

# **Anatomische und Funktionelle Magnetresonanztomographie der menschlichen Lunge**

Dissertation zur Erlangung des  
naturwissenschaftlichen Doktorgrades  
der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von  
**Tungte Wang**  
aus Taipeh, Taiwan

Würzburg 2004

Eingereicht am:

bei der Fakultät für Physik und Astronomie

1. Gutachter: Prof. Dr. Peter M. Jakob

2. Gutachter: Prof. Dr. Wolfgang R. Bauer  
der Dissertation

1. Prüfer: Prof. Dr. Peter M. Jakob

2. Prüfer: Prof. Dr. Hans Fraas  
der mündlichen Prüfung

Tag der mündlichen Prüfung:

Doktorurkunde ausgehändigt am:

# Abstract

The purpose of this doctoral thesis is to develop noninvasive and clinically feasible methods for assessment of pulmonary anatomy, pulmonary function and cardiac shunts in the human using proton magnetic resonance imaging ( $^1\text{H}$  MRI). All imaging experiments were performed on a commercial 1.5-T whole-body MR scanner.

The unique characteristics of the human lung arising from low proton density and multiple air-tissue interfaces of the alveoli cause difficulty in lung  $^1\text{H}$  MRI. In addition, the dominating signal from sources such as the thoracic muscle and subcutaneous fat hampers the visualization of the lung parenchyma. In Chapter 2, an efficient tissue suppression technique is presented which allows one to significantly enhance lung parenchyma visibility. A short inversion time inversion recovery (STIR) experiment combined with a magnetization transfer (MT) experiment was used for magnetization preparation in order to suppress the signal from muscle. A half-Fourier single-shot turbo spin-echo (HASTE) sequence was used as an acquisition module. This approach was used to perform lung anatomical imaging in healthy volunteers and patients with cystic fibrosis (CF). The results obtained demonstrate that with MT-STIR approach high quality human lung images can be obtained and that this approach has the potential for the evaluation of lung pathologies.

In Chapter 3, a rapid and robust technique for quantitative  $T_1$  mapping of the human lung using an IR SnapshotFLASH sequence is presented. Based on a series of SnapshotFLASH images acquired after a single inversion pulse, high quality and quantitative  $T_1$  parameter maps acquired were obtained in under five seconds from healthy volunteers and patients with CF. The measured  $T_1$  values of healthy lung parenchyma ranged from 1100 to 1400 ms and are in good agreement with previously reported literature values. The measured  $T_1$  values of diseased lung parenchyma in patients with CF ranged from 800 to 1000 ms and correlated with reduced regional pulmonary blood volume and blood flow as confirmed by qualitative gadolinium (Gd)-DTPA-enhanced MR pulmonary perfusion imaging.

Indirect qualitative MRI of pulmonary ventilation is feasible using the paramagnetic effects of oxygen physically dissolved in blood. In Chapter 4, a more quantitative oxygen-enhanced pulmonary function test based on the slope of a plot of  $R_1$  vs. oxygen concentration — the oxygen transfer function (OTF) — was developed and tested in a pool of healthy volunteers and patients with CF. The lung  $T_1$  relaxation rate,  $R_1$ , under normoxic conditions (room air, 21%  $\text{O}_2$ ) and the response to various hyperoxic conditions (40% – 100%  $\text{O}_2$ ) were studied. Lung  $T_1$  in healthy volunteers showed a relatively homogeneous distribution while they

breathed room air and a homogeneous decrease under hyperoxic conditions. This  $T_1$  decrease from breathing room air to 100%  $O_2$  was statistically significant at  $P < 0.0001$ . Lung  $T_1$  in patients with CF showed an inhomogeneous distribution while they breathed room air and the observed lung  $T_1$  decrease under hyperoxia depended on the actual state of the diseased lung tissue. In the selected group of patients with CF, areas with reduced OTF also showed reduced perfusion, as confirmed by qualitative Gd-DTPA-enhanced MR pulmonary perfusion imaging.

In Chapter 5, the feasibility and reproducibility of a noninvasive, rapid and quantitative pulmonary perfusion mapping method was evaluated using a two-compartment tissue model in combination with proton spin labeling within the imaging slice. Global and selective lung  $T_1$  maps were acquired from each subject. Quantitative perfusion maps were calculated from the global and selective  $T_1$  maps. The measured perfusion rates of the upper right lung in volunteers ranged from 400 to 600  $m\ell/100g/min$ . In patients with CF, perfusion defects detected using Gd-DTPA-enhanced MRI were also detected using the spin labeling method. The perfusion rates of diseased lung tissues were less than 200  $m\ell/100g/min$ . The proposed method showed a high intra-study reproducibility and low relative errors.

In the first part of Chapter 6, a clinical protocol combining anatomical  $^1H$  MRI with the assessment of both OTF and pulmonary perfusion was established for the human lung and applied to patients with CF. In the selected group of patients with CF, areas with reduced oxygen enhancement showed reduced perfusion as confirmed by spin labeling perfusion imaging. These functional imaging results also correlated with anatomical MT-STIR-HASTE imaging results. The results demonstrate that this completely noninvasive clinical protocol has potential for clinical applications in the serial diagnosis of lung diseases such as CF. In the second part of Chapter 6, we compared pulmonary function before and after smoking by measuring arterial blood  $T_1$  and lung  $T_1$  using the clinical protocol. The results revealed that after smoking, both arterial blood and lung showed no significant changes in OTF, while arterial blood  $T_1$  was reduced and the pulmonary perfusion rate was increased.

In Chapter 7, a noninvasive approach for the qualitative diagnosis of human cardiac shunts using the oxygen-enhanced  $^1H$  MR  $T_1$  mapping technique is described. Healthy volunteers and patients with atrial septal defect (ASD) or ventricular septal defect (VSD) were examined. As an example, the arterial blood in both left atrium and ventricle in one patient showed a significant  $\Delta R_1$  slope of oxygen enhancement of 0.16  $1/s$  as also observed in healthy volunteers. However, the venous blood in both right atrium and ventricle showed a  $\Delta R_1$  slope of oxygen enhancement of 0.06  $1/s$  in contrast to -0.02  $1/s$  in healthy volunteers. This implied that the venous blood was not “completely venous” and therefore mixed with the arterial blood from left chambers via a left-to-right shunt. This method directly depicts shunt effects via physically dissolved oxygen as a contrast agent and has the potential to provide qualitative information before and after occlusion of the defect without the need of catheter.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	1
<b>2</b>	<b>Anatomische <sup>1</sup>H-MRT an der menschlichen Lunge mittels MT-STIR-Verfahren</b>	
2.1	Einführung.....	5
2.2	Suszeptibilitätseffekte.....	6
2.3	IR- und MIR-Präparation	
2.3.1	IR-Präparation.....	9
2.3.2	MIR-Präparation.....	10
2.4	MT-STIR-Präparation	
2.4.1	MT-Effekt.....	11
2.4.2	STIR-Präparation.....	15
2.5	Material und Methoden.....	17
2.6	Ergebnisse.....	18
2.7	Diskussion.....	23
<b>3</b>	<b>Schnelle Quantitative <sup>1</sup>H-MR-T<sub>1</sub>-Mapping-Technik an der menschlichen Lunge</b>	
3.1	Einführung.....	25
3.2	Zwei-Kompartimente-Schnellaustausch-Modell der Lungen-T <sub>1</sub> - Relaxationszeit.....	26
3.3	Material und Methoden.....	26
3.4	Ergebnisse.....	29
3.5	Diskussion.....	36
<b>4</b>	<b>Beurteilung der Lungenventilation mittels O<sub>2</sub>-gestütztem <sup>1</sup>H-MR-T<sub>1</sub>-Mapping- Verfahren</b>	
4.1	Einführung.....	37
4.2	Pulmonaler Gasaustausch	
4.2.1	Ventilations-Perfusions-Verhältnis.....	39
4.2.2	Diffusions-Perfusions-Verhältnis.....	40
4.2.3	Shuntblut und regionale Inhomogenitäten des Ventilations-Perfusions- und Diffusions-Perfusions-Verhältnisses.....	42
4.3	O <sub>2</sub> -Transportfunktion des Blutes.....	43
4.4	Bestimmung der longitudinalen Relaxationsrate des Blutes	
4.4.1	Blut mit einer O <sub>2</sub> -Sättigung zwischen 73% und 100 %.....	46
4.4.2	Blut mit einer O <sub>2</sub> -Sättigung von 100 %.....	49

4.5	O <sub>2</sub> -gestütztes Lungen-T <sub>1</sub> -Modell.....	51
4.6	Material und Methoden	
4.6.1	Quantitatives O <sub>2</sub> -gestütztes Lungen-T <sub>1</sub> -Mapping-Verfahren.....	53
4.6.2	Qualitative Gd-DTPA-gestützte Lungenperfusionsmessung.....	54
4.6.3	Evaluierung der oxygen transfer function (OTF).....	54
4.7	Ergebnisse.....	55
4.8	Diskussion.....	64
<b>5</b>	<b>Quantitative <sup>1</sup>H-MR-Perfusionsmapping-Technik an der menschlichen Lunge mittels Protonen-Spin-Labeling</b>	
5.1	Einführung.....	65
5.2	Protonen-Spin-Labeling und Zwei-Kompartimente-Schnellaustausch-Modell des Gewebes.....	66
5.3	Material und Methoden.....	67
5.4	Ergebnisse.....	68
5.5	Diskussion.....	74
<b>6</b>	<b><sup>1</sup>H-MR-Messprotokoll für die Lungendiagnostik</b>	
6.1	Einführung.....	75
6.2	Material und Methoden.....	75
6.3	Ergebnisse	
6.3.1	Mukoviszidose-Studie.....	77
6.3.2	Raucher-Studie.....	80
6.4	Diskussion.....	82
<b>7</b>	<b>Shuntdiagnostik</b>	
7.1	Einführung.....	83
7.2	Bestimmung der longitudinalen Relaxationsrate des arteriellen Blutes.....	84
7.3	Material und Methoden.....	85
7.4	Ergebnisse.....	86
7.5	Diskussion.....	95
<b>8</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>97</b>
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>101</b>

# 1

## Einleitung

Die menschliche Lunge kann heute klinisch mit zahlreichen bildgebenden Verfahren auf Krankheiten geprüft werden. Zur Darstellung der Lungenanatomie stehen unter anderem Röntgenverfahren und zur Beurteilung der Lungenfunktion, also der Lungenventilation (Lungenbelüftung) und der Lungenperfusion (Lungendurchblutung), Verfahren der Nuklearmedizin zur Verfügung. Die oben genannten Methoden sind mehr oder weniger invasiv und daher mit einer Reihe von Nachteilen verbunden. Ziel dieser Doktorarbeit ist es, nicht-invasive und klinisch einsetzbare Untersuchungsmethoden mittels der Protonen-Magnetresonanztomographie ( $^1\text{H-MRT}$ ) an der menschlichen Lunge zu entwickeln. Im Rahmen dieser Doktorarbeit sollen Messprotokolle der  $^1\text{H-MRT}$ , Auswerteverfahren und zugehörige Theorien entwickelt werden, die eine optimale Beurteilung sowohl der Lungenanatomie als auch der Lungenfunktion erlauben und weitergehend zur Diagnostik herangezogen werden können.

Die konventionellen klinischen bildgebenden Verfahren zur Untersuchung der Lungenanatomie sind die Thoraxröntgenaufnahme und die Kontrastmittel (KM)-gestützte Computertomographie (CT). Beide Techniken nutzen ionisierende Röntgenstrahlung und liefern orts aufgelöste Informationen über den Thorax. Die Thoraxröntgenaufnahme evaluiert die ganze Lunge als ein zweidimensionales Projektionsbild, während mit der KM-gestützten CT eine beliebige transversale Schicht der Lunge aufgenommen werden kann.

Der goldene Standard zur bildgebenden Untersuchung der Lungenfunktion ist die Lungenszintigraphie. Zur Ventilationsszintigraphie werden radioaktive Edelgase, z. B.  $^{133}\text{Xe}$  oder  $^{81\text{m}}\text{Kr}$ , oder Aerosole, z. B.  $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ , inhaliert, die sich dann dem regionalen Volumenfluss des Atemgasgemisches entsprechend verteilen und somit zu einer regionalen Aktivitätsverteilung führen. Zur Perfusionsszintigraphie werden radioaktive Marker, z. B.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierte Eiweißpartikel, oder Mikrosphären intravenös injiziert, die sich dann dem regionalen Volumenfluss des Lungenblutes entsprechend verteilen und somit zu einer regionalen Aktivitätsverteilung führen. Die geringe Ortsauflösung und die Eigenschaft, die ganze Lunge als ein zweidimensionales Projektionsbild darzustellen, limitieren die Anwendungsmöglichkeiten der Lungenszintigraphie, so dass eine quantitative Auswertung der Untersuchungen schwierig ist. Darüber hinaus ist die Lungenszintigraphie durch den Einsatz der Radioisotope mit Strahlenbelastung verbunden und daher nicht geeignet für Vorsorge- oder Mehrfachuntersuchungen vor allem an jüngeren Patienten.

Die Magnetresonanz (MR) ist ein Effekt, welcher 1946 von Felix Bloch und Edward Mills Purcell entdeckt wurde und für den beide 1952 den Nobelpreis für Physik erhielten [Bloch 46] [Purcell 46]. Anfang der 70er Jahre wurde von Paul C. Lauterbur und Peter Mansfield vorgeschlagen, diesen Effekt für ein bildgebendes Verfahren zu nutzen, und dafür erhielten beide 2003 den Nobelpreis für Medizin [Lauterbur 73] [Mansfield 73]. Seit den 80er Jahren ist die MRT ein neues Untersuchungsverfahren zur Erzeugung von Schichtbildern beliebiger Orientierung im Körper ohne Anwendung von Röntgenstrahlen oder Radioisotopen und ist daher völlig nicht belastend. Die Untersuchung erfolgt unter Anwendung von starken Magnetfeldern und Radiowellen, ohne dass diese vom Patienten wahrgenommen wird. Gesundheitliche Risiken oder Schäden sind nach heutigem Kenntnisstand nicht bekannt. Risikogruppen oder jüngere Patienten können deshalb damit gefahrlos und beliebig oft untersucht werden.

Das MR-Bild beruht auf dem Antwortsignal bestimmter Atomkerne, welche sich in einem starken äußeren Hauptmagnetfeld  $B_0$  befinden, auf die Zufuhr von elektromagnetischer Energie im Frequenzbereich einiger MHz (Hochfrequenz- oder HF-Einstrahlung) [Callaghan 91] [Haacke 99]. Im Prinzip kann jedes Isotop mit Kernspin, das im menschlichen Körper vorhanden ist oder in diesen eingeführt wird, zur MRT benutzt werden. Da das Isotop  $^1\text{H}$  (Wasserstoffkern oder Proton) sowohl mit der größten Häufigkeit im Körper vorkommt als auch die höchste MR-Empfindlichkeit besitzt, eignet es sich hervorragend zur MRT und ist der wichtigste Kern für die klinische Anwendung. Deshalb wird im Rahmen dieser Doktorarbeit ausschließlich die  $^1\text{H}$ -MRT betrieben.

Die Lunge ist ein Organ, in dem ca. 80% des gesamten Volumens durch zahlreiche, mit Atemgas gefüllte Bläschen (Alveolen) und damit nur 20% durch Gewebe (Lungenparenchym) besetzt sind. Daher ist das  $^1\text{H}$ -MR-Signal des Lungenparenchyms durch zwei grundsätzliche Faktoren, die geringe Gewebedichte (und damit die Protonendichte) der Lunge und den großen Unterschied in der magnetischen Suszeptibilität zwischen Lungenparenchym und Alveolen, reduziert. Mittlerweile haben Fortschritte in der Hardware-Entwicklung und ein besseres Verständnis für die Mechanismen der  $^1\text{H}$ -MRT an der Lunge dieses Forschungsgebiet vorangetrieben, um oben genannte Schwierigkeiten durch Turbo-Spinecho-Verfahren, z. B. half-fourier-acquisition single-shot turbo spin echo (HASTE)-Sequenz, oder schnelle Gradientenecho-Verfahren, z. B. fast low-angle shot (FLASH)-Sequenz, zu überwinden [Haase 86] [Hennig 86] [Kiefer 94]. Trotzdem stören zusätzliche  $^1\text{H}$ -MR-Signale des die Lunge umgebenden Muskel- und Fettgewebes, welche normalerweise viel stärker als das bereits schwache  $^1\text{H}$ -MR-Signal des Lungenparenchyms sind, die Visualisierung der Lunge. Dazu wurden einige HASTE-Verfahren in Kombination mit einer inversion recovery (IR)- oder multiple inversion recovery (MIR)-Präparation vorgeschlagen, um diese störenden Signale effektiv zu unterdrücken, jedoch auf Kosten vom Signal des Lungenparenchyms [Mai 99b] [Mai 00e]. Um diese Verluste vom Signal des Lungenparenchyms zu minimieren, wird in Kapitel 2 dieser Doktorarbeit ein neues HASTE-Verfahren mit einer magnetization transfer

(MT)-short inversion time inversion recovery (STIR)-Präparation zur Darstellung der Lungenanatomie entwickelt [Jakob 02].

Die Spin-Gitter-Relaxationszeit, auch longitudinale Relaxationszeit genannt,  $T_1$  eines Gewebes ist ein MR-Parameter und hängt von der Art der angeregten Kerne, der Hauptmagnetfeldstärke und der chemischen sowie physikalischen Umgebung ab. Die Protonen ( $^1\text{H}$ )- $T_1$ -Relaxationszeit bei einer Hauptmagnetfeldstärke ist deshalb für ein Gewebe charakteristisch. Sie kann sich beim Auftreten verschiedenster Pathologien ändern und ist daher eine wichtige diagnostische Größe. Um den  $T_1$ -Wert eines Gewebes zu quantifizieren, wurde 1992 eine schnelle  $^1\text{H}$ -MR- $T_1$ -Mapping-Technik basierend auf einer IR-SnapshotFLASH-Sequenz entwickelt und hat sich seit über 10 Jahren als zuverlässiges Verfahren bewährt [Haase 90] [Deichmann 92]. Als Nebenprodukt dieser Technik erhält man die longitudinale Magnetisierung  $M_0$  im Gleichgewicht, die proportional zur Protonen- oder Spindichte ist, des Gewebes. In Kapitel 3 wird diese  $T_1$ -Mapping-Technik auf gesunde und kranke Lungen angewandt [Jakob 01a].

Zur direkten Darstellung der Lungenventilation mittels MRT wurden in den 90er Jahren einige Nicht- $^1\text{H}$ -Verfahren unter Einsatz von hyperpolarisierten Edelgasen,  $^3\text{He}$  bzw.  $^{129}\text{Xe}$ , vorgestellt [Albert 94] [Middleton 95]. Dabei wird der Kernspin des zu inhalierenden Edelgases vor der Messung mit Laser polarisiert, um die Spindichte bei Raumtemperatur künstlich anzureichern. Die hohen Kosten (Aufbau der zentralen Edelgasversorgungsstelle und des leistungsstarken Edelgas-Polarisators und -Kompressors, € 100 bis 150 pro Liter von  $^3\text{He}$ - oder  $^{129}\text{Xe}$ -Gas), die Anforderungen an die Nicht- $^1\text{H}$ -MRT (auf Edelgase abgestimmte spezielle Sende-Empfangs-Spule, zuverlässige Beatmungs- und Wiedergewinnungstechnik für Edelgase) und die anästhetische Wirkung des inhalierten  $^{129}\text{Xe}$ -Gases verhindern den routinemäßigen klinischen Einsatz. Als Alternative wurde 1996 ein kostengünstiges, beliebig wiederholbares und klinisch durchführbares  $^1\text{H}$ -MR-Verfahren zur indirekten Darstellung der Lungenventilation unter Einsatz reinen Sauerstoffs vorgestellt [Edelman 96]. Dabei ist der zunächst inhalierte und anschließend im Blut physikalisch gelöste Sauerstoff schwach paramagnetisch und wirkt als  $T_1$ -verkürzendes Kontrastmittel [Muller 96] [Haacke 99]. Basierend auf dieser Idee und der in Kapitel 3 vorgestellten Lungen- $T_1$ -Mapping-Technik wird in Kapitel 4 ein neues  $\text{O}_2$ -gestütztes  $^1\text{H}$ -MR- $T_1$ -Mapping-Verfahren zur Beurteilung der Lungenventilation und die zugehörige Theorie entwickelt [Jakob 04] [Wang 05].

Zur  $^1\text{H}$ -MR-Messung der Lungenperfusion kommt üblicherweise ein dynamisches und qualitatives  $T_1$ -gewichtetes Gradientenecho-Verfahren, z. B. eine saturation recovery turboFLASH-Sequenz, mit einer extrem kurzen Echozeit und Repetitionszeit in Kombination mit Kontrastmittel zur Anwendung [Wilke 93] [Hatabu 96]. Dabei wird Gadolinium (Gd)-DTPA als  $T_1$ -verkürzendes Kontrastmittel zu Beginn einer Messung intravenös injiziert und eine Serie von zweidimensionalen Bildern derselben Schicht erstellt. Des Weiteren ermöglicht die vor kurzem entwickelte Spin-Labeling-Technik in Kombination mit der in Kapitel 3 vorgestellten  $T_1$ -Mapping-Technik eine quantitative  $^1\text{H}$ -MR-Perfusionsmessung eines

Gewebes ohne zusätzliches Kontrastmittel [Schwarzbauer 96] [Bauer 96] [Belle 98]. Hierbei wird aus einer gemessenen nicht-schichtselektiven (globalen) und einer schichtselektiven T<sub>1</sub>-Map der derselben Schicht eine Perfusionsmap berechnet, wobei für jedes Bildelement (Pixel) in der Perfusionsmap eine regionale Perfusionsrate angegeben wird. In Kapitel 5 wird diese Spin-Labeling-Technik auf gesunde und kranke Lungen angewandt [Wang 03c].

Aus den in den vorhergehenden Kapiteln entwickelten anatomischen und funktionellen <sup>1</sup>H-MR-Verfahren wird in Kapitel 6 ein klinisches Messprotokoll für die Lungendiagnostik zusammengestellt. Zum Test der klinischen Verwendbarkeit des Lungenprotokolls werden eine Mukoviszidose-Studie und eine Raucher-Studie beispielhaft durchgeführt. Mukoviszidose (CF) ist eine Erbkrankheit, bei der durch einen genetischen Defekt die Sekrete von z. B. den Schleimhautdrüsen der Bronchien verdickt sind, was zu einer Verstopfung der Bronchien führt. Wichtigstes klinisches Zeichen ist eine schwere, chronische, obstruktive Lungenerkrankung. In der Mukoviszidose-Studie werden die Lungenanatomie, Lungenventilation und Lungenperfusion der Patienten nacheinander gemessen, um anatomische Defekte und funktionelle Defizite aufzufinden [Wang 03b]. In der Raucher-Studie werden die Lungenventilation und Lungenperfusion der gesunden Raucher vor bzw. unmittelbar nach dem Rauchen untersucht, um die Effekte des Rauchens auf die Lungenfunktion zu evaluieren [Wang 03a].

Auf der Basis des in Kapitel 4 vorgestellten O<sub>2</sub>-gestützten <sup>1</sup>H-MR-T<sub>1</sub>-Mapping-Verfahrens wird zum Schluss der Doktorarbeit in Kapitel 7 eine neue, nicht-invasive Shuntdiagnostik entwickelt. Ein Shunt ist ein abnormer Blutfluss vom venösen System zum arteriellen System, oder umgekehrt, im Herzen oder in den herznahen Gefäßen und wird normalerweise durch Vorhofseptumdefekt (ASD) oder Ventrikelseptumdefekt (VSD) verursacht. Bei diesem Verfahren wird die longitudinale Relaxationszeit T<sub>1</sub> des Blutes in den Herzkammern (Vorhöfen und Ventrikeln) und in den herznahen Gefäßen (Aorta, Pulmonalarterie und Vena Cava) der Patienten mit ASD oder VSD während der Inhalation von Raumluft (21% O<sub>2</sub>) und reinem Sauerstoff (100% O<sub>2</sub>) bestimmt. Die Shunts werden dann durch abnorme Blut-T<sub>1</sub>-Änderungen in den Herzkammern oder in den herznahen Gefäßen bei 100% O<sub>2</sub> lokalisiert [Wang 03d].

## 2

# Anatomische $^1\text{H}$ -MRT an der menschlichen Lunge mittels MT-STIR-Verfahren

## 2.1 Einführung

Die Anwendung der Protonen-Magnetresonanztomographie ( $^1\text{H}$ -MRT) auf die menschliche Lunge zur Darstellung der Lungenanatomie wird durch folgende Probleme erschwert:

1. das niedrige Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR), da ca. 80% des gesamten Volumens der Lunge wegen der zahlreichen Lungenbläschen (Alveolen) mit Luft gefüllt sind. Dies führt zu einer niedrigen Gewebedichte und damit zu einer niedrigen Protonendichte der Lunge.
2. hohe Magnetfeldinhomogenitäten, da die lokale magnetische Suszeptibilität wegen der zahlreichen Luft-Gewebe-Grenzflächen stark ortsabhängig ist. Dies führt sowohl zu einer kurzen transversalen Relaxationszeit  $T_2$  von ca. 30 ms als auch zu einer kurzen effektiven transversalen Relaxationszeit  $T_2^*$  von ca. 1 ms bei 1,5 T in der Lunge und damit zu einem schnellen Signalverlust (siehe Kapitel 2.2).
3. Bildartefakte, die aus der Herz- und Atembewegung resultieren.
4. die höheren Signalintensitäten des umgebenden Muskel- und Fettgewebes, die die schwache Signalintensität des Lungengewebes (Lungenparenchym) überdecken und dadurch die Visualisierung der Lunge beeinträchtigen.

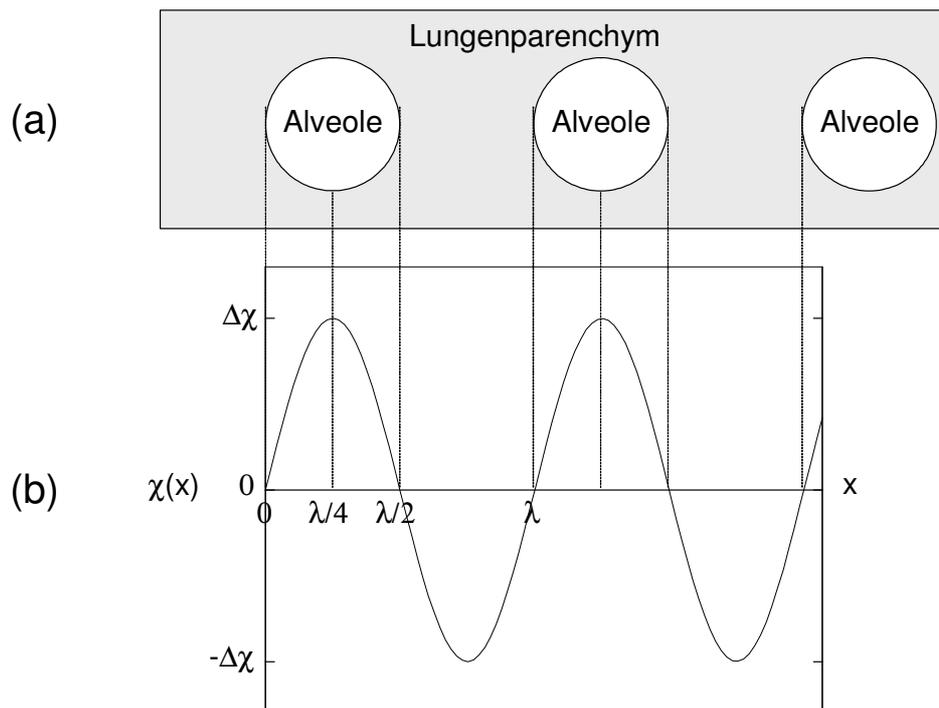
Durch Turbo-Spinecho-Sequenzen, z. B. half-fourier-acquisition single-shot turbo spin echo (HASTE)-Sequenz, konnten die oben genannten Probleme 1 – 3 in gewissem Grade gelöst werden, da die schnelle HASTE-Sequenz sich durch inhärent hohe Signalamplituden, geringe Anfälligkeit auf Magnetfeldinhomogenitäten und Unempfindlichkeit gegenüber Herz- und Atembewegung auszeichnet und damit die Visualisierung der Lunge ermöglicht [Kiefer 94], [Hatabu 99a], [Chen 99].

Die Visualisierung der Lunge kann weiter optimiert werden, wenn zusätzlich Problem 4 gelöst wird. Dazu ist die  $T_1$ -wichtende Präparation der longitudinalen Magnetisierung vor der Bildakquisition eine mögliche Lösung, da sowohl das Muskel- als auch Fettgewebe deutliche  $T_1$ -Unterschiede zum Lungenparenchym zeigen. Vor kurzem wurden  $T_1$ -gewichtete HASTE-Sequenzen vorgestellt, wobei inversion recovery (IR)- oder multiple inversion recovery (MIR)-Präparationen zur  $T_1$ -Wichtung genutzt wurden, um Muskel- und Fett-Signale simultan zu unterdrücken [Mai 99b], [Mai 00e]. Jedoch unterdrücken diese IR- und MIR-

Präparationen nebenbei auch erheblich das Lungensignal. Sollte die longitudinale Relaxationszeit  $T_1$  der Lunge pathologisch verkürzt sein, können diese sogar das Lungensignal vollständig auslöschen, was zu Missinterpretationen der Lungenanatomie führen kann. Um solche Nachteile von IR- und MIR-Präparationen zu überwinden, wird in diesem Kapitel ein neues Verfahren zur Präparation der longitudinalen Magnetisierung vorgestellt, wobei der magnetization transfer (MT)-Effekt in Kombination mit einer short inversion time inversion recovery (STIR)-Präparation genutzt wird [Jakob 02].

## 2.2 Suszeptibilitätseffekte

Die makroskopisch inhomogene Luft-Gewebe-Struktur der Lunge führt nicht nur zu einer niedrigen Protonendichte, und damit zu einem niedrigen SNR, in der  $^1\text{H}$ -MRT an der Lunge, sondern auch zu einer starken Variation der lokalen magnetischen Suszeptibilität. Um den Einfluss dieser Suszeptibilitätseffekte auf die  $^1\text{H}$ -MRT an der Lunge zu verstehen, wird in Abbildung 2.1 ein vereinfachtes eindimensionales Modell der Lunge betrachtet [Glover 96].



**Abbildung 2.1.** (a) Vereinfachtes eindimensionales Modell der Lunge mit periodischer Struktur und (b) entsprechende eindimensionale magnetische Suszeptibilitätsmodulationen.

In Abbildung 2.1 ist die Suszeptibilität  $\chi$  der Lunge vom Ort  $x$  abhängig und kann durch eine periodische Funktion folgendermaßen beschrieben werden:

$$\chi(x) = \Delta\chi \cdot \sin\left(\frac{2\pi}{\lambda} \cdot x\right) \quad (2.1)$$

wobei  $\Delta\chi$  der Absolutwert der Suszeptibilitätsdifferenz zwischen Atemgas in den Alveolen und Wasser im Lungenparenchym ist.  $\lambda$  ist der Abstand zwischen zwei benachbarten Alveolen. Nach der Theorie des Elektromagnetismus verursacht diese periodische ortsabhängige Suszeptibilität  $\chi$  ein periodisches ortsabhängiges Magnetfeld  $B$  [Kuchling 99]:

$$B(x) = B_0 \cdot (1 + \chi(x)) \quad (2.2)$$

wobei  $B_0$  das äußere Hauptmagnetfeld ist. In diesem Modell weist die Protonendichte  $\rho$  der Lunge denselben funktionellen Zusammenhang auf:

$$\rho(x) = \Delta\rho - \Delta\rho \cdot \sin\left(\frac{2\pi}{\lambda} \cdot x\right) \quad (2.3)$$

wobei  $\Delta\rho$  der Absolutwert der Protonendichtedifferenz zwischen Atemgas in den Alveolen und Wasser im Lungenparenchym ist.

Ein infinitesimales Volumenelement  $dx$  im eindimensionalen Modell der Lunge liefert das MR-Signal  $dS$ , das von der Zeit  $t$  abhängig ist:

$$dS(t) = \rho(x) \cdot e^{i\gamma B(x)t} \cdot dx \quad (2.4)$$

wobei  $\gamma = 42,58$  MHz/T der gyromagnetische Faktor für Protonen ist. Hat dieses eindimensionale Volumenelement die Größe  $2a$ , ergibt sich dann das entsprechende MR-Signal  $S$  durch Integration von  $dS$  in Gleichung 2.4 über  $dx$  von  $-a$  bis  $a$ :

$$S(t) = \frac{1}{2a} \int_{-a}^a \rho(x) \cdot e^{i\gamma B(x)t} \cdot dx \quad (2.5)$$

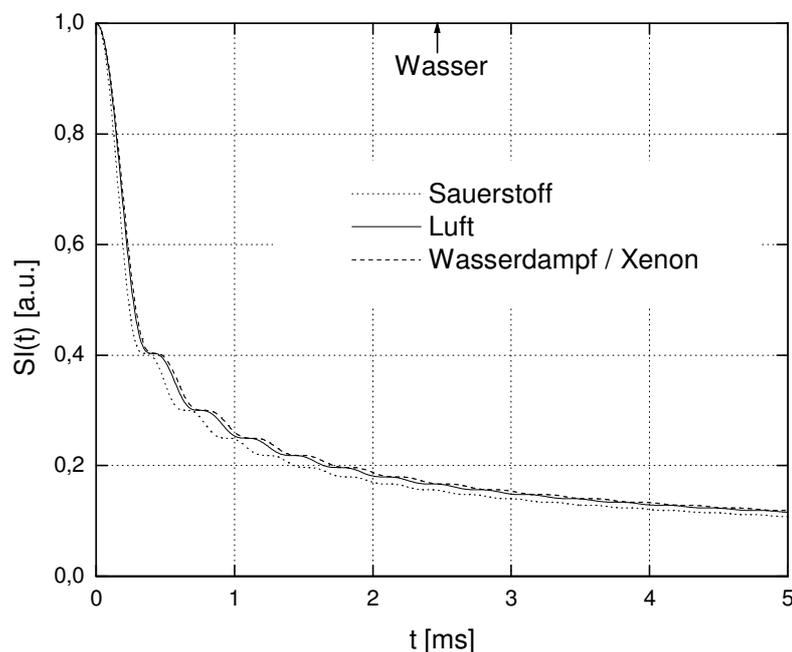
Werden Gleichungen 2.1 – 2.3 in 2.5 eingesetzt und wird die Exponentialfunktion durch eine Besselfunktion ersetzt, kann Gleichung 2.5 unter der Bedingung  $a \gg \lambda$ , und damit  $(2\pi/\lambda) \cdot a \gg 1$ , aufgrund der niedrigen Protonendichte der Lunge dargestellt werden als:

$$S(t) = \Delta\rho \cdot J_0(\gamma \cdot \Delta\chi \cdot B_0 \cdot t) - i \cdot \Delta\rho \cdot J_1(\gamma \cdot \Delta\chi \cdot B_0 \cdot t) \quad (2.6)$$

wobei  $J_0$  und  $J_1$  für die Besselfunktionen nullter und erster Ordnung stehen. Die entsprechende MR-Signalintensität  $SI$  lautet dann:

$$SI(t) = \sqrt{(\Delta\rho \cdot J_0(\gamma \cdot \Delta\chi \cdot B_0 \cdot t))^2 + (\Delta\rho \cdot J_1(\gamma \cdot \Delta\chi \cdot B_0 \cdot t))^2} \quad (2.7)$$

Werden der Einfachheit halber  $\Delta\rho = 1$  in beliebigen Einheiten (a. u.) und  $\gamma \cdot B_0 = 1$  MHz in Gleichung 2.7 angenommen, kann man die MR-Signalintensität SI der Lunge, in der die Alveolen mit verschiedenen Atemgasen gefüllt sind, in Abhängigkeit von der Zeit t in Abbildung 2.2 darstellen. Dabei werden als Referenz  $\Delta\chi = 0,00$  für Wasser, 10,82 für Sauerstoff, 9,40 für Luft und 9,04 für Wasserdampf (auch Xenon) eingesetzt [Kuchling 99], [Lide 99]. Generell ist in Abbildung 2.2 zu sehen, dass die MR-Signalintensität SI der Lunge aufgrund des Suszeptibilitätsunterschieds  $\Delta\chi$  zwischen Atemgas in den Alveolen und Wasser im Lungenparenchym innerhalb von 1 ms von 1,00 a. u. auf nur 0,25 a. u. abfällt. Je geringer dieser Suszeptibilitätsunterschied  $\Delta\chi$  ist, wie z. B. von Wasserdampf oder Xenon, desto langsamer dephasiert das Lungensignal. Diese Eigenschaft wurde vor kurzem auch durch die Verwendung eines intravenös injizierten superparamagnetischen Kontrastmittels bei der  $^3\text{He}$ -MRT an der Rattenlunge demonstriert [Vignaud 04]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Durchführung der anatomischen  $^1\text{H}$ -MRT an der Lunge unter Einsatz einer Sequenz mit einer sehr kurzen Echozeit von weniger als 1 ms und eines Atemgases, wie z. B. Wasserdampf oder Xenon, mit geringem Suszeptibilitätsunterschied  $\Delta\chi$  erwünscht ist, um mehr Lungensignal zu gewinnen.



**Abbildung 2.2.** Abfall der MR-Signalintensität SI der Lunge bei Applikation verschiedener Atemgase aufgrund der Suszeptibilitätseffekte.

## 2.3 IR- und MIR-Präparation

### 2.3.1 IR-Präparation

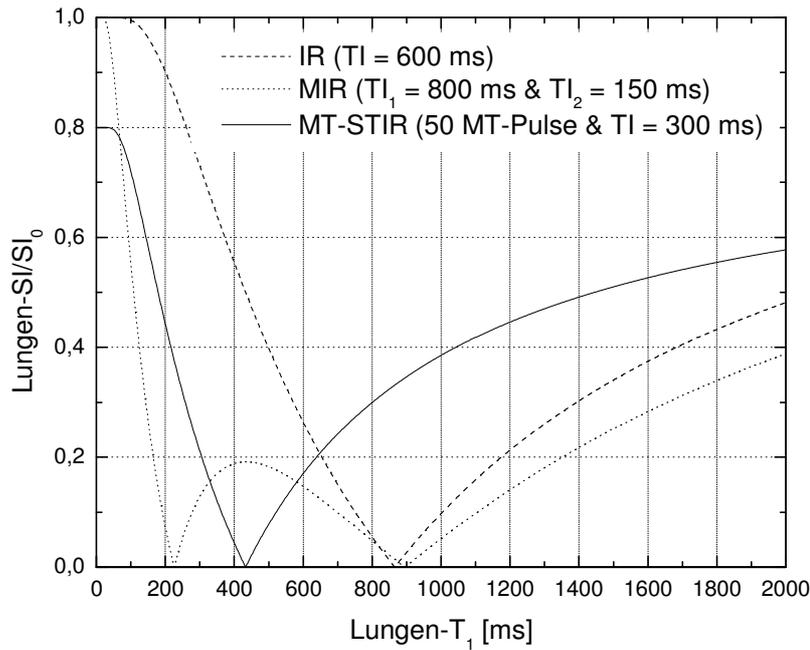
Bei der IR-Präparation wird üblicherweise die Inversionszeit  $TI = 600$  ms zur Muskel-Unterdrückung verwendet, da die vorher  $180^\circ$ -invertierte longitudinale Magnetisierung  $M_z$  des Muskelgewebes ( $T_1 = 870$  ms) nach dieser Inversionszeit die Nulllinie durchläuft. Zur Fett-Unterdrückung wird extra ein Fettsättigungspuls eingesetzt. Zum Zeitpunkt  $TI = 600$  ms, also unmittelbar vor der Bildakquisition, ist die longitudinale Magnetisierung  $M_z$  des Lungenparenchyms gleich:

$$M_z = M_0 \cdot \left( 1 - 2 \cdot e^{-\frac{TI}{T_1}} \right) \quad (2.8)$$

wobei  $M_0$  der Gleichgewichtswert der longitudinalen Magnetisierung  $M_z$  des Lungenparenchyms und  $T_1$  die aktuelle longitudinale Relaxationszeit des Lungenparenchyms angibt. Daraus ergibt sich die relative Signalintensität  $SI/SI_0$  des Lungenparenchyms:

$$\frac{SI}{SI_0} = \left| 1 - 2 \cdot e^{-\frac{TI}{T_1}} \right| \quad (2.9)$$

wobei  $SI = |M_z|$  und  $SI_0 = |M_0|$  sind. Nach Gleichung 2.9 mit  $TI = 600$  ms wird die relative Lungensignalintensität  $SI/SI_0$  gegen den Lungen- $T_1$ -Wert in Abbildung 2.3 aufgetragen. Dabei zeigt diese IR-Präparation mit  $TI = 600$  ms zwei Nachteile. Erstens ist der Verlauf stark vom aktuellen Lungen- $T_1$ -Wert abhängig und nicht-linear. Das Lungensignal verschwindet sogar komplett, wenn der Lungen- $T_1$ -Wert pathologisch auf den Muskel- $T_1$ -Wert von 870 ms verkürzt ist. Das ist z. B. der Fall bei Patienten mit Mukoviszidose (CF) und kann Missinterpretationen der Lungenanatomie verursachen [Jakob 01b]. Zweitens unterdrückt diese IR-Präparation nicht nur das Signal des Muskelgewebes, sondern auch das bereits schwache inhärente Signal des Lungenparenchyms. Beispielsweise liegen gesunde Lungen- $T_1$ -Werte normalerweise zwischen 1100 ms und 1400 ms, was dann einer relativen Lungensignalintensität  $SI/SI_0$  von weniger als 30% entspricht.



**Abbildung 2.3.** Relative Lungensignalintensität  $SI/SI_0$  nach IR-, MIR- und MT-STIR-Präparation in Abhängigkeit vom aktuellen Lungen- $T_1$ -Wert.

### 2.3.2 MIR-Präparation

Bei der MIR-Präparation werden zwei Inversionspulse mit  $TI_1 = 800$  ms und  $TI_2 = 150$  ms zur gleichzeitigen Muskel- und Fett-Unterdrückung eingesetzt, wobei die vorher zweimal nacheinander  $180^\circ$ -invertierten longitudinalen Magnetisierungen  $M_z$  des Muskel- ( $T_1 = 870$  ms) und Fettgewebes ( $T_1 = 250$  ms) nach der Zeit  $TI_1 + TI_2$  gleichzeitig die Nulllinie durchlaufen. In diesem Moment beträgt die longitudinale Magnetisierung  $M_z$  des Lungenparenchyms [Dixon 91], [Mai 99b]:

$$M_z = M_0 \cdot \left( 1 - 2 \cdot e^{-\frac{TI_2}{T_1}} + 2 \cdot e^{-\frac{TI_1+TI_2}{T_1}} \right) \quad (2.10)$$

Daraus ergibt sich die relative Signalintensität  $SI/SI_0$  des Lungenparenchyms:

$$\frac{SI}{SI_0} = \left| 1 - 2 \cdot e^{-\frac{TI_2}{T_1}} + 2 \cdot e^{-\frac{TI_1+TI_2}{T_1}} \right| \quad (2.11)$$

Nach Gleichung 2.11 mit  $TI_1 = 800$  ms und  $TI_2 = 150$  ms ist die relative Lungensignalintensität  $SI/SI_0$  gegen den Lungen- $T_1$ -Wert in Abbildung 2.3 aufgetragen.

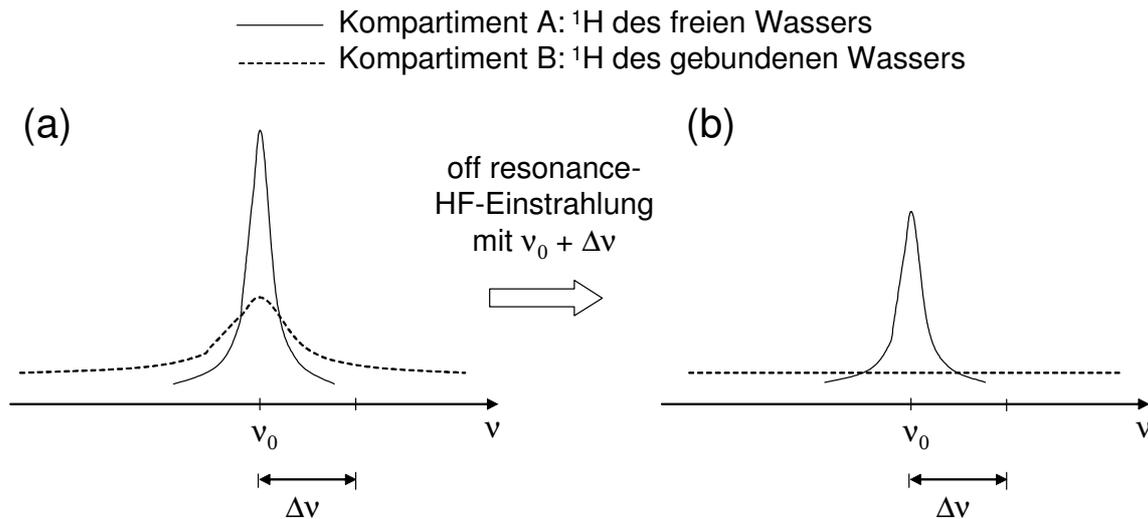
Dabei zeigt die MIR-Präparation mit  $TI_1 = 800$  ms und  $TI_2 = 150$  ms dieselben Nachteile wie die IR-Präparation mit  $TI = 600$  ms. Des Weiteren unterdrückt die MIR-Präparation das Lungensignal auf die relative Lungensignalintensität  $SI/SI_0$  von 20% bei gesunden Lungen- $T_1$ -Werten zwischen 1100 ms und 1400 ms.

Um die oben genannten Nachteile von der IR- und MIR-Präparation zu umgehen, wird im nächsten Abschnitt eine neue Präparation der longitudinalen Magnetisierung vorgestellt, wobei der MT-Effekt in Kombination mit einer STIR-Präparation verwendet wird [Jakob 02].

## **2.4 MT-STIR-Präparation**

### **2.4.1 MT-Effekt**

Im Wesentlichen können Protonen in einem Gewebe durch ein Zwei-Kompartimente-Modell beschrieben werden [Henkelman 01]. Kompartiment A besteht aus Protonen des freien Wassers und Kompartiment B aus Protonen, die an Makromoleküle, Proteine und Membranen gebunden sind. Abbildung 2.4 zeigt die MR-Absorptionsspektren beider Kompartimente, wobei die zwei entsprechenden Resonanzlinien bei derselben Larmofrequenz  $\nu_0$  liegen. Kompartiment A hat eine schmale Resonanzlinie, die mit einer langen transversalen Relaxationszeit  $T_2$  verbunden ist und deren Signal deshalb mit konventionellen Ganzkörper-MR-Systemen direkt detektiert werden kann (MR-sichtbar). Im Gegensatz dazu hat Kompartiment B eine sehr breite Resonanzlinie, die mit einer sehr kurzen transversalen Relaxationszeit  $T_2$  verbunden ist und deren Signal deshalb nicht mit konventionellen Ganzkörper-MR-Systemen direkt detektiert werden kann (MR-unsichtbar).

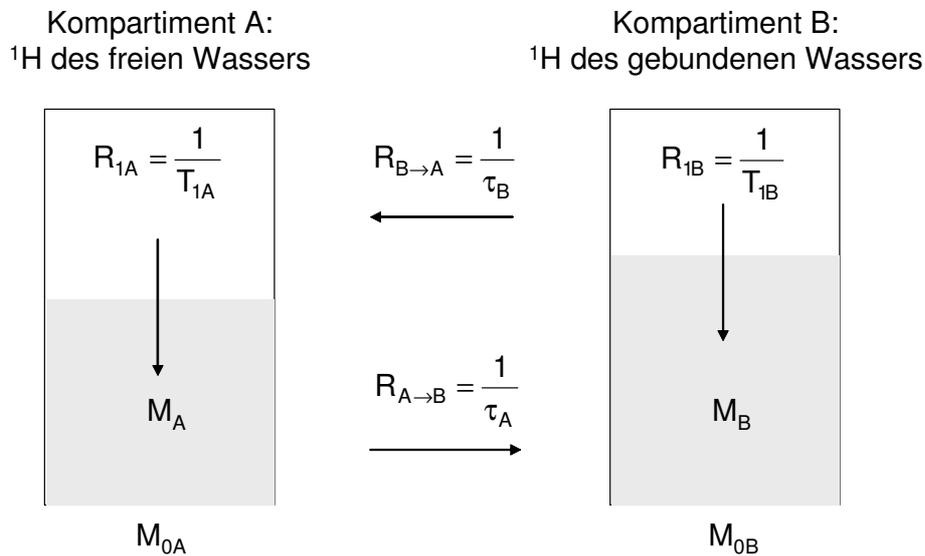


**Abbildung 2.4.** MR-Absorptionsspektren beider Kompartimente (a) vor und (b) nach einer off resonance-HF-Einstrahlung mit der Frequenz  $\nu_0 + \Delta\nu$ . Kompartiment B wird durch diese off resonance-HF-Einstrahlung und Kompartiment A durch den MT-Effekt gesättigt.

Die Magnetisierungen beider Kompartimente können durch Dipol-Dipol-Wechselwirkungen, Transfer der Protonen oder direkte chemische Reaktionen gegenseitig übertragen werden. Dies wird als magnetization transfer (MT) bezeichnet. Aufgrund der großen Unterschiede in der Resonanzlinienbreite beider Kompartimente ist es nun möglich, Kompartiment B durch eine Einstrahlung mit der off resonance-Hochfrequenz (HF)  $\nu_0 + \Delta\nu$  in Abbildung 2.4, wobei  $\Delta\nu = 5 - 10$  kHz ist, direkt zu sättigen, ohne Kompartiment A direkt zu beeinflussen. Die Sättigung des Kompartiments B findet dadurch statt, dass die zwei betroffenen Energieniveaus im Kompartiment B durch die gleiche Anzahl von Protonen besetzt werden, so dass die Netto-Magnetisierung des Kompartiments B gleich 0 ist. In diesem Moment wird ausschließlich die Magnetisierung vom Kompartiment A auf Kompartiment B einseitig übertragen. Damit wird Kompartiment A indirekt durch die off resonance-HF-Einstrahlung, also direkt durch den MT-Effekt, gesättigt. Schließlich führt der MT-Effekt zum reduzierten Gleichgewichtswert  $M_0$  der Magnetisierung des Kompartiments A, und damit des Gewebes, wobei der Gleichgewichtswert  $M_0$  einen MR-Parameter des Gewebes darstellt und zur Spindichte oder Protonendichte des Gewebes proportional ist. Dieser Sachverhalt wird im folgenden Absatz näher beschrieben. Da das Ausmaß des MT-Effekts von Gewebe zu Gewebe unterschiedlich ist, kann dadurch der Kontrast zwischen zwei Gewebetypen bei der  $^1\text{H}$ -MRT verbessert werden. Diese neue Kontrastform wird als magnetization transfer contrast (MTC) bezeichnet [Wolff 89], [Balaban 91], [Pike 92].

Abbildung 2.5 zeigt das Zwei-Kompartimente-Modell des Gewebes, wobei  $M_A$  und  $M_B$  jeweils die longitudinale Magnetisierung des Kompartiments A und Kompartiments B mit dem entsprechenden Gleichgewichtswert  $M_{0A}$  und  $M_{0B}$  darstellen.  $R_{1A}$  ( $= 1/T_{1A}$ ) und  $R_{1B}$  ( $= 1/T_{1B}$ ) stehen jeweils für die eigene longitudinale Relaxationsrate des Kompartiments A und Kompartiments B mit der entsprechenden Relaxationszeit  $T_{1A}$  und  $T_{1B}$ .  $R_{A \rightarrow B}$  ( $= 1/\tau_A$ ) und

$R_{B \rightarrow A}$  ( $= 1/\tau_B$ ) sind die gegenseitigen Übertragungsraten der Magnetisierung beider Kompartimente mit der Lebensdauer  $\tau_A$  und  $\tau_B$  der Spins in jedem Kompartiment, bevor sie auf ein anderes Kompartiment übertragen werden.



**Abbildung 2.5.** Zwei-Kompartimente-Modell des Gewebes.

Wegen der eigenen longitudinalen Relaxation erhält Kompartiment A pro Zeiteinheit die Magnetisierung  $(M_{0A} - M_A) \cdot R_{1A}$ . Wegen des MT-Effekts erhält Kompartiment A von Kompartiment B pro Zeiteinheit die Magnetisierung  $M_B \cdot R_{B \rightarrow A}$  und verliert gleichzeitig an Kompartiment B die Magnetisierung  $M_A \cdot R_{A \rightarrow B}$ . Damit kann die zeitliche Änderung der Magnetisierung des Kompartiments A,  $dM_A/dt$ , folgendermaßen dargestellt werden:

$$\frac{dM_A}{dt} = \frac{M_{0A} - M_A}{T_{1A}} + \frac{M_B}{\tau_B} - \frac{M_A}{\tau_A} \quad (2.12)$$

Ist Kompartiment B durch eine off resonance-HF-Einstrahlung gesättigt, also  $M_B = 0$ , kann Gleichung 2.12 umgeschrieben werden:

$$\frac{dM_A}{dt} + \frac{1}{T_{\text{IsatA}}} \cdot M_A = \frac{M_{0A}}{T_{1A}} \quad (2.13)$$

mit

$$\frac{1}{T_{\text{IsatA}}} \equiv \frac{1}{T_{1A}} + \frac{1}{\tau_A} \quad (2.14)$$

wobei  $T_{1\text{satA}}$  die neue longitudinale Relaxationszeit des Kompartiments A während der Sättigung des Kompartiments B ist. Wird Gleichung 2.13 gelöst, ergibt sich die longitudinale Magnetisierung  $M_A$  des Kompartiments A:

$$M_A(t) = M_{\text{satA}} + (M_A(0) - M_{\text{satA}}) \cdot e^{-\frac{t}{T_{1\text{satA}}}} \quad (2.15)$$

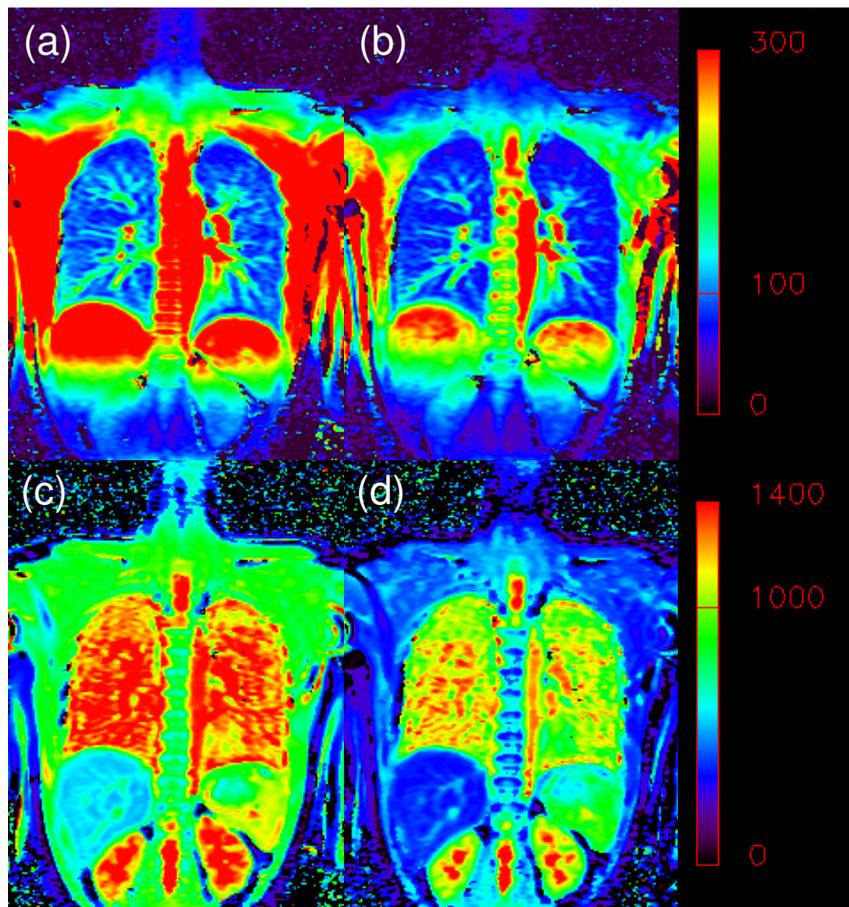
mit

$$M_{\text{satA}} \equiv \left( \frac{T_{1\text{satA}}}{T_{1A}} \right) \cdot M_{0A} \quad (2.16)$$

Gleichung 2.15 zeigt, dass die longitudinale Magnetisierung  $M_A(t)$  des Kompartiments A durch den MT-Effekt vom Anfangswert  $M_A(0)$  auf den Endwert  $M_{\text{satA}}$  mit der Zeitkonstante  $T_{1\text{satA}}$  exponentiell abfällt und damit  $M_A(0) > M_{\text{satA}}$ , während die longitudinale Magnetisierung  $M_B$  des Kompartiments B durch die off resonance-HF-Einstrahlung auf 0 gesättigt wird. Befindet sich Kompartiment A vor der Sättigung des Kompartiments B bereits im Gleichgewichtszustand, also  $M_A(0) = M_{0A}$ , gelten  $M_{\text{satA}} < M_{0A}$  und, nach Gleichung 2.16,  $T_{1\text{satA}} < T_{1A}$ . Zusammenfassend lässt sich sagen, dass durch den MT-Effekt zwei MR-Parameter, der Gleichgewichtswert  $M_0$  der longitudinalen Magnetisierung (Protonendichte) und die longitudinale Relaxationszeit  $T_1$ , eines Gewebes reduziert werden.

Abbildung 2.6 zeigt zwei  $M_0$ -Maps (a) ohne und (b) mit dem MT-Effekt (siehe Kapitel 2.5) und zwei zugehörige  $T_1$ -Maps (c) ohne und (d) mit dem MT-Effekt derselben Lungenschicht eines 26-jährigen weiblichen Probanden. Dabei wurden die gepaarten  $M_0$ - und  $T_1$ -Maps durch eine schnelle quantitative Lungen- $T_1$ -Mapping-Technik (siehe Kapitel 3) erhalten [Jakob 01a].

In Tabelle 2.1 sind die in Abbildung 2.6 gemessenen  $M_0$ - und  $T_1$ -Werte des Lungenparenchyms und des Muskelgewebes zusammengestellt. Es wurde experimentell bestätigt, dass durch den MT-Effekt sowohl die  $M_0$ - als auch die  $T_1$ -Werte beider Gewebe reduziert werden. Weitgehend hat der MT-Effekt viel stärkeren Einfluss auf das Muskelgewebe als auf das Lungenparenchym ausgeübt, so dass die  $M_0$ - und die  $T_1$ -Werte des Muskelgewebes viel mehr als des Lungenparenchyms reduziert wurden [Wolff 89], [Balaban 91], [Pike 92]. Dies kann sich aus der Tatsache erklären, dass das detektierte MR-Signal des Lungenparenchyms hauptsächlich aus dem Lungenblut kommt [Mai 99b]. Das Blut wird wenig durch die off resonance-HF-Einstrahlung beeinflusst, da zum einen sein Anteil an Makromolekülen gering ist und zum anderen diese fließenden Makromoleküle des Blutes auch schwierig zu sättigen sind, wenn das Blut gerade durch die eingestrahlte Zone fließt [Wolff 89].



**Abbildung 2.6.** Von 0 bis 300 in beliebigen Einheiten (a. u.) skalierte  $M_0$ -Maps (a) ohne und (b) mit dem MT-Effekt und zugehörige von 0 bis 1400 ms skalierte  $T_1$ -Maps (c) ohne und (d) mit dem MT-Effekt derselben Lungenschicht eines 26-jährigen weiblichen Probanden.

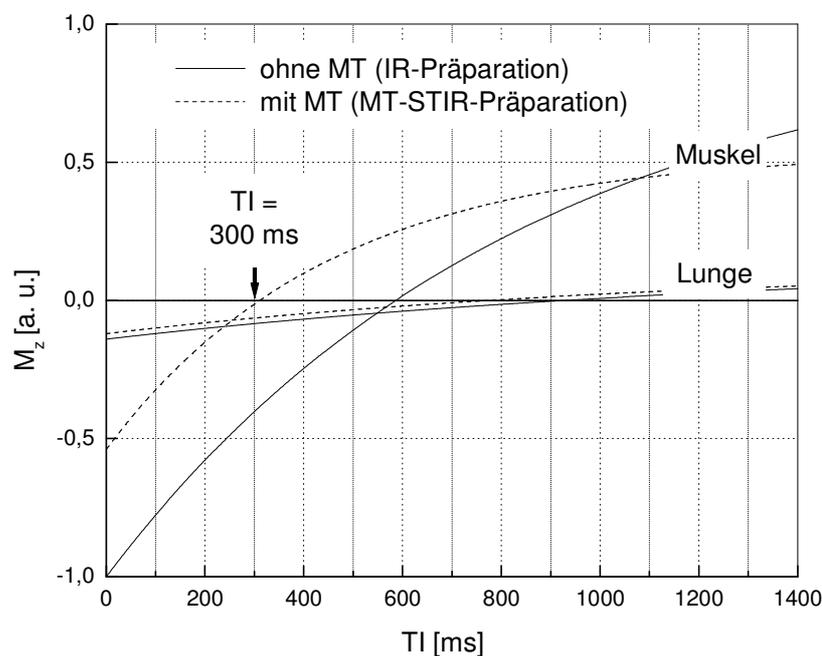
MT-Effekt	$M_0$ [a. u.]		$T_1$ [ms]	
	Lungenparenchym	Muskelgewebe	Lungenparenchym	Muskelgewebe
ohne	86	595	1335	846
mit	69	321	1113	448

**Tabelle 2.1.** Gemessene  $M_0$ - und  $T_1$ -Werte des rechten oberen Lungenparenchyms und Muskelgewebes in Abbildung 2.6.

## 2.4.2 STIR-Präparation

Der durch den MT-Effekt reduzierte  $M_0$ -Wert des Muskelgewebes kann weitgehend durch eine kurze IR-Präparation, die sogenannte STIR-Präparation, zum Nulldurchgang gebracht werden. Dabei nutzt man die Tatsache aus, dass der  $T_1$ -Wert des Muskelgewebes auch durch den MT-Effekt verkürzt ist, so dass der Nulldurchgang der longitudinalen Magnetisierung des Muskelgewebes sich zur kürzeren Inversionszeit  $TI$  verschiebt [Tanttu 91], [Hajnal 92], [Baudouin 93]. Um die optimale Inversionszeit  $TI$  dieser STIR-Präparation zu evaluieren,

werden die Daten in Tabelle 2.1 in Gleichung 2.8 eingesetzt, wobei alle  $M_0$ -Werte auf den  $M_0$ -Wert von 595 a. u. des Muskelgewebes ohne den MT-Effekt normiert sind. Abbildung 2.7 zeigt die longitudinale Relaxation der  $180^\circ$ -invertierten longitudinalen Magnetisierung  $M_z$  des Muskelgewebes und des Lungenparenchyms in Abhängigkeit von der Inversionszeit TI ohne (IR-Präparation) und mit dem MT-Effekt (MT-STIR-Präparation). Die Nulldurchgänge von der longitudinalen Magnetisierung  $M_z$  sowohl des Muskelgewebes als auch des Lungenparenchyms verschieben sich zur kürzeren Inversionszeit TI unter Anwendung des MT-Effekts. Daraus folgt, dass eine optimale Muskel-Unterdrückung, und damit eine optimale Visualisierung der Lunge, durch die MT-STIR-Präparation bei ca.  $TI = 300$  ms, im Vergleich zu  $TI = 600$  ms durch die IR-Präparation, liegt.

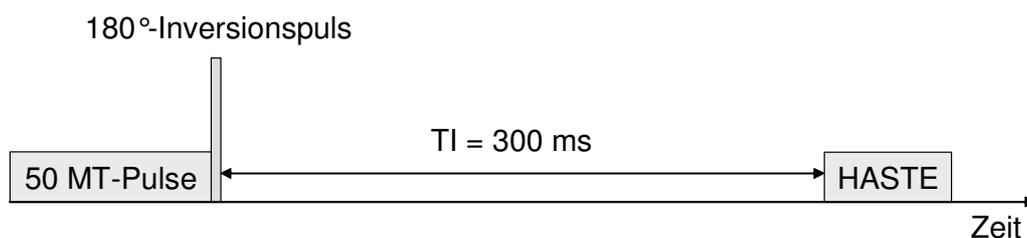


**Abbildung 2.7.** Longitudinale Relaxation der  $180^\circ$ -invertierten longitudinalen Magnetisierung  $M_z$  des Muskelgewebes und des Lungenparenchyms, einmal ohne (durchgezogene Kurven) und einmal mit dem MT-Effekt (gestrichene Kurven).

Tabelle 2.1 zeigt, dass durch den MT-Effekt der  $M_0$ -Wert des Lungenparenchyms des Probanden um einen Faktor  $69/86 = 0,8$  reduziert ist. Wird dieser Faktor in Gleichung 2.9 eingeführt, kann die relative Signalintensität  $SI/SI_0$  der Lunge nach der MT-STIR-Präparation mit 50 MT-Pulsen (siehe Kapitel 2.5) und  $TI = 300$  ms gegen die longitudinale Relaxationszeit  $T_1$  der Lunge in Abbildung 2.3 aufgetragen werden. Es ist deutlich zu sehen, dass bei normalen Lungen- $T_1$ -Werten zwischen 1100 und 1400 ms eine relative Signalintensität  $SI/SI_0$  von fast 50% nach der MT-STIR-Präparation noch vorhanden ist, und das ist viel mehr als 30% nach der IR- und 20% nach der MIR-Präparation. Bei verkürzten Lungen- $T_1$ -Werten z. B. zwischen 800 und 1000 ms in Patienten mit Mukoviszidose (CF) steht nach der MT-STIR-Präparation immerhin noch eine relative Signalintensität  $SI/SI_0$  von ca. 35% zur Verfügung. Im Gegensatz dazu verschwindet das Lungensignal komplett nach der IR- und MIR-Präparation.

## 2.5 Material und Methoden

In Abbildung 2.8 ist schematisch die Pulssequenz des MT-STIR-Verfahrens für anatomische  $^1\text{H}$ -MRT an der Lunge dargestellt. Die MT-Präparation wird mittels einer Serie von 50 gaußförmigen MT-Pulsen mit einer off resonance-Hochfrequenz (HF) von 1,56 kHz, einer Pulslänge von 7,7 ms, einer Inter-Pulslänge von 2,3 ms und einem Flipwinkel (FA) von  $500^\circ$  durchgeführt. Damit dauert die MT-Präparation insgesamt 500 ms. Die oben genannten Parameter zur MT-Präparation wurden experimentell bestimmt, wobei ein Kompromiss zwischen der Dauer der MT-Präparation, der spezifischen Absorptionsrate (SAR) und dem resultierenden MT-Effekt geschlossen wurde. Die anschließende STIR-Präparation besteht aus einem nicht-schichtselektiven (globalen) hyperbolischen sekanten  $180^\circ$ -Inversionspuls mit einer Pulslänge von 10,24 ms und einer Inversionszeit (TI) von 300 ms. Abschließend wird eine HASTE-Sequenz für die Bildakquisition eingesetzt [Hatabu 99a], [Mai 99b], [Mai 00e]. Die HASTE-Sequenz hat folgende Parameter: eine effektive Echozeit (TE) von 38 ms, eine Inter-Echozeit von 4,2 ms, ein Bildfeld (FOV) von  $(400 - 500) \times (400 - 500) \text{ mm}^2$ , eine Matrix von  $128 \times 256$  und eine Schichtdicke von 10 mm.

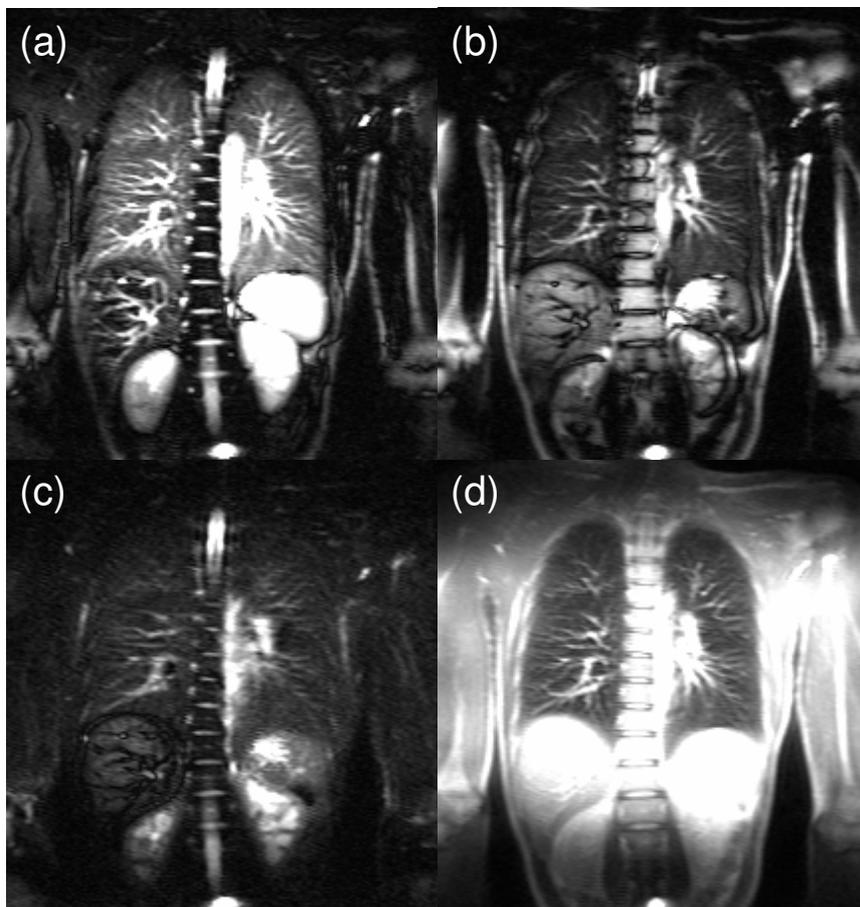


**Abbildung 2.8.** Schematische Darstellung der MT-STIR-HASTE-Sequenz.

Alle Probanden und Patienten wurden in Rückenlage an einem 1,5-T-Ganzkörper-Tomographen (Magnetom VISION, Siemens, Erlangen, Deutschland) untersucht. Für den Signalempfang wurde eine Vier-Elemente-Körper-Arrayspule verwendet. Alle  $^1\text{H}$ -MR-Experimente wurden ohne EKG-Triggerung durchgeführt.

## 2.6 Ergebnisse

Abbildung 2.9 zeigt vier Bilder derselben Lungenschicht eines 32-jährigen männlichen Probanden mittels (a) MT-STIR-HASTE-Sequenz (50 MT-Pulse und  $TI = 300$  ms), (b) IR-HASTE-Sequenz ( $TI = 600$  ms), (c) MIR-HASTE-Sequenz ( $TI_1 = 800$  ms und  $TI_2 = 150$  ms) und (d) HASTE-Sequenz. Das Lungenparenchym zeigt zwar das größte SNR von 69 im HASTE-Bild (25 im MT-STIR-HASTE-Bild, 11 jeweils im IR- und MIR-HASTE-Bild), aber durch die hellen Signale des Muskel- und Fettgewebes ist die Visualisierung der Lunge stark beeinträchtigt. Im Gegensatz dazu ist die Lunge in den anderen Bildern durch Muskel- und Fett-Unterdrückungen deutlich sichtbar, jedoch auf Kosten des SNR des Lungenparenchyms durch die  $T_1$ -Wichtung.



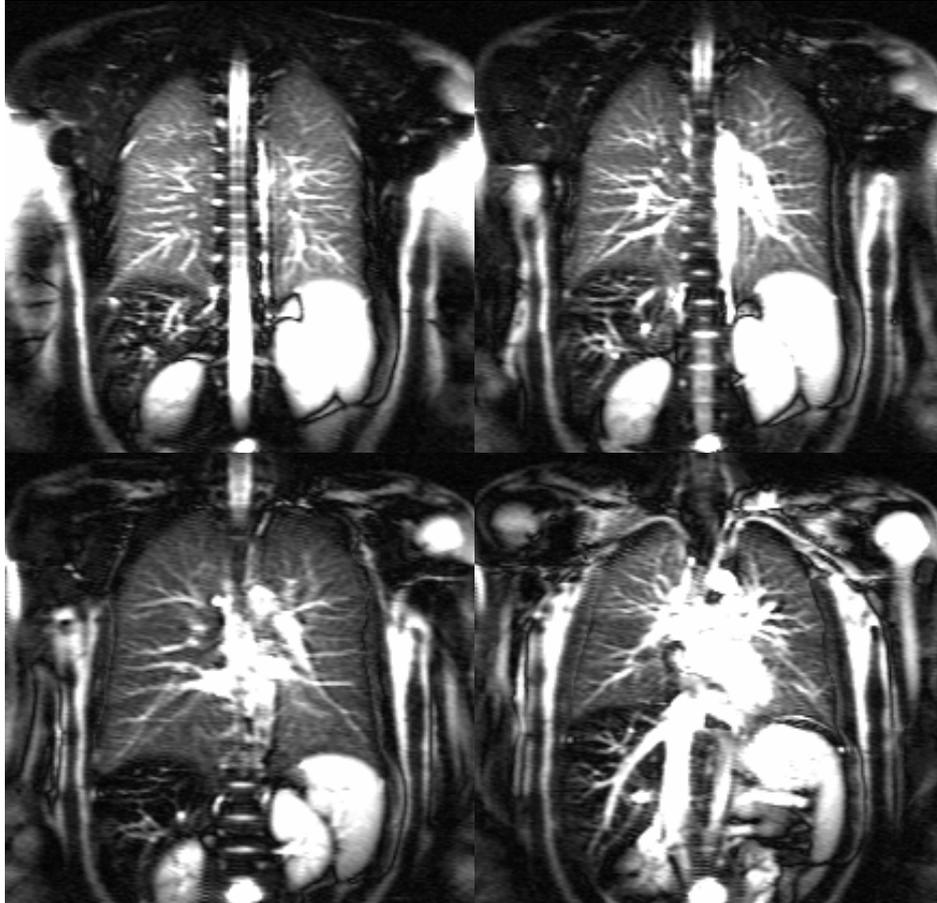
**Abbildung 2.9.** (a) MT-STIR-HASTE-Bild (50 MT-Pulse und  $TI = 300$  ms) mit  $SNR = 25$  der linken oberen Lunge, (b) IR-HASTE-Bild ( $TI = 600$  ms) mit  $SNR = 11$ , (c) MIR-HASTE-Bild ( $TI_1 = 800$  ms und  $TI_2 = 150$  ms) mit  $SNR = 11$  und (d) HASTE-Bild mit  $SNR = 69$  derselben Schicht eines 32-jährigen männlichen Probanden. (d) wurde wegen des starken Signals des Muskelgewebes um einen Faktor 4 hoch skaliert.

In Tabelle 2.2 sind mit den vier Sequenzen gemessene SNRs der rechten oberen Lunge von drei Probanden zusammengestellt. Die MT-STIR-HASTE-Sequenz liefert ein besseres SNR als die IR-HASTE- und MIR-HASTE-Sequenz, aber schlechteres als die HASTE-Sequenz. Zusammengefasst zeigt die MT-STIR-HASTE-Sequenz den optimalen Kompromiss zwischen Erhaltung von SNR und Unterdrückung von störenden Signalen des Muskel- und Fettgewebes.

Proband	Alter / Geschlecht	SNR			
		MT-STIR-HASTE	IR-HASTE	MIR-HASTE	HASTE
1	24 / F	41	27	19	96
2	27 / M	22	15	10	62
3	24 / M	29	20	15	64

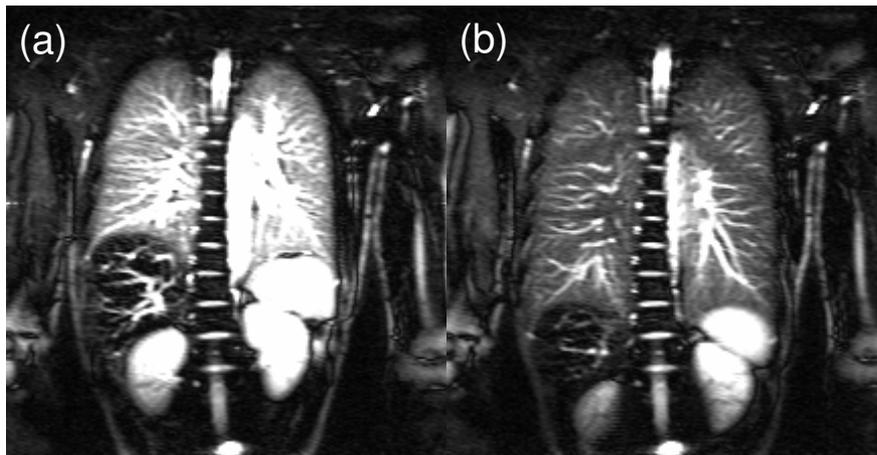
**Tabelle 2.2.** Mit MT-STIR-HASTE- (50 MT-Pulse und  $TI = 300$  ms), IR-HASTE- ( $TI = 600$  ms), MIR-HASTE- ( $TI_1 = 800$  ms und  $TI_2 = 150$  ms) und HASTE-Sequenz gemessene SNRs der rechten oberen Lunge von drei Probanden.

Als typisches Ergebnis des MT-STIR-Verfahrens zeigt Abbildung 2.10 vier benachbarte coronale Lungenschichten eines 22-jährigen männlichen Probanden. Diese MT-STIR-HASTE-Bilder zeichnen sich durch eine hohe Bildqualität aus und stellen eine optimale Visualisierung der Lunge dar.



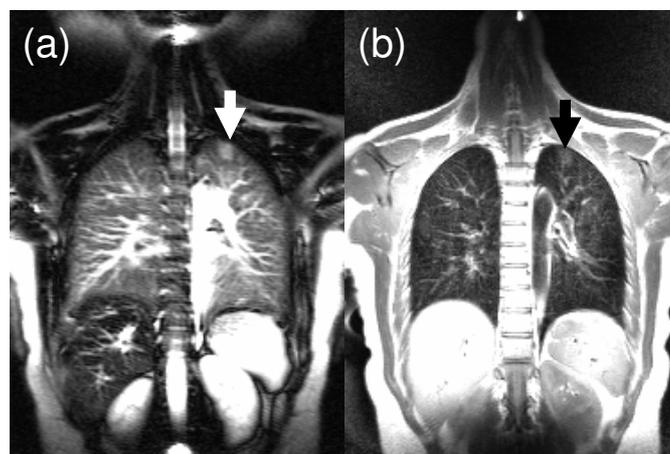
**Abbildung 2.10.** MT-STIR-HASTE-Bilder von vier benachbarten coronalen Lungenschichten eines 22-jährigen männlichen Probanden.

Um den Einfluss der Atemphase auf die Signalintensität der Lunge zu demonstrieren, zeigt Abbildung 2.11 zwei MT-STIR-HASTE-Bilder derselben Lungenschicht eines 32-jährigen männlichen Probanden, während die Luft am Ende (a) der Expiration und (b) der Inspiration angehalten wurde. Es ist deutlich zu sehen, dass mehr Lungensignal beim Atemanhalten am Ende der Expiration als am Ende der Inspiration detektiert wurde, da bei Expiration das Lungenvolumen kleiner und damit die Protonendichte der Lunge größer ist [Mai 00d], [Bankier 04].



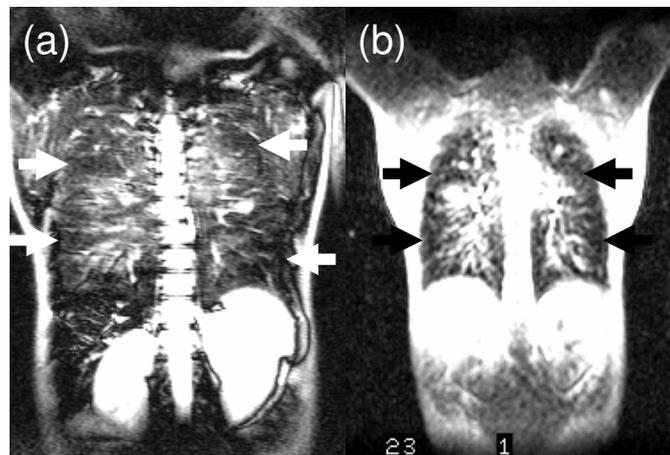
**Abbildung 2.11.** MT-STIR-HASTE-Bilder derselben Lungenschicht eines 32-jährigen männlichen Probanden beim Atemanhalten am Ende (a) der Expiration und (b) der Inspiration.

Abbildung 2.12 zeigt (a) ein MT-STIR-HASTE-Bild und (b) eine black-blood-Darstellung derselben Lungenschicht eines 30-jährigen weiblichen Patienten mit einem pneumonischen Infiltrat. Das pneumonische Infiltrat ist als ein kleiner kreisförmiger Defekt in der linken oberen Lunge (Pfeile) viel deutlicher dargestellt mittels der MT-STIR-HASTE-Sequenz als mittels einer standardmäßigen black-blood-Turbo-Spinecho-Sequenz.



**Abbildung 2.12.** (a) MT-STIR-HASTE-Bild und (b) black-blood-Darstellung derselben Lungenschicht eines 30-jährigen weiblichen Patienten mit einem pneumonischen Infiltrat (Pfeile).

Abbildung 2.13 zeigt (a) ein anatomisches Bild mittels der MT-STIR-HASTE-Sequenz und (b) ein funktionelles dynamisches Gadolinium (Gd)-DTPA-gestütztes Perfusionsbild mittels einer T<sub>1</sub>-gewichteten saturation recovery-FLASH-Sequenz (siehe Kapitel 4.6) derselben Lungenschicht eines 14-jährigen weiblichen Patienten mit Mukoviszidose (CF). Die anatomischen Defekte, die weißen Pfeile in (a), korrelieren gut mit den funktionellen Perfusionsdefekten, den schwarzen Pfeilen in (b). Bei Patienten mit CF führen Perfusionsdefekte, also niedriger regionaler Lungenblutfluss, zu niedrigem regionalem Lungenblutvolumen, das sich in anatomischen MT-STIR-HASTE-Bildern indirekt widerspiegelt, da Protonen, die zum MR-Lungensignal beitragen, hauptsächlich aus dem Lungenblut stammen [Mai 99b]. Die vorgestellte anatomische <sup>1</sup>H-MRT an der Lunge mittels MT-STIR-Verfahren ermöglicht es, Lungenpathologien wie CF mit hohem Kontrast darzustellen, der aus dem Unterschied der Protonendichte zwischen normalem und abnormem Lungenparenchym resultiert.



**Abbildung 2.13.** (a) Anatomisches MT-STIR-HASTE-Bild und (b) funktionelles dynamisches Gd-DTPA-gestütztes Perfusionsbild derselben Lungenschicht eines 14-jährigen weiblichen Patienten mit CF. Die weißen Pfeile in (a) stellen anatomische und die schwarzen Pfeile in (b) Perfusionsdefekte dar.

## 2.7 Diskussion

Zur Untersuchung der Lungenanatomie wurde in diesem Kapitel eine neue  $T_1$ -gewichtete MT-STIR-HASTE-Sequenz vorgeschlagen, wobei eine MT-STIR-Präparation für die  $T_1$ -Wichtung durchgeführt wird, um das störende Signal des Muskelgewebes zu unterdrücken. Die für den MT-Effekt eingesetzten MT-Parameter in Kapitel 2.5 wurden lediglich experimentell bestimmt. Im Allgemeinen bestehen mehrere technische Alternativen, um die off resonance-HF-Einstrahlung zu erzeugen und anzuwenden. Darüber hinaus sind die Mechanismen und Chemie des MT-Effekts in der Lunge relativ kompliziert und unbekannt. Deshalb ist eine Weiterentwicklung des Verfahrens notwendig, um die MT-Parameter bzw. den MT-Effekt für die anatomische  $^1\text{H}$ -MRT an der Lunge zu optimieren.

Wie in Abbildung 2.3 dargestellt, unterdrückt zum einen die MT-STIR-Präparation das kostbare Lungensignal viel schwächer als die IR- und MIR-Präparationen bei normalen Lungen- $T_1$ -Werten zwischen 1100 und 1400 ms, zum anderen vermeidet die MT-STIR-Präparation den Nulldurchgang des Lungensignals im Gegensatz zu IR- und MIR-Präparationen bei verkürzten Lungen- $T_1$ -Werten zwischen 800 und 1000 ms, die beispielsweise in Patienten mit CF vorkommen. Jedoch verschwindet das Lungensignal durch die MT-STIR-Präparation trotzdem, wenn Lungen- $T_1$ -Werte insbesondere unter pathologischen Bedingungen weiter auf ca. 450 ms verkürzt sein sollten (siehe Abbildung 2.3). Das bedeutet, dass die  $T_1$ -Wichtung in irgendeiner Form für die anatomische  $^1\text{H}$ -MRT an der Lunge immer mit dem Risiko des Auslöschens des Lungensignals verbunden ist. In Kapitel 3 wird eine schnelle quantitative Lungen- $T_1$ -Mapping-Technik vorgestellt, die statt der  $T_1$ -Wichtung Lungen- $T_1$ -Werte direkt misst und dadurch den oben genannten Nachteil der  $T_1$ -Wichtung umgehen kann.



## 3

# Schnelle Quantitative $^1\text{H}$ -MR- $T_1$ -Mapping-Technik an der menschlichen Lunge

## 3.1 Einführung

Die Spin-Gitter-Relaxationszeit, auch die longitudinale Relaxationszeit  $T_1$  oder  $T_1$ -Relaxationszeit genannt, der Protonen eines Gewebes ist ein Magnetresonanz (MR)-Parameter. Viele in vitro- und in vivo-Studien an der menschlichen Lunge bewiesen experimentell, dass die  $T_1$ -Relaxationszeit der Lunge sich im pathologischen Gewebe signifikant ändert [Shioya 96]. Beispielsweise wurde gezeigt, dass in Patienten mit Mukoviszidose (CF)  $T_1$ -Werte zwischen 800 und 1000 ms des pathologischen Lungenparenchyms eindeutig kürzer sind als  $T_1$ -Werte zwischen 1100 und 1400 ms des gesunden Lungenparenchyms innerhalb einer coronalen Lungenschicht [Jakob 01a], [Jakob 01b]. Die Lungen- $T_1$ -Werte sind zwar innerhalb einer coronalen Lungenschicht der Probanden relativ homogen, aber von Schicht zu Schicht unterschiedlich. Es liegt deshalb nahe, das Lungenparenchym durch seinen  $T_1$ -Wert zu charakterisieren.

Ein schnelles und robustes Verfahren zur Lungen- $T_1$ -Bestimmung ist daher für die klinische Anwendung der Protonen-Magnetresonanztomographie ( $^1\text{H}$ -MRT) erwünscht, um Lungenerkrankungen mit Hilfe dieser diagnostischen Größe zu erkennen. Anfang der 90er Jahre haben R. Deichmann und A. Haase eine schnelle und quantitative  $^1\text{H}$ -MR- $T_1$ -Mapping-Technik mittels einer inversion recovery (IR)-Snapshot-fast low angle shot (FLASH)-Sequenz vorgestellt [Haase 90], [Deichmann 92]. Dabei werden eine  $T_1$ - und, als Nebenprodukt, die entsprechende  $M_0$ -Map ( $M_0$  ist der Gleichgewichtswert der longitudinalen Magnetisierung  $M_z$  und proportional zur Protonen- oder Spindichte.) derselben Schicht eines Gewebes innerhalb weniger Sekunden akquiriert, wobei jedes Pixel in den Maps einem  $T_1$ - bzw.  $M_0$ -Wert entspricht. In diesem Kapitel wird diese Technik zum ersten Mal auf die menschliche Lunge angewandt. Des Weiteren werden einige klinische Anwendungsmöglichkeiten vorgestellt [Jakob 01a].

## 3.2 Zwei-Kompartimente-Schnellaustausch-Modell der Lungen-T<sub>1</sub>-Relaxationszeit

Näherungsweise ist die T<sub>1</sub>-Relaxation der Protonen des Lungenparenchyms mono-exponentiell und von dem Außenmagnetfeld B<sub>0</sub> bzw. der Larmorfrequenz ω<sub>0</sub> und dem Protonen- bzw. Wassergehalt abhängig. Um die Abhängigkeit der Lungen-T<sub>1</sub>-Relaxation vom Wassergehalt bei konstantem Außenmagnetfeld B<sub>0</sub> beschreiben zu können, wurde ein vereinfachtes theoretisches Zwei-Kompartimente-Schnellaustausch-Modell verwendet [Ailion 96], [Ganesan 96].

Nach diesem Lungen-T<sub>1</sub>-Modell setzt sich das Lungenparenchym aus zwei Kompartimenten, dem freien Wasser und dem an Makromoleküle gebundenen Wasser, zusammen, wobei der Protonenaustausch zwischen den beiden Kompartimenten viel schneller als die T<sub>1</sub>-Relaxation der beiden Kompartimente ist. Damit kann die Lungen-T<sub>1</sub>-Relaxationszeit dargestellt werden durch:

$$\frac{1}{T_1} = \frac{P_f}{T_{1f}} + \frac{P_b}{T_{1b}} \quad (3.1)$$

wobei P<sub>f</sub> der Anteil des freien Wassers im Lungenparenchym mit der longitudinalen Relaxationszeit T<sub>1f</sub> und P<sub>b</sub> der Anteil des an Makromoleküle gebundenen Wassers im Lungenparenchym mit der longitudinalen Relaxationszeit T<sub>1b</sub> ist. P<sub>f</sub> und T<sub>1f</sub> sind vom regionalen Lungenblutvolumen abhängig, da das Blut die Hauptquelle des freien Wassers in der Lunge ist [Mai 99b]. P<sub>b</sub> und T<sub>1b</sub> sind vom Volumen der Lungenmatrix abhängig, in der das Wasser im gebundenen Zustand vorliegt.

## 3.3 Material und Methoden

Die schnelle quantitative <sup>1</sup>H-MR-T<sub>1</sub>-Mapping-Technik an der menschlichen Lunge baut auf einer IR-SnapshotFLASH-Sequenz auf und besteht aus zwei Schritten [Look 70], [Graumann 86], [Haase 90], [Deichmann 92]. Zunächst wird die longitudinale Magnetisierung M<sub>z</sub> einer zu messenden Lungenschicht durch einen nicht-schichtselektiven (globalen) 180°-Inversionspuls invertiert. Dann wird die T<sub>1</sub>-Relaxation der invertierten longitudinalen Magnetisierung M<sub>z</sub> mittels mehrerer SnapshotFLASH-Sequenzen unmittelbar nacheinander abgetastet. Aus den SnapshotFLASH-Bildern werden die T<sub>1</sub>- und M<sub>0</sub>-Maps der Lungenschicht Pixel für Pixel berechnet [Nekolla 92]. In dieser Arbeit wurden immer 16 SnapshotFLASH-Bilder zur Abtastung der T<sub>1</sub>-Relaxation aufgenommen.

Während der  $T_1$ -Relaxation kann die longitudinale Magnetisierung  $M_z$  in Abhängigkeit von der Inversionszeit TI dargestellt werden durch

$$M_z(TI) = A - B \cdot e^{-\frac{TI}{C}} \quad (3.2)$$

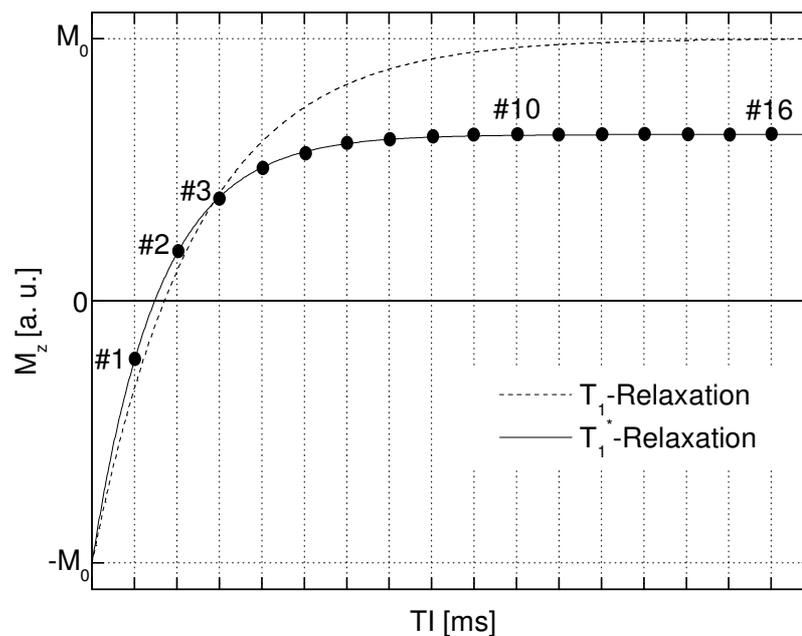
mit

$$A = M_0 \cdot \left( \frac{T_1^*}{T_1} \right) \quad (3.3)$$

$$B = M_0 \cdot \left( 1 + \frac{T_1^*}{T_1} \right) \quad (3.4)$$

$$C = T_1^* \quad (3.5)$$

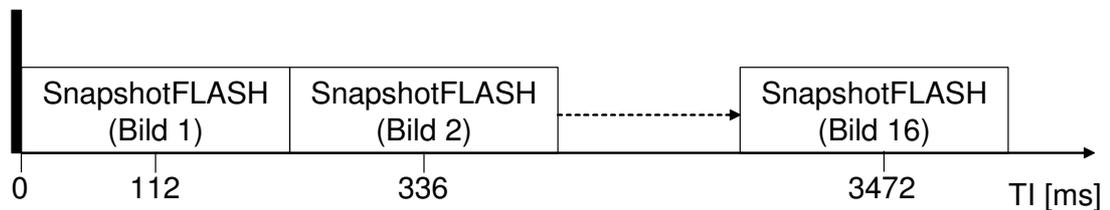
wobei  $M_0$  der Gleichgewichtswert der longitudinalen Magnetisierung  $M_z$  der Lunge ist.  $T_1$  ist die longitudinale Relaxationszeit der Lunge, während  $T_1^*$  für den effektiven Wert steht, da die periodischen  $\alpha$ -Pulse in den SnapshotFLASH-Sequenzen den normalen zeitlichen Verlauf der  $T_1$ -Relaxation stören. Abbildung 3.1 zeigt die normale  $T_1$ -Relaxation und die durch 16 SnapshotFLASH-Sequenzen zur Abtastung der normalen  $T_1$ -Relaxation verursachte effektive  $T_1^*$ -Relaxation der Lunge, wobei  $T_1 > T_1^*$  ist. Durch Anpassung der Parameter in Gleichung 3.2 an die 16 SnapshotFLASH-Bilder für jedes Pixel können A, B und C bestimmt werden. Schließlich werden  $M_0$ -,  $T_1$ -, und  $T_1^*$ -Werte aus den Gleichungen 3.3 – 3.5 berechnet.



**Abbildung 3.1.** Normale  $T_1$ -Relaxation (gestrichelte Kurve) und durch 16 SnapshotFLASH-Sequenzen (schwarze Punkte) zur Abtastung der normalen  $T_1$ -Relaxation verursachte effektive  $T_1^*$ -Relaxation (durchgezogene Kurve) der Lunge.

In Abbildung 3.2 ist die IR-SnapshotFLASH-Sequenz für die schnelle quantitative  $T_1$ -Mapping-Technik schematisch dargestellt. Auf einen globalen  $180^\circ$ -Inversionspuls folgen 16 SnapshotFLASH-Sequenzen, um die  $T_1$ -Relaxation abzutasten. Die Parameter der IR-SnapshotFLASH-Sequenz sind Echozeit (TE) von 1,4 ms, Repetitionszeit (TR) von 3,5 ms, Flipwinkel (FA) von  $7^\circ$ , Matrix von  $64 \times 128$ , Bildfeld (FOV) von  $(350 - 500) \times (350 - 500) \text{ mm}^2$ , Schichtdicke von 15 mm, Gauss-Puls mit Pulslänge von 0,384 ms für die Anregung und globaler hyperbolischer Sekant-Puls mit Pulslänge von 10,24 ms für die  $180^\circ$ -Inversion der longitudinalen Magnetisierung. Das erste SnapshotFLASH-Bild wird bei TI von 112 ms aufgenommen und der zeitliche Abstand zwischen zwei benachbarten SnapshotFLASH-Bildern ist 224 ms, da die Akquisitionszeit (TA) für ein SnapshotFLASH-Bild  $3,5 \text{ ms} \times 64 = 224 \text{ ms}$  beträgt. Damit dauert ein  $T_1$ -Mapping-Experiment insgesamt  $224 \text{ ms} \times 16 = 3,6 \text{ s}$ .

globaler  $180^\circ$ -  
Inversionspuls

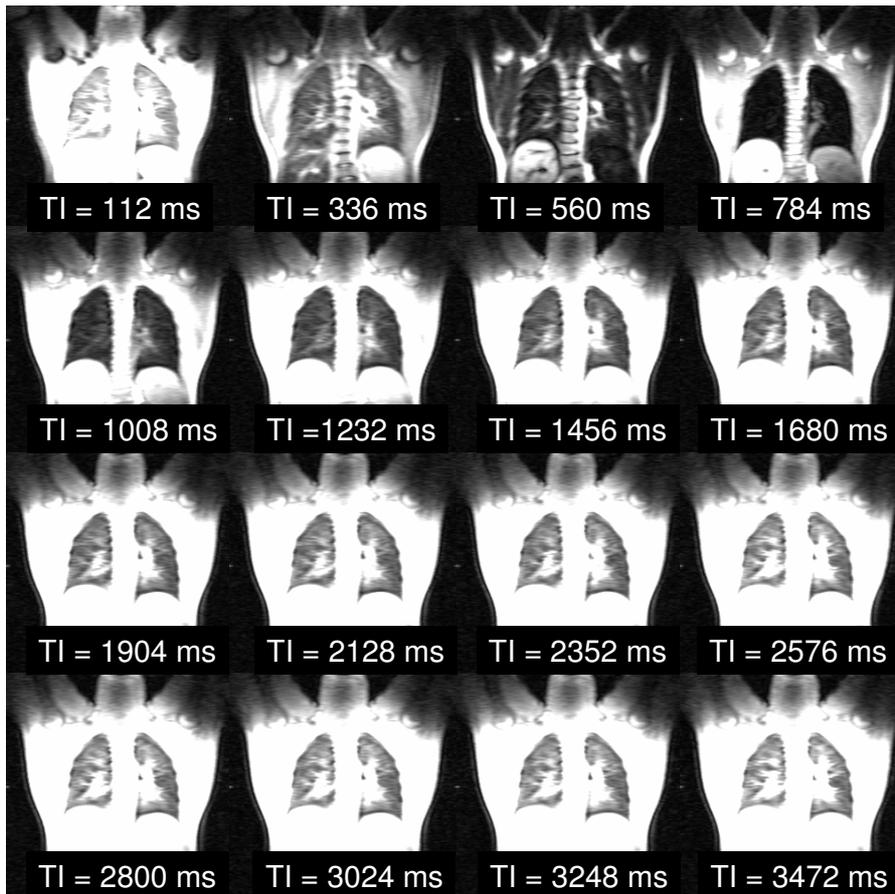


**Abbildung 3.2.** Schematische Darstellung der IR SnapshotFLASH-Sequenz.

Alle  $^1\text{H}$ -MR- $T_1$ -Mapping-Experimente wurden ohne EKG-Triggerung und mit der Atemanhaltetechnik am Ende der Expiration durchgeführt.

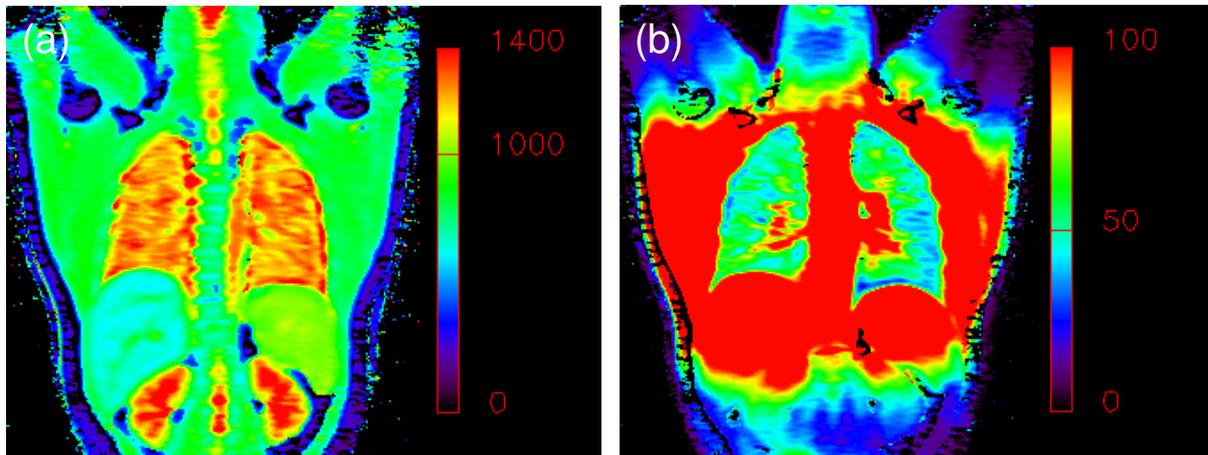
### 3.4 Ergebnisse

Als typisches Ergebnis der vorgestellten schnellen quantitativen Lungen-T<sub>1</sub>-Mapping-Technik zeigt Abbildung 3.3 einen Datensatz von 16 SnapshotFLASH-Bildern, die nach Abbildung 3.2 bei verschiedenen Inversionszeiten TI aufgenommen wurden, der Lunge eines 22-jährigen männlichen Probanden. Die Bilder sind so skaliert, dass die T<sub>1</sub>-Relaxation des Lungenparenchyms deutlich zu erkennen ist.



**Abbildung 3.3.** 16 SnapshotFLASH-Bilder, die nach Abbildung 3.2 bei verschiedenen Inversionszeiten TI aufgenommen wurden, derselben Lungenschicht eines 22-jährigen männlichen Probanden.

Die aus Abbildung 3.3 berechnete Lungen- $T_1$ -Map, die von 0 bis 1400 ms farbig skaliert ist, und die entsprechende  $M_0$ -Map, die von 0 bis 100 farbig in beliebigen Einheiten (a. u.) skaliert ist, sind in Abbildung 3.4 gezeigt. In beiden Maps erscheinen die Lungen, bis auf die Aorta in der linken Lunge, sehr homogen und der über die rechte ganze Lunge von ca. 2500 Pixeln gemittelte  $T_1$ -Wert liegt bei  $1233 \pm 82$  ms (Mittel  $\pm$  Standardabweichung).



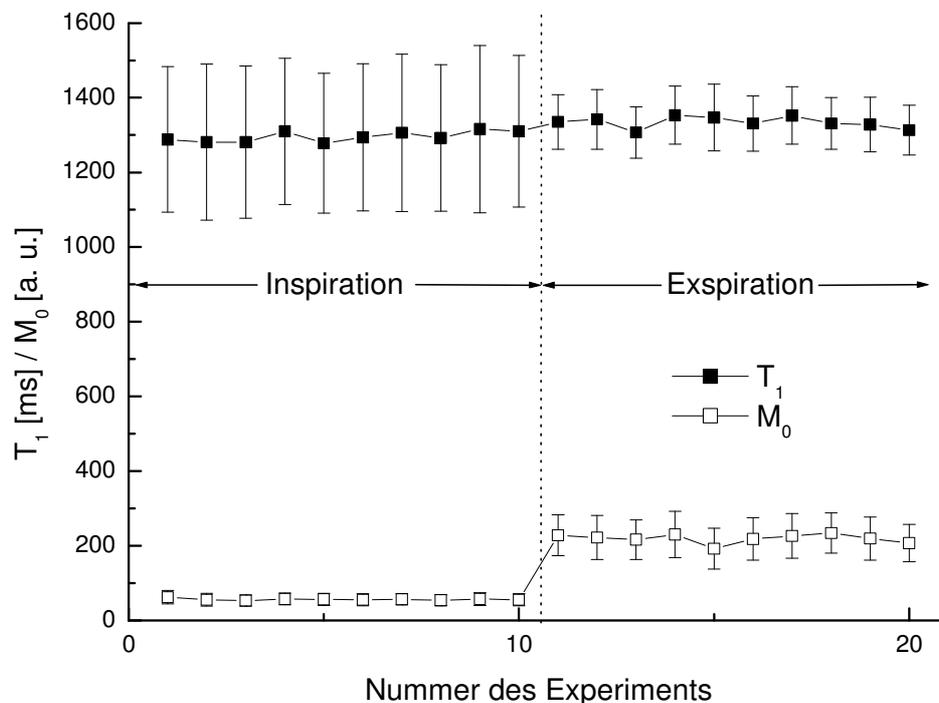
**Abbildung 3.4.** Aus den 16 SnapshotFLASH-Bildern in Abbildung 3.3 berechnete (a)  $T_1$ -Map, die von 0 bis 1400 ms farbig skaliert ist, und (b)  $M_0$ -Map, die von 0 bis 100 in beliebigen Einheiten (a. u.) farbig skaliert ist.

In Tabelle 3.1 sind  $T_1$ -Werte der rechten und der linken ganzen Lunge von sechs Probanden zusammengestellt. Es wurde gezeigt, dass gesunde Lungen- $T_1$ -Werte zwischen 1100 und 1400 ms liegen, die mit dem theoretischen Modell (Lungen- $T_1$ -Wert  $\approx 1389$  ms bei 21%  $O_2$ ) in Kapitel 4.5 und anderen Untersuchungen übereinstimmen [Chen 98], [Löffler 00], [Mai 00b].

Proband	Alter / Geschlecht	$T_1$ [ms]	
		Rechte ganze Lunge	Linke ganze Lunge
1	31 / F	$1309 \pm 31$	$1336 \pm 27$
2	22 / M	$1232 \pm 24$	$1231 \pm 24$
3	32 / M	$1240 \pm 66$	$1281 \pm 54$
4	29 / M	$1306 \pm 45$	$1384 \pm 30$
5	19 / F	$1168 \pm 41$	$1181 \pm 45$
6	38 / M	$1167 \pm 41$	$1156 \pm 48$

**Tabelle 3.1.** Gemessene  $T_1$ -Werte (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) der rechten und der linken ganzen Lunge von sechs Probanden. Jeder  $T_1$ -Wert ist der Mittelwert von 10 unabhängigen wiederholten  $T_1$ -Mapping-Experimenten.

Abbildung 3.5 zeigt Ergebnisse von 20 unabhängigen Lungen- $T_1$ -Mapping-Experimenten, wobei 10  $T_1$ -Maps mit Atemanhaltetechnik am Ende der Inspiration und 10  $T_1$ -Maps am Ende der Expiration derselben coronalen Lungenschicht eines 21-jährigen männlichen Probanden nacheinander aufgenommen und gemessene  $T_1$ - und  $M_0$ -Werte (Mittel  $\pm$  Standardabweichung) der rechten ganzen Lunge aufgetragen wurden. Die 10 relativ konstanten  $T_1$ - und  $M_0$ -Werte sowohl bei Inspiration als auch bei Expiration spiegeln die hohe Reproduzierbarkeit der vorgestellten Lungen- $T_1$ -Mapping-Technik wider. Der Mittelwert von den 10  $T_1$ -Werten beträgt  $1295 \pm 64$  ms bei Inspiration und  $1332 \pm 23$  ms bei Expiration. Die leichte Lungen- $T_1$ -Zunahme um ca. 30 ms von Inspiration zu Expiration ist statistisch nicht signifikant mit  $P > 0,0001$ , was bedeutet, dass die Lungen- $T_1$ -Werte relativ unabhängig von der Atemphase sind. Darüber hinaus zeigen die Lungen- $T_1$ -Werte bei Expiration eindeutig viel kleinere Standardabweichungen als bei Inspiration. Deshalb wurde vorgeschlagen, dass die  $^1\text{H}$ -MRT an der Lunge mit Atemanhaltetechnik am Ende der Expiration durchgeführt werden soll, um die Bildqualität zu optimieren [Mai 00d].

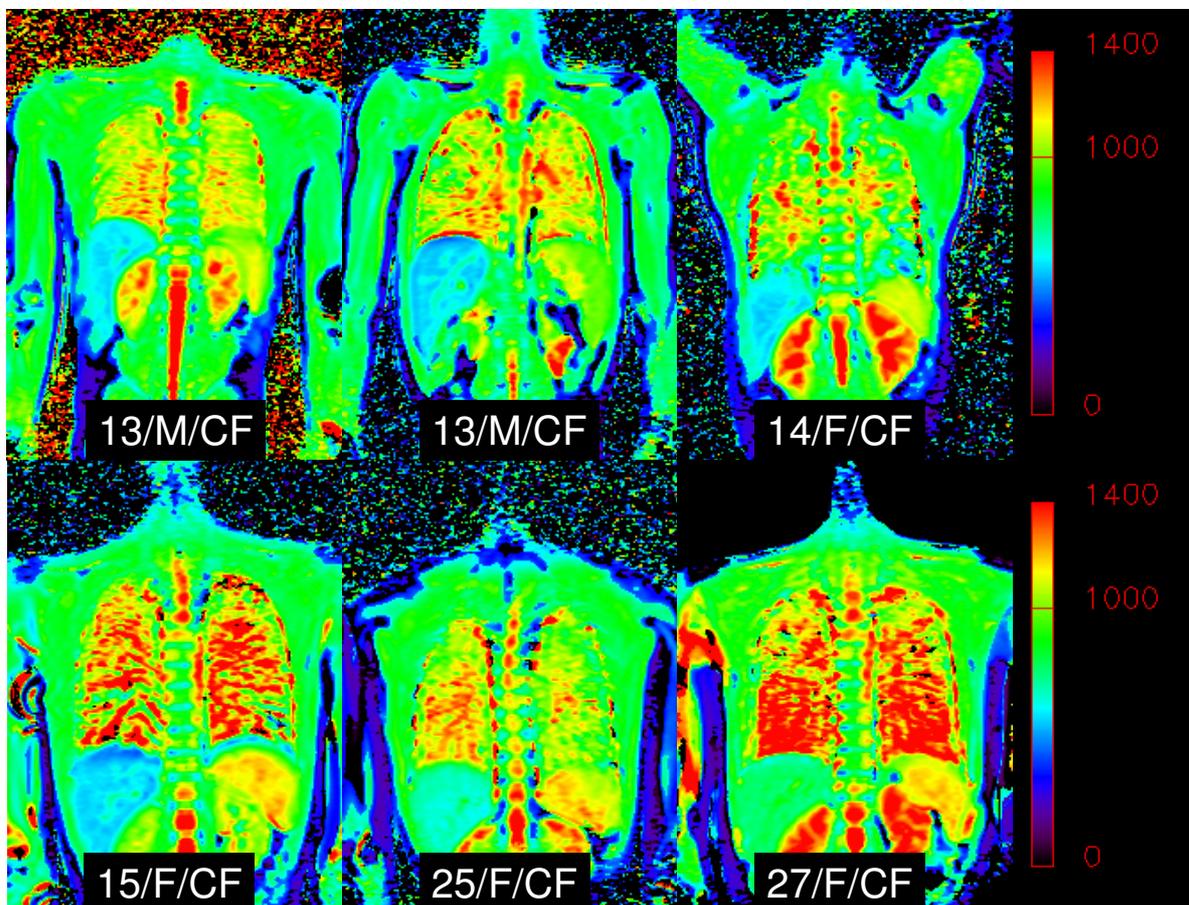


**Abbildung 3.5.** 10 gemessene  $T_1$ - und  $M_0$ -Werte (Mittel  $\pm$  Standardabweichung) der rechten ganzen Lunge derselben coronalen Lungenschicht eines 21-jährigen männlichen Probanden jeweils beim Atemanhalten am Ende der Inspiration und der Expiration.

Weitergehend beträgt der Mittelwert von den 10  $M_0$ -Werten  $56 \pm 5$  a. u. bei Inspiration und  $219 \pm 18$  a. u. bei Expiration. Die große Lungen- $M_0$ -Zunahme um ca. einen Faktor 4, der auch an einem anderen Probanden gemessen wurde, von Inspiration zu Expiration ist statistisch signifikant mit  $P \ll 0,0001$ . Dies bedeutet, dass die Lungen- $M_0$ -Werte, die proportional zur Protonendichte sind, stark von der Atemphase bzw. dem Lungenvolumen abhängig sind. Es wurde auch gezeigt, dass eine Änderung des Lungenvolumens eine

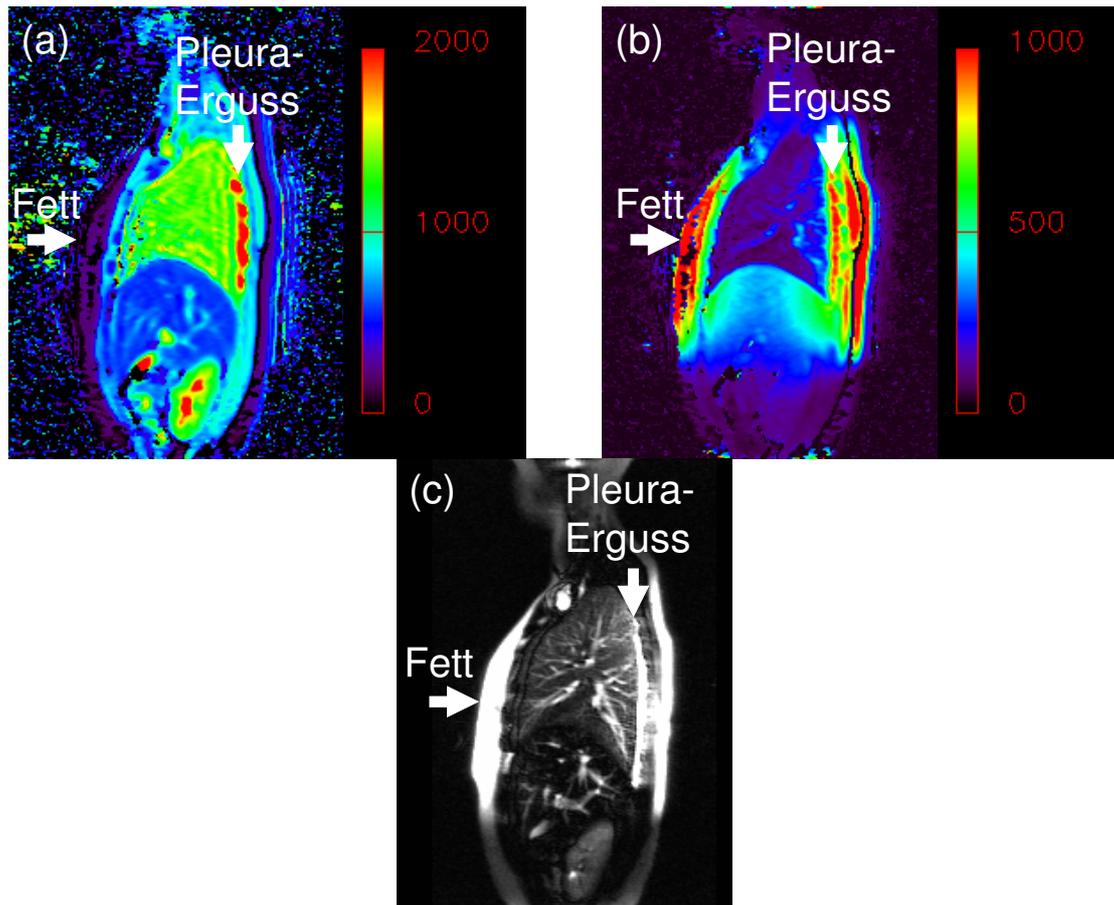
entsprechend entgegengesetzt proportionale Änderung der Protonendichte zur Folge hat [Mai 00d], [Bankier 04]. Das Lungenvolumen, das nach maximaler Inspiration in der Lunge enthalten ist und nach maximaler Expiration in der Lunge zurückbleibt, beträgt ca. 6,7 ℓ bzw. 1,6 ℓ [Thews 00a], was einen Faktor  $6,7/1,6 = 4,2$  ergibt, der mit dem gemessenen Faktor 4 übereinstimmt.

In Abbildung 3.6 sind sechs  $T_1$ -Maps, die von 0 bis 1400 ms farbig skaliert sind, einer repräsentativen coronalen Lungenschicht von sechs Patienten mit Mukoviszidose (CF) zusammengestellt. Im Gegensatz zur Lunge des Probanden in Abbildung 3.4a erscheinen die Lungen in den  $T_1$ -Maps der Patienten mit CF sehr inhomogen und zeigen stellenweise sehr stark verkürzte  $T_1$ -Werte zwischen 800 und 1000 ms, welche in der Nähe des  $T_1$ -Wertes des Muskelgewebes von 870 ms (grüne Farbe) liegen.



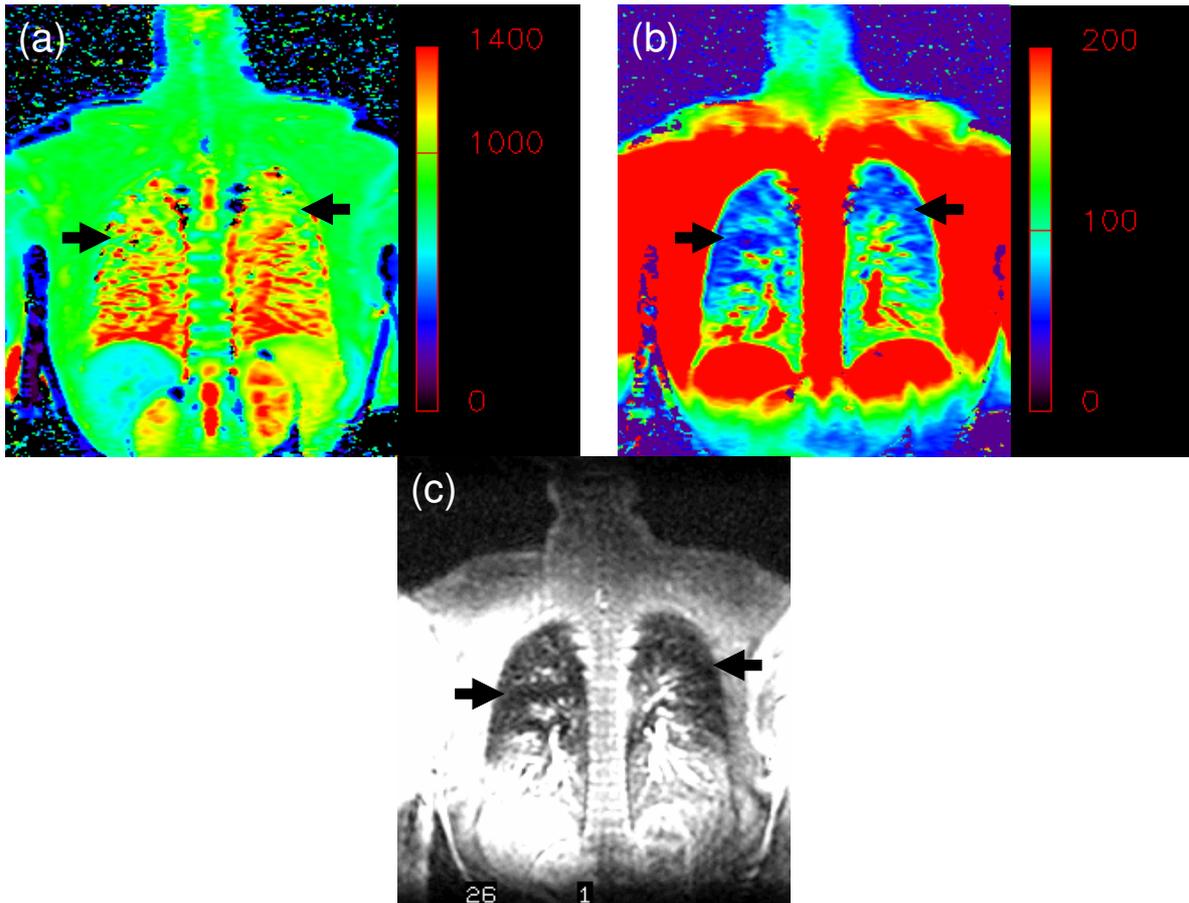
**Abbildung 3.6.**  $T_1$ -Maps, die von 0 bis 1400 ms farbig skaliert sind, einer repräsentativen coronalen Lungenschicht von sechs männlichen (M) und weiblichen (F) Patienten mit Mukoviszidose (CF). Es ist zu betonen, dass die grüne Farbe den  $T_1$ -Werten zwischen 800 und 1000 ms entspricht. Beispielsweise hat das Muskelgewebe den  $T_1$ -Wert von 870 ms.

In manchen Fällen liefern  $T_1$ -Maps alleine genügend oder sogar mehr Informationen über die Lungenanatomie als anatomische Bilder. Am Beispiel eines 30-jährigen weiblichen Patienten mit einem Pleuraerguss, der hauptsächlich aus Wasser besteht, sind (a) eine  $T_1$ -Map, (b) die entsprechende  $M_0$ -Map und (c) ein anatomisches MT-STIR-HASTE-Bild derselben sagittalen Lungenschicht in Abbildung 3.7 gezeigt. Der im MT-STIR-HASTE-Bild und in der  $M_0$ -Map erkannte Pleuraerguss ist auch in der  $T_1$ -Map eindeutig zu erkennen. Jedoch kann die  $T_1$ -Map den Pleuraerguss mit  $T_1 \approx 2500$  ms vom Fett-Gewebe mit  $T_1 = 270$  ms noch besser als das MT-STIR-HASTE-Bild und die  $M_0$ -Map unterscheiden.



**Abbildung 3.7.** (a)  $T_1$ -Map, die von 0 bis 2000 ms skaliert ist, (b)  $M_0$ -Map, die von 0 bis 1000 a. u. skaliert ist, und (c) anatomisches MT-STIR-HASTE-Bild derselben sagittalen Lungenschicht eines 30-jährigen weiblichen Patienten mit einem Pleuraerguss.

Abbildung 3.8 zeigt (a) eine  $T_1$ -Map, (b) die entsprechende  $M_0$ -Map und (c) ein funktionelles dynamisches Gadolinium (Gd)-DTPA-gestütztes Perfusionsbild derselben coronalen Lungenschicht eines 28-jährigen männlichen Patienten mit Mukoviszidose (CF). Die Lunge in der  $T_1$ -Map erscheint sehr inhomogen und zeigt stellenweise verkürzte  $T_1$ -Werte zwischen 800 und 1000 ms (Pfeile). Diese Stellen korrelieren gut mit den Stellen von niedrigeren  $M_0$ -Werten (niedrigere Protonendichte und damit niedrigeres regionales Lungenblutvolumen) in der  $M_0$ -Map und mit den Stellen von funktionellen Perfusionsdefekten (reduzierter regionaler Lungenblutfluss) im Gd-DTPA-gestützten Perfusionsbild.



**Abbildung 3.8.** (a)  $T_1$ -Map, die von 0 bis 1400 ms skaliert ist, (b)  $M_0$ -Map, die von 0 bis 200 a. u. skaliert ist und (c) funktionelles dynamisches Gd-DTPA-gestütztes Perfusionsbild derselben coronalen Lungenschicht eines 28-jährigen männlichen Patienten mit CF. Die Pfeile in allen Bildern stellen die Lungenpathologie dar.

Gleichung 3.1 zeigt, dass eine Änderung des Verhältnisses des Anteils des freien Wassers zum Anteil des gebundenen Wassers zu einer Änderung des beobachteten Lungen- $T_1$ -Wertes führt. Bei Patienten mit CF können zum einen die vermehrte Bildung von Bindegewebe und sackartigen Erweiterungen in der Lunge, die vermutlich den Anteil des gebundenen Wassers erhöht, und zum anderen reduziertes regionales Lungenblutvolumen und reduzierter regionaler Lungenblutfluss, die vermutlich den Anteil des freien Wassers erniedrigen, verkürzte Lungen- $T_1$ -Werte verursachen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei Patienten mit CF  $T_1$ -Maps alleine genügend Informationen sowohl über die Lungenanatomie als auch über die Lungenfunktion geben.

### 3.5 Diskussion

Die kurze Echozeit ( $TE = 1,4 \text{ ms}$ ) der vorgestellten Lungen- $T_1$ -Mapping-Technik ermöglicht es, genügend Lungensignal in jedem einzelnen SnapshotFLASH-Bild zu gewinnen, um eine vernünftige  $T_1$ -Map akquirieren zu können. Die kurze Repetitionszeit ( $TR = 3,5 \text{ ms}$ ) ermöglicht es, die vollständige Lungen- $T_1$ -Relaxation (Lungen- $T_1$ -Wert  $\approx 1400 \text{ ms}$ ) mit genügend Messpunkten abzutasten, um Messfehler bei der Anpassung der Parameter in Gleichung 3.2 an die Messwerte zu reduzieren. Obwohl der verwendete kleine Flipwinkel ( $FA = 7^\circ$ ) das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) in jedem einzelnen SnapshotFLASH-Bild im Vergleich zu Bildern, die mit Turbo-Spinecho-Sequenzen aufgenommen sind, verschlechtert, wird dies zum Teil durch die kurze Echozeit, die kurze Repetitionszeit und die größere Schichtdicke ( $= 15 \text{ mm}$ ) ausgeglichen. Eine Lungen- $T_1$ -Map mit hoher Qualität kann deshalb an einem Standard-Tomographen innerhalb von 4 Sekunden erhalten werden, wobei ein Patient die Luft nur 4 Sekunden am Ende der Expiration anhalten muss, was eine zumutbare Belastung für den Patienten darstellt und deshalb für klinische Anwendungen in Frage kommt.

Eine mögliche Fehlerquelle der gemessenen Lungen- $T_1$ -Werte wäre die Lungenperfusion, da diese schnelle Lungen- $T_1$ -Mapping-Technik ohne EKG-Triggerung durchgeführt wird. Die Lunge wird während eines Lungen- $T_1$ -Mapping-Experiments von 4 Sekunden durch das rechte Herz mehrfach mit neuem Blut versorgt. Dieses neue, unangeregte Blut vermischt sich mit dem alten, teilweise relaxierten Blut und dies beschleunigt die wirkliche Blut- und damit Lungen- $T_1$ -Relaxation, so dass die gemessenen Lungen- $T_1$ -Werte kleiner als die realen Lungen- $T_1$ -Werte sind [Bauer 96].

Eine Anwendungsmöglichkeit der vorliegenden Lungen- $T_1$ -Mapping-Technik, die bereits an dem einen Patienten mit einem Pleuraerguss in Abbildung 3.7 und an dem anderen Patienten mit Mukoviszidose (CF) in Abbildung 3.8 demonstriert wurde, ist die Beurteilung der Lungenanatomie durch die  $T_1$ -Unterschiede zwischen verschiedenen Geweben. Außerdem umgeht diese direkte Lungen- $T_1$ -Messung die Nachteile von IR-, MIR- und sogar MT-STIR-Verfahren durch die  $T_1$ -Wichtung, die das Lungensignal generell unterdrückt und im schlimmsten Fall zum Verschwinden des Lungensignals wegen der pathologischen Lungen- $T_1$ -Verkürzung führt. In Kapiteln 4 und 5 werden zwei weitere Anwendungen der Lungen- $T_1$ -Mapping-Technik, jeweils in Kombination mit Sauerstoff als Atemgas und Protonen-Spin-Labeling, auf die Beurteilung der Lungenfunktion (Lungenventilation und Lungenperfusion) vorgestellt werden.

## 4

# Beurteilung der Lungenventilation mittels O<sub>2</sub>-gestütztem <sup>1</sup>H-MR-T<sub>1</sub>-Mapping-Verfahren

## 4.1 Einführung

Der pulmonale Gasaustausch, O<sub>2</sub>-Aufnahme und CO<sub>2</sub>-Abgabe in der Lunge, wird durch drei dynamische Parameter bestimmt:

1. die alveoläre Ventilation in Einheiten von  $\ell/\text{min}$ , d. h. das Gasvolumen, das pro Zeiteinheit konvektiv vom Außenraum in den Alveolarraum hin- bzw. zurücktransportiert wird.
2. die Diffusion in Einheiten von  $\ell/\text{min}/\text{mm Hg}$ , d. h. das Gasvolumen, das pro Zeit- und Partialdruckeinheit zwischen dem alveolären Gasgemisch und dem Lungenkapillarblut ausgetauscht wird.
3. die Perfusion in Einheiten von  $\ell/\text{min}$ , d. h. das Blutvolumen, das pro Zeiteinheit das Lungenkapillarnetz durchströmt.

Deshalb wird die Lungenfunktion konventionell auf die oben genannten Parameter geprüft. Beispielsweise wird die Diffusion mittels Spirometrie, die Ventilation und die Perfusion mittels invasiver kombinierter Szintigraphie in der Nuklearmedizin standardmäßig gemessen.

Als nicht-invasive Alternative zur Untersuchung der Lungenventilation wurde von R. R. Edelman im Jahr 1996 ein indirektes und qualitatives Verfahren mittels Protonen-Magnetresonanztomographie (<sup>1</sup>H-MRT) in Kombination mit der Inhalation von reinem Sauerstoff (100% O<sub>2</sub>) als Magnetresonanz (MR)-Kontrastmittel (KM) vorgeschlagen [Edelman 96], [Chen 98], [Mai 00a], [Löffler 00]. Der im Blut physikalisch gelöste Sauerstoff ist leicht paramagnetisch und verkürzt damit den T<sub>1</sub>-Wert des Blutes [Muller 96], [Haacke 99]. Während der Inhalation von reinem Sauerstoff nimmt der O<sub>2</sub>-Partialdruck bzw. die Konzentration des im Lungenkapillarblut physikalisch gelösten Sauerstoffs ca. um den Faktor 3 bis 4 zu im Vergleich zur Inhalation von Luft (21% O<sub>2</sub>), was zu einer T<sub>1</sub>-Verkürzung des Lungenkapillarblutes und damit des Lungenparenchyms führt [Rostrup 95]. Nach Abbildung 2.3 führt die Lungen-T<sub>1</sub>-Verkürzung zu einer signifikanten, je nach der verwendeten Inversionszeit (TI), Erhöhung oder Erniedrigung des MR-Lungensignals, wenn eine mittels inversion recovery T<sub>1</sub>-gewichtete Sequenz zur Bildakquisition eingesetzt wird. Aus Subtraktion zwei T<sub>1</sub>-gewichteter <sup>1</sup>H-MR-Bilder, einmal bei 21% O<sub>2</sub> und einmal bei 100% O<sub>2</sub>, derselben Lungenschicht kann ein sogenanntes Lungenventilationsbild erstellt werden, aus

dem man den Rückschluss ziehen kann, inwiefern Sauerstoff an verschiedenen Stellen der Lunge aufgenommen wurde.

Die Vorteile des oben genannten Verfahrens liegen, im Vergleich zur  $^3\text{He}$ - oder  $^{129}\text{Xe}$ -MRT, in den relativ einfachen und billigen experimentellen Aufbauten, da nur Standard-Hardware für  $^1\text{H}$ -MRT, ein  $\text{O}_2$ -Beatmungsgerät und das überall in der Klinik erreichbare  $\text{O}_2$ -Gas verwendet werden. Weiterhin ist das Verfahren beliebig reproduzierbar. Die Nachteile dieses Verfahrens sind, dass die Ventilation, im Gegensatz zur  $^3\text{He}$ - oder  $^{129}\text{Xe}$ -MRT, nur indirekt gemessen werden kann, da die detektierten Signaländerungen des Subtraktionsbildes nicht direkt auf das  $\text{O}_2$ -Gas, sondern auf den paramagnetischen Effekt des physikalisch gelösten Sauerstoffs auf die Protonen-Spins des im Blut enthaltenen Wassers zurückzuführen sind. Des Weiteren ist eine quantitative Darstellung der Lungenventilation schwierig, da nur relative Signaländerungen bestimmt werden können. Darüber hinaus hat Abbildung 2.3 auch gezeigt, dass die diesem Verfahren zugrunde liegende  $T_1$ -Wichtung mittels einer festgesetzten Inversionszeit (TI) von z. B. 600 ms zur Missinterpretation des Subtraktionsbildes führen kann, wenn unter pathologischen Bedingungen bei 21%  $\text{O}_2$  bereits kürzere Lungen- $T_1$ -Werte von z. B. 1000 ms bei 100%  $\text{O}_2$  noch mehr verkürzt auf ca. 800 ms sind, wie bei Patienten mit Mukoviszidose (CF) [Jakob 01b].

Basierend auf dem paramagnetischen Effekt des physikalisch gelösten Sauerstoffs wird in diesem Kapitel ein weiterhin indirektes, aber mehr quantitatives  $\text{O}_2$ -gestütztes  $^1\text{H}$ -MR- $T_1$ -Mapping-Verfahren zur Beurteilung der Lungenventilation entwickelt [Jakob 04]. Statt das Lungensignal bei 21%  $\text{O}_2$  und 100%  $\text{O}_2$  mit einer  $T_1$ -gewichteten Sequenz zu erhalten, werden hier die Lungen- $T_1$ -Werte mit der bereits in Kapitel 3 vorgestellten schnellen quantitativen  $^1\text{H}$ -MR- $T_1$ -Mapping-Technik während der Inhalation eines Gasgemisches mit verschiedenen  $\text{O}_2$ -Konzentrationen von 21%, 40%, 60%, 80% und 100% direkt gemessen und quantitativ erfasst. Die gemessene longitudinale Relaxationsrate  $R_1 (= 1/T_1)$  der Lunge wird dann gegen die  $\text{O}_2$ -Konzentration aufgetragen und eine theoretisch hergeleitete, lineare Beziehung zwischen Lungen- $R_1$ -Wert und inhalierter  $\text{O}_2$ -Konzentration wird diesen Messpunkten angepasst [Wang 05]. Die resultierende Steigung, die als oxygen transfer function (OTF) definiert ist, und der  $R_1$ -Achsenabschnitt der Anpassungsgeraden werden als neue quantitative diagnostische Größen zur Beurteilung der Lungenventilation herangezogen und sowohl an Probanden als auch an Patienten gemessen. Schließlich werden die Ergebnisse dieser  $\text{O}_2$ -gestützten Ventilationsmessung mit den Ergebnissen der dynamischen Gadolinium (Gd)-DTPA-gestützten Perfusionsmessung verglichen.

## 4.2 Pulmonaler Gasaustausch

### 4.2.1 Ventilations-Perfusions-Verhältnis

Mit der Inspiration eines Gasgemisches gelangt Sauerstoff durch die Atemwege in die Alveolen. Unter normalen Bedingungen diffundiert dann der Sauerstoff aus den Alveolen in das Blut und wird dort zum überwiegenden Teil an das Hämoglobin (Hb) in den roten Blutzellen (Erythrozyten) chemisch gebunden. Lediglich ein geringer Teil des Sauerstoffs bleibt im Blutplasma sowie in den Erythrozyten physikalisch gelöst. Aus einer Bilanzbetrachtung ist die O<sub>2</sub>-Aufnahme  $\dot{V}_{O_2(\text{STPD})}$  des Blutes unter STPD-Bedingungen (Standard Temperature, Pressure, Dry) gleich der Differenz zwischen der den Alveolen inspiratorisch zugeführten O<sub>2</sub>-Menge und der von den Alveolen expiratorisch abgeführten O<sub>2</sub>-Menge [Thews 00a]:

$$\dot{V}_{O_2(\text{STPD})} = F_{IO_2} \cdot \dot{V}_{A(\text{STPD})} - F_{AO_2} \cdot \dot{V}_{A(\text{STPD})} \quad (4.1)$$

wobei  $F_{IO_2}$  und  $F_{AO_2}$  die O<sub>2</sub>-Fraktionen im inspiratorischen und alveolären Gasgemisch sind und  $\dot{V}_{A(\text{STPD})}$  die alveoläre Ventilation ist. Die STPD-Bedingungen sind die physikalischen Standardbedingungen, bei denen die Volumenangaben eines Gases auf die Temperatur von 273 K (0 °C), den Druck von 760 mm Hg und den Partialdruck des Wasserdampfes von 0 mm Hg bezogen werden. Nach Umformung von Gleichung 4.1 wird  $F_{AO_2}$  dargestellt als:

$$F_{AO_2} = F_{IO_2} - \frac{\dot{V}_{O_2(\text{STPD})}}{\dot{V}_{A(\text{STPD})}} \quad (4.2)$$

In der Lunge herrschen die BTPS-Bedingungen (Body Temperature, Pressure, Saturated), also die Temperatur von 310 K (37 °C), der aktuelle Druck  $P_B$  des Barometers in Einheiten von mm Hg und der Partialdruck  $P_{H_2O}$  des gesättigten Wasserdampfes von 47 mm Hg bei 37 °C. Für die Umrechnung eines Gasvolumens von den STPD-Bedingungen auf die BTPS-Bedingungen gilt nach dem idealen Gasgesetz  $P \cdot V = n \cdot R \cdot T$ , wobei  $P$  der Druck,  $V$  das Volumen,  $n$  die Stoffmenge,  $R$  die ideale Gaskonstante und  $T$  die Temperatur ist, die Beziehung:

$$\frac{V_{(\text{STPD})}}{V_{(\text{BTPS})}} = \frac{T_{(\text{STPD})}}{T_{(\text{BTPS})}} \cdot \frac{P_{(\text{BTPS})}}{P_{(\text{STPD})}} = \frac{273}{310} \cdot \frac{P_B - P_{H_2O}}{760} = \frac{P_B - 47}{863} \quad (4.3)$$

Wird Gleichung 4.3 in Gleichung 4.2 eingesetzt, erhält man:

$$F_{AO_2} = F_{IO_2} - \frac{\dot{V}_{O_2(STPD)}}{\dot{V}_{A(BTPS)}} \cdot \frac{863}{P_B - 47} \quad (4.4)$$

Nach dem Daltonschen Gesetz der Partialdrücke ergibt sich der O<sub>2</sub>-Partialdruck P<sub>AO<sub>2</sub></sub> im alveolären Gasgemisch aus seinem Stoffmengenanteil, der seiner Fraktion F<sub>AO<sub>2</sub></sub> entspricht:

$$P_{AO_2} = (P_B - 47) \cdot F_{AO_2} \quad (4.5)$$

Dabei wurde der Partialdruck P<sub>H<sub>2</sub>O</sub> des gesättigten Wasserdampfes von 47 mm Hg bei 37 °C von dem Barometerdruck P<sub>B</sub> abgezogen, da es sich bei der Formulierung des Daltonschen Gesetzes der Partialdrücke um das „trockene“ Gasgemisch handelt. Setzt man Gleichung 4.4 in Gleichung 4.5 ein, so ergibt sich die Beziehung:

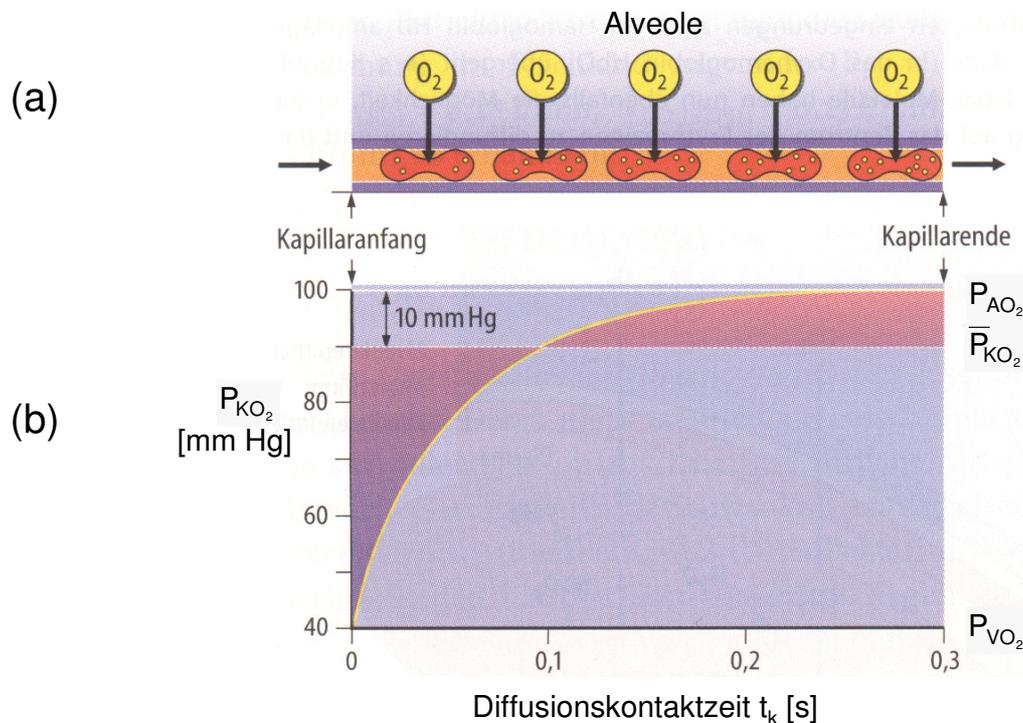
$$P_{AO_2} = (P_B - 47) \cdot F_{IO_2} - \frac{\dot{V}_{O_2(STPD)}}{\dot{V}_{A(BTPS)}} \cdot 863 \quad (4.6)$$

Diese sogenannte „Alveolarformel“ erlaubt die Berechnung des alveolären O<sub>2</sub>-Partialdrucks P<sub>AO<sub>2</sub></sub> aus der inspiratorischen O<sub>2</sub>-Fraktion F<sub>IO<sub>2</sub></sub>. Für den gesunden Erwachsenen bei Ruheatmung im Flachland beträgt P<sub>B</sub> = 760 mm Hg,  $\dot{V}_{O_2(STPD)} = 0,28 \text{ l/min}$  und  $\dot{V}_{A(BTPS)} = 5 \text{ l/min}$  [Thews 00a], so erhält man den alveolären O<sub>2</sub>-Partialdruck P<sub>AO<sub>2</sub></sub> von 100 auf 665 mm Hg, wenn die inspiratorische O<sub>2</sub>-Fraktion F<sub>IO<sub>2</sub></sub> von 21% auf 100% steigt. Die im Alveolarraum ausgetauschten Atemgase müssen mit dem Blutstrom an- bzw. abtransportiert werden. Aus diesem Grunde ist die O<sub>2</sub>-Aufnahme  $\dot{V}_{O_2(STPD)}$  mit der Lungenperfusion  $\dot{Q}$  gekoppelt. Nach dem Fickschen Gesetz besteht eine direkte Proportionalität zwischen der Lungenperfusion  $\dot{Q}$  und der O<sub>2</sub>-Aufnahme  $\dot{V}_{O_2(STPD)}$ . Daher lässt sich Gleichung 4.6 auch so interpretieren, dass der alveoläre O<sub>2</sub>-Partialdruck P<sub>AO<sub>2</sub></sub> vom Verhältnis der alveolären Ventilation  $\dot{V}_{A(BTPS)}$  zur Lungenperfusion  $\dot{Q}$  abhängig ist. Für den Lungengesunden in körperlicher Ruhe hat dieses Verhältnis  $\dot{V}_{O_2(STPD)} / \dot{Q}$  einen Wert von 0,8 bis 1,0 [West 77], [Thews 00a], [Hlastala 01].

## 4.2.2 Diffusions-Perfusions-Verhältnis

In den Alveolen des Gesunden wird ein hoher O<sub>2</sub>-Partialdruck P<sub>AO<sub>2</sub></sub> von 100 mm Hg bei der inspiratorischen O<sub>2</sub>-Fraktion F<sub>IO<sub>2</sub></sub> von 21% aufrechterhalten, während das venöse Blut mit einem niedrigeren O<sub>2</sub>-Partialdruck P<sub>VO<sub>2</sub></sub> von 40 mm Hg in die Lungenkapillaren eintritt. Diese Partialdruckdifferenz stellt die treibende Kraft für die O<sub>2</sub>-Diffusion und damit für den pulmonalen Gasaustausch dar. Abbildung 4.1 zeigt diesen Diffusionsprozess [Thews 00a]. Während seiner Passage durch die Lungenkapillare steht der einzelne Erythrozyt nur für eine

kurze Zeit von etwa 0,3 bis 0,7 s mit dem Alveolarraum in Diffusionskontakt. Diese Kontaktzeit  $t_k$  reicht aus, um den  $O_2$ -Partialdruck im Lungenkapillarblut dem im Alveolarraum praktisch vollständig anzugleichen, so dass das Blut die Lungenkapillare mit einem  $O_2$ -Partialdruck von 100 mm Hg verlässt.



**Abbildung 4.1.** Zunahme des  $O_2$ -Partialdrucks im Blut während der Passage durch die Lungenkapillare. (a)  $O_2$ -Aufnahme (die rote Punktierung) der Erythrozyten. (b) Zugehörige Kurve des kapillären  $O_2$ -Partialdrucks  $P_{KO_2}$  in Abhängigkeit von der Diffusionskontaktzeit  $t_k$ , wobei  $P_{AO_2}$  alveolärer  $O_2$ -Partialdruck,  $P_{VO_2}$  venöser  $O_2$ -Partialdruck und  $\bar{P}_{KO_2}$  über die gesamte Diffusionskontaktzeit  $t_k$  gemittelter kapillärer  $O_2$ -Partialdruck ist [Thews 00a].

Nach dem Fickschen Gesetz ist die in der gesamten Lunge diffundierende  $O_2$ -Menge, die mit der  $O_2$ -Aufnahme  $\dot{V}_{O_2(STPD)}$  identisch ist, zu der  $O_2$ -Partialdruckdifferenz zwischen dem Alveolarraum und dem Lungenkapillarblut direkt proportional:

$$\dot{V}_{O_2(STPD)} = D_L \cdot (P_{AO_2} - \bar{P}_{KO_2}) \quad (4.7)$$

mit

$$D_L \equiv K \cdot \frac{F}{d} \quad (4.8)$$

wobei K der Krogh-Diffusionskoeffizient, F die Austauschfläche und d der Diffusionsweg ist. Die Größe  $D_L$  wird als  $O_2$ -Diffusionskapazität der Lunge bezeichnet.  $\bar{P}_{KO_2}$  stellt den über die

gesamte Diffusionskontaktzeit  $t_k$  gemittelten  $O_2$ -Partialdruck im Lungenkapillarblut dar, da der  $O_2$ -Partialdruck vom venösen Kapillaranfang zum arteriellen Kapillarende ansteigt (siehe Abbildung 4.1). Für einen gesunden Erwachsenen in körperlicher Ruhe findet man  $\dot{V}_{O_2(STPD)} = 0,28 \text{ l/min}$ ,  $P_{AO_2} = 100 \text{ mm Hg}$  und  $\bar{P}_{KO_2} = 90 \text{ mm Hg}$  wie in Abbildung 4.1 gezeichnet, so dass nach Gleichung 4.7 die normale  $O_2$ -Diffusionskapazität  $D_L = 0,028 \text{ l/min/(mm Hg)}$  beträgt. Unter pathologischen Bedingungen ergeben sich manchmal erheblich kleinere  $D_L$ -Werte. Dies ist ein Zeichen für einen erhöhten Diffusionswiderstand in der Lunge, der nach Gleichung 4.8 durch eine Reduktion der Austauschfläche  $F$  oder eine Zunahme des Diffusionsweges  $d$  bedingt sein kann.

Aus der Umformung von Gleichung 4.7 ergibt sich:

$$P_{AO_2} = \frac{\dot{V}_{O_2(STPD)}}{D_L} + \bar{P}_{KO_2} \quad (4.9)$$

Für den alveolären  $O_2$ -Partialdruck  $P_{AO_2}$ , mit dem das Blut die Lungenkapillare verlässt, ist neben der  $O_2$ -Diffusionskapazität  $D_L$  auch die  $O_2$ -Aufnahme  $\dot{V}_{O_2(STPD)}$ , die nach dem Fickschen Gesetz direkt proportional zur Lungenperfusion  $\dot{Q}$  ist, maßgebend. Es lässt sich zeigen, dass ganz allgemein das Verhältnis  $D_L / \dot{Q}$  die entscheidende Größe für die Effektivität des pulmonalen Gasaustauschs darstellt. Eine Abnahme von  $D_L / \dot{Q}$  wird als Diffusionsstörung gekennzeichnet [West 77], [Thews 00a], [Hlastala 01].

### 4.2.3 Shuntblut und regionale Inhomogenitäten des Ventilations-Perfusions- und Diffusions-Perfusions-Verhältnisses

Das Herzzeitvolumen (HZV) ist das von einer Herzkammer, z. B. dem rechten Ventrikel, pro Minute geförderte Blutvolumen und beträgt beim Erwachsenen in Ruhe ca. 5 bis 6 l/min. Beim Gesunden strömt lediglich ein kleiner Teil des HZV von etwa 2%, den man als Shuntblut bezeichnet, unter Umgehung der Lunge direkt aus dem rechten Ventrikel in den linken Vorhof. Die Lungenperfusion  $\dot{Q}$  entspricht daher also etwa dem HZV [Staub 96], [Thews 00a].

Bereits beim Lungengesunden lassen sich geringe regionale Inhomogenitäten der austauschbestimmenden Parameter, also Ventilation  $\dot{V}_{A(BTPS)}$ , Diffusion  $D_L$  und Perfusion  $\dot{Q}$ , innerhalb der Lunge nachweisen. In aufrechter Körperposition sind sowohl die Ventilation  $\dot{V}_{A(BTPS)}$  als auch die Perfusion  $\dot{Q}$  in den oberen Lungenpartien geringer als in der Basis. Solche Inhomogenitäten verursachen damit auch regionale Inhomogenitäten des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses  $\dot{V}_{A(BTPS)} / \dot{Q}$  und des Diffusions-Perfusions-Verhältnisses  $D_L / \dot{Q}$ ,

die unter pathologischen Bedingungen ein erhebliches Ausmaß annehmen können [Thews 00a].

Nach der Lungenpassage des venösen Blutes ist der kapilläre  $O_2$ -Partialdruck  $P_{KO_2}$  vom venösen  $O_2$ -Partialdruck  $P_{VO_2} \approx 40$  mm Hg auf den alveolären  $O_2$ -Partialdruck  $P_{AO_2} \approx 100$  mm Hg angestiegen. Diese durch den pulmonalen Gasaustausch herbeigeführte Änderung des  $O_2$ -Partialdrucks bezeichnet man als Arterialisierung des Blutes. Nach Mischung des arterialisierten Blutes aus allen Regionen der Lunge führen die regionalen Inhomogenitäten des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses  $\dot{V}_{A(BTPTS)}/\dot{Q}$  und des Diffusions-Perfusions-Verhältnisses  $D_L/\dot{Q}$ , die nach den Gleichungen 4.6 und 4.9 den alveolären  $O_2$ -Partialdruck bestimmen, zu einem Abfall des alveolären  $O_2$ -Partialdrucks um 5 bis 7 mm Hg auf den endkapillären  $O_2$ -Partialdruck. Nach Beimischung des Shuntblutes wird der endkapilläre  $O_2$ -Partialdruck weiter um 5 bis 8 mm Hg auf den arteriellen  $O_2$ -Partialdruck gesenkt. Dies bedeutet, dass der arterielle  $O_2$ -Partialdruck von ca. 90 mm Hg infolge der Inhomogenitäten und des Shuntblutes um etwa 10 mm Hg unter dem alveolären  $O_2$ -Partialdruck liegt, obwohl in allen Lungengebieten ein vollständiger Angleich des kapillären  $O_2$ -Partialdrucks an den alveolären  $O_2$ -Partialdruck stattgefunden hat. Aus den gleichen Gründen kommt es zu einem geringen Anstieg des arteriellen  $CO_2$ -Partialdrucks. Der Gesamteffekt der Atmung kommt in der jeweiligen Höhe der arteriellen  $O_2$ - und  $CO_2$ -Partialdrücke zum Ausdruck. Die beiden arteriellen Blutgaswerte liefern also einen globalen Maßstab für die Beurteilung der Lungenfunktion [Thews 00a].

### 4.3 $O_2$ -Transportfunktion des Blutes

Blut besteht aus dem gelblichen Plasma und den darin suspendierten roten Blutzellen (Erythrozyten), weißen Blutzellen und Blutplättchen. Es transportiert die Atemgase physikalisch gelöst und chemisch gebunden,  $O_2$  von den Lungen zu den atmenden Geweben und  $CO_2$  von dort zu den Lungen. Erwachsene haben ein Blutvolumen von 4 bis 6  $\ell$ . Der Anteil der Erythrozyten am Blutvolumen wird Hämatokrit (Hct) genannt. Er beträgt beim gesunden erwachsenen Mann 0,44 bis 0,46 und bei der Frau 0,41 bis 0,43. Da die Blutviskosität mit steigendem Hämatokrit überproportional zunimmt und der Strömungswiderstand linear mit der Blutviskosität ansteigt, bedeutet jede krankhafte Erhöhung des Hämatokritwertes eine Mehrbelastung des Herzens und kann zur Minderdurchblutung von Organen führen [Weiss 00].

Nach dem Henry-Dalton-Gesetz ist die Löslichkeit eines Gases bei gegebener Temperatur in einer Flüssigkeit, mit der es nicht reagiert, direkt proportional zum Partialdruck des Gases über der Lösung. Wenn ein thermodynamisches Gleichgewicht eingetreten ist, kann man dem Gas in der Flüssigkeit den gleichen Partialdruck zuordnen, wie er in der Gasphase vorliegt. In

diesem Sinne spricht man vereinfachend vom Gaspartialdruck in einer Flüssigkeit. Deshalb ist die Konzentration  $C_{\text{KO}_2}$  des im Lungenkapillarblut physikalisch gelösten Sauerstoffs gegeben durch [Thews 00b]:

$$C_{\text{KO}_2} = \alpha \cdot \frac{P_{\text{KO}_2}}{760} \quad (4.10)$$

wobei  $\alpha = 0,028 \text{ (m}\ell \text{ O}_2\text{)}/(\text{m}\ell \text{ Blut})/\text{atm}$  der Bunsen-Löslichkeitskoeffizient für Sauerstoff im Blut bei  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ .  $P_{\text{KO}_2}$  ist der kapilläre  $\text{O}_2$ -Partialdruck und wird in mm Hg angegeben. Obwohl insgesamt nur ein verhältnismäßig kleines  $\text{O}_2$ -Volumen im Blut in Lösung geht, kommt dieser Zustandsform doch eine große Bedeutung hinsichtlich der  $\text{O}_2$ -gestützten  $^1\text{H}$ -MRT zu, da im Blut physikalisch gelöster Sauerstoff leicht paramagnetisch ist und als  $T_1$ -verkürzendes Kontrastmittel eingesetzt werden kann.

In den Erythrozyten ist der rote Blutfarbstoff, das Hämoglobin (Hb), enthalten. Es besitzt die Fähigkeit, Sauerstoff in den Lungenkapillaren anzulagern und in den Gewebekapillaren wieder abzugeben. Hämoglobin ist ein Chromoprotein und ein Hämoglobinmolekül hat vier Farbstoffkomponenten (Häm) jeweils mit einem zentral angeordneten zweiwertigen Eisen ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Beim  $\text{O}_2$ -Transport wird Sauerstoff ohne Wertigkeitsänderung locker koordinativ an das zweiwertige Eisen vom Häm chemisch gebunden. Dabei geht Hämoglobin in Oxyhämoglobin ( $\text{HbO}_2$ ) über und man bezeichnet diese Hinreaktion als Oxygenation [Thews 00b]:



wobei 1 mol Hämoglobin maximal 4 mol physikalisch gelösten Sauerstoff binden kann. Die Rückreaktion, also  $\text{O}_2$ -Abspaltung, wird als Desoxygenation und sauerstofffreies Hämoglobin als desoxygeniertes Hämoglobin bezeichnet.

Wird nun der prozentuale Anteil der  $\text{HbO}_2$ -Konzentration  $[\text{Hb}(\text{O}_2)_4]$  an der insgesamt im Blut vorliegenden Hb-Konzentration  $[\text{Hb}]_{\text{gesamt}}$  als  $\text{O}_2$ -Sättigung  $S_{\text{O}_2}$  des Hämoglobins definiert, gilt [Thews 00b]:

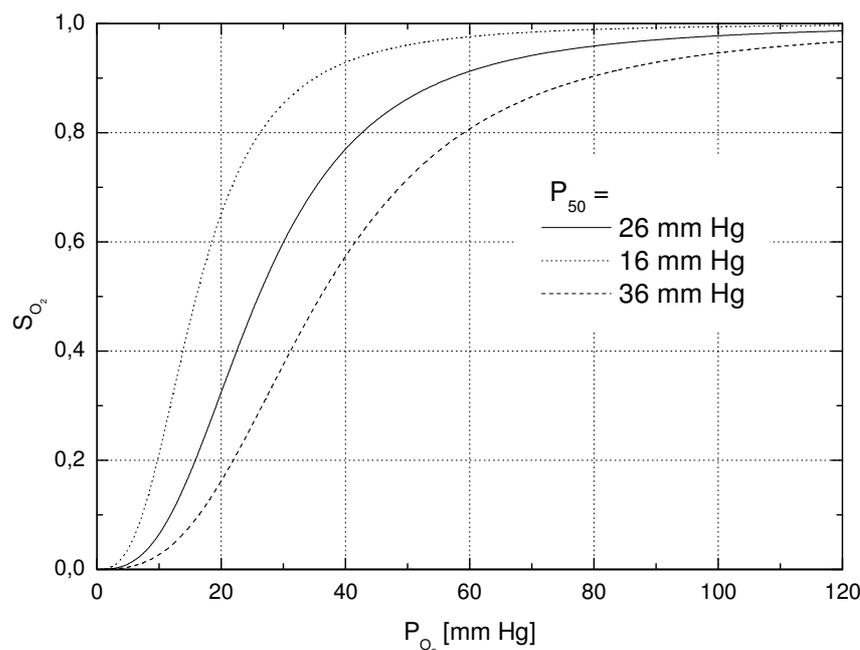
$$S_{\text{O}_2} \equiv \frac{[\text{Hb}(\text{O}_2)_4]}{[\text{Hb}]_{\text{gesamt}}} \quad (4.12)$$

wobei  $[\text{Hb}]_{\text{gesamt}} = [\text{Hb}] + [\text{Hb}(\text{O}_2)_4] + [\text{Methämoglobin}] + [\text{HbCO}] + \text{usw.}$  ist. Da nach dem Massenwirkungsgesetz für ein System im chemischen Gleichgewicht die Konzentration des physikalisch gelösten Sauerstoffs bzw. der  $\text{O}_2$ -Partialdruck in Gleichung 4.11 bestimmt, welcher Anteil des Hämoglobins in Oxyhämoglobin übergeht, hängt die  $\text{O}_2$ -Sättigung  $S_{\text{O}_2}$

von dem jeweils gegebenen  $O_2$ -Partialdruck  $P_{O_2}$  ab. Mathematisch wird dieser Zusammenhang durch [Stryer 96]:

$$S_{O_2} = \frac{(P_{O_2})^{2,8}}{(P_{O_2})^{2,8} + (P_{50})^{2,8}} \quad (4.13)$$

und graphisch durch die  $O_2$ -Bindungskurve dargestellt. Dabei heißt  $P_{50}$  die  $O_2$ -Affinität zum Hämoglobin und ist derjenige  $O_2$ -Partialdruck, bei dem  $S_{O_2} = 50\%$  ist.  $P_{50}$  wird durch den pH-Wert, den  $CO_2$ -Partialdruck, die Temperatur und die Konzentration der organischen Phosphate beeinflusst. Beispielsweise führt eine Abnahme des pH-Wertes, eine Zunahme des  $CO_2$ -Partialdrucks oder eine Zunahme der Temperatur zu einer verminderten  $O_2$ -Affinität, also zu einem erhöhten  $P_{50}$ , so dass die  $O_2$ -Bindungskurve nach rechts verschoben ist [Stryer 96], [Thews 00b]. In Abbildung 4.2 sind drei  $O_2$ -Bindungskurven mit  $P_{50} = 16, 26$  und  $36$  mm Hg dargestellt, wobei  $P_{50} = 26$  mm Hg für das arterielle Blut mit  $pH = 7,4$  und Temperatur =  $37^\circ C$  zutrifft.



**Abbildung 4.2.**  $O_2$ -Bindungskurven mit  $P_{50} = 16, 26$  und  $36$  mm Hg.

Nach Abbildung 4.1 beträgt der kapilläre  $O_2$ -Partialdruck  $P_{KO_2}$  am Ende der Lungenkapillare 100 mm Hg, der nach der  $O_2$ -Bindungskurve mit  $P_{50} = 26$  mm Hg in Abbildung 4.2 der  $O_2$ -Sättigung  $S_{O_2}$  von annähernd 100% entspricht. Der kapilläre  $O_2$ -Partialdruck  $P_{KO_2}$  am Anfang der Lungenkapillare beträgt 40 mm Hg, der nach derselben  $O_2$ -Bindungskurve der  $O_2$ -Sättigung  $S_{O_2}$  von 77% entsprechen würde, jedoch in Wirklichkeit nur 73% entspricht. Das liegt daran, dass die  $O_2$ -Bindungskurve mit  $P_{50} = 26$  mm Hg nur für das arterielle Blut gilt und keine „effektive“  $O_2$ -Bindungskurve zwischen dem arteriellen und venösen Blut beim Gasaustausch darstellt [Stryer 96], [Thews 00b]. Vom arteriellen zum venösen Blut nimmt die

O<sub>2</sub>-Affinität zum Hämoglobin wegen der ständigen Zunahme des CO<sub>2</sub>-Partialdrucks ständig ab, so dass eine Verlagerung der O<sub>2</sub>-Bindungskurve ständig nach rechts stattfindet.

## 4.4 Bestimmung der longitudinalen Relaxationsrate des Blutes

Im Allgemeinen wird die longitudinale Relaxationsrate  $R_1 (= 1/T_1)$  des Blutes nach dem Zwei-Kompartimente-Schnellaustausch-Modell folgendermaßen dargestellt [Fullerton 88]:

$$\frac{1}{T_1} = \frac{H}{T_{1e}} + \frac{1-H}{T_{1p}} \quad (4.14)$$

wobei  $T_{1e}$  und  $T_{1p}$  die  $T_1$ -Werte der Erythrozyten und des Plasmas im Blut darstellen.  $H$  ist der Hämatokrit (Hct) des Blutes.

### 4.4.1 Blut mit einer O<sub>2</sub>-Sättigung zwischen 73% und 100%

Wie bereits in Kapitel 4.3 diskutiert, verlässt nach dem pulmonalen Gasaustausch das arterialisierete Blut des gesunden Erwachsenen in körperlicher Ruhe mit einer O<sub>2</sub>-Sättigung  $S_{O_2} = 100\%$  ( $P_{AO_2} = 100$  mm Hg) die Lungenkapillare und gelangt in den Körperkreislauf. Dort sinkt durch die O<sub>2</sub>-Abgabe an das Gewebe die Konzentration des Oxyhämoglobins und steigt die Konzentration des desoxygenierten Hämoglobins. Damit sinkt die O<sub>2</sub>-Sättigung  $S_{O_2}$  und, nach Gleichung 4.13, auch der O<sub>2</sub>-Partialdruck  $P_{O_2}$  bzw. die Konzentration des physikalisch gelösten Sauerstoffs. Nach dem O<sub>2</sub>-Verbrauch im Körperkreislauf kehrt das venöse Blut mit einer O<sub>2</sub>-Sättigung  $S_{O_2} = 73\%$  ( $P_{VO_2} = 40$  mm Hg) in die Lungenkapillare zurück. Hier handelt es sich um das Blut mit einer physiologisch relevanten O<sub>2</sub>-Sättigung  $S_{O_2}$  zwischen 73% und 100% ( $40$  mm Hg  $< P_{O_2} < 100$  mm Hg).

Generell ist desoxygeniertes Hämoglobin im Blut neben physikalisch gelöstem Sauerstoff auch paramagnetisch und wirkt damit als Blut- $T_1$ -verkürzendes Kontrastmittel. Im Blut mit einer O<sub>2</sub>-Sättigung  $S_{O_2}$  zwischen 73% und 100% sind beide vorhanden, jedoch dominiert desoxygeniertes Hämoglobin als  $T_1$ -verkürzendes Kontrastmittel [Silvennoinen 03]. Unter diesen Bedingungen gilt für die Erythrozyten eine lineare Beziehung zwischen der longitudinalen Relaxationsrate  $R_{1e} (= 1/T_{1e})$  der Erythrozyten und der O<sub>2</sub>-Sättigung  $S_{O_2}$  [Silvennoinen 03]:

$$\frac{1}{T_{1e}} = \frac{1}{T_{1e}(100\%)} + r_{1eHb} \cdot (1 - S_{O_2}) \quad (4.15)$$

wobei  $T_{1e}(100\%)$  der  $T_1$ -Wert der Erythrozyten bei  $S_{O_2} = 100\%$  und  $r_{1eHb}$  die longitudinale Relaxivität des in den Erythrozyten vorhandenen desoxygenierten Hämoglobins ist. Im Plasma existiert kein desoxygeniertes Hämoglobin, so dass die longitudinale Relaxationsrate  $R_{1p}$  ( $= 1/T_{1p}$ ) des Plasmas von der  $O_2$ -Sättigung  $S_{O_2}$  unabhängig ist und als konstant angenommen werden kann [Silvennoinen 03]:

$$\frac{1}{T_{1p}} = \text{Konstante} \quad (4.16)$$

mit  $1/T_{1p} < 1/T_{1e}(100\%)$ . Setzt man Gleichung 4.15 in Gleichung 4.14 ein, so erhält man:

$$\frac{1}{T_1} = A + B \cdot (1 - S_{O_2}) \quad (4.17)$$

mit

$$A \equiv \frac{1}{T_{1p}} + H \cdot \left( \frac{1}{T_{1e}(100\%)} - \frac{1}{T_{1p}} \right) \quad (4.18)$$

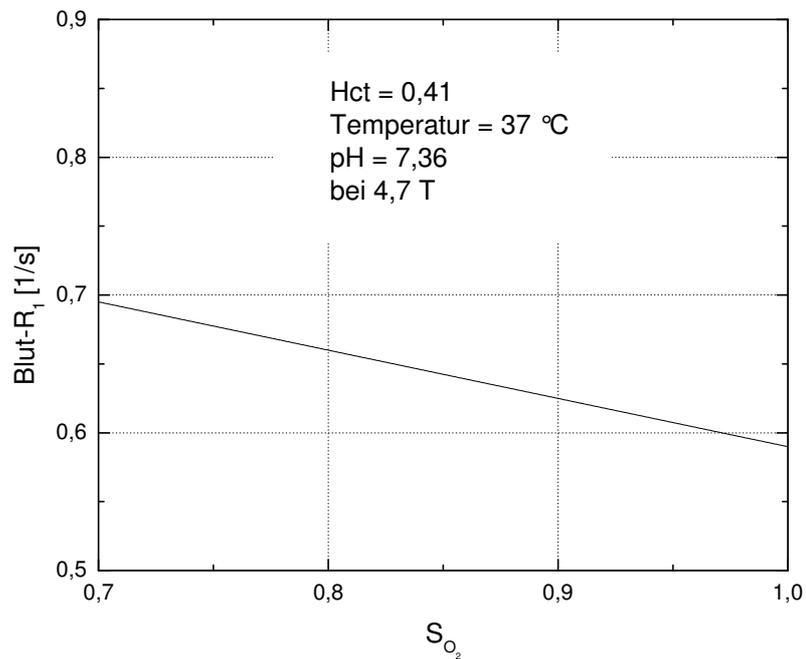
$$B \equiv H \cdot r_{1eHb} \quad (4.19)$$

für  $73\% < S_{O_2} < 100\%$ . Gleichung 4.17 zeigt, dass die longitudinale Relaxationsrate  $R_1$  des Blutes mit einer  $O_2$ -Sättigung  $S_{O_2}$  zwischen 73% und 100% bei einem bestimmten Hämatokrit-Wert proportional zum  $(1 - S_{O_2})$  und, umgekehrt, bei bestimmtem  $(1 - S_{O_2})$  proportional zum Hämatokrit-Wert ist [Bryant 90], [Silvennoinen 03], [Lu 04]. An Proben des Rinderblutes mit  $Hct = 0,41$ , Temperatur = 37 °C und  $pH = 7,36 \pm 0,10$  wurden  $A = 0,59$  1/s und  $B = 0,35$  1/s bei 4,7 T gemessen [Silvennoinen 03]. Damit ist Gleichung 4.17 in Abbildung 4.3 aufgetragen.

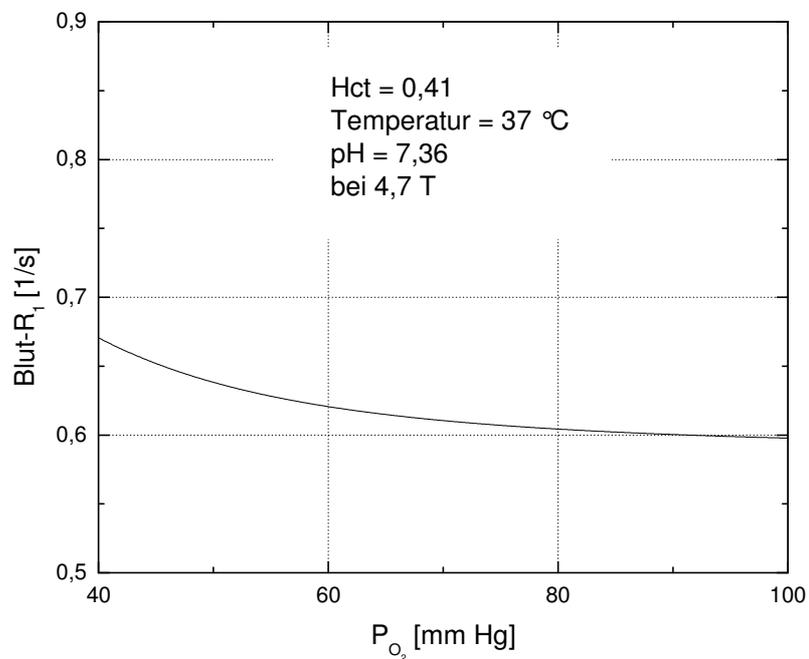
Wird Gleichung 4.13 in Gleichung 4.17 eingesetzt, so erhält man eine nicht-lineare Beziehung zwischen der longitudinalen Relaxationsrate  $R_1$  des Blutes und dem  $O_2$ -Partialdruck  $P_{O_2}$ :

$$\frac{1}{T_1} = A + B \cdot \left[ 1 - \frac{(P_{O_2})^{2,8}}{(P_{O_2})^{2,8} + (P_{50})^{2,8}} \right] \quad (4.20)$$

für  $40 \text{ mm Hg} < P_{O_2} < 100 \text{ mm Hg}$ . Mit  $A = 0,59 \text{ 1/s}$ ,  $B = 0,35 \text{ 1/s}$  und  $P_{50} = 26 \text{ mm Hg}$  ist Gleichung 4.20 in Abbildung 4.4 aufgetragen.



**Abbildung 4.3.** Longitudinale Relaxationsrate  $R_1$  des Blutes (Hct = 0,41, Temperatur = 37 °C, pH = 7,36 ± 0,10 bei 4,7 T) in Abhängigkeit von der  $O_2$ -Sättigung  $S_{O_2}$  zwischen 70% und 100% [Silvennoinen 03].



**Abbildung 4.4.** Longitudinale Relaxationsrate  $R_1$  des Blutes (Hct = 0,41, Temperatur = 37 °C, pH = 7,36 ± 0,10 bei 4,7 T) in Abhängigkeit vom  $O_2$ -Partialdruck  $P_{O_2}$  zwischen 40 und 100 mm Hg.

#### 4.4.2 Blut mit einer O<sub>2</sub>-Sättigung von 100%

Nach Gleichung 4.6 und Abbildung 4.1 wird der alveoläre O<sub>2</sub>-Partialdruck P<sub>AO<sub>2</sub></sub> bzw. der kapilläre O<sub>2</sub>-Partialdruck P<sub>KO<sub>2</sub></sub> am Ende der Lungenkapillare für den gesunden Erwachsenen im Flachland größer als 100 mm Hg, wenn entweder eine höhere O<sub>2</sub>-Konzentration, also F<sub>IO<sub>2</sub></sub> > 21%, ruhig eingeatmet wird, oder eine Hyperventilation, also  $\dot{V}_{A(BTGS)} > 5$  ℓ/min, stattfindet. Nach der O<sub>2</sub>-Bindungskurve mit P<sub>50</sub> = 26 mm Hg in Abbildung 4.2 entspricht ein solcher kapillärer O<sub>2</sub>-Partialdruck P<sub>KO<sub>2</sub></sub>, der größer als 100 mm Hg ist, einer O<sub>2</sub>-Sättigung S<sub>O<sub>2</sub></sub> von 100% im Lungenkapillarblut. In diesem Fall ist das Hämoglobin vollständig zu Oxyhämoglobin geworden, so dass überschüssig eingeatmeter Sauerstoff lediglich im Blut physikalisch gelöst werden kann. Hier handelt es sich um das Blut mit einer O<sub>2</sub>-Sättigung S<sub>O<sub>2</sub></sub> von 100% (P<sub>O<sub>2</sub></sub> > 100 mm Hg).

Im Blut mit einer O<sub>2</sub>-Sättigung S<sub>O<sub>2</sub></sub> von 100% ist der physikalisch gelöste Sauerstoff das entscheidende T<sub>1</sub>-verkürzende Kontrastmittel, da das desoxygenierte Hämoglobin bereits in Oxyhämoglobin umgewandelt wurde. Dafür gelten folgende lineare Beziehungen (vgl. Gleichungen 4.15 und 4.16) zwischen der longitudinalen Relaxationsrate R<sub>1e</sub> (= 1/T<sub>1e</sub>) der Erythrozyten bzw. R<sub>1p</sub> (= 1/T<sub>1p</sub>) des Plasmas und dem O<sub>2</sub>-Partialdruck P<sub>O<sub>2</sub></sub> [Hueckel 00]:

$$\frac{1}{T_{1e}} = \frac{1}{T_{1e}(0 \text{ mm Hg})} + r_{1eO_2} \cdot P_{O_2} \quad (4.21)$$

$$\frac{1}{T_{1p}} = \frac{1}{T_{1p}(0 \text{ mm Hg})} + r_{1pO_2} \cdot P_{O_2} \quad (4.22)$$

wobei T<sub>1e</sub>(0 mm Hg) und T<sub>1p</sub>(0 mm Hg) die extrapolierten T<sub>1</sub>-Werte der Erythrozyten und des Plasmas bei P<sub>O<sub>2</sub></sub> = 0 mm Hg mit 1/T<sub>1e</sub>(0 mm Hg) > 1/T<sub>1p</sub>(0 mm Hg) sind, da Gleichungen 4.21 und 4.22 nur gelten, wenn P<sub>O<sub>2</sub></sub> > 100 mm Hg ist. Hier ist es anzumerken, dass 1/T<sub>1e</sub> und 1/T<sub>1p</sub> bei P<sub>O<sub>2</sub></sub> = 100 mm Hg in Gleichungen 4.21 und 4.22 praktisch gleich 1/T<sub>1e</sub> und 1/T<sub>1p</sub> bei S<sub>O<sub>2</sub></sub> = 100% in Gleichungen 4.15 und 4.16 sind. Die Konstanten r<sub>1eO<sub>2</sub></sub> und r<sub>1pO<sub>2</sub></sub> sind jeweils die longitudinale Relaxivität des in den Erythrozyten und im Plasma physikalisch gelösten Sauerstoffs mit r<sub>1eO<sub>2</sub></sub> > r<sub>1pO<sub>2</sub></sub>.

Werden Gleichungen 4.21 und 4.22 in Gleichung 4.14 eingesetzt, dann ergibt sich:

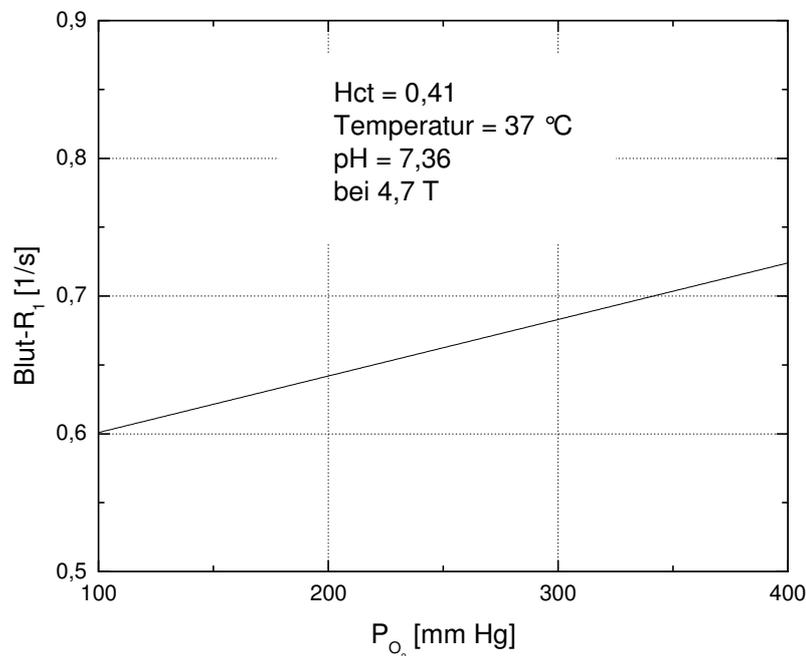
$$\frac{1}{T_1} = C + D \cdot P_{O_2} \quad (4.23)$$

mit

$$C \equiv \frac{1}{T_{1p}(0 \text{ mmHg})} + H \cdot \left( \frac{1}{T_{1e}(0 \text{ mmHg})} - \frac{1}{T_{1p}(0 \text{ mmHg})} \right) \quad (4.24)$$

$$D \equiv H \cdot (r_{1eO_2} - r_{1pO_2}) + r_{1pO_2} \quad (4.25)$$

für  $P_{O_2} > 100 \text{ mm Hg}$ . Gleichung 4.23 zeigt, dass die longitudinale Relaxationsrate  $R_1$  des Blutes mit einer  $O_2$ -Sättigung  $S_{O_2}$  von 100% bei einem bestimmten Hämatokrit-Wert proportional zum  $O_2$ -Partialdruck  $P_{O_2}$  und, umgekehrt, bei einem bestimmten  $O_2$ -Partialdruck  $P_{O_2}$  proportional zum Hämatokrit-Wert ist [Hueckel 00]. An Proben des Rinderblutes mit  $Hct = 0,41$ , Temperatur =  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  und  $pH = 7,36 \pm 0,10$  wurden  $C = 0,56 \text{ 1/s}$  und  $D = 0,00041 \text{ 1/s/(mm Hg)}$  bei 4,7 T gemessen [Silvennoinen 03]. Damit ist Gleichung 4.23 in Abbildung 4.5 aufgetragen.



**Abbildung 4.5.** Longitudinale Relaxationsrate  $R_1$  des Blutes ( $Hct = 0,41$ , Temperatur =  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $pH = 7,36 \pm 0,10$  bei 4,7 T) in Abhängigkeit vom  $O_2$ -Partialdruck  $P_{O_2}$  größer als 100 mm Hg [Silvennoinen 03].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im Blut mit einer  $O_2$ -Sättigung  $S_{O_2}$  zwischen 73% und 100% ( $40 \text{ mm Hg} < P_{O_2} < 100 \text{ mm Hg}$ ) desoxygeniertes Hämoglobin für den Blut- $T_1$ -verkürzenden Effekt entscheidend ist und zwar die longitudinale Relaxationsrate  $R_1$  des Blutes proportional mit der  $O_2$ -Sättigung  $S_{O_2}$  fällt (siehe Abbildung 4.3), aber nicht proportional mit dem  $O_2$ -Partialdruck  $P_{O_2}$  (siehe Abbildung 4.4). Im Blut mit einer  $O_2$ -Sättigung  $S_{O_2}$  von 100% ( $P_{O_2} > 100 \text{ mm Hg}$ ) ist physikalisch gelöster Sauerstoff für den Blut- $T_1$ -verkürzenden Effekt entscheidend und dabei steigt die longitudinale Relaxationsrate  $R_1$  des Blutes proportional mit dem  $O_2$ -Partialdruck  $P_{O_2}$  (siehe Abbildung 4.5).

## 4.5 O<sub>2</sub>-gestütztes Lungen-T<sub>1</sub>-Modell

Nach Gleichung 3.1

$$\frac{1}{T_1} = \frac{P_f}{T_{1f}} + \frac{P_b}{T_{1b}} \quad (3.1)$$

besteht die longitudinale Relaxationszeit  $T_1$  der Lunge aus dem Anteil  $P_f$  des freien Wassers, also des Blutes, mit der longitudinalen Relaxationszeit  $T_{1f}$  und dem Anteil  $P_b$  des gebundenen Wassers mit der longitudinalen Relaxationszeit  $T_{1b}$ .

In einem Volumenelement (Voxel) des Lungenparenchyms, in welchem gerade der pulmonale Gasaustausch stattfindet, sind sowohl arterielles als auch venöses Blut vorhanden, was zu einer, statt monoexponentiellen, biexponentiellen longitudinalen Relaxation des Blutes führt [Belle 98]. Experimentell wurde aber im Rahmen der Messgenauigkeit der Unterschied zwischen mono- und biexponentieller longitudinaler Relaxation nicht beobachtet, so dass die longitudinale Relaxation des Blutes als monoexponentiell genähert und die entsprechende Zeitkonstante  $T_{1f}$  in Gleichung 3.1 durch die longitudinale Relaxationszeit  $T_{1a}$  des arteriellen Blutes und  $T_{1v}$  des venösen Blutes folgendermaßen approximiert werden kann [Bauer 92], [Belle 98]:

$$T_{1f} = \int_0^{\infty} \left( \frac{1}{2} \cdot e^{-\frac{t}{T_{1a}}} + \frac{1}{2} \cdot e^{-\frac{t}{T_{1v}}} \right) \cdot dt = \frac{T_{1a} + T_{1v}}{2} \quad (4.26)$$

Wenn erstens nach der O<sub>2</sub>-Diffusion ein vollständiger Angleich des kapillären O<sub>2</sub>-Partialdrucks  $P_{KO_2}$  an den alveolären O<sub>2</sub>-Partialdruck  $P_{AO_2}$  bei jeder inspiratorischen O<sub>2</sub>-Fraktion  $F_{IO_2}$  von 21% bis 100% stattgefunden hat (siehe Abbildung 4.1) und zweitens dieser alveoläre O<sub>2</sub>-Partialdruck  $P_{AO_2}$  einer O<sub>2</sub>-Sättigung  $S_{O_2}$  von 100% entspricht, kann Gleichung 4.6 in Gleichung 4.23 eingesetzt werden. Hieraus ergibt sich eine lineare Beziehung zwischen der longitudinalen Relaxationsrate  $1/T_{1a}$  des arteriellen Blutes und der inspiratorischen O<sub>2</sub>-Fraktion  $F_{IO_2}$ :

$$\frac{1}{T_{1a}} = C - D \cdot \frac{\dot{V}_{O_2(STPD)}}{\dot{V}_{A(BTPS)}} \cdot 863 + D \cdot (P_B - 47) \cdot F_{IO_2} \quad (4.27)$$

Weiterhin wird angenommen, dass der venöse O<sub>2</sub>-Partialdruck  $P_{VO_2} = 40$  mm Hg von der inspiratorischen O<sub>2</sub>-Fraktion  $F_{IO_2}$  unabhängig ist, so dass  $1/T_{1v}$  als konstant angenommen werden kann:

$$\frac{1}{T_{1v}} = \text{Konstante} \quad (4.28)$$

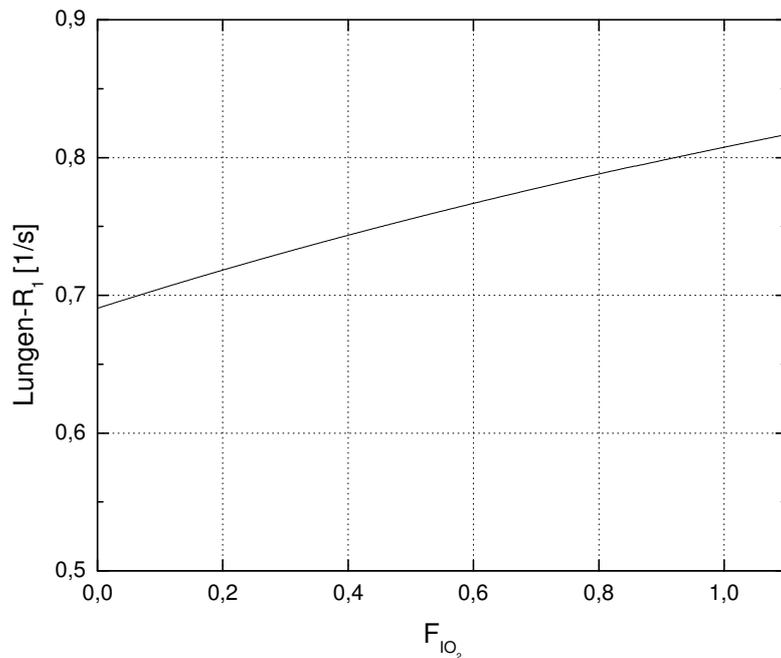
Werden Gleichungen 4.27 und 4.28 in Gleichung 4.26 eingesetzt und wird die daraus resultierende Gleichung weiter in Gleichung 3.1 eingesetzt, so erhält man

$$\frac{1}{T_1} = \frac{P_b}{T_{1b}} + \frac{2 \cdot \left( C - D \cdot \frac{\dot{V}_{O_2(\text{STPD})}}{\dot{V}_{A(\text{BTPS})}} \cdot 863 \right) \cdot \frac{1}{T_{1v}} \cdot P_f + 2 \cdot D \cdot (P_B - 47) \cdot \frac{1}{T_{1v}} \cdot P_f \cdot F_{IO_2}}{C - D \cdot \frac{\dot{V}_{O_2(\text{STPD})}}{\dot{V}_{A(\text{BTPS})}} \cdot 863 + \frac{1}{T_{1v}} + D \cdot (P_B - 47) \cdot F_{IO_2}} \quad (4.29)$$

Gleichung 4.29 stellt letztendlich ein O<sub>2</sub>-gestütztes Lungen-T<sub>1</sub>-Modell dar, das vorhersagt, wie groß der aktuelle Lungen-T<sub>1</sub>-Wert eines Lungengesunden ist, wenn er ein Gasgemisch mit einer O<sub>2</sub>-Fraktion zwischen 21% und 100% einatmet.

$C \approx 0,60$  1/s,  $D \approx 4,11 \cdot 10^{-4}$  1/s/(mm Hg) und  $1/T_{1v} \approx 0,64$  1/s werden für das menschliche Blut mit einer Temperatur von 37 °C, einem pH-Wert von  $7,36 \pm 0,10$  und einem Hämatokrit-Wert von 0,41 bei 1,5 T abgeschätzt [Hueckel 00], [Silvennoinen 03].  $\dot{V}_{O_2(\text{STPD})} \approx 0,28$  ℓ/min,  $\dot{V}_{A(\text{BTPS})} \approx 5$  ℓ/min und  $P_B \approx 760$  mm Hg sind für einen gesunden Erwachsenen in körperlicher Ruhe im Flachland gegeben [Thews 00a].  $P_f \approx 0,9$ ,  $P_b = 1 - P_f \approx 0,1$  und  $T_{1b} \approx 0,7$  s werden angenommen [Ganesan 96]. Damit wird die longitudinale Relaxationsrate  $R_1$  der Lunge in Abhängigkeit von der inspiratorischen O<sub>2</sub>-Fraktion  $F_{IO_2}$  nach Gleichung 4.29 in Abbildung 4.6 dargestellt. Die Beziehung zwischen der longitudinalen Relaxationsrate  $R_1$  der Lunge und der inspiratorischen O<sub>2</sub>-Fraktion  $F_{IO_2}$  eines gesunden Erwachsenen bei Ruheatmung ist annähernd linear, vor allem im Bereich der inspiratorischen O<sub>2</sub>-Fraktion  $F_{IO_2}$  zwischen 21% und 100%, mit einer Steigung von ca. 0,12 1/s und einem  $R_1$ -Achsenabschnitt von ca. 0,70 1/s. Nach Gleichungen 4.6 und 4.9 ist diese Steigung vom Ventilations-Perfusions-Verhältnis  $\dot{V}_{A(\text{BTPS})}/\dot{Q}$  und vom Diffusions-Perfusions-Verhältnis  $D_L/\dot{Q}$  abhängig, die grundsätzlich den pulmonalen Gasaustausch bestimmen. Deshalb spiegelt die Steigung den pulmonalen Gasaustausch wider und wird im Rahmen dieser Doktorarbeit als oxygen transfer function (OTF) definiert.

Weiterhin zeigt Abbildung 4.6, dass der Lungen- $R_1$ -Wert 0,72 1/s bei  $F_{IO_2} = 21\%$  beträgt, der einem Lungen-T<sub>1</sub>-Wert von 1389 ms entspricht, und 0,81 1/s bei  $F_{IO_2} = 100\%$ , der einem Lungen-T<sub>1</sub>-Wert von 1235 ms entspricht. Das bedeutet, dass die Lungen-T<sub>1</sub>-Verkürzung von 21% O<sub>2</sub> zu 100% O<sub>2</sub> ca. -11% ausmacht.



**Abbildung 4.6.** Simulierte longitudinale Relaxationsrate  $R_1$  der Lunge eines gesunden Erwachsenen in Abhängigkeit von der inspiratorischen  $O_2$ -Fraktion  $F_{IO_2}$ . Die Kurve ist nahezu eine Gerade mit einer Steigung von ca. 0,12 1/s und einem  $R_1$ -Achsenabschnitt von ca. 0,70 1/s. Der Lungen- $R_1$ -Wert beträgt 0,72 1/s ( $T_1 = 1389$  ms) bei  $F_{IO_2} = 21\%$  und 0,81 1/s ( $T_1 = 1235$  ms) bei  $F_{IO_2} = 100\%$ .

## 4.6 Material und Methoden

### 4.6.1 Quantitatives $O_2$ -gestütztes Lungen- $T_1$ -Mapping-Verfahren

Um die Abhängigkeit der longitudinalen Relaxationsrate  $R_1$  der Lunge von der inspiratorischen  $O_2$ -Fraktion  $F_{IO_2}$  experimentell zu bestimmen, wurde die bereits in Kapitel 3 vorgestellte schnelle quantitative Lungen- $T_1$ -Mapping-Technik bei der Inhalation eines Gasmisches mit verschiedenen  $O_2$ -Konzentrationen von 21%, 40%, 60%, 80% und 100% verwendet. Das Atemgasgemisch mit kontinuierlich einstellbaren  $O_2$ -Konzentrationen von 21% bis 100% und Flussraten von 0 bis 100  $\ell/\text{min}$  wurde über ein CPAP-Gerät (Modell F-120, B+P Beatmungs-Produkte GmbH, Neunkirchen, Deutschland) appliziert. Alle Lungen- $T_1$ -Mapping-Experimente wurden in Kombination mit einer Atemanhaltetechnik am Ende der Expiration (ca. 4 Sekunden) durchgeführt.

Bei jeder  $O_2$ -Konzentration wurden drei  $T_1$ -Maps einer coronalen dorsalen Lungenschicht, die an jedem Probanden und Patienten vorher ausgesucht wurde, gemessen. Ein zeitlicher Abstand von ca. 30 Sekunden zwischen 2  $T_1$ -Mapping-Experimenten wurde gesetzt, um wieder normal ruhig atmen zu können. Eine Wartezeit von ca. 2 Minuten nach jedem

Atemgaswechsel wurde eingesetzt, um Effekte auf die longitudinale Relaxation während des Einwaschvorgangs zu eliminieren.

#### **4.6.2 Qualitative Gd-DTPA-gestützte Lungenperfusionssmessung**

Zusätzlich an Patienten wurde unmittelbar nach dem O<sub>2</sub>-gestützten Lungen-T<sub>1</sub>-Mapping-Verfahren eine dynamische Gadolinium (Gd)-DTPA-gestützte <sup>1</sup>H-MR-Lungenperfusionssmessung durchgeführt, um zum einen regions of interest (ROI) in den Lungen der Patienten für die Auswertung des O<sub>2</sub>-gestützten Lungen-T<sub>1</sub>-Mapping-Verfahrens zu definieren und zum anderen die Ergebnisse der Perfusionssmessung qualitativ mit den Ergebnissen des O<sub>2</sub>-gestützten Lungen-T<sub>1</sub>-Mapping-Verfahrens vergleichen zu können.

Für die Perfusionssmessung wurde eine schnelle saturation recovery-TurboFLASH-Sequenz mit folgenden Parametern verwendet [Wilke 93]: Echozeit (TE) = 1,2 ms, Repetitionszeit (TR) = 2,8 ms, Inversionszeit (TI) = 10 ms, Flipwinkel (FA) = 20°, Schichtdicke = 10 mm, Matrix = 72 × 128 und Bildfeld (FOV) = (350 – 450) × (350 – 450) mm<sup>2</sup>. Als Kontrastmittel wurde Gd-DTPA (Magnevist<sup>®</sup>, Schering AG, Berlin, Deutschland) mit einer Dosis von 0,1 mmol/(kg Körpergewicht) oder 0,2 ml/(kg Körpergewicht) gleichzeitig mit dem Start der dynamischen Lungenperfusionssmessung intravenös injiziert. Von jedem Patienten wurde eine Serie von 60 dynamischen FLASH-Bildern derselben Lungenschicht wie beim O<sub>2</sub>-gestützten Lungen-T<sub>1</sub>-Mapping-Verfahren akquiriert.

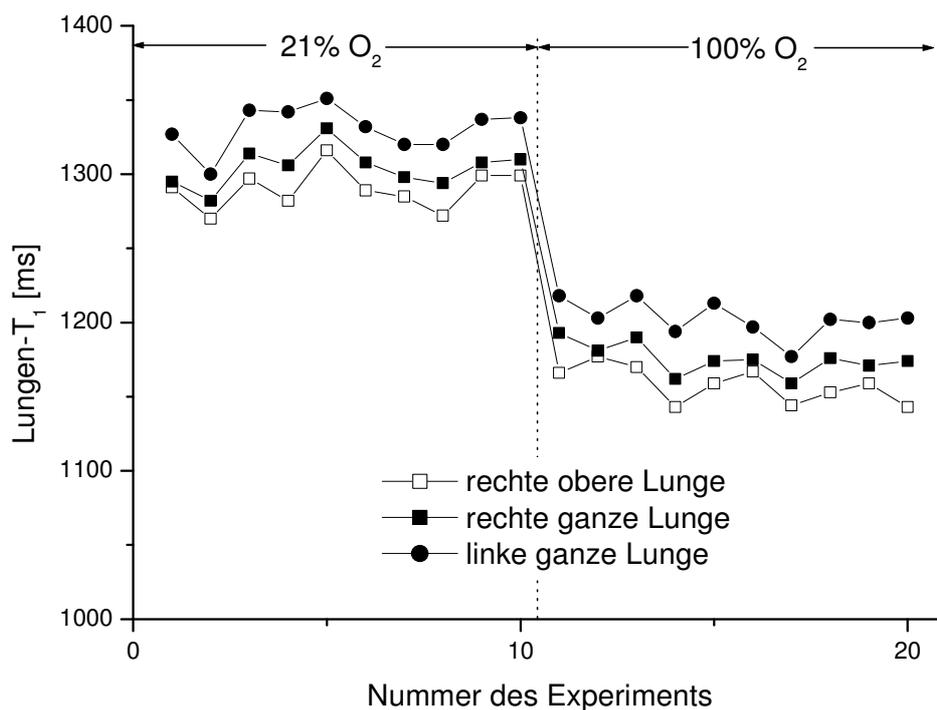
#### **4.6.3 Evaluierung der oxygen transfer function (OTF)**

Die rechte ganze Lunge in den T<sub>1</sub>-Maps jedes Probanden wurde als ROI, die für gesundes Lungenparenchym repräsentativ ist, definiert. Ein gut perfundiertes Lungenparenchym und ein (bzw. mehrere) schlecht perfundiertes Lungenparenchym wurden zuerst im Gd-DTPA-gestützten Perfusionssbild jedes Patienten ausgesucht und anschließend als ROI 1 und ROI 2 (bzw. ROI 3 usw.) in den T<sub>1</sub>-Maps definiert.

Für jeden Probanden und Patienten wurden drei Lungen-T<sub>1</sub>-Werte von drei ROIs in drei T<sub>1</sub>-Maps, die bei jeder O<sub>2</sub>-Konzentration aufgenommen wurden, gemessen und gemittelt. Alle fünf gemittelten Lungen-R<sub>1</sub> (= 1/T<sub>1</sub>)-Werte bei fünf O<sub>2</sub>-Konzentrationen wurden gegen die O<sub>2</sub>-Konzentration aufgetragen. Aus der linearen Anpassung an fünf Messpunkte wurden die Steigung (OTF), der R<sub>1</sub>-Achsenabschnitt und der Korrelationskoeffizient (R) der Anpassungsgeraden berechnet.

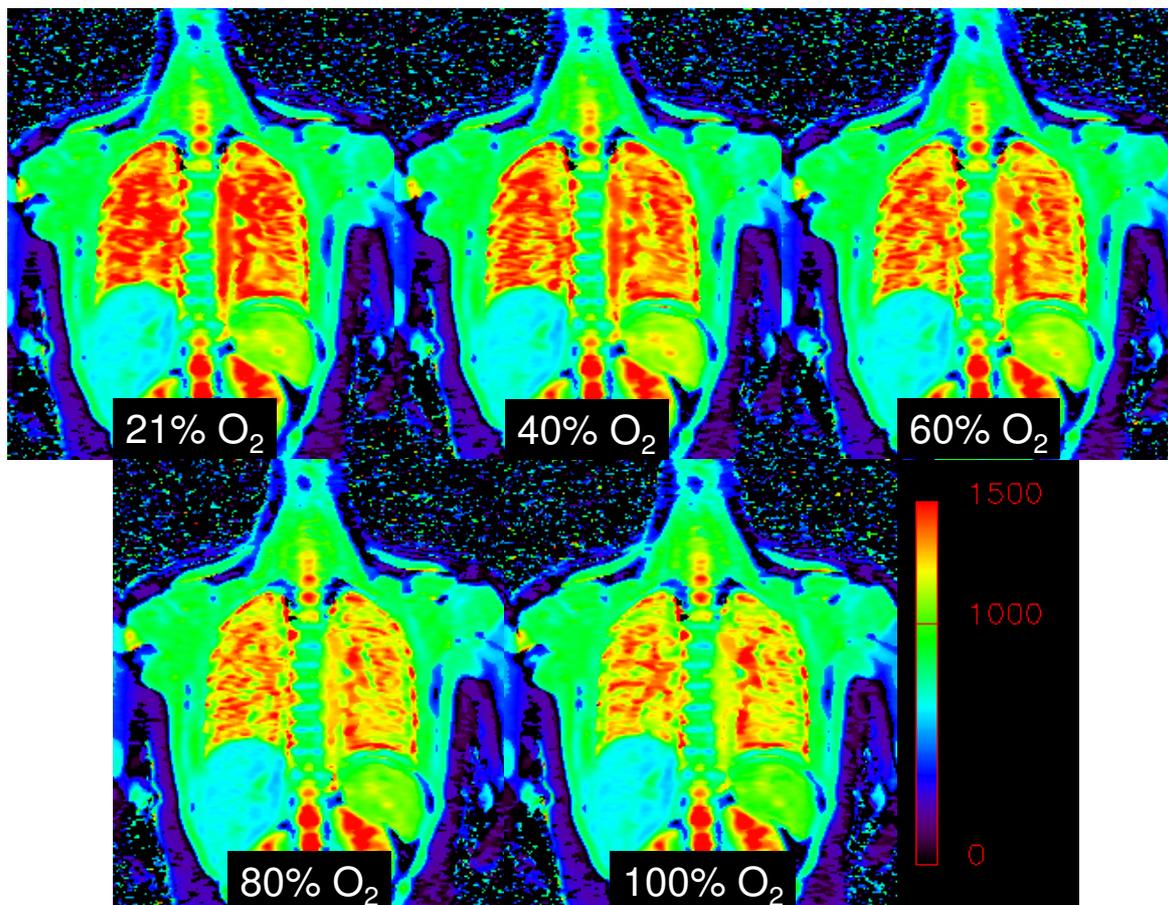
## 4.7 Ergebnisse

Abbildung 4.7 zeigt Ergebnisse von 20 unabhängigen Lungen-T<sub>1</sub>-Mapping-Experimenten, wobei 10 T<sub>1</sub>-Maps während der Inhalation von Luft (21% O<sub>2</sub>) und 10 T<sub>1</sub>-Maps von reinem Sauerstoff (100% O<sub>2</sub>) derselben coronalen Lungenschicht eines 31-jährigen weiblichen Probanden nacheinander aufgenommen und gemessene T<sub>1</sub>-Werte der rechten oberen, rechten ganzen und linken ganzen Lunge aufgetragen wurden. Die einzelnen T<sub>1</sub>-Werte der linken ganzen Lunge sowohl bei 21% O<sub>2</sub> als auch bei 100% O<sub>2</sub> sind am längsten, da sich hier mehrere größere Gefäße befinden. Im Gegensatz dazu sind die einzelnen T<sub>1</sub>-Werte der rechten oberen Lunge mit mehr Lungenparenchym am kürzesten. Der Mittelwert von den 10 einzelnen T<sub>1</sub>-Werten der rechten ganzen Lunge beträgt  $1305 \pm 4$  ms (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler) bei 21% O<sub>2</sub> und  $1176 \pm 3$  ms bei 100% O<sub>2</sub>. Diese große Lungen-T<sub>1</sub>-Verkürzung um ca. 130 ms ( $\cong$  -10%) von 21% O<sub>2</sub> zu 100% O<sub>2</sub> ist statistisch signifikant mit  $P \ll 0,0001$  und stimmt mit dem theoretischen Wert von -11% in Kapitel 4.5 überein. Dies beweist den paramagnetischen Effekt von im Blut physikalisch gelöstem Sauerstoff [Edelman 96], [Chen 98], [Mai 00b], [Löffler 00], [Jakob 01a].



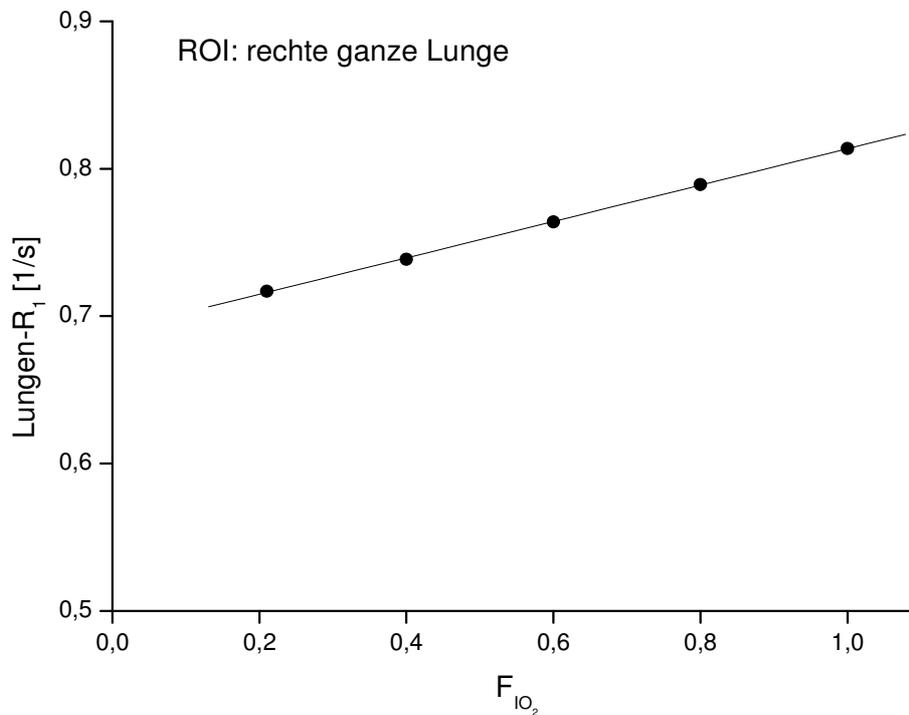
**Abbildung 4.7.** 10 gemessene T<sub>1</sub>-Werte der rechten oberen, rechten ganzen und linken ganzen Lunge derselben coronalen Lungenschicht eines 31-jährigen weiblichen Probanden während der Inhalation von Luft (21% O<sub>2</sub>) und von reinem Sauerstoff (100% O<sub>2</sub>).

Ein typisches Beispiel zeigt Abbildung 4.8, in welcher fünf  $T_1$ -Maps derselben Lungenschicht eines 30-jährigen weiblichen Probanden jeweils bei einer inhalierten  $O_2$ -Konzentration von 21%, 40%, 60%, 80% und 100% dargestellt sind. Die  $T_1$ -Map bei 21%  $O_2$  zeigt eine homogene Lungen- $T_1$ -Verteilung und die  $T_1$ -Maps bei höheren  $O_2$ -Konzentrationen zeigen eine homogene Lungen- $T_1$ -Verkürzung. Es ist dazu anzumerken, dass nur Gewebe oder Organe wie das Lungenparenchym, die Lungenvenen und die Milz, die das sauerstoffreiche arterielle Blut durchströmt, signifikante  $T_1$ -Verkürzungen bei höheren  $O_2$ -Konzentrationen zeigen. Im Gegensatz dazu zeigen der Muskel, die Leber und die Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) kaum  $T_1$ -Verkürzungen bei höheren  $O_2$ -Konzentrationen [Edelman 96], [Jakob 01a], [Mai 00a].



**Abbildung 4.8.** Von 0 bis 1500 ms skalierte  $T_1$ -Maps derselben Lungenschicht eines 30-jährigen weiblichen Probanden jeweils bei 21%, 40%, 60%, 80% und 100%  $O_2$ .

Der gemessene  $R_1$  ( $= 1/T_1$ )-Wert der rechten ganzen Lunge desselben Probanden wie in Abbildung 4.8 ist gegen die inhalierte  $O_2$ -Konzentration  $F_{IO_2}$  in Abbildung 4.9 aufgetragen. Nach der linearen Anpassung zeigt die Anpassungsgerade einen OTF-Wert von  $0,12 \pm 0,00$  1/s (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler), einen  $R_1$ -Achsenabschnitt von  $0,69 \pm 0,00$  1/s und einen perfekten Korrelationskoeffizienten  $R$  von 1,00.



**Abbildung 4.9.** Gemessener  $R_1$ -Wert der rechten ganzen Lunge desselben Probanden wie in Abbildung 4.8 in Abhängigkeit von der inspiratorischen  $O_2$ -Fraktion  $F_{IO_2}$ .

In Tabelle 4.1 sind berechnete OTF-Werte,  $R_1$ -Achsenabschnitte und Korrelationskoeffizienten R der rechten ganzen Lunge von sieben Probanden zusammengestellt. Im Allgemeinen zeigt die rechte ganze Lunge OTF-Werte zwischen 0,10 von 0,14 1/s,  $R_1$ -Achsenabschnitte zwischen 0,70 und 0,80 1/s und exzellente Korrelationskoeffizienten R zwischen 0,96 und 1,00. Diese Ergebnisse stimmen mit dem  $O_2$ -gestützten Lungen- $T_1$ -Modell (OTF = 0,12 1/s und  $R_1$ -Achsenabschnitt = 0,70 1/s in Abbildung 4.6) in Kapitel 4.5 gut überein.

Proband	Alter / Geschlecht	OTF [1/s]	$R_1$ -Achsenabschnitt [1/s]	R
1	30 / F	0,12 ± 0,00	0,69 ± 0,00	1,00
2	26 / F	0,11 ± 0,02	0,72 ± 0,01	0,96
3	22 / M	0,14 ± 0,01	0,77 ± 0,01	0,99
4	22 / M	0,13 ± 0,01	0,75 ± 0,01	0,99
5	35 / M	0,10 ± 0,01	0,81 ± 0,01	0,97
6	20 / F	0,11 ± 0,01	0,75 ± 0,01	0,99
7	22 / M	0,10 ± 0,01	0,75 ± 0,01	0,99

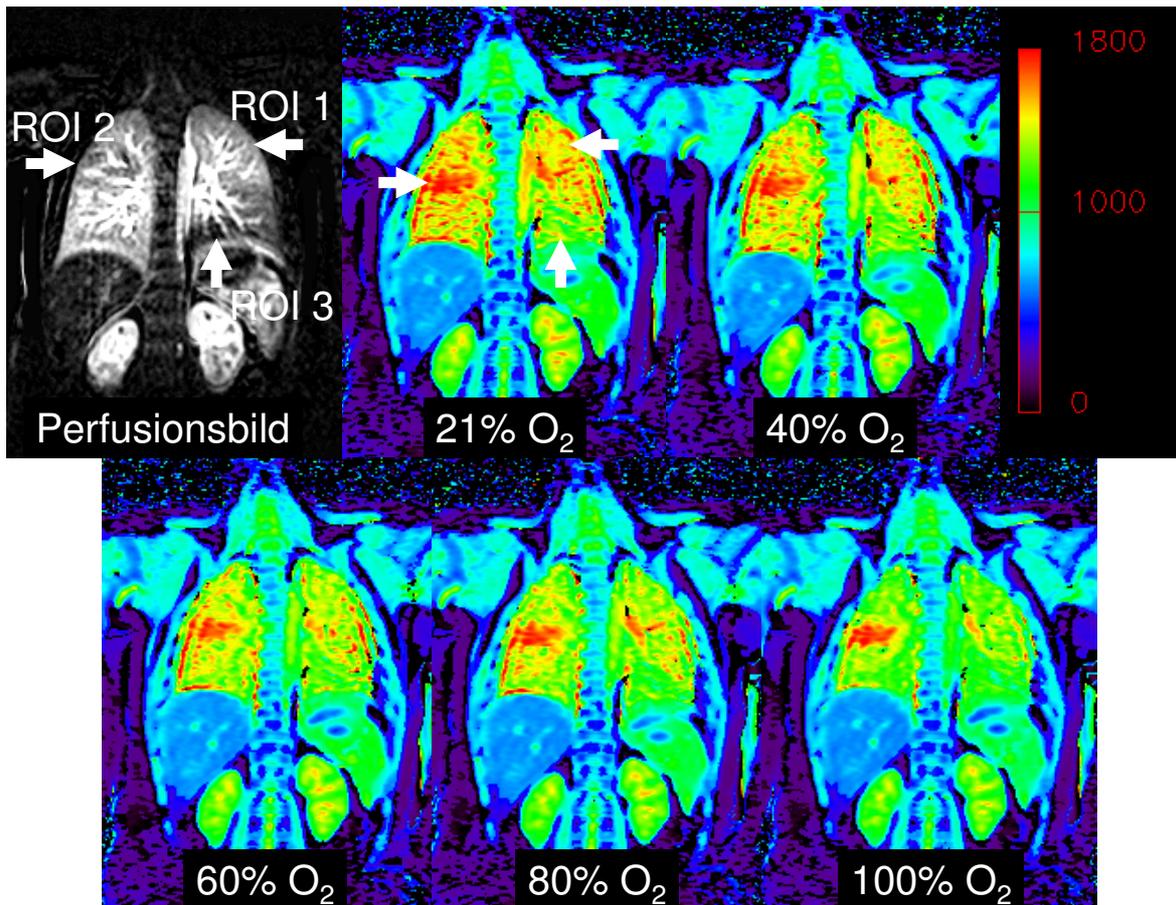
**Tabelle 4.1.** Berechnete OTF-Werte (Mittelwert ± Standardfehler),  $R_1$ -Achsenabschnitte und Korrelationskoeffizienten R der rechten ganzen Lunge von sieben Probanden.

Um die Reproduzierbarkeit des  $O_2$ -gestützten Lungen- $T_1$ -Mapping-Verfahrens zu untersuchen, wurde eine coronale dorsale Lungenschicht eines 22-jährigen männlichen Probanden vier Mal (zwei Mal nacheinander an einem Tag und zwei Mal nacheinander an einem anderen Tag) gemessen. In Tabelle 4.2 sind berechnete OTF-Werte,  $R_1$ -Achsenabschnitte und Korrelationskoeffizienten R der rechten ganzen Lunge des Probanden zusammengestellt. Eine exzellente Reproduzierbarkeit wurde durch einen nahezu konstanten OTF-Wert von ca. 0,12 1/s und einen konstanten  $R_1$ -Achsenabschnitt von ca. 0,75 1/s gezeigt.

Nummer des Experiments	OTF [1/s]	$R_1$ -Achsenabschnitt [1/s]	R
1	0,12 ± 0,01	0,74 ± 0,00	0,99
2	0,11 ± 0,02	0,76 ± 0,01	0,96
3	0,13 ± 0,01	0,75 ± 0,01	0,99
4	0,13 ± 0,01	0,74 ± 0,01	0,99

**Tabelle 4.2.** Wiederholt berechnete OTF-Werte (Mittelwert ± Standardfehler),  $R_1$ -Achsenabschnitte und Korrelationskoeffizienten R der rechten ganzen Lunge derselben coronalen dorsalen Lungenschicht eines 22-jährigen männlichen Probanden.

Abbildung 4.10 zeigt das Gd-DTPA-gestützte Perfusionsbild und fünf T<sub>1</sub>-Maps jeweils bei einer inhalierten O<sub>2</sub>-Konzentration von 21%, 40%, 60%, 80% und 100% derselben Lungenschicht eines 16-jährigen weiblichen Patienten mit pneumonischem Infiltrat (ROI 2) und Bronchiektasen (ROI 3). Die linke obere Lunge wird als ROI 1 repräsentativ für gesundes Lungenparenchym definiert. Die T<sub>1</sub>-Map bei 21% O<sub>2</sub> zeigt eine inhomogene Lungen-T<sub>1</sub>-Verteilung und die T<sub>1</sub>-Maps bei höheren O<sub>2</sub>-Konzentrationen zeigen eine inhomogene Lungen-T<sub>1</sub>-Verkürzung.

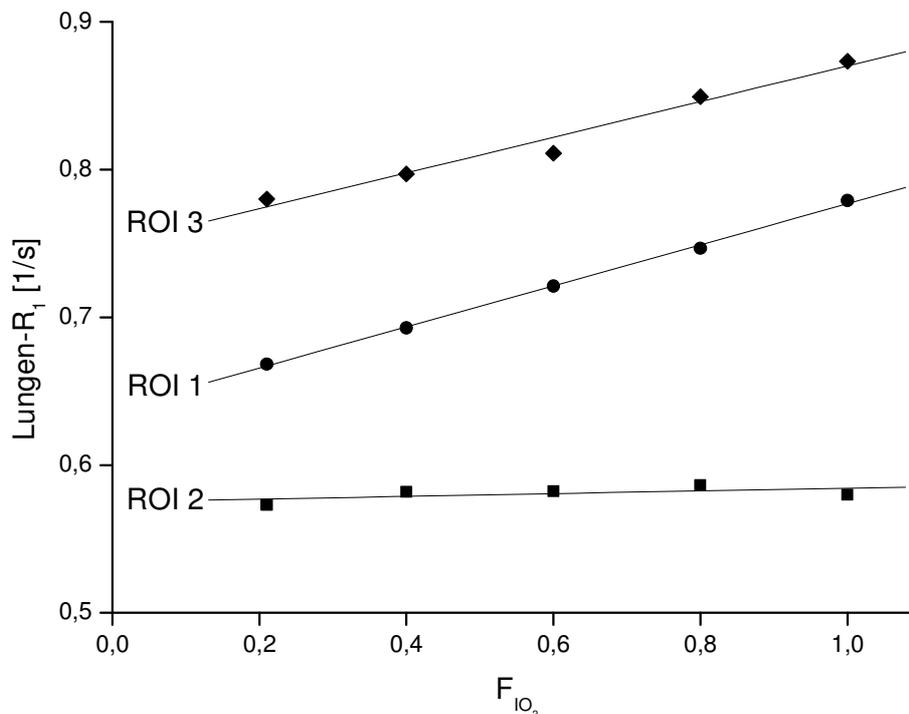


**Abbildung 4.10.** Gd-DTPA-gestütztes Perfusionsbild und von 0 bis 1800 ms skalierte T<sub>1</sub>-Maps jeweils bei 21%, 40%, 60%, 80% und 100% O<sub>2</sub> derselben Lungenschicht eines 16-jährigen weiblichen Patienten mit pneumonischem Infiltrat (ROI 2), Bronchiektasen (ROI 3) und, zum Vergleich, gesundem Lungenparenchym (ROI 1).

Abbildung 4.11 zeigt die Graphik der Lungen- $R_1$ -Werte von drei ROIs desselben Patienten wie in Abbildung 4.10 in Abhängigkeit von der inhalierten  $O_2$ -Konzentration  $F_{IO_2}$ . ROI 1 ist gut perfundiert und zeigt einen normalen OTF-Wert von  $0,14 \pm 0,00$  1/s (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler), einen relativ niedrigen  $R_1$ -Achsenabschnitt von  $0,64 \pm 0,00$  1/s und einen hohen Korrelationskoeffizienten  $R$  von 1,00 (vgl. Tabellen 4.1 und 4.2). Vermutlich wegen der schlecht perfundierten ROIs 2 und 3 wurde der Blutstrom in die ROI 1 umgeleitet, so dass die relativ hohen Lungen- $T_1$ -Werte von ca. 1500 ms, die sich dem  $T_1$ -Wert des Blutes annähern (siehe Kapitel 3.2), in der ROI 1 gemessen wurden.

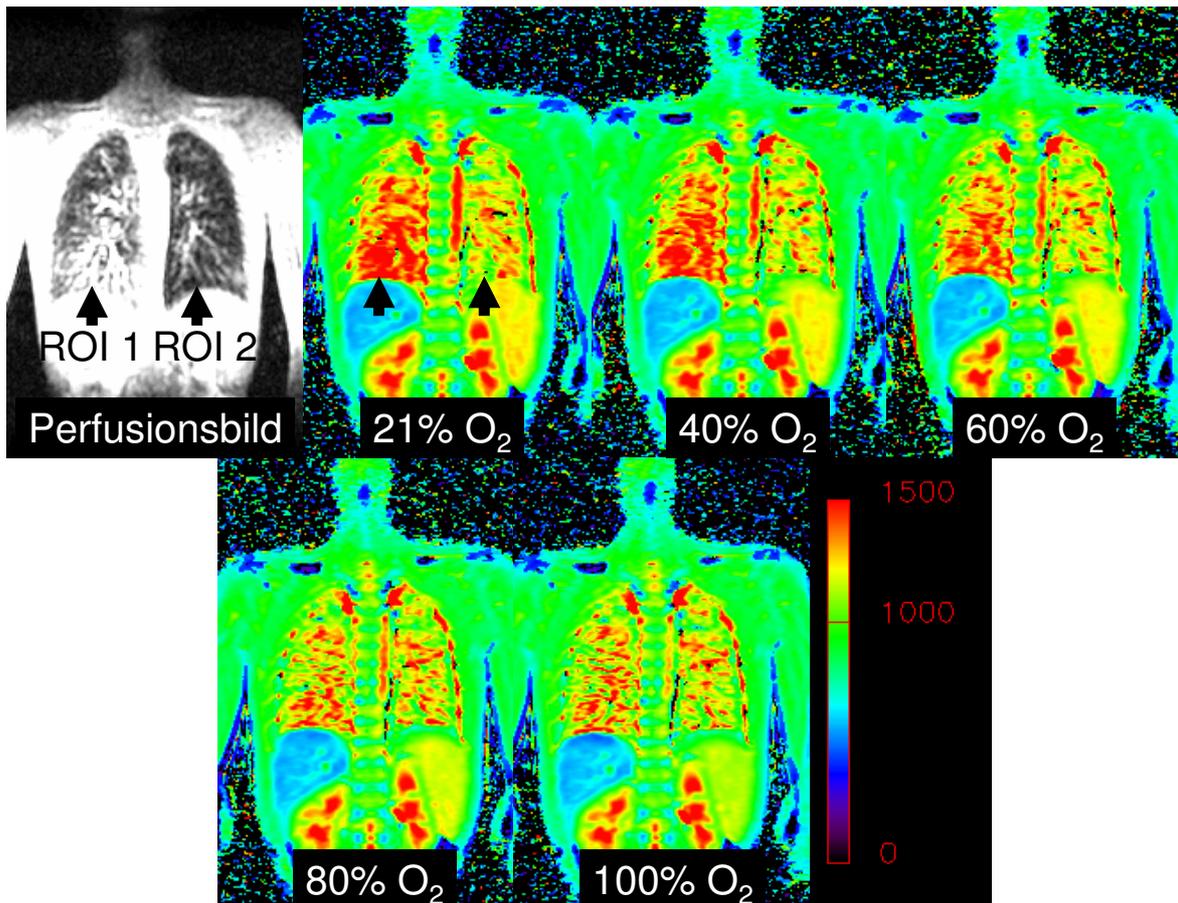
ROI 2 ist schlecht perfundiert und zeigt einen fast verschwindenden OTF-Wert von  $0,01 \pm 0,01$  1/s, einen erniedrigten  $R_1$ -Achsenabschnitt von  $0,58 \pm 0,00$  1/s und einen niedrigen Korrelationskoeffizienten  $R$  von 0,59 (vgl. Tabellen 4.1 und 4.2). Da das pneumonische Infiltrat hauptsächlich aus Wasser besteht, fand in diesem Bereich kein Gasaustausch statt und es wurden die hohen  $T_1$ -Werte von ca. 1750 ms, die sich dem  $T_1$ -Wert des Wassers annähern (siehe Kapitel 3.2), in der ROI 2 gemessen.

ROI 3 zeigt einen Perfusionsausfall, aber einen normalen OTF-Wert von  $0,12 \pm 0,01$  1/s, einen normalen  $R_1$ -Achsenabschnitt von  $0,75 \pm 0,01$  1/s und einen hohen Korrelationskoeffizienten  $R$  von 0,99 (vgl. Tabellen 4.1 und 4.2). Möglicherweise durch den raumfordernden Charakter der Bronchiektasen wurde die regionale Perfusion benachbarter Lungengefäße beeinträchtigt, was zur Gewebhyperoxie führte, da bei erhaltener Ventilation hier nun kein Abtransport mehr von Sauerstoff aus dem Gewebe erfolgte.



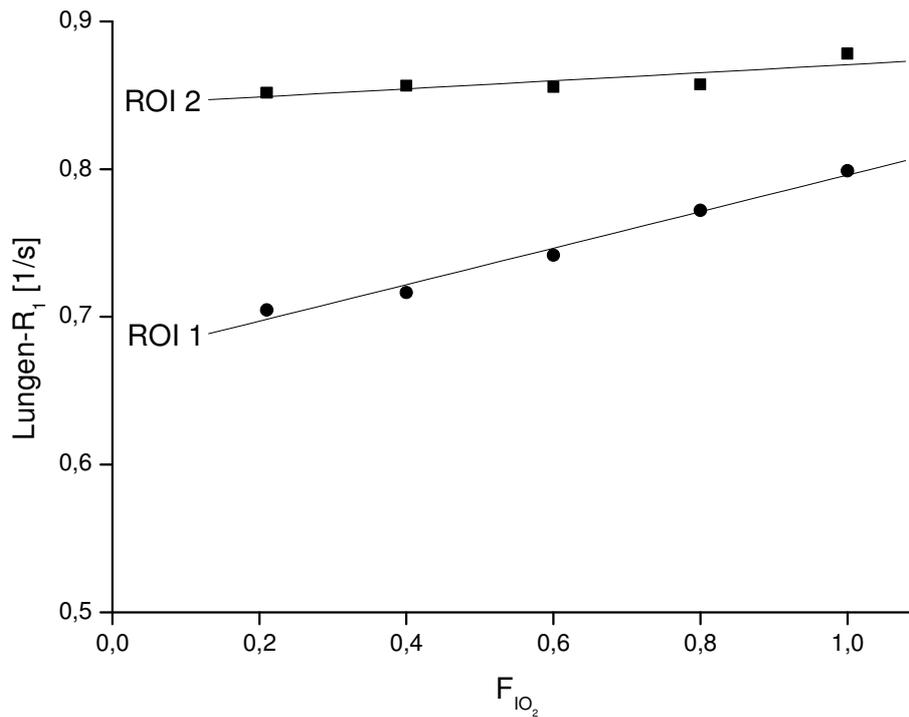
**Abbildung 4.11.** Gemessene Lungen- $R_1$ -Werte von drei ROIs desselben Patienten wie in Abbildung 4.10 in Abhängigkeit von der inspiratorischen  $O_2$ -Fraktion  $F_{IO_2}$ .

Abbildung 4.12 zeigt das Gd-DTPA-gestützte Perfusionsbild und fünf  $T_1$ -Maps jeweils bei einer inhalierten  $O_2$ -Konzentration von 21%, 40%, 60%, 80% und 100% derselben Lungenschicht eines 18-jährigen männlichen Patienten mit Mukoviszidose (CF). Im Perfusionsbild ist die rechte untere Lunge gut perfundiert und wird als ROI 1 definiert. Die linke untere Lunge ist schlecht perfundiert und wird als ROI 2 definiert. Die  $T_1$ -Map bei 21%  $O_2$  zeigt eine inhomogene Lungen- $T_1$ -Verteilung und die  $T_1$ -Maps bei höheren  $O_2$ -Konzentrationen zeigen eine inhomogene Lungen- $T_1$ -Verkürzung.



**Abbildung 4.12.** Gd-DTPA-gestütztes Perfusionsbild und von 0 bis 1500 ms skalierte  $T_1$ -Maps jeweils bei 21%, 40%, 60%, 80% und 100%  $O_2$  derselben Lungenschicht eines 18-jährigen männlichen Patienten mit Mukoviszidose (CF). Im Perfusionsbild ist die rechte untere Lunge gut perfundiert und wird als ROI 1 definiert. Die linke untere Lunge ist schlecht perfundiert und wird als ROI 2 definiert.

Abbildung 4.13 zeigt die Graphik der Lungen- $R_1$ -Werte von zwei ROIs desselben Patienten wie in Abbildung 4.12 in Abhängigkeit von der inhalierten  $O_2$ -Konzentration  $F_{IO_2}$ . ROI 1 zeigt eine normale OTF von  $0,12 \pm 0,01$  1/s (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler), einen normalen  $R_1$ -Achsenabschnitt von  $0,67 \pm 0,01$  1/s (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler) und einen hohen Korrelationskoeffizienten  $R$  von 0,99 (vgl. Tabellen 4.1 und 4.2). Jedoch zeigt ROI 2 eine erniedrigte OTF von  $0,03 \pm 0,01$  1/s, einen erhöhten  $R_1$ -Achsenabschnitt von  $0,84 \pm 0,01$  1/s und einen relativ niedrigen Korrelationskoeffizienten  $R$  von 0,81.



**Abbildung 4.13.** Gemessene Lungen- $R_1$ -Werte von zwei ROIs desselben Patienten wie in Abbildung 4.12 in Abhängigkeit von der inspiratorischen  $O_2$ -Fraktion  $F_{IO_2}$ .

In Tabelle 4.3 sind berechnete OTF-Werte,  $R_1$ -Achsenabschnitte und Korrelationskoeffizienten R des gut perfundierten und des schlecht perfundierten Lungenparenchyms von fünf Patienten mit Mukoviszidose (CF) zusammengestellt. Im Allgemeinen zeigt gut perfundiertes Lungenparenchym normale OTF-Werte zwischen 0,10 und 0,14 1/s, normale  $R_1$ -Achsenabschnitte zwischen 0,70 und 0,80 1/s und hohe Korrelationskoeffizienten R zwischen 0,90 und 1,00. Im Gegensatz dazu zeigt schlecht perfundiertes Lungenparenchym erniedrigte OTF-Werte, erhöhte  $R_1$ -Achsenabschnitte und relativ niedrige Korrelationskoeffizienten R.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in Patienten mit CF Lungenperfusionsdefekte mit Erniedrigung der OTF bzw. mit Erhöhung des  $R_1$ -Achsenabschnittes, also Lungen- $T_1$ -Verkürzungen, korrelieren. Wie bereits in Kapitel 4.5 diskutiert, spiegelt die OTF den pulmonalen Gasaustausch wider und wird durch das Ventilations-Perfusions-Verhältnis  $\dot{V}_{A(BTPS)}/\dot{Q}$  und das Diffusions-Perfusions-Verhältnis  $D_L/\dot{Q}$  bestimmt. Die Lungen- $T_1$ -Verkürzungen in Patienten mit CF werden nach Kapitel 3.4 auf die vermehrte Bildung von Bindegewebe und sackartigen Erweiterungen der Lunge, sowie auf die Reduzierung des regionalen Lungenblutvolumens bzw. Lungenblutflusses zurückgeführt.

Patient mit CF	Alter / Geschlecht	OTF [1/s]	$R_1$ -Achsenabschnitt [1/s]	R
1	18 / M	$0,12 \pm 0,01^a$	$0,67 \pm 0,01$	0,99
		$0,03 \pm 0,01^b$	$0,84 \pm 0,01$	0,81
2	34 / M	$0,09 \pm 0,02^a$	$0,77 \pm 0,02$	0,91
		$0,00 \pm 0,01^b$	$0,92 \pm 0,01$	-0,27
3	13 / M	$0,13 \pm 0,01^a$	$0,74 \pm 0,00$	1,00
		$0,03 \pm 0,01^b$	$0,89 \pm 0,00$	0,94
4	28 / M	$0,11 \pm 0,02^a$	$0,78 \pm 0,01$	0,97
		$0,06 \pm 0,02^b$	$0,91 \pm 0,01$	0,90
5	15 / F	$0,14 \pm 0,02^a$	$0,69 \pm 0,01$	0,98
		$0,03 \pm 0,04^b$	$0,89 \pm 0,03$	0,37

**Tabelle 4.3.** Berechnete OTF-Werte (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler),  $R_1$ -Achsenabschnitte und Korrelationskoeffizienten R des gut<sup>a</sup> perfundierten und des schlecht<sup>b</sup> perfundierten Lungenparenchyms einer coronalen Lungenschicht von fünf Patienten mit Mukoviszidose (CF).

## 4.8 Diskussion

Eine neue Methode zur indirekten, aber quantitativen Beurteilung der Lungenventilation mittels des O<sub>2</sub>-gestützten <sup>1</sup>H-MR-T<sub>1</sub>-Mapping-Verfahrens wurde sowohl an Probanden als auch an Patienten durchgeführt. Die diesem Verfahren zugrunde liegende schnelle quantitative T<sub>1</sub>-Mapping-Technik mit einer kurzen Akquisitionszeit (TA) von ca. 4 Sekunden für eine T<sub>1</sub>-Map ermöglicht es, dass alle jüngeren oder älteren Patienten ohne Probleme die Luft anhalten konnten. Die robuste Bestimmung der Lungen-T<sub>1</sub>-Werte, die hohe Reproduzierbarkeit der T<sub>1</sub>-Mapping-Technik und überall zugänglicher, preisgünstiger Sauerstoff gewährleiten die Durchführbarkeit des vorgestellten Verfahrens.

Die zugehörige Theorie, das O<sub>2</sub>-gestützte Lungen-T<sub>1</sub>-Modell, wurde aus der Lungenphysiologie und den Lungen-T<sub>1</sub>-Relaxationsmechanismen hergeleitet und ist gültig unter zwei Voraussetzungen. Zunächst findet nach der O<sub>2</sub>-Diffusion ein vollständiger Angleich des kapillären O<sub>2</sub>-Partialdrucks P<sub>KO<sub>2</sub></sub> an den alveolären O<sub>2</sub>-Partialdruck P<sub>AO<sub>2</sub></sub> bei jeder inspiratorischen O<sub>2</sub>-Fraktion F<sub>IO<sub>2</sub></sub> von 21% bis 100% statt. Anschließend führt dieser alveoläre O<sub>2</sub>-Partialdruck P<sub>AO<sub>2</sub></sub> zu einer O<sub>2</sub>-Sättigung S<sub>O<sub>2</sub></sub> von 100%, so dass der im Lungenkapillarblut physikalisch gelöste Sauerstoff für den Blut-T<sub>1</sub>-verkürzenden Effekt maßgebend ist. Das O<sub>2</sub>-gestützte Lungen-T<sub>1</sub>-Modell ist in der Lage, das T<sub>1</sub>-Verhalten der gesunden Lunge bei der Inhalation von verschiedenen O<sub>2</sub>-Konzentrationen bzw. die lineare Beziehung zwischen dem gesunden Lungen-R<sub>1</sub>-Wert und der inspiratorischen O<sub>2</sub>-Fraktion F<sub>IO<sub>2</sub></sub> darzustellen. Die experimentellen Ergebnisse von Probanden stimmen mit dem erarbeiteten theoretischen Modell sehr gut überein. Bei kranken Lungen ist es denkbar, dass die zwei oben genannten Voraussetzungen nicht bei jeder, sondern erst ab einer höheren inspiratorischen O<sub>2</sub>-Fraktion F<sub>IO<sub>2</sub></sub>, erfüllt werden, so dass die Abhängigkeit des Lungen-R<sub>1</sub>-Wertes von der inspiratorischen O<sub>2</sub>-Fraktion F<sub>IO<sub>2</sub></sub> nicht durchgehend linear, sondern „hakenförmig“ ist. Dies wird sichtbar, wenn man die Abbildungen 4.4 und 4.5 nebeneinander darstellt. Dies führt zu in den Patienten-Studien gemessenen, erniedrigten OTF-Werten und schlechten Korrelationskoeffizienten R.

Die große Limitation des O<sub>2</sub>-gestützten Lungen-T<sub>1</sub>-Mapping-Verfahrens ist, dass die OTF eigentlich eine Funktion von Lungenventilation, Lungendiffusion und Lungenperfusion ist, da der kapilläre O<sub>2</sub>-Partialdruck P<sub>KO<sub>2</sub></sub> bzw. die Konzentration des im Lungenkapillarblut physikalisch gelösten Sauerstoffs vom Ventilations-Perfusions-Verhältnis  $\dot{V}_{A(BTPS)}/\dot{Q}$  und Diffusions-Perfusions-Verhältnis  $D_L/\dot{Q}$  abhängig ist. Nur durch die Bestimmung der OTF mit dem Verfahren kann bei verschiedenen Lungenerkrankungen die Ursache für den gestörten pulmonalen Gasaustausch nicht erkannt werden. Deshalb muss das Verfahren immer in Kombination mit anderen funktionellen Methoden wie beispielsweise der <sup>1</sup>H-MR-Perfusionsmessung verwendet werden.

# Quantitative $^1\text{H}$ -MR-Perfusionsmapping-Technik an der menschlichen Lunge mittels Protonen-Spin-Labeling

## 5.1 Einführung

Zur Beurteilung der Lungenperfusion, auch regionaler Lungenblutfluss (rPBF) genannt, mittels Protonen-Magnetresonanztomographie ( $^1\text{H}$ -MRT) wurden sowohl qualitative als auch quantitative dynamische Kontrastmittel (KM)-gestützte Methoden bereits entwickelt [Berthezene 92], [Hatabu 96], [Hatabu 99b]. Dabei wird Kontrastmittel, z. B. Gadolinium (Gd)-DTPA-Komplexe, intravenös injiziert. Solche Methoden sind nicht-invasiv, schnell und haben ein hohes intrinsisches Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR). Dennoch werden sie dadurch limitiert, dass die Luft während eines KM-gestützten Experiments über 20 Sekunden angehalten werden soll, um Bewegungsartefakte zu minimieren. Außerdem ist nach einem solchen Experiment die Wartezeit für das nächste Experiment relativ lang, um das Kontrastmittel komplett aus dem Körper ausscheiden zu lassen.

Als Alternative zur KM-gestützten  $^1\text{H}$ -MR-Perfusionsmessung wurden vor kurzem qualitative Methoden basierend auf Spin-Labeling der Protonen ohne Verwendung von intravenös injiziertem Kontrastmittel entwickelt [Detre 92], [Mai 99a], [Roberts 01]. Dabei wird das endogene Wasser des Blutes, in dem Protonen-Spins magnetisch gekennzeichnet sind, als frei diffusionsfähiger Indikator eingesetzt. Jedoch ist die Quantifizierung der Lungenperfusion mittels Protonen-Spin-Labeling noch nicht ausgereift. Bisher wurden nur wenige quantitative Spin-Labeling-Methoden, z. B. flow-sensitive alternating inversion recovery with an extra radio frequency pulse (FAIRER), zur Messung der Lungenperfusion vorgestellt, die die Lungenperfuionsrate in Einheiten von  $\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$  berechnen [Kwong 95], [Buxton 98], [Mai 00c], [Bolar 02].

In diesem Kapitel wird eine schnelle und robuste quantitative  $^1\text{H}$ -MR-Perfusionsmapping-Technik an der menschlichen Lunge vorgeschlagen, wobei Protonen-Spin-Labeling des im Blut enthaltenen Wassers innerhalb der zu messenden Lungenschicht in Kombination mit einem Zwei-Kompartimente-Schnellaustausch-Modell des Gewebes ausgenutzt wird [Schwarzbauer 96], [Bauer 96]. Diese Spin-Labeling-Technik wurde bereits erfolgreich auf die Quantifizierung der Perfusion am Rattengehirn, Rattenherz und menschlichen Gehirn

angewandt [Schwarzbauer 96], [Bauer 96], [Bauer 97], [Belle 98]. Dabei wurden jeweils eine nicht-schichtselektive (globale) und eine schichtselektive (selektive)  $T_1$ -Map derselben Schicht gemessen und die entsprechende Perfusionsmap wurde daraus pixelweise in Einheiten von  $\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$  berechnet.

## 5.2 Protonen-Spin-Labeling und Zwei-Kompartimente-Schnellaustausch-Modell des Gewebes

Um globale und selektive Lungen- $T_1$ -Maps für die quantitative  $^1\text{H}$ -MR-Perfusionsmapping-Technik zu erhalten, wird die in Kapitel 3 beschriebene schnelle quantitative Lungen- $T_1$ -Mapping-Technik eingesetzt [Jakob 01a]. Nach einer globalen bzw. selektiven  $180^\circ$ -Inversion der longitudinalen Magnetisierung der Lungenschicht wird die  $T_1$ -Relaxation durch 16 SnapshotFLASH-Sequenzen unmittelbar nacheinander abgetastet, was eine globale bzw. eine selektive Lungen- $T_1$ -Map ergibt. Im Fall der globalen Inversion sind alle Protonen-Spins des im Blut enthaltenen Wassers sowohl innerhalb als auch außerhalb der zu messenden Lungenschicht invertiert, was zu einem „normalen“ Lungen- $T_1$ -Wert für jedes Pixel in der globalen  $T_1$ -Map führt. Im Fall der selektiven Inversion sind nur Protonen-Spins des im Blut enthaltenen Wassers innerhalb der zu messenden Lungenschicht invertiert. Nicht-invertierte Protonen-Spins außerhalb der zu messenden Lungenschicht kommen mit dem Blutfluss in die Lungenschicht hinein und vermischen sich dort mit den invertierten Protonen-Spins, was zu einem „kürzeren“ Lungen- $T_1$ -Wert für jedes Pixel in der selektiven  $T_1$ -Map führt. Die Differenz zwischen dem globalen und dem selektiven  $T_1$ -Wert für jedes Pixel, unter der Überlegung eines Zwei-Kompartimente-Schnellaustausch-Modells des Gewebes, ermöglicht dann die Berechnung der Perfusionsrate für jedes Pixel [Schwarzbauer 96].

Im Zwei-Kompartimente-Schnellaustausch-Modell des Gewebes besteht ein Gewebe aus zwei Kompartimenten, dem intrakapillaren und dem extravaskulären Raum [Bauer 96]. Dabei werden zwei Prozesse berücksichtigt: schneller Austausch der Protonen-Spins des Wassers zwischen den beiden Kompartimenten durch Diffusion und Transport der Protonen-Spins des Wassers von der Arterie in die Kapillaren durch Perfusion. Aus diesem Modell lässt sich die Perfusionsrate  $p$  in Einheiten von  $\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$  für jedes Pixel berechnen:

$$p = \frac{\lambda}{T_{1v}} \cdot \left( \frac{T_{1\text{glo}}}{T_{1\text{sel}}} - 1 \right) \quad (5.1)$$

wobei  $\lambda$  den Gewebe-Blut-Partitionskoeffizienten des Wassers darstellt und als  $[(\text{ml Wasser})/(\text{g Gewebe})]/[(\text{ml Wasser})/(\text{ml Blut})]$  definiert ist. In der menschlichen Lunge wird  $\lambda = 0,95 \text{ ml}/\text{g}$  als konstant angenommen [Skelton 27].  $T_{1v}$  ist der globale  $T_1$ -Wert des venösen

Blutes und kann im Prinzip aus der Pulmonalarterie oder der rechten Herzkammer in einer globalen  $T_1$ -Map gemessen werden. Nach den Ergebnissen von Probandenmessungen sind in diesem Kapitel  $T_{1v} = 1480 \pm 10$  ms (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler) angenommen.  $T_{1glo}$  und  $T_{1sel}$  stellen jeweils den globalen und selektiven Lungen- $T_1$ -Wert dar.

Nach der Fehlerfortpflanzung von Gleichung 5.1 kann der relative Fehler  $\Delta p/p$  der Perfusionsrate  $p$ , wobei  $\Delta p$  der absolute Fehler der Perfusionsrate  $p$  ist, für jedes Pixel aus den  $T_1$ -Werten und ihren absoluten Fehlern  $\Delta T_1$  hergeleitet werden [Preibisch 99]:

$$\frac{\Delta p}{p} = \sqrt{\left(\frac{\Delta T_{1v}}{T_{1v}}\right)^2 + \left(\frac{\Delta T_{1glo}}{T_{1glo} - T_{1sel}}\right)^2 + \left[\frac{\Delta T_{1sel}}{\frac{T_{1sel}}{T_{1glo}} \cdot (T_{1glo} - T_{1sel})}\right]^2} \quad (5.2)$$

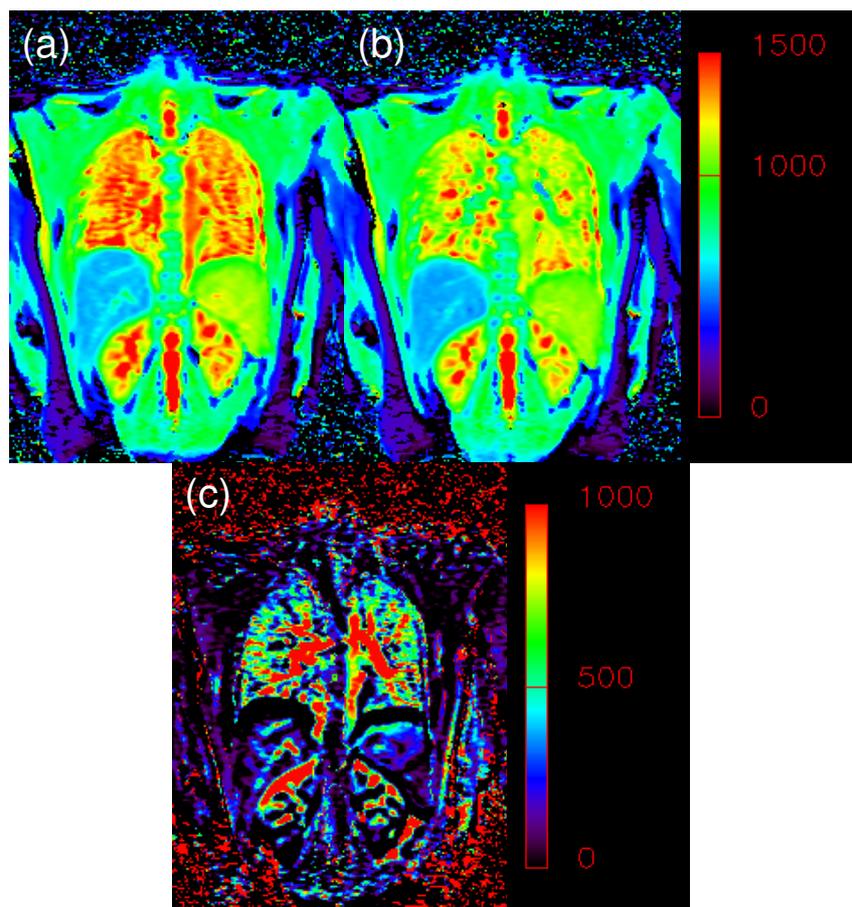
Mit Hilfe der Gleichung 5.2 kann man beurteilen, inwiefern die mit der Spin-Labeling-Technik berechneten Perfusionsraten  $p$  zuverlässig sind.

### 5.3 Material und Methoden

Die für die quantitative  $^1\text{H}$ -MR-Perfusionsmapping-Technik benötigte globale bzw. selektive Lungen- $T_1$ -Mapping-Technik wurde bereits in Kapitel 3.3 beschrieben und die zugehörige IR-SnapshotFLASH-Sequenz hat folgende Parameter: Echozeit (TE) = 1,4 ms, Repetitionszeit (TR) = 3,5 ms, Flipwinkel (FA) =  $7^\circ$ , Matrix =  $64 \times 128$ , Bildfeld (FOV) =  $(350 - 500) \times (350 - 500)$  mm<sup>2</sup>, Schichtdicke = 15 mm, Länge des Gauss-Pulses für die Anregung = 0,384 ms, Länge des hyperbolischen Sekant-Pulses für die globale Inversion = 10,24 ms. Alle Lungen- $T_1$ -Mapping-Experimente wurden in Kombination mit Atemanhaltetechnik am Ende der Expiration (ca. 4 Sekunden) durchgeführt.

## 5.4 Ergebnisse

Ein typisches Ergebnis der Spin-Labeling-Technik zeigt Abbildung 5.1: (a) eine globale und (b) eine selektive  $T_1$ -Map derselben Lungenschicht eines 22-jährigen weiblichen Probanden. Die beiden  $T_1$ -Maps sind von 0 bis 1500 ms skaliert und die rechte obere Lunge ist als region of interest (ROI) definiert, um große Gefäße bei der Auswertung auszuschließen. Die globale  $T_1$ -Map erscheint homogen und der gemessene globale  $T_1$ -Wert der rechten oberen Lunge ist 1305 ms. Die selektive  $T_1$ -Map zeigt eine starke  $T_1$ -Verkürzung im Bereich der großen Gefäße, aber eine leichte  $T_1$ -Verkürzung im Lungenparenchym. Dieser Unterschied kann dadurch erklärt werden, dass das Blut in die großen Gefäße „einfließt“, aber ins Lungenparenchym „perfundiert“. Der gemessene selektive  $T_1$ -Wert der rechten oberen Lunge beträgt 1146 ms. Abbildung 5.1c zeigt die Perfusionsmap, die aus Abbildungen 5.1a, b und Gleichung 5.1 mit  $\lambda = 0,95 \text{ ml/g}$  und  $T_{1v} = 1480 \text{ ms}$  berechnet wurde. Die Perfusionsmap ist von 0 bis 1000  $\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$  skaliert und die gemessene Perfusionsrate der rechten oberen Lunge ist 509  $\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ . In der Perfusionsmap ist auch deutlich zu erkennen, dass große Gefäße höhere „Perfusionsraten“ als das Lungenparenchym aufweisen.



**Abbildung 5.1.** (a) Globale, (b) selektive  $T_1$ -Maps, die von 0 bis 1500 ms skaliert sind, und (c) die daraus berechnete Perfusionsmap, die von 0 bis 1000  $\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$  skaliert ist, derselben Lungenschicht eines 22-jährigen weiblichen Probanden.

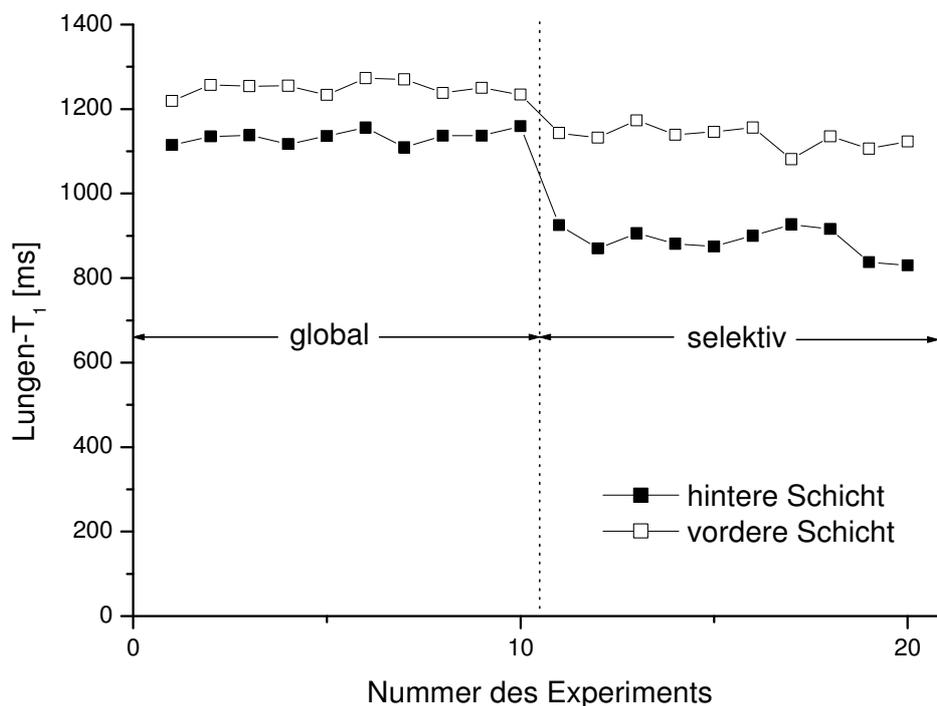
In Tabelle 5.1 sind berechnete Perfusionsraten  $p$  der rechten oberen Lunge von zehn Probanden zusammengestellt. Es wird gezeigt, dass die normalen Lungenperfusionsraten zwischen 400 und 600  $\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$  liegen und von der untersuchten Person und Schichtposition abhängig sind. Diese mit der Spin-Labeling-Technik berechneten Lungenperfusionsraten stimmen mit Literaturwerten von 5 bis 6  $\ell/\text{min}$  in Ruhe überein, gemessen für eine menschliche Lunge mit Nassgewicht von ca. 1 kg [Staub 96], [Thews 00a], [Mai 00c].

Proband	Alter / Geschlecht	$p$ [ $\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ ]
1	22 / F	509
2	21 / M	565
3	21 / M	415
4	23 / F	609
5	34 / M	544
6	35 / M	400
7	25 / M	445
8	27 / M	412
9	26 / F	569
10	21 / F	486

**Tabelle 5.1.** Berechnete Perfusionsraten  $p$  der rechten oberen Lunge von zehn Probanden.

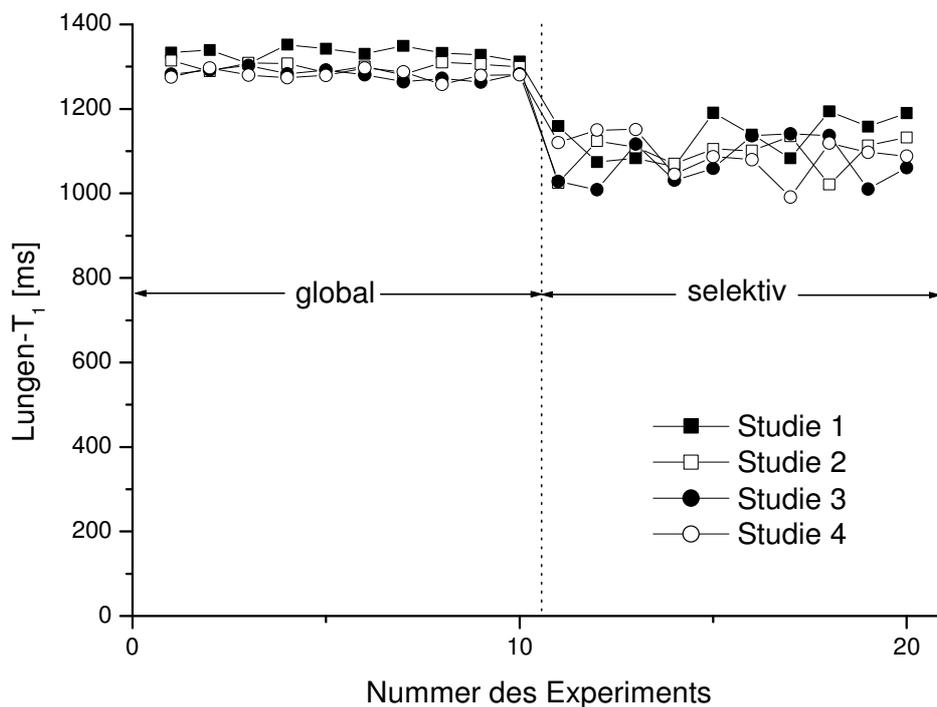
Abbildung 5.2 zeigt Ergebnisse von 20 unabhängigen Lungen-T<sub>1</sub>-Mapping-Experimenten, wobei jeweils 10 globale und 10 selektive T<sub>1</sub>-Maps von zwei coronalen dorsalen Lungenschichten eines 21-jährigen männlichen Probanden nacheinander aufgenommen und gemessene T<sub>1</sub>-Werte der rechten oberen Lunge aufgetragen wurden. Die 10 relativ konstanten sowohl globalen als auch selektiven Lungen-T<sub>1</sub>-Werte beider Schichten demonstrieren eine hohe Reproduzierbarkeit der vorgestellten Spin-Labeling-Technik innerhalb einer Studie. Die Lungen-T<sub>1</sub>-Verkürzungen beider Schichten von den globalen zu den selektiven Experimenten sind statistisch signifikant mit  $P \ll 0,0001$  und auf den Einwascheffekt der nicht-invertierten Protonen-Spins des im Blut enthaltenen Wassers außerhalb der zu messenden Schicht zurückzuführen.

Werden die über die 10 einzelnen T<sub>1</sub>-Werte gemittelten globalen und selektiven Lungen-T<sub>1</sub>-Werte (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler) beider Schichten in Gleichungen 5.1 und 5.2 eingesetzt, so ergibt sich die Perfusionsrate der rechten oberen Lunge der hinteren Schicht zu  $1072 \pm 65$  m $\ell$ /100g/min und der vorderen Schicht zu  $391 \pm 35$  m $\ell$ /100g/min. Das bedeutet, dass die hintere Schicht eine höhere Perfusionsrate als die vordere Schicht hat. Dies spiegelt die Tatsache wider, dass die Lungenperfusion abhängig von der Gravitation ist [Stock 99], [Keilholz 01].



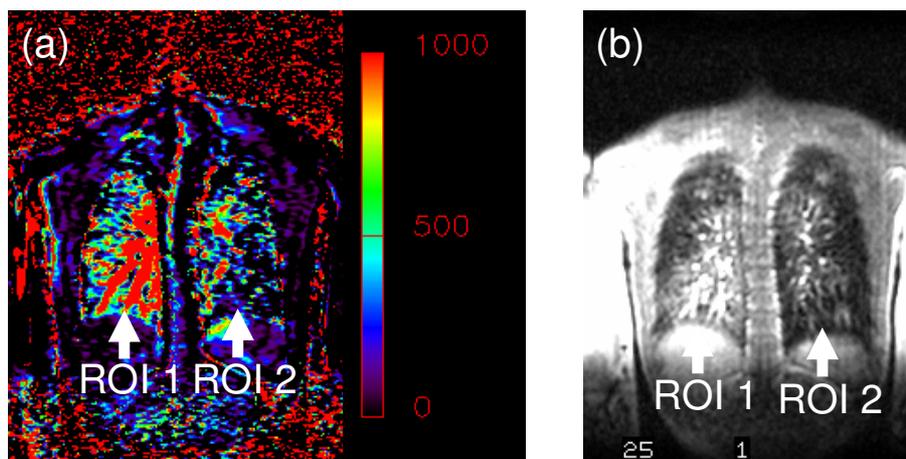
**Abbildung 5.2.** 10 gemessene globale und 10 selektive T<sub>1</sub>-Werte der rechten oberen Lunge von zwei coronalen dorsalen Schichten eines 21-jährigen männlichen Probanden.

Eine coronale dorsale Lungenschicht eines 23-jährigen männlichen Probanden wurde an einem Tag vier Mal gemessen und jedes Mal wurden jeweils 10 unabhängige globale und 10 selektive  $T_1$ -Maps dieser Lungenschicht aufgenommen (vgl. Abbildung 5.2). Die zugehörigen  $T_1$ -Werte der rechten ganzen Lunge wurden in Abbildung 5.3 aufgetragen. Eine relativ hohe Reproduzierbarkeit der Spin-Labeling-Technik zwischen verschiedenen Studien wird dadurch gezeigt, dass die globalen und die selektiven Lungen- $T_1$ -Werte von den vier Studien relativ gut zusammenfallen und die entsprechenden berechneten Perfusionsraten der rechten ganzen Lunge  $667 \pm 69$ ,  $716 \pm 56$ ,  $740 \pm 73$  und  $654 \pm 63$  (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler)  $\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$  sind.



**Abbildung 5.3.** Vier Mal gemessene 10 globale und 10 selektive  $T_1$ -Werte der rechten ganzen Lunge einer coronalen dorsalen Lungenschicht eines 23-jährigen männlichen Probanden.

Abbildung 5.4 zeigt (a) eine von 0 bis 1000 ml/100g/min skalierte Spin-Labeling-Perfusionsmap und (b) ein Gd-DTPA-gestütztes <sup>1</sup>H-MR-Perfusionsbild derselben Lungenschicht eines 25-jährigen weiblichen Patienten mit Mukoviszidose (CF). Die rechte untere Lunge ist gut perfundiert und wird als ROI 1 definiert. Die linke untere Lunge ist schlecht perfundiert und wird als ROI 2 definiert. Die durch die Spin-Labeling-Technik festgestellten Perfusionsdefekte (ROI 2 in Abbildung 5.4a) korrelieren gut mit den durch die dynamische Gd-DTPA-gestützte <sup>1</sup>H-MRT festgestellten Perfusionsdefekten (ROI 2 in Abbildung 5.4b). In Abbildung 5.4a zeigt ROI 1 eine normale Lungenperfusionrate von 565 ml/100g/min und ROI 2 eine reduzierte Lungenperfusionrate von 207 ml/100g/min.



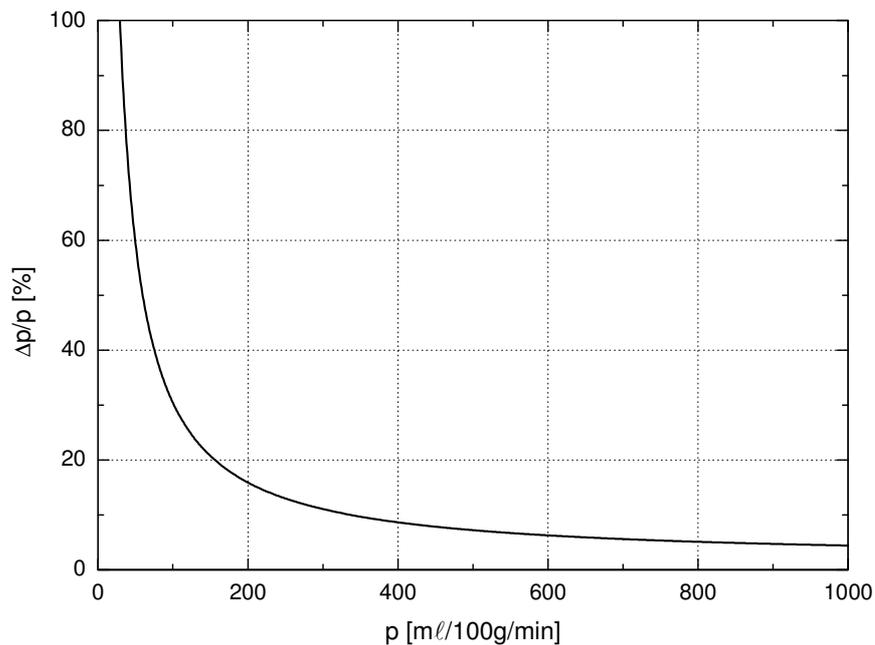
**Abbildung 5.4.** (a) Von 0 bis 1000 ml/100g/min skalierte Spin-Labeling-Perfusionsmap und (b) Gd-DTPA-gestütztes <sup>1</sup>H-MR-Perfusionsbild derselben Lungenschicht eines 25-jährigen weiblichen Patienten mit CF. Die rechte untere Lunge ist gut perfundiert und wird als ROI 1 definiert. Die linke untere Lunge ist schlecht perfundiert und wird als ROI 2 definiert.

In Tabelle 5.2 sind berechnete Perfusionsraten  $p$  des gut perfundierten und des schlecht perfundierten Lungenparenchyms einer coronalen Lungenschicht von drei Patienten mit CF zusammengestellt. Das gut perfundierte Lungenparenchym zeigt normale Perfusionsraten von ca. 500 ml/100g/min. Im Gegensatz dazu zeigt das schlecht perfundierte Lungenparenchym deutlich reduzierte Perfusionsraten, die niedriger als 200 ml/100g/min sind.

Patient mit CF	Alter / Geschlecht	$p$ [ml/100g/min]
1	34 / M	540 <sup>a</sup> 185 <sup>b</sup>
2	25 / F	565 <sup>a</sup> 207 <sup>b</sup>
3	13 / M	542 <sup>a</sup> 129 <sup>b</sup>

**Tabelle 5.2.** Berechnete Perfusionsraten  $p$  des gut<sup>a</sup> und des schlecht<sup>b</sup> perfundierten Lungenparenchyms einer coronalen Lungenschicht von drei Patienten mit CF.

Wird Gleichung 5.1 in Gleichung 5.2 eingesetzt, um den Parameter  $T_{1\text{sel}}$  in Gleichung 5.2 zu eliminieren, kann der relative Fehler  $\Delta p/p$  der Perfusionsrate  $p$  für jedes Pixel als Funktion von den Parametern  $T_{1\text{glo}}$ ,  $\Delta T_{1\text{glo}}$ ,  $\Delta T_{1\text{sel}}$  und  $p$  dargestellt werden. Am Beispiel des Probanden in Abbildung 5.2 ergaben sich  $T_{1\text{glo}} = 1248$  ms,  $\Delta T_{1\text{glo}} = 5$  ms und  $\Delta T_{1\text{sel}} = 8$  ms, wenn die 10 globalen und 10 selektiven Lungen- $T_1$ -Werte der vorderen Schicht jeweils gemittelt wurden. Damit wird der relative Fehler  $\Delta p/p$  der Perfusionsrate  $p$  in Abhängigkeit von der Perfusionsrate  $p$  in Abbildung 5.5 simuliert. Nach Tabellen 5.1 und 5.2 liegen die berechneten Lungenperfusionsraten  $p$  von Probanden und Patienten mit CF zwischen 100 und 600  $\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ , die nach Abbildung 5.5 den relativen Fehlern  $\Delta p/p$  von 30% hinunter bis 6% entsprechen. Also je niedriger die berechneten Lungenperfusionsraten  $p$  sind, umso höher sind die relativen Fehler  $\Delta p/p$  dieser berechneten Lungenperfusionsraten  $p$  und umso weniger zuverlässig ist die Spin-Labeling-Technik zur Quantifizierung der Lungenperfusion.



**Abbildung 5.5.** Nach Gleichungen 5.1 und 5.2 berechneter relativer Fehler  $\Delta p/p$  der Perfusionsrate  $p$  in Abhängigkeit von der Perfusionsrate  $p$ . Die eingesetzten Daten stammen aus der vorderen Lungenschicht des Probanden in Abbildung 5.2.

## 5.5 Diskussion

Es wurde in diesem Kapitel gezeigt, dass die vorgestellte quantitative  $^1\text{H}$ -MR-Perfusionsmapping-Technik mittels Protonen-Spin-Labeling, ohne Verwendung eines intravenösen Kontrastmittels, sowohl qualitative als auch quantitative Informationen über Lungenperfusion in Probanden und Patienten mit CF schnell und korrekt wiedergeben kann. Die hohe Reproduzierbarkeit der Spin-Labeling-Technik sowohl innerhalb einer Studie als auch zwischen verschiedenen Studien und niedrige relative Fehler  $\Delta p/p$  der damit berechneten Perfusionsraten  $p$  wurden demonstriert.

Zur praktischen Durchführung der Spin-Labeling-Experimente wurden aufgrund technischer Limitationen alle globalen und selektiven Lungen- $T_1$ -Maps bei separatem Atemanhalten akquiriert. Die erhaltenen globalen und zugehörigen selektiven Lungen- $T_1$ -Maps mit verschiedenen Atempositionen führen zu Missregistrierungen bei der Berechnung der Perfusionsmaps. In Zukunft soll die Messung einer globalen und der entsprechenden selektiven Lungen- $T_1$ -Map während eines Atemanhaltens angestrebt werden.

Im Allgemeinen wird die optimale Durchführung einer Spin-Labeling-Technik zur Quantifizierung der Perfusion durch Minimierung der Wechselwirkungen zwischen dem selektiven Inversionspuls und dem Anregungspuls gewährleistet, was ein Verhältnis der selektiven Inversionsschichtdicke zur Anregungsschichtdicke möglicherweise von 1:1 bedeutet. Zu unserer Durchführung liegt das Verhältnis in der Praxis ca. bei 3:1, um das Profil des Anregungspulses mit einem viel größeren, aber suboptimalen Profil des selektiven Inversionspulses vollkommen abzudecken. Eine Weiterentwicklung der Technik ist notwendig, um das Verhältnis durch ein optimiertes Profil des selektiven Inversionspulses zu minimieren [Pell 02].

## 6

# <sup>1</sup>H-MR-Messprotokoll für die Lungendiagnostik

## 6.1 Einführung

In den Kapiteln 2, 4 und 5 wurden das MT-STIR-Verfahren zur Untersuchung der Lungenanatomie, die O<sub>2</sub>-gestützte T<sub>1</sub>-Mapping-Methode zur Beurteilung der Lungenventilation und die Spin-Labeling-Technik zur Beurteilung der Lungenperfusion vorgestellt. Im ersten Teil dieses Kapitels wird ein klinisches nicht-invasives <sup>1</sup>H-MR-Messprotokoll aus den oben genannten Verfahren für die Lungendiagnostik erstellt und auf Patienten mit Mukoviszidose (CF) angewandt [Wang 03b]. Im zweiten Teil dieses Kapitels wird der Einfluss des Rauchens auf die Lungenfunktion „gesunder“ Raucher unmittelbar nach dem Rauchen mittels des etablierten Lungenprotokolls untersucht [Wang 03a].

Mukoviszidose, auch zystische Fibrose (CF) genannt, ist eine vor allem in Europa häufige angeborene Stoffwechselkrankheit (ca. 1:2000 Neugeborenen!), bei der sich aufgrund des defekten Gens die Sekrete der ausführenden Drüsen verdicken. Dadurch können sie nicht abfließen und verstopfen die Ausführungsgänge. Es betrifft auch die Schleimhautdrüsen der Bronchien, so dass die Bronchien mit zähflüssigem Schleim verstopft sind. Weil die zähen Schleime nicht abfließen können, kommt es zu Entzündungsreaktionen. Es bilden sich dann vermehrt Bindegewebe und sackartige Erweiterungen in den Organen. Das Lungenversagen ist die Ursache für die hohe Sterblichkeit der Patienten mit CF. Die Lebenserwartung eines Patienten wird allgemein auf ca. 40 Jahre geschätzt.

## 6.2 Material und Methoden

Im Rahmen der Mukoviszidose-Studie wird das Lungenprotokoll, das aus Sequenzen mit der folgenden Reihenfolge besteht, durchgeführt:

1. einer schnellen FLASH-Sequenz zur Orientierung (Scout).
2. einer MT-STIR-HASTE-Sequenz zur Untersuchung der Lungenanatomie (siehe Kapitel 2). Dabei werden beispielsweise zehn coronale benachbarte Lungenschichten aufgenommen, um die ganze Lunge abzudecken. Davon werden zwei bis vier pathologische Schichten für die weitere Lungenfunktionsprüfung ausgesucht.

3. einer IR-SnapshotFLASH-Sequenz für die schnelle quantitative Lungen-T<sub>1</sub>-Messung (siehe Kapitel 3) in Kombination mit verschiedenen O<sub>2</sub>-Konzentrationen im Atemgasgemisch zur Beurteilung der Lungenventilation und Lungenperfusion. Dabei werden zur Ventilationsuntersuchung drei globale T<sub>1</sub>-Maps jeder Schicht jeweils bei 21%, 40%, 60%, 80% und 100% O<sub>2</sub> akquiriert, um die oxygen transfer function (OTF) des gesunden und kranken Lungenparenchyms zu evaluieren (siehe Kapitel 4). Zur Perfusionsuntersuchung werden bei 21% O<sub>2</sub> zusätzlich noch drei selektive T<sub>1</sub>-Maps derselben Schicht akquiriert, um die Perfusionsmap zu berechnen (siehe Kapitel 5). D. h., 3 globale + 3 selektive T<sub>1</sub>-Maps bei 21% O<sub>2</sub> + 3 globale T<sub>1</sub>-Maps pro O<sub>2</sub>-Konzentration × 4 O<sub>2</sub>-Konzentrationen (40%, 60%, 80% und 100% O<sub>2</sub>) = 18 T<sub>1</sub>-Maps pro Schicht.
4. schließlich einer saturation recovery-TurboFLASH-Sequenz in Kombination mit der intravenösen Injektion von Gadolinium (Gd)-DTPA als Kontrastmittel (siehe Kapitel 4.6.2). Dabei werden beispielsweise 60 dynamische FLASH-Bilder jeder Schicht akquiriert, um die Ergebnisse qualitativ mit den anderen Verfahren zu vergleichen.

Im Rahmen der Raucher-Studie werden „gesunde“ Raucher untersucht. Sie sollen einen Tag vor der Studie überhaupt nicht rauchen. Das oben eingeführte <sup>1</sup>H-MR-Lungenprotokoll wird, bis auf die letzte Gd-DTPA-gestützte Perfusionsmessung, an jedem Raucher durchgeführt, wobei eine ausgesuchte coronale dorsale Lungenschicht bei zwei O<sub>2</sub>-Konzentrationen, Raumluft (21% O<sub>2</sub>) und reinem Sauerstoff (100% O<sub>2</sub>), gemessen wird. Nebenbei wird die OTF des arteriellen Blutes evaluiert, indem drei globale T<sub>1</sub>-Maps einer ausgesuchten Herzschrift, also eines Kurzachsenschnitts durch die Ventrikel, jeweils bei 21% und 100% O<sub>2</sub> akquiriert werden, denn der arterielle O<sub>2</sub>-Partialdruck liefert einen globalen Maßstab für die Beurteilung der Lungenfunktion [Thews 00a]. Nach der Durchführung des Lungenprotokolls wurde eine 20-minütige Pause gesetzt, wobei die Raucher „so viel wie möglich“ rauchen sollten (durchschnittlich drei bis vier Zigaretten). Unmittelbar nach dem Rauchen wurde das identische Protokoll nochmals durchgeführt.

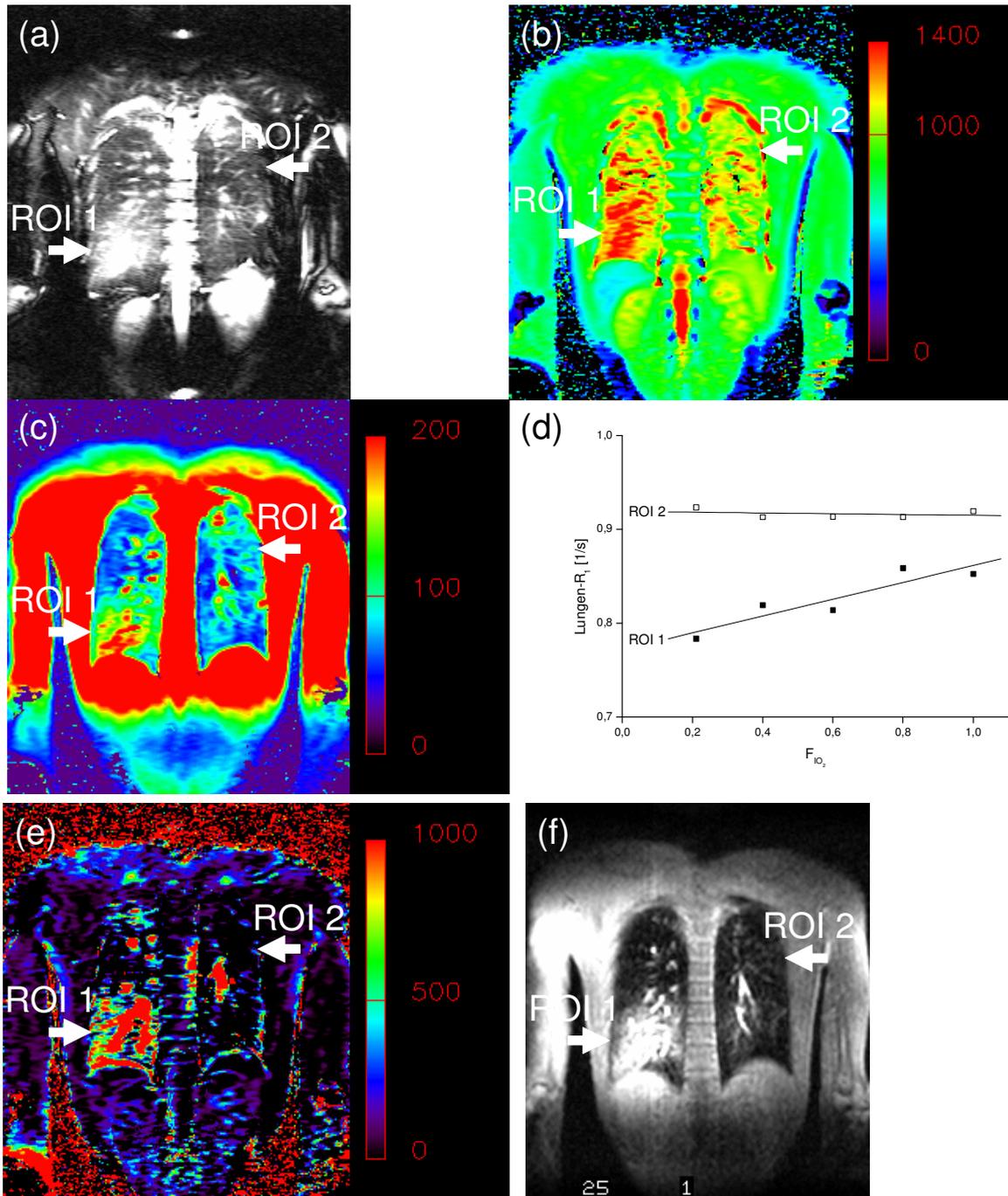
## 6.3 Ergebnisse

### 6.3.1 Mukoviszidose-Studie

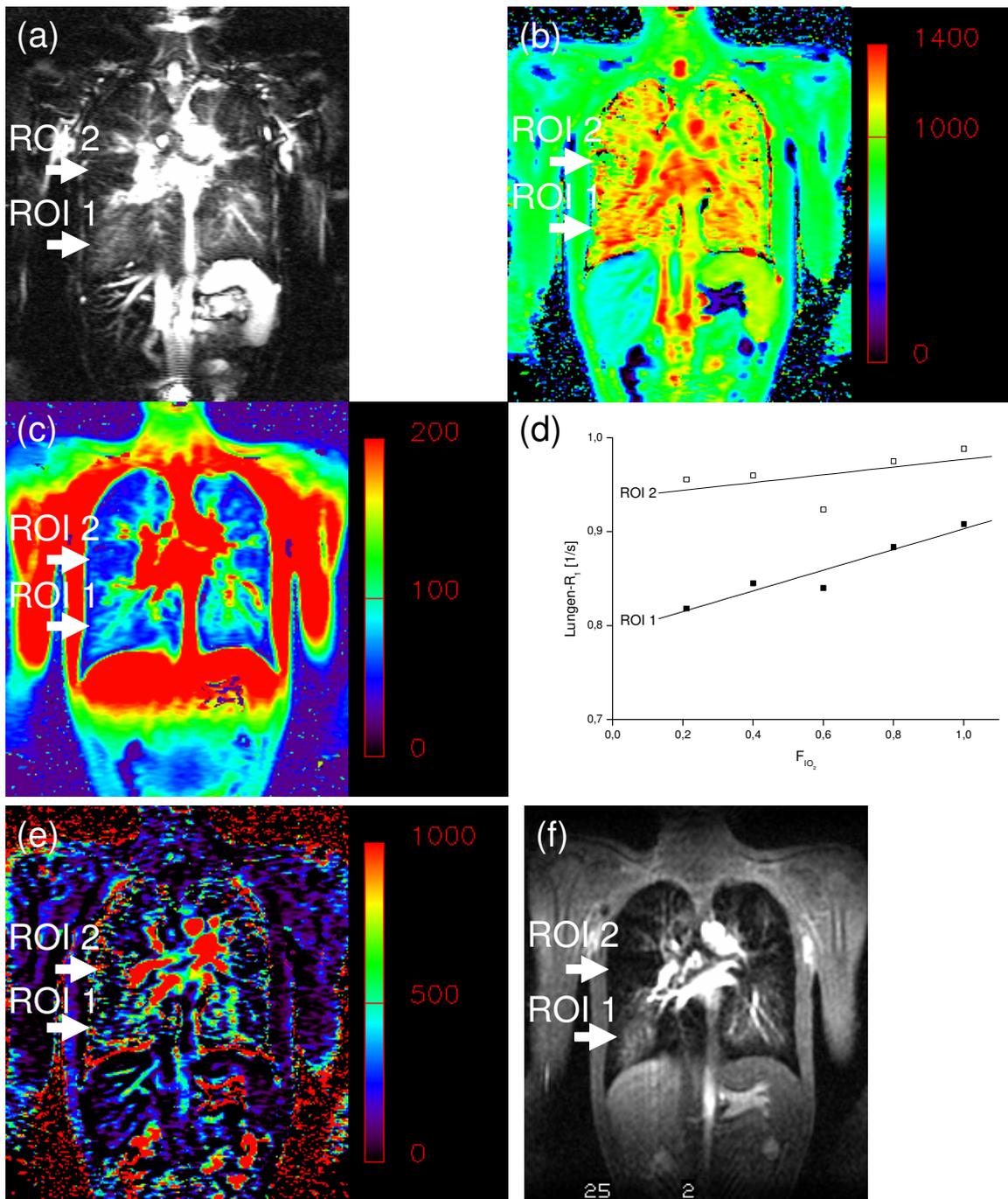
Abbildung 6.1 zeigt typische Ergebnisse der Mukoviszidose-Studie mittels des Lungenprotokolls: (a) ein anatomisches MT-STIR-HASTE-Bild, (b) eine globale  $T_1$ -Map bei 21%  $O_2$ , (c) die entsprechende  $M_0$ -Map bei 21%  $O_2$ , (d) die Abhängigkeit der longitudinalen Relaxationsrate  $R_1$  des Lungenparenchyms von der inspiratorischen  $O_2$ -Fraktion  $F_{IO_2}$  (OTF-Ventilationsgraphik), (e) die Spin-Labeling-Perfusionsmap und (f) das Gd-DTPA-gestützte Perfusionsbild einer coronalen Lungenschicht eines 34-jährigen männlichen Patienten mit CF.

Nach dem Gd-DTPA-gestützten Perfusionsbild ist die rechte untere Lunge normal perfundiert und wird als region of interest 1 (ROI 1) definiert. Die linke obere Lunge ist schlecht perfundiert und wird als ROI 2 definiert. Beide ROIs sind in allen Bildern eindeutig wiederzuerkennen. ROI 2 zeigt, dass bei Patienten mit CF das erniedrigte MR-Lungensignal (Abnahme der Protonendichte und damit Abnahme des regionalen Lungenblutvolumens) mit dem verkürzten Lungen- $T_1$ -Wert (Ansammlung der Makromoleküle im Lungenparenchym und Abnahme des regionalen Lungenblutvolumens), dem erniedrigten Lungen- $M_0$ -Wert (Abnahme der Protonendichte und damit Abnahme des regionalen Lungenblutvolumens), der reduzierten Lungen-OTF (schlechtes Ventilations-Perfusions- und Diffusions-Perfusions-Verhältnis) und der erniedrigten Lungenperfusionsrate (Abnahme des regionalen Lungenblutflusses) sehr gut korreliert [Donnelly 99], [Salerno 01].

Abbildung 6.2 zeigt eine vergleichbare Korrelation in einer anderen coronalen Lungenschicht desselben Patienten.



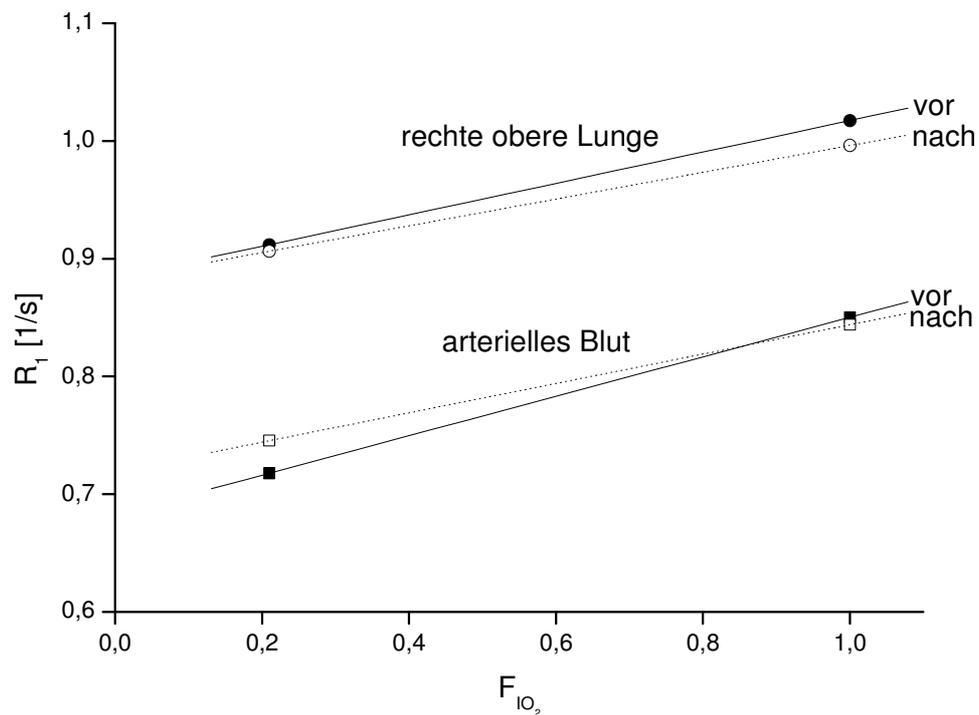
**Abbildung 6.1.** (a) Anatomisches MT-STIR-HASTE-Bild, (b) globale  $T_1$ -Map bei 21%  $O_2$ , (c) entsprechende  $M_0$ -Map bei 21%  $O_2$ , (d) OTF-Ventilationsgraphik, (e) Spin-Labeling-Perfusionsmap und (f) Gd-DTPA-gestütztes Perfusionsbild einer coronalen Lungenschicht eines 34-jährigen männlichen Patienten mit CF. Nach (f) ist die rechte untere Lunge normal perfundiert und wird als ROI 1 definiert. Die linke obere Lunge ist schlecht perfundiert und wird als ROI 2 definiert.



**Abbildung 6.2.** Ergebnisse einer anderen coronalen Lungenschicht desselben Patienten mit CF wie in Abbildung 6.1.

### 6.3.2 Raucher-Studie

Abbildung 6.3 zeigt ein typisches Ergebnis der Raucher-Studie mittels des Lungenprotokolls von einem 25-jährigen männlichen Raucher vor und nach dem Rauchen von vier Zigaretten. Das arterielle Blut im linken Ventrikel (LV) zeigt einen OTF-Wert von 0,17 1/s und einen  $T_1$ -Wert von 1393 ms bei 21%  $O_2$  vor dem Rauchen, und 0,12 1/s und 1342 ms nach dem Rauchen. Die rechte obere Lunge zeigt einen OTF-Wert von 0,13 1/s und eine Perfusionsrate von  $209 \pm 62$  ml/100g/min (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler) vor dem Rauchen, und 0,11 1/s und  $425 \pm 60$  ml/100g/min nach dem Rauchen.



**Abbildung 6.3.** OTF-Ventilationsgraphik der rechten oberen Lunge und des arteriellen Blutes im linken Ventrikel (LV) eines 25-jährigen männlichen Rauchers vor und nach dem Rauchen von vier Zigaretten.

Die Ergebnisse der Raucher-Studie von drei Rauchern sind in Tabelle 6.1 zusammengestellt. Generell lässt sich sagen, dass nach dem Rauchen die Perfusionsraten  $p$  der Lunge erhöht sind, die  $T_1$ -Werte des arteriellen Blutes verkürzt sind und die OTF-Werte sowohl des arteriellen Blutes als auch der Lunge sich nicht signifikant geändert haben.

Raucher	Alter / Geschlecht		Arterielltes Blut im LV		Rechte obere Lunge	
			OTF [1/s]	$T_1$ bei 21% O <sub>2</sub> [ms]	OTF [1/s]	$p$ [ml/100g/min]
1	25 / M	vor	0,17	1393	0,13	209 ± 62
		nach	0,12	1342	0,11	425 ± 60
2	29 / M	vor	0,14	1459	0,13	393 ± 51
		nach	0,15	1418	0,13	770 ± 137
3	25 / M	vor	0,12	1451	0,10	333 ± 30
		nach	0,12	1407	0,08	577 ± 90

**Tabelle 6.1.** Ergebnisse von drei Rauchern vor und nach dem Rauchen von drei bis vier Zigaretten. OTF und  $p$  (Mittelwert ± Standardfehler) stehen für die oxygen transfer function und die Perfusionsrate.

## 6.4 Diskussion

In diesem Kapitel wurde ein klinisches und vollkommen nicht-invasives  $^1\text{H}$ -MR-Messprotokoll aus den im Rahmen dieser Doktorarbeit entwickelten Techniken für die Untersuchung, sowohl der Lungenanatomie als auch der Lungenfunktion, etabliert. Dieser „one-stop shop“ für die Lungendiagnostik wurde an Patienten mit CF und gesunden Rauchern durchgeführt und ist in der Lage, anatomische Defekte aufzufinden und funktionelle Defizite zu quantifizieren. Die Durchführung des Protokolls dauert ca. 30 Minuten und ist daher sehr geeignet für die klinische Routine, vor allem für Wiederholungsuntersuchungen beispielsweise an Patienten mit CF.

Bei der Raucher-Studie wurde festgestellt, dass die Lungenperfusion gesunder Raucher unmittelbar nach dem Rauchen von drei bis vier Zigaretten erhöht ist. Das erklärt sich vermutlich aus der Tatsache, dass das Nikotin körperliche Effekte wie Zunahme der Herz- und Atemfrequenz macht. Weiterhin wurde auch beobachtet, dass der  $T_1$ -Wert des arteriellen Blutes nach dem Rauchen verkürzt ist. Dies lässt sich wahrscheinlich dadurch erklären, dass das Kohlenmonoxid die  $\text{O}_2$ -Transportfunktion des Hämoglobins blockiert, so dass direkt nach dem Rauchen weniger Oxyhämoglobin und damit mehr (paramagnetisches) desoxygeniertes Hämoglobin im arteriellen Blut vorhanden ist und somit zu einer signifikanten Blut- $T_1$ -Verkürzung führt (siehe Abbildung 4.3).

# 7

## Shuntdiagnostik

### 7.1 Einführung

Ein Shunt ist eine abnorme Verbindung zwischen dem venösen und dem arteriellen System im Herzen oder in den herznahen Gefäßen. Durch diese Verbindung entsteht ein Blutfluss, dessen Richtung sowohl von der Druckdifferenz als auch von der unterschiedlichen Volumendehnbarkeit der verbundenen Systeme abhängt. Man unterscheidet drei verschiedene Shunt-Typen:

1. Links-Rechts-Shunt
2. Rechts-Links-Shunt
3. bidirektionaler Shunt

Die häufigste Shuntform im Erwachsenenalter ist der Links-Rechts-Shunt. Angeborene oder erworbene Ursachen eines Shuntes sind z. B. der Vorhofseptumdefekt (ASD) und der Ventrikelseptumdefekt (VSD).

Zur nicht-invasiven Shuntdiagnostik haben sich Verfahren wie die Echokardiographie und die Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie (MRT) etabliert. Bei der invasiven Shuntdiagnostik hat sich die Etagen-Oxymetrie, d. h. die systematische Bestimmung der lokalen  $O_2$ -Sättigung an festgelegten Orten im Herzen oder in den herznahen Gefäßen mit Herzkatheter, allgemein durchgesetzt, da sowohl eine Lokalisierung des Shuntes anhand der Bestimmung der lokalen  $O_2$ -Sättigung als auch die Quantifizierung des Shuntes nach dem Fickschen Gesetz möglich ist.

Als Alternative zur nicht-invasiven Shuntdiagnostik wird in diesem Kapitel eine neue und mehr qualitative Methode auf der Basis vom bereits in Kapitel 4 beschriebenen  $O_2$ -gestützten  $^1H$ -MR- $T_1$ -Mapping-Verfahren vorgestellt [Wang 03d]. Dabei wird die longitudinale Relaxationszeit  $T_1$  des Blutes in den Herzkammern (Vorhöfe und Ventrikel) und in den herznahen Gefäßen (Aorta, Pulmonalarterie und Vena cava) bei der Inhalation von verschiedenen  $O_2$ -Konzentrationen bestimmt. Da im Blut physikalisch gelöster Sauerstoff leicht paramagnetisch ist und damit als Blut- $T_1$ -verkürzendes Kontrastmittel (KM) dient, ist es möglich, durch  $T_1$ -Werte des Blutes Informationen über den  $O_2$ -Gehalt des Blutes zu bekommen. Von abnormen  $T_1$ -Änderungen des Blutes nach der Inhalation von 100%  $O_2$  kann auf Shunts zurück geschlossen werden.

## 7.2 Bestimmung der longitudinalen Relaxationsrate des arteriellen Blutes

Nach Gleichung 4.6 kann der alveoläre O<sub>2</sub>-Partialdruck P<sub>AO<sub>2</sub></sub> aus der inspiratorischen O<sub>2</sub>-Fraktion F<sub>IO<sub>2</sub></sub> berechnet werden und beträgt damit ca. 100 mm Hg bei F<sub>IO<sub>2</sub></sub> = 21% (siehe Kapitel 4.2.1). Üblicherweise wird davon ausgegangen, dass nach der O<sub>2</sub>-Diffusion ein vollständiger Angleich des kapillären O<sub>2</sub>-Partialdrucks P<sub>KO<sub>2</sub></sub> an den alveolären O<sub>2</sub>-Partialdruck P<sub>AO<sub>2</sub></sub> stattgefunden hat, nämlich P<sub>KO<sub>2</sub></sub> = P<sub>AO<sub>2</sub></sub> (siehe Kapitel 4.2.2). Infolge sowohl von Inhomogenitäten des Ventilations-Perfusions-  $\dot{V}_{A(BTPS)}/\dot{Q}$  und Diffusions-Perfusions-Verhältnisses  $D_L/\dot{Q}$  als auch vom Shuntblut in der Lunge liegt der arterielle O<sub>2</sub>-Partialdruck P<sub>aO<sub>2</sub></sub> um etwa 10 mm Hg unter dem kapillären bzw. alveolären O<sub>2</sub>-Partialdruck P<sub>AO<sub>2</sub></sub>, also P<sub>aO<sub>2</sub></sub> ≈ 90 mm Hg (siehe Kapitel 4.2.3). Daher wird angenommen, dass der arterielle O<sub>2</sub>-Partialdruck P<sub>aO<sub>2</sub></sub> 90% vom alveolären O<sub>2</sub>-Partialdruck P<sub>AO<sub>2</sub></sub> ausmacht, und aus Gleichung 4.6 der arterielle O<sub>2</sub>-Partialdruck P<sub>aO<sub>2</sub></sub> sich folgendermaßen ergibt:

$$P_{aO_2} = \left[ (P_B - 47) \cdot F_{IO_2} - \frac{\dot{V}_{O_2(STPD)}}{\dot{V}_{A(BTPS)}} \cdot 863 \right] \cdot 90\% \quad (7.1)$$

Weiterhin wird angenommen, dass die O<sub>2</sub>-Sättigung S<sub>O<sub>2</sub></sub> im arteriellen Blut bereits bei Atmung von Raumluft (F<sub>IO<sub>2</sub></sub> = 21%) 100% beträgt. Unter dieser Annahme ist der im arteriellen Blut physikalisch gelöste Sauerstoff das dominierende T<sub>1</sub>-verkürzende Kontrastmittel und es gilt:

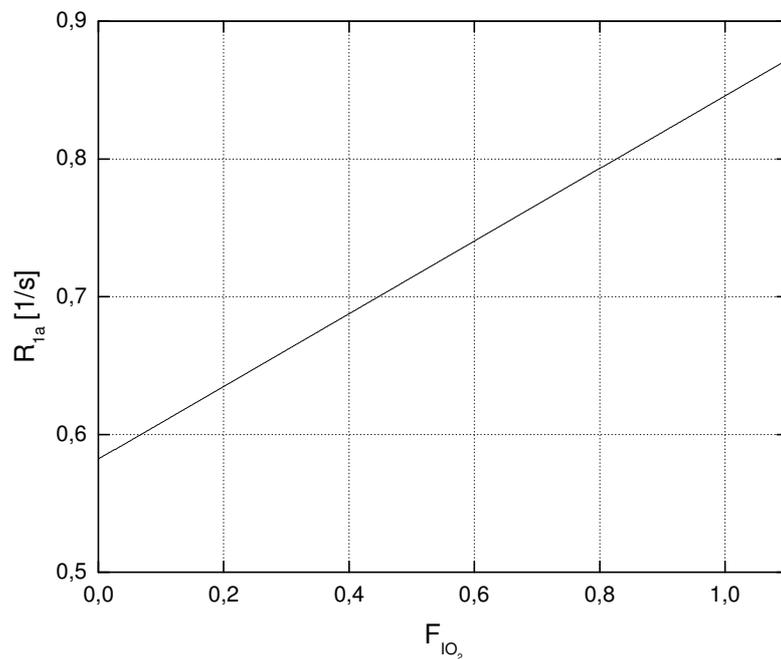
$$\frac{1}{T_{1a}} = C + D \cdot P_{aO_2} \quad (4.23)$$

wobei T<sub>1a</sub> die longitudinale Relaxationszeit T<sub>1</sub> des arteriellen Blutes ist. Die Konstanten C und D wurden bereits in Gleichungen 4.24 und 4.25 definiert. Wird Gleichung 7.1 in Gleichung 4.23 eingesetzt, ergibt sich:

$$\frac{1}{T_{1a}} = C - D \cdot \frac{\dot{V}_{O_2(STPD)}}{\dot{V}_{A(BTPS)}} \cdot 863 \cdot 90\% + D \cdot (P_B - 47) \cdot 90\% \cdot F_{IO_2} \quad (7.2)$$

Gleichung 7.2 beschreibt eine lineare Beziehung zwischen der longitudinalen Relaxationsrate R<sub>1a</sub> (= 1/T<sub>1a</sub>) des arteriellen Blutes und der inspiratorischen O<sub>2</sub>-Fraktion F<sub>IO<sub>2</sub></sub>. Mit C ≈ 0,60 1/s, D ≈ 4,11 · 10<sup>-4</sup> 1/s/mm Hg, die an den menschlichen Blutproben mit einer Temperatur von 37 °C und einem Hämatokrit (Hct)-Wert von 0,41 bei 1,5 T gemessen wurden [Huechel 00],  $\dot{V}_{O_2(STPD)} \approx 0,28$  l/min,  $\dot{V}_{A(BTPS)} \approx 5$  l/min und P<sub>B</sub> ≈ 760 mm Hg, die für den gesunden Erwachsenen bei Ruheatmung im Flachland in der Literatur angegeben sind [Thews 00a], ist

Gleichung 7.2 in Abbildung 7.1 dargestellt. Die Gerade hat eine Steigung von 0,26 1/s und einen  $R_1$ -Achsenabschnitt von 0,58 1/s.



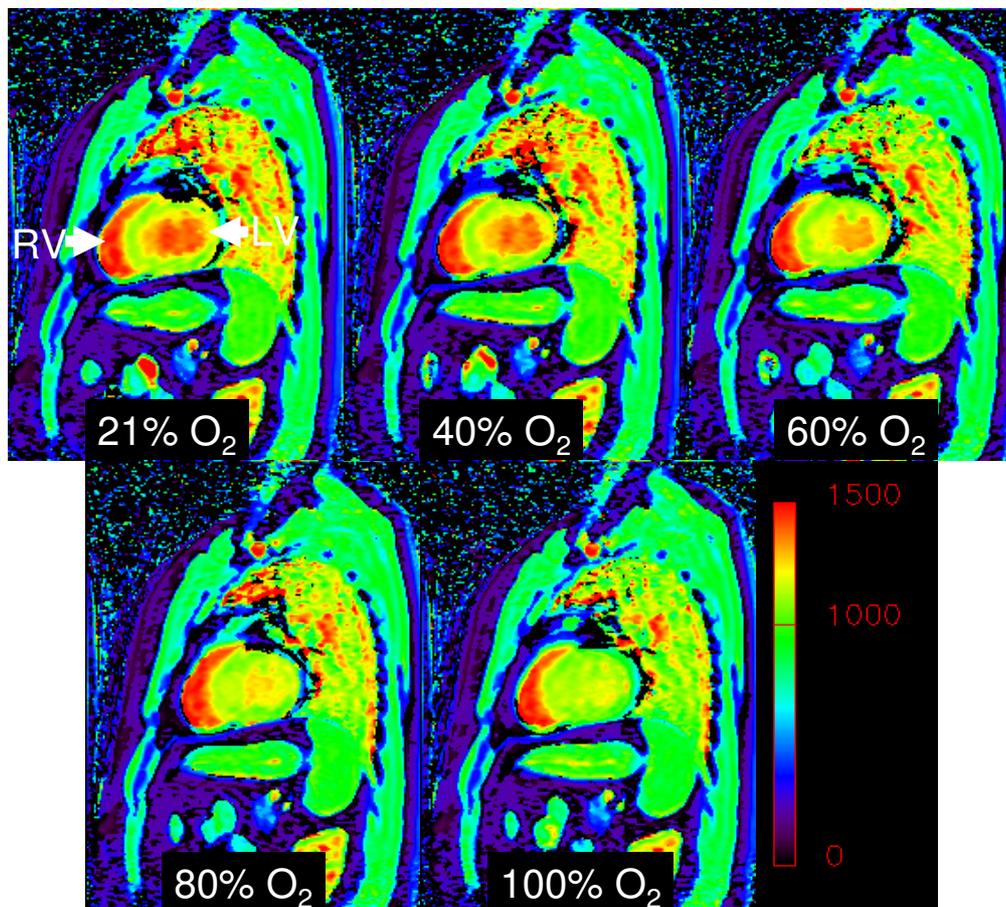
**Abbildung 7.1.** Abhängigkeit der longitudinalen Relaxationsrate  $R_{1a}$  des arteriellen Blutes von der inspiratorischen  $O_2$ -Fraktion  $F_{IO_2}$  nach Gleichung 7.2. Die Gerade hat eine Steigung von 0,26 1/s und einen  $R_{1a}$ -Achsenabschnitt von 0,58 1/s.

### 7.3 Material und Methoden

Vier Herz-Schichten (ein Vierkammerblick, ein Kurzachsenschnitt durch die Vorhöfe, ein Kurzachsenschnitt durch die Ventrikel und ein transversaler Schnitt auf Höhe der Aorta und Pulmonalarterie) von jedem Probanden und Patienten werden zunächst mit einer schnellen FLASH-Sequenz in Kombination mit EKG-Triggerung und Atemanhaltechnik am Ende der Inspiration ausgesucht. Für jede Schicht werden drei  $T_1$ -Maps jeweils bei 21%, 40%, 60%, 80% 100%  $O_2$  mit der in Kapitel 3 vorgestellten schnellen  $T_1$ -Mapping-Technik nicht EKG-getriggert akquiriert.

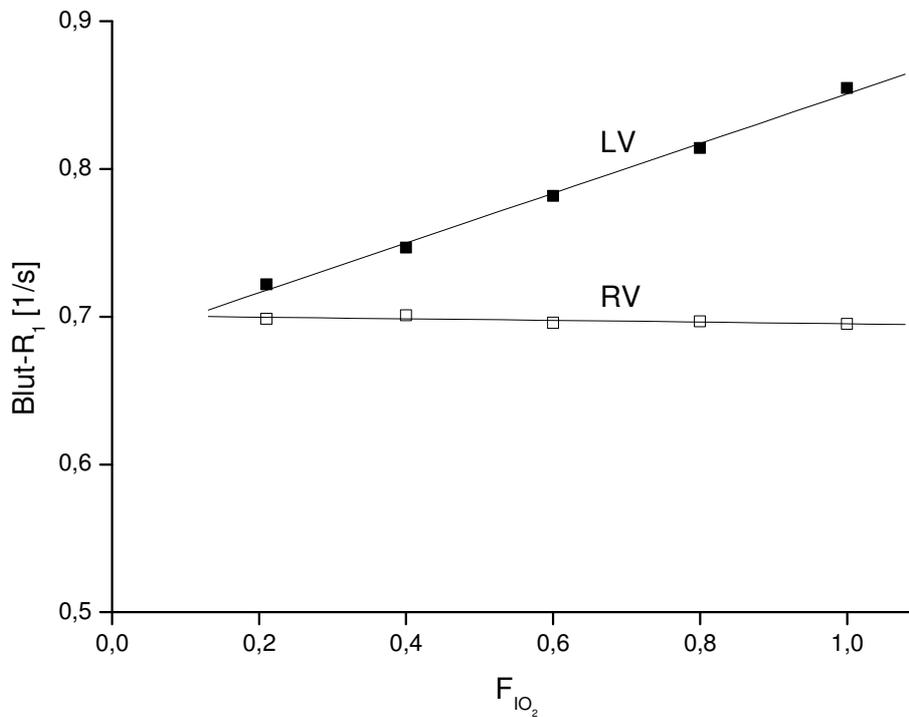
## 7.4 Ergebnisse

Abbildung 7.2 zeigt fünf  $T_1$ -Maps eines Kurzachsenschnitts durch die Ventrikel von einem 53-jährigen männlichen Probanden bei 21%, 40%, 60%, 80% und 100%  $O_2$ . Der  $T_1$ -Wert des arteriellen Blutes im linken Ventrikel (LV) nimmt mit zunehmender  $O_2$ -Konzentration von 21% auf 100% ab. Im Gegensatz dazu ändert sich der  $T_1$ -Wert des venösen Blutes im rechten Ventrikel (RV) kaum. Zwei regions of interest (ROIs) von ca. 50 Pixeln werden in der Mitte des linken und des rechten Ventrikels eingezeichnet und die entsprechenden  $R_1 (= 1/T_1)$ -Werte des Blutes werden gegen die inspiratorische  $O_2$ -Fraktion  $F_{IO_2}$  in Abbildung 7.3 aufgetragen.



**Abbildung 7.2.** Von 0 bis 1500 ms skalierte  $T_1$ -Maps eines Kurzachsenschnitts durch die Ventrikel eines 53-jährigen männlichen Probanden bei 21%, 40%, 60%, 80% und 100%  $O_2$ . RV und LV stehen für den rechten und den linken Ventrikel.

In Abbildung 7.3 zeigt das arterielle Blut im linken Ventrikel nach linearer Anpassung eine Steigung von  $0,17 \pm 0,01$  1/s (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler), einen  $R_1$ -Achsenabschnitt von  $0,68 \pm 0,00$  1/s (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler) und einen hervorragenden Korrelationskoeffizienten R von 1,00. Im Vergleich dazu zeigt das venöse Blut im rechten Ventrikel eine Steigung von  $-0,01 \pm 0,00$  1/s, einen  $R_1$ -Achsenabschnitt von  $0,70 \pm 0,00$  1/s und einen Korrelationskoeffizienten R von -0,75.



**Abbildung 7.3.** Abhängigkeit der longitudinalen Relaxationsrate  $R_1$  des arteriellen Blutes im linken Ventrikel (LV) und des venösen Blutes im rechten Ventrikel (RV) von der inspiratorischen  $O_2$ -Fraktion  $F_{IO_2}$  desselben Probanden wie in Abbildung 7.2.

In Tabelle 7.1 sind Steigungen,  $R_1$ -Achsenabschnitte und Korrelationskoeffizienten  $R$  des arteriellen Blutes in den verschiedenen Herzkammern und den herznahen Gefäßen von drei Probanden zusammengestellt. Das arterielle Blut zeigt eine durchschnittliche Steigung von 0,19 1/s, die aber kleiner als der theoretische Wert von 0,26 1/s in Abbildung 7.1 ist, einen durchschnittlichen  $R_1$ -Achsenabschnitt von 0,66 1/s, der aber größer als der theoretische Wert von 0,58 1/s in Abbildung 7.1 ist, und einen durchschnittlichen hervorragenden Korrelationskoeffizienten  $R$  von 0,99, der die lineare Beziehung zwischen der longitudinalen Relaxationsrate  $R_{1a}$  des arteriellen Blutes und der inspiratorischen  $O_2$ -Fraktion  $F_{IO_2}$  in Abbildung 7.1 bestätigt.

Die Unterschiede zwischen den Messwerten und den Sollwerten sowohl der Steigung als auch des  $R_1$ -Achsenabschnitts liegen vermutlich an den verwendeten Schichtpositionen in den Herzkammern für die Blut- $T_1$ -Mapping-Experimente. Wenn die zu messende Schicht gerade in der Nähe vom Myokard liegt, bewegt sich das Myokard während eines Blut- $T_1$ -Mapping-Experiments von 4 Sekunden rhythmisch in die Schicht hinein, so dass in einem Volumenelement (Voxel) der zu messenden Schicht nicht nur das Blut, sondern auch das unerwünschte Myokard zum Blut- $T_1$ -Wert beiträgt, was zu einer Blut- $T_1$ -Verkürzung führt.

Proband	Alter / Geschlecht	Herzkammer bzw. Gefäß	Steigung [1/s]	$R_1$ -Achsenabschnitt [1/s]	$R$
1	53 / M	LV	0,17 ± 0,01	0,68 ± 0,00	1,00
2	31 / M	LV	0,17 ± 0,01	0,68 ± 0,00	1,00
		LV	0,19 ± 0,01	0,65 ± 0,01	1,00
		LA	0,18 ± 0,02	0,68 ± 0,01	0,98
		AO	0,17 ± 0,01	0,67 ± 0,01	0,99
3	25 / M	LV	0,19 ± 0,02	0,69 ± 0,01	0,99
		AO	0,21 ± 0,02	0,64 ± 0,01	0,99
		LA	0,19 ± 0,01	0,68 ± 0,01	1,00
		AO	0,21 ± 0,02	0,63 ± 0,01	0,99
		LV	0,20 ± 0,02	0,68 ± 0,01	0,99
		LA	0,18 ± 0,01	0,65 ± 0,01	1,00
		AO	0,19 ± 0,02	0,64 ± 0,01	0,99

**Tabelle 7.1.** Gemessene Steigungen (Mittelwert ± Standardfehler),  $R_1$ -Achsenabschnitte (Mittelwert ± Standardfehler) und Korrelationskoeffizienten  $R$  des arteriellen Blutes im linken Vorhof (LA), linken Ventrikel (LV) und der Aorta (AO) von drei Probanden.

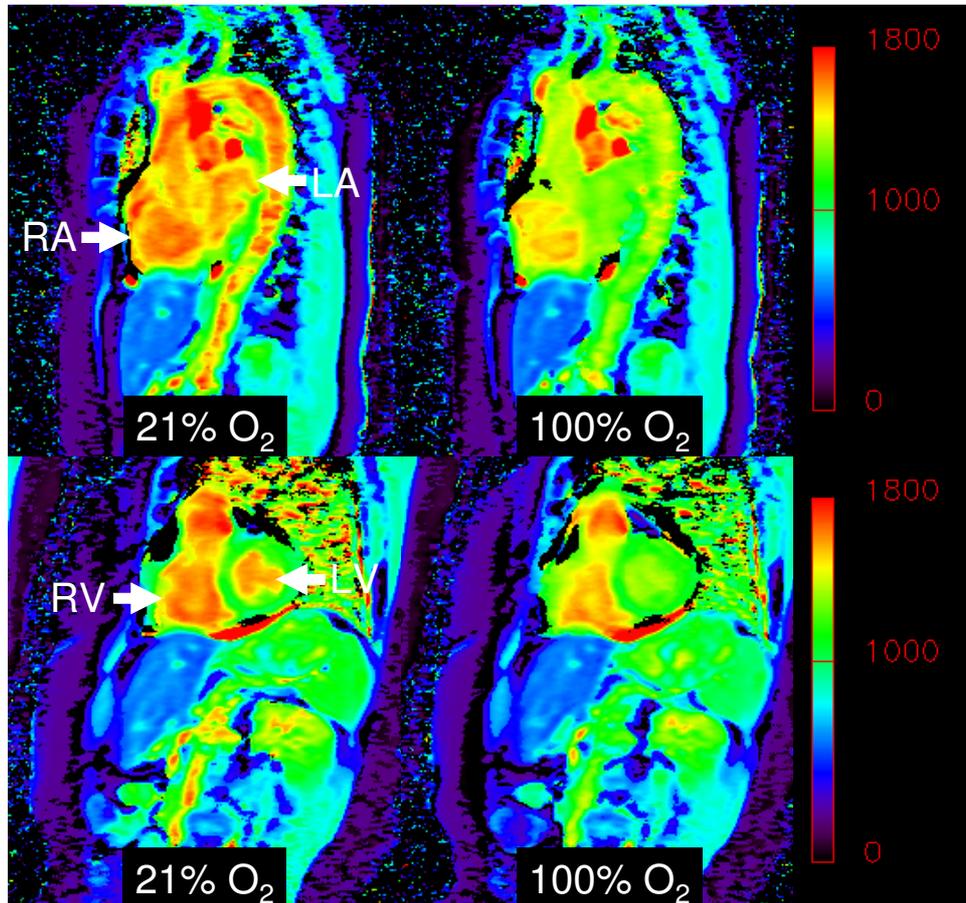
In Tabelle 7.2 sind Steigungen,  $R_1$ -Achsenabschnitte und Korrelationskoeffizienten  $R$  des venösen Blutes in den verschiedenen Herzkammern und den herznahen Gefäßen derselben Probanden wie in Tabelle 7.1 zusammengestellt. Das venöse Blut zeigt eine durchschnittliche, leicht negative Steigung von  $-0,02$  1/s, einen durchschnittlichen  $R_1$ -Achsenabschnitt von  $0,73$  1/s und einen durchschnittlichen schlechten Korrelationskoeffizienten  $R$  von  $-0,67$ .

Im venösen Blut bestimmt nicht physikalisch gelöster Sauerstoff, sondern desoxygeniertes Hämoglobin die Blut- $T_1$ -verkürzenden Mechanismen [Silvennoinen 03]. Dort ist die Konzentration des desoxygenierten Hämoglobins, und damit der  $R_1$ -Wert des venösen Blutes, bei einer inspiratorischen  $O_2$ -Fraktion  $F_{IO_2} = 21\%$  vermutlich etwas höher als bei höheren inspiratorischen  $O_2$ -Fraktionen  $F_{IO_2} > 21\%$  [Thews 00b], was zu den negativen Steigungen in Tabelle 7.2 führt (siehe Abbildung 4.3). In diesem Fall gilt die Theorie in Kapitel 7.2, und damit die lineare Beziehung in Abbildung 7.1, nicht, vielmehr die nicht-lineare Beziehung in Abbildung 4.4, so dass die schlechten Korrelationskoeffizienten  $R$  in Tabelle 7.2 sich ergeben haben.

Proband	Alter / Geschlecht	Herzkammer bzw. Gefäß	Steigung [1/s]	$R_1$ -Achsenabschnitt [1/s]	$R$
1	53 / M	RV	$-0,01 \pm 0,00$	$0,70 \pm 0,00$	$-0,75$
2	31 / M	RV	$-0,01 \pm 0,01$	$0,73 \pm 0,01$	$-0,53$
		RV	$-0,01 \pm 0,02$	$0,71 \pm 0,01$	$-0,32$
		RA	$-0,01 \pm 0,01$	$0,72 \pm 0,00$	$-0,57$
3	25 / M	RV	$-0,02 \pm 0,00$	$0,74 \pm 0,00$	$-0,98$
		RA	$-0,06 \pm 0,03$	$0,79 \pm 0,02$	$-0,77$
		sVC	$0,01 \pm 0,00$	$0,68 \pm 0,00$	$0,83$
		RV	$-0,01 \pm 0,01$	$0,72 \pm 0,01$	$-0,49$
		RA	$-0,04 \pm 0,02$	$0,77 \pm 0,01$	$-0,82$
		PA	$-0,04 \pm 0,03$	$0,74 \pm 0,02$	$-0,65$

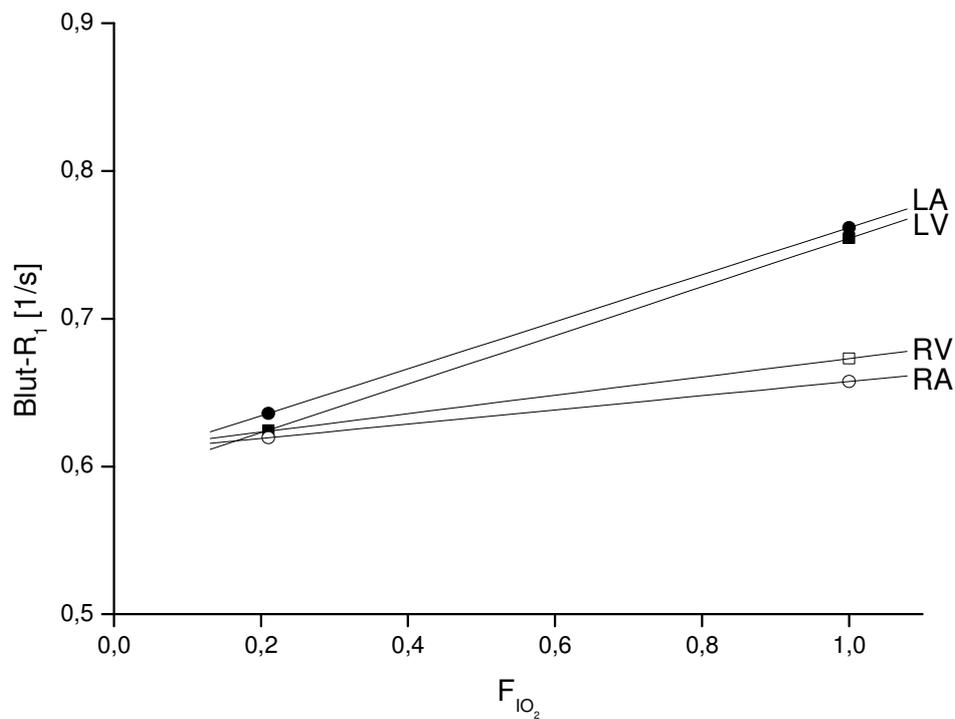
**Tabelle 7.2.** Gemessene Steigungen (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler),  $R_1$ -Achsenabschnitte (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler) und Korrelationskoeffizienten  $R$  des venösen Blutes im rechten Vorhof (RA), rechten Ventrikel (RV), Vena cava superior (sVC) und der Pulmonalarterie (PA) derselben Probanden wie in Tabelle 7.1.

Abbildung 7.4 zeigt (oben) zwei  $T_1$ -Maps eines Kurzachsenschnitts durch die Vorhöfe und (unten) zwei  $T_1$ -Maps eines Kurzachsenschnitts durch die Ventrikel von einem 55-jährigen weiblichen Patienten mit Vorhofseptumdefekt (ASD) bei 21% und 100%  $O_2$ . Vier ROIs von ca. 50 Pixeln werden jeweils in der Mitte aller Kammern eingezeichnet und die entsprechenden  $R_1$ -Werte des Blutes werden gegen die inspiratorische  $O_2$ -Fraktion  $F_{IO_2}$  in Abbildung 7.5 aufgetragen.



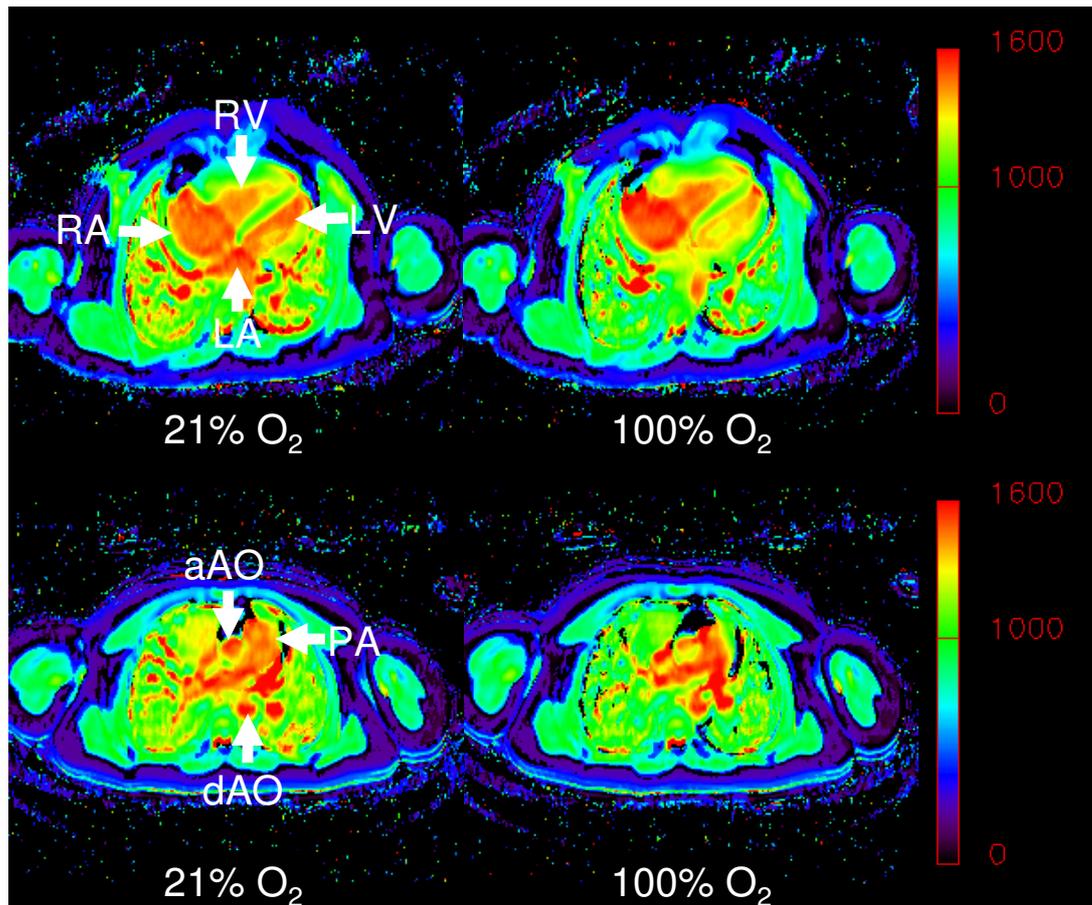
**Abbildung 7.4.** Von 0 bis 1800 ms skalierte  $T_1$ -Maps (**oben**) eines Kurzachsenschnitts durch die Vorhöfe und (**unten**) eines Kurzachsenschnitts durch die Ventrikel eines 55-jährigen weiblichen Patienten mit ASD bei 21% und 100%  $O_2$ .

In Abbildung 7.5 zeigt das arterielle Blut sowohl im linken Vorhof (LA) als auch im linken Ventrikel (LV) eine normale Steigung von 0,16 1/s (vgl. Tabelle 7.1). Das venöse Blut im rechten Vorhof (RA) und im rechten Ventrikel (RV) zeigt jeweils eine abnorm erhöhte Steigung von 0,05 1/s und 0,06 1/s (vgl. Tabelle 7.2). Dies weist darauf hin, dass das venöse Blut im rechten Vorhof nicht ganz sauerstoffarm, sondern mit dem sauerstoffreichen arteriellen Blut aus dem linken Vorhof über einen Links-Rechts-Shunt gemischt ist.



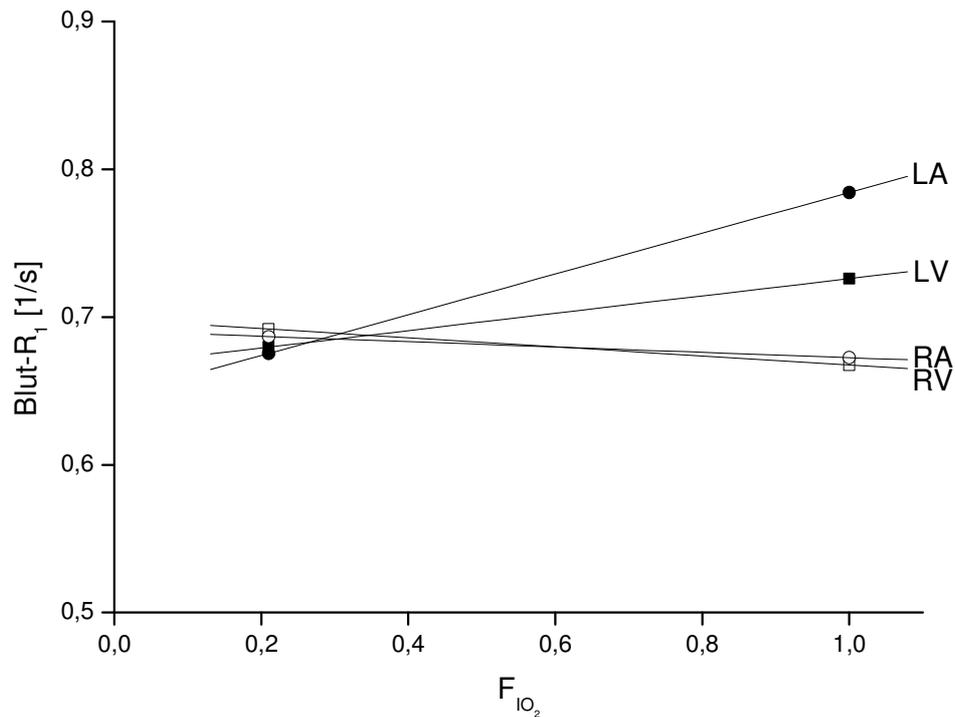
**Abbildung 7.5.** Abhängigkeit der longitudinalen Relaxationsrate  $R_1$  des Blutes in allen Kammern von der inspiratorischen  $O_2$ -Fraktion  $F_{IO_2}$  desselben Patienten mit ASD wie in Abbildung 7.4.

Abbildung 7.6 zeigt (oben) zwei  $T_1$ -Maps eines Vierkammerblicks und (unten) zwei  $T_1$ -Maps eines transversalen Schnittes auf Höhe der Aorta (AO) und Pulmonalarterie (PA) von einem 39-jährigen weiblichen Patienten mit Ventrikelseptumdefekt (VSD) und Ductus Botalli bei 21% und 100%  $O_2$ . Sechs ROIs von ca. 50 Pixeln werden jeweils in der Mitte aller Kammern, der Aorta ascendens (aAO) und der Aorta descendens (dAO) gezeichnet. Die entsprechenden  $R_1$ -Werte des Blutes werden gegen die inspiratorische  $O_2$ -Fraktion  $F_{IO_2}$  in Abbildungen 7.7 und 7.8 aufgetragen.



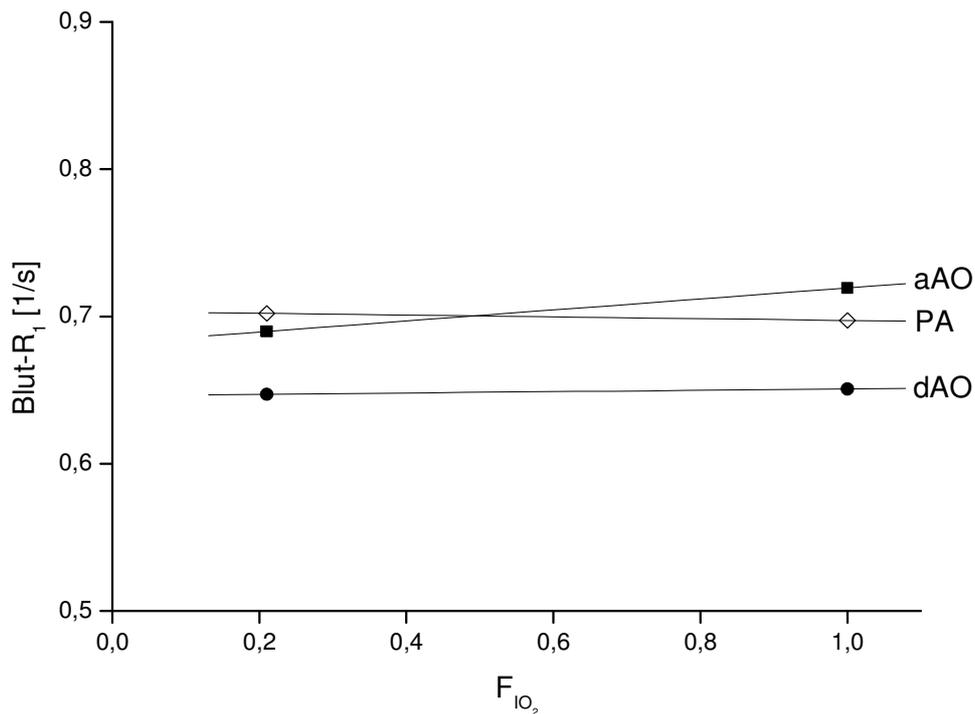
**Abbildung 7.6.** Von 0 bis 1600 ms skalierte  $T_1$ -Maps (**oben**) eines Vierkammerblicks und (**unten**) eines transversalen Schnittes auf Höhe der Aorta und Pulmonalarterie eines 39-jährigen weiblichen Patienten mit VSD und Ductus Botalli bei 21% und 100%  $O_2$ .

In Abbildungen 7.7 zeigt das arterielle Blut im linken Vorhof (LA) eine relativ normale Steigung von 0,14 1/s und im linken Ventrikel (LV) eine abnorm erniedrigte Steigung von 0,06 1/s (vgl. Tabelle 7.1). Das venöse Blut im rechten Vorhof (RA) und im rechten Ventrikel (RV) zeigt jeweils eine normale Steigung von -0,02 1/s und -0,03 1/s (vgl. Tabelle 7.2). Dies weist darauf hin, dass das arterielle Blut im linken Ventrikel nicht ganz sauerstoffreich, sondern mit dem sauerstoffarmen venösen Blut aus dem rechten Ventrikel über einen Rechts-Links-Shunt gemischt ist.



**Abbildung 7.7.** Abhängigkeit der longitudinalen Relaxationsrate  $R_1$  des Blutes in allen Kammern von der inspiratorischen  $O_2$ -Fraktion  $F_{IO_2}$  desselben Patienten mit VSD und Ductus Botalli wie in Abbildung 7.6.

In Abbildungen 7.8 zeigt das venöse Blut in der Pulmonalarterie eine normale Steigung von - 0,01 1/s, jedoch zeigt das arterielle Blut in der Aorta descendens eine abnorm niedrigere Steigung von 0,00 1/s als 0,04 1/s in der Aorta ascendens, was bedeutet, dass das arterielle Blut in der Aorta descendens nicht ganz sauerstoffreich wie in der Aorta ascendens, sondern mit dem sauerstoffarmen venösen Blut aus der Pulmonalarterie über Ductus Botalli gemischt ist. Weiterhin ist ein deutlicher Unterschied zwischen den Blut- $R_1$ -Werten der Aorta ascendens und der Aorta descendens zu erkennen, was auf Partial-Volume-Effekte zurückzuführen ist.



**Abbildung 7.8.** Abhängigkeit der longitudinalen Relaxationsrate  $R_1$  des Blutes in der Aorta ascendens (aAO), Aorta descendens (dAO) und Pulmonalarterie (PA) von der inspiratorischen  $O_2$ -Fraktion  $F_{IO_2}$  desselben Patienten mit VSD und Ductus Botalli wie in Abbildung 7.6.

## 7.5 Diskussion

In diesem Kapitel wurde eine neue, nicht-invasive und qualitative Shuntdiagnostik mittels des O<sub>2</sub>-gestützten <sup>1</sup>H-MR-T<sub>1</sub>-Mapping-Verfahrens an Probanden und Patienten vorgestellt. Dabei wurde der im Blut physikalisch gelöste Sauerstoff als Blut-T<sub>1</sub>-verkürzendes Kontrastmittel verwendet, um Informationen über den O<sub>2</sub>-Gehalt des Blutes in den Herzkammern und in den herznahen Gefäßen zu bekommen. Es wurde gezeigt, dass die vorgestellte Methode in der Lage ist, verschiedene Arten von Shunts zu erkennen und zu lokalisieren. Ohne Verwendung des invasiven Herzkatheters kann die Methode beliebig wiederholbar vor und nach der Verschlussoperation der Shunts zur Kontrolle eingesetzt werden.

Die Methode soll quantitativ weiterentwickelt werden, um die Größe eines Shutes, ohne die direkte Messung der lokalen O<sub>2</sub>-Sättigung im Katheterlabor, allein aus T<sub>1</sub>-Werten des Blutes berechnen zu können. Dabei wäre eine Zuordnung zwischen der lokalen O<sub>2</sub>-Sättigung und dem entsprechenden T<sub>1</sub>-Wert des Blutes hilfreich. Nach Umformung von Gleichung 4.17 kann die O<sub>2</sub>-Sättigung S<sub>O<sub>2</sub></sub> als Funktion des Blut-T<sub>1</sub>-Wertes dargestellt werden:

$$S_{O_2} = 1 - \frac{\frac{1}{T_1} - A}{B} \quad (7.3)$$

wobei die Konstanten A und B bereits in Gleichungen 4.18 und 4.19 definiert wurden und vor allem vom Hämatokrit (Hct) abhängig sind. Deshalb soll nach Gleichung 7.3 in Zukunft angestrebt werden, sowohl den aktuellen Hct-Wert, und damit A und B, jedes Shunt-Patienten zu bestimmen als auch die T<sub>1</sub>-Werte des Blutes in allen Herzkammern und den herznahen Gefäßen richtig zu messen, um die nicht-invasive Quantifizierung der Shunts mittels <sup>1</sup>H-MRT zu verwirklichen.



## 8

# Zusammenfassung

Als Alternative zu invasiven Methoden wie Röntgenthoraxaufnahme, Computertomographie (CT), radioaktiver Lungenzintigraphie und zu nicht-invasiven, aber kostspieligen Methoden wie  $^3\text{He}$ -,  $^{129}\text{Xe}$ -Magnetresonanztomographie (MRT) wurden im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit nicht-invasive und klinisch einsetzbare Methoden mittels  $^1\text{H}$ -MRT zur Untersuchung der Lungenanatomie und der Lungenfunktion (Lungenventilation und Lungenperfusion) entwickelt. Hierzu wurden Auswerteverfahren und theoretische Modelle erstellt. Weitergehend wurden diese Lungenmethoden auf die Herzshuntdiagnostik angewandt. Alle  $^1\text{H}$ -MR-Experimente wurden an einem kommerziellen 1,5-T-Ganzkörper-Tomographen durchgeführt.

Zur Beurteilung der Lungenanatomie wurde das MT-STIR-Verfahren vorgestellt. Es wurde gezeigt, dass das MT-STIR-Verfahren das störende Signal des umgebenden Muskelgewebes effektiv unterdrückt und damit die Visualisierung des Lungenparenchyms verbessert. Im Vergleich zu konventionellen anatomischen  $^1\text{H}$ -MR-Verfahren wie IR- und MIR-Verfahren erhöht das MT-STIR-Verfahren das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) des Lungenparenchyms signifikant und vermeidet den Signalausfall des Lungenparenchyms aufgrund der pathologischen Verkürzung der Lungen- $T_1$ -Relaxationszeit auf ca. 900 ms wie bei Patienten mit Mukoviszidose (CF), so dass sowohl große Lungenperforationsdefekte in Patienten mit CF als auch kleine ungefährliche Lungenentzündungen in „gesunden“ Probanden durch das MT-STIR-Verfahren gut dargestellt werden können.

Die  $T_1$ -Relaxationszeit ist für jedes Gewebe charakteristisch und kann damit zum diagnostischen Zwecke verwendet werden. Nach einem Zwei-Kompartimente-Schnellaustausch-Modell besteht die Lungen- $T_1$ -Relaxationszeit aus der  $T_1$ -Relaxationszeit des freien Wassers und der  $T_1$ -Relaxationszeit des gebundenen Wassers. Zur Bestimmung der Lungen- $T_1$ -Relaxationszeit wurde eine schnelle quantitative Lungen- $T_1$ -Mapping-Technik basierend auf einer IR-SnapshotFLASH-Sequenz vorgestellt. Die damit gemessenen Lungen- $T_1$ -Werte von gesunden Probanden lagen zwischen 1100 und 1400 ms, die mit den Literaturwerten übereinstimmen. Die gemessenen Lungen- $T_1$ -Werte von Patienten mit CF lagen stellenweise verkürzt zwischen 800 und 1000 ms und korrelieren gut mit dem reduzierten regionalen Lungenblutvolumen und Lungenblutfluss, was durch das Zwei-Kompartimente-Schnellaustausch-Modell erklärt werden kann. Generell können  $T_1$ -Maps verschiedene Gewebe mit verschiedenen  $T_1$ -Werten gut voneinander unterscheiden, so dass in

manchen Fällen eine Lungen-T<sub>1</sub>-Map mehr Informationen über die Lungenanatomie als ein anatomisches MT-STIR-Bild derselben Lungenschicht liefern kann. Die robuste Lungen-T<sub>1</sub>-Mapping-Technik dauert nur 4 Sekunden und zeigt eine hohe Reproduzierbarkeit.

Für die indirekte, aber quantitative Beurteilung der Lungenventilation wurde die oben genannte schnelle quantitative Lungen-T<sub>1</sub>-Mapping-Technik während der Inhalation eines Atemgasgemisches mit verschiedenen O<sub>2</sub>-Konzentrationen (21%, 40%, 60%, 80% und 100%) eingesetzt. Dabei ist im Blut physikalisch gelöster Sauerstoff leicht paramagnetisch und dient als Blut-T<sub>1</sub>-verkürzendes MR-Kontrastmittel (KM). In der Lunge ist das Blut die Hauptquelle des freien Wassers, so dass Lungen-T<sub>1</sub>-Werte nach dem Zwei-Kompartimente-Schnellaustausch-Modell der Lungen-T<sub>1</sub>-Relaxationszeit durch den Blut-T<sub>1</sub>-Wert beeinflusst werden. Die zugehörige Theorie, ein O<sub>2</sub>-gestütztes Lungen-T<sub>1</sub>-Modell, wurde aus der Lungenphysiologie und den T<sub>1</sub>-Relaxationsmechanismen hergeleitet und zeigt, dass bei Probanden die Lungen-T<sub>1</sub>-Verkürzung von 21% O<sub>2</sub> zu 100% O<sub>2</sub> ca. 11% beträgt und die Beziehung zwischen dem Lungen-R<sub>1</sub> (= 1/T<sub>1</sub>)-Wert und der inhalierten O<sub>2</sub>-Konzentration linear mit einer Steigung von 0,12 1/s und einem R<sub>1</sub>-Achsenabschnitt von 0,70 1/s ist. Die Steigung wurde im Rahmen dieser Doktorarbeit als oxygen transfer function (OTF) definiert und ist vom gasaustauschbestimmenden Ventilations-Perfusions- und Diffusions-Perfusions-Verhältnis abhängig, so dass sie praktisch ein Maß für den pulmonalen Gasaustausch darstellt. Experimentell wurde gezeigt, dass Lungen-T<sub>1</sub>-Werte bei 100% O<sub>2</sub> um 10% kürzer als bei 21% O<sub>2</sub> sind, was gut mit dem O<sub>2</sub>-gestützten Lungen-T<sub>1</sub>-Modell übereinstimmt. Weiterhin wurde die OTF dadurch bestimmt, dass die gemessenen Lungen-R<sub>1</sub>-Werte gegen die inhalierte O<sub>2</sub>-Konzentration aufgetragen wurden und eine Gerade an die Messpunkte angepasst wurde. Gesundes Lungenparenchym von Probanden und gut perfundiertes Lungenparenchym von Patienten mit CF zeigten OTF-Werte zwischen 0,10 und 0,14 1/s, R<sub>1</sub>-Achsenabschnitte zwischen 0,70 und 0,80 1/s und ausgezeichnete Korrelationskoeffizienten von annähernd 1,00, was mit dem O<sub>2</sub>-gestützten Lungen-T<sub>1</sub>-Modell übereinstimmt. Schlecht perfundiertes Lungenparenchym von Patienten mit CF zeigte eindeutig erniedrigte OTF-Werte, erhöhte R<sub>1</sub>-Achsenabschnitte und schlechte Korrelationskoeffizienten. Das O<sub>2</sub>-gestützte Lungen-T<sub>1</sub>-Mapping-Verfahren zeigt eine hohe Reproduzierbarkeit.

Zur Beurteilung der Lungenperfusion wurde eine quantitative Perfusionsmapping-Technik mittels Protonen-Spin-Labeling, ohne Verwendung eines intravenösen Kontrastmittels wie Gadolinium (Gd)-DTPA, vorgestellt. Aus einer nicht-schichtselektiven (globalen) T<sub>1</sub>-Map und einer schichtselektiven T<sub>1</sub>-Map derselben Lungenschicht, die jeweils mit der oben genannten schnellen quantitativen Lungen-T<sub>1</sub>-Mapping-Technik akquiriert wurde, wurde eine Perfusionamap berechnet, wobei jedes Pixel in der Perfusionsmap eine Perfusionsrate in Einheiten von ml/100g/min hat. Es wurde demonstriert, dass die hintere coronale Lungenschicht eine höhere Perfusionsrate als die vordere coronale Lungenschicht desselben Probanden hatte, als er in Rückenlage gemessen wurde, was den Gravitationseffekt auf die Lungenperfusion bestätigt. Die berechneten Perfusionsraten des gut perfundierten Lungenparenchyms von Probanden und von Patienten mit CF lagen zwischen 400 und 600

m $\ell$ /100g/min, die gut mit dem Literaturwert übereinstimmen. Die berechneten Perfusionsraten des schlecht perfundierten Lungenparenchyms von Patienten mit CF waren niedriger als 200 m $\ell$ /100g/min. Die Spin-Labeling-Technik zeigte eine hohe Reproduzierbarkeit und niedrige relative Fehler der berechneten Perfusionsraten.

Ein klinisches Messprotokoll mittels  $^1\text{H}$ -MRT für die Lungendiagnostik, das aus dem vorgestellten MT-STIR-Verfahren zur Untersuchung der Lungenanatomie, dem  $\text{O}_2$ -gestützten  $\text{T}_1$ -Mapping-Verfahren zur Untersuchung der Lungenventilation und der Spin-Labeling-Technik zur Untersuchung der Lungenperfusion zusammengesetzt ist, wurde zuerst erstellt und auf Patienten mit CF und gesunde Raucher angewandt. Es wurde gezeigt, dass das Lungenprotokoll eine optimale Beurteilung sowohl der Lungenanatomie als auch der Lungenfunktion der Patienten mit CF erlaubt und dabei die anatomischen Defekte mit den funktionellen Defiziten sehr gut korrelieren. Weiterhin wurde gezeigt, dass unmittelbar nach dem Rauchen von drei bis vier Zigaretten die Lungenperfusion der gesunden Raucher anstieg und der  $\text{T}_1$ -Wert des arteriellen Blutes verkürzt wurde. Die Durchführung des Lungenprotokolls dauerte ca. 30 Minuten. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das erstellte  $^1\text{H}$ -MR-Lungenprotokoll schnell, quantitativ, robust und unempfindlich gegen pathologische Lungen- $\text{T}_1$ -Änderungen, kostengünstig, beliebig wiederholbar, vollkommen nicht-invasiv und in der Lage ist, verschiedenste Lungenpathologien aufzufinden.

Zum Schluss dieser Doktorarbeit wurde das  $\text{O}_2$ -gestützte  $\text{T}_1$ -Mapping-Verfahren auf Herzshunt-Patienten mit Vorhofseptumdefekt (ASD) oder Ventrikelseptumdefekt (VSD) angewandt, um Shunts zu lokalisieren. Dabei wurden  $\text{T}_1$ -Werte des arteriellen und des venösen Blutes in den Herzkammern und den herznahen Gefäßen bei verschiedenen  $\text{O}_2$ -Konzentrationen gemessen und als  $R_1$  ( $= 1/\text{T}_1$ )-Werte gegen die inhalierte  $\text{O}_2$ -Konzentration aufgetragen. Nach linearer Anpassung zeigte das arterielle Blut im linken Vorhof, linken Ventrikel und in der Aorta der Probanden eine durchschnittliche Steigung der Anpassungsgeraden von 0,19 1/s und das venöse Blut im rechten Vorhof, rechten Ventrikel, in der Vena Cava und in der Pulmonalarterie eine durchschnittliche Steigung von -0,02 1/s. Mit den Sollwerten, also 0,19 1/s und -0,02 1/s, wurde jeweils die Steigung des arteriellen Blutes und des venösen Blutes in Patienten verglichen. Beispielsweise bedeutet eine Steigung des arteriellen Blutes im linken Vorhof, die viel niedriger als 0,19 1/s ist, „abnorm sauerstoffarm“ aufgrund des ASD, der zu einem Rechts-Links-Shunt führt. Eine Steigung des venösen Blutes im rechten Vorhof, die mit -0,02 1/s vergleichbar ist, in Kombination mit einer Steigung des venösen Blutes im rechten Ventrikel, die viel höher als -0,02 1/s ist, bedeutet „abnorm sauerstoffreich“ aufgrund des VSD, der zu einem Links-Rechts-Shunt führt.

In Zukunft kann das „Lungenpaket“, also das erstellte  $^1\text{H}$ -MR-Messprotokoll für die Lungendiagnostik, mit anderen noch zu entwickelnden Techniken weiter angereichert werden. Beispielsweise sind eine dynamische  $\text{O}_2$ -gestützte Methode zur quantitativen Messung der Lungendiffusion und ein  $\text{O}_2$ -gestütztes  $\text{T}_2^*$ -Verfahren zur direkten Messung der Lungenventilation denkbar. Weitergehend soll der Stellenwert des Lungenpakets für

verschiedene Lungenerkrankungen wie Lungenkarzinom, Lungenembolie, Lungenemphysem, chronisch obstruktive Bronchitis (COPD) und Asthma bestimmt und mit nuklearmedizinischen Ergebnissen verglichen werden.

Weiterhin bleibt die Einsetzbarkeit der entwickelten qualitativen Shuntdiagnostik, also der Lokalisierung der Shunts mittels des O<sub>2</sub>-gestützten T<sub>1</sub>-Mapping-Verfahrens, zur Kontrolle vor und nach der Verschlussoperation der Shunts zu untersuchen. Die Quantifizierung der Shunts, also die Berechnung der Größe der Shunts, soll auf der Basis des Verfahrens in absehbarer Zukunft verwirklicht werden und schließlich die standardmäßige invasive Katheter-Methode ersetzen.

# Literaturverzeichnis

- [Ailion 96] Ailion DC, Ganesan K, Kanert O, Laicher G, Cuttillo AG. Nuclear magnetic resonance: basic principles. In: Cuttillo AG, editor. Application of magnetic resonance to the study of lung. New York: Futura; 1996. p 1–31.
- [Albert 94] Albert MS, Cates GD, Driehuys B, et al. Biological magnetic resonance imaging using laser-polarized  $^{129}\text{Xe}$ . Nature 1994;370:199–201.
- [Balaban 91] Balaban RS, Chesnick S, Hedges K, Samaha F, Heineman FW. Magnetization transfer contrast in MR imaging of the heart. Radiology 1991;180:671–675.
- [Bankier 04] Bankier AA, O'Donnell CR, Mai VM, et al. Impact of lung volume on MR signal intensity changes of the lung parenchyma. J Magn Reson Imaging 2004;20:961–966.
- [Baudouin 93] Baudouin CJ, Hajnal JV, Young IR. Magnetization transfer STIR imaging of the musculoskeletal system. In: Proceedings of the 12th Annual Meeting of SMRM, New York, 1993. p 862.
- [Bauer 92] Bauer WR, Schulten K. Theory of contrast agents in magnetic resonance imaging: coupling of spin relaxation and transport. Magn Reson Med 1992;26:16–39.
- [Bauer 96] Bauer WR, Hiller K, Roder F, Rommel E, Ertl G, Haase A. Magnetization exchange in capillaries by microcirculation affects diffusion-controlled spin-relaxation: a model which describes the effect of perfusion on relaxation enhancement by intravascular contrast agents. Magn Reson Med 1996;35:43–55.
- [Bauer 97] Bauer WR, Roder F, Hiller K, et al. The effect of perfusion on  $T_1$  after slice-selective spin inversion in the isolated cardioplegic rat heart: measurement of a lower bound of intracapillary-extravascular water proton exchange rate. Magn Reson Med 1997;38:917–923.

- [Belle 98] Belle V, Kahler E, Waller C, et al. In vivo quantitative mapping of cardiac perfusion in rats using a noninvasive MR spin-labeling method. *J Magn Reson Imaging* 1998;8:1240–1245.
- [Berthezene 92] Berthezene Y, Vexler V, Clement O, Mühler A, Moseley ME, Brasch RC. Contrast-enhanced MR imaging of the lung: assessments of ventilation and perfusion. *Radiology* 1992;183:667–672.
- [Bloch 46] Bloch F, Hansen WW, Packard M. Nuclear induction. *Phys Rev* 1946;69:127.
- [Bolar 02] Bolar DS, Levin DL, Hopkins SR, et al. A single-subtraction method for quantitative ASL pulmonary perfusion imaging. In: *Proceedings of the 10th Annual Meeting of ISMRM, Honolulu, 2002*. p 1975.
- [Bryant 90] Bryant RG, Marill K, Blackmore C, Francis C. Magnetic relaxation in blood and blood clots. *Magn Reson Med* 1990;13:133–144.
- [Buxton 98] Buxton RB, Frank LR, Wong EC, Siewert B, Warach S, Edelman RR. A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin labeling. *Magn Reson Med* 1998;40:383–396.
- [Callaghan 91] Callaghan PT. *Principle of nuclear magnetic resonance microscopy*. New York: Oxford university press; 1991.
- [Chen 98] Chen Q, Jakob PM, Griswold MA, Levin DL, Hatabu H, Edelman RR. Oxygen enhanced MR ventilation imaging of the lung. *MAGMA* 1998;7:153–161.
- [Chen 99] Chen Q, Stock KW, Prasad PV, Hatabu H. Fast magnetic resonance imaging techniques. *Eur J Radiol* 1999;29:90–100.
- [Deichmann 92] Deichmann R, Haase A. Quantification of  $T_1$  values by SNAPSHOT FLASH NMR imaging. *J Magn Reson* 1992;96:608–612.
- [Detre 92] Detre JA, Leigh JS, Williams DS, Koretsky AP. Perfusion imaging. *Magn Reson Med* 1992;23:37–45.
- [Dixon 91] Dixon WT, Sardasht M, Castillo M, Stomp GP. Multiple inversion recovery reduces static tissue signal in angiograms. *Magn Reson Med* 1991;18:257–268.

- [Donnelly 99] Donnelly LF, MacFall JR, McAdams HP, et al. Cystic fibrosis: combined hyperpolarized  $^3\text{He}$ -enhanced and conventional proton MR imaging in the lung — preliminary observations. *Radiology* 1999;212:885–889.
- [Edelman 96] Edelman RR, Hatabu H, Tadamura E, Li W, Prasad PV. Noninvasive assessment of regional ventilation in the human lung using oxygen-enhanced magnetic resonance imaging. *Nat Med* 1996;2:1236–1239.
- [Fullerton 88] Fullerton GD, Cameron IL. Relaxation of biological tissues. In: Wehrli FW, Shaw D, Kneeland JB, editor. *Biomedical magnetic resonance imaging*. Weinheim: VCH; 1988. p 115–155.
- [Ganesan 96] Ganesan K, Ailion D, Hackmann A, Laicher G, Chan P, Cuttillo A. NMR relaxation and water self-diffusion mechanisms in lung. In: Cuttillo AG, editor. *Application of magnetic resonance to the study of lung*. New York: Futura; 1996. p 115–139.
- [Glover 96] Glover GH, Bergin CJ, Pauly J. Application of magnetic resonance imaging techniques to human lung. In: Cuttillo AG, editor. *Application of magnetic resonance to the study of lung*. New York: Futura; 1996. p 177–204.
- [Graumann 86] Graumann R, Deimling M, Heilmann T, Oppelt A. A new method for fast and precise T1 determination. In: *Book of Abstracts of the 5th Annual Meeting of SMRM, Montreal, 1986*. p 922–923.
- [Haacke 99] Haacke EM, Brown RW, Thompson MR, Venkatesan R. *Magnetic resonance imaging*. New York: John Wiley & Sons; 1999.
- [Haase 86] Haase A, Frahm J, Matthaei D, Hänicke W, Merboldt KD. FLASH imaging: rapid NMR imaging using low flip-angle pulses. *J Magn Reson* 1986;67:258–266.
- [Haase 90] Haase A. Snapshot FLASH MRI. Applications to T1, T2 and chemical shift imaging. *Magn Reson Med* 1990;13:77–89.
- [Hajnal 92] Hajnal JV, Baudouin CJ, Oatridge A, Young IR, Bydder GM. Design and implementation of magnetization transfer pulse sequences for clinical use. *J Comput Assist Tomogr* 1992;16:7–18.

- [Hatabu 96] Hatabu H, Gaa J, Kim D, Li W, Prasad PV, Edelman RR. Pulmonary perfusion: qualitative assessment with dynamic contrast-enhanced MRI using ultra-short TE and inversion recovery turbo FLASH. *Magn Reson Med* 1996;36:503–508.
- [Hatabu 99a] Hatabu H, Gaa J, Tadamura E, et al. MR imaging of pulmonary parenchyma with a half-fourier single-shot turbo spin-echo (HASTE) sequence. *Eur J Radiol* 1999;29:152–159.
- [Hatabu 99b] Hatabu H, Tadamura E, Levin DL, et al. Quantitative assessment of pulmonary perfusion with dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med* 1999;42:1033–1038.
- [Henkelman 01] Henkelman RM, Stanisz GJ, Graham SJ. Magnetization transfer in MRI: a review. *NMR Biomed* 2001;14:57–64.
- [Hennig 86] Hennig J, Nauerth A, Friedburg H. RARE imaging: a fast imaging method for clinical MR. *Magn Reson Med* 1986;3:823–833.
- [Hlastala 01] Hlastala MP, Berger AJ. *Physiology of respiration*. New York: Oxford university press; 2001. p 114–133.
- [Hueckel 00] Hueckel P, Schreiber WG, Markstaller K, Bellemann M, Kauczor HU, Thelen M. Effect of partial oxygen pressure and hematocrit on T1 relaxation in human blood. In: *Proceedings of the 8th Annual Meeting of ISMRM, Denver, 2000*. p 1586.
- [Jakob 01a] Jakob PM, Hillenbrand CM, Wang T, Schultz G, Hahn D, Haase A. Rapid quantitative lung  $^1\text{H}$  T<sub>1</sub> mapping. *J Magn Reson Imaging* 2001;14:795–799.
- [Jakob 01b] Jakob PM, Wang T, Hebestreit H, et al. Cystic fibrosis: combined functional and anatomical lung  $^1\text{H}$  imaging — preliminary results and important observations. In: *Proceedings of the 9th Annual Meeting of ISMRM, Glasgow, 2001*. p 1988.
- [Jakob 02] Jakob PM, Wang T, Schultz G, et al. Magnetization transfer short inversion time inversion recovery enhanced  $^1\text{H}$  MRI of the human lung. *MAGMA* 2002;15:10–17.

- [Jakob 04] Jakob PM, Wang T, Schultz G, Hebestreit H, Hebestreit A, Hahn D. Assessment of human pulmonary function using oxygen-enhanced  $T_1$  imaging in patients with cystic fibrosis. *Magn Reson Med* 2004;51:1009–1016.
- [Keilholz 01] Keilholz SD, Knight-Scott J, Christopher JM, Mai VM, Berr SS. Gravity-dependent perfusion of the lung demonstrated with the FAIRER arterial spin tagging method. *Magn Reson Imag* 2001;19:929–935.
- [Kiefer 94] Kiefer B, Grässner J, Hausmann R. Image acquisition in a second with half-fourier-acquisition single-shot turbo spin echo. *J Magn Reson Imaging* 1994;4(P):86–87.
- [Kuchling 99] Kuchling H. Taschenbuch der physik. Leipzig: Carl Hanser; 1999. p 651–654.
- [Kwong 95] Kwong KK, Chesler DA, Weisskoff RM, et al. MR perfusion studies with  $T_1$ -weighted echo planar imaging. *Magn Reson Med* 1995;34:878–887.
- [Lauterbur 73] Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 1973;242:190–191.
- [Lide 99] Lide DR. CRC handbook of chemistry and physics. Florida: CRC Press; 1999. p 4-131–136.
- [Löffler 00] Löffler R, Müller CJ, Peller M, et al. Optimization and evaluation of the signal intensity change in multisection oxygen-enhanced MR lung imaging. *Magn Reson Med* 2000;43:860–866.
- [Look 70] Look DC, Locker DR. Time saving in measurement of NMR and EPR relaxation times. *Rev Sci Instrum* 1970;41:250–251.
- [Lu 04] Lu H, Clingman C, Golay X, van Zijl PCM. Determining the longitudinal relaxation time ( $T_1$ ) of blood at 3.0 Tesla. *Magn Reson Med* 2004;52:679–682.
- [Mai 99a] Mai VM, Berr SS. MR perfusion imaging of pulmonary parenchyma using pulsed arterial spin labeling techniques: FAIRER and FAIR. *J Magn Reson Imaging* 1999;9:483–487.

- [Mai 99b] Mai VM, Knight-Scott J, Berr SS. Improved visualization of the human lung in  $^1\text{H}$  MRI using multiple inversion recovery for simultaneous suppression of signal contributions from fat and muscle. *Magn Reson Med* 1999;41:866–870.
- [Mai 00a] Mai VM, Chen Q, Bankier AA, Edelman RR. Multiple inversion recovery MR subtraction imaging of human ventilation from inhalation of room air and pure oxygen. *Magn Reson Med* 2000;43:913–916.
- [Mai 00b] Mai VM, Chen Q, Bankier AA, Hatabu H, Edelman RR. Mapping  $T_1$  changes in oxygen-enhanced ventilation imaging in the human lung using MIR. In: *Proceedings of the 8th Annual Meeting of ISMRM, Denver, 2000*. p 2178.
- [Mai 00c] Mai VM, Chen Q, Edelman RR. Absolute quantification of pulmonary perfusion rates using flow-sensitive alternating inversion recovery with an extra radiofrequency pulse (FAIRER). In: *Proceedings of the 8th Annual Meeting of ISMRM, Denver, 2000*. p 171.
- [Mai 00d] Mai VM, Chen Q, Li W, Hatabu H, Edelman RR. Effect of respiratory phases on MR lung signal intensity and lung conspicuity using segmented multiple inversion recovery turbo spin echo (MIR-TSE). *Magn Reson Med* 2000;43:760–763.
- [Mai 00e] Mai VM, Knight-Scott J, Edelman RR, Chen Q, Keilholz-George S, Berr SS.  $^1\text{H}$  magnetic resonance imaging of human lung using inversion recovery turbo spin echo. *J Magn Reson Imaging* 2000;11:616–621.
- [Mansfield 73] Mansfield P, Grannell PK. NMR ‘diffraction’ in solids?. *J Phys* 1973;C6:L422–L426.
- [Middleton 95] Middleton H, Black RD, Saam B, et al. MR with hyperpolarized  $^3\text{He}$  gas. *Magn Reson Med* 1995;33:271–275.
- [Muller 96] Muller RN. Contrast agents in whole body magnetic resonance: operating mechanisms. In: Grant DM, Harris RK, editor. *Encyclopedia of nuclear magnetic resonance*. Chichester: John Wiley & Sons; 1996. p 1438–1444.
- [Nekolla 92] Nekolla S, Gneiting T, Syha J, Deichmann R, Haase A.  $T_1$  maps by k-space reduced snapshot-FLASH MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1992;16:327–332.

- [Pell 02] Pell GS, Lewis DP, Ordidge RJ, Branch CA. TurboFLASH FAIR imaging with optimized inversion and imaging profiles. In: Proceedings of the 10th Annual Meeting of ISMRM, Honolulu, 2002. p 925.
- [Pike 92] Pike GB, Hu BS, Glover GH, Enzmann DR. Magnetization transfer time-of-flight magnetic resonance angiography. *Magn Reson Med* 1992;25:372–379.
- [Preibisch 99] Preibisch C. Dissertation. Würzburg: Universität Würzburg; 1999. p 14–21.
- [Purcell 46] Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev* 1946;69:37–38.
- [Roberts 01] Roberts DA, Rizi RR, Lipson DA, et al. Dynamic observation of pulmonary perfusion using continuous arterial spin-labeling in a pig model. *J Magn Reson Imaging* 2001;14:175–180.
- [Rostrup 95] Rostrup E, Larsson HB, Toft PB, Garde K, Henriksen O. Signal changes in gradient echo images of human brain induced by hypo- and hyperoxia. *NMR Biomed* 1995;8(1):41–47.
- [Salerno 01] Salerno M, Altes TA, Mugler III JP, Nakatsu M, Hatabu H, de Lange EE. Hyperpolarized noble gas MR imaging of the lung: potential clinical applications. *Eur J Radiol* 2001;40:33–44.
- [Schwarzbauer 96] Schwarzbauer C, Morrissey SP, Haase A. Quantitative magnetic resonance imaging of perfusion using magnetic labeling of water proton spins within the detection slice. *Magn Reson Med* 1996;35:540–546.
- [Shioya 96] Shioya S, Haida M, Fukuzaki M. Characterization of experimental lung injury and clinical pulmonary disease by NMR relaxation measurements. In: Cutillo AG, editor. *Application of magnetic resonance to the study of lung*. New York: Futura; 1996. p 227–286.
- [Silvennoinen 03] Silvennoinen MJ, Kettunen MI, Kauppinen RA. Effects of hematocrit and oxygen saturation level on blood spin-lattice relaxation. *Magn Reson Med* 2003;49:568–571.
- [Skelton 27] Skelton H. The storage of water by various tissues of the body. *Arch Intern Med* 1927;40:140–152.

- [Staub 96] Staub NC, Dawson CA. Pulmonary and bronchial circulation. In: Greger R, Windhorst U, editor. *Comprehensive human physiology: from cellular mechanisms to integration*. Berlin: Springer; 1996. p 2071–2078.
- [Stock 99] Stock KW, Chen Q, Levin D, Hatabu H, Edelman RR. Demonstration of gravity-dependent lung perfusion with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 1999;9:557–561.
- [Stryer 96] Stryer L. *Biochemie*. Berlin: Spektrum; 1996. p 155–190.
- [Tanttu 91] Tanttu JI, Sepponen RE. A new parameter selective method for MR angiography: combination of T<sub>1</sub> and magnetization transfer contrasts. In: *Proceedings of the 10th Annual Meeting of SMRM, San Francisco, 1991*. p 831.
- [Thews 00a] Thews G. Lungenatmung. In: Schmidt RF, Thews G, Lang F, editor. *Physiologie des menschen*. Berlin: Springer; 2000. p 565–591.
- [Thews 00b] Thews G. Atemgastransport und säure-basen-status des blutes. In: Schmidt RF, Thews G, Lang F, editor. *Physiologie des menschen*. Berlin: Springer; 2000. p 604–623.
- [Vignaud 04] Vignaud A, Guillot G, Darrasse L, et al. Magnetic susceptibility matching at the air tissue interface in rat lung using hyperpolarized gas and super paramagnetic contrast agent. In: *Proceedings of the 12th Annual Meeting of ISMRM, Kyoto, 2004*. p 766.
- [Wang 03a] Wang T, Rauch A, Schultz G, Hahn D, Jakob PM. Influence of smoking on pulmonary function in humans using a combined <sup>1</sup>H MR O<sub>2</sub>-enhanced T<sub>1</sub> mapping and spin labeling protocol. In: *Proceedings of the 20th Annual Meeting of ESMRMB, Rotterdam, 2003*. p 345.
- [Wang 03b] Wang T, Schultz G, Hebestreit H, Hebestreit A, Hahn D, Jakob PM. Anatomical and functional lung <sup>1</sup>H MR imaging in patients with cystic fibrosis. In: *Proceedings of the 11th Annual Meeting of ISMRM, Toronto, 2003*. p 1372.
- [Wang 03c] Wang T, Schultz G, Hebestreit H, Hebestreit A, Hahn D, Jakob PM. Quantitative perfusion mapping of the human lung using <sup>1</sup>H spin labeling. *J Magn Reson Imaging* 2003;18:260–265.

- [Wang 03d] Wang T, Wacker CM, Rauch A, et al. Noninvasive diagnosis of cardiac shunts in humans using rapid O<sub>2</sub>-enhanced <sup>1</sup>H MR T<sub>1</sub> mapping. In: Proceedings of the 20th Annual Meeting of ESMRMB, Rotterdam, 2003. p 208.
- [Wang 05] Wang T, Pracht ED, Arnold JFT, Jakob PM. An oxygen-enhanced lung T<sub>1</sub> model. Submitted to the 13th Annual Meeting of ISMRMB, Miami, Florida, 2005.
- [Weiss 00] Weiss CH, Jelkmann W. Funktionen des blutes. In: Schmidt RF, Thews G, Lang F, editor. Physiologie des menschen. Berlin: Springer; 2000. p 411–447.
- [West 77] West JB, Wagner PD. Pulmonary gas exchange. In: West JB, editor. Bioengineering aspects of the lung. New York: Marcel Dekker; 1977. p 361–458.
- [Wilke 93] Wilke N, Simm C, Zhang J, et al. Contrast-enhanced first pass myocardial perfusion imaging: correlation between myocardial blood flow in dogs at rest and during hyperemia. Magn Reson Med 1993;29:485–497.
- [Wolff 89] Wolff SD, Balaban RS. Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation in vivo. Magn Reson Med 1989;10:135–144.



# Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen herzlich bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

- **Prof. Dr. Peter M. Jakob** für seine brillante, hingebungsvolle und geduldige Betreuung sowie seinen großherzigen Charakter. Während der vier Jahre, in denen wir ein gemeinsames Büro hatten, habe ich allerhand von ihm gelernt, sowohl Fachkenntnisse als auch interessante Redewendungen und Lebensphilosophie. Ohne seine fortwährende Unterstützung hätte ich meine Arbeit nicht zügig geschafft. Alles in allem kann ich meinen Dank kaum in Worten ausdrücken und möchte ihm nur ganz laut sagen „Vielen Dank, Peter!“.
- **Dr. Georg Schultz** vom Institut für Röntgendiagnostik für die aufopfernde Mitwirkung, Auswertung und detaillierte Diskussion der Patientenmessungen. Während der interdisziplinären Arbeit habe ich bei ihm viel Erfahrung in der klinischen Forschung und im Umgang mit Patienten gesammelt. Ich darf ihm auf diesem Wege noch mal sagen „Vielen Dank, Schultzi!“.
- **PD. Dr. Helge Hebestreit** und **Dr. Alexandra Hebestreit** von der Kinderklinik für die Kooperation im Rahmen der Mukoviszidose-Studien und die Anschaffung des tollen CPAP-Beatmungsgeräts.
- **Dr. Alexandra Rauch** und **Dr. Christian Wacker** von der Kardiologie der Medizinischen Klinik für die Kooperation im Rahmen der Shunt-Studien und ihre wertvollen, hilfreichen Anregungen und Tipps.
- **der Deutschen Forschungsgemeinschaft** (DFG) für die finanzielle Förderung des vierjährigen Lungenprojekts (JA 827/2-1 und 2).
- **Prof. Dr. Axel Haase**, unserem großartigen Universitätspräsidenten, für die Ski-Wochen, Pool-Parties bei ihm zuhause, die Betriebsausflüge mit ihm im Kanu und im MI6-Team sowie für seine liebevolle Aura.
- **Prof. Dr. Dietbert Hahn**, dem freundlichen Chef vom Institut für Röntgendiagnostik, für den fachlichen Beistand und die Möglichkeit, mein interessantes Lungenprojekt bei ihm durchführen zu dürfen.

- **Eberhard D. Pracht**, dem virtuosen Geiger Unterfrankens, für die orthographische Korrektur meiner Doktorarbeit und den Spaß mit ihm in den Kneipen und auf den Feiern.
- **allen Mitarbeitern** vom Lehrstuhl für Experimentelle Physik 5 und vom Institut für Röntgendiagnostik für das hervorragende Arbeitsklima, die lockere Atmosphäre und die Nahrungsmittel.
- **meinen lieben Ferdums-Kumpels** vom Studentenwohnheim „Ferdinandeum“, dem größten Probandenpool meiner Doktorarbeit, für die Gaudi mit ihnen in meiner 11-jährigen Freizeit in Würzburg.
- vor allem **meinen Eltern** für die permanente Unterstützung seit meiner Geburt und für ihr Verständnis dafür, dass ich innerhalb meiner 12-jährigen Studienzeit in Deutschland nur vier Mal daheim war.

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name: **Tungte Wang**

Staatsangehörigkeit: Taiwan

Geburtsdatum: 10.04.1967

Geburtsort: Taipeh, Taiwan

Familienstand: ledig

## Schulbildung

1973 – 1979 Besuch der Elementary School, Taipeh, Taiwan

1979 – 1982 Besuch der Junior High School, Taipeh, Taiwan

1982 – 1985 Besuch der Senior High School, Taipeh, Taiwan  
mit Abschluss „Abitur“

1986 – 1990 Physik-Studium an der Fu Jen Catholic University, Taipeh, Taiwan  
mit Abschluss „Bachelor of Science“

## Militärdienst

1990 – 1992 Leutnant bei der Artillerie, Kim-Men, Taiwan

## Weiterbildung

1992 – 1993 Besuch der Deutschkurse an der Universität Würzburg  
mit bestandener „Prüfung zum Nachweis deutscher Sprachkenntnisse“

1993 – 1999

Physik-Studium an der Universität Würzburg  
mit Abschluss „Diplom-Physiker (Univ.)“

Thema der Diplomarbeit “Einfluss der Struktur auf den Wärmetransport  
in EPS-Schaumdämmstoffen” bei Prof. Jochen Fricke am Zentrum für  
Angewandte Energieforschung Bayern

2000 – 2004

Promotion in Physik an der Universität Würzburg  
mit angehendem Abschluss „Dr. rer. nat.“

Thema der Doktorarbeit “Anatomische und Funktionelle  
Magnetresonanztomographie der menschlichen Lunge” bei Prof. Peter  
M. Jakob am Lehrstuhl für Experimentelle Physik 5

Würzburg, Dezember 2004

(Tungte Wang)

# Veröffentlichungen

## Papers

1. Jakob PM, Hillenbrand CM, **Wang T**, Schultz G, Hahn D, Haase A. Rapid quantitative lung  $^1\text{H}$   $T_1$  mapping. J Magn Reson Imaging 2001;14:795–799.
2. Jakob PM, **Wang T**, Schultz G, et al. Magnetization transfer short inversion time inversion recovery enhanced  $^1\text{H}$  MRI of the human lung. MAGMA 2002;15:10–17.
3. **Wang T**, Schultz G, Hebestreit H, Hebestreit A, Hahn D, Jakob PM. Quantitative perfusion mapping of the human lung using  $^1\text{H}$  spin labeling. J Magn Reson Imaging 2003;18:260–265.
4. Jakob PM, **Wang T**, Schultz G, Hebestreit H, Hebestreit A, Hahn D. Assessment of human pulmonary function using oxygen-enhanced  $T_1$  imaging in patients with cystic fibrosis. Magn Reson Med 2004;51:1009–1016.
5. Arnold JFT, Fidler F, **Wang T**, Pracht ED, Schmidt M, Jakob PM. Imaging lung function using rapid dynamic acquisition of  $T_1$ -maps during oxygen enhancement. MAGMA 2004;16:246–253.
6. Pracht ED, Arnold JFT, **Wang T**, Jakob PM. Functional imaging of the human lung using  $T_2^*$ . Magn Reson Med (in press).
7. Wacker C, **Wang T**, Schanzenbächer P, Nahrendorf M, Bauer WR, Haase A, Jakob PM. Quantification of cardiac shunts using MRI snapshot FLASH (In preparation).

## Vorträge (Auswahl)

1. **Wang T**, Schultz G, Pabst T, Haase A, Hahn D, Jakob PM. Funktionelle  $^1\text{H}$ -NMR-Lungenbildgebung. In: Tagungsprogramm der 3. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM, Köln, 2000. p 22.

2. **Wang T**, Schultz G, Pabst T, Haase A, Hahn D, Jakob PM. Funktionelle  $^1\text{H}$ -NMR-Lungenbildgebung. In: Tagungsprogramm der 22. Jahrestagung der GDCH, Regensburg, 2000.
3. Jakob PM, **Wang T**, Hebestreit H, et al. Assessment of human lung function using the  $\Delta R_1$ -slope during oxygen enhancement. In: Proceedings of the 10th Annual Meeting of ISMRM, Honolulu, 2002. p 408.
4. Jakob PM, **Wang T**, Hebestreit H, Hebestreit A, Schultz G, Hahn D. Assessment of the oxygen transfer in the human lung. In: Proceedings of the 19th Annual Meeting of ESMRMB, Cannes, 2002. p 123.
5. **Wang T**, Schultz G, Hebestreit H, Hebestreit A, Hahn D, Jakob PM. Quantitative pulmonary perfusion mapping in humans using spin labeling. In: Proceedings of the 19th Annual Meeting of ESMRMB, Cannes, 2002. p 124.
6. **Wang T**, Schultz G, Hahn D, Jakob PM. Investigation of the influence of smoking on pulmonary perfusion using  $^1\text{H}$  MR spin labeling perfusion technique. In: Proceedings of the 11th Annual Meeting of ISMRM, Toronto, 2003.
7. Arnold JFT, **Wang T**, Pracht ED, Jakob PM. Imaging lung function by dynamic acquisition of  $T_1$ -maps. In: Proceedings of the 20th Annual Meeting of ESMRMB, Rotterdam, 2003. p 171.
8. **Wang T**, Wacker CM, Rauch A, Schanzenbächer P, Nahrendorf M, Bauer WR, Jakob PM. Noninvasive diagnosis of cardiac shunts in humans using rapid  $\text{O}_2$ -enhanced  $^1\text{H}$  MR  $T_1$  mapping. In: Proceedings of the 20th Annual Meeting of ESMRMB, Rotterdam, 2003. p 208.
9. **Wang T**, Rauch A, Schultz G, Hahn D, Jakob PM. Influence of smoking on pulmonary function in humans using a combined  $^1\text{H}$  MR  $\text{O}_2$ -enhanced  $T_1$  mapping and spin labeling protocol. In: Proceedings of the 20th Annual Meeting of ESMRMB, Rotterdam, 2003. p 345.
10. **Wang T**, Pracht ED, Arnold JFT, Jakob PM. An oxygen-enhanced lung  $T_1$  model. Submitted to the 13th Annual Meeting of ISMRM, Miami, Florida, 2005.

11. Arnold JFT, Pracht ED, Kotas M, Burow S, Fidler F, **Wang T**, Flentje M, Jakob PM. Assessment of oxygen transfer in patients with bronchial carcinoma for improvement of radiation therapy planning. Submitted to the 13th Annual Meeting of ISMRM, Miami, Florida, 2005.

## Poster

1. Chang Y, **Wang T**, Wu M, Wang S, Lee W. The cooling effect of milk on hot tea. In: Proceedings of the Annual Meeting of the Physical Society of the Republic of China, Taipei, 1989. p 597.
2. Jakob PM, **Wang T**, Schultz G, Pabst T, Haase A, Hahn D. Assessment of human lung anatomy and function with a multiple inversion recovery technique. In: Proceedings of the 17th Annual Meeting of ESMRMB, Paris, 2000.
3. Jakob PM, Jellus V, **Wang T**, et al. Selfnavigation and optimized O<sub>2</sub>-application in oxygen-enhanced ventilation MRI. In: Proceedings of the 17th Annual Meeting of ESMRMB, Paris, 2000.
4. Jakob PM, **Wang T**, Hebestreit H, et al. Cystic fibrosis – combined functional and anatomical lung <sup>1</sup>H imaging: preliminary results and important observations. In: Proceedings of the 9th Annual Meeting of ISMRM, Glasgow, 2001. p 1988.
5. **Wang T**, Hillenbrand C, Schultz G, Hahn D, Haase A, Jakob PM. Rapid <sup>1</sup>H T<sub>1</sub>-mapping of the human lung. In: Proceedings of the 9th Annual Meeting of ISMRM, Glasgow, 2001. p 1998.
6. Jakob PM, **Wang T**, Schultz G, Haase A, Hahn D. STIR & MTC enhanced <sup>1</sup>H magnetic resonance imaging of human lung. In: Proceedings of the 9th Annual Meeting of ISMRM, Glasgow, 2001. p 1999.
7. **Wang T**, Schultz G, Hebestreit H, et al. Lungenuntersuchung mit quantitativer T<sub>1</sub>-NMR-Bildgebung In: Tagungsprogramm der Jahrestagung der 4. Deutschen Sektion der ISMRM, Zürich, 2001. p 24.
8. **Wang T**, Schultz G, Haase A, Hahn D, Jakob PM. Schnelle T<sub>1</sub>-Messung der menschlichen Lunge. In: Tagungsprogramm der 23. Jahrestagung der GDCH, Würzburg, 2001.

9. **Wang T**, Schultz G, Hahn D, Jakob PM. Quantitative perfusion mapping of the human lung using spin labeling within the detection slice. In: Proceedings of the 10th Annual Meeting of ISMRM, Honolulu, 2002. p 1980.
10. Jakob PM, **Wang T**, Griswold MA, et al. In vivo hematocrit estimation?. In: Proceedings of the 10th Annual Meeting of ISMRM, Honolulu, 2002. p 2298.
11. **Wang T**, Schultz G, Hebestreit H, Hebestreit A, Hahn D, Jakob PM. Anatomical and functional lung <sup>1</sup>H MR imaging in patients with cystic fibrosis. In: Proceedings of the 11th Annual Meeting of ISMRM, Toronto, 2003. p 1420.
12. Wacker CM, **Wang T**, Schanzenbächer P, Nahrendorf M, Bauer WR, Haase A, Jakob PM. Quantification of cardiac shunts using MRI snapshot FLASH. In: Proceedings of the 11th Annual Meeting of ISMRM, Toronto, 2003. p 1785.
13. Pracht ED, Arnold JFT, **Wang T**, Jakob PM. Functional imaging of human lung using T<sub>2</sub><sup>\*</sup>?. In: Proceedings of the 12th Annual Meeting of ISMRM, Kyoto, 2004. p 855.
14. **Wang T**, Schultz G, Hebestreit H, Hebestreit A, Pracht ED, Arnold JFT, Hahn D, Jakob PM. Correlation of proton spin density with T<sub>1</sub> relaxation of the lung in patients with cystic fibrosis. In: Proceedings of the 12th Annual Meeting of ISMRM, Kyoto, 2004. p 857.
15. Arnold JFT, Fidler F, Pracht ED, **Wang T**, Schmidt M, Jakob PM. Regional assessment of pulmonary function using rapid dynamic acquisition of T<sub>1</sub>-maps. In: Proceedings of the 12th Annual Meeting of ISMRM, Kyoto, 2004. p 862.
16. **Wang T**, Rauch A, Wacker CM, Schanzenbächer P, Nahrendorf M, Pracht ED, Arnold JFT, Bauer WR, Jakob PM. New approach for assessment of human cardiac shunts using rapid <sup>1</sup>H MR T<sub>1</sub> mapping in combination with inhaled pure oxygen. In: Proceedings of the 12th Annual Meeting of ISMRM, Kyoto, 2004. p 1816.

Würzburg, Dezember 2004

(Tungte Wang)

# Versicherung an Eides statt

Gemäß § 5 Abs. 2 Ziff. 2 der Promotionsordnung der Fakultät für Physik und Astronomie  
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Hiermit versichere ich, dass ich die Dissertation selbständig und ohne Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation wurde bisher weder vollständig noch teilweise einer anderen Hochschule mit dem Ziel, einen akademischen Grad zu erwerben, vorgelegt.

Am 30. Juni 1990 wurde mir von der Fu Jen Catholic University in Taipeh, Taiwan der akademische Grad „Bachelor of Science“ verliehen. Weiterhin wurde mir am 15. September 1999 von der Universität Würzburg der akademische Grad „Diplom-Physiker (Univ.)“ verliehen. Weitere akademische Grade habe ich weder erworben noch versucht zu erwerben.

Würzburg, Dezember 2004

(Tungte Wang)