}\{C_{\text{Gewebe}}\}}{\mathfrak{F}\{C_{\text{AIF}}\}} \right\}.$$

Dieser Lösungsansatz ist sehr rauschempfindlich und die damit berechneten Gewebe-Residuenfunktionen $R(t)$ sind sehr instabile, stark oszillierende Funktionen. Rempp et al. [Rem94] verwendeten daher vor der Rücktransformation ein optimales Wiener Filter. Dieses Filter unterdrückt insbesondere die hochfrequenten Anteile im Frequenzspektrum, während niederfrequente Anteile, wie sie in erster Linie durch physiologische Signale zustandekommen, erhalten bleiben. Für eine pixelweise Auswertung von dynamischen MR-Datensätzen kommt dieser Ansatz aufgrund seiner Rauschempfindlichkeit nicht in Frage.

Die Anwendung eines algebraischen Ansatzes zur Perfusionsquantifizierung erfordert die Überführung der Faltungsgleichung 4.24 in ihre diskrete Form:

$$C_{\text{Gewebe}}(t_i) = rBF \cdot \Delta t \sum_{j=0}^N C_{\text{AIF}}(t_j) \cdot R(t_i - t_j). \quad (4.34)$$

N ist die Anzahl der Messpunkte der $C_{\text{AIF}}(t)$ und gleichzeitig die Anzahl der MR-Aufnahmen. t_i steht für den Zeitpunkt der i -ten MR-Aufnahme. Gleichung 4.34 lässt sich als Matrizengleichung

der Form

$$c(t) = A(t) \cdot b(t) \quad (4.35)$$

umschreiben. Hierbei ist

$$c(t) = \begin{pmatrix} C_{\text{Gewebe}}(t_0) \\ C_{\text{Gewebe}}(t_1) \\ \dots \\ C_{\text{Gewebe}}(t_N) \end{pmatrix},$$

$$A(t) = \begin{pmatrix} C_{\text{AIF}}(t_0) & 0 & \dots & 0 \\ C_{\text{AIF}}(t_1) & C_{\text{AIF}}(t_0) & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ C_{\text{AIF}}(t_N) & C_{\text{AIF}}(t_{N-1}) & \dots & C_{\text{AIF}}(t_0) \end{pmatrix}$$

und

$$b(t) = rBF \cdot \Delta t \cdot \begin{pmatrix} R(t_0) \\ R(t_1) \\ \dots \\ R(t_N) \end{pmatrix}$$

Für eine invertierbare Matrix $A(t)$ lässt sich die Lösung des linearen Gleichungssystems (Gl. 4.35) durch

$$b(t) = A^{-1}(t) \cdot c(t) \quad (4.36)$$

berechnen, wobei $A^{-1}(t)$ die inverse Matrix zu $A(t)$ ist. Wenn die Matrix $A(t)$ nicht invertierbar¹¹ ist, gibt es keine Lösung für das lineare Gleichungssystem (Gl. 4.35). In diesem Fall ist es aber möglich, ein $b(t)$ zu finden, mit dem das Residuum $\|A(t) \cdot b(t) - c(t)\|$ minimiert wird. Die minimale Norm $\|b(t)\|$ der Lösung $b(t)$ wird als minimale Lösungsnorm bezeichnet. Wird die euklidische Norm $\|\cdot\|_2$ benutzt, so wird durch die minimale Lösungsnorm die quadratische Abweichung im Residuum minimiert. Die so berechnete $b(t)$ wird als Lösung der kleinsten Quadrate bezeichnet.

Die Invertierung der Matrix $A(t)$ kann mit Hilfe der sogenannten Singulärwertzerlegung (SVD)¹² erfolgen.

Singulärwertzerlegung

Sei $A(t)$ eine $\mathbb{R}^{m \times n}$ -Matrix. Die SVD [Pre99] ist eine Zerlegung von $A(t)$

$$A(t) = U \Sigma V^T \quad (4.37)$$

¹¹Eine quadratische Matrix $A(t)$ wird invertierbar oder regulär genannt, wenn eine weitere Matrix $A^{-1}(t)$ existiert, sodass

$$A \cdot A^{-1} = \mathbb{1}$$

gilt. Dabei wird A^{-1} als inverse Matrix zu A bezeichnet.

¹²engl.: *singular value decomposition*

in zwei orthogonale Matrizen

$$\begin{aligned} U &= (u_1, u_2, \dots, u_n) \in \mathbb{R}^{m \times m} \\ V &= (v_1, v_2, \dots, v_n) \in \mathbb{R}^{n \times n} \end{aligned}$$

und eine Diagonalmatrix

$$\Sigma = \text{diag}(\sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_p) \in \mathbb{R}^{m \times n} \quad \text{mit } p = \min\{m, n\}.$$

Hierbei ist V^T die transponierte Matrix zu V und die Einträge der Σ -Matrix, σ , werden als Singulärwerte der Matrix $A(t)$ bezeichnet. Diese sind positiv und absteigend geordnet:

$$\sigma_1 \geq \sigma_2 \geq \dots \geq \sigma_p \geq 0.$$

Die Spaltenvektoren von U und V sind orthonormal, sodass gilt:

$$\begin{aligned} UU^T &= U^T U = \mathbb{1} \\ VV^T &= V^T V = \mathbb{1}. \end{aligned}$$

Die Lösung eines linearen Gleichungssystems (Gl. 4.35) berechnet sich für eine invertierbare Matrix $A(t)$ mit der Singulärwertzerlegung $A(t) = U\Sigma V^T$ durch

$$b(t) = A^{-1}(t) \cdot c(t) = (U\Sigma V^T)^{-1} \cdot c(t) = \sum_{i=1}^n \frac{u_i^T \cdot c}{\sigma_i} v_i. \quad (4.38)$$

Dabei ist die Inverse der Diagonalmatrix Σ durch die reziproken Werte von Σ , $\frac{1}{\sigma}$, gegeben und $b(t)$ entspricht der gesuchten Gewebe-Residuenfunktion.

Wie bei der Fouriertransformation würden auch hier die hochfrequenten Rauschanteile zu starken Oszillationen in der Lösungskurve $b(t)$ führen. Die kleinsten Werte von σ werden nur durch das Rauschen bestimmt und besitzen keinen physiologischen Informationsgehalt. Dies führt oft zu Ergebnissen, die im biomedizinischen Kontext nicht sinnvoll sind (Abb. 4.12).

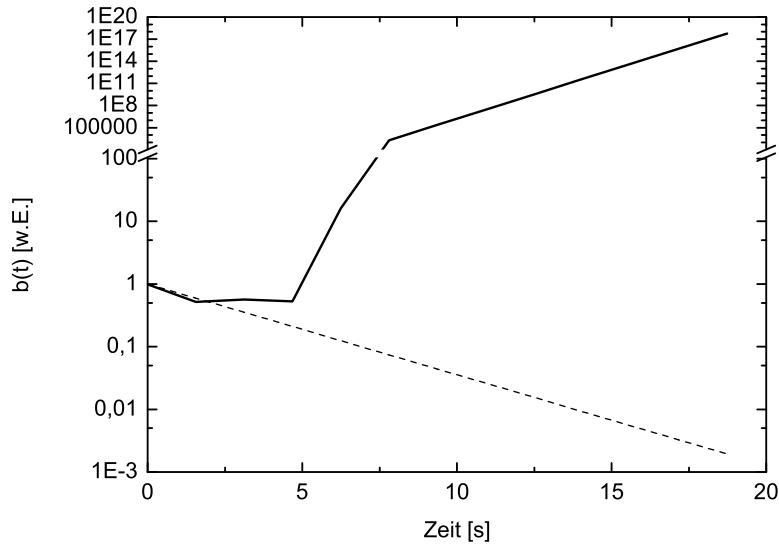


Abbildung 4.12: Die logarithmische Darstellung einer simulierten nicht-regularisierten Lösung $b(t)$ des linearen Gleichungssystems (Gl. 4.35) in Abhängigkeit der Zeit. Der Vergleich zwischen der vorgegebenen Lösung $b(t)$ (gestrichelte Linie) und der berechneten Lösung $b(t)$ (durchgezogene Linie) weist darauf hin, dass die Existenz hochfrequenter Rauschanteile in $A^{-1}(t)$ zu starken Oszillationen in der damit berechneten Lösung führt. Die nicht-regularisierte Lösung $b(t)$ wurde mit einer gemessenen repräsentativen $C_{AIF}(t)$, ihrer zugehörigen $C_{Gewebe}(t)$ und einer vorgegebenen $b(t)$ als $e^{-\frac{t}{rMTT}}$ (gestrichelte Linie) nach Gl. 4.38 simuliert. Dafür wurden folgende Parameter verwendet: $rMTT = 3$ s, $rBF = 1 \frac{ml}{min \cdot 100ml}$ und ein typischer SNR-Wert im Lungengewebe von 20 [Ris04].

Der Einfluss der kleinen Singulärwerte kann beispielsweise mit der Regularisierungsmethode der abgeschnittenen SVD oder mit Tikhonov-Regularisierungsmethoden, verringert werden, wodurch das oben erwähnte, schlecht-gestellte Problem (Gl. 4.35) stabilisiert werden kann.

4.5 Stabilisierung schlecht-gestellter Probleme

4.5.1 Abgeschnittene SVD

Der Vorteil der abgeschnittenen SVD (tSVD)¹³ liegt darin, dass ein Schwellenwert q eingeführt werden kann. Unterhalb dieses Wertes werden die Kehrwerte aller Singulärwerte in Gl. 4.38 ($\frac{1}{\sigma_i} < q$) vor der Berechnung von $b(t)$ gleich Null gesetzt. Dadurch kann der Einfluss der hochfrequenten Rauschanteile der Gleichung 4.35 eliminiert werden. Auf diese Weise wird mathematisch eine Lösung erhalten, die im Sinne der Minimierung des kleinsten Fehlerquadrates die bestmögliche Lösung für das lineare Gleichungssystem (4.35) darstellt [Pre99].

Die Schwierigkeit bei dieser Methode besteht nun darin, einen Schwellenwert q für σ zu finden, der den Einfluss des Rauschens minimiert, aber gleichzeitig möglichst wenig physiologische Informationen unterdrückt. Es besteht dabei entweder die Möglichkeit, q auf einen festen Wert zu setzen (Abb. 1.13), was eine schnelle und in homogen perfundierten Bereichen hinreichend

¹³engl.: *truncated singular value decomposition*

genaue Lösung bietet, oder die Schwelle an das vorhandene SNR anzupassen. Ein geeigneter Wert für q kann beispielsweise durch Simulationsrechnungen bestimmt werden [van87].

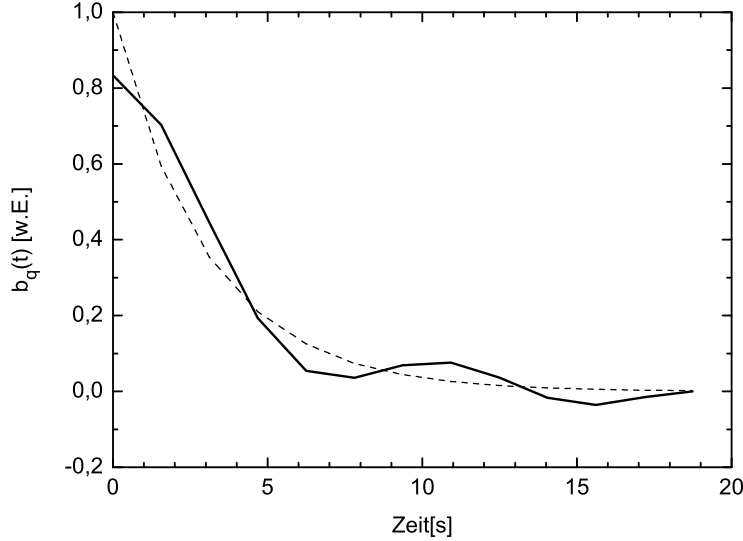


Abbildung 4.13: Dargestellt ist der simulierte Verlauf einer mittels tSVD berechneten Lösung $b(t)$ in Abhängigkeit der Zeit. Die $b_q(t)$ wurde mit einer gemessenen repräsentativen $C_{AIF}(t)$, ihrer zugehörigen $C_{Gewebe}(t)$ und einer vorgegebenen $b(t)$ als $e^{-\frac{t}{rMTT}}$ (gestrichelte Linie) nach Gl. 4.38 simuliert. Vor der Berechnung der Lösung $b_q(t)$ wurde der Schwellwert q nach Østergaard et al. [Øs96b] gleich 20% des Maximalwertes des Singulärwertes $\sigma_{\max}$ gesetzt und folgende Parameter wurden für die Simulation verwendet: $rMTT = 3$ s, $rBF = 1 \frac{ml}{min \cdot 100ml}$ und ein typischer SNR-Wert im Lungengewebe von 20 [Ris04].

Die Anwendung dieser Regularisierungsverfahren auf dynamische MRT-Datensätze wurde bereits umfassend untersucht [Øs96b] und seine Überlegenheit gegenüber der Anwendung des Fouriertheorems demonstriert [Smi00, Liu99, Wir00].

Wie umfassende Simulationsrechnungen belegt haben, liefert tSVD im Allgemeinen stabile Lösungen. Die Methode weist allerdings zwei Schwachstellen auf:

- Liegt die Ankunftszeit des Bolus im arteriellen Voxel und im Gewebe zu weit auseinander ($> 1-2$ s), wird der regionale Blutfluss systematisch unterschätzt [Cal00].
- Außerdem führt die Empfindlichkeit der tSVD gegenüber der Dispersion auch zu einer Unterschätzung des regionalen Blutflusses [Øs96a].

4.5.2 Tikhonov-Philips Regularisierungsmethode

Anfang der sechziger Jahre des 20. Jahrhunderts entwickelten Philips [Phi61] und Tikhonov [Tik63] unabhängig voneinander ein Verfahren zur Lösung der Fredholm'schen Integralgleichung 1. Art, das als Tikhonov-Phillips-Regularisierungsmethode (T-Reg) bezeichnet wird.

Bei dieser Methode wird eine Näherungslösung $b_\lambda(t)$ des linearen Gleichungssystems 4.35 durch

$\min_{\lambda > 0} \mathfrak{F}_\lambda(b(t))$ mit dem Tikhonov-Phillips-Funktional

$$\mathfrak{F}_\lambda(b(t)) = \|A(t) \cdot b(t) - c(t)\|_2^2 + \lambda^2 \Omega^2(b(t)) \quad (4.39)$$

bestimmt. Der in diesem Funktional auftretende Regularisierungsoperator $\Omega(b(t))$ wird als Strafterm bezeichnet und λ ist der Regularisierungsparameter. Über den Strafterm können gewisse Zusatzinformationen über die Lösung in Form eines weiteren Gleichungssystems,

$$L \cdot b(t) = r, \quad (4.40)$$

der Residuumsnorm $\|A(t) \cdot b(t) - c(t)\|$ hinzugefügt werden. Dabei ist der Term L ein Differentialoperator, der üblicherweise als eine Einheitsmatrix $\mathbb{1}$ oder eine Differentialmatrix erster Ordnung L_1 :

$$L_1 = \begin{pmatrix} 1 & -1 & 0 & 0 & \dots \\ 0 & -1 & 1 & 0 & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & -1 & 1 \end{pmatrix}$$

oder zweiter Ordnung L_2 :

$$L_2 = \begin{pmatrix} 1 & -2 & 1 & 0 & 0 & \dots \\ 0 & 1 & -2 & 1 & 0 & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & 1 & -2 & 1 \end{pmatrix}$$

verwendet wird.

Mit diesen Zusatzinformationen können bestimmte Nebenbedingungen an die Lösung gestellt werden, wodurch die gesuchte Lösung möglichst glatt werden oder die Elemente des Lösungsvektors betragsmäßig möglichst klein werden sollen. Letzteres kann durch die spezielle Wahl von $r = 0$ realisiert werden. Damit wird sich Gl. 4.39 zu:

$$\mathfrak{F}_\lambda(b(t)) = \|A(t) \cdot b(t) - c(t)\|_2^2 + \lambda^2 \|L \cdot b(t)\|_2^2 \quad (4.41)$$

Bei der T-Reg wird ein schlecht-gestelltes Problem stabilisiert, indem die Singulärwerte σ_i mit einem Faktor $f_i(\sigma, \lambda)$ gewichtet werden, sodass der Einfluss der kleinen Singulärwerte verringert werden kann:

$$b(t) = \sum_{i=1}^n f_i(\sigma, \lambda) \frac{u_i^T \cdot c}{\sigma_i} v_i. \quad (4.42)$$

Der Wichtungsfaktor $f_i(\sigma, \lambda)$ wird als Regularisierungsfiler bezeichnet und ist folgendermaßen definiert:

$$f_i(\sigma, \lambda) = \frac{\sigma_i^2}{\sigma_i^2 + \lambda_i^2}. \quad (4.43)$$

Im Vergleich zu λ^2 , liegt der Wert des Regularisierungsfilters $f_i(\sigma, \lambda)$ für große Singulärwerte nahe bei 1, sodass der Einfluss des Regularisierungsparameters λ auf den entsprechenden Teil

der Lösung nur gering ist. Dagegen wird der Einfluss der kleinen Singulärwerte σ_i auf die Lösung durch ausreichend groß gewähltes λ verringert.

Wahl des Regularisierungsparamters

Der Einfluss der Regularisierung auf die Lösung des schlecht-gestellten Problems wird über einen Regularisierungsparameter λ gesteuert. Wenn λ zu groß gewählt wird, überwiegt der Einfluss der Regularisierung $\|L \cdot b(t)\|_2^2$. Dies führt in der Regel zu einer zu glatten Lösung. Im Gegensatz dazu überwiegt der Einfluss des Fehlers in den Eingangsdaten $\|A(t) \cdot b(t) - c(t)\|_2^2$ bei einem klein gewählten λ . Dadurch berechnet sich eine zu sehr verrauschte Lösung.

Es ist daher erforderlich ein Verfahren zu finden, das einen optimalen Regularisierungsparameter λ_{opt} liefert. Generell gibt es hierfür zwei Gruppen von Ansätzen:

- Gibt es Kenntnisse über die Größe des Fehlers in den Eingangsdaten, so können diese Informationen nach dem Morozov'schen Diskrepanzprinzip [Mor66] genutzt werden, um damit den optimalen Regularisierungsparameter zu bestimmen.
- In vielen Fällen sind allerdings keine Informationen über die Größe des Fehlers in den Eingangsdaten vorhanden. Ein optimaler Regularisierungsparameter λ_{opt} kann in solchen Fällen mit einem Verfahren bestimmt werden, das ohne diese Kenntnisse auskommt.

Das L-Kurven-Kriterium und das Residual-Funktions-Modell sind zwei Methoden aus der zweiten Gruppe, die hier vorgestellt werden.

L-Kurven-Kriterium

Das L-Kurven-Kriterium (LCC)¹⁴ ist ein graphisches Werkzeug zur Bestimmung des optimalen Regularisierungsparameters, das zum ersten Mal im Jahr 1993 von Hansen [Han93] eingeführt wurde. Bei LCC wird das Verhalten der Lösung des linearen Gleichungssystems $b(t)$ für unterschiedliche Werte des Regularisierungsparameters n_λ untersucht, indem der Strafterm $\|L \cdot b(t)\|_2^2$ gegen die Residuumsnorm $\|A(t) \cdot b(t) - c(t)\|_2^2$ in einer doppeltlogarithmischen Darstellung aufgetragen wird (Abb. 4.14). Hierbei werden zur Vereinfachung weiterer Berechnungen nach Hansen [Han93] die Residuumsnorm und der Strafterm zu $\rho(\lambda)$ und $\eta(\lambda)$ zusammengefasst:

$$\begin{aligned}\rho(\lambda) &= \|A(t) \cdot b(t) - c(t)\|_2^2, \\ \eta(\lambda) &= \|L \cdot b(t)\|_2^2.\end{aligned}$$

¹⁴engl.: *L – curve criterion*

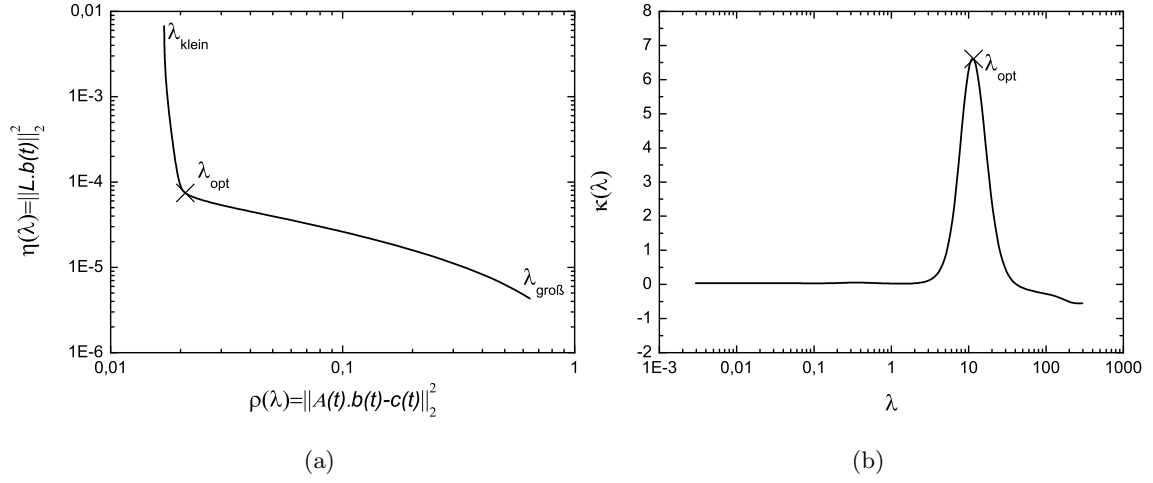


Abbildung 4.14: (a) Doppeltlogarithmische Darstellung einer simulierten L-Kurve. Hierbei ist der Strafterm $\eta(\lambda) = \|L \cdot b(t)\|_2^2$ gegen die Residuumsnorm $\rho(\lambda) = \|A(t) \cdot b(t) - c(t)\|_2^2$ in Abhängigkeit des Regularisierungsparameters λ aufgetragen. In (b) ist die zugehörige Krümmungskurve zur L-Kurve, $\kappa(\lambda)$, als Funktion des Regularisierungsparameters λ dargestellt, wobei die λ -Werte logarithmisch aufgetragen sind. Bei der Methode des L-Kurven-Kriteriums wird anhand der Wahl des Regularisierungsparameters ein Optimum zwischen zu verrauschter Lösung (λ_{klein}) und zu glatter Lösung ($\lambda_{\text{groß}}$) gefunden. Der optimale Regularisierungsparameter λ_{opt} befindet sich in der L-Kurve an einer Stelle mit größter Krümmung. Das λ_{opt} ist sowohl in (a) als auch in (b) mit einem Kreuz-Symbol gekennzeichnet.

Der Name dieser Methode, „L-Kurven-Kriterium“, beruht auf der Art der Darstellung, die zu einem „L“-förmigen Kurvenverlauf führt. Dabei wird die Kurve mit zunehmenden Regularisierungsparameter λ von einem steilen Teil links oben zu einem flachen Teil rechts unten durchlaufen. Der steile Teil entspricht den zu wenig geglätteten Lösungen, während im flachen Teil die Lösungen zu sehr geglättet sind (Abb. 4.14).

Der optimale Regularisierungsparameter wird bei LCC bestimmt, in dem ein Kompromis zwischen dem zu geringen Glätten und zu starken Glätten gefunden wird. Basierend auf dieser Idee, befindet sich der optimale Regularisierungsparameter in der L-Kurve an der Stelle, die die größte Krümmung hat. In der praktischen Realisierung wird die Krümmung der L-Kurve als Funktion $\kappa(\lambda)$ [Han01, Han93]:

$$\kappa(\lambda) = \frac{\hat{\rho}'(\lambda)\hat{\eta}''(\lambda) - \hat{\eta}'(\lambda)\hat{\rho}''(\lambda)}{((\hat{\eta}'(\lambda))^2 + (\hat{\rho}'(\lambda))^2)^{\frac{3}{2}}} \quad (4.44)$$

dargestellt und dann der optimale Regularisierungsparameter λ_{opt} durch das Maximum der $\kappa(\lambda)$ -Kurve bestimmt. Hierbei sind $\hat{\rho}(\lambda)$ und $\hat{\eta}(\lambda)$ wie folgt definiert:

$$\begin{aligned} \hat{\rho}(\lambda) &= \ln \rho(\lambda), \\ \hat{\eta}(\lambda) &= \ln \eta(\lambda). \end{aligned}$$

Zur Bestimmung von λ_{opt} wurde von Hansen vorgeschlagen, dass 200 logarithmisch verteilte

λ -Werte, λ_k , zwischen $\lambda_{\min} = 10^{-5} \cdot \sigma_{\max}$ und $\lambda_{\max} = \sigma_{\max}$ untersucht werden [Han07]:

$$\lambda_k = \lambda_{\min} \left(\frac{\lambda_{\max}}{\lambda_{\min}} \right)^{\frac{k-1}{n_{\lambda}-1}}, \quad (4.45)$$

wobei $\sigma_{\max}$ den Maximalwert der Singulärwerte der Matrix $A(t)$ bezeichnet und k wie folgt definiert ist:

$$k = 1, 2, 3, \dots, n_{\lambda}. \quad (4.46)$$

Anhand von zwei Zusatzkriterien wurde die LCC-Methode für die Lunge optimiert. Die modifizierte Variante davon wurde MLCC genannt. Das Residual-Funktions-Modell (RFM) ist eine alternative Methode zum LCC für die Bestimmung des optimalen Regularisierungsparameters λ_{opt} , das im Jahr 2007 von Fieselman et al. [Fie07] entwickelt wurde.

Residual-Funktions-Modell

In dieser Arbeit wird eine modifizierte Variante der RFM-Methode verwendet. Hinter dieser Methode steckt die Idee, dass die regularisierte Lösung des linearen Gleichungssystems $b_{\lambda}(t)$ mit dem kleinsten Regularisierungsparameter λ bestimmt wird, mit dem $b_{\lambda}(t)$ bestimmte Bedingungen erfüllt. Diese Bedingungen werden mit Hilfe von Vorwissen definiert. Im Rahmen dieser Arbeit wurden diese Bedingungen wie folgt gewählt:

- Zunächst wird ein Schwellenwert $b_{\text{Schwellenwert}}$ für die Lösung $b(t)$ definiert. Der kleinste Zeitpunkt t , für den die regularisierte Lösung b_{λ} kleiner als $b_{\text{Schwellenwert}}(t)$ wird, wird als $t_{\text{Schwellenwert}}$ bezeichnet. Für die Zeitpunkte t kleiner als $t_{\text{Schwellenwert}}$ muss die Lösungskurve b_{λ} einen zeitlich monoton abfallenden Verlauf haben. Diese Bedingung gewährleistet ein Auswaschen der KM-Konzentration.
- Die Werte der regularisierten Lösungskurve $b_{\lambda}(t)$ werden ab einem bestimmten Zeitpunkt $t > t_{\text{Schwellenwert}}$ klein und damit vom Rauschen stark beeinflusst sein, sie beinhalten dementsprechend wenig physiologische Informationen. Da diese Werte die erste Bedingung nicht erfüllen können, gilt für sie die einfachere Bedingung, dass sie stets kleiner als $b_{\text{Schwellenwert}}$ sein müssen.

Somit hat RFM nur einen freien Parameter $b_{\text{Schwellenwert}}$, durch den die Stärke der Regularisierung gesteuert wird. Bei dieser Methode wurde die Stärke der Regularisierung $b_{\text{Schwellenwert}}$ für einen bestimmten simulierten MRT-Datensatz der Lunge (SNR = 20, rPBF = $90 \frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100\text{ml}}$, rMTT = 3 s) so gewählt, dass diese Methode das gleiche mittlere optimale λ_{opt} wie MLCC lieferte. Dieser $b_{\text{Schwellenwert}}$ wurde daher in der vorliegenden Arbeit gleich 11.5% des Maximalwertes der Singulärwerte der Matrix A gesetzt:

$$b_{\text{Schwellenwert}} = 11.5\% \cdot b_{\max}.$$

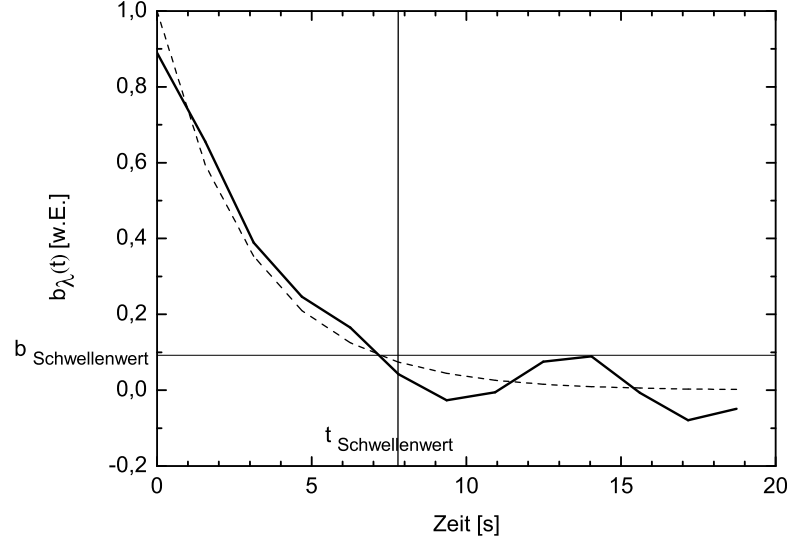


Abbildung 4.15: Darstellung des simulierten zeitlichen Verlaufes einer mit RFM berechneten Lösungskurve $b_\lambda(t)$. Durch die horizontale durchgezogene Linie wird $b_{\text{Schwellenwert}}$ gekennzeichnet, der als $11.5\% \cdot b_{\text{max}}(t)$ definiert ist. Der kleinste Zeitpunkt, der diesem $b_{\text{Schwellenwert}}$ zugeordnet ist, wird als $t_{\text{Schwellenwert}}$ definiert und ist als durchgezogene vertikale Linie eingezeichnet. Die Datenpunkte der Lösung $b_\lambda(t)$ vor dem Zeitpunkt $t_{\text{Schwellenwert}}$ müssen monoton abfallen, damit diese Lösungskurve ein schnelles und homogenes Auswaschen der KM-Konzentration beschreiben kann. Die Datenpunkte nach $t_{\text{Schwellenwert}}$ müssen kleiner als $b_{\text{Schwellenwert}}$ sein. Die Lösung $b_\lambda(t)$ wurde mit einer gemessenen repräsentativen $C_{\text{AIF}}(t)$, ihrer zugehörigen $C_{\text{Gewebe}}(t)$ und einem vorgegebenen $b(t)$ als $e^{-\frac{t}{r \cdot MTT}}$ (gestrichelte Linie) nach Gl. 4.42 simuliert. Dafür wurden folgende Parameter verwendet: $rMTT = 3$ s, $rBF = 1 \frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100\text{ml}}$ und ein typischer SNR-Wert im Lungengewebe von 20 [Ris04].

4.6 Numerische Simulationen

Zur Validierung der beschriebenen Regularisierungsmethoden (tSVD, LCC, MLCC und RFM), wurden mit einer einfachen exponentiell abfallenden Gewebe-Residuenfunktion $R(t) = e^{-\frac{t}{rMTT}}$, 22 $rPBF$ -, 2 $rMTT$ - und 30 SNR-Werten (Signal-zu-Rausch-Verhältnis)¹⁵ insgesamt 1320 MRT-Lungendatensätze simuliert, wobei für jede Kombination von $rPBF$, $rMTT$ und SNR 10000 Durchläufe durchgeführt wurden. Als Maß für die Genauigkeit der Regularisierungsmethoden wurde aus den gesamten Simulationsdurchläufen ein Mittelwert für den jeweiligen Lungenperfu-sionsparameter berechnet. Die Präzision dieser Regularisierungsmethoden wurde durch die dabei ermittelte Standardabweichung charakterisiert.

Für die Simulationen wurden $rPBF$ -Werte zwischen 90 und 250 $\frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100\text{ml}}$ gewählt. Mit dieser Auswahl konnten sowohl die mittels dynamischer H_2^{15}O PET von Schuster et al. [Sch95] gemessenen Werte des $rPBF$ von $121 \pm 30 \frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100\text{ml}}$ berücksichtigt werden, als auch die mittels dynamischer MRT von Fink et al. [Fin04] gemessenen Werte des $rPBF$ von $290 \pm 139 \frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100\text{ml}}$.

Die $rMTT$ -Werte von 3 s und 5 s sind repräsentative $rMTT$ -Werte, die als zeitliche Differenz

¹⁵engl.: *signal – to – noise*

zwischen den Ankunftszeiten des Bolus der KM-Konzentration in der Pulmonalarterie (PA)¹⁶ und in der Pulmonalvene (PV)¹⁷ in 30 MRT-Lungendatensätzen (10 gesunde Probanden, 10 PE¹⁸- und 10 COPD¹⁹-Patienten) gemessen wurde (Tab. 4.2).

Ein $rMTT$ -Wert von 3 s wurde den gesunden Probanden ermittelt, bei denen keine Erkrankungen im Lungengewebe festgestellt wurde. Bei ihnen Lungenpatienten wurden $rMTT$ -Werte von 5 s gefunden. Bei denen benötigt das Kontrastmittel nach der Anflutung in das Lungenparenchym eine um etwa zwei Sekunden längere Transitzeit, bis es das Lungenparenchym verlässt.

Aufgrund der geringen Massendichte²⁰ der Lunge [Glo96] (in Expiration: $0,29 \frac{g}{cm^3}$ und in Inspiration: $0,26 \frac{g}{cm^3}$), die nur etwa ein Viertel der Dichte aller anderen Gewebe im Körper beträgt und aufgrund der damit verbundenen geringen Spindichte, ist das SNR im Lungengewebe wesentlich geringer als das in der Pulmonalarterie. Im Rahmen dieser Arbeit wurden 30 (n_{SNR}) logarithmisch verteilte SNR-Werte zwischen 10 und 300 untersucht, die wie folgt logarithmisch verteilt waren:

$$SNR_k = SNR_{\min} \left(\frac{SNR_{\max}}{SNR_{\min}} \right)^{\frac{k-1}{n_{SNR}-1}}, \quad (4.47)$$

wobei k zwischen 1 und $n_{SNR} = 200$ liegt:

$$k = 1, 2, 3, \dots, n_{SNR}. \quad (4.48)$$

Auf diese Weise konnte sowohl der von Risse [Ris04] angegebene SNR-Wertebereich berücksichtigt werden, als auch der Einfluss der Erhöhung des SNR-Wertes auf die Genauigkeit der Bestimmung der Perfusionsparameter mit den Regularisierungsmethoden (tSVD, LCC, MLCC und RFM) untersucht werden.

MRT-Datensätze der Lunge

Aus den in Tab. 4.2 aufgelisteten MRT-Lungendatensätzen wurden 30 $C_{AIF}(t)$ -Kurven gewonnen, deren Mittelung als repräsentative Eingangsfunktion $C_{AIF}(t)$ für die Simulationen verwendet wurde.

Tabelle 4.2: Übersicht über die in dieser Arbeit verwendeten MRT-Lungendatensätze.

	Lungenerkrankung	Geschlecht [weiblich/männlich]	Gewicht [kg]	Alter [Jahr]
Probanden	keine	4 / 6	63 ± 23	26 ± 4
Patienten	PE	5 / 5	75 ± 17	52 ± 8
Patienten	COPD	2 / 8	80 ± 12	56 ± 6

Mit der Verwendung dieser repräsentativen $C_{AIF}(t)$ musste für die Simulationen keine Annahmen über die Form der Eingangsfunktion und ihren SNR-Wert gemacht werden. Für die Be-

¹⁶engl.: *pulmonary artery*

¹⁷engl.: *pulmonary vein*

¹⁸PE: Pulmonalembolie

¹⁹COPD: chronische obstruktive Lungenerkrankung

²⁰Die Masse der Lunge einschließlich dem Blut in arteriellen und venösen Gefäßen liegt typischerweise in der Größenordnung von 1 kg [Kun00]. Das Lungenvolumen beträgt endexpiratorisch etwa 3,4 l und expiratorisch etwa 3,9 l [Glo96]. Damit beträgt der mittlere Massendichte zwischen $0,26 \frac{g}{cm^3}$ und $0,29 \frac{g}{cm^3}$.

rechnung der repräsentativen $C_{AIF}(t)$ wurden die Lungendatensätze verwendet, die im Rahmen einer Probanden- bzw. Patienten-Studie an einem 1,5 T Ganzkörper-Tomographen (Magnetom Symphony, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) akquiriert wurden.

Der Ganzkörper-Tomograph war mit einem Quantum Gradientensystem (maximale Gradientenstärke $G_{\max} = 30 \frac{mT}{m}$, maximale Gradientenanstiegsrate (slew rate) $s_{\max} = 125 \frac{mT}{mms}$) ausgestattet und befand sich bis August 2008 am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg. Zum Empfang des MR-Signals wurde eine Kombination aus zwei Rückenspulen-Arrays und zwei 4-Element Phasen-Array Körperspulen verwendet.

Die dynamische Bildgebung zur Perfusionsmessung wurde mit einer T_1 -gewichteten 3D-FLASH-Sequenz mit folgenden Parametern durchgeführt: $TE/TR/\text{Flipwinkel}$: 1,92 ms/0,81 ms/40°, $FOV = 500 \times 216 \text{ mm}^2$, Matrix 256×111 , Schichtdicke 4 mm, Bandbreite $1220 \frac{Hz}{\text{Pixel}}$ und eine Zeitauflösung von 1,6 s. Gleichzeitig mit dem Beginn der Messungen erfolgte die Kontrastmittelinjektion mit einer Dosis von $0,05 \frac{mmol}{kg}$ Körpergewicht Gd-DTPA (Magnevist, Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany), gefolgt von 30 ml Kochsalzlösung. Alle Injektionen wurden mit einem automatischen Injektionssystem (Spectris Solaris EP MR Injection System, Medrad, Volkach, Germany) mit einer Injektionsrate von 5 ml/s in einer endinspiratorischen Atemanhalteperiode durchgeführt, um einen möglichst engen Bolus zu erhalten [Fin03, Fin04].

Datenanalyse

Die Auswertung der dynamischen MRT-Messung erfolgte mit LCC, MLCC, RFM und tSVD. Hierbei wurde tSVD als eine Standardmethode verwendet, die von Risse [Ris04] für die Lunge optimiert wurde. Alle diese Methoden wurden in der Programmiersprache Interactive Data Language (IDL, Research Systems Inc., Boulder, USA) implementiert und wurden dann in eine von F. Risse und T. A. Kuder entwickelte Software integriert. Die Software ist auch auf der Programmiersprache IDL basiert und bietet die Möglichkeit zur ROI- und bildpunkt-basierten Berechnung der quantitativen Lungenperfusionsparameter $rPBF$, $rPBV$ und $rMTT$. Für die Auswahl der auszuwertenden Bereiches der MRT-Datensatzes wurden beide Lungenflügel manuell segmentiert und mit Hilfe einer geeignet gewählten (ROI)²¹ eine Eingangsfunktion $S_{AIF}(t)$ in einer mittleren Schicht des 3D-Datensatzes in der Pulmonalarterie definiert (Abb. 4.16).

²¹engl.: *region of interest*

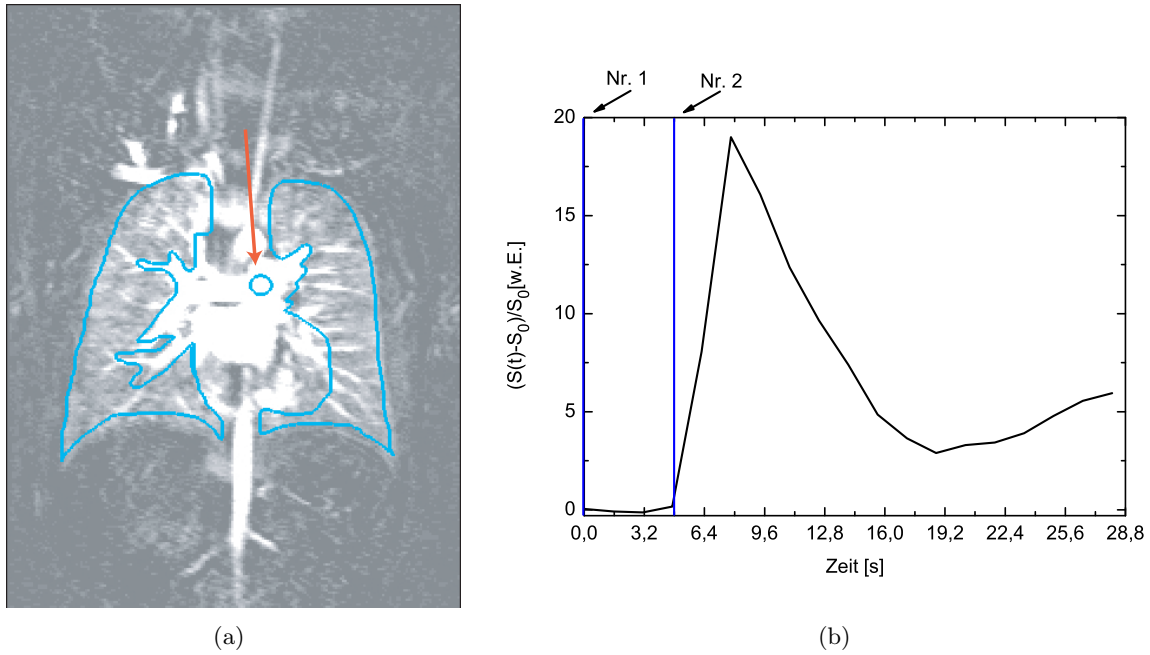


Abbildung 4.16: (a) Mittlere Schicht eines 3D-Datensatzes der Lungenperfusionsmessung eines gesunden Probanden. Die Definition der $S_{AIF}(t)$ erfolgte durch das Einzeichnen einer ROI in der Pulmonalarterie (roter Pfeil). Beide Lungen wurden manuell segmentiert, um zu vermeiden, dass große Gefäße erfasst werden. (b) Arterielle Eingangsfunktion des Probanden $S_{AIF}(t)$ aus (a). Die Bestimmung der Nulllinie (MR-Signal vor Kontrastmittelinjektion) erfolgte manuell durch die Bestimmung des Startpunktes der Bildaufnahme (Linie Nr. 1) und des letzten Datenpunktes vor der Kontrastmittelinjektion (Linie Nr. 2).

Bei der Lungensegmentierung dürfen keine großen Lungengefäße eingeschlossen sein, die zur Überschätzung der Perfusionsparameter führen (Abb. 4.16.a). Die Berechnung der Konzentration-Zeit-Verläufe des Kontrastmittels erfolgte ROI- und bildpunkt basiert unter der Annahme eines linearen Zusammenhangs nach Gl. 4.8. Die dazu notwendige Bestimmung der Nulllinie S_0 wurde manuell durch das Festlegen des Startpunktes der Bildaufnahme (Abb. 4.6.b, Linie Nr. 1) und des letzten Datenpunktes vor der Kontrastmittelinjektion (Abb. 4.6.b, Linie Nr. 2) durchgeführt.

Die Quantifizierung erfolgte mittels der Indikator-Verdünnungs-Theorie unter der Annahme, dass während der ersten Passage des Kontrastmittels durch die Lunge kein Kontrastmittel die Kapillaren verlässt. Da der Anteil an austretendem Plasma in den Extrazellarraum der Lunge relativ gering ist, kann in guter Näherung von der Richtigkeit dieser Annahme ausgegangen werden [Ste94].

Berechnung des repräsentativen KM-Konzentration-Zeit-Verlaufes $C_{AIF}(t)$

Der repräsentative KM-Konzentration-Zeit-Verlauf $C_{AIF}(t)$ wurde über 30 gemessene KM-Konzentration-Zeit-Verläufe gemittelt (Abb. 4.17), indem die Kurven auf der Zeitachse in Einheiten von der Zeitauf Auflösung der Aufnahmen (1,6 s) soweit nach links verschoben wurden, bis bei allen die Anflutung der KM-Konzentration in die Pulmonalarterie zum gleichen Zeitpunkt nachgewiesen werden konnte.

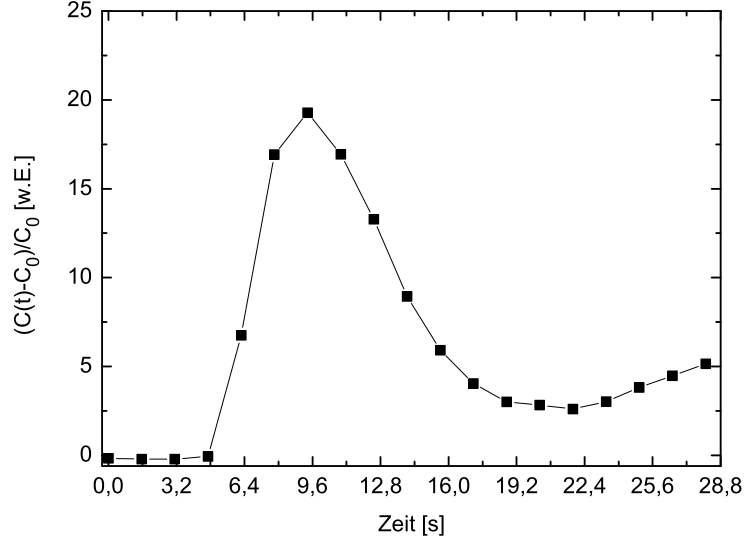


Abbildung 4.17: Repräsentative $C_{AIF}(t)$. Der zeitliche Verlauf der KM-Konzentration entspricht dem gemittelten Verlauf für 30 MRT-Datensätze (10 gesunden Probanden, 10 PE- und 10 COPD-Patienten). Diese repräsentative $C_{AIF}(t)$ wurde für die Simulationen verwendet.

Zwischen den AIFs der gesunden Probanden und der Lungenpatienten wurde kein Unterschied festgestellt. Eine Mittelung über 30 gemessene KM-Konzentration-Zeit-Verläufe konnte daher durchgeführt werden.

Berücksichtigung des Rauschens in den simulierten Konzentration-Zeit-Kurven des Lungengewebes

Die unverrauschte simulierte Konzentration-Zeit-Kurve für das Lungengewebe $C_{Gewebe}(t)$ wurde nach Gl. 4.24 durch die Faltung der gemessenen repräsentativen $C_{AIF}(t)$ mit einer vorgegebenen Lösungskurve $rPBF \cdot R(t)$ berechnet. Für das Erzeugen einer verrauschten Konzentration-Zeit-Kurve $C_{Gewebe}^{verrauscht}(t)$ wurde zu $C_{Gewebe}(t)$ ein Rice-verteiltes Rauschen mit einem nach Gudbjartsson [Gud95] definierten Standardabweichungsparameter σ addiert:

$$C_{Gewebe}^{verrauscht}(t) = \sqrt{(C_{Gewebe}^{Real}(t) + \sigma^{Real})^2 + (C_{Gewebe}^{Imaginär}(t) + \sigma^{Imaginär})^2} \quad (4.49)$$

Im Allgemeinen kann die Konzentration-Zeit-Kurve $C_{Gewebe}^{verrauscht}(t)$ nur reale Anteile haben. Damit vereinfacht sich Gleichung 4.49 zu:

$$C_{Gewebe}^{verrauscht}(t) = \sqrt{(C_{Gewebe}^{Real}(t) + \sigma^{Real})^2 + (\sigma^{Imaginär})^2} \quad (4.50)$$

Das SNR von $C_{Gewebe}^{verrauscht}(t)$ wird wie folgt definiert:

$$SNR = \frac{\max(C_{Gewebe}(t))}{\sigma}, \quad (4.51)$$

wobei $\max(C_{Gewebe}(t))$ das Maximum von $C_{Gewebe}^{verrauscht}(t)$ bezeichnet und σ ein Rauschvektor mit normalverteilten Einträgen ist, deren Anzahl der Menge der Datenpunkte von $C_{Gewebe}^{verrauscht}(t)$

entspricht.

Einfluss der Charakterisierung der Form der Gewebe-Residuenfunktion auf die Lungenperfusionsparameter ($rPBF$, $rPBV$, $rMTT$)

In den Simulationen wurde bei jedem Durchlauf eine Lösungskurve $b(t)$ mit tSVD nach Gl. 4.38 und mit LCC, MLCC und RFM nach Gl. 4.42 für das lineare Gleichungssystem (4.35) berechnet.

- **Berechnung der Varianz**

Zunächst wurde für die Varianz der regularisierten Gewebe-Residuenfunktion aus dem Quotienten der berechneten Lösungskurve $b(t)$ und der vorgegebenen $rPBF$ abgeleitet. Als Maß für die Güte der Regularisierungsmethoden bei der Charakterisierung der Form der Gewebe-Residuenfunktion wurde die Abweichung der regularisierten Gewebe-Residuenfunktion R_{reg} von der vorgegebenen Residuenfunktion $R_{\text{vorgeg.}}(t) = e^{-\frac{t}{rMTT}}$ als Varianz berechnet:

$$\text{Var}(R_{\text{reg}}(t), R_{\text{vorgeg.}}(t)) = \frac{1}{n} \sum_{i=0}^n (R_{\text{reg}}(t) - R_{\text{vorgeg.}}(t))^2, \quad (4.52)$$

wobei n die Anzahl der Datenpunkte der Gewebe-Residuenfunktion bezeichnet.

- **Berechnung der Perfusionsparameter**

Der Einfluss der Regularisierungsmethoden auf die Charakterisierung der Gewebe-Residuenkurve kann direkt mit der Berechnung von $rPBV$ und indirekt mit der Berechnung von $rMTT$ verknüpft werden. Hierzu wird der Quotient aus der Fläche unter der KM-Konzentrationskurve im Gewebe und der Fläche unter der KM-Konzentrationskurve in der Pulmonalarterie in Gl. 4.30 nach Gl. 4.24 durch $rPBF \cdot \int_0^\infty R(t')dt'$ ersetzt. Somit ergibt sich $rPBV$ zu:

$$rPBV = \int_0^\infty rPBF \cdot R(t')dt' = rPBF \cdot \int_0^\infty R(t')dt'. \quad (4.53)$$

Für die Vereinfachung der weiteren Berechnungen wird ρ in Gl. 4.30 als $1 \frac{g}{ml}$ angenommen.

Aufgrund des vorhandenen Rauschens in den Eingangsdaten können die mittels tSVD, LCC, MLCC und RFM berechneten regularisierten Lösungskurven keinen monoton abfallenden Verlauf über den gesamten Zeitbereich aufweisen (Abb. 4.18). Für die Ermittlung der Lungenperfusionsparameter wurden die berechneten regularisierten Lösungskurven $b(t)$ daher nach jedem Durchlauf ab ihrem zweiten Nulldurchgang abgeschnitten. Dadurch wird der Einfluss der vorhandenen Schwankungen im hinteren Teil der Lösungskurve auf die Berechnung des $rPBV$ verringert.

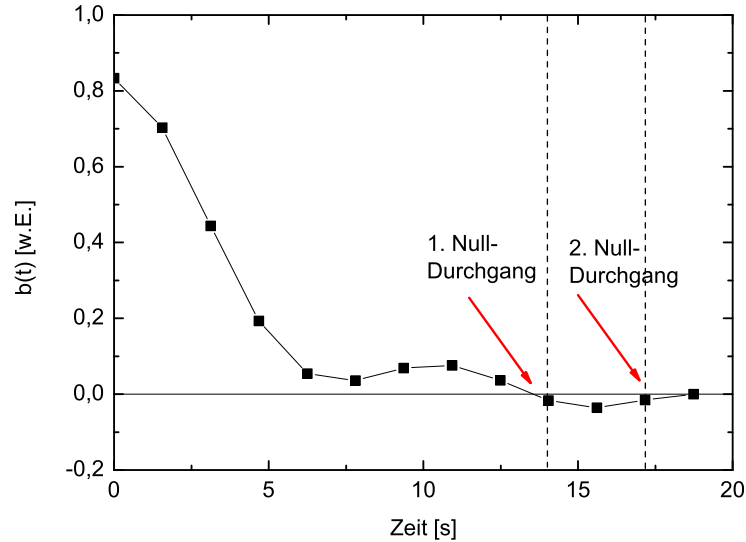


Abbildung 4.18: Berechnung des $rPBV$ bei einer exemplarisch berechneten regularisierten Lösungskurve $b(t)$ mit Schwankungen in hinteren Teil. Der Verlauf der $b(t)$ -Kurve ist nicht über den gesamten Zeitbereich monoton abfallend. Die $b(t)$ -Zeit-Kurve wird nach ihrem 2. Nulldurchgang abgeschnitten, um der Einfluss des Rauschens in den Eingangsdaten direkt auf die Berechnung des $rPBV$ und damit indirekt auf $rMTT$ zu verringern.

$rPBV$ berechnet sich als Fläche unter der abgeschnittenen Lösungskurve. Aus dem Produkt dieses Wertes mit $\frac{100ml}{100ml}$ folgt eine Einheit von $\frac{ml}{100ml}$ für $rPBV$. Der Maximalwert der berechneten Lösungskurve wird als $rPBF$ ermittelt. Aus dem Produkt dieses Wertes mit $\frac{60s}{60s} \times \frac{100ml}{100ml}$ folgt ein $rPBF$ -Wert mit der Einheit $\frac{ml}{min \cdot 100ml}$. Nach Gleichung 4.16 berechnet sich die $rMTT$ -Wert, der nach der Multiplikation mit 60 s in Einheiten von Sekunden angegeben wird.

Bei den realen MRT-Lungendatensätzen wurden die Lösungskurven ebenfalls wie oben beschrieben abgeschnitten und die Lungenperfusionsparameter aus den abgeschnittenen Lösungskurven berechnet.

4.7 Zusammenhang zwischen Signalintensität und Kontrastmittelkonzentration

Die Quantifizierung der Lungenperfusion kann mit Hilfe der KM-Konzentration-Zeit-Verläufe erfolgen, die aus Perfusionsmessungen mittels Bolus-Tracking gewonnen werden. Dabei ist es zunächst unerheblich, ob die Daten aus T_1 - oder T_2^* -gewichteten Aufnahmen stammen.

Eine wichtige Voraussetzung für die Anwendbarkeit dieser KM-Konzentration-Zeit-Verläufe für die Quantifizierung der Lungenperfusion ist das Gleichsetzen der in der IVT beschriebenen KM-Konzentration mit dem mittels MRT gemessenen Signal. Es ist zu beachten, dass nicht die KM-Konzentration direkt zu einem Anstieg des MR-Signals führt, sondern die durch das Kontrastmittel verursachte Verkürzung der T_1 -Relaxationszeit der vorhandenen Wasserstoffprotonen im Blut.

Die Größe der relativen Signaländerung ist somit durch die Veränderung der T_1 -Relaxationszeit gegeben, wobei das MR-Signal nicht linear von der T_1 -Relaxationszeit abhängt [Web07, Sch02b]. Um einen linearen Zusammenhang zwischen der KM-Konzentration und der relativen Signaländerung (Gl. 4.8) annehmen zu können, sollten nach Wilke et al. [Wil93] und Jerosch-Herold et al. [Jer98] kleine Mengen an Kontrastmittel verwendet werden. Nikolau et al. [Nik04] bestimmte basierend auf den Kontrastmittel-Verdünnungsreihen einen linearen Bereich zwischen KM-Konzentration und dem MR-Signal für die Lungenperfusion von bis zu $0,05 \frac{\text{mmol}}{\text{kg}}$ Körpergewicht. Im Gegensatz dazu wurde die Kontrastmittelmenge bei Ohno [Ohn07] variiert, bis die Perfusionsergebnisse mit einer alternativen SPECT-Methode übereinstimmten und resultierten in Bereichen bis $0,22 \frac{\text{mmol}}{\text{kg}}$ Körpergewicht für Patienten bis 70 kg und $0,035 \frac{\text{mmol}}{\text{kg}}$ Körpergewicht für schwere Patienten. Puderbach et al. [Pud08] schlug eine Kontrastmittelmenge von $0,05 \frac{\text{mmol}}{\text{kg}}$ Körpergewicht vor, für die eine lineare Annahme gelten sollte, während Neeb et al. [Nee09] eine signifikant kleinere Menge von $0,025 \frac{\text{mmol}}{\text{kg}}$ verwendeten. Somit ist eine genaue Menge der verwendbaren KM-Konzentration für die Perfusionsmessungen nicht bekannt, für die ein linearer Zusammenhang zwischen der KM-Konzentration und dem MR-Signal gewährleistet ist.

Da die unter Umständen falsche Annahme eines linearen Zusammenhangs einen großen Einfluss auf die berechneten Perfusionsparameter hat, ist es erforderlich für jede Pulssequenz den Bereich zu bestimmen, in dem die lineare Zunahme des MR-Signals KM-Konzentration eine gültige Näherung darstellt.

Für die Perfusionsmessungen wird in der klinischen Routine die Pulssequenz „TWIST“²² eingesetzt, die auf einer 3D-FLASH-Sequenz basiert. Zur Ermittlung des KM-Konzentrationsbereiches, in dem ein linearer Zusammenhang zwischen dem MR-Signal und der KM-Konzentration besteht, wurde eine Messserie mit Magnevist®-dotierten wässrigen Lösungen durchgeführt, das als Kontrastmittel für die Perfusionsmessung in der klinischen Routine verwendet wird. Hierzu wurde zunächst eine Verdünnungsreihe des Kontrastmittels Magnevist® mit reinem, doppelt destilliertem Wasser hergestellt. Die Verdünnungsreihe bestand aus 12 Falcon Röhrchen (Höhe 10 cm, Durchmesser 2,8 cm, Volumen 50 ml), die mit den Verdünnungen von $\frac{1}{100}$ bis $\frac{1}{2000}$ an Magnevist® in Schritten von $\frac{1}{100}$ gefüllt waren. Pures Magnevist ist eine klare wässrige Lösung mit einer Konzentration von $0,5 \frac{\text{M}}{\text{l}}$ an Gadolinium. Gemäß Gl. 4.1 wird für alle Proben der Verdünnungsreihe ein linearer Zusammenhang zwischen ihren KM-Konzentrationen und dem Kehrwert der daraus resultierenden Verkürzung der T_1 -Relaxationszeiten angenommen:

$$\frac{1}{T_1} = \frac{1}{T_{1,\text{vor}}} + r_1 C \quad (4.54)$$

Hierbei bezeichnet $T_{1,\text{vor}}$ die Relaxationszeit des reinen doppelt destillierten Wassers, das als Basislösung verwendet wurde. Bezogen auf die T_1 -Relaxationszeit der Basislösung kann für diese Proben die Gl. 4.8 für den Zusammenhang zwischen der relativen MR-Signaländerung und KM-Konzentration gelten.

Vor der Untersuchung der Auswirkung einer KM-Anreicherung im Blut auf das MR-Signal mit der TWIST-Sequenz wurden die T_1 -Relaxationszeiten dieser Proben mit einer Segmented Saturation Recovery turboFLASH mit aperiodischer Sättigung (APS-SSRTFL) gemessen, die

²²engl.: *time – resolved echo – shared angiographic technique*

erstmals von J. Schultz [Sch09] entwickelt wurde.

Segmented Saturation Recovery turboFLASH mit aperiodischer Sättigung (APS-SSRTFL)

Um einen T_1 -Kontrast gemäß Gl. 1.35 zu erzeugen, ohne dass eine lange Wartezeit nach der Bildaufnahme bis zur vollständigen Relaxation der longitudinalen Magnetisierung erforderlich ist, wurde eine *Saturation Recovery* (SR)-Präparation anstelle einer *Inversion Recovery* (IR)-Präparation gewählt [Mar71, McD73]. Die SR-Technik hat den Vorteil, dass eine 90° -Präparation der Magnetisierung erreicht wird. B_1 -Feldinhomogenitäten führen sonst dazu, dass die Relaxationskurve nicht präzise abgetastet werden kann. Außerdem beeinträchtigt die Tatsache, dass die Magnetisierung während der Auslese in den Gleichgewichtszustand übergeht, die Bildqualität und die Kontrasteigenschaften der MR-Aufnahmen. Die APS-SSRTFL-Sequenz ist unempfindlich gegenüber B_1 -Feldinhomogenitäten, und die Bildqualität und die Kontrasteigenschaften wurden durch die zentrale Umordnung und Segmentierung der k -Raum-Auslese verbessert.

Wie in [Boc97] vorgeschlagen wurde eine segmentierte 2D SR turboFLASH-Sequenz zur T_1 -Messung entwickelt. In Abb. 4.18 ist die Sequenz schematisch dargestellt.

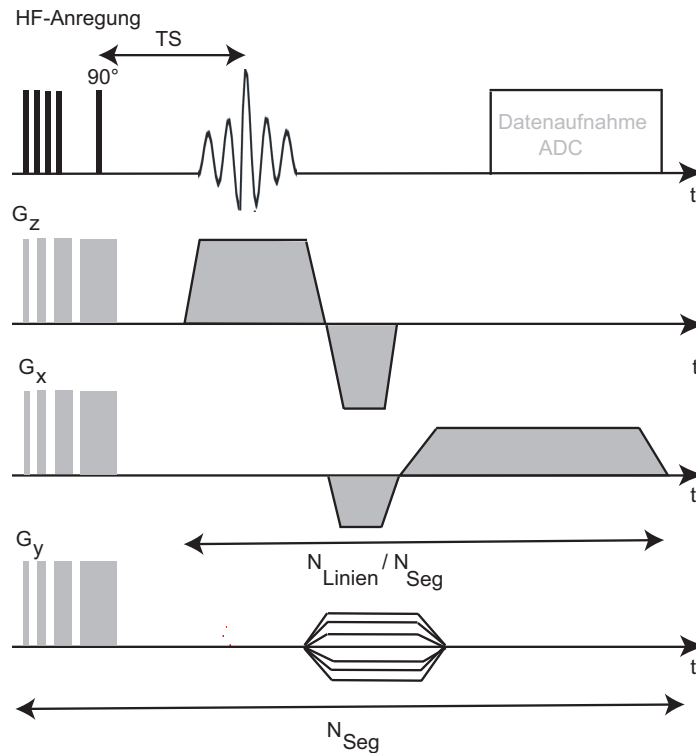


Abbildung 4.19: Sequenzschema der APS-SSRTFL. Nach einer nicht-selektiven 90° -Sättigung und einer variablen Zeit TS werden $\frac{N_{Linien}}{N_{Seg}}$ k -Raum-Linien aufgenommen. Die Auslese wird N_{Seg} -mal wiederholt, um den gesamten Datensatz aufzunehmen. Die Sättigung erfolgt mit einem aperiodischen Gradientenzug, um Effekte von B_1 -Inhomogenitäten zu minimieren. Durch eine zentrale Umordnung der k -Raum-Zeilen wird der SR-Kontrast maximiert.

Damit eine effektive Sättigung der Magnetisierung auch in Regionen geringer $\vec{B}_1$ -Feldhomogenität sichergestellt ist, erfolgt die Sättigung mit fünf aufeinanderfolgenden nichtselektiven 90° -Pulsen.

Nach der ersten Anregung mit dem Flipwinkel β beträgt die longitudinale Magnetisierung:

$$M_z^{(1)} = M_0 \cdot \cos \beta. \quad (4.55)$$

Idealerweise ist $\beta = 90^\circ$ und damit $M_z^{(1)} = 0$. Bei nicht-idealem Anregungsprofil ($\beta \neq 90^\circ$) verschwindet die Longitudinalmagnetisierung nach diesem HF-Puls noch nicht vollständig. Ein weiterer β -Puls reduziert die longitudinale Magnetisierung auf

$$M_z^{(2)} = M_z^{(1)} \cdot \cos \beta = M_0 \cdot \cos^2 \beta. \quad (4.56)$$

Die Wirkung von n aufeinanderfolgenden β -Pulsen lässt sich durch einen effektiven Anregungswinkel β_{eff} beschreiben:

$$M_z^{(n)} = M_0 \cdot \cos^n \beta = M_0 \cdot \cos \beta_{\text{eff}} \Rightarrow \beta_{\text{eff}} = \arccos(\cos^n \beta). \quad (4.57)$$

Um durch die n β -Pulse keine Serie von Echos zu generieren, wurde eine aperiodische Puls-Sättigungssequenz (APS) [Die76] eingesetzt: In der Präparationsphase werden $n = 5$ nichtselektive 90° -Pulse mit einer Dauer von $300 \mu\text{s}$ appliziert. Zwischen den Pulsen werden in alle Raumrichtungen Spoilergradienten geschaltet, deren Dauer entsprechend einer geometrischen Reihe ansteigt (1 ms, 2 ms, 4 ms, 8 ms und 16 ms). Durch die Spoiler wird die Transversalmagnetisierung dephasiert, sodass die durch den vorherigen β -Puls in die Transversalebene gedrehte Magnetisierung nicht durch die folgende Anregung wieder zurück in die Longitudinalrichtung gedreht wird. Die zeitlich ansteigenden Abstände zwischen den β -Pulsen verhindern zudem, dass unerwünschte Echos vorheriger HF-Pulse in der Nähe eines β -Pulses entstehen und dadurch wieder longitudinale Magnetisierung erzeugt wird [Woe61, Kai74, Hen86].

Nach einer Wartezeit TS , in der die Longitudinalmagnetisierung $M_z(t)$ gemäß Gl. 1.35 relaxiert, erfolgt die Datenauslese mit einer FLASH-Sequenz mit einem Flipwinkel α . Die bei der Datenauslese gemessene Signalintensität ist abhängig von TS und beträgt

$$\begin{aligned} S &= S_0 \cdot \left(1 + ((\cos \beta - 1) \cdot e^{-\frac{TS}{T_1}})\right) \cdot \sin \alpha \cdot e^{-\frac{TE}{T_2^*}} \\ &\propto M_0 \cdot \left(1 + ((\cos \beta - 1) \cdot e^{-\frac{TS}{T_1}})\right) \end{aligned} \quad (4.58)$$

Für eine SR-Präparation gilt idealerweise $\beta = 90^\circ$ und damit $\cos \beta = 0$. Um den erzeugten T_1 -Kontrast aufrechtzuerhalten, werden die k -Raum-Zeilen zentral umgeordnet [Blu93], d. h. die zuerst aufgenommenen Daten werden im k -Raum-Zentrum gespeichert. Während der Auslese mit einem niedrigen Anregungswinkel α nähert sich die longitudinale Magnetisierung dem dynamischen Gleichgewicht der FLASH-Sequenz an, was sich durch eine „Verschmierung“ des MR-Bildes in Phasenkodierichtung bemerkbar macht. Durch die zentrale Umordnung weisen später aufgenommene k -Raum-Zeilen in der k -Raum-Peripherie einen T_1 -Kontrast auf, während die zentralen Zeilen, die im resultierenden MR-Bild kontrastbestimmend sind, den SR-Kontrast besitzen. Um die Bildqualität weiter zu verbessern, kann die Auslese auf N_{seg} Segmente aufgeteilt werden [Chi91], d. h. die Präparation der Magnetisierung, die Wartezeit TS und die Auslese von $\frac{N_{\text{Linien}}}{N_{\text{seg}}}$ k -Raum-Linien werden N_{seg} -mal wiederholt, bis der gesamte k -Raum gefüllt ist. In Abb. 4.19 ist das Prinzip der zentralen Umordnung und der Segmentierung der k -Raum-Daten schematisch für $N_{\text{seg}} = 3$ und $N_{\text{Linien}} = 21$ dargestellt.

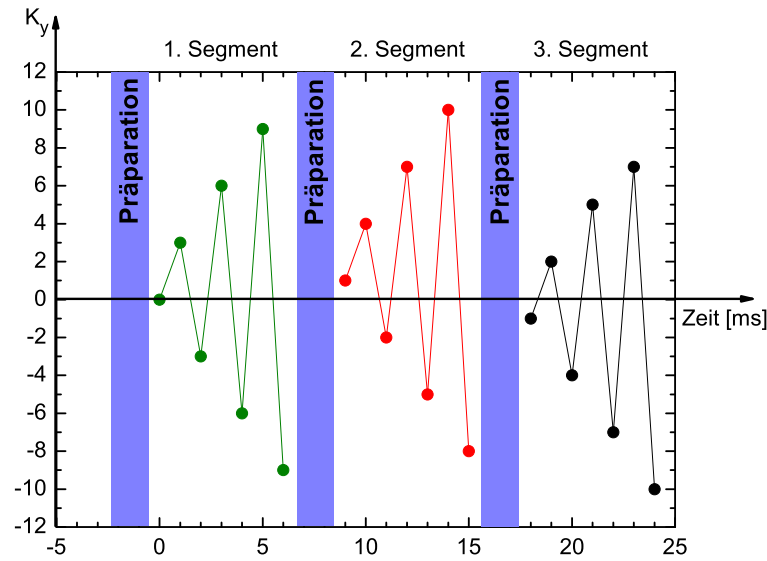


Abbildung 4.20: Prinzip der Segmentierung und der zentralen Umordnung des k -Raums: Im gezeigten Beispiel ist der k -Raum in drei Segmente unterteilt. Vor der Auslese jedes Segments wird die Präparation der Magnetisierung wiederholt. Bei einer zentralen Umordnung verläuft die Datenauslese von der Mitte ($k = 0$) hin zum Rand des k -Raums.

Durch die APS ist die Präparation der Magnetisierung wenig empfindlich gegenüber B_1 -Inhomogenitäten (Gl. 4.57). Der Anregungsflipwinkel α der FLASH-Datenauslese wird hingegen durch diese Inhomogenitäten beeinflusst. Allerdings ändert sich das Resultat der T_1 -Anpassung dadurch nicht, da die Inhomogenitäten lediglich eine Skalierung der Signalintensität mit dem für alle TS der T_1 -Messung gleichen Faktor $\sin \alpha$ bewirken [Blu93].

T_1 -Bestimmung

Die T_1 -Messungen wurden mit der APS-SSRTFL-Sequenz an einem 1,5 T Ganzkörper-Tomographen (Magnetom Avanto, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) durchgeführt, das mit einem Quantum Gradientensystem (maximale Gradientenstärke $G_{\max} = 40 \frac{mT}{m}$, maximale Gradientenanstiegsrate (slew rate) $s_{\max} = 180 \frac{mT}{mms}$) ausgestattet ist und sich am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg befindet.

Als Probenhalter wurde ein Stück Styropor verwendet, in dem die Proben senkrecht festgesteckt wurden. Zur Messung wurde das Styropor mit den Proben in der Kopfspule positioniert. Für die APS-SSRTFL-Messungen wurden die in Tab. 4.3 aufgelisteten Protokollparameter gewählt.

Tabelle 4.3: Protokollparameter für die Messungen mit der APS-SSRTFL-Pulssequenz

Protokollparameter	Einheit	
TR	ms	6,2
TE	ms	2,5
TS	ms	20-4000
FOV	mm ²	180×250
Matrix		192×256
Schichtdicke	mm	5
Bandbreite	$\frac{Hz}{Pixel}$	200
Flipwinkel α	°	20
Mittelungen		1
Bildorientierung		koronar

Für die Messungen wurden die TS -Zeiten von 20 bis 100 ms in 10 ms-Schritten, von 100 bis 1000 ms in 100 ms-Schritten und von 1000 bis 4000 ms in 500 ms-Schritten variiert. Für jede Probe und TS -Zeit wurde zunächst die mittlere Signalintensität in einer ROI (Region of Interest) mit einem Durchmesser von 2 cm bestimmt, die in der aufgenommenen koronalen 3D-Schicht innerhalb der Probe platziert war. Diese 24 Signalintensitäten wurden dann in Abhängigkeit von der TS -Zeit einer nicht-linearen drei-Parameter-Kurve nach Marquardt [Mar63] angepasst. Dabei wird der Abstand zwischen den Messpunkten und der Anpassungskurve minimiert. Als Basis diente die Signalgleichung der APS-SSRTFL Pulssequenz:

$$S(TS) = A_0 - A_1 \cdot e^{-\frac{TS}{T_1}}, \quad (4.59)$$

wobei A_0 und A_1 die Parameter der Anpassungskurve waren. Der Vergleich mit Gl. 4.57 zeigt, dass bei vollständiger Sättigung ($\cos \beta = 0$) die beiden Parameter A_0 und A_1 der Gleichgewichtsmagnetisierung M_0 entsprechen. Ist die Sättigung nicht vollständig ($\cos \beta \neq 0$), gilt nach Gl. 4.57 $A_0 = M_0$, $A_1 = M_0 \cdot (1 - \cos \beta)$ und der in der Präparationsphase applizierte Flipwinkel β lässt sich damit aus der Relation

$$\beta = \arccos(1 - \frac{A_1}{A_0}). \quad (4.60)$$

berechnen. Um die Auswirkung der Erhöhung der KM-Konzentration in Blut auf das MR-Signal der TWIST-Sequenz zu untersuchen, wurden die Signalintensitäten dieser Proben mit variierendem Flipwinkel von 5° bis 25° in 5°-Schritten mit einer TWIST-Pulssequenz gemessen.

TWIST-Pulssequenz

Zur genaueren Erfassung des zeitlichen Verlaufes der KM-Anreicherung in Blut wird in der klinischen Routine die TWIST-Pulssequenz [Lau06] eingesetzt. Bei dieser Pulssequenz wird basierend auf der *View-Sharing*-Technik (Abschnitt 2.5.3) der k -Raum in zwei Segmente unterteilt und das k -Raum-Zentrum, das den Bildkontrast bestimmt, wird häufiger als die peripheren k -Raum-Anteile akquiriert (Abb. 4.21).

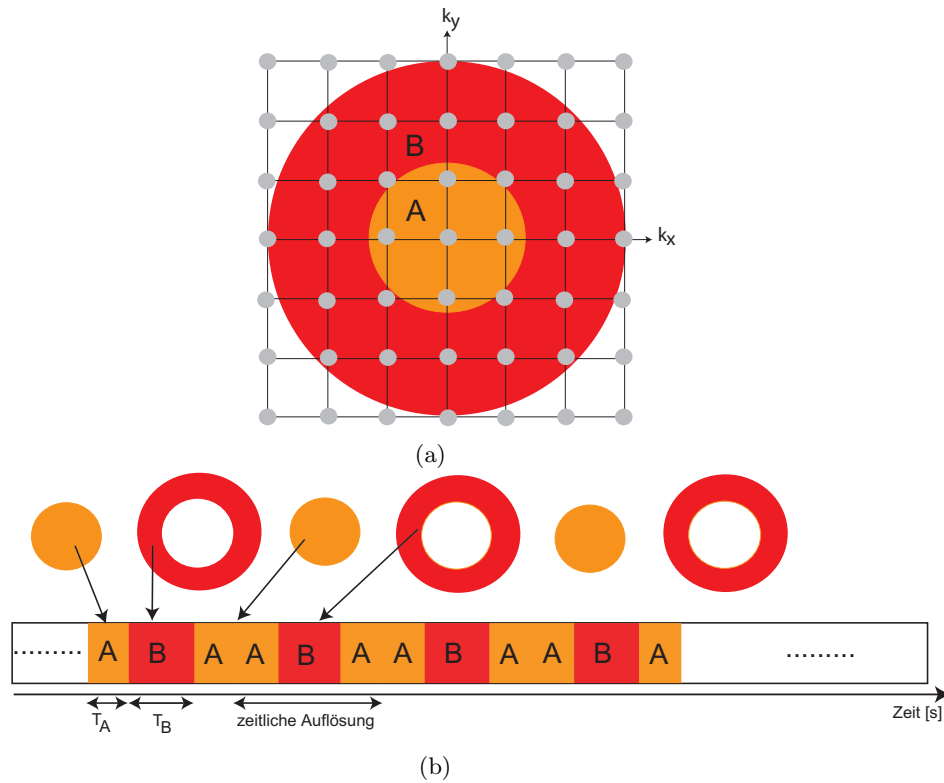


Abbildung 4.21: k -Raum-Trajektorie der TWIST-Pulssequenz. (a) Der k -Raum wird in zwei Segmente, k -Raum-Zentrum A und peripheren k -Raum B unterteilt. (b) Nach jeder HF-Anregung wird anstelle des gesamten k -Raums entweder Teil A oder Teil B ausgelesen. Hierbei wird der zentrale k -Raum, der den Bildkontrast bestimmt, im Vergleich zum äußeren Bereich des k -Raumes häufiger gemessen und aktualisiert [Lau06]. Es handelt sich um eine 3D-Pulssequenz. Die Ausleserichtung ist in dieser Abbildung parallel zur z -Richtung.

Für die Messung der Signalintensitäten wurden die Proben mit einer Styropor-Halterung in der Kopfspule positioniert. Die Messungen mit der TWIST-Pulssequenz wurden mit den in Tab. 4.3 aufgelisteten Protokollparametern durchgeführt.

Tabelle 4.4: Protokollparameter für die Messungen mit der TWIST-Pulssequenz

Protokollparameter	Einheit	
TR	ms	2,04
TE	ms	0,91
FOV	mm ²	300×300
Matrix		224×320
Schichtdicke	mm	5
Bandbreite	$\frac{Hz}{Pixel}$	1115
Flipwinkel α	°	5-20
Mittelungen		1
Bildorientierung		koronar

Die Bestimmung der Perfusionsparameter erfordert eine Umrechnung des gemessenen MR-

Signals in die entsprechende KM-Konzentration, wobei ein linearer Zusammenhang angenommen wird. Es stellt sich jedoch die Frage, wie groß der Einfluss dieser Annahme auf die Berechnung der Perfusionsparameter in einem KM-Konzentrationsbereich ist, in dem das MR-Signal nicht mehr linear mit zunehmender KM-Konzentration ansteigt.

In der Pulmonalarterie kommt der Bolus kompakt an, d. h. seine Breite ist minimal und seine Höhe und somit die KM-Konzentration sind maximal. Die Problematik der Nicht-Linearität ist hier daher besonders groß. Im Gegensatz dazu sind die Gewebekurven breiter, weil der Bolus auf seinem Weg durch die Lunge dispergiert. Somit ist für diese Gewebekurven die lineare Annahme zwischen dem MR-Signal und der KM-Konzentration in guter Näherung gültig.

Bei der Berechnung der Perfusionsparameter in jedem Voxel des Lungengewebes wird die in der Pulmonalarterie gemessene Signal-Zeit-Kurve verwendet. Der Fehler, der hier aufgrund der ungültigen Annahme eines linearen Zusammenhanges in der umgerechneten Konzentration-Zeit-Kurve auftritt, wirkt sich somit auf alle berechneten Perfusionsparameter aus.

Um diagnostisch aussagekräftige Perfusionsparameter zu erhalten, beschäftigten sich Risse et. al [Ris06] in ihrer Arbeit mit der Dual-Bolus-Technik. Diese ermöglicht die Messung einer Signal-Zeit-Kurve in der Pulmonalarterie, in der ein linearer Zusammenhang gewährleistet ist. Hierbei wurde die gesamte zu injizierende Kontrastmittelmenge nicht auf einmal, sondern in drei Raten von $0,01 \frac{\text{mmol}}{\text{kg}}$ Körpergewicht als Prebolus, $0,04 \frac{\text{mmol}}{\text{kg}}$ Körpergewicht als Hauptbolus und $0,08 \frac{\text{mmol}}{\text{kg}}$ Körpergewicht als Restbolus mit einem zeitlichen Abstand von $4,57 \pm 1,02$ Minuten und $9,41 \pm 2,36$ Minuten mit einer Injektionsrate von $4 \frac{\text{ml}}{\text{s}}$ injiziert.

In Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden numerische Simulationen durchgeführt, um den auftretenden Fehler bei der Bestimmung der Perfusionsparameter im Falle einer Nicht-Linearität zwischen dem MR-Signal und KM-Konzentration in der Pulmonalarterie abzuschätzen.

Numerische Abschätzung des Fehlers aufgrund einer Nicht-Linearität in der Pulmonalarterie bei der Bestimmung der Perfusionsparameter

Für die Simulationen wurde zunächst angenommen, dass die Linearität zwischen dem MR-Signal und der KM-Konzentration im Lungengewebe gilt. Die gemessenen Signal-Zeit-Kurven wurden dieser Annahme entsprechend in Konzentration-Zeit-Kurven umgerechnet. Da der lineare Zusammenhang nur für kleine KM-Konzentrationen in der Pulmonalarterie gewährleistet ist, tritt bei der Umrechnung der Signal-Zeit-Kurve für höhere KM-Konzentrationen ein Fehler auf, der sich in der Berechnung der Perfusionsparameter fortpflanzt.

Basierend auf der FLASH-Signalgleichung (Gl. 2.34) wurde das MR-Signal für KM-Konzentrationen zwischen 0 und $7 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ simuliert. Angelehnt an in-vitro Ergebnisse, bei denen für KM-Konzentrationen unter $1 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ eine Linearität zwischen dem gemessenen MR-Signal und der KM-Konzentration nachgewiesen wurde (Abb. 5.13 a und Abb. 5.14 b), wurden in den Simulationen die KM-Konzentrationen von $0 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ bis $1 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ in $0,25 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ -Schritten variiert und von $1 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ bis $7 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ in $0,5 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ -Schritten.

Für das Simulieren eines gemessenen MR-Signals in der Pulmonalarterie bei einer T_1 -gewichteten Perfusionsmessung mit der TWIST-Pulssequenz, wurde zunächst der T_2^* -Term gleich 1 gesetzt

und folgende Protokollparameter wurden gewählt: $TR = 2,04$ ms und Flipwinkel von 10° bis 25° in 5° -Schritten. Zusätzlich wurde ein Flipwinkel von 90° verwendet, mit dem sich das Simulieren eines gemessenen MR-Signals realisieren lässt, das mit zunehmender KM-Konzentration ansteigt. Als Konzentration-Zeit-Kurve wurde die in Abb. 4. 17 dargestellte repräsentative $C_{\text{AIF}}(t)$ verwendet.

Im kommenden Abschnitt wird beschrieben, wie im Falle einer Nicht-Linearität zwischen dem MR-Signal und KM-Konzentration aus einer simulierten Signal-Zeit-Kurve eine Konzentration-Zeit-Kurve berechnet wird. Im weiteren Verlauf wird die Abschätzung des Fehlers erläutert, der bei den mit dieser Konzentration-Zeit-Kurve berechneten Perfusionsparametern auftritt.

Exemplarisch wird hier auf die Simulationen mit einem Flipwinkel von 15° eingegangen, der in der klinischen Routine als Protokollparameter gewählt wird. Mit einem Flipwinkel von $\alpha = 15^\circ$ und KM-Konzentrationen von $0-7 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ wurde eine Signal-Konzentration-Kurve simuliert, die als $S_{\text{FLASH}}(t)$ bezeichnet wurde. Bei den ersten drei Datenpunkten dieser Signal-Konzentration-Kurve ist der Signaländerung linear proportional zur steigenden KM-Konzentration. Durch diese Datenpunkte wurde eine Gerade mit einer Steigung von

$$\text{Steigung} = \frac{S_{\text{FLASH}}(t)[1] - S_{\text{FLASH}}(t)[0]}{C[1] - C[0]} \quad (4.61)$$

gelegt und über den gesamten Konzentrationbereich unter linearer Annahme extrapoliert. Hierbei sind $S_{\text{FLASH}}(t)[0]$, $S_{\text{FLASH}}(t)[1]$, $C[0]$ und $C[1]$ die 0-ten und 1-ten Elemente der $S_{\text{FLASH}}(t)$ und der KM-Konzentration (Abb. 4.22).

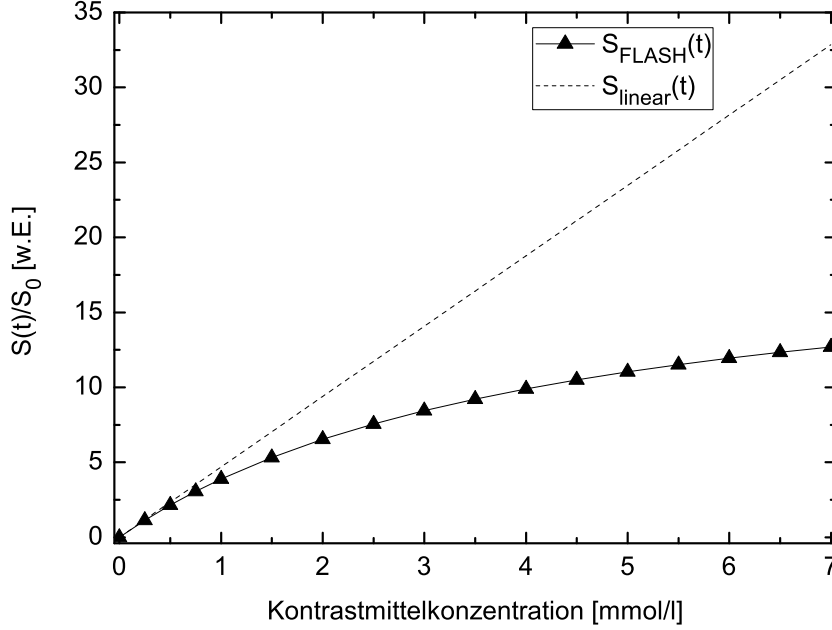


Abbildung 4.22: Darstellung des normierten simulierten MR-Signals in Abhängigkeit der KM-Konzentration im Falle einer Nicht-Linearität $S_{\text{FLASH}}(t)$ bzw. einer Linearität $S_{\text{linear}}(t)$ zwischen dem MR-Signal und der KM-Konzentration. $S_{\text{FLASH}}(t)$ ist die simulierte MR-Signal-Konzentration-Kurve nach Signalgleichung der FLASH-sequenz (Gl. 2.34). Bei $S_{\text{FLASH}}(t)$ steigt das simulierte MR-Signal mit zunehmender KM-Konzentration nur bis zu einer KM-Konzentration von $0,5 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ linear an und weicht nach dieser Konzentration von ihrem linearen Verlauf über den gesamten Konzentrationsbereich ab. Basierend auf den ersten drei Punkten der $S_{\text{FLASH}}(t)$ -Kurve bis zu einer KM-Konzentration von $0,5 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ wurde eine Gerade mit einer Steigung nach Gl. 4.59 simuliert. Durch das Extrapolieren dieser Gerade über den gesamten Konzentrationsbereich entstand die $S_{\text{linear}}(t)$ -Kurve, wodurch die Linearität zwischen dem MR-Signal und KM-Konzentration beschrieben wird. Die Simulationen wurden mit folgenden Parametern durchgeführt: $TR = 2,04$ ms und Flipwinkel von $\alpha = 15^\circ$. Hierbei wurde der T_2^* -Term gleich 1 gesetzt.

Durch die Gewichtung der simulierten Signal-Konzentration-Kurve $S_{\text{linear}}(t)[i]$ mit dem Quotienten aus der repräsentativen Konzentration-Zeit-Kurve $C_{\text{AIF}}(t)$ und dem Maximalwert dieser Kurve $\max(C_{\text{AIF}}(t))$ wurde eine Konzentration-Zeit-Kurve für den Fall der Linearität erzeugt:

$$C_{\text{linear}}(t) = S_{\text{linear}}(t)[i] \cdot \frac{C_{\text{AIF}}(t)}{\max(C_{\text{AIF}}(t))} \quad (4.62)$$

Hierbei ist $C_{\text{linear}}(t)$ die zugehörige simulierte Konzentration-Zeit-Kurve zum i -ten Element der Signal-Konzentration-Kurve $S_{\text{linear}}(t)[i]$. Die simulierte Konzentration-Zeit-Kurve $C_{\text{linear}}(t)$ hat dieselbe Anzahl an Datenpunkten wie die repräsentative Konzentration-Zeit-Kurve $C_{\text{AIF}}(t)$.

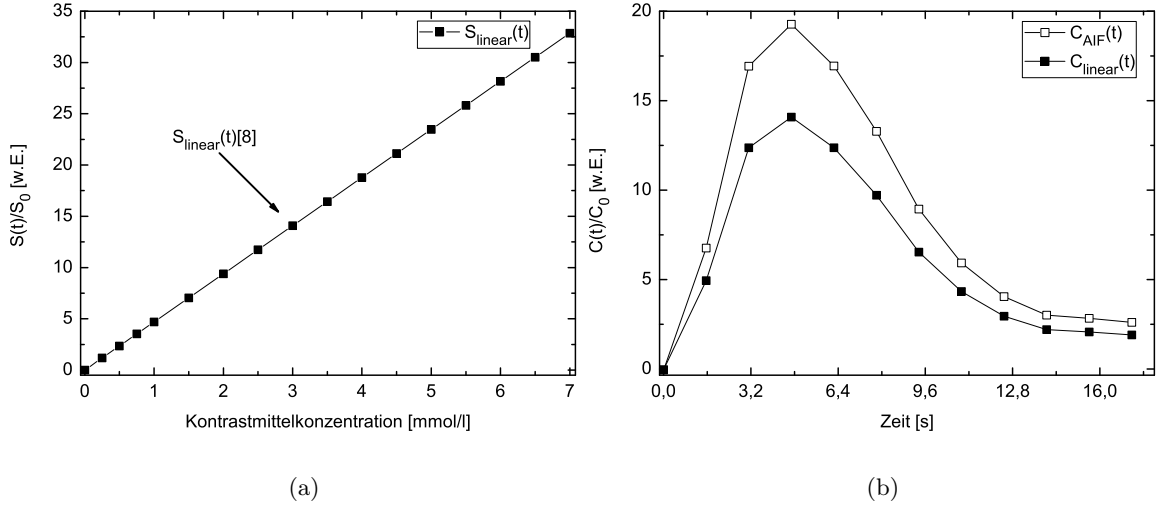


Abbildung 4.23: (a) Darstellung eines normierten simulierten MR-Signals in Abhängigkeit der KM-Konzentration. Unter linearer Annahme zwischen dem MR-Signal und der KM-Konzentration kann die Signal-Zeit-Kurve in die Konzentration-Zeit-Kurve umgerechnet werden. Zur Durchführung der Simulationen mit einer realen Konzentration-Zeit-Kurve $C_{\text{AIF}}(t)$, wurde diese Konzentration-Zeit-Kurve mit den zugehörigen Datenpunkten von $S_{\text{linear}}(t)$ zu jeder KM-Konzentration gewichtet. Somit konnte jeder KM-Konzentration eine Konzentration-Zeit-Kurve zugeordnet werden. In (b) ist die zu einer Konzentration von $3 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ gehörige Konzentration-Zeit-Kurve zu sehen, deren Maximalwert von 14,1 dem Signalwert von $S_{\text{linear}}(t)[8]$ entspricht.

Der Maximalwert der $C_{\text{linear}}(t)$ -Kurve entspricht dem Wert des $S_{\text{linear}}(C)[8]$ -Datenpunktes und ist einer KM-Konzentration von $3 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ zugeordnet.

Im nächsten Schritt wurde ausgehend von der simulierten Signal-Zeit-Kurve $S_{\text{FLASH}}(t)$ eine Konzentration-Zeit-Kurve $C_{\text{FLASH}}(t)$ erzeugt. Da in diesem Fall kein direkter Zusammenhang zwischen dem MR-Signal und der KM-Konzentration besteht, musste zunächst die $S_{\text{FLASH}}(t)$ -Kurve zwischen zwei vorgegebenen benachbarten KM-Konzentrationen von z. B. $2,5 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ und $3 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ interpoliert werden (Abb. 4.24.a, rot markierter Bereich).

Die Schritte der Interpolation mussten in Abhängigkeit der $C_{\text{AIF}}(t)$ -Kurve bestimmt werden, damit jedem Datenpunkt dieser Kurve ein Datenpunkt der $C_{\text{FLASH}}(t)$ -Kurve zugeordnet werden konnte.

$$C[i] = \frac{C_{\text{linear}}(t)[i]}{\text{Steigung}}, \quad (4.63)$$

wobei $C_{\text{linear}}(t)[i]$ gleich $S_{\text{linear}}(t)[i]$ ist (Abb. 4.24.a).

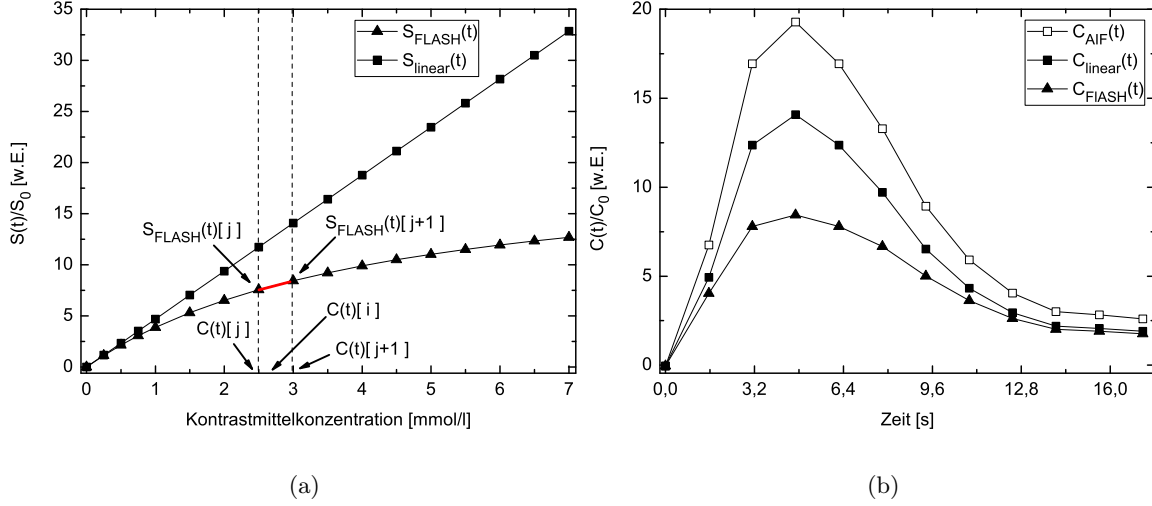


Abbildung 4.24: Bestimmung einer Konzentration-Zeit-Kurve $C_{\text{FLASH}}(t)$ aus ihrer zugehörigen Signal-Zeit-Kurve $S_{\text{FLASH}}(t)$ im Falle einer Nicht-Linearität zwischen dem MR-Signal und der KM-Konzentration. Die in (a) dargestellte Signal-Konzentration-Kurve $S_{\text{FLASH}}(t)$ wird mit Hilfe der Konzentration-Zeit-Kurve $C_{\text{linear}}(t)$ nach Gl. 4.61 zwischen zwei benachbarten vorgegebenen KM-Konzentrationen $C(t)[j]$ und $C(t)[j+1]$ in Schritten von $C(t)[i]$ interpoliert. Mit jeder KM-Konzentration von $C(t)[i]$ wird nach Gl. 4.62 ein Datenpunkt der Konzentration-Zeit-Kurve $C_{\text{FLASH}}(t)$ simuliert. Die Datenpunkte der in (b) dargestellten $C_{\text{FLASH}}(t)$ -Kurve entsprechen der mit $C_{\text{AIF}}(t)$ gewichteten Datenpunkte der $S_{\text{FLASH}}(t)$ -Kurve bis zu einer KM-Konzentration von $3 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$.

Nach diesem Schritt wurde nach den Indizes j und $j+1$ der zwei vorgegebenen KM-Konzentrationen gesucht, die sich in unmittelbarer Nähe des $C[i]$ -Wertes befinden. Abschließend wurden die Datenpunkte der $C_{\text{FLASH}}(t)$ -Kurve nach einer Geradengleichung $y = m \cdot x + b$ simuliert:

$$C_{\text{FLASH}}(t)[i] = \left(\frac{S_{\text{FLASH}}(t)[j+1] - S_{\text{FLASH}}(t)[j]}{C[j+1] - C[j]} \right) \cdot (C[i] - C[j]) + S_{\text{FLASH}}(t)[j] \quad (4.64)$$

Hierbei sind $S_{\text{FLASH}}(t)[j]$ und $S_{\text{FLASH}}(t)[j+1]$ die entsprechenden Signalwerte der KM-Konzentrationen $C[j]$ und $C[j+1]$, die sich vor und nach der KM-Konzentration $C[i]$ befinden.

Für die Abschätzung des auftretenden Fehlers bei der Bestimmung der Perfusionsparameter wurden die Perfusionsparameter durch die Entfaltung der zu jeder KM-Konzentration simulierten $C_{\text{FLASH}}(t)$ mit der verrauschten Gewebekurve $C_{\text{Gewebe}}^{\text{verrauscht}}(t)$ berechnet. Hierbei wurde die Gewebekurve durch die Faltung der repräsentativen $C_{\text{AIF}}(t)$ mit einer einfachen exponentiellen Gewebe-Residuenfunktion $R(t) = e^{-\frac{t}{rMTT}}$ berechnet.

5 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden zunächst die Ergebnisse der simulierten sowie realen MRT-Lungendatensätze präsentiert. Daraufgehend werden die Ergebnisse der numerischen Fehlerabschätzung bei der Bestimmung der Perfusionsparameter aufgrund einer Nicht-Linearität in der Pulmonalarterie vorgestellt.

5.1 Validierung der Regularisierungsmethoden tSVD, LCC, MLCC und RFM

5.1.1 Ergebnisse der simulierten MRT-Lungendatensätze

Optimierung des L-Kurven-Kriteriums

Beim L-Kurven-Kriterium (LCC), das ursprünglich von Hansen [Han93] eingeführt wurde, wird der optimale Regularisierungsparameter λ_{opt} als ein λ definiert, welches zum Maximum der $\kappa(\lambda)$ -Kurve gehört. Abbildung 5.1 demonstriert die Limitationen des L-Kurven-Kriteriums im Falle simulierter Lungenperfusions-Datensätze. Abbildung 5.1.a zeigt eine simulierte L-Kurve, die doppellogarithmisch aufgetragen ist und mit den folgenden vorgegebenen Parametern simuliert wurde: $\text{rPBF} = 150 \frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100\text{ml}}$, $\text{rMTT} = 3 \text{ s}$ und $\text{SNR} = 20$. Die zugehörige Krümmungskurve, die $\kappa(\lambda)$ -Kurve, hat zwei lokale Maxima bei λ_{klein} und $\lambda_{\text{groß}}$, die mit zwei Kreuz-Symbolen in der Abbildung 5.1.b gekennzeichnet sind. Die berechnete Lösungskurve (Gewebe-Residuenfunktion) mit λ_{klein} ist unzureichend regularisiert und oszilliert dementsprechend sehr stark (Abb. 5.1.c). Im Gegensatz dazu besitzt die berechnete Lösungskurve mit $\lambda_{\text{groß}}$ einen annähernd exponentiell abfallenden Verlauf entsprechend der vorgegebenen Gewebe-Residuenfunktion, die als durchgezogene Linie in den Abbildungen 5.1.c und 5.1.d eingezeichnet ist. Im restlichen Teil dieser Arbeit werden jene Gewebe-Residuenfunktionen verwendet, die zum größten λ gehören, wenn die $\kappa(\lambda)$ -Kurve mehrere Maxima besitzt.

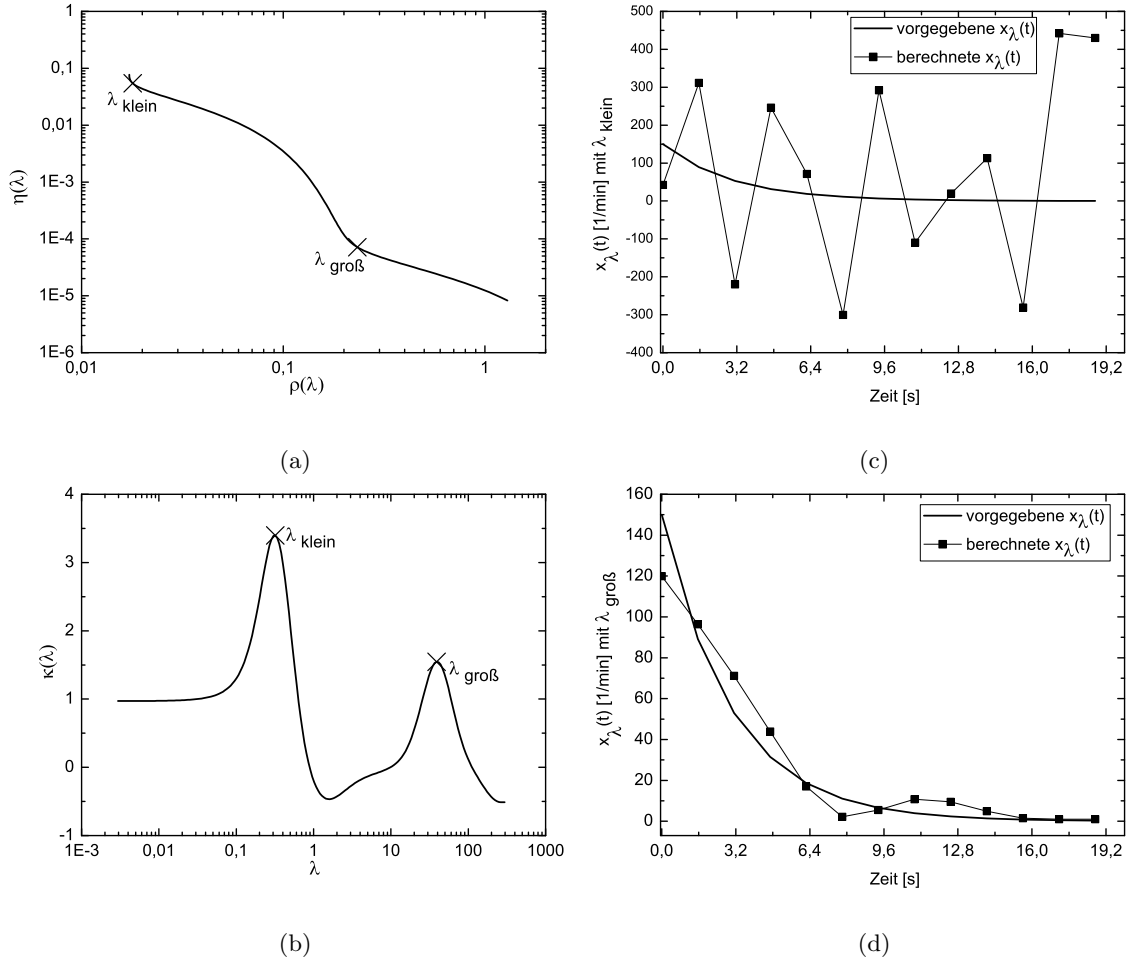


Abbildung 5.1: (a) Dargestellt ist die Lösungsnorm $\eta(\lambda)$ als Funktion der Residuenorm $\rho(\lambda)$, die ähnlich geformt ist wie der Buchstabe L (L-Kurve) und doppellogarithmisch aufgetragen ist. (b) Die zugehörige Krümmungskurve zur L-Kurve, $\kappa(\lambda)$ -Kurve, hat zwei lokale Maxima. (c) Die entsprechende Gewebe-Residuenfunktion zu dem Maximum mit kleinerem λ zeigt einen instabilen Zeit-Verlauf. (d) Mittels Verwendung eines größeren λ , welches dem anderen Maximum der $\kappa(\lambda)$ -Kurve entspricht, wird eine Gewebe-Residuenfunktion berechnet, die eine akzeptable Glattheit aufweist. Die Kurven wurden mit einem vorgegebenen rPBF-Wert von $150 \frac{ml}{min \cdot 100ml}$ sowie rMTT- und SNR-Wert von 3 s und 20 simuliert.

Abbildung 5.2 stellt eine weitere Einschränkung des L-Kurven-Kriteriums im Falle simulierter Lungenperfusions-Datensätze dar. Abbildung 5.2.a zeigt eine L-Kurve mit denselben Simulationsparametern wie in Abbildung 5.1, aber mit einem SNR-Wert von 80. Die zugehörige Krümmungskurve zu dieser L-Kurve hat kein lokales Minimum, sondern nur ein globales Maximum. $\kappa(\lambda)$ erreicht seinen Maximalwert bei einem λ -Wert nahe Null, wo die berechnete Gewebe-Residuenfunktion nicht regularisiert ist, d. h. die berechnete Gewebe-Residuenfunktion oszilliert dementsprechend stark und ihr zeitlicher Verlauf weicht sehr stark von dem der vorgegebenen Gewebe-Residuenfunktion ab. In dieser Arbeit wird daher die Gewebe-Residuenkurve mit einem λ -Wert von $10^{-3}\sigma_{\max}$ berechnet, wenn die $\kappa(\lambda)$ -Kurve kein lokales Maximum besitzt.

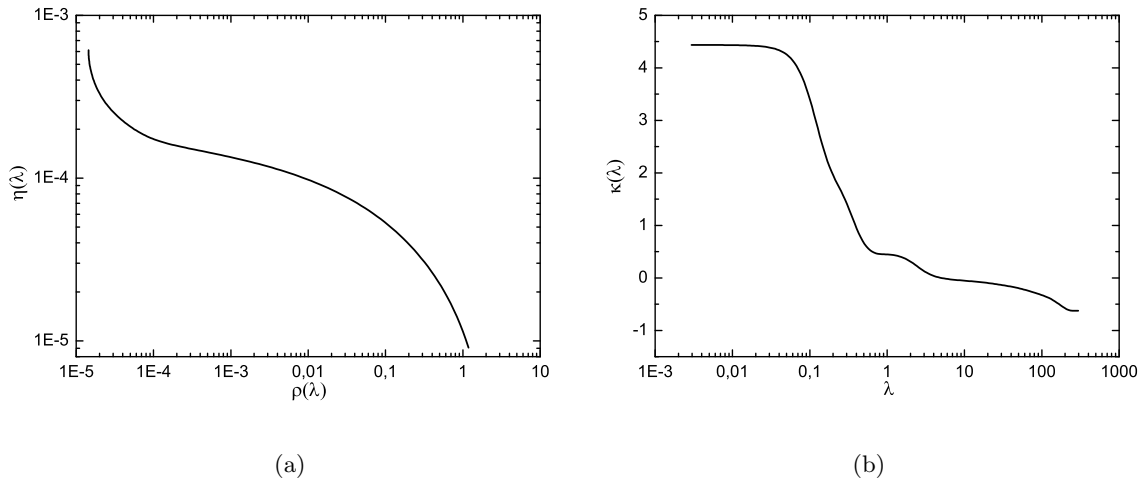


Abbildung 5.2: (a) Dargestellt ist eine L-Kurve, die doppelloarithmisch aufgetragen ist. (b) Die zugehörige Krümmungskurve zu dieser L-Kurve, $\kappa(\lambda)$, hat kein lokales Maximum. Wenn kein lokales Maximum bei der $\kappa(\lambda)$ -Kurve gefunden werden kann, dann wird λ_{opt} im weiteren Verlauf dieser Arbeit gleich einem kleinen Wert von $10^{-3}\sigma_{\text{max}}$ gesetzt. Die Kurven wurden mit einem vorgegebenen rPBF-Wert von $150 \frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100\text{ml}}$ und einem vorgegebenen rMTT- und SNR-Wert von 3 s und 80 simuliert.

In dieser Arbeit werden zwei Varianten des L-Kurven-Kriteriums betrachtet:

1. Die Standardform des LCC, bei dem das zum Maximum gehörige λ der $\kappa(\lambda)$ -Kurve für die Berechnung der regularisierten Gewebe-Residuenfunktion benutzt wird.
2. Eine modifizierte Variante des LCC (MLCC), bei dem das größte zu einem lokalen Maximum gehörige λ der $\kappa(\lambda)$ -Kurve für die Berechnung der regularisierten Gewebe-Residuenfunktion benutzt wird. Ist kein lokales Maximum der $\kappa(\lambda)$ -Kurve vorhanden, so wird $\lambda = 10^{-3}\sigma_{\text{max}}$ gesetzt.

Um einen guten Vergleich zwischen MLCC und RFM zu ermöglichen, wird $x_{\text{Schwellwert}}$ so ausgewählt, dass der Mittelwert von λ sowohl bei MLCC als auch bei RFM für einen speziellen Standard-Lungenperfusions-Datensatz gleich ist. Für diesen Datensatz wurden folgende Parameter gewählt: rPBF = $90 \frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100\text{ml}}$, rMTT = 3 s und SNR = 20.

Bestimmung des regionalen pulmonalen Blutflusses rPBF

Abbildung 5.3 zeigt simulierte Mittelwerte des rPBF und ihre Standardabweichungen als Funktion des SNR. Für diese Simulationen wurde der vorgegebene rPBF-Wert bzw. die vorgegebenen rMTT-Werte gleich $90 \frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100\text{ml}}$, 3 s (Abb. 5.3 rechts) und 5 s (Abb. 5.3 links) gesetzt. Die LCC-Methode weicht sehr stark von anderen Methoden ab. Dabei werden bei niedrigem SNR die Mittelwerte des rPBF um bis zu 300% gegenüber dem vorgegebenen rPBF-Wert überschätzt. Die Standardabweichungen zu diesen Mittelwerten sind ebenfalls sehr hoch, beispielsweise um den Faktor 20 höher als die entsprechenden Werte der anderen drei Methoden bei einem SNR-Wert von 20. Nur für SNR-Werte größer als 100 nähert sich der berechnete Mittelwert von rPBF dem vorgegebenen Wert von $90 \frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100\text{ml}}$, der als gestrichelte Linie in den Abbildungen 5.3.a und 5.3.b eingezeichnet ist. Die mittels tSVD berechneten Mittelwerte des rPBF werden für

beide rMTT-Werte über den gesamten SNR-Bereich unterschätzt. Die Werte ihrer Standardabweichungen sind kleiner als die der anderen Methoden.

Mittels MLCC und RFM wird der Mittelwert des rPBF im Wesentlichen korrekt berechnet. Dabei beträgt die maximale Abweichung von dem vorgegebenen rPBF-Wert weniger als 10% bei einem SNR von 20. Die berechneten Mittelwerte von RFM und MLCC unterscheiden sich um weniger als 10%. Die Standardabweichungen bei RFM und MLCC liegen für rMTT = 3 s und SNR-Werten größer als 20 in der gleichen Größenordnung, bei rMTT = 5 s ist dies für SNR-Werte ab 30 der Fall. Für SNR-Werte kleiner als 20 ist MLCC etwas stabiler als RFM.

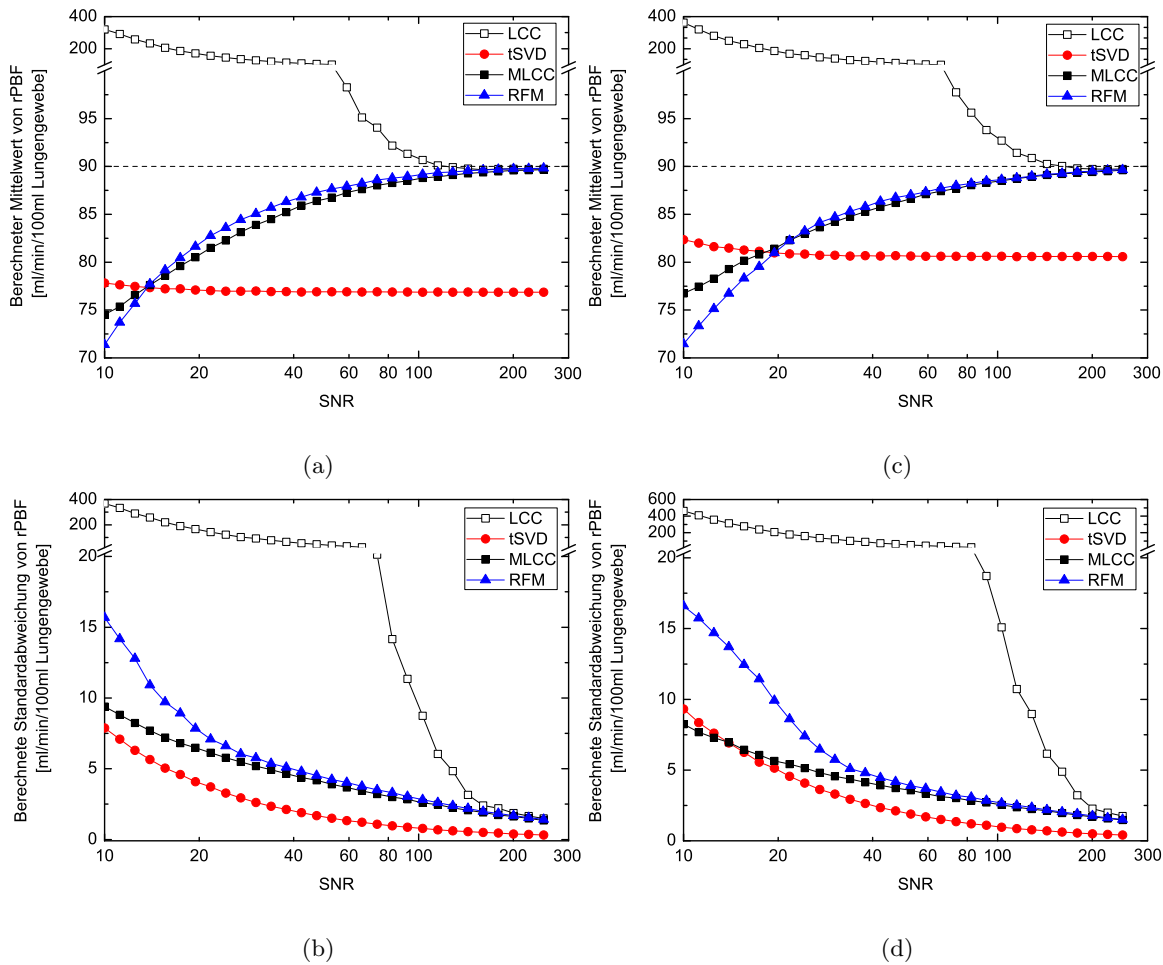


Abbildung 5.3: Dargestellt ist die Abhängigkeit des berechneten Mittelwertes und der Standardabweichung des rPBF vom SNR. Ab einem SNR-Wert von 20 liefern RFM und MLCC bei beiden rMTT-Werten annähernd gleiche Mittelwerte für rPBF. Für alle SNR-Werte größer 30 haben beide Methoden annähernd gleiche Standardabweichungen. Diese Simulationen wurden mit folgenden vorgegebenen Parametern durchgeführt: $rPBF = 90 \frac{ml}{min \cdot 100ml}$, $rMTT = 3$ s (links) und 5 s (rechts). Der vorgegebene rPBF $= 90 \frac{ml}{min \cdot 100ml}$ ist als gestrichelte Linie dargestellt.

In Abbildung 5.4 sind simulierte Mittelwerte des rPBF und ihre Standardabweichungen in Abhängigkeit vom vorgegebenen rPBF bei einem SNR-Wert von 20 für zwei vorgegebene rMTT-Werte von 3 s (Abb. 5.4 rechts) und 5 s (Abb. 5.4 links) dargestellt. Der SNR-Wert von 20 ist ein

typischer Wert, der im Lungenparenchym bei den in-vivo Lungenperfusion-Datensätzen gefunden werden kann [Ris04]. Das SNR ist als Signal-zu-Rausch-Verhältnis beim Maximalwert der Kontrastmittelkonzentration im Lungenparenchym definiert. Bei LCC ist für beide rMTT-Werte eine signifikante Überschätzung der Mittelwerte des rPBF um den Faktor 2 zu erkennen. Diese Methode weist außerdem die größten Standardabweichungen auf. Die anderen drei Methoden liefern ähnliche Mittelwerte für rPBF, die um etwa 10% des vorgegebenen Wertes, unterschätzt wurden. Bezüglich der Standardabweichung schneidet tSVD am besten ab und MLCC liefert Standardabweichungen, die um den Faktor 1,2 bzw. 1,7 kleiner als ihre entsprechenden Werte bei RFM mit den vorgegebenen rMTT-Werten von 3 s bzw. 5 s sind.

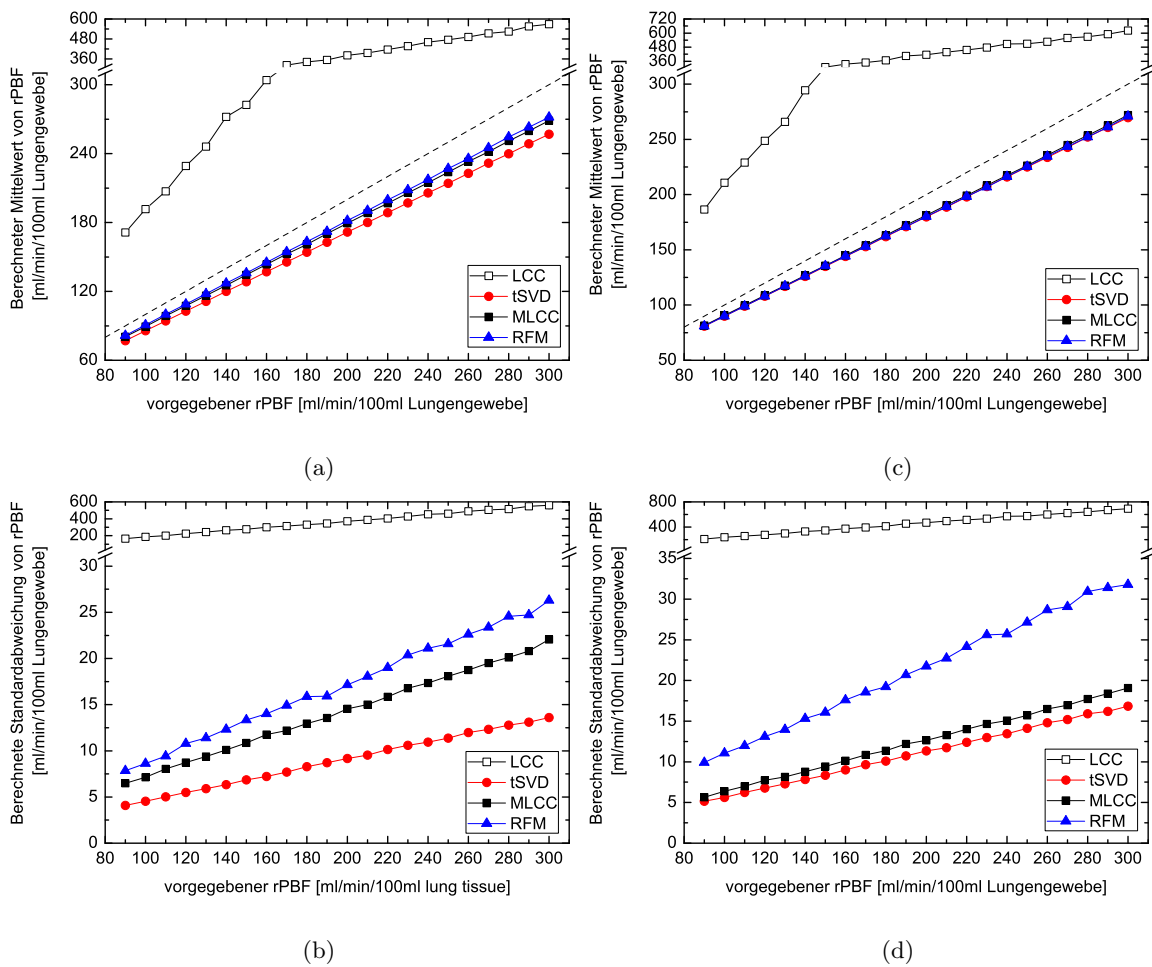


Abbildung 5.4: Zusammenhang zwischen vorgegebenen und berechneten rPBF-Werten. Bei LCC ist eine signifikante Überschätzung des vorgegeben rPBF-Wertes um den Faktor 2 zu erkennen. Die Standardabweichungen zu diesen Mittelwerten sind entsprechend hoch. Die anderen drei Methoden tSVD, RFM und MLCC liefern annähernd gleiche Mittelwerte für rPBF, die um etwa 10% kleiner als die vorgegebenen rPBF-Werte sind. tSVD hat die kleinste Standardabweichung des rPBF und MLCC weist Standardabweichungen auf, die bis zu 20% kleiner als die entsprechenden Werten bei RFM sind. Diese Simulationen wurden mit folgenden vorgegebenen Werte durchgeführt: $\text{SNR} = 20$, $\text{rMTT} = 3$ s und 5 s.

Bestimmung der regionalen mittleren Transitzeit rMTT

Abbildung 5.5 zeigt die simulierten Mittelwerte der rMTT und deren Standardabweichungen als Funktion des SNR für einen vorgegebenen rPBF-Wert von $90 \frac{ml}{min \cdot 100ml}$ und zwei vorgegebene rMTT-Werte von 3 s (Abb. 5.5.links) und 5 s (5.5.rechts). Bezüglich der Mittelwerte des rPBF weicht LCC sehr stark von anderen Methoden ab. Die Mittelwerte des rPBF werden hierbei bis zu 27% im Vergleich zu beiden vorgegebenen rMTT-Werten von 3 s und 5 s unterschätzt. Nur für SNR-Werte größer als 100 nähert sich der berechnete Mittelwert der rMTT den vorgegebenen Werten an die gestrichelte Linien in den Abbildungen 5.5.a und 5.5.b eingezeichnet sind.

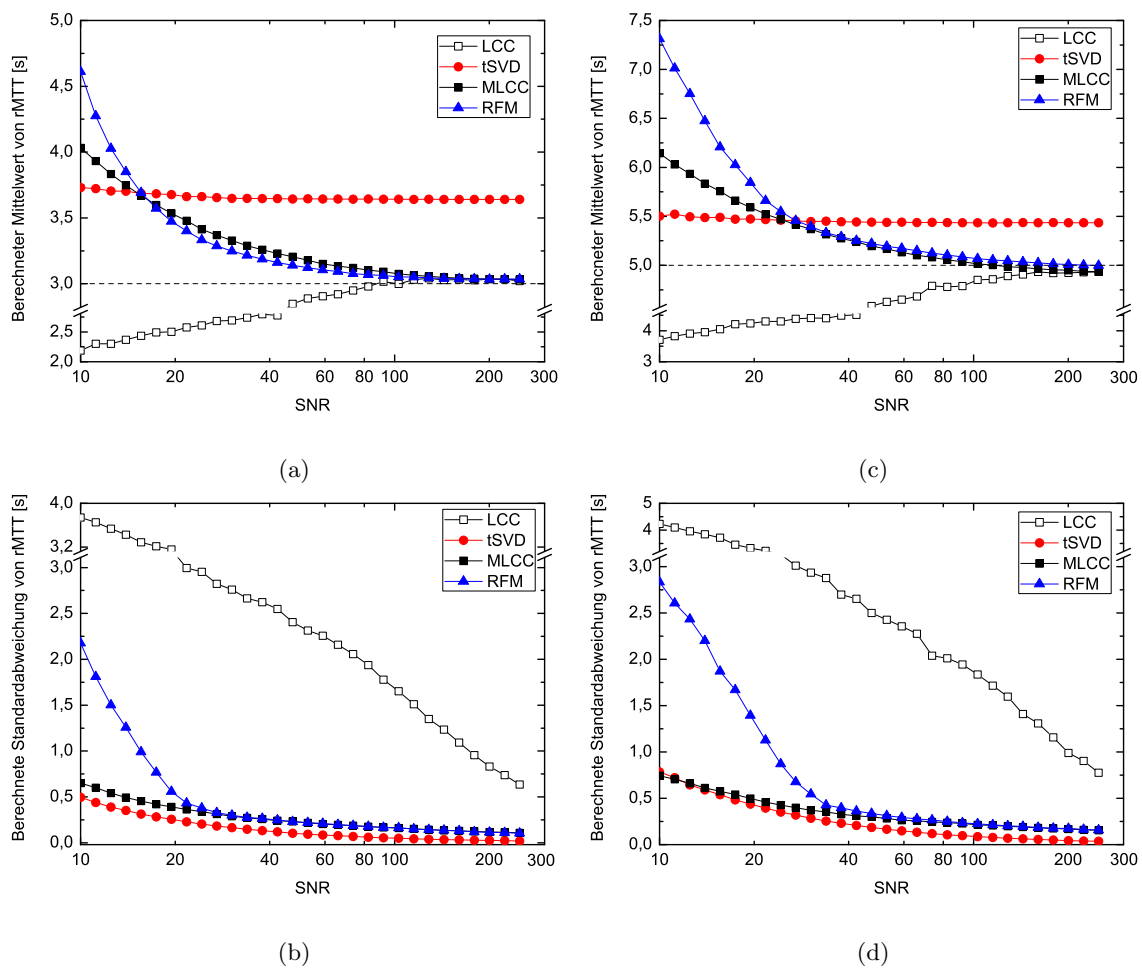


Abbildung 5.5: Dargestellt ist die Abhängigkeit des berechneten Mittelwerts und der Standardabweichung der rMTT des SNR. Ab einem SNR-Wert von 15 und 30 für rMTT-Werte von 3 s und 5 s liefern RFM und MLCC mit einer Abweichung kleiner als 2% annähernd gleiche Mittelwerte für rMTT. Für alle SNR-Werte größer als 20 bzw. 35 haben beide Methoden wiederum annähernd gleiche Standardabweichungen. Diese Simulationen wurden mit folgenden vorgegebenen Parametern durchgeführt: $rPBF = 90 \frac{ml}{min \cdot 100ml}$, $rMTT = 3$ s (links) und 5 s (rechts). Die vorgegebenen rMTT-Werte von 3 s und 5 s sind als gestrichelte Linien dargestellt.

Die mit tSVD berechneten Mittelwerte der rMTT werden über den gesamten SNR-Bereich um einen konstanten Wert von 0,7 s (16%) bzw. 0,5 s (10%) überschätzt. Bei SNR-Werten kleiner als 15 werden die mit MLCC und RFM berechneten rMTT-Werte bis zu 1 s bzw. 1,5 s

für einen vorgegebenen rMTT-Wert von 3 s überschätzt. Bei einem vorgegebenen rMTT-Wert von 5 s steigt diese Überschätzung bis auf den zweifachen Wert von 1,1 und 2,2 s bei den mit MLCC und RFM berechneten rMTT-Mittelwerten bei SNR-Werten kleiner als 30 an. Ab einem SNR-Wert von 15 bzw. 30 liefern MLCC und RFM mit einer Abweichung um etwa 0,5 s von vorgegebenem Wert annähernd gleiche Mittelwerte für vorgegebene rMTT-Werte von 3 bzw. 5 s. Bei den mit LCC berechneten Mittelwerten nähern sich diese Mittelwerte für SNR-Werte größer als 100 den vorgegebenen rMTT-Werten von 3 s und 5 s an.

LCC weist die größten Standardabweichungen auf, die bei SNR-Werten kleiner als 20 gleich groß wie die vorgegebenen rMTT-Werte sind. Im Gegensatz dazu besitzt tSVD die kleinsten Standardabweichungen über den gesamten SNR-Bereich für die beiden rMTT-Werte. Diese Werte liegen unter 0,5 s. MLCC zeigt ebenfalls kleine Standardabweichungen, die bis zu 0,2 s höher als die entsprechenden Werte bei tSVD für einen vorgegebenen rMTT-Wert von 3 s sind. Diese kleine Abweichung ist auch in Abbildung 5.5.d bei SNR-Werten größer als 20 zu erkennen. Bei SNR-Werten kleiner als 20 zeigt sich aber eine Überlappung zwischen den mittels tSVD und MLCC berechneten Standardabweichungen. Bei SNR-Werten kleiner als 20 liefert RFM große Standardabweichungen, die aber um etwa 25% bzw. 40% kleiner als vorgegebene rMTT-Werte von 3 und 5 s sind. Ab einem SNR-Wert von 20 bzw. 35 nähern sich die mit RFM berechneten Standardabweichungen den mittels MLCC berechneten Standardabweichungen.

Abbildung 5.6 zeigt simulierte Mittelwerte der rMTT und ihre Standardabweichungen in Abhängigkeit vom vorgegebenen rPBF bei einem SNR-Wert von 20 für zwei vorgegebene rMTT-Werte von 3 s (Abb. 5.6 links) und 5 s (Abb. 5.6 rechts). Für beide rMTT-Werte sind die mit LCC berechneten Mittelwerte um etwa 15% unterschätzt worden und schwanken zwischen 2,5 und 2,6 s bzw. zwischen 4,2 und 4,3 s über den gesamten rPBF-Bereich. Im Gegensatz dazu zeigt sich eine Überschätzung der mit tSVD, MLCC und RFM berechneten rMTT-Mittelwerte. Diese Überschätzung liegt in einem Wertebereich zwischen 0,5 und 0,6 s (16-20%) bzw. 0,5 und 0,8 s (10-16%) für vorgegebene rMTT-Werte von 3 s bzw. 5 s. Bei rMTT = 3 s ist die Überschätzung bei RFM am geringsten und bei tSVD am größten, bei einem rMTT-Wert von 5 s liegt der umgekehrte Fall vor. Dies stimmt mit den in Abbildungen 5.5.a und 5.5.b dargestellten Ergebnissen gut überein.

LCC weist die größten Standardabweichungen von 3 s bzw. 3,5 s für vorgegebene rMTT-Werte von 3 und 5 s über den gesamten rPBF-Bereich auf. Im Gegensatz dazu sind die mittels tSVD, MLCC und RFM berechneten Standardabweichungen kleiner als 0,6 bzw. 1,4 s für rMTT-Werte von 3 s bzw. 5 s. Hierbei schwanken die mittels RFM berechneten Standardabweichung zwischen 0,5 und 0,6 s bzw. 1,3 und 1,4 s für vorgegebene rMTT-Werte von 3 und 5 s über den gesamten rPBF-Bereich.

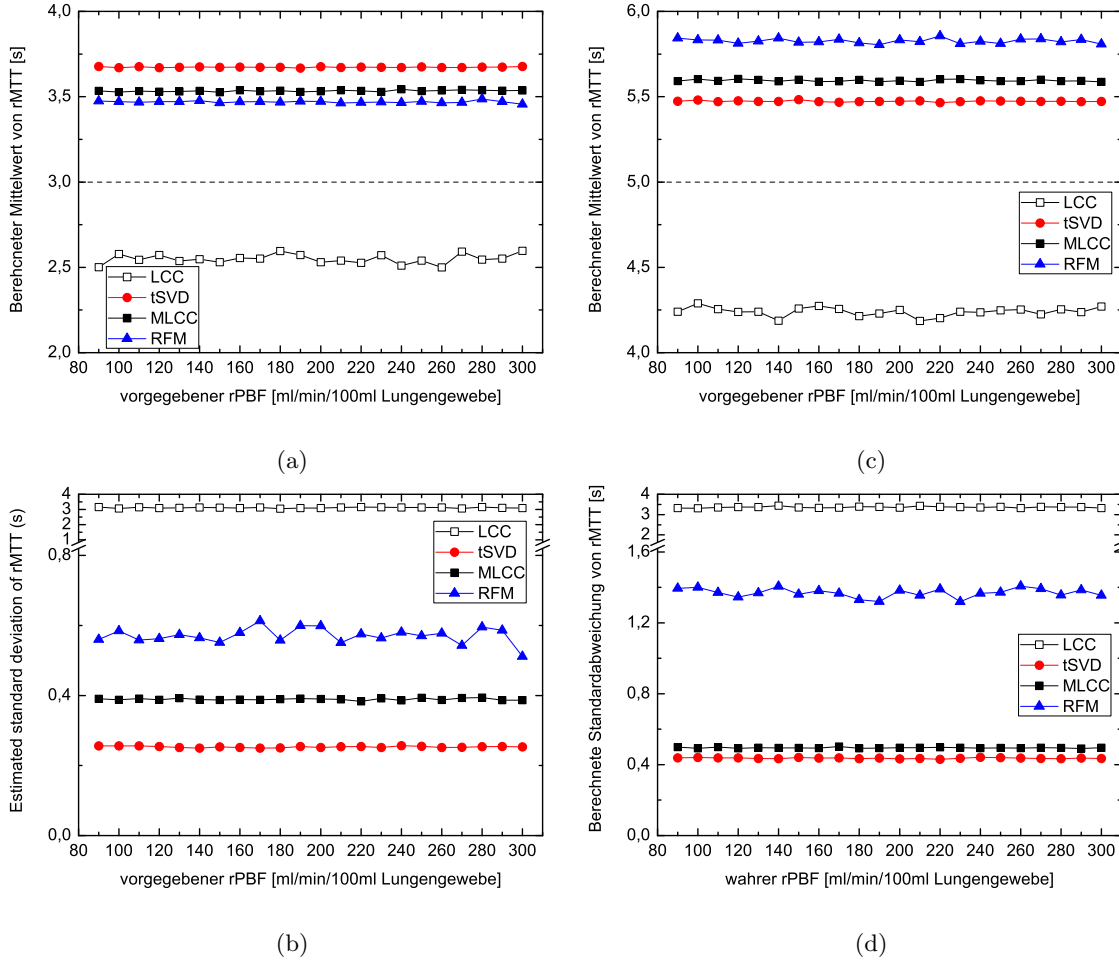


Abbildung 5.6: Zusammenhang zwischen vorgegebenen rPBF- und berechneten rMTT-Werten. Bei LCC ist eine signifikante Unterschätzung des vorgegeben rMTT-Wertes um 15% über den gesamten rPBF-Bereich zu erkennen. Die Standardabweichungen zu diesen Mittelwerten sind hoch. Die anderen drei Methoden tSVD, RFM und MLCC liefern annähernd gleiche Mittelwerte für rMTT, die um etwa 15% höher als vorgegebene rMTT-Werte sind. tSVD hat die kleinsten Standardabweichungen und MLCC weist Standardabweichungen auf, die um 0,2 bzw. 0,1 s höher sind als ihre entsprechenden Werte bei tSVD für beide rMTT-Werte von 3 s bzw. 5 s. RFM hat hohe Standardabweichungen, die aber unter 0,6 bzw. 1,4 s für beide rMTT-Werte sind. Diese Simulationen wurden mit folgenden vorgegebenen Werten simuliert: SNR = 20, rMTT = 3 s und 5 s.

Bestimmung des Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses CNR

In Abbildung 5.7 sind die CNR-Werte (Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis)¹ der simulierten rPBF-Werte als Funktion von vorgegebenem rPBF für zwei vorgegebene rMTT-Werte von 3 s und 5 s dargestellt. Das CNR ist definiert als $\frac{\Delta rPBF_{\text{berechnet}}}{\bar{\sigma}}$, wobei $\Delta rPBF_{\text{berechnet}}$ die Differenz zwischen zwei aufeinanderfolgenden $rPBF_{\text{berechnet}}$ -Werten ist und $\bar{\sigma}$ der Mittelwert ihrer Standardabweichungen. Bezüglich des CNR-Wertes besitzt die tSVD die größten Werte. Im Gegensatz dazu weist LCC den kleinsten CNR-Wert auf. MLCC zeigt CNR-Werte, die um

¹ engl.: Contrast-to-Noise-Ratio

etwa 20% und 45% größer als ihre entsprechenden Werte bei RFM für vorgegebene rMTT-Werte von 3 s und 5 s sind. Beispielsweise sind bei einem vorgegebenen rPBF-Wert von $90 \frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100 \text{ml}}$ und einem vorgegebenen rMTT-Wert von 3 s die mittels tSVD, MLCC, RFM, und LCC berechneten CNR-Werte 0,20, 0,13, 0,11 und 0,015.

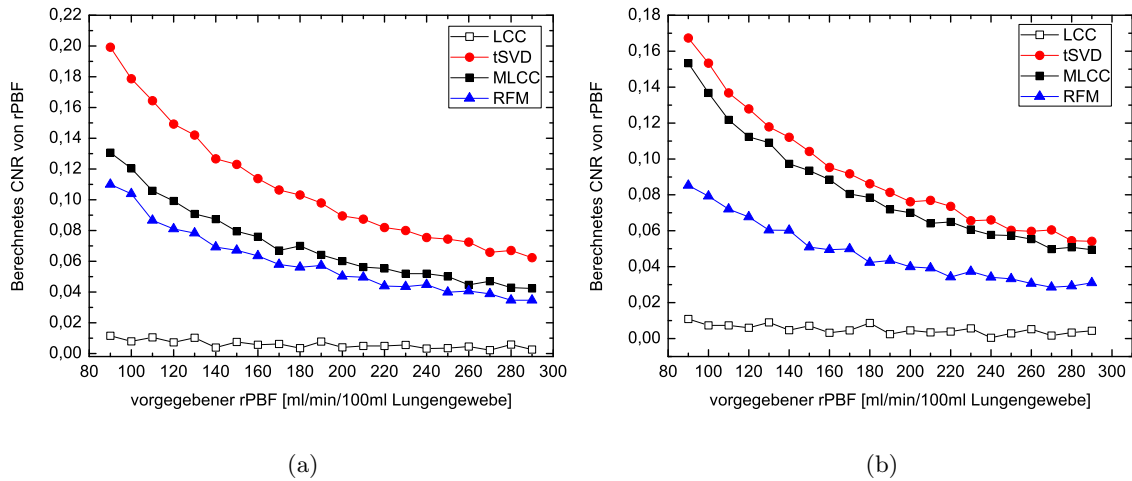


Abbildung 5.7: Dargestellt ist das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis des rPBF in Abhängigkeit der vorgegebenen rPBF-Werte. Bei tSVD sind die CNR-Werte am größten. Im Gegensatz dazu weist LCC die kleinsten CNR-Werte auf. Die mittels MLCC berechneten CNR-Werte sind um etwa 20% bzw. 45% größer als ihre entsprechenden Werte bei RFM für vorgegebene rMTT-Wert von 3 s und 5 s. Die Simulationen wurden mit folgenden vorgegebenen Werten durchgeführt: SNR=20, rMTT = 3 s (links) bzw. 5 s (rechts).

Bestimmung der Varianz

Abbildung 5.8 zeigt die simulierten Varianz-Mittelwerte (Kap. 5.6) der Gewebe-Residuenfunktion und ihre Standardabweichungen als Funktion des SNR für einen vorgegebenen rPBF-Wert von $90 \frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100 \text{ml}}$ und zwei vorgegebene rMTT-Werte von 3 s (abb. 5.8 links) und von 5 s (Abb. 5.8 rechts). Für beide rMTT-Werte weist LCC eine schlechte Charakterisierung der Form der Gewebe-Residuenfunktion auf. Für SNR-Werte größer als 20 sind die mittels RFM und MLCC berechneten Varianz-Mittelwerte zwischen 15% und 70% kleiner als die von tSVD für beide rMTT-Werte. Bei einem SNR-Wert von 20 ist diese Abweichung zwischen den Methoden ebenfalls zu erkennen. Bei diesem SNR-Wert ist der mittels tSVD berechnete Varianz-Mittelwert um etwa 20% und 15% größer als der von MLCC für die vorgegeben rMTT-Werte von 3 s und 5 s. Der mittels RFM berechnete Varianz-Mittelwert ist um etwa 30% und 4% kleiner als der von tSVD für die vorgegeben rMTT-Werte von 3 s und 5 s. Bei kleinen SNR-Werten nähert sich der mittels tSVD berechneten Varianz-Mittelwert dem der anderen zwei Methoden an und wird noch um etwa 30% kleiner als der mittels RFM berechnete Varianz-Wert für einen vorgegebenen rMTT-Wert von 5 s. Bezüglich des Varianz-Mittelwertes schneiden RFM und MLCC im Wesentlichen gleich gut ab, wobei RFM für einen vorgegebenen rMTT-Wert von 3 s bei einem SNR-Wert gegen 20 leichte Vorteile aufweist, die das Erreichen eines um etwa 15% kleineren Varianz-Mittelwertes als mit MLCC zur Folge hat. Analog dazu zeigt MLCC auch Vorteile für einen vorgegebenen rMTT-Wert von 3 s bei den SNR-Werten kleiner als 20.

Bezüglich der Standardabweichung liefert tSVD die kleinsten Standardabweichungen für die Varianz, während LCC die größten Standardabweichungen aufweist. Im Vergleich zu MLCC für einen rMTT-Wert von 3 s sind die mittels RFM berechneten Standardabweichungen bis zu etwa 150% kleiner als ihre entsprechenden Werte von MLCC bei SNR-Werten größer als 20. Hingegen sind bei SNR-Werten kleiner als 20 die Standardabweichungen von RFM bis zu 50% größer als ihre entsprechenden Werte von MLCC. Für einen rMTT-Wert von 5 s sind ebenfalls ähnliche Unterschiede zwischen den Standardabweichungen beider Methoden zu erkennen, wobei sich die SNR-Grenze von 20 auf einen größeren Wert von 35 verschiebt.

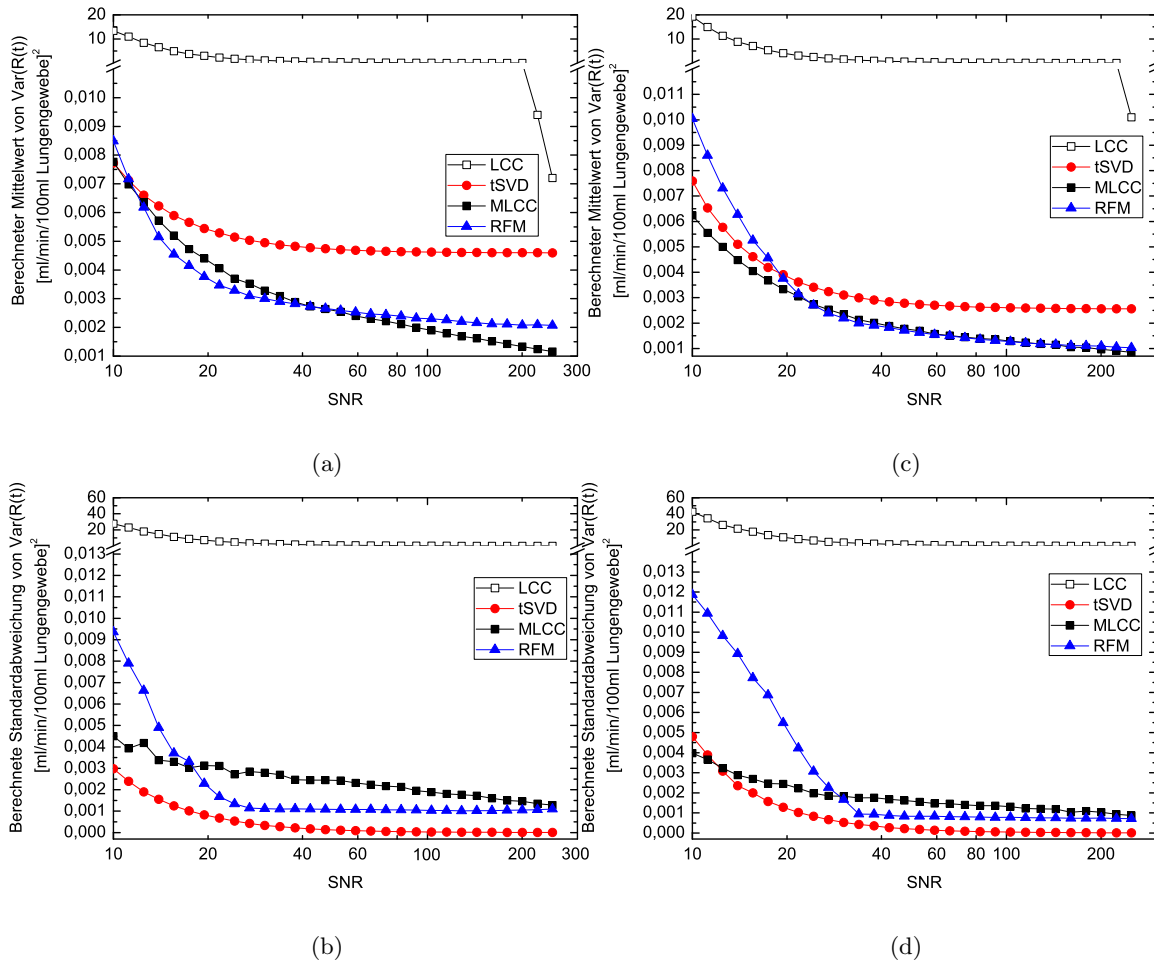


Abbildung 5.8: Dargestellt ist der Varianz-Wert, der die Abweichung zwischen berechneter und vorgegebener Gewebe-Residuenfunktion beschreibt, als Funktion des SNR. Für beide rMTT-Werte besitzt LCC die größten Varianz-Werte und ihre Standardabweichungen sind dementsprechend hoch. Für SNR-Werte größer als 20 sind die mittels MLCC und RFM berechneten Varianz-Mittelwerte kleiner als die von tSVD für beide rMTT-Werte. Bezüglich der Standardabweichung liefert tSVD die kleinsten Standardabweichung. Im Vergleich zu MLCC sind die mittels RFM berechneten Standardabweichungen beispielsweise für einen vorgegebenen rMTT-Wert von 3 s kleiner als ihre entsprechenden Werte von MLCC bei SNR-Werten größer als 20. Im Gegensatz dazu sind diese Standardabweichungen größer als die von MLCC bei SNR-Werten kleiner als 20. Die Simulationen wurden mit folgenden vorgegebenen Parametern durchgeführt: $\text{rPBF} = 90 \frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100\text{ml}}$, $\text{rMTT} = 3 \text{ s}$ (links) und 5 s (rechts).

5.1.2 Ergebnisse der realen MRT-Lungendatensätze

Abbildungen 5.9.a und 5.9.b zeigen funktionelle dynamische Gd-DTPA-gestützte Perfusionsbilder einer koronalen 3D-Lungenschicht zweier Lungenperfusionsdatensätze. Beim abgebildeten Perfusionsbild auf der linken Seite handelt es sich um das einer gesunden 24-jährigen Probandin, bei der keine Lungenerkrankung festgestellt werden konnte. Ihr Perfusionsbild stellt eine homogene Verteilung des Kontrastmittels im Lungenparenchym sowohl in der linken als auch in der rechten Lunge dar. Im Gegensatz dazu ist in Abbildung 5.9.b das Perfusionsbild eines 65-jährigen Patienten mit akuter Lungenembolie zu sehen. Im Ober- und Unterlappen der rechten Lunge sowie im Unterlappen der linken Lunge sind deutliche Perfusionsdefizite sichtbar, die die Folge einer Lungenembolie sind und mit roten Pfeilen gekennzeichnet sind.

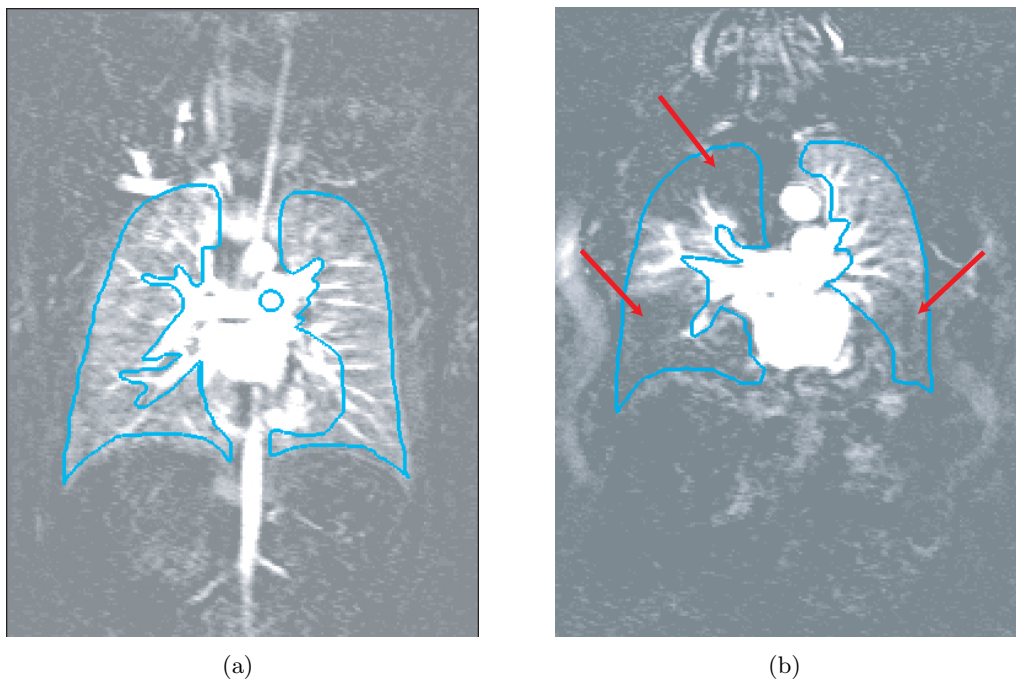


Abbildung 5.9: Funktionelles dynamisches Gd-DTPA-gestütztes Perfusionsbild einer koronalen 3D-Lungenschicht einer 24-jährigen gesunden Probandin (a) und eines 65-jährigen Patienten mit akuter Lungenembolie (b). Die Pfeile im rechten Bild stellen die Regionen mit Lungenpathologie dar.

Bestimmung der Lungenperfusionsparameter einer gesunden 24-jährigen Probandin

Die Abbildungen 5.10 und 5.11 zeigen die mittels *tSVD*, *LCC*, *MLCC* und *RFM* berechneten Farbkarten der Perfusionsparameter *rPBF*, *rPBV* und *rMTT*. Die Farbkarten gehören zur zentralen 3D-Schicht einer Probanden- und einer Patientenmessung und wurden die den koronalen MR-Aufnahmen überlagert. Die Farbkarten sind in einer Matrixform angeordnet. In jeder Reihe befinden sich alle mittels einer Methode berechneten Farbkarten. In der linken Spalte sind die *rPBF*-Karten zusammengestellt, die von 0 bis $300 \frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100\text{ml}}$ farbig skaliert sind. Die mittlere Spalte zeigt ihre zugehörigen *rPBV*-Karten mit einer Farbskala zwischen 0 und $30 \frac{\text{ml}}{100\text{ml}}$. In der rechten Spalte sind die farbkodierten Karten der *rMTT*-Werte zu sehen. Diese Karten sind in einem Wertebereich von 0 bis 10 s farbig skaliert.

Von allen rPBF-Karten in Abb. 5.10 beinhaltet die mit LCC berechnete rPBF-Karte die meisten rotfarbige Pixel und weist dementsprechend eine fast homogene Verteilung des Kontrastmittels in der Lunge auf, die auf eine extreme Überschätzung des rPBF in der bildpunktweisen Analyse zurückzuführen ist. Im Gegensatz dazu zeigen die anderen Methoden rPBF-Karten, die mehr kontrastiert sind. Auf diesen rPBF-Karten ist eine inhomogen perfundierte Lunge zu sehen, bei der Embolien und andere Störungen der Perfusion nicht zu erkennen sind. Die Pixel des Lungenparenchyms in der Nähe von großen Lungengefäßen weisen eine höhere Perfusion in einem Wertebereich zwischen 170 bis $300 \frac{ml}{min \cdot 100ml}$, die in roter und gelber Farbe angezeigt sind. Die Pixel im Rest des Lungenparenchyms haben eine niedrigere Perfusion in einem Wertebereich zwischen 170 bis $300 \frac{ml}{min \cdot 100ml}$, die mit verschiedenen Intensitäten der blauen und grünen Farbe angezeigt sind.

Bezüglich der rPBV-Karten zeigt LCC analog zu ihrer rPBF-Karte eine rPBV-Karte, auf der ebenfalls eine extreme Überschätzung des rPBV-Wertes in der Lunge zu erkennen ist. Zusätzlich werden manche Pixel auf dieser Karte nicht farbkodiert dargestellt, da ihnen unphysikalische negative rPBV-Werte zugeordnet wurden. Im Gegensatz dazu zeigen die anderen drei Methoden eine inhomogene Verteilung des Blutvolumens im Lungenparenchym. Die mittels dieser Methoden berechneten rPBV-Karten sind abgesehen von punktuellen Unterschieden zwischen den Pixelwerten gleich kontrastiert. Die Pixel dieser rPBV-Karten sind in Farben des Wertebereiches zwischen 0 und $30 \frac{ml}{min \cdot 100ml}$ kodiert.

Als Folge einer teilweise unmöglichen Bestimmung eines positiven Wertes für manche Pixel auf der rPBV-Karte der LCC-Methode werden diese Pixel auf der rMTT-Karte ebenfalls nicht farbkodiert dargestellt. Die übrigen Pixel der Farbkarte weisen rMTT-Werte in einem Wertebereich zwischen 2,5 s und 7,5 s auf. Die rMTT-Karten der anderen drei Methoden sind vollständig berechnet, aber unterschiedlich stark kontrastiert. Die Pixel auf der mittels tSVD berechneten rMTT-Karte besitzen Werte zwischen 2 s und 6 s. Auf dieser Karte sind einige Pixel im Überlappen der linken Lunge mit einer möglichen verzögerten Perfusion in roter Farbe angezeigt worden. Der Unterschied zwischen Bolusankunftszeiten in einzelnen Pixel des Lungenparenchyms ist deutlicher auf den mittels MLCC und RFM berechneten rMTT-Karten zu erkennen. Die rMTT-Werte dieser Pixel liegen zwischen 2 s und 7,5 s und sind punktuell um etwa 1 bis 2 s höher als ihre entsprechenden Werte der mittels tSVD berechneten rMTT-Karte. Als Referenzwert für die rMTT-Karten aller vier Methoden kann ein rMTT-Wert von 3 s angegeben werden, der als Unterschied zwischen den Bolusankunftszeiten in der Pulmonalarterie und in der Pulmonalvene bei der gesunden Probandin gemessen wurde.

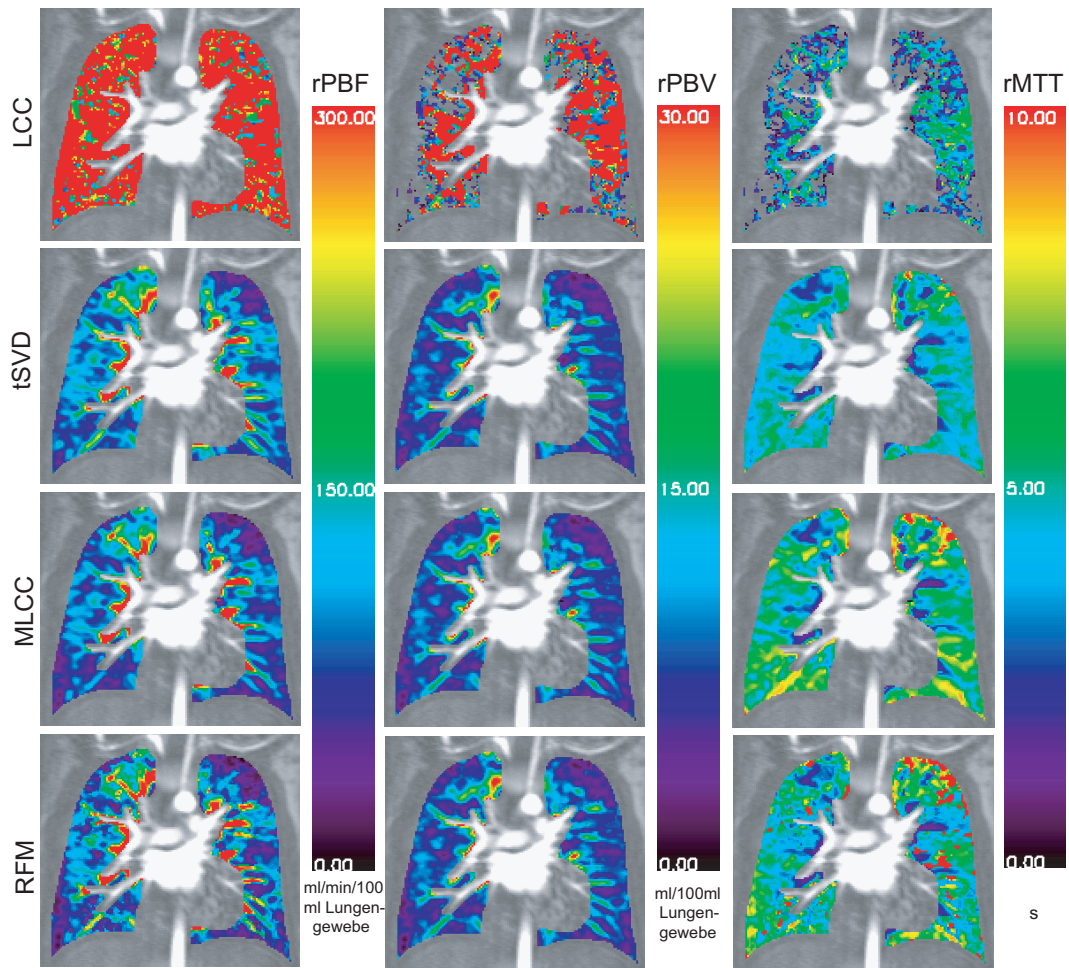


Abbildung 5.10: Farbkodierte Perfusionsparameterkarten einer zentralen 3D-Schicht einer 24-jährigen gesunden Probandin. Die Perfusionsparameter wurden bildpunktweise berechnet und farbkodiert der MR-Aufnahme in koronaler Schnittführung überlagert. Dargestellt sind der regionale pulmonale Blutfluss (rPBF, linke Spalte), das regionale pulmonale Blutvolumen (rPBV, mittlere Spalte) und die regionale pulmonale mittlere Transitzeit (rMTT, rechte Spalte).

Bestimmung der Lungenperfusionsparameter eines 65-jährigen Patienten mit akuter Lungenembolie

Die Farbkarten der Perfusionsparameter des Patienten mit akuter Lungenembolie in Abbildung 5.11 bestätigen die schon für die gesunde Probandin beschriebenen Nachteile von LCC sowie die Unterschiede zwischen den anderen drei Methoden bezüglich der Bestimmung der Perfusionsparameter.

In den mittels *tSVD*, *MLCC* und *RFM* berechneten rPBF-Karten zeigen sich Perfusionsdefizite, die gut mit dem funktionellen dynamischen kontrastmittel-gestützten Perfusionsbild (Abb. 5.9) übereinstimmen. Diese Bereiche im Ober- und Unterlappen der rechten Lunge sowie im Unterlappen der linken Lunge sind mit einem niedrigen rPBF-Wert zwischen 0 und $60 \frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100 \text{ml}}$ differenzierbar vom umliegenden gesunden Lungengewebe.

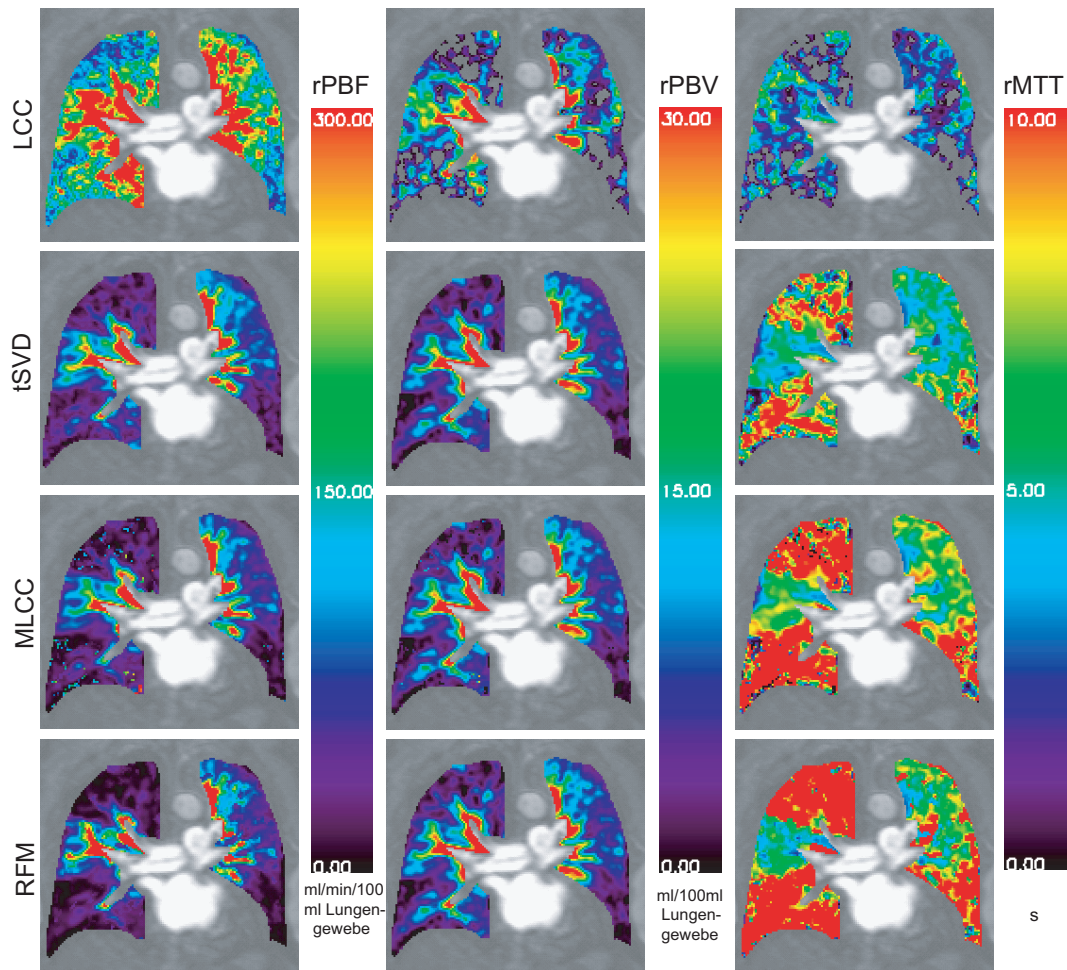


Abbildung 5.11: Farbodierte Perfusionsparameterkarten einer zentralen 3D-Schicht eines 65-jährigen Patienten mit akuter Lungenembolie. Es sind deutlich einige Perfusionsausfälle in der rechten Lunge (Ober- und Unterlappen) und in der linken Lunge (Unterlappen) auf den rPBF-(linke Spalte), rPBV-Farbkarten (mittlere Spalte) zu erkennen, die gut mit dem funktionellen dynamischen Gd-DTPA-gestützten Perfusionsschattenbild übereinstimmen. Es zeigt sich auch eine Erhöhung der rMTT (rechte Spalte) in den betroffenen Regionen des Lungenparenchyms.

In diesen Bereichen treten in der berechneten rPBF-Karte einige falsch berechnete Pixel auf, die in gelber, roter und grüner Farbe deutlich sichtbar sind und auf einen höheren rPBF-Wert in einem Wertebereich zwischen 150 und $300 \frac{ml}{min \cdot 100ml}$ hinweisen.

Dementsprechend ist eine Verminderung der Verteilung des Blutvolumens in den betroffenen Lungenregionen erkennbar. Die rPBV-Werte in diesen Bereichen liegen zwischen 0 und $6 \frac{ml}{100ml}$. Das gesunde Lungenparenchym nimmt im Gegensatz dazu höhere rPBV-Werte zwischen 7 und $30 \frac{ml}{100ml}$ an.

Infolge einer akuten Lungenembolie zeigt sich eine deutliche Erhöhung der rMTT im Bereich der Perfusionsdefizite. Die Pixel dieser Bereiche sind überwiegend in roter Farbe dargestellt. Dies deutet auf einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Perfusionsaus-

fall und der Erhöhung der rMTT hin. In diesen Regionen zeigen die rMTT-Karten erhöhte Werte von über 8 s, die um den Faktor 2 höher sind als rMTT-Werte des gesunden Lungenparenchyms. Als Referenzwert für die rMTT-Karten aller vier Methoden kann ein rMTT-Wert von 5 s angegeben werden, der als Unterschied zwischen den Bolusankunftszeiten in der Pulmonalarterie und in der Pulmonalvene bei diesem Patienten gemessen wurde.

5.2 Zusammenhang zwischen Signalintensität und Kontrastmittelkonzentration

5.2.1 Ergebnisse der in vitro-Messungen

Messung der T1-Relaxationszeiten mit der APS-SSRTFL-Pulssequenz

In Abbildung 5.12 a sind die gemessenen Mittelwerte der APS-SSRTFL-Signalintensität mit einem Flipwinkel von 20° in Abhängigkeit der Sättigungszeit TS exemplarisch für die drei Konzentrationen des Kontrastmittels Magnevist[®] von 0,25, 1 und $5 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ (Abb. 5.12 b) dargestellt. Zusätzlich ist als Referenzwert die gemessene APS-SSRTFL-Signalintensität des reinen doppelt destillierten Wassers als Funktion der TS in Abb. 5.12 a aufgetragen. Die in Abb. 5.12 a dargestellten Mittelwerte der SRTFL-Signalintensität sind auf die Basislösung (reines doppelt destilliertes Wasser) normiert. Mit steigender TS nimmt die SRTFL-Signalintensität aller drei Proben anfangs linear zu. Oberhalb einer bestimmten TS nimmt die Steigung der SRTFL-Signalintensität- TS -Kurven ab und die Kurve geht in ein Plateau über. Wie in Abbildung 5.12 a zu erkennen ist, variiert die TS -Zeit dieses Überganges mit der Veränderung der Kontrastmittel (KM)-Konzentration der jeweiligen Proben und nimmt die Werte von 2500, 1000 und 200 ms bei den KM-Konzentration von 0,25, 1 und $5 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ an.

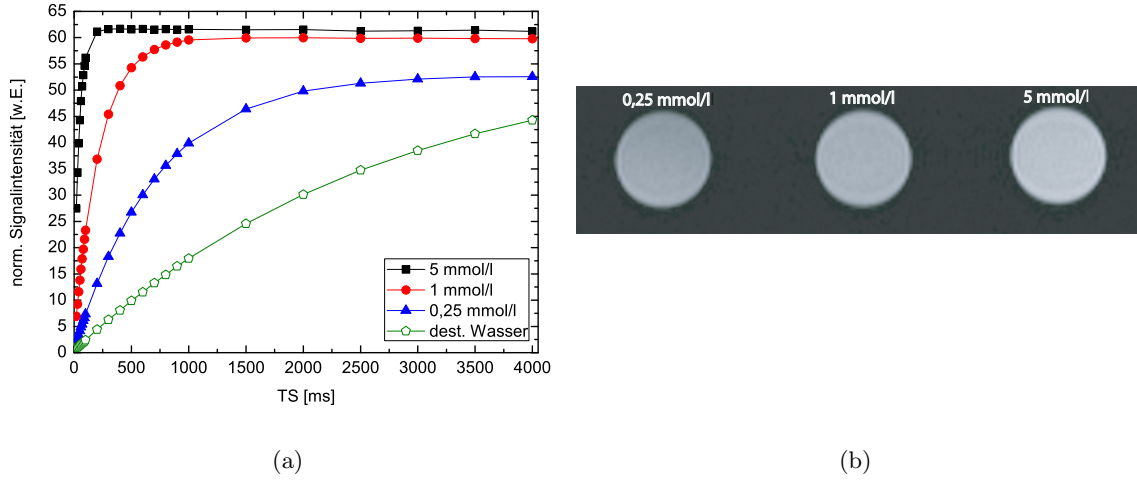


Abbildung 5.12: Dargestellt sind die gemessenen Mittelwerte der (a) APS-SSRTFL-Signalintensität von (b) drei Proben verschiedener Konzentrationen des Kontrastmittels Magnevist® von 0,25, 1 und 5 $\frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ als Funktion der Sättigungszeit TS . Zusätzlich sind als Referenzwert die zugehörigen Messwerte des reinen doppeldestillierten Wassers gegen die TS -Werte aufgetragen. Für kleine TS nimmt die APS-SSRTFL-Signalintensität aller drei Proben mit steigender TS linear zu. Oberhalb einer bestimmten TS nimmt die Steigung der APS-SSRTFL-Signalintensität- TS -Kurven ab und die Kurve geht in ein Plateau über. Diese TS hängt mit der Kontrastmittel (KM)-Konzentration jeweiliger Proben zusammen und nimmt Werte von 2000 ms, 1000 ms, 200 ms bei den KM-Konzentrationen von 0,25, 1 und 5 $\frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ an.

In Abb. 5.13 a sind beispielhaft die gemessenen Mittelwerte der APS-SSRTFL-Signalintensität mit einer TS von 280 ms gegen die jeweilige Konzentration des Kontrastmittels Magnevist® aufgetragen. Diese Messwerte sind auf die APS-SSRTFL-Signalintensität des reinen doppelt destillierten Wassers normiert. Mit zunehmender KM-Konzentration von 0 auf 5 $\frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ steigt die Signalintensität an. Oberhalb einer KM-Konzentration von etwa 1 $\frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ erreicht die Signal-Konzentration-Kurve ihren Maximalwert im linearen Bereich. Daraufgehend nimmt ihre Steigung ab. Schließlich geht die Kurve ab einer KM-Konzentration von etwa 2,5 $\frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ in ein Plateau über.

Abbildung 5.13 b zeigt die mittels einer nicht-linearen Anpassungskurve, gemäß Gl. 4.59 bestimmten T_1 -Relaxationszeiten in Abhängigkeit von ihren zugehörigen KM-Konzentrationen. Im Gegensatz zur Signalintensität nimmt die T_1 -Relaxationszeit mit steigender KM-Konzentration ab. Die Abnahme der T_1 -Relaxationszeit lässt sich in Abhängigkeit des Kehrwertes der KM-Konzentration $\frac{1}{c}$ beschreiben (Abb. 5.13 c). Hierbei wurde eine lineare Kurve an die Datenpunkte mit einer Steigung von $r_1 = 0,0045 \text{ s}^{-1}(\frac{\text{mmol}}{\text{l}})^{-1}$ angepasst.

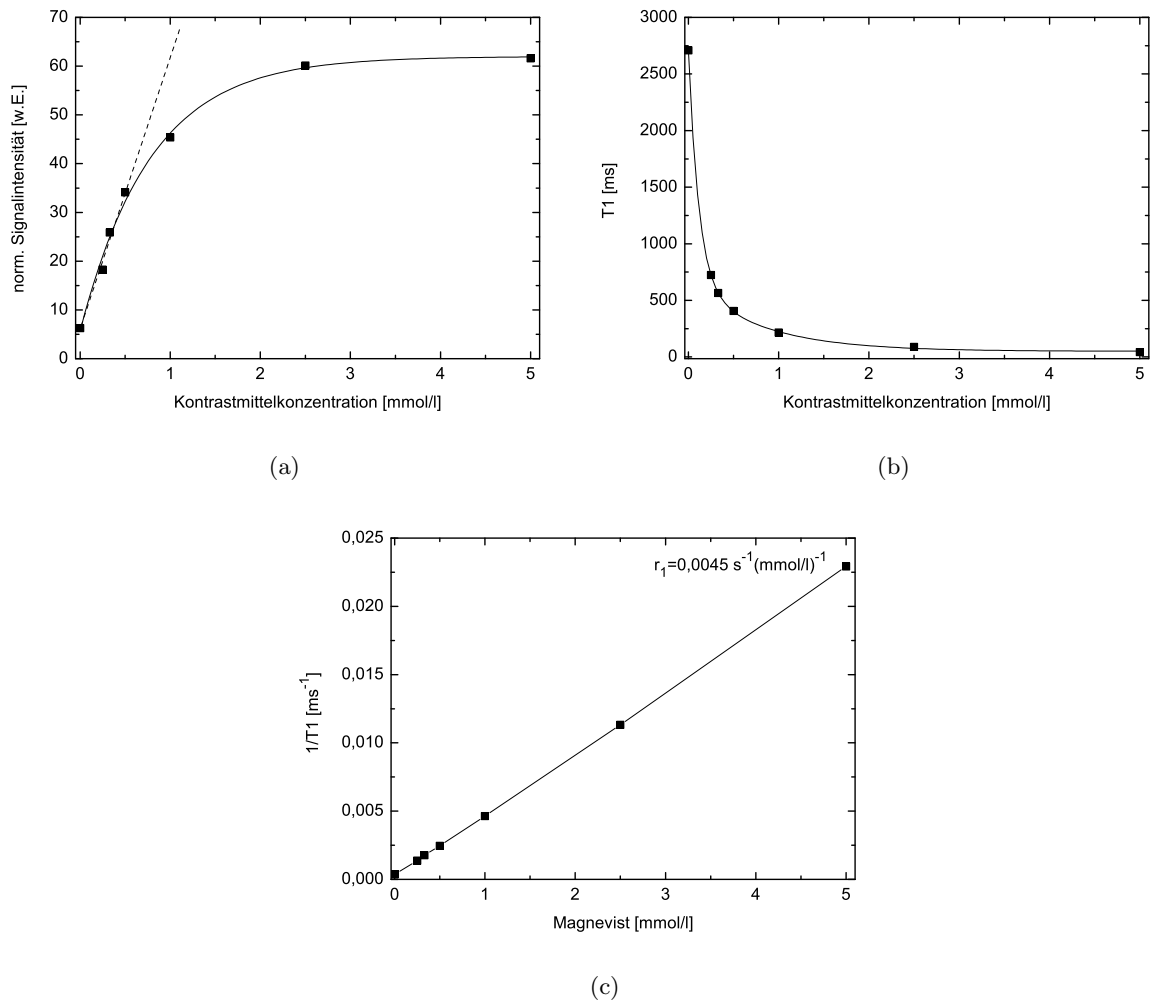


Abbildung 5.13: Abhängigkeit der (a) normierten APS-SSRTFL-Signalintensität, (b) der T_1 -Relaxationszeit und (c) des Kehrwertes der T_1 -Relaxationszeit von der Konzentration des Kontrastmittels Magnevist®. Die APS-SSRTFL-Signalintensitäten sind die gemessenen Mittelwerte des MR-Signals mit einer TS von 280 ms, die auf das MR-Signal der Basislösung (pures, doppelt destilliertes Wasser) normiert sind. Mit zunehmender Kontrastmittelkonzentration steigt die normierte APS-SSRTFL-Signalintensität an, während die zu der jeweiligen KM-Konzentration gehörende T_1 -Relaxationszeit abnimmt. Die gestrichelte Linie demonstriert den linearen Zusammenhang zwischen der normierten APS-SSRTFL-Signalintensität und der KM-Konzentration bis zu einer KM-Konzentration von etwa $0,75 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$. Hierbei wurde eine lineare Kurve an die Datenpunkte angepasst.

Auswirkung der Erhöhung der KM-Konzentration auf das mit der TWIST-Sequenz gemessene MR-Signal

In Abbildung 5.14 a sind die gemessenen Mittelwerte der TWIST-Signalintensität gegen die jeweilige Konzentration des Kontrastmittels Magnevist® aufgetragen. Diese Messwerte sind auf die TWIST-Signalintensität des reinen doppelt destillierten Wassers normiert. Zur Messung dieser Signalintensitäten wurde der Flipwinkel zwischen 5° und 25° in 5° -Schritten variiert. Mit zunehmender KM-Konzentration steigt die Signalintensität zunächst an. Oberhalb einer bestimmten KM-Konzentration erreicht die Signal-Konzentration-Kurve dann ihren Maximalwert und ihre

Steigung nimmt ab. Wie in Abb. 5.14 a zu erkennen ist, hängt der Verlauf dieser Kurve sehr stark von dem zur Messung verwendeten Flipwinkel ab. Beispielsweise flacht bei einem Flipwinkel von 5° die gemessene Signalintensität-Konzentration des Kontrastmittels ab einer Konzentration von etwa $0,33 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ ab und geht schnell in ein Plateau über. Bei einem Flipwinkel von 15° hingegen steigt die Signalintensität bis zu einer KM-Konzentration von etwa $1 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ linear an (Abb. 5.14 b). Erst dann weist ihr Verlauf einen nicht-linearen Anstieg mit zunehmender Kontrastmittelkonzentration auf. Die gestrichelte Linie in Abb. 5.14 b stellt die lineare Abhängigkeit der TWIST-Signalintensität von der Kontrastmittelkonzentration bis zu einer Konzentration von etwa $1 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ dar. Hierbei wurde eine lineare Kurve an die ersten vier Datenpunkte angepasst.

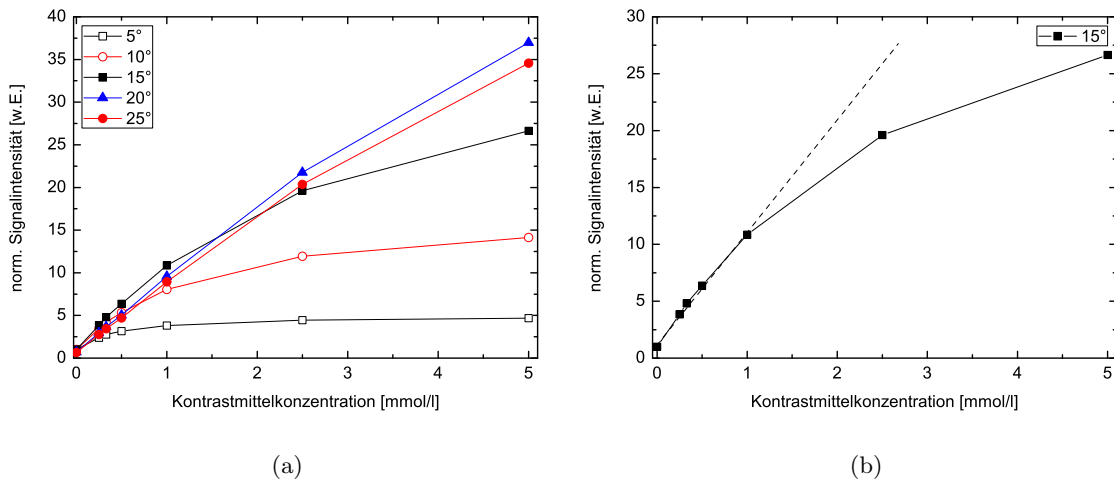


Abbildung 5.14: a) Normierte Signalintensität der TWIST-Sequenz in Abhängigkeit von der KM-Konzentration. Mit zunehmender KM-Konzentration steigt die normierte TWIST-Signalintensität an. Ab einer bestimmten KM-Konzentration nimmt die Steigung ab und geht allmählich in ein Plateau über. Beispielsweise nimmt die Steigung der Signal-Konzentration-Kurve bei einem Flipwinkel von 5° ab einer Kontrastmittelkonzentration von etwa $0,33 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ ab und geht langsam in ein Plateau über. In (b) ist die Abhängigkeit der normierten TWIST-Signalintensität von der KM-Konzentration für einen in der klinischen Routine verwendeten Flipwinkel dargestellt. Die gestrichelte Linie demonstriert den linearen Zusammenhang zwischen der normierten TWIST-Signalintensität und der KM-Konzentration bis zu einer KM-Konzentration von etwa $1 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$. Die Linie wurde an die ersten vier Datenpunkte angepasst.

In Abb. 5.15 a sind die simulierten TWIST-Signalintensitäten mit variierenden Flipwinkeln von 10° bis 25° in 5° -Schritten sowie 90° in Abhängigkeit von der KM-Konzentration dargestellt. Hierbei wurde die Relaxivität gleich dem Wert der Steigung von $0,0045 \text{ s}^{-1}(\frac{\text{mmol}}{\text{l}})^{-1}$ in Abb. 5.13 c gesetzt. Mit zunehmender KM-Konzentration steigt die Signalintensität bis zu einer bestimmten KM-Konzentration an, die stark vom zur Simulation verwendeten Flipwinkel abhängt. Oberhalb dieser KM-Konzentration nimmt die Steigung der Signal-Konzentration-Kurve ab und geht langsam in ein Plateau über. Bei einem kleinen Flipwinkel von 10° besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der TWIST-Signalintensität und der KM-Konzentration, etwa bis zu einer KM-Konzentration von $0,25 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$. Oberhalb dieser KM-Konzentration nimmt die Steigung der Signal-Konzentration-Kurve ab und geht ab einer KM-Konzentration von $2 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ in ein Plateau über. Bei der Erhöhung des Flipwinkels um 5° verlängert sich der lineare Bereich bis zu einer KM-Konzentration von $0,75 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$, während die Linearität bei der Zunahme des Flipwinkels um weitere 10° bis zu einer KM-Konzentration von $2 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ gewährleistet ist. Die si-

multierte TWIST-Signalintensität mit einem Flipwinkel von 90° weist über den gesamten Bereich der KM-Konzentration eine Linearität zwischen der Signalintensität und der KM-Konzentration auf.

Für die weiteren Simulationen wurden die simulierten TWIST-Signalintensitäten verwendet, die auf die mit denselben Flipwinkeln gemessenen TWIST-Signalintensitäten skaliert wurden. In Abb. 5.15 b sind exemplarisch eine skalierte simulierte (durchgezogene Linie) und eine gemessene TWIST-Signalintensität (eckige Symbole) in Abhängigkeit der KM-Konzentration dargestellt. Sowohl die simulierte als auch die gemessene TWIST-Signalintensität weisen einen linearen Anstieg der Signalintensität in Abhängigkeit der KM-Konzentration bis zu einer KM-Konzentration von $0,75 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ auf. Oberhalb dieser KM-Konzentration weichen beide Signalintensität-Konzentration-Kurven von ihrem linearen Verlauf ab, welcher durch die gestrichelte Linie gekennzeichnet ist.

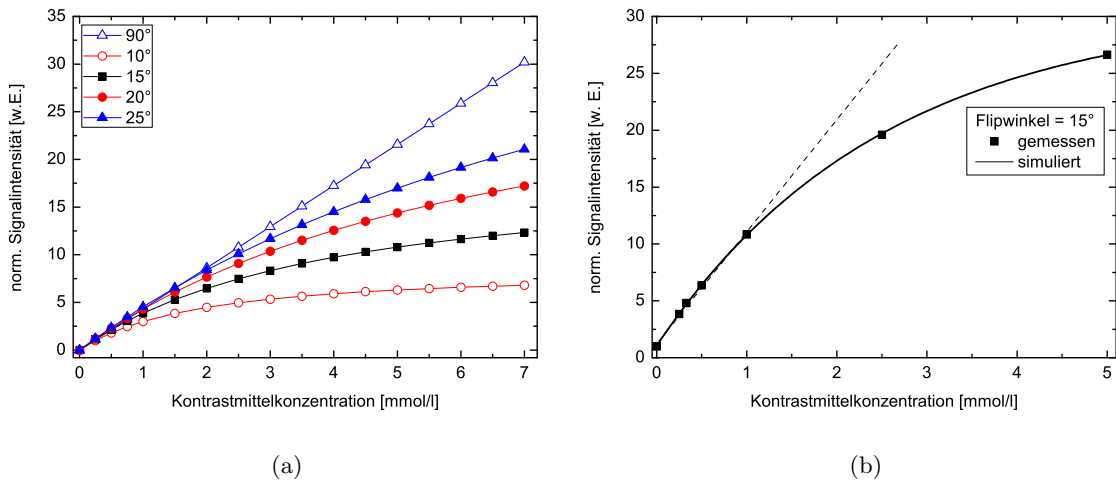


Abbildung 5.15: In (a) sind die simulierten TWIST-Signalintensitäten mit variierenden Flipwinkeln in Abhängigkeit der KM-Konzentration aufgetragen. Mit steigender KM-Konzentration nimmt die TWIST-Signalintensität bis zu einer bestimmten KM-Konzentration linear zu, wobei diese KM-Konzentration sehr stark von dem für die Simulation verwendeten Flipwinkel abhängt. Oberhalb dieser KM-Konzentration nimmt die Steigung der Signal-Konzentration-Kurve ab und geht in ein Plateau über. In (b) sind die simulierte und die gemessene TWIST-Signalintensität mit einem in der klinischen Routine verwendeten Flipwinkel von 15° in Abhängigkeit der KM-Konzentration dargestellt. Die simulierte TWIST-Signalintensität wurde auf die gemessene TWIST-Signalintensität aufskaliert. Sowohl die simulierte als auch die gemessene TWIST-Signalintensität mit einem Flipwinkel von 15° steigen bis zu einer KM-Konzentration von $0,75 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ linear mit zunehmender KM-Konzentration an. Oberhalb dieser KM-Konzentration nimmt die Steigung der Signal-Konzentration-Kurve ab, welche nun mit steigender KM-Konzentration zunehmend von ihrem anfänglich linearen Verlauf abweicht. Die gestrichelte Linie demonstriert den linearen Zusammenhang zwischen der Signalintensität und der KM-Konzentration. Die Simulationen wurden nach der Signalgleichung der Flash-Pulssequenz (Gl. 2.34) mit folgenden Parametern durchgeführt: $TR = 2,04 \text{ ms}$, $T_{1,\text{vor}} = 1200 \text{ ms}$ [Sta05], $r_1 = 4,5 \text{ s}^{-1} \text{ mM}^{-1}$, Flipwinkel von 10° bis 25° in 5° -Schritten und 90° , $\text{SNR} = 200$ und der T_2^* -Term gleich Null gesetzt.

Wie in Abb. 2.8. deutlich zu erkennen ist, ist die Signalintensität der FLASH-Pulssequenz bei einem Flipwinkel von 90° geringer als bei 15° . Aufgrund der Normierung ist aber die Signalintensität bei 90° in Abb. 5.15 a höher als bei 15° . Obwohl beim Einstellen eines großen

Flipwinkels eine höhere normierte Signalintensität erreicht wird, aber aufgrund der spezifischen Absorptionsrate SAR können Flipwinkel bei der TWIST-Pulssequenz nur bis zu 37° gewählt werden.

Numerische Abschätzung des Fehlers aufgrund einer Nicht-Linearität in der Pulmonalarterie bei der Bestimmung der Perfusionsparameter

Durch die Entfaltung der zu jeder KM-Konzentration simulierten $C_{\text{Flash}}(t)$ mit der verrauschten Gewebekurve $C_{\text{Gewebe}}^{\text{verrauscht}}$ wurde eine Lösungsfunktion bestimmt. Daraus wurden die pulmonalen Perfusionsparameter (rPBF, rPBV und rMTT) mit MLCC berechnet.

Abbildung 5.16 zeigt die berechneten pulmonalen Perfusionsparameter in Abhängigkeit der KM-Konzentration. Hierbei wurde der Flipwinkel von 10° bis 25° in 5° -Schritten variiert. Als Referenzwerte wurden die pulmonalen Perfusionsparameter in Abb. 5.16 aufgetragen, die durch die Verwendung eines Flipwinkels von 90° berechnet wurden. Bei diesem Flipwinkel besteht nach der Signalgleichung der FLASH-Pulssequenz (Gl. 2.34) ein linearer Zusammenhang zwischen der simulierten Signalintensität und der KM-Konzentration. Diese Linearität führt dazu, dass die berechneten pulmonalen Perfusionsparameter dieselben Werte wie die vorgegebenen Parameter besitzen. In der linken Spalte der Abbildung 5.16 sind die pulmonalen Perfusionsparameter zusammengestellt, die mit einem vorgegebenen rPBF-Wert von $1 \frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100\text{ml}}$ und einem rMTT-Wert von 3 s berechnet wurden. In der rechten Spalten sind dieselben pulmonalen Perfusionsparameter zu sehen, die mit demselben vorgegebenen rPBF-Wert aber mit einem rMTT-Wert von 5 s berechnet wurden. Durch den gewählten Wert für rPBF werden die dargestellten Ergebnisse in Abb. 5.16 nur mit diesem Wert gewichtet, aber der hat keinen Einfluss auf den Verlauf der berechneten Perfusionsparameter in Abhängigkeit der KM-Konzentration. In diesem Abschnitt wurde daher zur Vereinfachung der Simulationen einen vorgegebenen rPBF-Wert von $1 \frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100\text{ml}}$ gewählt.

Unter Verwendung eines kleinen Flipwinkels von 10° liefert MLCC bis zu einer KM-Konzentration von $0,5 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ rPBF-Werte von $1 \frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100\text{ml}}$ bei beiden rMTT-Werten von 3 s und 5 s (obere Reihe). Oberhalb dieser KM-Konzentration wird mit zunehmender KM-Konzentration der vorgegebene rPBF-Wert bis zu 300% bei einem rMTT-Wert von 3 s und 320% bei einem rMTT-Wert von 5 s überschätzt. Bei einem Flipwinkels von 15° werden die rPBF-Werte von $1 \frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100\text{ml}}$ bis zu einer höheren KM-Konzentration von $0,75 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ mit einer Abweichung kleiner als 5% korrekt berechnet. Dies ist die auf die Verlängerung des linearen Bereiches zwischen der Signalintensität und der KM-Konzentration bis zu dieser KM-Konzentration zurückzuführen. Der vorgegebene rPBF-Wert wird bei beiden rMTT-Werten bis zu 200% in dem betrachteten KM-Konzentrationsbereich von $0,75 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ bis $7 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ überschätzt. Bei einem Flipwinkel von 25° liefert MLCC bis zu einer KM-Konzentration von $1 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ mit einer Abweichung von kleiner als 5% gleiche rPBF-Werte wie der vorgegebene rPBF-Wert von $1 \frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100\text{ml}}$. Die Überschätzung des vorgegebenen rPBF-Wertes ist immer geringer als 130%.

In der mittleren Reihe sind die mittels MLCC berechneten regionalen pulmonalen Blutvolumina rPBV in Abhängigkeit der KM-Konzentration dargestellt. Unter Verwendung eines Flipwinkels von 90° für die Simulationen berechnete sich ein rPBV-Wert von $3 \frac{\text{ml}}{100\text{ml}}$ und $5 \frac{\text{ml}}{100\text{ml}}$ über den gesamten Bereich der KM-Konzentrationen bei rMTT-Werten von 3 s und 5 s. Bei einem kleinen Flipwinkel von 10° wird der rPBV-Wert von $3 \frac{\text{ml}}{100\text{ml}}$ bis zu 230% bei allen KM-Konzentrationen

oberhalb von $0,25 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ überschätzt. Bei demselben Flipwinkel kommt auch für einen rPBV-Wert von $5 \frac{\text{ml}}{100\text{ml}}$ eine Überschätzung bis zu 360% vor. Bei einem Flipwinkel von 15° werden zunächst die rPBV-Werte von $3 \frac{\text{ml}}{100\text{ml}}$ und $5 \frac{\text{ml}}{100\text{ml}}$ bis zu einer KM-Konzentration von $0,75 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ mit einer Abweichung von kleiner als 5% korrekt berechnet. Mit der Zunahme der KM-Konzentration von $0,75 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ auf $7 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ werden dann die rPBV-Werte bis zu 100% bei beiden rMTT-Werten überschätzt. Bei einem Flipwinkel 25° liefert MLCC mit einer Abweichung von kleiner als 5% gleiche rPBV-Werte wie der vorgegebene rPBF-Wert von $3 \frac{\text{ml}}{100\text{ml}}$ und $5 \frac{\text{ml}}{100\text{ml}}$ bis zu einer KM-Konzentration von $1 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$. Mit einem Flipwinkel von 25° wird die Überschätzung des vorgegebenen rPBV-Wertes noch geringer und nimmt einen Wert von 50% und 40% bei rMTT-Werten von 3 s und 5 s an.

In der unteren Reihe sind die mittels MLCC berechneten regionalen mittleren Transitzeiten rMTT in Abhängigkeit der KM-Konzentration aufgetragen. Zu jeder KM-Konzentration wurde der rMTT-Wert aus dem Quotienten des zugehörigen rPBV- und rPBF-Wertes zu dieser KM-Konzentration berechnet. Bei einem Flipwinkel von 90° schwankt der berechnete rMTT-Wert zwischen 3 s und 3,1 s (links) und zwischen 4,9 s und 5 s (rechts) über den gesamten Bereich der KM-Konzentrationen. Bei einem Flipwinkel von 10° steigt der berechnete rMTT-Wert zunächst um 10% des vorgegebenen rMTT-Wertes in einem KM-Konzentrationsbereich von $0,25$ bis $0,75 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ an. Ob der berechnete rMTT-Wert nach dieser KM-Konzentration weiter zu oder abnimmt, ist sehr stark sowohl vom verwendeten Flipwinkel als auch vom Wert des zugehörigen rPBV- und rPBF-Wertes zu jeder KM-Konzentration abhängig. Beispielsweise ist in der rechten Abbildung zu erkennen, dass bei allen Flipwinkeln von 15° bis 25° die berechneten rMTT-Werte

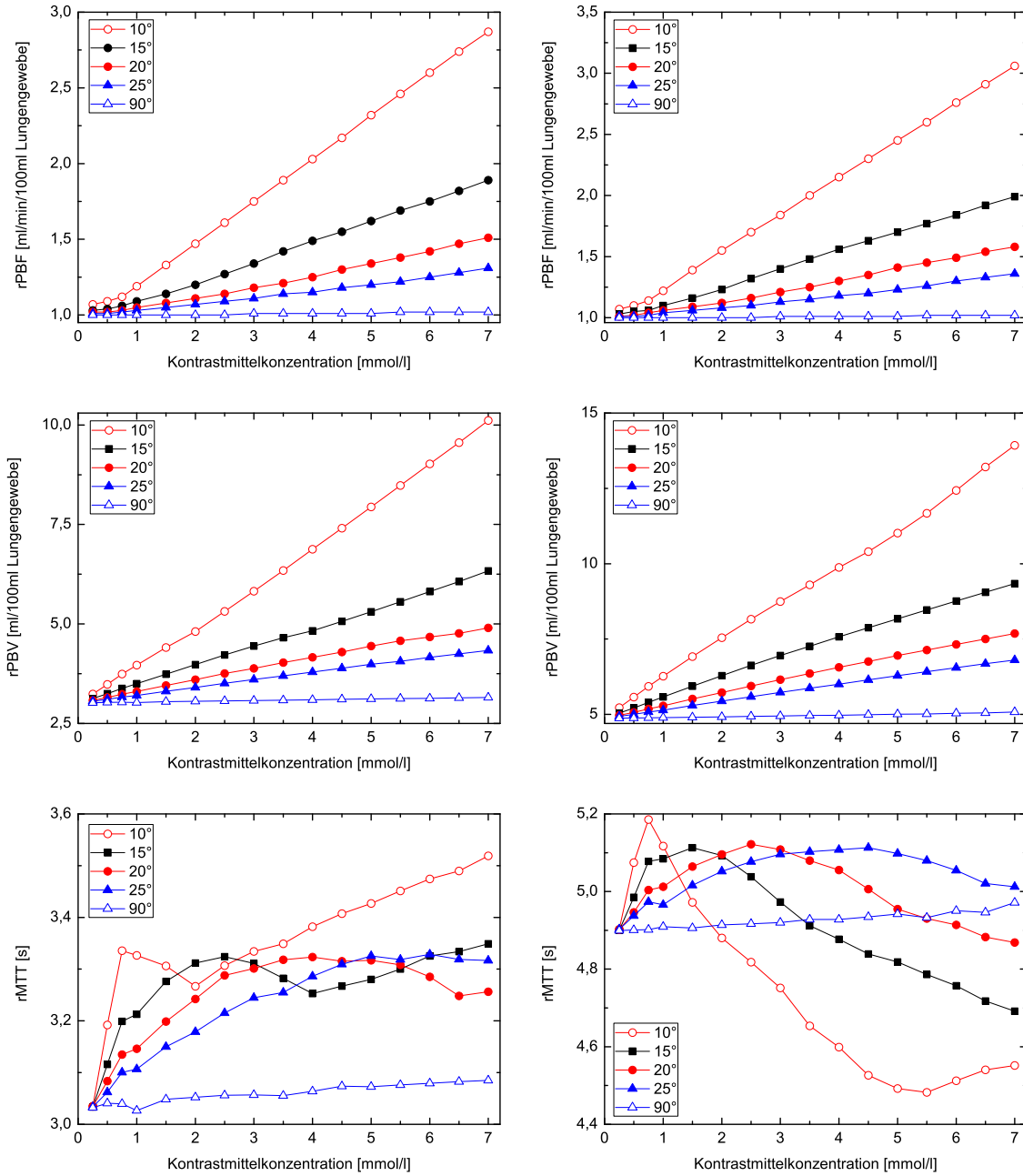


Abbildung 5.16: Dargestellt sind die mittels MLCC berechneten pulmonalen Perfusionsparameter (rPBF, rPBV und rMTT) in Abhängigkeit der KM-Konzentration. Hierbei wurde der Flipwinkel von 10° bis 25° in 5° -Schritten variiert. Zusätzlich wurde ein Flipwinkel von 90° verwendet, bei dem das MR-Signal linear mit zunehmender KM-Konzentration ansteigt. Die Simulationen wurden mit einer einfachen exponentiellen Gewebe-Residuenfunktion $R(t) = e^{-\frac{t}{rMTT}}$ mit folgenden Parametern durchgeführt: SNR = 200, rPBF = $1 \frac{ml}{min \cdot 100ml}$, rMTT = 3 s (linke Spalte) und 5 s (rechte Spalte).

oberhalb einer KM-Konzentration von $0,75 \frac{mmol}{l}$ über den gesamten Bereich der KM-Konzentrationen monoton abnehmen. Die berechneten rMTT-Werte bei einem Flipwinkel von 10° weisen hingegen

nach einem monoton abfallenden Verlauf in Abhängigkeit der zunehmenden KM-Konzentration einen zweiten Anstieg ab einer KM-Konzentration von $5 \frac{\text{mmol}}{\text{l}}$ auf.

6 Diskussion

Die Bestimmung der pulmonalen Perfusionsparameter stellt ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel bei der Beurteilung von Erkrankungen wie z.B der Pulmonalembolie oder der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen dar. Mit der kontrastmittel-unterstützten dynamischen Magnetresonanztomographie lassen sich die regionale Veränderungen der Perfusionsparameter z. B. im Verlauf einer Therapie feststellen. Durch die Erfassung der ersten Passage des Kontrastmittelsbolus durch die Lunge mittels „Bolus-Tracking“-Methoden wie z. B. durch die Messung der T_1 -Dynamik wird die Quantifizierung der Perfusionsparameter ermöglicht.

Basierend auf einem einfachen Modell eines zeit-invarianten Systems wird die Lunge als eine „Black Box“ mit einem arteriellen Eingang und einem Ausgang im Lungengewebe betrachtet. Unter Verwendung der Indikator-Verdünnungstheorie wird die Lösungsfunktion $b(t)$ durch die Entfaltung der gemessenen arteriellen Eingangsfunktion $C_{AIF}(t)$ und der Gewebefunktion $C_{Gewebe}(t)$ bestimmt, die den Bluttransport im Gewebe charakterisiert.

Bei der Entfaltung handelt es sich um ein inverses Problem, das im Allgemeinen schlecht gestellt ist. Dies bedeutet, dass die Lösungskurve sehr sensitive auf kleine Änderungen in den Eingangsdaten reagiert. Infinitesimale Änderungen (Rauschen) in $C_{AIF}(t)$ und $C_{Gewebe}(t)$ induzieren große Änderungen in der Lösungsfunktion $b(t)$, die zur Instabilität von $b(t)$ führen.

Für die Stabilisierung der Lösungsfunktion schlecht-gestellter Probleme wurden in dieser Arbeit zwei nicht-parametrische Methoden, die abgeschnittene Singulärwertzerlegung tSVD und die generalisierte Tikhonov-Regularisierungsmethode T-Reg verwendet. Bei tSVD als Standard-Regularisierungsmethode wurde die Regularisierung mit Hilfe eines fixen Schwellenwertes q durchgeführt. Hierbei wurden die hochfrequenten Rauschanteile in der Lösungsfunktion auf Null gesetzt, deren Singulärwerte kleiner als q waren. Bei der T-Reg-Methode (Gl. 4.41) wird die Regularisierung der Lösungsfunktion $b(t)$ durch einen Regularisierungsparameter λ gesteuert. Für kleine λ -Werte wird die Lösungsfunktion $b(t)$ von dem Rauschen in den Eingangsdaten dominiert. Im Gegensatz dazu führt die Wahl eines großen λ -Wertes zur glatten Lösungskurve $b(t)$, wodurch ein Teil der physiologischen Informationen verloren geht. Zur Bestimmung eines optimalen Regularisierungsparameters λ_{opt} bei der generalisierten Tikhonov-Regularisierungsmethode wurden die modifizierten Varianten des L-Kurven-Kriteriums MLCC und des Residuen-Funktions-Modells RFM verwendet, die anhand von simulierten und realen MRT-Datensätzen der Lunge optimiert und mit der Standard-Regularisierungsmethode tSVD verglichen wurden.

Das Standard-L-Kurven-Kriterium LCC zeigte zwei Limitationen bei dessen Anwendung auf die MRT-Datensätze der Lunge. Anhand von zwei Zusatzkriterien wurde die LCC-Methode für die Lunge optimiert. Die modifizierte Variante davon wurde MLCC genannt. In Übereinstimmung mit MLCC wurde die von Fieselman et al. [Fie07] vorgestellten RFM-Methode für die MRT-Datensätze der Lunge optimiert. Bei dieser Methode wurde die Stärke der Regularisierung $b_{Schwellenwert}$ für einen bestimmten simulierten MRT-Datensatz der Lunge ($SNR = 20$, $rPBF = 90$

$\frac{ml}{\min \cdot 100ml}$, $rMTT = 3$ s) so gewählt, dass diese Methode das gleiche mittlere λ wie MLCC lieferte.

Jede dieser drei Methoden tSVD, MLCC und RFM hat ihre individuellen Vorteile und Nachteile. Die tSVD-Methode wurde ursprünglich von Østergaard et al. [Øs96b] für die MRT-Datensätze des Gehirns eingesetzt. Diese Methode wurde aber auch von Risse et al. [Ris06] als eine robuste Regularisierungsmethode bei den MRT-Datensätzen gesunder Probanden verwendet. Die tSVD-Methode liefert allerdings oszillierende regularisierte Lösungsfunktion $b(t)$, wodurch die Form der Gewebe-Residuenfunktion $R(t)$ fehlerhaft charakterisiert wird [Cal03]. Da bei der tSVD-Methode der Schwellenwert q für ein spezielles Signal-zu-Rausch-Verhältnis SNR in der Pulmonalarterie bestimmt wird, lässt sich die Genauigkeit der Charakterisierung der Gewebe-Residuenfunktion nicht im Wesentlichen von der Erhöhung des SNR bei der simulierten KM-Konzentration-Zeit-Kurven für das Lungenparenchym beeinflussen (Abb. 5.8). In Übereinstimmung mit Calamante et al. [Cal03] und Zanderigo et al. [Zan09] macht diese Eigenschaft die tSVD-Methode zu einer ungeeigneten Auswertemethode für die bildpunktweise Analyse der Datensätze mit inhomogenen SNR-Werten wie z. B. im pathologischen Gewebe auftreten.

Im Gegensatz dazu passt sich die generalisierte Tikhonov-Regularisierung an das SNR an, denn bei der Bestimmung des optimalen Regularisierungsparameters λ_{opt} wird die gemessene KM-Konzentration-Zeit-Kurve im Lungenparenchym mit einbezogen. Beim L-Kurven-Kriterium (LCC), das ursprünglich von Hansen [Han93] eingeführt wurde, wird der optimale Regularisierungsparameter λ_{opt} als ein λ definiert, welches zum Maximum der Krümmungskurve $\kappa(\lambda)$ gehört. Allerdings kann die LCC-Methode in ihrer ursprünglichen Form nicht auf die MRT-Datensätze der Lunge angewendet werden, weil diese Methode dabei zwei Limitationen aufweist, die nicht in dem ursprünglichen Paper von Hansen [Han93] untersucht wurden. Erstens treten $\kappa(\lambda)$ -Kurven auf, die mehr als ein lokales Maximum besitzen. Dieser Fall kommt sehr häufig bei den MRT-Datensätzen der Lunge vor. Bei solchen $\kappa(\lambda)$ -Kurven ist für die Wahl eines lokale Maximums ein weiteres Kriterium notwendig, ansonsten wird willkürlich eines ihrer Maxima als lokales Maximum gewählt. Die zweite Limitation bezieht sich auf die $\kappa(\lambda)$ -Kurven, die nur ein globales Maximum haben, aber kein lokales. In unseren Simulationen sind hierbei globale Maxima bei λ -Werten gleich Null aufgetreten. In solchen Fällen versagt die LCC-Methode, weil dies zu einer unregularisierten und instabilen Lösungskurve $b(t)$ führt.

Aufgrund dieser Limitationen wurden zwei Zusatzkriterien in dieser Arbeit für die LCC-Methode eingeführt. Im Falle einer $\kappa(\lambda)$ -Kurve mit mehreren lokalen Maxima wurde das zum größten λ -Wert gehörige Maximum als lokales Maximum gewählt. Wenn es kein lokales Maximum gab, wurde λ gleich dem kleinsten erlaubten Wert von $10^{-3} \cdot \sigma_{max}$ gesetzt werden. Ein ähnlicher Ansatzes wurde bei Sourbron et al. [Sou07] für die Auswertungen der MRT-Datensätze der Niere verwendet, indem die logarithmische Verteilung der λ -Werte mit der Wahl eines Anfangswertes von $10^{-3} \cdot \sigma_{max}$ eingeschränkt wurde. Da die LCC-Methode sowohl bei den simulierten als auch bei realen MRT-Datensätzen der Lunge versagte, wird empfohlen, diese Methode nur in Kombination mit den oben erwähnten Zusatzkriterien zu verwenden.

Basierend auf der Indikator-Verdünnungs-Theorie ist die Quantifizierung der Lungenperfusion mit Entfaltungsmethoden grundsätzlich vom SNR abhängig. In der vorliegenden Arbeit wurden daher zur Optimierung des MLCC und des RFM für die Lunge Simulationen durchgeführt, die unterschiedlichen Perfusionsbedingungen (rPBF, rMTT) mit verschiedenen Signal-zu-Rausch-Verhältnissen in der Lunge entsprechen. Beide Methoden wurden anhand von Ergebnissen der

Simulationen mit der Standard-Regularisierungsmethode tSVD verglichen.

Die mittels MLCC und RFM berechneten Perfusionsparameterkarten (Abb. 5.11) ermöglichen eine Differenzierung des normalen vom pathologischen Gewebe, die so deutlich ist, dass sie zur Diagnostik wichtige Informationen liefern können [Att09]. Minderperfundierte Bereiche sind deutlich abgrenzbar, so dass beispielsweise bei der Pulmonalembolie zur Beurteilung des Therapieverlaufs unter Antikoagulation¹ [Klu05] eingesetzt wird. Obwohl MLCC in den Simulationen tendenziell stabilere Ergebnisse liefert, ist es empfehlenswert bei der Auswertung von Patientendatensätzen RFM zu verwenden, da hiermit in den pathologischen Lungenregionen mit geringem SNR-Wert keine falsch berechneten Pixel mit sehr hohen rPBF Werten auftreten.

Im Vergleich zu MLCC konnten die Vorteile von RFM in den Simulationen unter den idealen Bedingungen in den Simulationen nicht zum Tragen kommen. Erst bei in-vivo Datensätzen erlangten sie aufgrund verschiedener Artefakte wie Patientenbewegung, Atembewegung, Herzpulsation, Verzögerung [Cal00] und Dispersion [Cal00] des Bolus eine große Bedeutung, denn RFM erzwingt eine physiologisch sinnvolle Gewebe-Residuenfunktion. Beim Vergleich der Ergebnisse der simulierten und realen MRT-Datensätze sollte darauf geachtet werden, dass erstens in den Simulationen die Effekte der Verzögerung und der Dispersion des Bolus aufgrund der Vereinfachung der Implementierung der Methoden nicht berücksichtigt wurden, welche sich aber unter realen Bedingungen nicht vermeiden lassen. Zweitens sollte beachtet werden, dass die regionalen Perfusionsparameter selbst unter diesen idealisierten Bedingungen bei SNR-Werten zwischen 10 und 20 um 15% bis 20% von ihren vorgegeben Werten abweichen. Diese Abweichung kann als minimaler zu erwartender Fehler für die in-vivo-Ergebnisse betrachtet werden.

Für die quantitative Analyse der ersten Passage des Kontrastmittels in der Lunge ist es notwendig aus den gemessenen Signal-Zeit-Kurven sowohl in der Pulmonalarterie als auch im Lungenparenchym die entsprechenden KM-Konzentration-Zeit-Kurven zu berechnen. Eine wichtige Voraussetzung für die Verwendbarkeit dieser KM-Konzentration-Zeit-Kurven für die Quantifizierung der Lungenperfusion ist, dass die KM-Konzentration aus dem gemessenen Signal eindeutig berechenbar ist. Bei kleinen KM-Konzentrationen ist diese Umrechnung einfach, da ein linearer Zusammenhang besteht (Kap.5.2, [Pud08]). Bei sehr hohen KM-Konzentrationen ist eine Sättigung des Signals erreicht, was eine Umrechnung unmöglich macht, dieser Bereich muss bei in-vivo Anwendungen unbedingt vermieden werden. Dazwischen existiert ein nicht-linearer Bereich, der eine Umrechnung prinzipiell ermöglicht, der in der klinischen Routine jedoch nur empfehlenswert ist, falls eine verlässliche Eichkurve bekannt ist [Nee09]. Für die Berechnung der Eichkurve werden die verwendeten Sequenzparameter, die Relaxivität des Kontrastmittels und die longitudinalen Relaxationszeiten ohne Kontrastmittel benötigt. Da für die longitudinalen Relaxationszeiten in der Literatur Werte zwischen 1200 ms und 1600 ms publiziert worden sind, stellen diese die größte Unsicherheit dar [Nee09, Sch02b, Man02]. Um diese Unsicherheit zu vermeiden wurde in dieser Arbeit hauptsächlich der lineare Bereich weiter untersucht.

Bei der MRT ist zu beachten, dass die KM-Konzentration nicht direkt zu einem Anstieg des MR-Signals führt, sondern die durch das Kontrastmittel verursachte Verkürzung der T_1 -Relaxationszeit der vorhandenen Wasserstoffprotonen im Blut. Die Größe der relativen Signaländerung ist somit durch die Verkürzung der T_1 -Relaxationszeit gegeben, wobei das MR-Signal selbst von der

¹Als Antikoagulation wird die therapeutische Hemmung der Blutgerinnung durch Gabe von gerinnungshemmenden Medikamenten (Antikoagulantien) bezeichnet.

Pulssequenz, den Potokollparametern, physiologischen Eigenschaften des zu untersuchenden Gewebes und des Kontrastmittels abhängig ist. Die im Weiteren angegebenen KM-Konzentrationen und Injektionsraten hängen somit strenggenommen von den genauen Sequenzparametern ab (vergl. Kap. 4, Tab.4.4), dies muss bei den angegebenen KM-Konzentrationen berücksichtigt werden.

Einige Autoren, wie Wilke et al. [Wil93] und Jerosch-Herold et al. [Jer98] empfehlen grundsätzlich mit kleinen KM-Konzentrationen zu arbeiten, damit der lineare Zusammenhang zwischen der relativen Signaländerung und der zugrunde liegenden KM-Konzentration angenommen werden kann. Alternativ wurde beispielsweise von Risse et al. die Doppelbolus-Technik [Ris06] zur Messung der Lungenperfusion verwendet. Hierbei wird die AIF mit einem KM-Vorbolus kleiner Konzentration und die TRF mit einem zweiten KM-Bolus hoher Konzentration gemessen. Das Ziel des Vorbolus ist hierbei, dass die KM-Konzentration in der Pulmonalarterie im linearen Bereich bleibt. Durch Verwendung der Doppelbolustechnik kann die KM-Konzentration individuell für $C_{AIF}(t)$ und $C_{Gewebe}(t)$ optimiert werden. So konnten Risse et al. [Ris06] relativ hohe KM-Injektionsraten von $0,01 \frac{\text{mmol}}{\text{kg}}$ Körpergewicht als Prebolus und $0,04 \frac{\text{mmol}}{\text{kg}}$ Körpergewicht als Hauptbolus mit einem zeitlichen Abstand von $4,57 \pm 1,02$ Minuten mit einer Injektionsrate von $4 \frac{\text{ml}}{\text{s}}$ verwenden. Dies liefert jeweils höhere SNR Werte und somit eine verlässlichere Messung.

Die Doppelbolustechnik ist eine effiziente Technik um die Linearität in der Pulmonalarterie zu gewährleisten, jedoch muss das System zeitinvariant sein [Nee09]. Die Form des Vorbolus darf nicht von der des Hauptbolus abweichen [Nee09], d.h. beispielsweise sollte die Pulsfrequenz nicht zu stark variieren. Deswegen sollten die Messungen in kurzem zeitlichen Abstand erfolgen. Andererseits ist es vorteilhaft, wenn die Zeit zwischen Vorbolus und Hauptbolus groß genug ist, damit kein nennenswerter Rest des Vorbolus zum Zeitpunkt des Hauptbolus im Blut vorhanden ist. Aufgrund der großen Abhängigkeit von der Pulsfrequenz wird die Einzelbolustechnik der Doppelbolustechnik gegenüber oft in der Praxis bevorzugt, wie z.B. in [Pud08]. In Kap. 5.2 wurde gezeigt dass typischerweise eine KM-Konzentration von 1 mmol/l bei klinisch üblichen Sequenzeinstellungen nicht überschritten werden sollte. Dies entspricht einer Injektionsrate von $3 \frac{\text{ml}}{\text{s}}$ eines 0,5 molaren Kontrastmittels Magnevist® bei einem Patienten mit einem Körpergewicht von 60 kg (unter Berücksichtigung der Dispersion des Bolus). Diese Injektionsrate ist in guter Übereinstimmung mit der von Puderbach et al. [Pud08] vorgeschlagenen Injektionsrate.

7 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei nicht-parametrische Entfaltungsmethoden, die abgeschnittene Singulärwertzerlegung tSVD und die generalisierte Tikhonov-Regularisierungsmethode T-Reg zur bildpunktweisen quantitativen Analyse der Lungenperfusion verwendet. Im Gegensatz zu tSVD passt sich die Regularisierungsstärke bei T-Reg an die Variation des SNR im Lungengewebe an. Die Bestimmung der optimalen Regularisierungsstärke bei T-Reg wurde mit Hilfe der Methoden des L-Kurven-Kriteriums LCC und des Residual-Funktion-Modell RFM durchgeführt, die speziell für die Lunge optimiert wurden. Hierbei wurde LCC zunächst mit zwei Zusatzkriterien zu MLCC modifiziert und RFM in Übereinstimmung mit MLCC für einen bestimmten simulierten MRT-Datensatz der Lunge ($\text{SNR} = 20$, $\text{rPBF} = 90 \frac{\text{ml}}{\text{min} \cdot 100 \text{ml}}$, $\text{rMTT} = 3 \text{ s}$) so optimiert, dass diese Methode das gleiche mittlere λ wie MLCC lieferte. Die beiden Methoden wurden anschließend anhand von simulierten und realen MRT-Datensätzen der Lunge mit der Standard-Regularisierungsmethode tSVD verglichen.

Die Stabilität der beiden modifizierten Varianten des LCC und des RFM für die quantitative Erfassung der Lungenperfusion wurde anhand der Auswertungen von 30 MRT-Datensätzen der Lunge nachgewiesen. Diese Datensätze wurden an gesunden Probanden und Patienten mit akuter Lungenembolie sowie chronisch obstruktiver Lungenerkrankung aufgenommen. Die deutliche Abgrenzung der normalen von pathologischen Lungenregionen auf allen mit diesen beiden Methoden berechneten Paramaterkarten weist daraufhin, dass beide Methoden für die Diagnostik in der Klinik eingesetzt werden können. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Methoden nur bei Patienten mit akuter Lungenembolie und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung COPD verwendet. In zukünftigen Arbeiten sollten diese Methoden auf die MR-Datensätze der Patienten mit anderen Lungenerkrankungen sowie Lungentumoren angewendet werden. Um die Methoden für die bildpunktweise quantitative Analyse der Lungenperfusion bei verschiedenen Lungenerkrankungen optimieren zu können, müssten zunächst die Effekte der Verzögerung und der Dispersion des Bolus in den Simulationen berücksichtigt werden. Je nach auszuwertendem Lungendatensatz sollten die Methoden weiter modifiziert werden.

Der Gültigkeitsbereich des linearen Zusammenhanges zwischen dem MR-Signal und der KM-Konzentration wurde durch in-vitro-Messungen für die TWIST-Pulssequenz bestimmt. Der Einfluss der Nicht-Linearität in der Pulmonalarterie auf die Genauigkeit der Parameterbestimmung wurde umfassend durch Simulationsrechnungen untersucht. In der klinischen Routine am DKFZ wird den Patienten für die Perfusionsmessungen an der Lunge eine KM-Konzentration von $0,05 \frac{\text{mmol}}{\text{kg}}$ Körpergewicht injiziert. Im Rahmen einer Probandenstudie sollten in Zukunft Perfusionsmessungen mit der TWIST-Sequenz durchgeführt werden, bei denen die KM-Konzentration des Bolus in der Pulmonalarterie nach der Injektion derselben KM-Konzentrationsmenge bestimmt wird. Anhand der in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse kann daher eine genaue Menge an zu injizierender KM-Konzentration definiert werden, für die die Linearität in der Pulmonalarterie ohne Beeinträchtigung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses gewährleistet ist.

Literaturverzeichnis

- [Abr89] Abragam A.: *Principles of Nuclear Magnetism*. Oxford University Press, New York, 1989.
- [Alb96] Albertine K. H.: *Structural organization and quantitative morphology of the lung*. In: Cutillo AG. *Application of magnetic resonance to the study of lung*. Futura Publishing Company, Armonk, New York, 1996.
- [Arm82] Armstrong J. D., Gluck E. H. und Crapo R. O.: *Lung tissue volume estimated by simultaneous radiographic and helium dilution methods*. Thorax, 37:676–679, 1982.
- [Att09] Attenberger U., Ingrisch M., Büsing K., Reise M., Schoenberg S. O. und Fink C.: *MRT der Lungenperfusion*. Der Radiologe, 49:739–747, 2009.
- [Axe80] Axel L.: *Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography*. Radiology, 137:679–686, 1980.
- [Ber04] Bernstein M. A., King K. F. und Zhou X. J.: *Handbook of MRI Pulse Sequences*. Elsevier Academic Press, 2004.
- [Bie82] Biersack H. J., Altland H., Knopp R. und Winkler C.: *Single photon emission computed tomography of the lung: preliminary results*. Eur J Nucl Med, 7(4):166–170, 1982.
- [Blo46] Bloch F.: *Nuclear Induction*. Phys Rev, 70:460–474, 1946.
- [Blo55] Bloembergen N.: *Proton relaxation in paramagnetic solutions*. J Chem Phys, 27:572–573, 1955.
- [Blu93] Blueml S., Schad L. R., Stepanow B. und Lorenz W. J.: *Spin-lattice relaxation time measurement by means of a TurboFLASH technique*. Magn Reson Med, 30(3):289–295, 1993.
- [Boc97] Bock M., Bauer W. R. und Hillenbrand H.: *T1-maps of the human heart acquired in a single breathhold*. ISMRM Scientific Meeting, Vancouver, Kanada, 1997.
- [Bot84] Bottomley P. A., Foster T. H., Argersinger R. E. und Pfeifer L. M.: *A review of normal tissue hydrogen NMR relaxation times and relaxation mechanisms from 1-100 MHz: dependence on tissue type, NMR frequency, temperature, species, excision, and age*. Med Phys, 11(4):425–448, 1984.
- [Box95] Boxermann J. L., Hamberg L., Rosen B. R. und Weisskopf R. M.: *MR contrast due to intravascular magnetic susceptibility perturbations*. Magn Reson Med, 34:555–566, 1995.
- [Bri97] Brix G., Schreiber W., Hoffmann U., Gückel F., Hawighorst H., Knopp M. V.: *Methodische Ansätze zur quantitativen Beurteilung der Mikrozirkulation im Gewebe mit der dynamischen Magnetresonanztomographie*. Radiologe, 37:470–480, 1997.

- [Bri10] Brix G., Griebel J., Kiessling F., Wenz F.: *Tracer kinetic modelling of tumour angiogenesis based on dynamic contrast-enhanced CT and MRI measurements*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010.
- [Bus97] Busse R.: *Gefäßsystem und Kreislaufregulation*, in: Schmidt R. F., Thews G. (Hrsg.): *Physiologie des Menschen*. 27. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1997.
- [Cal00] Calamante F., Gadian D. G., Connelly A.: *Delay and dispersion effects in dynamic susceptibility contrast MRI: Simulations using singular value decomposition*. Magn Reson Med, 44:466–473, 2000.
- [Cal02] Calamante F., Yim P. J., Cebal J. R.: *New method for quantitative estimation errors in perfusion MRI*. Proc Intl Soc Magn Reson Med, 10:656, 2002.
- [Cal03] Calamante F., Gadian D. G. und Connelly A.: *Quantification of Bolus-Tracking MRI: Improved Characterization of the Tissue Residue Function Using Tikhonov Regularization*. Magn Reson Med, 50:1237–1247, 2003.
- [Chi91] Chien D., Atkinson D. J. und Edelman R. R.: *Strategies to improve contrast in turbo-FLASH imaging: reordered phase encoding and k-space segmentation*. J Magn Reson Imaging, 1(1):63–70, 1991.
- [Coh99] Cohen-Tannoudji C., Diu B. und Laloe F.: *Quantenmechanik*. Walter de Gruyter GmbH, Berlin, 1999.
- [Com74] Comroe J. H. J.: *Physiology of respiration*. Year Book, Chicago, 1974.
- [Coo65] Cooley J. W. und Tukey J. W.: *algorithm for the machine calculation of complex fourier series*. Math Comput, 19:297–301, 1965.
- [Det92] Detre J. A., Leigh J. S., Williams D. S. und Koretsky A. P.: *Perfusion imaging*. Magn Reson Med, 23:37–45, 1992.
- [Die76] Dietrich W., Bergmann G. und Gerhards R.: *Neues Verfahren zur Bestimmung der longitudinalen Relaxationszeit in der Kernresonanzspektroskopie*. Z Anal Chem, 279:177–181, 1976.
- [Dor93] Dornblüth O.: *Pschyrembel Medizinisches Wörterbuch*. Nikol Verlagsgesellschaft mbH, Hamburg, 1993.
- [Ern66] Ernst R. R. und Anderson W. A.: *Application of fourier transform spectroscopy to magnetic resonance*. Rev Sci Inst, 37(1):93–102, 1966.
- [Fie07] Fieselmann A., Risse F., Fink C. und Semmler W. A.: *Novel Method to determine the Tikhonov regularisation parameter for pulmonary perfusion quantification with MRI*. Proc Intl Soc Mag Reson Med, Berlin, 2007.
- [Fin03] Fink C., Bock M., Puderbach M., Schmahl A., Delorme S.: *Partially parallel three-dimensional magnetic resonance imaging for the assessment of lung perfusion -initial results*. Invest Radiol, 38:482–488, 2003.

- [Fin04] Fink C., Risse F., Buhmann R., Ley S., Meyer F. J., Plathow C., Puderbach M., Kauczor H. U.: *Quantitative analysis of pulmonary perfusion using time-resolved parallel 3D MRI - initial results*. Rofo, 176(2):170–174, 2004.
- [Gar74] Garroway A. N., Grannell P. K. und Mansfield P.: *Image formation in nmr by a selective irradiative process*. Journal of Physics C: Solid State Physics, 7(24):457–462, 1974.
- [Gau72] Gauer O. H., Kramer K. und Jung R.: *Physiologie des Menschen*. Bd. 3. Urban und Schwarzenberg, München, 1972.
- [Glo96] Glover G. H., Bergin C. J., Pauly J.: *Application of magnetic resonance imaging techniques to human lung*. In: Cuttillo AG. *Application of magnetic resonance to the study of lung*. Seiten 177–204, 1996.
- [Gol97] Golenhofen K.: *Physiologie: Lehrbuch, Kompendium, Fragen und Antworten*. Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1997.
- [Gri02] Griswold M. A., Jakob P. M., Heidemann R. M., Nittka M., Jellus V., wang J., Kiefer B., Haase A.: *Generalized auto-calibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA)*. Magn Reson Med, 47:1202–1210, 2002.
- [Gro06] Grobner T.: *Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis?*. Nephrol Dial Transplant, 21(4):1104–1108, 2006.
- [Gud95] Gudbjartsson H., Patz S.: *The Rician distribution of noisy MRI data*. Phys Med Biol, 34(6):910–914, 1995.
- [Haa86] Haase A., Frahm J., Matthaei D., Hanicke W. und Merboldt K. D.: *FLASH imaging. Rapid NMR imaging using low flip-angle pulses*. Dissertaion, Universität Heidelberg, 67(2):258–266, 1986.
- [Haa99] Haacke M. E., Brown R. W., Thompson M. R. und Venkatesan R.: *Magnetic Resonance Imaging*. Wiley-Liss, New York, 1999.
- [Hah50] Hahn E. L.: *Spin echoes*. Phys Rev, 80:580–594, 1950.
- [Hak87] Hakim T. S., Lisbona R. und Dean G. W.: *Gravity-independent inequality in pulmonary blood flow in human*. J Appl Physiol, 63(3):1114–2, 1987.
- [Han93] Hansen P. C. und O’Leary D. P.: *The use of the L-curve in the regularization of discrete ill-posed problems*. SIAM J Sci Comp, 14:1487–1503, 1993.
- [Han01] Hansen P. C.: *The L-curve and its use in the numerical treatment of inverse problems*. In Johnston, P. (Herausgeber) *Computational Inverse Problems in Electrocardiography*. WIT Press, Seiten 119–142, 2001.
- [Han07] Hansen P. C.: *Regularization Tools. A Matlab Package for Analysis and Solution of Discrete Ill-Posed Problems*. Numer Algo, 46:189–194, 2007.
- [Hat96] Hatabu H., Gaa J., Kim D., Li W., Prasad P. und Edelman R. R.: *Pulmonary perfusion: qualitative assessment with dynamic contrast-enhanced MRI using ultra-short TE and inversion recovery turbo FLASH*. Magn Reson Med, 36:503–508, 1996.

- [Hei03] Heidemann R. M., Özsarlak Ö., Parizel P., Michiels J., Kiefer B., Jellus V., Müller M., Breuer F., Bleimer M., Griswold M. A., Jakob P. M.: *A brief review of parallel magnetic resonance imaging*. Eur Radiol, 13:2323–2337, 2003.
- [Hen86] Hennig J., Nauerth A. und Friedburg H.: *RARE imaging: a fast imaging method for clinical MR*. Magn. Reson. Med., 3(6):823–833, 1986.
- [Her29] Hering E.: *Versuche, die Schnelligkeit des Blutlaufs und der Absonderung zu bestimmen*. Z Phys, 3:85–126, 1829.
- [Hol95] Hollemann A. F., Wiberg N.: *Lehrbuch der anorganischen Chemie*. 1995.
- [Hor81] Horsfield K. und Gordon W. I.: *Morphometry of pulmonary veins in man*. Lung, 159:211–218, 1981.
- [Jac98] Jackson J. D.: *Classical Electrodynamics*. John Wiley & Sons, 1998.
- [Jak98] Jakob P. M., Griswold M. A., Edelman R. R., Sodickson D. K.: *AUTO-SMASH, a self-calibrating technique for SMASH imaging*. MAGMA, 7:42–54, 1998.
- [Jak01] Jakob P. M., Griswold M., Heidemann R. M., Haase A., Wang T., Schultz G., Hahn D., Elfeber M., Hebestreit H., Hebestreit A., Deimling M., Kiefer B., Nittka M., Wang J.: *Functional 1H-MRI of the Human Lung*. Vortrag Garmisch Patenkirchen, 2001.
- [Jer98] Jerosch-Herold M., Wilke N. and Stillman A. E.: *Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution*. Med Phys, 25(1):73–84, 1998.
- [Jer01] Jerečić, R.: *Entwicklung und Optimierung von Verfahren zur Messung der Spin-Spin-Relaxationszeiten in der Natrium-Magnetresonanztomographie bei 1,5T*. Dissertaion, Universität Heidelberg, 2001.
- [Joh60] Johnson R. L. J., Spicer W. S., Bishop J. M.: *pulmonary capillary blood volume, flow, and diffusing capacity during exercise*. J Appl Physiol, 15:893–902, 1960.
- [Kai74] Kaiser R., Barthold E. und Ernst R. R.: *Diffusion and Field-Gradient Effects in Nmr Fourier Spectroscopy*. J Chem Phys, 60(8):2966–2979, 1974.
- [Kau99] Kauczor H. U. und Kreitner K. F.: *MRI of the pulmonary parenchyma*. Eur Radiol, 9(9):1755–1764, 1999.
- [Kei02] Keilholz S. D., Mai V. M., Berr S. S., Fujiwara N. und Hagspiel K. D.: *Comparison of first-pass Gd-DOTA and FAIRER MR perfusion imaging in a rabbit model of pulmonary embolism*. J Magn Reson Imaging, 16(2):168–171, 2002.
- [Kin21] Kinsman J. M., Moore J. W., Hamilton W. F.: *TStudies on the circulation. I. Injection method: physical and mathematical considerations*. Am J Physiol, 89:322–330, 1921.
- [Klu05] Kluge A., Gerriets T., Lange U. und Bachman G.: *MRI for short-term follow-up of acute pulmonary embolism. Assessment of thrombus appearance and pulmonary perfusion: a feasibility study*. Eur Radiol, 15:1969–1977, 2005.

- [Kon72] Konietzko N., Schlehe H., Ruhle K. H., Adam W. E. und Matthys H.: *Diagnosis of pulmonary function using nuclear medicine methods*. Schweiz Med Wochenschr, 102(41):1448–1455, 1972.
- [Kum75] Kumar A., Welti D. und Ernst R. R.: *NMR fourier zeugmatography*. J Magn Reson, 18(1):69–83, 1975.
- [Kun00] Kunsch K. und Kunsch S.: *Der Mensch in Zahlen*. 2. Auflage. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, 2000.
- [Lar09] Larsson H. B. W., Courivaud F., Rostrup E. und Hansen A. E.: *Measurement of Brain Perfusion, Blood Volume, and Blood-Brain Barrier Permeability, Using Dynamic Contrast-Enhanced T1-Weighted MRI at 3 Tesla*. Mag Res in Medicine, 62:1270–1281, 2009.
- [Las79] Lassen N. A., Perl W.: *Tracer kinetic methods in medical physiology*. 1979.
- [Lau73] Lauterbur P. C.: *Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance*. Nature, 242(5394):190–191, 1973.
- [Lau06] Laub G., Kroeker R.: *syngo TWIST for Dynamic Time-Resolved MR Angiography*. MAGNETOM FLASH, 34:92–95, 2006.
- [Law99] Lawrence M.: *All You Really Need to Know to Interpret Arterial Blood Gases*. Second Edition, Lippincott Williams and Wilkins, 1999.
- [Le 95] Le Bihan D.: *Diffusion, perfusion and functional magnetic resonance imaging*. J Mal Vasc, 20(3):203–214, 1995.
- [Lev98] Levick J. R.: *Spezialisierung in einzelnen Organsystemen: Lungenkreislauf in: Physiologie des Herz-Kreislauf-Systems*. Barth Verlag, Heidelberg, Leipzig, 1998.
- [Ley07] Ley S., Mereles D., Risse F., Grünig E., Ley-Zaporozhan J., Tecer Z., Puderbach M., Fink C. und Kauczor H. U.: *Quantitative 3D pulmonary MR-perfusion in patients with pulmonary arterial hypertension: correlation with invasive pressure measurements*. Eur J Radiol, 61:251–255, 2007.
- [Lia00] Liang Z. P. und Lauterbur P. C.: *Principles of Magnetic Resonance Imaging. A Signal Processing Perspective*. IEEE Press, New York, 2000.
- [Liu99] Liu H. L., Pu Y., Liu Y., Nickerson L., Andrews T., Fox P. T. und Gao J. H.: *Cerebral blood flow measurement by dynamic contrast MRI using singular value decomposition with an adaptive threshold*. Magn Reson Med, 42, 1999.
- [Loh06] Lohberger F.: *Entwicklung und Optimierung nicht-kartesischer Techniken für die Magnetresonanzbildgebung*. Dissertaion, Universität Heidelberg, 2006.
- [Läu90] Läufer R. B.: *Magnetic resonance contrast media: principles and progress*. Magn Reson Q, 6:65–84, 1990.
- [Mai99] Mai V. M. und Berr S. S.: *MR perfusion imaging of pulmonary parenchyma using pulsed arterial spin labeling techniques: FAIRER and FAIR*. J Magn Reson Imaging, 9(3):483–487, 1999.

- [Man73] Mansfield P. und Grannell P. K.: *NMR diffraction in solids*. Journal of Physics C: Solid State Physics, 6(22):422–426, 1973.
- [Man77] Mansfield P.: *Multi-planar image formation using NMR spin echoes*. J Phys C: S S Phys, 10(3):55–58, 1977.
- [Man02] Manning W. J. und Pennel D. J.: *MRI for short-term follow-up of acute pulmonary embolism. Assessment of thrombus appearance and pulmonary perfusion: a feasibility study*. 2002.
- [Mar63] Marquardt D. W.: *An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters*. J Soc Indust Appl Math, 11:431–441, 1963.
- [Mar71] Markley J. L., Horsley W. J. und Klein M. P.: *Spin-Lattice Relaxation Measurements in Slowly Relaxing Complex Spectra*. J Chem Phys, 55(7):3604–3605, 1971.
- [Mar10] Martirosian P., Boss A., Schraml C., Schwenzer N. F., Graf H., Claussen C. D. und Schick F.: *Magnetic resonance perfusion imaging without contrast media*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010.
- [McD73] McDonald G. G. und Leigh J. S.: *New Method for Measuring Longitudinal Relaxation-Times*. J Magn Reson, 9(3):358–362, 1973.
- [Mei54] Meier P. und Zierler K. L.: *On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume*. J Appl Physiol, 6:731–744, 1954.
- [Mor66] Morozov V. A.: *On the solution of functional equations by the method of regularization*. Soviet Mathematics Doklady, 167:414–617, 1966.
- [Nee09] Neeb D., Kunz R. P., Ley S., Szbo G., Strauss L. G., Kauczor H. U., Kreitner K. F., Schreiber L. M.: *Quantification of pulmonary blood flow (PBF): validation of perfusion MRI and nonlinear contrast agent (CA) dose correction with H(2)15O positron emission tomography (PET)*. Magn Reson Med, 62(2):476–487, 2009.
- [Net00] Netter F. H., Dalley A. H. und Myers J. M.: *Atlas der Anatomie des Menschen*. Thieme, Stuttgart, New York, 2000.
- [Nie97] Niendorf H. P. und Balzer T.: *Kontrastmittel, 95-114. in: Reiser M, Semmler W (Hrsg.): Magnetresonanztomographie*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1997.
- [Nie01] Niendorf H. P.: *Sicherheit und Risiken von Gd-DTPA: Klinische Erfahrungen nach über 20 Millionen Anwendungen*. Monographie Magnevist. 2001.
- [Nik04] Nikolaou K., Schoenberg S. O., Brix G., Goldman J. P., Attenberger U., Kuehn B., Dietrich O. und Reiser M. F.: *Quantification of pulmonary blood flow and volume in healthy volunteers by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging using a parallel imaging technique*. Invest Radiol, 39(9):537–45, 2004.
- [Ohn07] Ohno, Y., Murase, K., Higashino, T., Nogami, M., Koyama, H., Takenaka, D., Kawamitsu, H., Matsumoto, S., Hatabu, H. and Sugimura, K.: *Assessment of bolus injection protocol with appropriate concentration for quantitative assessment of pulmonary perfusion by dynamic contrast-enhanced MR imaging*. J Magn Reson Imaging, 25(1):55–65, 2007.

- [Øs96a] Østergaard L., Sorensen A. G., Kwong K. K., Weisskoff R. M., Gyldensted C. und Rosen B. R.: *High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II: mathematical approach and statistical analysis*. Magn Reson Med, 36:726–736, 1996.
- [Øs96b] Østergaard L., Weisskoff R. M., Chesler D. A., Gyldensted C., Rosen B. R.: *High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: mathematical approach and statistical analysis*. Magn Reson Med, 36:715–725, 1996.
- [Phi61] Phillips1961: *A technique for the numerical solution of certain integral equations of the first kind*. J ACM, 9:84–97, 1961.
- [Pin06] Pintaske J., Martirosian P., Graf H., Erb G., Lodemann K. P., Claussen C. D., und Schick F.: *Relaxivity of Gadopentetate Dimeglumine (Magnevist), Gadobutrol (Gadovist), and Gadobenate Dimeglumine (MultiHance) in Human Blood Plasma at 0.2, 1.5, and 3 Tesla*. Invest Radiol, 41:213–221, 2006.
- [Pre99] Press W. H., Teukolsky S. A., Vetterling W. T. und Flannery B. P.: *Numerical Recipes. The Art of scientific Computing*. 1999.
- [Pru99] Pruessmann K. P., Weiger M., Scheidegger M. B., Boesiger P.: *SENSE: sensitivity encoding for fast MRI*. Magn Reson Med, 30:952–962, 1999.
- [Pud07] Puderbach M., Hintze C., Ley S., Eichinger M., Kauczor H. U. und Biederer J.: *MR imaging of the chest: a practical approach at 1.5 T*. Eur J Radiol, 64(3):345–355, 2007.
- [Pud08] Puderbach M., Risse F., Biederer J., Ley-Zaporozhan J., Ley S., Szabo G., Semmler W., Kauczor H. U.: *In vivo Gd-DTPA concentration for MR lung perfusion measurements: assessment with computed tomography in a porcine model*. Eur Radiol, 18:2102–2107, 2008.
- [Pur46] Purcell, E. M.: *Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid*. Phys Rev, 69:37–38, 1946.
- [Rei02] Reiser M. und Semmler W.: *Magnetresonanztomographie*. Springer Verlag, Heidelberg, 2002.
- [Rei04] Reimer P., Voshenrich R.: *Kontrastmittel in der MRT*. Der Radiologe, 44(3):273–283, 2004.
- [Rem94] Rempp K. A., Brix G., Wenz F., Becker C.R., Gückel F. und Lorenz W.: *Quantification of regional cerebral blood flow and volume with dynamic susceptibility contrastenhanced MR imaging*. Radiology, 193:637–641, 1994.
- [Rie88] Riederer S. J., Tasciyan T., Farzaneh F., Lee J. N., Wright R. C. und Herfkens R. J.: *fluoroscopy: technical feasibility*. Magn Reson Med, 8(1):1–15, 1988.
- [Ris04] Risse F.: *Quantifizierung der kontrastmittelunterstützten Perfusionsmessung im Körperstamm mit der Magnetresonanztomographie*. Dissertaion, Universität Heidelberg, 2004.

- [Ris06] Risse F., Semmler W., Kauczor H. U. und Fink C.: *Dual-bolus approach to quantitative measurement of pulmonary perfusion by contrast-enhanced MRI*. J Magn Reson Imaging, 24(6):1284–1290, 2006.
- [Ros89] Rosen B. R., Belliveau J. W. Und Chien D.: *Perfusion imaging by nuclear magnetic resonance*. Magn Reson Q, 5:263–281, 1989.
- [Ros90] Rosen B. R., Belliveau J. W., Vevea J. M. und Brady T. J.: *Perfusion imaging with NMR contrast agents*. Magn Reson Med, 14:249–265, 1990.
- [Ros91] Rosen B. R., Belliveau J. W., Aronen H. J., Kennedy D. N., Buchbinder B. R., Fischman A., Gruber M., Glas J., Weisskopf R. M., Cohen M. S., Hochberg F. H., und Brady T. J.: *Susceptibility contrast imaging of cerebral blood volume: Human experience*. Magn Reson Med, 22:293–299, 1991.
- [Rou57] Roughton F. J. W. und Forster R. E.: *Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries*. J Appl Physiol, 11:290–302, 1957.
- [Sch65] Schlosser D., Heyse E. und Bartels H.: *Flow rate of erythrocytes in the capillaries of the lung*. J Appl Physiol, 20:110–112, 1965.
- [Sch95] Schuster D. P., Kaplan J. D., Gauvain K., Welch M. J., Markham J.: *Measurement of regional pulmonary blood flow with PET*. J Nucl Med, 36(3):371–377, 1995.
- [Sch98] Schoenberg S. O., Knopp M. V., Grau A., Bischoff H., Bock M., Schlemmer H. P., Hawighorst H., Laub G., Kosmaoglou P., van Kaick G.: *Ultrafast MRI phlebography of the lungs*. Radiologe, 38(7):597–605, 1998.
- [Sch01] Schreiber W. G.: *Methodische Entwicklungen zur Untersuchung der Gewebedurchblutung mittels der dynamischen kontrastmittelunterstützten Magnetresonanztomographie*. Habilitaion, Johannes Gutenberg-Universität, 2001.
- [Sch02a] Schlegel W. und Bille J.: *Medizinische Physik*. Bd. 2. Springer, Berlin, 2002.
- [Sch02b] Schreiber W., Schmitt M., Kalden P., Mohrs O. K., Kreitner K. F., Thelen M.: *Dynamic contrast-enhanced myocardial perfusion imaging using saturation-prepared TrueFISP*. J Magn Reson Imag, 16, 2002.
- [Sch05] Schwabl F.: *Quantenmechanik*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2005.
- [Sch09] Schultz J.: *Kleintierbildgebung am 1,5 T MR-Tomographen: Techniken für 0,01-mm³-Auflösung, T₁-Bestimmung und fluss-kompensiertes Selfgating*. Dissertaion, Universität Heidelberg, 2009.
- [Sem96] Semelka R. C., Kelekis N. L., Thomasson D., Brown, M. A. und Laub G. A.: *HASTE MR imaging: description of technique and preliminary results in the abdomen*. J Magn Reson Imaging, 6(4):698–699, 1996.
- [Sin73] Singhal S., Henderson R. und Horsfield K.: *Morphometry of the human pulmonary arterial tree*. Circ Res, 33:190–197, 1973.

- [Sli89] Slichter C. P.: *Principles of Magnetic Resonance*. Springer Verlag, Berlin, 1989.
- [Smi00] Smith A. M., Grandin C. B., Duprez T., Mataigne F. und Cosnard G.: *Whole Brain quantitative CBF and CBV measurements using MRI bolus tracking: Comparison of methodologies*. Magn Reson Med, 43, 2000.
- [Sod97] Sodickson D. K., Manning W. J.: *Simultaneous acquisition of spatial harmonics (SMASH): fast imaging with radio-frequency coil arrays*. Magn Reson Med, 38:591–603, 1997.
- [Sol55] Solomon I.: *Relaxation Processes in a System of Two Spins*. Phys Rev, 99:559–565, 1955.
- [Sou07] Sourbron S., Dujardin M., Makkat S. und Luytjaert R.: *Pixel-by-pixel deconvolution of bolus-tracking data: optimization and implementation*. IEEE Transaction on Biomedical Engineering, 52(2):429–447, 2007.
- [Sta63] Staub N. C.: *Alveolar-arterial oxygen tension gradient due to diffusion*. J Appl Physiol, 18:673–680, 1963.
- [Sta68] Staub N. C. und Schulz E. L.: *Pulmonary capillary length in dog, cat and rabbit*. Respir Physiol, 5:371–378, 1968.
- [Sta88] Staub N. C. und Albertine K. H.: *The structure of the lungs relative to their principal function*. In: Murray J. F., Nadel J. A. *Textbook of respiratory medicine*. WB Saunders, Philadelphia, 1988.
- [Sta05] Stadler A., Jakob P., Griswald M., Barth M. und Bankier A.: *T1 Mapping of the Entire Lung Parenchyma: Influence of the Respiratory Phase in Healthy Individuals*. J Magn Reson Imaging, 21:759–764, 2005.
- [Ste94] Steward G.N.: *Researches on the circulation time in organs and on the influences which affect it*. J Physiol, 15:1–89, 1894.
- [Ste21] Steward G.N.: *The pulmonary circulation time, the quantity of blood in the lungs and the output of the heart*. AM J Physiol, 58:20–44, 1921.
- [Ste96] Steinhausen M.: *Medizinische Physiologie: Lehrbuch zum Gegenstandskatalog und IMPP-Prüfungsfragen*. 4. Auflage, G. Fischer-Verlag, Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm, 1996.
- [THa78] THarris F. J.: *On the use of windows for harmonic analysis with the discrete fourier transform*. Med Phys, 66:51–83, 1978.
- [Thi08] Thieme S. F., Becker C. R., Hacker M., Nikolaou K., Reiser M. F. und Johnson T. R.: *Dual energy CT for the assessment of lung perfusion–correlation to scintigraphy*. Eur J Radiol, 68(3):369–374, 2008.
- [Tig07] Tigani B., Cannet C., Karmouty-Quintana H., Bl F. X., Zurbruegg S., Schaeublin E., Fozard J. R., Beckmann N.: *Lung inflammation and vascular remodeling after repeated allergen challenge detected noninvasively by MRI*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 292(3):644–653, 2007.

- [Tik63] Tikhonov A. N.: *Solution of incorrectly formulated problems and the regularization method*. J ACM, 4:1035–1038, 1963.
- [Tof91] Tofts P. A. und Kermode A. G.: *Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. fundamental concepts*. Magn Reson Med, 17:357–367, 1991.
- [Twi83] Twieg D. B.: *The k-trajectory formulation of the NMR imaging process with applications in analysis and synthesis of imaging methods*. Med Phys, 10(5):610–621, 1983.
- [van87] van Huffer S., Vandewalle J., De Roo M. C. und Willems J. L.: *Reliable and efficient deconvolution technique based on total linear least squares for calculating the renal retention function*. Med bio eng comp, 25, 1987.
- [Vog47] Vogel H.: *Die Geschwindigkeit des Blutes in den Lungenkapillaren*. Elv Physiol Pharmacol Acta, 5:105–121, 1947.
- [Web07] Weber S., Kronfeld A., Kunz R. P., Fiebich M., Horstick G., Kreitner K. F. und Schreiber W. G.: *Comparison of three accelerated pulse sequences for semiquantitative myocardial perfusion imaging using sensitivity encoding incorporating temporal filtering (TSENSE)*. J Magn Reson Imaging, 26(3):569–79, 2007.
- [Wei63] Weibel E. R.: *Morphometry of the human lung*. Academic Press, New York, 1963.
- [Wei84] Weinmann H. J.: *Characteristics of Gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent*. A J R, 142:619–624, 1984.
- [Wei92] Weisskoff R. M. und Kiihne S.: *MRI Susceptometry: Image-Based Measurement of Absolute Susceptibility of MR Contrast Agents and Human Blood*. Mag Res Med, 24:375–383, 1992.
- [Wei93] Weisskoff R. M., Chesler D., Boxerman J. L., Rosen B. R.: *Pitfalls in MR measurement of tissue blood flow with intravascular tracers: Which mean transit time?* Magn Reson Med, 29:553–559, 1993.
- [Wei97] Weinmann H. J.: *Eigenschaften von Gd-DTPA-Dimeglumin*. In: Felix R, Hosten N, Heshiki A (Hrsg.). *Magnevist. Eine Monographie*. Blackwell-Wissenschaftlicher Verlag, Berlin, 1997.
- [Wes90] West J. B.: *Respiratory physiology. The essentials*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1990.
- [Wil93] Wilke N., Simm C., Zhang J., Ellermann J., Ya X., Merkle H., Path G., Lüdemann H., Bache R. J., Urgubil K.: *Contrast-enhanced first pass myocardial perfusion imaging: Correlation between myocardial blood flow in dogs at rest and during hyperemia*. Magn Reson Med, 29:485–497, 1993.
- [Wir00] Wirestam R., Andersson L., Østergaard L., Bolling M., Aunola J. P., Lindgren A., Geijer B., Holtå S. und Ståhlberg F.: *Assessment of regional cerebral blood flow by dynamic susceptibility contrast MRI using different deconvolution techniques*. Magn Reson Med, 43, 2000.

- [Wit90] Witzleb E.: *Funktion des Gefäßsystems*. Springer-Verlag, Berlin, 1990.
- [Woe61] Woessner D. E.: *Effects of Diffusion in Nuclear Magnetic Resonance Spin- Echo Experiments*. J Chem Phys, 34(6):2057, 1961.
- [Yan09] Yankeelov T. E., Gore J. C.: *Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology: Theory, Data Acquisition, Analysis, and Examples*. Curr Med Imaging Rev, 3(2):91–107, 2009.
- [Zan09] Zanderigo F., Bertoldo A., Pillonetto G. und Cobelli C.: *Nonlinear Stochastic Regularization to characterize Tissue Residue Function in Bolus-Tracking MRI: Assessment and Comparision with SVD, Block-Circulant SVD, and Tikhonov*. IEEE Transaction on Biomedical Engineering, 56(5):1287–1297, 2009.
- [Zie62] Zierler K. L.: *Theoretical basis of indicator-dilution methods for measuring flow and volume*. Circ Res, 10:393–407, 1962.
- [Zie65] Zierler K. L.: *Equations for measuring blood flow by external monitoring or radioisotopes*. Circ Res, 16:301–321, 1965.
- [Zie00] Zierler K. L.: *Indicator dilution methods for measuring blood flow, volume, and other properties of biological systems: a brief history and memoir*. J Biomed Eng, 28:836–848, 2000.

Publikationen

Zeitschriftartikel

Salehi Ravesh M., Laun F. B., Puderbach M., Zaporozhan-Ley J., Ley S., Fieselmann A., Schranz W., Semmler W., Risse F.

Comparison of three quantification algorithms (RFM, tSVD, LCC) for absolute quantification of pulmonary perfusion in patients with COPD and pulmonary embolism by MRI.

Magn Reson Med (Zur Veröffentlichung eingereicht)

Kongressbeiträge

Salehi Ravesh M., Fieselmann A., Risse F., Brix G., Semmler W., Schranz W.

Quantifizierung der Lungenperfusion mit der kontrastmittel-unterstützten dynamischen MRT: Vergleich zweier Tikhonov-Regularisierungsmethoden.

Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik, 2008, Oldenburg

Salehi Ravesh M., Fieselmann A., Risse F., Brix G., Schranz W., Zwick S., Herrmann M. F., Semmler W.

Quantification of Pulmonary Perfusion using dynamic contrast-enhanced MRI: comparison of two Tikhonov Regularization Methods.

Proc of Annual Scientific Meeting of the ESMRMB, 2008, Valencia, 824

Salehi Ravesh M., Zwick S., Puderbach M., Risse F., Rauschenberg J., Dillenberger B., Schranz W., Semmler W., Laun F. B.

Perfusion quantification under peak saturation of arterial input functions.

Proc of Annual Scientific Meeting of the ESMRMB, 2009, Antalya, 225

Salehi Ravesh M., Puderbach M., Ley S., Ley-Zaporozhan J., Risse F., Schranz W., Semmler W., Laun F. B.

Comparison of three quantification algorithms (RFM, tSVD, LCC) for absolute quantification of pulmonary perfusion in patients with COPD and pulmonary embolism by MRI.

Proc Intl Soc Mag Reson Med, 2010, Stockholm, 4623

Lebenslauf

Angabe zur Person

Name	Salehiravesh
Vorname	Mona
Staatsangehörigkeit	Iran
Geburtsdatum	30.08.1979
Geburtsort	Teheran

Schulbildung

• Datum	
von 1985 bis 1990	Grundschule (Teheran-Iran)
von 1990 bis 1993	Orientierungsschule (Teheran-Iran)
von 1993 bis 1997	Gymnasium (Teheran-Iran)
• Schwerpunkte	Naturwissenschaften (Physik, Mathematik und Chemie)
Juli 1997	Abschluss, Matura (Teheran)

Studium

von 1997 bis 2001	Studium der Diplom-Physik an der Azad-Universität in Teheran
von 2001 bis 2006	Studium der Diplom-Physik an der Universität-Wien
Abschluss	Mag. rer. nat
von 2007 bis 2010	Doktoratsstudium der Physik an der Universität-Wien

Diplomarbeit

• Datum	von 29.09.2005 bis 31.03.2006
• Name und Adresse des Arbeitgebers	Forschungszentrum Jülich (IWW-1)/Deutschland
• Thema der Diplomarbeit	Optimierung siebgedruckter Elektrolytschichten für die Hochtemperatur-Brennstoffzellen

Doktorarbeit

• Datum	von 15.05.2007 bis 10.06.2010
• Name und Adresse des Arbeitgebers	Deutsches Krebsforschungszentrum DKFZ (E020)/Heidelberg
• Thema der Doktorarbeit	Quantitative Analyse der Lungenperfusion mittels kontrastmittel-unterstützter dynamischer Magnetresonanztomographie

**Wissenschaftliche
Arbeiten**

von 05.07.2005
bis 03.09.2005

Absolvierung eines zweimonatigen zu Radiocarbonanalysen Praktikums im Rahmen des SCIEM 2000 Projekts am Institut für Isotopenforschung und Kernphysik der Universität-Wien (Herr O. Uni.-Prof. Dr. Walter Kutschera)

von 03.01.2007
bis 28.02.2007

Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Physik Department E19 der TU-München (Herr Prof. Dr. Ulrich Stimming)

**Wissenschaftliche
Weiterbildung**

von 29.04.2009
bis 28.02.2010

Medizinische Physik für Physiker (DKFZ und Universität Heidelberg)

Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Mai 2007 bis Juni 2010 während meiner Tätigkeit als wissenschaftliche Mitarbeiterin am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in der Abteilung Medizinische Physik in der Radiologie in Heidelberg. Als Physikerin im Bereich der Medizinischen Physik kam mir von vielen unterschiedlichen Seiten Unterstützung entgegen, ohne die eine Dissertation in diesem Grenzbereich zwischen Medizin und Physik nicht möglich gewesen wäre. Ich möchte allen, die daran direkt oder indirekt beteiligt waren, meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Bei meinem Doktorvater, Herrn Ao. Univ.-Prof. Dr. Wilfried Schranz von der Arbeitsgruppe nicht-linearer Physik der Physikfakultät an der Universität Wien, möchte ich mich herzlich für die Übernahme der Betreuung dieser Arbeit, sowie für seine Hilfsbereitschaft und seine wertvollen Unterstützungen, die zum erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit führten, bedanken.

Herrn Prof. Dr. Dr. Wolfhard Semmler gilt mein Dank für die freundliche Aufnahme in seiner Abteilung, für die vielfältigen Unterstützungen, sowie seine wertvollen Ratschläge auf beruflicher und privater Ebene, die er mir mit auf den Weg gab.

Bei Herrn Dr. Frank Risse möchte ich mich herzlich für die Bereitstellung dieses interessanten Dissertationsthemas sowie fachliche und wissenschaftliche Betreuung dieser Arbeit bedanken, sogar über sein Ausscheiden vom DKFZ im November 2007 hinaus.

Bei Herrn Dipl.-Ing. Max Felix Herrmann möchte ich mich herzlich für die Unterstützung beim Programmieren, der Einführung in das IDA-Auswertetool und für sämtliche IDL-Funktionen „Prof. Herrmanns Funktionen“ bedanken.

Bei Herrn Dr. Stefan Zwick „Stefaaan“ möchte ich mich herzlich für den wissenschaftlichen Gedankenaustausch und die moralische Unterstützung insbesondere im November und Dezember 2007 bedanken.

Bei Herrn Dr. Frederik Laun, dem liebsten „Fredy der Welt“, Projektgruppenleiter der Diffusions-Tensor-Bildgebung möchte ich mich herzlich bedanken. Er hat seit Januar 2008 mit großem Interesse und vielen guten Ideen den Fortgang dieser Arbeit begleitet. Durch ihn konnte ich lernen, dass in der Forschung nur durch Beharrlichkeit und Ausprobieren verschiedener Lösungsansätze gute Ergebnisse erreicht werden können, weil noch kein Meister vom Himmel gefallen ist...Fredy, herzlichen Dank für Deine tatkräftige Unterstützung, Deine Freundlichkeit, Hilfsbereitschaft und für das Korrekturlesen diverser englischer und deutscher Manuskripte im Zusammenhang mit dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Gunnar Brix und Herrn Dr. Steven Sourbron möchte ich herzlich danken für Ihre exzellente fachliche Unterstützung zum Thema Perfusion.

Bei Herrn PD Dr. Michael Bock möchte ich mich herzlich für seine stetige Hilfsbereitschaft bei fachlichen Fragen, kritische Anregungen und am Allerwichtigsten für die leckeren Gummibärchen bedanken.

Bei Herrn Tristan Anselm Kuder möchte ich mich herzlich für seine freundliche Hilfsbereitschaft bedanken. Er war bei allen Fragen bezüglich des IDL-Programms sowie der Auswertungen der Perfusionsdatensätze mit dem IDA-Auswertetool stets ein kompetenter und engagierter Ansprechpartner.

Bei Herrn Axel Joachim Krafft „AJK ☺“ möchte ich mich ganz herzlich für seine Freundlichkeit und Hilfsbereitschaft bedanken und dafür, dass er immer eine Antwort auf meine Fragen und Sonderwünsche hatte. In jeder Hinsicht konnte ich mich auf ihn verlassen. Er hatte sogar während des Zusammenschreibens seiner Dissertation ein offenes Ohr und lächelndes Gesicht für mich, wann immer ich seine Hilfe brauchte oder Wünsche bezüglich der Gestalt meines Literaturverzeichnisses mit L^AT_EX hatte.

Bei Frau Dr. Jaane Rauschenberg und Barbara Dillenberger möchte ich mich für die wertvolle Unterstützung bei der Herstellung der Proben der Kontrastmittelverdünnungsreihe bedanken.

Herrn Dr. Armin Nagel möchte ich mich herzlich für seine Hilfsbereitschaft besonders bei den T_1 -Messungen und vielen hilfreichen Diskussionen zwischendurch bedanken.

Bei Herrn Andreas Fieselmann möchte ich mich für die wertvollen Diskussionen rund um sein Residuen-Funktions-Modell bedanken.

Bei Herrn Dr. Michael Puderbach und Herrn Dr. Christian Hintze möchte ich mich für die Unterstützung in medizinischen Fragen und Ihr großes Interesse an meiner Arbeit bedanken.

Bei den Damen vom Sekretariat, Frau Sabine Fritz und Frau Sarah Koch, die mir bei organisatorischen Fragen stets mit Rat und Tat geholfen haben, bedanke ich mich herzlich.

Mein großer Dank gilt allen KorrekturleserInnen: Frau Dr. Ann-Kathrin Homagk, Frau Jessica Fuchs, Herr Stefan Alt, Herr Andreas Wetscherek, Herrn Dipl.-Ing. Max Felix Herrmann, Herr Dr. Christian Hintze, Herr Matthias Grimstein, Herr Christopher Rank.

Bei den anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe 7T und Intervention sowie der Spektroskopie, Frau Ke Zhang, Jens Gröbner, Stefan Hoffmann, Marco Müller „Der stets gut gelaunte Doktorand“, Herrn Dr. Rainer Umathum, Christian Kindtner, Benjamin Schmitt, Moritz Zaiß, Grzegorz Baumann, Christian Matthies und den ehemaligen Arbeitskollegen: Frau Ronak Fatahian Kalhor, Frau Dr. Jessica Schulz, Frau Dr. Maja Sohlin, Frau Dr. Sarah Snyder, Herrn Dr. Sebastian Schmitter, Herrn Dr. Stefan Kirsch, Herrn Dr. Matthias Korn, Herrn Dr. André de Oiveira, Herr Robert Dürichen, Michael Batel, Herrn Dr. Jan Bernd Hövener möchte ich mich recht herzlich für das freundliche Arbeitsklima sowie die schönen Mittags- bzw. Kaffeepausen bedanken.

Bei meinem ehemaligen Diplombetreuer Herrn Dr. Robert Mücke und seiner lieben Frau In-

es Mücke möchte ich mich herzlich für die vielfältige Unterstützung sowie netten Telefonate bedanken.

Bei meinen Bürokollegen Frau Dipl.-Ing. Stéphanie Ohrel „Jeane Cathrine“, Herrn Dipl.-Ing. Max Felix Herrmann, Herrn Dr. Frank Risse, Herrn Dr. Falko Lohberger, Herrn Sebastian Rosenkranz, Dr. Frederik Laun, Herrn Andreas Lemke „Schätzelein Lemke“, Herrn Tristan Anselm Kuder, Herrn Seyed-Amir Moussavi, Herrn Thomas Gaaß „Jasper Tarentino“, Herrn Dr. Felix Schwab „staatlich geprüfter Sprachlehrer für Kurpfälzisch“, Herrn Christopher Rank, Herrn Michael Bach „Der coole Beacher“ möchte ich mich für ihre Freundlichkeit und die gute Zusammenarbeit bedanken.

Bei meinen Freunden Christine Lanig, Eva-Maria Schlederer, Anne-Marie Löffler, Anne-Marie Wiss, Heidi Pelikan, Gerd Steiner, Sigfried Eggl, Gerd ch. Kicèz, Bernhard Seiser, Bernhard Bauman, Romana und Shahriar Sistani, Shirin, Yasmin und Kourosh Tourkpour, Azadeh und Hessam Shayesteh, Maryam und Hamed Goddussi, und den anderen, die mich während meines Aufenthaltes in Heidelberg unterstützt haben, möchte ich mich ebenfalls recht herzlich bedanken.

Zum Schluss möchte ich mich bei den besten Eltern der Welt Pouran und Sirous und meinen Schwestern Leila und Maryam und meinen Tanten Naghmeh und Homade und meinem Onkel Hamid bedanken, ohne die diese Arbeit niemals möglich gewesen wäre. Ihre Unterstützung war zwar nicht fachlicher Natur, aber nicht minder wichtig. Vielen Dank für Euer Verständnis, Euren Rückhalt in schwierigeren Phasen und für die doch sehr oft nötige Ablenkung.

Symbole und Abkürzungen

<u>Phys. Größe</u>	<u>Einheit</u>	<u>Bezeichnung</u>
B	$\text{Vs/m}^2 = \text{T}$	magnetische Feldstärke
E_m	J	Energieeigenwerte des Protons im Magnetfeld
FOV	mm^2	F ield of V iew, Gesichtsfeld
G_ξ	$\text{Vs/m}^3 = \text{T/m}$	$\frac{\partial B_\xi}{\partial \xi}$, Gradientenstärke
g_I	1	g -Faktor des Kerns
$\hat{H}$		Hamilton-Operator freier Teilchen
$\hat{H}_z$		Zeeman-Anteil des Hamilton-Operators im äußeren Magnetfeld
$\hbar$	$\frac{1}{2\pi} \cdot 6,62606877 \text{ Js}$	Planksches Wirkungsquantum
$\vec{I}$	$\hbar$	quantenmechanischer Operator des Kernspins
I	$\hbar$	Kernspinquantenzahl
$\hat{I}_z$	$\hbar$	Operator der z-Komponente des Kernspins
k	$1,3807 \cdot 10^{-23} \text{ J/K}$	Boltzmann-Konstante
$\vec{k}$	$1/\text{m}$	Wellenvektor
k_x	$1/\text{m}$	Wellenzahl der Frequenzkodierung
k_y	$1/\text{m}$	Wellenzahl der Phasenkodierung
M_0	J/Tm^3	Gleichgewichtsmagnetisierung
m_I	1	magnetischen Quantenzahl des Kernspins
N	1	Dimension der Bildmatrix in Phasenkodierrichtung
N_A	$6,022 \cdot 10^{23} \text{ 1/mol}$	Avogadro-Konstante (1 bar, 0°C)
p_m	1	Besetzungswahrscheinlichkeit
SAR	W/mm^3	spezifische Absorptionsrate
$S(t)$	1	empfangenes Signal
T	K	Temperatur
T_1	s	Spin-Gitter-Relaxationszeit
T_2	s	Spin-Spin-Relaxationszeit
T_2^*	s	effektive transversale Relaxationszeit
TE	s	E cho T ime, Echozeit
TI	s	I nversion T ime, Inversionszeit, die Sättigungszeit zwischen Sättigungspuls und Auslese des k -Raum-Mittels
TR	s	Repetitionszeit zwischen zwei Anregungen
r_1, r_2	$1/\text{mmol}\cdot\text{s}$	Relaxivität bezüglich der longitudinalen, transversalen Magnetisierung
r_2^*	$1/\text{mmol}\cdot\text{s}$	Relaxivität bezüglich der transversalen Magnetisierung bei Gradientenechosequenzen
$rMTT$	s	r egional M ean T ransit T ime, regionale mittlere Transitzeit
$rPBF$	$\text{ml}/100\text{ml}\cdot\text{min}$	r egional P ulmonary B lood F low, regionaler pulmonaler blutfluss
$rPBV$	$\text{ml}/100\text{ml}$	r egional P ulmonary B lood V olume, regionales pulmonales Blutvolumen
Z	1	Zustandssumme
α	°	Flipangle, nomineller Anregungswinkel oder Flipwinkel
γ	$\text{rad} \cdot \text{Hz/T}$	gyromagnetisches Verhältnis
ΔE	J	Energiedifferenz zweier benachbarter Energieniveaus E_m
$\vec{\mu}$	Am^2	magnetisches Kerndipolmoment
$\hat{\mu}_z$	Am^2	z-Komponente des Kerndipolmoments
μ_N	$5,0507866 \cdot 10^{-27} \text{ J/T}$	Kernmagneton
μ_B	$9,2740154 \cdot 10^{-24} \text{ J/T}$	Bohrmagneton
ρ	kg/m^3	Massendichte
τ_{Acq}	s	Dauer, die der Frequenzkodiergradient anliegt
ω_0	$2\pi\nu = 2\pi \cdot 63,866 \text{ MHz}$	Frequenz des magnetischen Dipolübergangs für Protonen bei 1,5 T
ω_L	$2\pi\nu = 2\pi \cdot 63,866 \text{ MHz}$	Larmor-Frequenz von Protonen bei 1,5 T

Abkürzung

Bezeichnung

AIF

Arterial Input Function, arterielle Inputfunktion

BW	B andwidth, Bandbreite
CNR	C ontrast-to- N oise-Ratio, Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis
FID	F ree I nduction D ecay, Freier Induktionszerfall
FLASH	F ast L ow A ngle S hot
GRAPPA	G eneralized A utocalibrating P artially P arallel A cquisition
HF	H och F requenz
IVT	I ndicator- V erdünnungs- T heorie
KM	Kontrastmittel
LCC	L -Curve C riterion, L-Kurven-Kriterium
MRT	M agnetresonanztomographie
MLCC	M odified L -Curve C riterion, modifiziertes L-Kurven-Kriterium
NMR	N uclear M agnetic R esonance, Kernspinresonanz
PA	P ulmonary artery, Pulmonalarterie oder Truncus pulmonalis
PV	P ulmonary vein, Pulmonalvene
PET	P ositronen- E missions- T omographie
$R(t)$	T issue- R esidue-Function, Gewebe-Residuen-Funktion
RFM	R esidue F unction M odel, Residuenfunktionsmodell
S	S ignal intensity, Signalintensität
SE	S pin E cho
SNR	S ignal-to- N oise R atio, Signal-zu-Rausch-Verhältnis
tSVD	t runcated S ingular V alue D ecomposition, abgeschnittene Singulärwertzerlegung
w. E.	w illkürliche E inheiten

Glossar medizinischer Ausdrücke

<u>Med. Ausdrücke</u>	<u>Definition</u>
Bolus	konzentriertes, schnell initiiertes Kontrastmittel
Erythrozyt	rotes Blutkörperchen; Zelle, die den Sauerstofftransport im Organismus vollzieht.
Expiration	Ausatmen der Luft
Extravasation	Austreten aus einem Gefäß
extravaskulär	außerhalb eines Gefäßes/aus einem Gefäß austretend
extrazellulär	außerhalb von Zellen/nicht in Zellen eintretend
Inspiration	Einatmen der Luft
Interstitium	Zwischenraum zwischen Körperorganen und -geweben
Intravasalraum	Raum/Lumen in einem Gefäß
intravaskulär	innerhalb eines Gefäßes/in einem Gefäß verbleibend
In vivo	am lebenden Organismus
Parenchym	Das spezifische Gewebe eines Organs
Perfusion	Durchblutung
pulmonal	Die Lunge betreffend
truncus pulmonalis	Der erste Abschnitt der Lungenarterie, der sich in rechte und linke pulmonalarterie aufteilt.

Erklärung

Hiermit versichere ich, die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt zu haben. Die verwendete Literatur und sonstige Hilfsmittel sind vollständig angegeben.

Wien, Juni 2010

Mona Salehi Ravesh