

**Aus dem Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. Thorsten Bley**

**Quantifizierung der Myokardperfusion mittels  
Dual Saturation Time Perfusion Imaging**

**Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von  
Sebastian Gubik  
aus Würzburg**

**Würzburg, März 2018**



**Referent:** Prof. Dr. rer. nat. H. Köstler  
**Korreferent:** Priv.-Doz. Dr. med. P. Nordbeck  
**Dekan:** Prof. Dr. med. M. Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 04. März 2019

**Der Promovend ist Zahnarzt.**

Für meine Verlobte Cordelia,  
meine Eltern, meinen Bruder Stefan  
und meine „Daumen drückende“ Oma.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Epidemiologie kardiovaskulärer Erkrankungen	1
1.2	Anatomische und physiologische Grundlagen des Herzens	4
1.3	Grundlagen der MR-Bildgebung	6
1.3.1	Physikalische Grundlagen der MR	6
1.3.2	Relaxationsprozesse	8
1.3.3	Bildkontrast und Pulssequenzen (Saturation-Recovery-Sequenz)	11
1.4	Grundlagen der kardialen MRT	13
1.4.1	Koronare Herzkrankheit und MRT-Diagnostik	13
1.4.2	Kontrastmittel	13
1.4.3	Besonderheiten der MR-Bildgebung am Herzen	15
1.5	Quantifizierung der Myokardperfusion	15
1.6	Präbolus-Technik	16
1.7	Dual Saturation Time Perfusion Imaging	19
1.7.1	Softwareentwicklung zur Myokardperfusionsmessung	19
1.7.2	Bestimmung der AIF	19
1.8	Ziel dieser Arbeit	21
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>22</b>
2.1	Datenerhebung und Patientenmanagement	22
2.2	Untersuchungsdurchführung	22
2.3	Auswertung	23
2.3.1	Ziel der Datensatzanalyse	23
2.3.2	AIF – Konstanter Faktor	24
2.3.3	AIF – Individueller Faktor	24
2.3.4	Untersuchung des Sättigungsimpulses	25
2.3.5	Statistische Analyse und Präsentation der Daten	26
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>27</b>
3.1	Myokardperfusionswerte – konstanter Faktor	30
3.2	Myokardperfusionswerte – individueller Faktor	36
3.3	Ergebnisse zur Untersuchung des Sättigungsimpulses	41
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>46</b>
4.1	Diskussion der Ergebnisse	47
4.1.1	Diskussion der Ergebnisse des exemplarischen Datensatzes	47
4.1.2	Diskussion der Ergebnisse mit dem konstanten Faktor	49
4.1.3	Diskussion der Ergebnisse mit dem individuellen Faktor	49
4.2	Einordnung ausgewählter Aspekte in die aktuelle Studienlage	50
4.3	Limitation der Studie	52
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>53</b>
	Literaturverzeichnis	54
	Abbildungsverzeichnis	58
	Tabellenverzeichnis	59

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie kardiovaskulärer Erkrankungen

Im Jahr 2013 verstarben gemäß des Statistischen Bundesamtes in Deutschland insgesamt 893.825 Personen. Im Vergleich zum Vorjahr stieg die Anzahl der Verstorbenen um 2,8%. Dieser Anstieg der Mortalität kann auf die demographisch alternde Gesamtbevölkerung zurückgeführt werden. Mit 40% aller Sterbefälle bildet die Gruppe der Erkrankungen des Kreislaufsystems nach wie vor die Spitzengruppe. In der Gruppe der Kreislauferkrankungen wird deutlich, dass vor allem ältere Menschen zu den Sterbefällen gehören. Folglich ist die Diagnostik und Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen von signifikanter Bedeutung und wird es auch in Zukunft bleiben. [1]

### Häufigste Todesursachen 2013

in Tsd.

■ Männlich ■ Weiblich

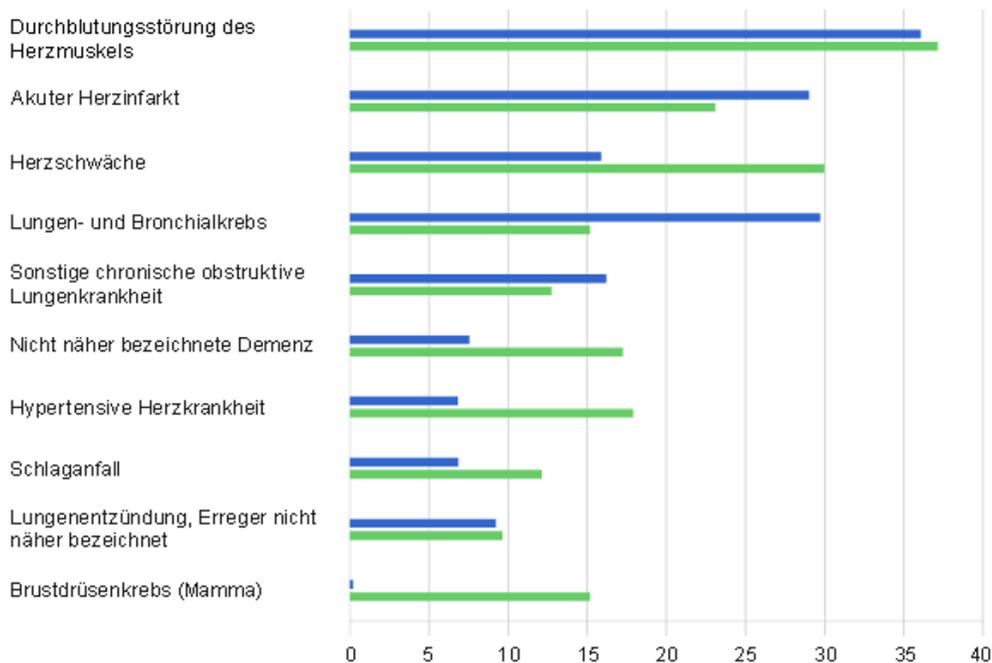


Abbildung 1: Zusammenfassung der häufigsten Todesursachen in Deutschland im Jahr 2013. [2]

Nach Abbildung 1 sind die ischämischen Herzkrankheiten, beziehungsweise die Durchblutungsstörungen des Herzmuskels, noch vor dem akuten Herzinfarkt von größter Bedeutung.

Im Hinblick auf die prognostizierte Lebenserwartung gewinnen routinemäßige und möglichst nicht invasive Untersuchungsmethoden, insbesondere für die Personengruppe '65 plus' stetig an Bedeutung.

In Abbildung 2 wird für die 60 jährigen eine zunehmende fernere Lebenserwartung prognostiziert. Diese Altersgruppe ist jedoch überwiegend von ischämischen Herzerkrankungen mit tödlichem Ausgang betroffen.

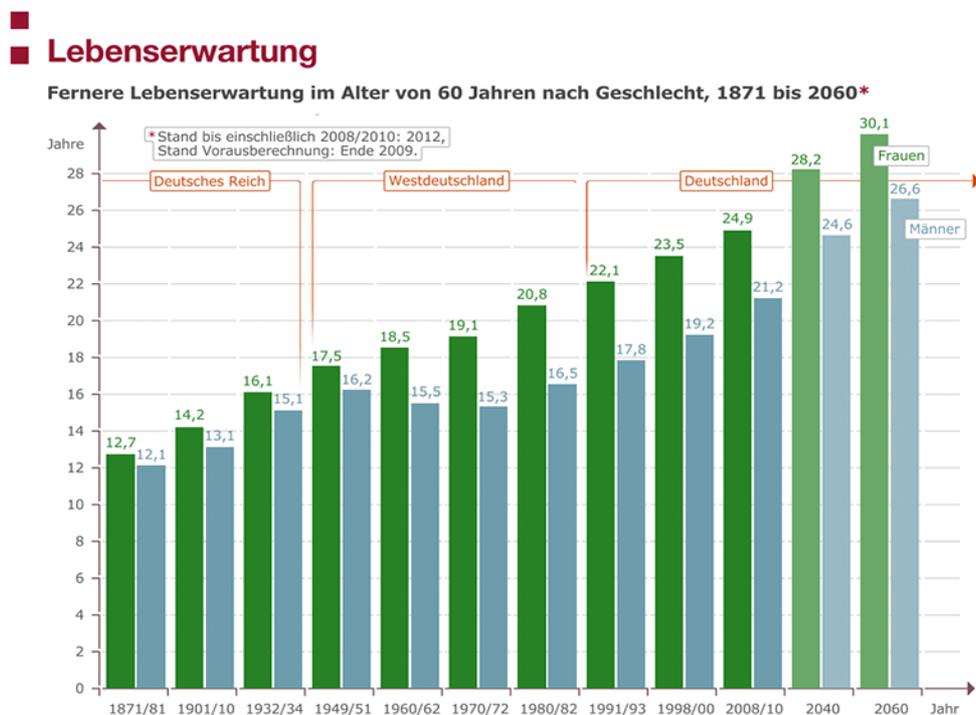


Abbildung 2: Darstellung der ferneren Lebenserwartung im Alter von 60 Jahren im Zeitraum von 1871 bis 2060. [3]

Zur Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen werden verschiedene bildgebende Verfahren genutzt. Hierzu zählen beispielsweise konventionelle Röntgenaufnahmen, die Echokardiographie oder computertomographische Aufnahmen des Herzens. Außerdem stellt die Magnetresonanztomographie ein strahlungsfreies diagnostisches Verfahren zur Untersuchung der kardialen Morphologie und Funktion dar. [2–5]

Im Rahmen der klinischen Untersuchung bietet die MRT – wie in der folgenden Auflistung verdeutlicht - ein vielfältiges Anwendungsspektrum.

Indikationen für die Verwendung der Magnetresonanztomographie [4]:

- erworbene Erkrankungen der großen herznahen Gefäße
- koronare Herzkrankheit und ihre Folgen
- Kardiomyopathien
- Myokarditis, Perikarditis und Perikarderkrankungen
- kardiale und parakardiale Raumforderungen
- erworbene Herzklappenfehler
- angeborene Herzfehler

Die Untersuchung der Myokardperfusion wird in der Regel mit der Magnetresonanztomographie folgendermaßen vollzogen:

Dem Patienten wird intravenös ein Kontrastmittel appliziert. Dieses wandert durch den rechten Ventrikel in die pulmonalen Gefäße und hebt nach Passage des Lungenkreislaufs, sowie nach Auswurf aus dem linken Ventrikel das linksventrikuläre Myokard hervor. Die Untersuchung kann sowohl in Ruhe, als auch unter medikamentös induziertem Stress, zum Beispiel mittels Adenosin, erfolgen.

Nach der MR-Aufnahme und Darstellung am Computer ist es möglich, die Myokardperfusion rein visuell durch Beurteilung des Kontrastmittelverlaufes im Bild oder anhand von Signal-Intensitäts-Kurven zu beurteilen. Diese Kurven bilden die Basis für die Quantifizierung der Myokardperfusion. [5] Die (Absolut-) Quantifizierung der myokardialen Perfusion kommt aktuell beinahe ausschließlich im Rahmen von Studien zur Anwendung da hierfür eine mitunter zeitaufwendige Nachverarbeitung der Daten verbunden ist.

## 1.2 Anatomische und physiologische Grundlagen des Herzens

Das etwa faustgroße Herz ist physiologisch circa 250-300 Gramm schwer und liegt mit seiner Längsachse von circa zwölf Zentimetern ungefähr 45 Grad geneigt zur Horizontal-, Sagittal- und Frontalebene in der Perikardhöhle des Thorax. Das Herz gliedert sich in die rechte und linke Herzhälfte (Abbildung 3) wobei diese jeweils in Vorhof (Atrium dextrum und sinistrum) und Kammer (Ventriculus dexter und sinister) unterteilt werden. Das Blut gelangt von den Vorhöfen in die Ventrikel, die während der Systole kontrahieren und somit das Blut (circa 70ml) in den Truncus pulmonalis (rechter Ventrikel) und die Aorta (linker Ventrikel) auswerfen. Die Vorhöfe und Kammern sind voneinander durch Klappen, Valva atrioventricularis dexter (Valva tricuspidalis) und Valva atrioventricularis sinistra (Valva mitralis), getrennt. Die Atrioventrikularklappen schließen sich während der Systole und verhindern somit einen Rückfluss des Blutes in die Vorhöfe. Der Truncus pulmonalis und die Aorta besitzen ebenfalls Klappen, die Valva trunci pulmonalis und Valva aortae. Während der Diastole, der passiven Ventrikelfüllung, wird durch diese Klappen der Rückstrom aus den abführenden Gefäßen verhindert. [8], [9]

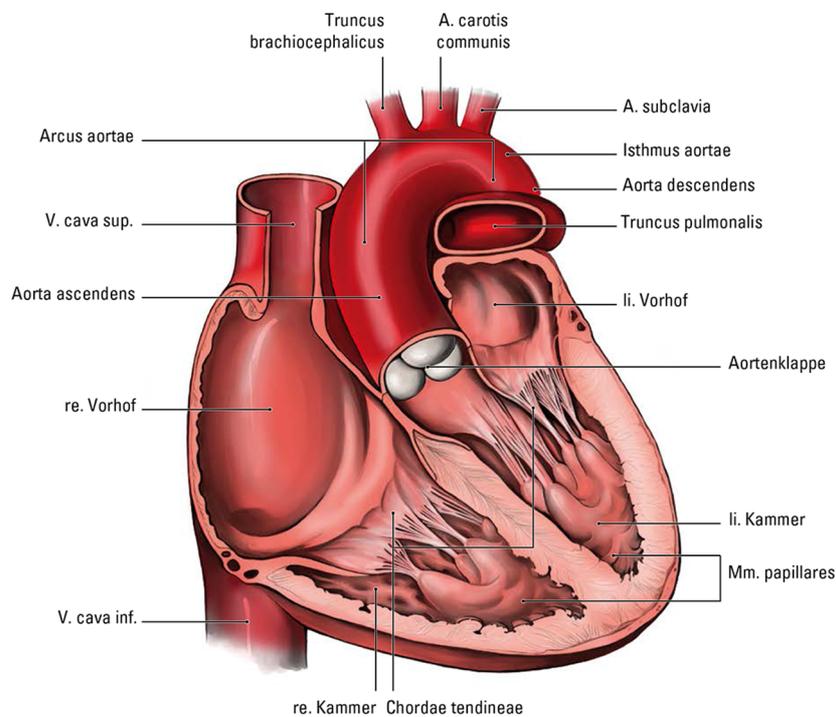


Abbildung 3: Makroskopische Darstellung des Herzens aus.[10]

Histologisch besteht die Wand des Herzens aus drei Schichten: dem außen gelegenen Epikard, dem für die Perfusionsmessung relevanten muskelzellreichen Myokard, sowie das die inneren Strukturen bedeckende Endokard. [11], [12]

Das Herz befördert rezirkulierendes, sauerstoffarmes Blut in den Lungenkreislauf. In der Lunge wird das Blut oxygeniert und anschließend wieder zum Herzen befördert, welches das sauerstoffreiche Blut in den Körperkreislauf pumpt. Für diese Pumpleistung ist ein Wechselspiel aus Kontraktion und Erschlaffung der Herzmuskulatur notwendig. Die rhythmische Bewegung des Myokards wird durch sogenannte Schrittmacherzellen initiiert. Die EKG-Kurve beschreibt den Prozess der Herzerregung in Abhängigkeit von der Zeit. [13], [14]

In der Magnetresonanztomographie werden die Aufnahmen des Herzens oft in Abstimmung mit der EKG-Kurve vollzogen ('EKG-Triggerung').

### 1.3 Grundlagen der MR-Bildgebung

Mit der Magnetresonanztomographie (MRT) können überlagerungsfreie Schichtbilder mit einem hohen Weichteilkontrast aufgezeichnet werden. Die Signalintensitäten, die durch die MRT gemessen werden, hängen von verschiedenen physikalischen Parametern ab. Hierzu zählt die Dichte an vorkommenden Wasserstoffkernen und Gewebeeigenschaften die die Relaxation des Signals nach einer Anregung beeinflussen. Die gemessenen Signalintensitäten der aufgenommenen Körperregionen werden unter der Verwendung von Grauwertskalen durch ein entsprechendes Pixel am Computerbildschirm repräsentiert. [15]

#### 1.3.1 Physikalische Grundlagen der MR

Die MRT basiert auf dem physikalischen Prinzip der kernmagnetischen Resonanz. Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl an Nukleonen (Protonen und Neutronen) können durch ein Magnetfeld beeinflusst werden, da sie einen Kernspin  $J$  und gemäß der nachfolgenden Formel ein magnetisches Dipolmoment  $\mu$  besitzen [16], [17]:

$$\mu = \gamma \cdot J$$

*$\gamma$  ist eine kernspezifische Konstante: das gyromagnetische Verhältnis*

Für magnetresonanztomographische Anwendungen können verschiedene Atome mit einer ungeraden Anzahl an Nukleonen verwendet werden.

Im Folgenden wird allerdings bevorzugt auf die Bedingungen für das Wasserstoffatom eingegangen, da der menschliche Körper zu etwa 70% aus Wasser besteht. Des Weiteren enthalten zahlreiche biochemische Moleküle (Lipide, Proteine) Wasserstoff. Außerdem hat Wasserstoff nicht nur aufgrund seines ubiquitären Vorkommens, sondern auch wegen seines relativ großen gyromagnetischen Verhältnisses für die medizinische MR-Bildgebung eine herausragende Rolle. [15]

In einem Magnetfeld orientieren sich die Kernspins der Wasserstoffatome parallel oder antiparallel zur Magnetfeldrichtung. Abhängig von der angelegten Magnetfeldstärke  $B_0$  steigt der Unterschied an parallel und antiparallel angeordneten Kernspins.

Parallel ausgerichtete Spins liegen in einem Grundzustand mit diskretem, energetisch günstigem Energieniveau vor. Antiparallel angeordnete Spins hingegen befinden sich in einem angeregten Zustand.

Die Energiedifferenz zwischen den beiden Energieniveaus wird wie folgt berechnet:

$$\Delta E = \gamma \cdot \frac{h}{2\pi} \cdot |B_0|$$

$\Delta E$ : Energiedifferenz

$\gamma$ : gyromagnetische Konstante

$h$ : Planck'sches Wirkungsquantum

$B_0$ : Hauptmagnetfeld

Mit einem Anregungspuls kann eine kernmagnetische Resonanz induziert werden, wenn dessen Energie genau der Energiedifferenz  $\Delta E$  entspricht:

$$E_{rad} = \frac{h}{2\pi} \cdot \omega_0$$

$E_{rad}$ : Energie des Anregungspulses

$h$ : Planck'sches Wirkungsquantum

$\omega_0$ : Resonanzfrequenz

Die Resonanzfrequenz  $\omega_0$ , auch Lamorfrequenz genannt, wird gemäß der folgenden Resonanzbedingung gewählt:

$$E_{rad} = \Delta E$$

$$\omega_0 = \gamma \cdot |B_0|$$

Direkt nach einem Anregungspuls kann das Signal detektiert werden, allerdings verschwindet das Signal zunehmend durch sogenannte Relaxationsprozesse.

### 1.3.2 Relaxationsprozesse

In der Magnetresonanztomographie werden Signale gemessen, deren Stärke durch transversale und longitudinale Relaxationsprozesse abnehmen. Da die Relaxationsprozesse in verschiedenen Geweben unterschiedlich ablaufen, wird diese Eigenschaft zur Bildkontrastierung genutzt.

#### a) T1-Relaxation

Die T1-Relaxation beschreibt in zeitlicher Sicht den Vorgang, bei dem die Magnetisierung, die durch einen Anregungsimpuls ausgelenkt worden ist, wieder in seinen Gleichgewichtszustand zurückkehrt. Der Gleichgewichtszustand wird durch die longitudinale Magnetisierung  $M_\infty$  beschrieben. Diese wird durch das äußere Magnetfeld  $B_0$  aufgebaut. Die Relaxation nach einem Sättigungspuls wird beschrieben durch:

$$M_Z(t) = M_\infty \cdot \left(1 - \exp\left(-\frac{t}{T1}\right)\right)$$

*$M_Z$ : Magnetisierungsvektor in Richtung des Hauptmagnetfeldes  $B_0$*

*$M_\infty$ : Gleichgewichtsmagnetisierung*

*$t$ : Zeit*

*$T1$ : T1-Relaxationszeit*

Die Gleichgewichtsmagnetisierung wird durch  $M_\infty = M(\infty)$  mathematisch formal beschrieben. Die T1-Zeit entspricht der Zeit, die benötigt wird, bis  $M_Z$  63% ( $\approx 1 - (e^{-1})$ ) des Gleichgewichtswertes  $M_\infty$  erreicht hat. Die longitudinale Relaxationszeit T1 kennzeichnet die Lebensdauer des angeregten Zustandes. [15], [17]

## b) T2-Relaxation

Die Transversalrelaxation beschreibt den Zerfall der Magnetisierung in der X-Y-Ebene ( $M_{xy}$ ). Diese Magnetisierung wird durch einen Anregungsimpuls induziert und verringert sich anschließend aufgrund der Dephasierung der Kernspins in der Transversalebene. In Abbildung 4 wird der Dephasierungseffekt schematisch veranschaulicht.

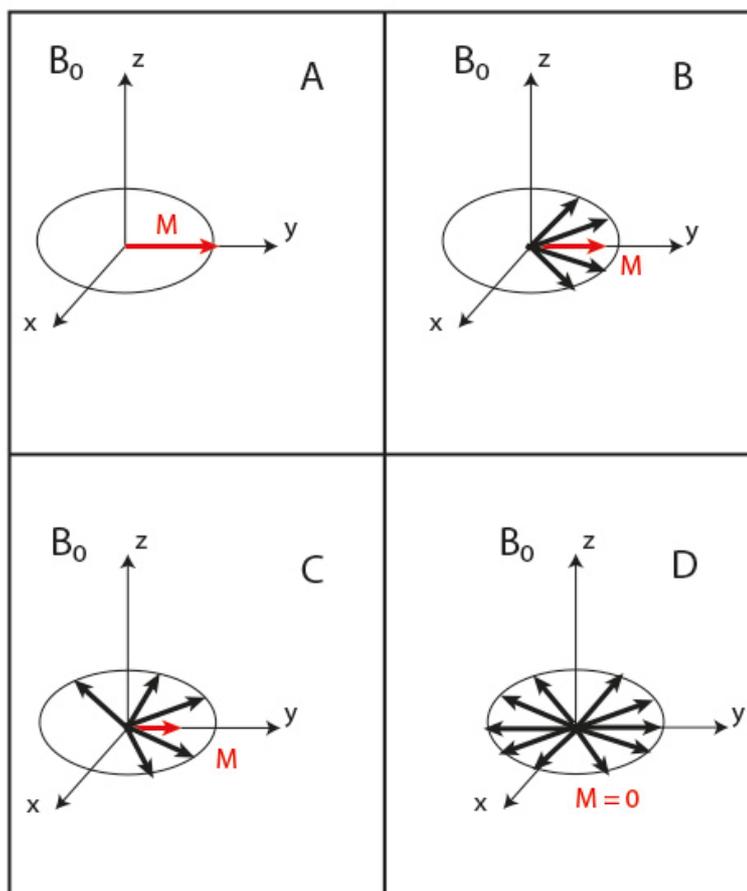


Abbildung 4: Darstellung des Dephasierungseffekts nach [15]

*(A) Die Kernspins rotieren mit ihrer Larmorfrequenz um die Z-Achse, nachdem die einzelnen Spins mit einem  $90^\circ$ -Anregungsimpuls ausgelenkt wurden. Die Z-Achse entspricht dem Vektor des äußeren Magnetfeldes  $B_0$ .*

*(B)+(C) Auf Grund der gegenseitigen Interaktion der Magnetfelder der einzelnen Atomkerne geht die Phasenkongruenz der Kernspins in der Transversalebene zunehmend verloren mit der Folge, dass die messbare Magnetisierung abnimmt.*

*(D) Gegen Ende der Dephasierung liegen die einzelnen Kernspins ungeordnet in der Transversalebene vor. Folglich ist die messbare Magnetisierung gleich null ( $M=0$ ).*

Das zeitliche Ausmaß der Dephasierung wird durch T2 beschrieben:

$$M_{xy}(t) = M_0 \cdot \exp\left(-\frac{t}{T2}\right)$$

*$M_{xy}$ : Transversalmagnetisierung*

*$M_0$ : Gleichgewichtsmagnetisierung*

*$t$ : Zeit*

*$T2$ : T2-Relaxationszeit*

Unterschiedliche Gewebe haben verschiedene T1- beziehungsweise T2-Relaxationszeiten. Entsprechend ist es möglich die Gewebe anhand der Relaxationszeiten zu unterscheiden. Je nach diagnostischer Fragestellung können die Sequenzen so gewählt werden, dass die entsprechend gewünschten Kontraste entstehen.

[15], [17]

### 1.3.3 Bildkontrast und Pulssequenzen (Saturation-Recovery-Sequenz)

Um mittels MRT Schichtbilder zu erhalten, muss das Gewebe der gewünschten Schichten in bestimmten zeitlichen Abfolgen wiederholt angeregt werden. Anschließend werden die entsprechenden Signale detektiert und als Bilder dargestellt.

Mit verschiedenen Techniken werden die Bilder unterschiedlich gewichtet, wodurch sie unterschiedlich kontrastiert werden:

- T1-gewichtete MR-Bilder:

Die Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Anregungen wird Repetitionszeit (TR) genannt. Diese bestimmt, wie lange die Spins vor der nächsten Anregung Zeit haben, um sich wieder in Z-Richtung auszurichten. Je länger TR gewählt wird, desto weiter kippen die Spins wieder in Z-Richtung, wodurch für die nächste Anregung eine größere Längsmagnetisierung zu Verfügung steht und somit ein stärkeres Signal detektierbar ist. Für sehr lange TR-Zeiten sind alle Gewebe ausrelaxiert und der Unterschied in der T1-Zeit ist im Bild nicht sichtbar.

Bei kurzen Repetitionszeiten hingegen ist es möglich die Gewebe anhand ihrer unterschiedlichen T1-Zeiten voneinander zu trennen. Gewebe mit kurzen T1-Zeiten relaxieren rasch und erscheinen dadurch im Bild hell, während Gewebe mit langen T1-Relaxationszeiten nur geringe Signalintensitäten hervorrufen (erscheinen dunkel).

In der kontrastmittelgestützten MR-Bildgebung wird zum Beispiel Gadolinium-Diäthylentriaminpentaessigsäure (Gadolinium DTPA) in T1-gewichteten Bildern verwendet, um eine Verkürzung der T1-Zeit zu gewährleisten und somit die Signalintensität gewisser zu untersuchender Areale zu erhöhen. [15], [18]

- T2-gewichtete MR-Bilder:

Die Echozeit bezeichnet den zeitlichen Abstand zwischen Anregung und Messung des MR-Signals. T2 ist deutlich kürzer als T1. Bei kurzen Echozeiten ist die T2-Relaxation noch nicht weit fortgeschritten und die Signale wenig reduziert. Folglich ist die T2-Gewichtung gering. T2-gewichtete Bilder entstehen durch lange

Echozeiten, da sich in diesem Fall die Signalunterschiede zwischen den Geweben verdeutlichen können. Gewebe mit kurzem T2 haben schon deutlich an Signalintensität verloren und werden somit dunkel dargestellt. Gewebe mit langem T2 sind weiterhin signalintensiv und erscheinen somit hell. [15], [18]

Für unterschiedliche Fragestellungen gibt es verschiedene Sequenzen, die sich durch diverse Parameter, darunter Echozeit und Repetitionszeit, unterscheiden. Zu den Basis-Pulssequenzen zählen die Spinecho- und die Gradientenecho-Sequenz. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Saturation-Recovery-Sequenz genutzt.

#### Saturation-Recovery-Sequenz:

Bei der Saturation-Recovery-Sequenz wird ein Schicht-unabhängiger 90°-Puls appliziert. Danach entstandene Transversalmagnetisierung wird anschließend durch einen Crusher-Gradienten zerstört. Anschließend erfolgt die Bildakquisition mit einer Variante der Gradienten-Echo-Sequenz. Typischerweise werden die Bildinformationen mit einer 'inversion time' (TI) von circa 85 ms gewonnen. Umso länger TI gewählt wird, desto besser wird der Bildkontrast. Allerdings verlängert sich dadurch auch die Aufnahmezeit. Zweck der Saturation-Recovery-Sequenz im Rahmen der MR-Herzperfusions-Aufnahme ist ein äquivalentes Ausgangssignal für jedes Bild in der Zeitserie. [19]

## **1.4 Grundlagen der kardialen MRT**

### **1.4.1 Koronare Herzkrankheit und MRT-Diagnostik**

#### Definition:

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine Erkrankung, bei der durch Atherosklerose der Herzkranzgefäße ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch des Herzmuskels entsteht. [20]

#### Sie kann sich manifestieren als:

- Angina pectoris
- akuter Myokardinfarkt
- Herzinsuffizienz
- lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen
- plötzlicher Herztod (SCD)

Zu diagnostischen Zwecken lassen sich mittels MRT des Herzens Bewegungsstörungen des Herzmuskels beurteilen. Einerseits kann das Blut als „natürliches Kontrastmittel“ dienen, andererseits können Untersuchungen nach intravenöser Kontrastmittelgabe durchgeführt werden. Eine nach einer gewissen Zeit vorgenommene Aufnahme im Sinne des „late enhancement“ kann Infarktfolgen darstellen, die für die Prognose der Rehabilitation von großer Bedeutung sind. Des Weiteren lässt sich mit Hilfe von Kontrastmittel die Myokardperfusion bestimmen. Alle Aufnahmen können in Ruhe oder stressinduziert durchgeführt werden. [20]

### **1.4.2 Kontrastmittel**

MR-Kontrastmittel, wie das in dieser Arbeit verwendete Gadolinium-DTPA, dienen zur Verstärkung des Bildkontrastes und ermöglichen folglich eine differenziertere Diagnostik. Der Kontrast im MR-Bild wird durch die Signalintensitätsdifferenz zweier Gewebe bestimmt.

Abhängig vom applizierten Kontrastmittel, der Gewichtung und natürlich den Gewebeeigenschaften wird das Bild unterschiedlich kontrastiert. Im Hinblick auf den

klinischen Einsatz wird Gadolinium besonders zur T1-Verkürzung mit konsekutivem Signalanstieg verwendet. Des Weiteren müssen die pharmakologischen Eigenschaften des Kontrastmittels berücksichtigt werden. Ungebundenes Gadolinium in Lösung ist sehr toxisch. Entsprechend wird Gadolinium in komplexierter Form verabreicht. Das komplex gebundene Gadolinium gilt als gut verträglich, nierengängig und rasch eliminierbar. [18]

Dennoch stellte im Jahr 2006 eine Studie einen kausalen Zusammenhang zwischen der nephrogenen systemischen Fibrose und dem Kontrastmittel Gadolinium her. [21]

Es wurde jedoch deutlich, dass alle Patienten mit der Symptomatik einer nephrogenen systemischen Fibrose vor der MRT-Untersuchung schon unter einer eingeschränkten Nierenfunktion litten. Entsprechend wurden die Richtlinien für die Applikation von Gadolinium durch das 'American College of Radiology' angepasst. Seit der Einführung dieser neuen Richtlinien ist kein erneuter Fall der nephrogenen systemischen Fibrose im Zusammenhang mit einer kontrastmittelgestützten MRT-Untersuchung bekannt. [22], [23]

Seit 2014 wird jedoch eine dauerhafte Gadolinium-Ablagerung im Gehirn diskutiert. In Untersuchungen wurden auch bei Patienten ohne Nierenerkrankung Gadolinium-Rückstände im Bereich des Nucleus dentatus, des Globus pallidus, sowie der Pulvinar-Region des Thalamus detektiert. Des Weiteren sind Gadolinium-Ablagerungen auch in extrakraniellen Geweben (u.a. Leber, Haut, Knochen) nachgewiesen. Das Risiko dieser Rückstände ist bislang noch nicht ausreichend geklärt.

Die Indikation zur Verwendung von Gadolinium sollte folglich sorgfältig abgewogen und die verwendete Menge an Kontrastmittel möglichst gering gehalten werden. [24]

### **1.4.3 Besonderheiten der MR-Bildgebung am Herzen**

Da der Herzmuskel rhythmisch kontrahiert, sind für eine suffiziente Darstellung bestimmte Aspekte während der Aufnahme zu beachten. Neben der rhythmischen Kontraktion sind die Atembewegungen des Patienten von großer Bedeutung für die Entstehung von Darstellungsartefakten. Zur Verbesserung der räumlichen und zeitlichen Auflösung von 'Echtzeitaufnahmen' werden die Aufnahmen eines Einzelbildes auf mehrere Herzschläge verteilt (Segmentierung der Aufnahme).

Komplexe Navigatortechniken synchronisieren die Datenakquisition mit den Atembewegungen. [18]

Zusätzlich ist es möglich Bilder in kurzen Atemstopps zu akquirieren. Hierfür wird der Patient aufgefordert, den Atem für eine kurze Zeit anzuhalten.

Eine weitere Möglichkeit Bewegungsartefakte in Bilderserien zu minimieren ist eine Bewegungskorrektur im Rahmen der Bild-Nachverarbeitung [25].

In der vorliegenden Studie wurden pro Herzzyklus Einzelbilder für die Quantifizierung der Myokardperfusion detektiert. Für eine Synchronisation der Datenaufnahme mit dem Herzrhythmus wurden die Aufnahmen EKG-getriggert erstellt.

### **1.5 Quantifizierung der Myokardperfusion**

Eine rein visuelle Beurteilung der Myokardperfusion ist abhängig vom subjektiven Empfinden und der Erfahrung des auswertenden Arztes. Durch fachmännische Betrachtung gilt es den Kontrastmittelverlauf im MR-Bild visuell zu verfolgen und etwaige minderperfundierte Areale zu identifizieren. Ist allerdings eine Analyse der Myokardperfusion mittels semi-quantitativer oder gar quantitativer Verfahren möglich, so erlaubt dies eine objektive Analyse des mittels Magnetresonanztomographie gewonnenen Bildmaterials. Die Quantifizierung der Myokardperfusion stellt ein nicht invasives bildgebendes Verfahren zur Untersuchung des Herzmuskelgewebes dar, dessen klinische Anwendbarkeit über die letzten Jahre weite Fortschritte gemacht hat. [26]–[28] Eine der großen Herausforderungen ist es einerseits genügend Kontrastmittel zur suffizienten Kontrastierung des Myokards zu verwenden, andererseits Sättigungserscheinungen auf Grund zu großer Kontrastmittelmengen zu vermeiden.

## 1.6 Präbolus-Technik

Eine Möglichkeit zur Vermeidung von Sättigungserscheinungen im Rahmen der Quantifizierung der Myokardperfusion ist die von Köstler et. al. vorgestellte Präbolus-Technik [29]:

Dabei werden dem Patienten zwei aufeinander folgende Kontrastmittelboli injiziert, wobei der erste Bolus von geringer Menge ist, während der Zweite ein größeres Kontrastmittelvolumen umfasst. Mit Hilfe des ersten Kontrastmittelvolumens lässt sich eine ungesättigte „Arterial Input Function“ (AIF) aus dem Blutpool des linken Ventrikels bestimmen. Der zweite größere Kontrastmittelbolus wird dazu verwendet, ein deutliches Kontrastmittelsignal im Myokard zu erhalten. [30][31]

Nach der Applikation der Kontrastmittelboli und der Bildgewinnung werden alle Datensätze manuell ausgewertet. Hierzu werden, wie in Abbildung 5 illustriert, zunächst die epikardialen und endokardialen Konturen eingezeichnet und anschließend der linke Ventrikel in acht Sektoren untergliedert. Des Weiteren werden in beide Ventrikel Region of Interests (ROIs) platziert.

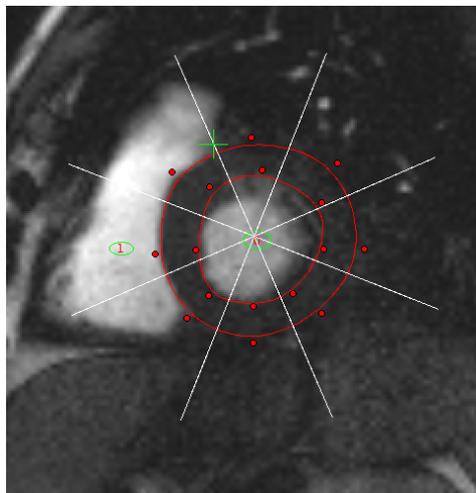


Abbildung 5: Darstellung der Segmentierung des Myokards (weiße und rote Linien) und der Platzierung der ROIs (grüne Linien)

Die Informationen für die AIFs werden aus der ROI des linken Ventrikels gewonnen. Die Konstruktion der AIFs für den großen Kontrastmittelbolus erfolgt durch Verschiebung und Summierung der AIF aus dem kleinen Kontrastmittelbolus. [30]

Die zeitlichen Kurvenverläufe werden in Kurven mit relativer Signalveränderung umgewandelt. Somit werden Artefakte durch inhomogene  $B_1$ -Felder eliminiert. Zunächst wird das 'baseline'-Signal (Signal vor Anflutung des Kontrastmittels) subtrahiert und anschließend der Kurvenverlauf durch das 'baseline'-Signal dividiert. In einem weiteren Schritt erfolgt die Korrektur von Partial-Volumen-Effekten. Hierzu wird ein bestimmter prozentualer Wert der Signalintensitätskurve des Blutpools von der Signalintensitätskurve des Myokards subtrahiert.

Die in Abbildung 6 konstruierte AIF für einen 8 ml Bolus wird generiert aus der Summe aus acht Signalkurven des kleinen 1 ml Bolus, wobei jede davon um die Injektionsdauer für 1 ml (0,25 s für eine Flussrate von 4 ml/s) verschoben wird. [30]

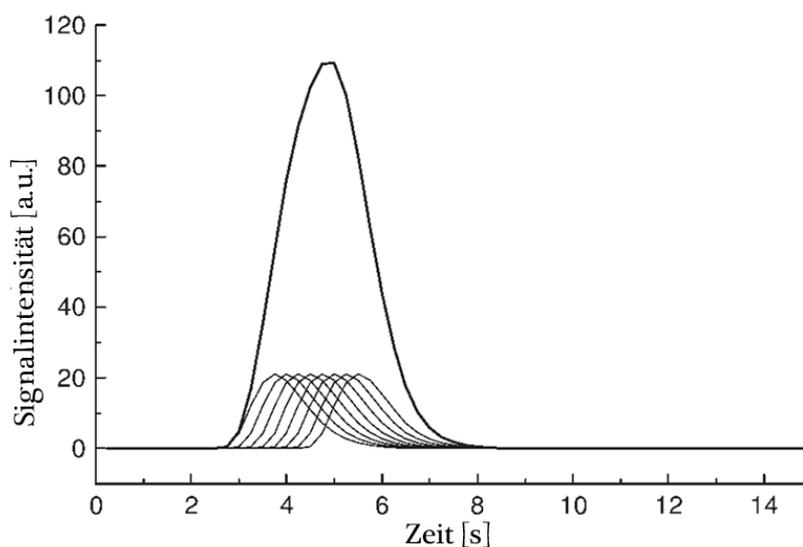


Abbildung 6: Graphische Darstellung der Ermittlung der AIF für einen „high-dose scan“ aus einer Reihe verschobener Signalkurven modifiziert nach [30]

Anschließend werden mit diesen Informationen für jeden der acht Sektoren die Perfusionswerte ermittelt. Dies erfolgt durch Entfaltung der Signalintensitätskurven, wobei das Residuum einer Exponentialfunktion entspricht. Das Residuum stellt den Prozess der Auswaschung des Kontrastmittelvolumens aus dem Myokard dar. Der erste Punkt der Residuenkurve entspricht der Myokardperfusion. [30]

Die Präbolus-Technik erlaubt eine quantitative, vom Betrachter unabhängige Diagnostik der Myokardperfusion. Allerdings ist das Anwendungsprotokoll der Präbolus-Technik sehr komplex, langwierig und anstrengend für den Patienten. Folglich erscheint eine Methode mit nur einem Kontrastmittelbolus und einem MRT-Scanvorgang als erstrebenswert.

## **1.7 Dual Saturation Time Perfusion Imaging**

### **1.7.1 Softwareentwicklung zur Myokardperfusionsmessung**

Im Rahmen des nicht kommerziell erhältlichen 'Work-in-Progress-Pakets' „Applications Guide CV\\_epi\\_DS\\_AIF\\_578“ [32] stellte die Firma Siemens im April 2010 neue Softwaretools für die MAGNETOM-Serie zur Verfügung. Diese Entwicklungen wurden bisher aber nicht klinisch erprobt. Relevant für diese Arbeit ist die neu entwickelte Möglichkeit sogenannte „low resolution arterial input function images“ - also AIFs aus Bildern mit einer geringen Bildauflösung - zu gewinnen.

### **1.7.2 Bestimmung der AIF**

Hierzu wird dem Patienten ein Kontrastmittelvolumen injiziert. Die Aufnahme erfolgt jedoch mit einer speziellen Aufnahmetechnik, dem Dual Saturation Time Perfusion Imaging. Diese Technik ermöglicht die Aufnahme der selben Schicht mit zwei Bildern, die durch eine unterschiedliche 'inversion time' (TI) charakterisiert sind. Zunächst wird mit einer kurzen Aufnahme direkt nach der R-Zacke im EKG ein Bild mit einer kurzen TI-Zeit gewonnen. Dies erlaubt eine Aufnahme des mit Kontrastmittelvolumen angereicherten Blutpools im linken Ventrikel ohne Sättigungserscheinungen.

Die zweite Aufnahme der selben Schicht erfolgt mit einem langen TI, wodurch eine hohe Signalintensität aus dem Myokard erreicht wird. Dafür wird eine längere Aufnahmezeit benötigt.

In Abbildung 7 wird das Dual Saturation Time Perfusion Imaging mit seinen beiden Aufnahmen in Abhängigkeit vom EKG-Signal illustriert. [33]

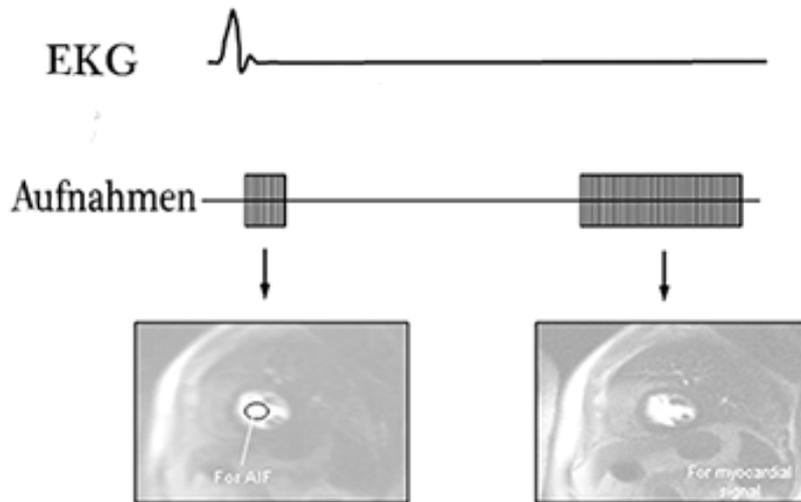
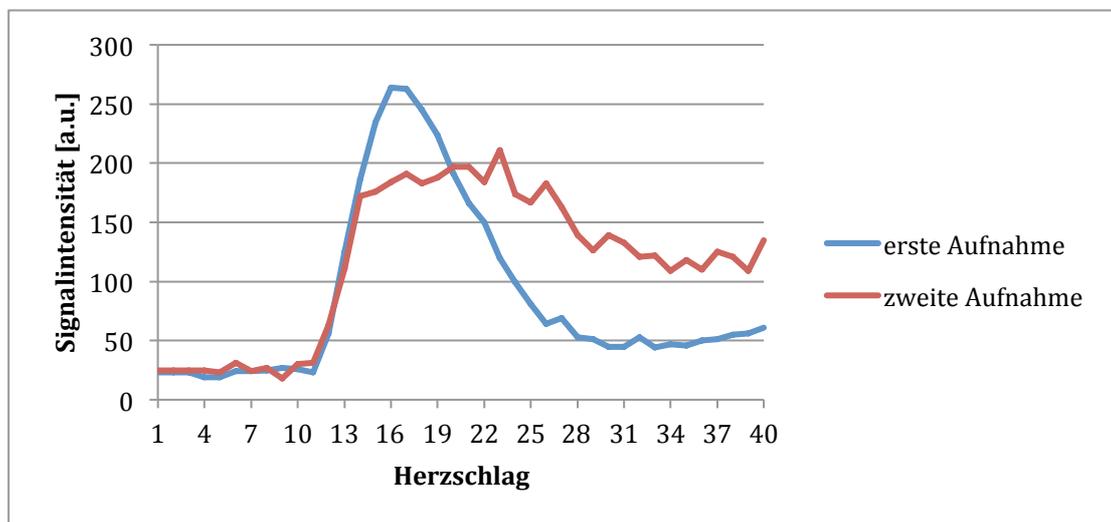


Abbildung 7: Darstellung des Prinzips des Dual Saturation Time Perfusion Imaging nach [33]

In Abbildung 8 wird die Signalintensitätskurve aus der ersten Aufnahme als blauer



Kurvenverlauf dargestellt.

Abbildung 8: Darstellung der Signalintensitätskurve aus der ersten und zweiten Aufnahme

Der rote Kurvenverlauf repräsentiert die Signalintensitätskurve aus der zweiten Aufnahme in der späten Diastole. Diese abgeflachte Kurve deutet auf Sättigungserscheinungen im zweiten Bild hin. Wünschenswert wäre es, durch Vergleich

der Kurven aus der ersten und der zweiten Aufnahme die korrekte AIF berechnen zu können.

Diese neue Methodik erlaubt - unter Voraussetzung der klinischen Anwendbarkeit - kürzere Untersuchungszeiten, da keine aufeinanderfolgenden Kontrastmittelboli injiziert werden müssen, sondern vielmehr eine Aufnahmesequenz mit einem relativ großen Kontrastmittelbolus genügen würde. Somit ließe sich eventuell auch die insgesamt verwendete Kontrastmittelmenge reduzieren. Gerade im Hinblick auf die Belastung, z.B. Lautstärkepegel und Enge, die eine magnetresonanztomographische Untersuchung für Patienten bedeutet, ließe sich mit einer Verkürzung der Verweildauer des Patienten im Tomographen nicht nur ein finanzieller Benefit, sondern auch ein tatsächlicher Gewinn für den Patienten erzielen.

## **1.8 Ziel dieser Arbeit**

Im Rahmen dieser Arbeit sollen die technischen und medizinischen Hintergründe der Ermittlung der Myokardperfusion mit Hilfe der oben angesprochenen Methodik der AIF-Extraktion aus Bildsequenzen mit niedriger und hoher Bildauflösung ausführlich beschrieben und analysiert werden. Des Weiteren erfolgte die klinische Verifizierung dieses Verfahrens anhand von Patientendatensätzen des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikum Würzburg.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Datenerhebung und Patientenmanagement

Die in dieser Studie dargestellten magnetresonanztomographischen Untersuchungen wurden von der Ethikkommission am Universitätsklinikum Würzburg genehmigt. In einer Vorgängerstudie mit der Fragestellung zum Ausmaß der Herzinsuffizienz nach Herzinfarkt wurden nach Einverständniserklärung 24 Patienten unter Berücksichtigung der allgemein bekannten MRT-Kontraindikationen untersucht. Die Untersuchungen erfolgten drei bis sieben Tage nach Infarkt.

### 2.2 Untersuchungsdurchführung

Alle Datensätze wurden auf einem Magnetom Trio der Firma Siemens Medical Solutions (Erlangen, Deutschland) erhoben. Das System besitzt eine Feldstärke von 3 Tesla und eine Gradientenstärke von 45 mT/m. Die Untersuchung der Patienten erfolgte in Rückenlage unter kontrollierter EKG-Triggerung und wenn möglich in expiratorischer Atemruhelage. [34]

Für die Untersuchung wurden folgende Sequenzparameter gewählt:

	<b>1. Aufnahme</b>	<b>2. Aufnahme</b>
Zeitpunkt k-Raum-Zentrum:	5 ms	115 ms
TE:	0.7 ms	1.4 ms
TR:	1.1 ms	2.2 ms
Flipwinkel:	8°	8°
Matrix:	58 x 64	174 x 192
FOV:	344 mm x 379 mm	344 mm x 379 mm
Auflösung:	6 mm x 6 mm	2 mm x 2 mm
Schichtdicke:	10 mm	10 mm

Tabelle 1: Sequenzparameter der Untersuchung.

Als Kontrastmittel wurde Gadolinium-DTPA (Magnevist, Schering, Berlin, Deutschland) verwendet. Das Kontrastmittel wurde mit einer Flussrate von 4 ml/s in die Ellenbeugevene appliziert und anschließend mit 20 ml Kochsalz mittels eines "power injectors" (Medrad, Volkach, Deutschland) gespült, um eine Bolusdispersion zu vermeiden. Im Rahmen der Präbolus Technik wurden in einem kurzen Zeitintervall zwei Boli (1ml und 4ml Kontrastmittel) injiziert.

## **2.3 Auswertung**

### **2.3.1 Ziel der Datensatzanalyse**

Im Rahmen dieser Datensatzanalyse wird versucht die 'Arterial Input Function' mittels mathematischer Verfahren zu bestimmen, um letztendlich die myokardiale Perfusion quantifizieren zu können. Die verschiedenen Herangehensweisen zur Gewinnung der AIF werden in dieser Arbeit beschrieben und mit den Daten der Präbolus-Technik verglichen.

Die Analyse erfolgte mittels eines Programmes, das von den Mitarbeitern - insbesondere Dr. rer. biol. hum. Andreas Weng - des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universität Würzburg entwickelt wurde. Das Programm wurde mithilfe der Software IDL (Interactive Data Language) von Exelis VIS geschrieben.

### **2.3.2 AIF – Konstanter Faktor**

Um die Signalintensitäts-Zeitkurve des Blutpools aus dem ersten Echo als arterielle Inputfunktion (AIF) für die Myokardkurven aus dem zweiten Echo verwenden zu können, bedarf es einer Skalierung. Dies folgt aus der Tatsache, dass die beiden Aufnahmen zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach dem Sättigungspuls aufgenommen werden und daher unterschiedliche Signalniveaus vorliegen.

Aus einer ersten Testmessung wurde für die notwendige Skalierung der Signalkurve aus dem ersten Echo ein Faktor von circa vier ermittelt. Folglich wurden auch im Rahmen der Untersuchung des Dual Saturation Time Perfusion Imaging zunächst alle 'low-dose AIFs' mit dem Faktor vier multipliziert. Im Folgenden wird die Methode mit dem konstanten Faktor als KonFaktor-Methode bezeichnet.

### **2.3.3 AIF – Individueller Faktor**

Die Ergebnisse, die mit der unter 2.3.2 beschriebenen Auswertung generiert wurden, legten den Schluss nahe, dass zum einen der Faktor 4 zu hoch gewählt worden war und zum anderen auch ein konstanter Faktor keine zur Präbolus-Technik vergleichbaren Werte liefern würde. Daher wurde im zweiten Teil der Arbeit für jede Untersuchung ein individueller Faktor bestimmt. Der Multiplikationsfaktor berechnet sich durch Division der Mittelwerte aus fünf Werten am Ende der Kurve der 'low-dose-AIF' und der 'high-dose-AIF'. Diese Methode wird fortan als IndivFaktor-Methode abgekürzt.

In Abbildung 9 werden erneut die beiden Kurven aus der ersten Aufnahme (blaue Kurve) und aus der zweiten Aufnahme (rote Kurve) dargestellt. Der gelbe Bereich markiert den Bereich der Kurven, in dem die Werte für die Faktorgenerierung entnommen werden.

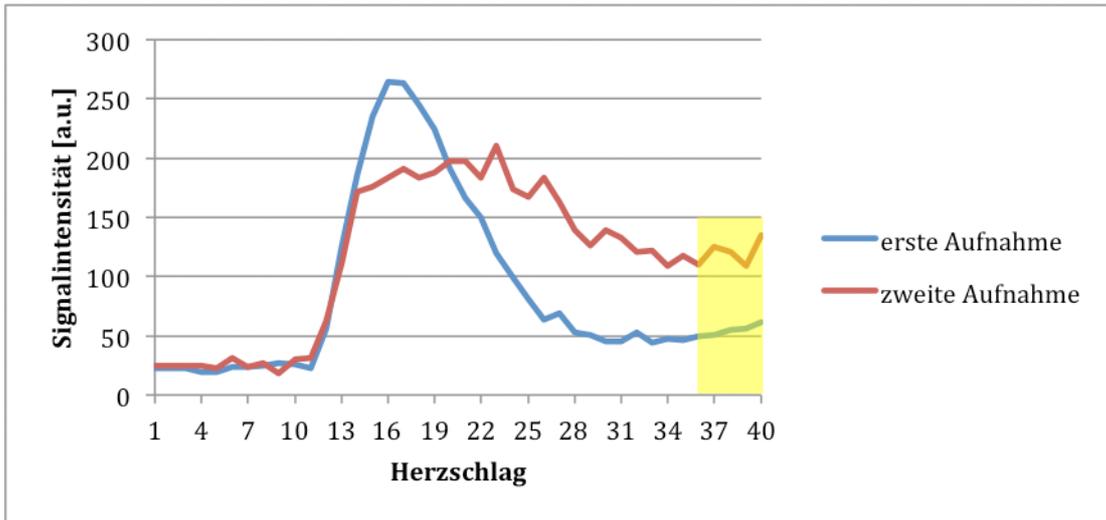


Abbildung 9: Lokalisation der Faktorgenerierung im Kurvenverlauf

### 2.3.4 Untersuchung des Sättigungsimpulses

Im Rahmen der Auswertung der IndivFaktor-Methode ergab sich die Notwendigkeit die Signalintensitäten aus dem niedrig und hoch aufgelösten Bild genauer zu betrachten, da die Signalintensitäten der ersten Aufnahme für die quantitative Beurteilung im zweiten Bild berücksichtigt werden. Die Signalintensitäten für T1-gewichtete Bilder im hier genutzten Saturation-Recovery-Verfahren hängen unter anderem vom Sättigungsimpuls ab. Um die korrekte Funktion des Sättigungsimpulses zu untersuchen, wurden Phantom-Messungen der Signalintensitäten für kurze und lange TI-Zeiten und unterschiedliche T1-Zeiten und Spannungen am Sättigungsimpuls durchgeführt.

### **2.3.5 Statistische Analyse und Präsentation der Daten**

Die statistische Analyse der gewonnenen Datensätze erfolgte mittels des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel. Obwohl ein Datensatz aus drei Schichten besteht wurde nur die Schicht zwei mit acht sogenannten ROIs eines Datensatzes berücksichtigt. Die Aufnahme des ersten Bildes findet nur in Schicht zwei statt, während in der zweiten Aufnahme Informationen aus allen drei Schichten gewonnen werden. Um keine Verfälschung der Ergebnisse aufgrund von Inkongruenzen zwischen den einzelnen Schichten zu erhalten, wurden die anderen beiden Schichten vernachlässigt. Für jede dieser ROIs wurden im Rahmen der Bilddatensatzanalyse Perfusionswerte für das Myokard ermittelt. Die Ermittlung der Myokardperfusion ist abhängig von der Korrektheit der zuvor erhaltenen AIF. Im Rahmen dieser Arbeit werden zum einen die Perfusionswerte abhängig von der AIF - gewonnen mit der KonFaktor-Methode - und zum anderen die Perfusionswerte abhängig von der AIF – gewonnen mit der IndivFaktor-Methode - statistisch aufbereitet. Anschließend werden diese halbautomatisch ermittelten Werte mit den Werten aus der Präbolus-Technik, die in dieser Arbeit als Referenzmethode gilt, verglichen.

### 3 Ergebnisse

Die Auswertung der Datensätze wird im Folgenden exemplarisch anhand eines Patienten dargestellt:

Zunächst erfolgt die Gewinnung der AIF anhand niedrig aufgelöster Bilder. In Abbildung 10a wird das im rechten Ventrikel ankommende Kontrastmittelvolumen dargestellt. Dieses verlässt über den Truncus pulmonalis den rechten Ventrikel und erreicht nach Passage des Lungenkreislaufs über den linken Vorhof den linken Ventrikel (Abbildung 10b).

Wie in Abbildung 10c erkennbar, ist die Auflösung der Bilddatensätze zu niedrig, um das Myokard ausreichend abgrenzen zu können.

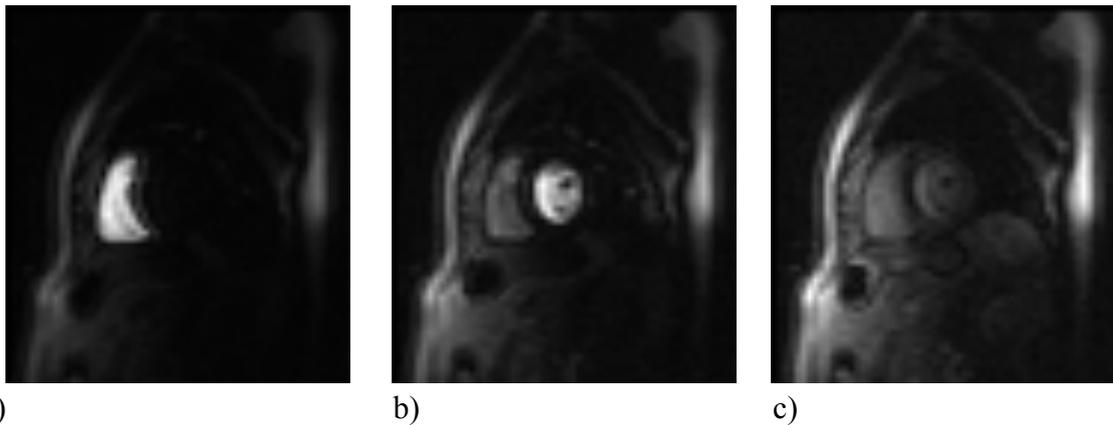


Abbildung 10: a-b) Mit Kontrastmittel angereicherter Blutpool in den Ventrikeln in niedriger Auflösung. c) Unzureichende Bildauflösung zur suffizienten Abgrenzung des Myokards.

Entsprechend wurden zur Ermittlung der Signalintensitätskurven im Myokard Bilder höherer räumlicher Auflösung verwendet (Abbildung 11):

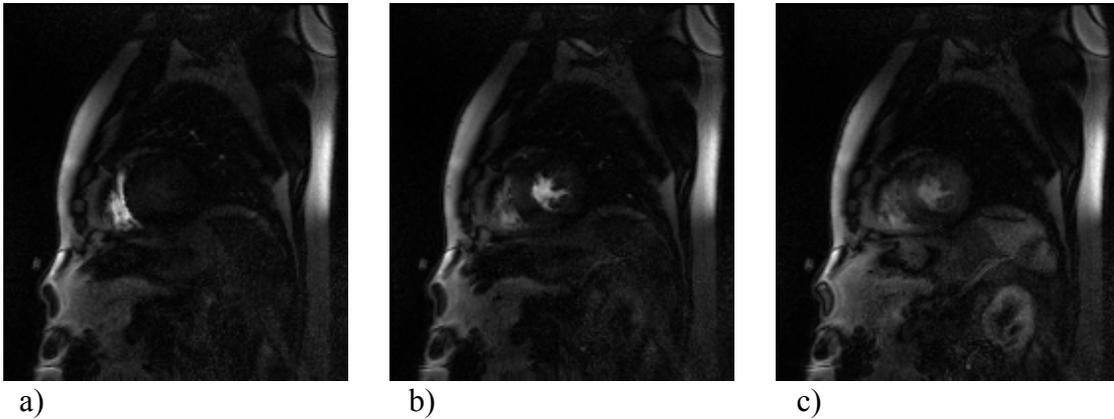


Abbildung 11: Kontrastmittelvolumen in den Ventrikeln - a) rechter Ventrikel b) linker Ventrikel - in einem hoch aufgelösten Bild. c) Deutlichere Abgrenzbarkeit des Myokards

In Abbildung 11 ist die zweite Aufnahme mit höherer räumlicher Auflösung und längerer Inversionszeit dargestellt. Durch das längere TI und die somit deutlichere Kontrastierung lässt sich nun das links- und rechtsventrikuläre Myokard ausreichend repräsentieren.

In Abbildung 12 wird zu den oben gezeigten magnetresonanztomographischen Schichtbildern der zugehörige Kurvenverlauf der AIF dargestellt.

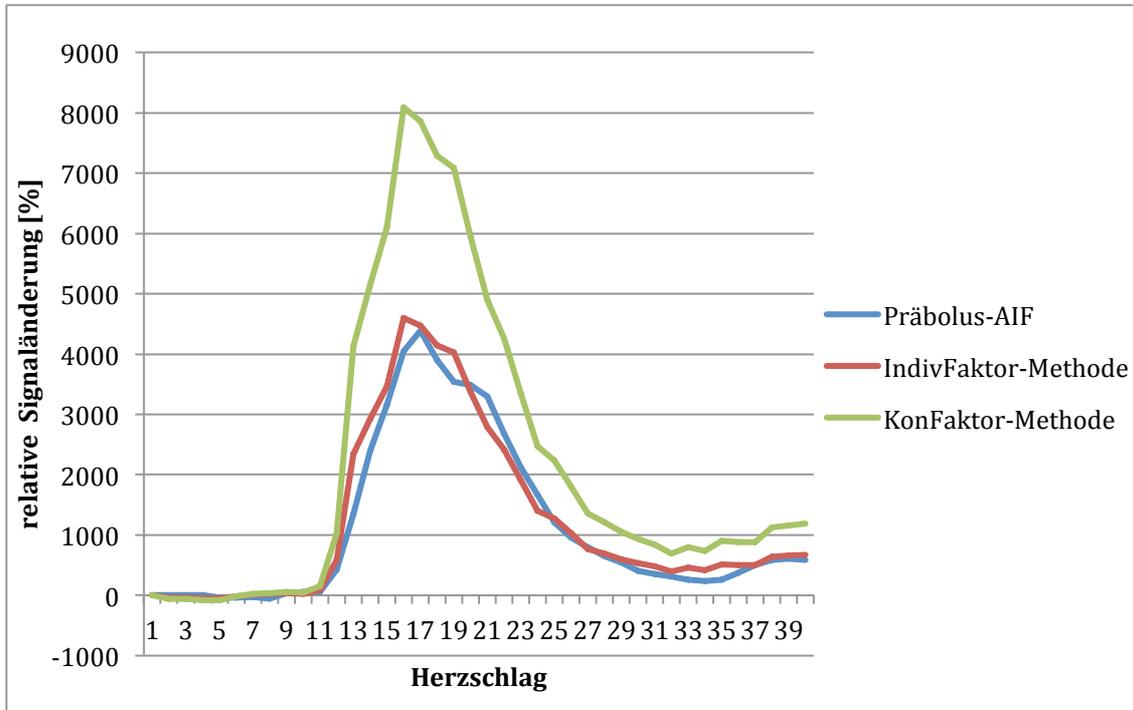


Abbildung 12: Vergleich der AIF aus der Präbolus-Technik mit den AIFs der KonFaktor- bzw. IndividFaktor-Methode.

Es sind in Abbildung 12 folgende Kurvenverläufe dargestellt:

- Präbolus-AIF = AIF aus der Präbolus-Technik
- KonFaktor-Methode = AIF errechnet mit dem Faktor 4
- IndividFaktor-Methode = AIF errechnet mit einem individuellen Faktor (Faktor = 2,27)

Die AIF mit der IndividFaktor-Methode entspricht näherungsweise der Präbolus-AIF, während die KonFaktor-Methode zu einer AIF mit deutlich zu hohen Werten führt.

### 3.1 Myokardperfusionswerte – konstanter Faktor

In Abbildung 13a werden die normierten Signalintensitätskurven für die Myokardperfusion aus der Präbolus-Technik aufgezeigt. Des Weiteren sind in Abbildung 13b die Kurven für das Residuum im Myokard erkennbar (siehe Kapitel 1.6). Das Residuum stellt den Prozess der Auswaschung des Kontrastmittelvolumens aus dem Myokard dar, wobei der erste Punkt des Residuums der Myokardperfusion entspricht. [35]

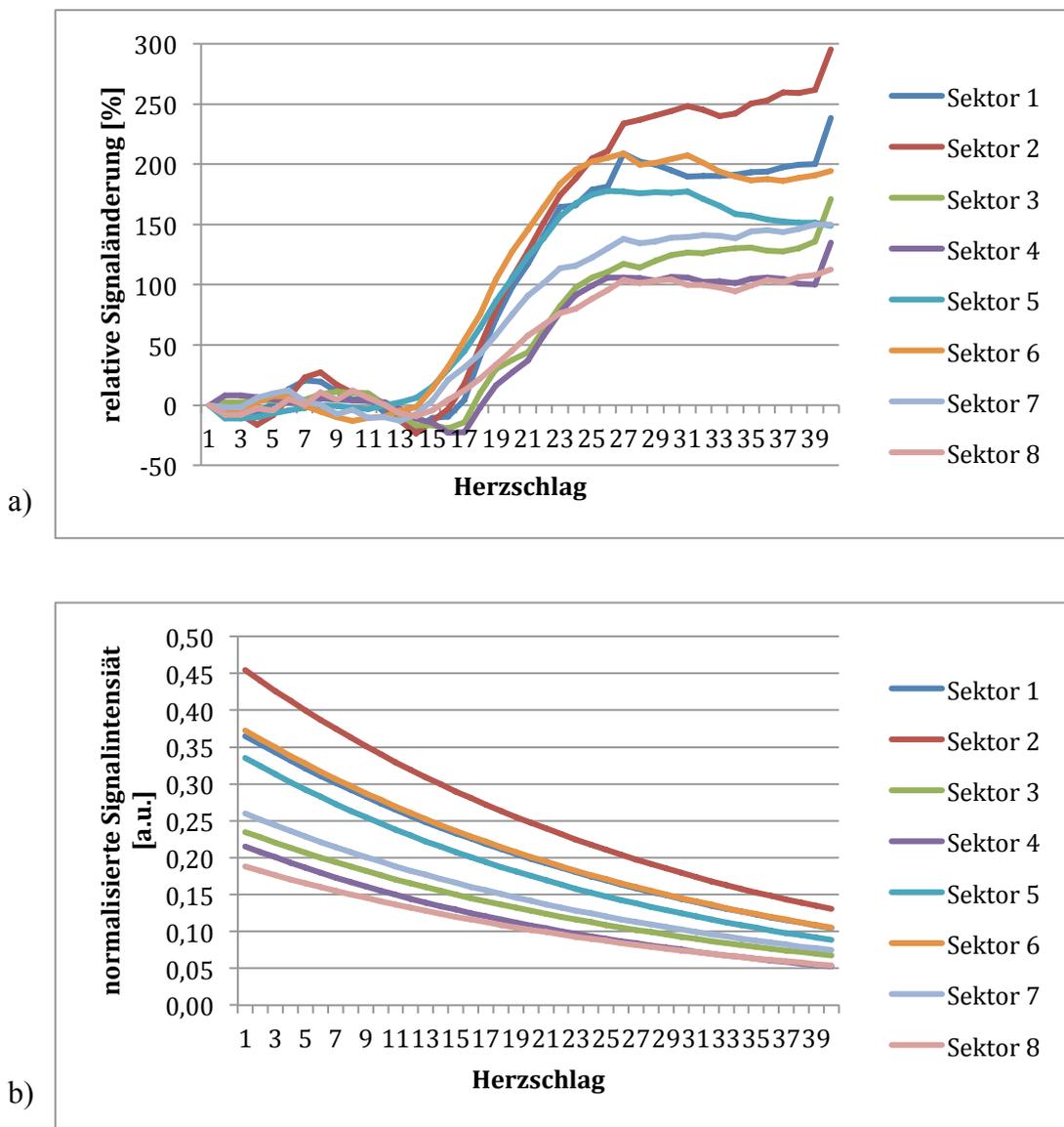


Abbildung 13: Darstellung der normierten (a) Signalintensitätskurven für die Myokardperfusion und der (b) Kurven für das Residuum aus der Präbolus-Technik.

Für die KonFaktor-Methode wurden folgende Kurven ermittelt:

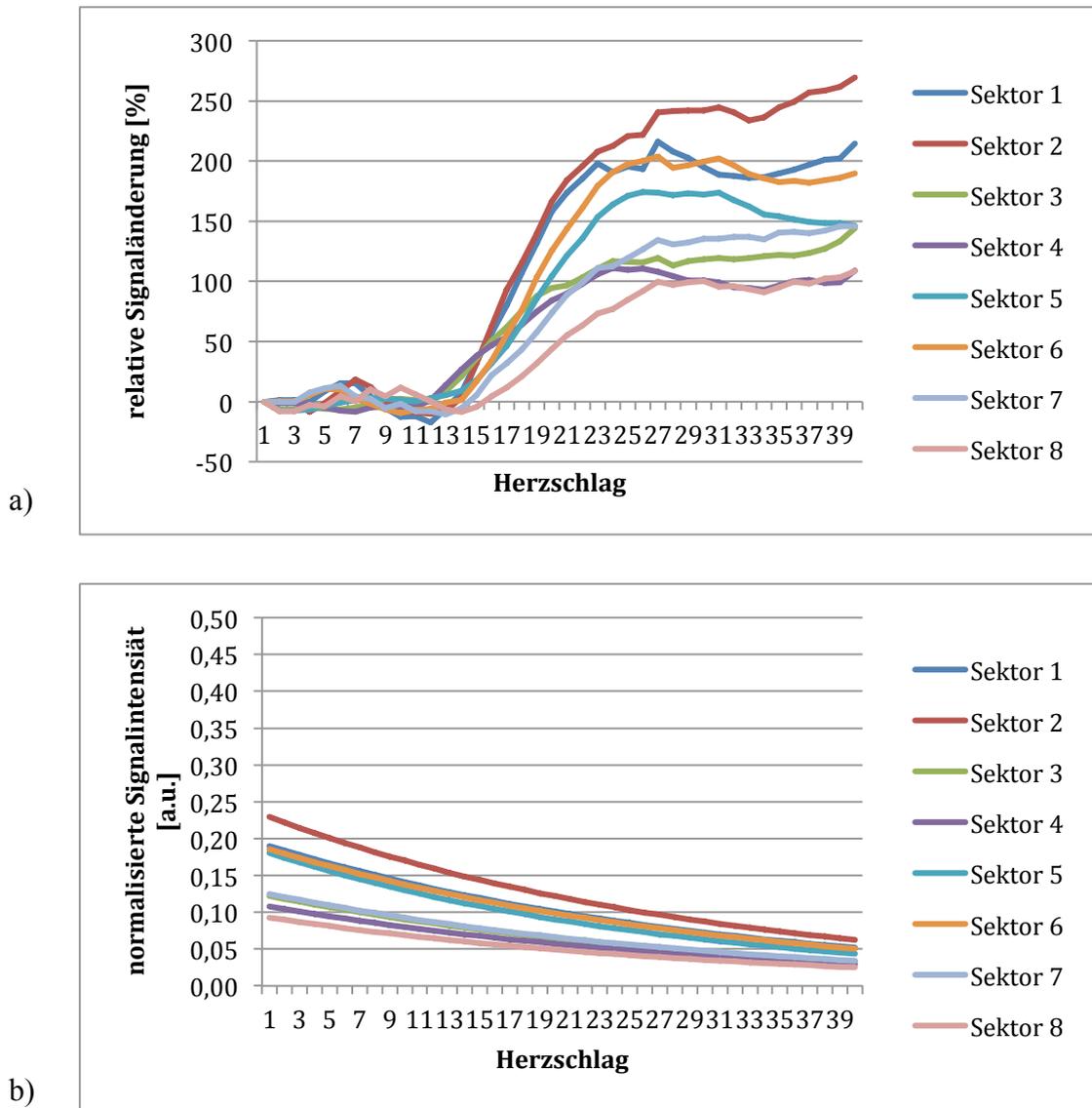


Abbildung 14: Darstellung der normierten (a) Signalintensitätskurven für die Myokardperfusion und der (b) Kurven für das Residuum aus der KonFaktor-Methode.

Im Vergleich der Abbildung 13(a+b) zu der Abbildung 14(a+b) wird deutlich, dass die Myokardperfusionswerte aus der KonFaktor-Methode geringer ausfallen, als die aus der Präbolus-Technik.

Die absolut quantitativen Myokardperfusionswerte des exemplarischen Datensatzes für die KonFaktor-Methode und die Präbolus-Technik sind in Tabelle 2 zusammengefasst:

Datensatz	KonFaktor-Methode	Mittelwert	Standardabweichung	Präbolus-Technik	Mittelwert	Standardabweichung	Relative Abweichung
Sektor 1	0,190			0,365			0,479
Sektor 2	0,230			0,454			0,495
Sektor 3	0,122			0,235			0,481
Sektor 4	0,108			0,215			0,499
Sektor 5	0,180			0,335			0,462
Sektor 6	0,186			0,373			0,501
Sektor 7	0,125			0,260			0,519
Sektor 8	0,093	0,154	0,048	0,188	0,303	0,093	0,506

Tabelle 2: Myokardperfusionswerte [ml/g/min] - KonFaktor-Methode und Präbolus-Technik.

Abbildung 15 erlaubt den direkten visuellen Vergleich der KonFaktor-Methode mit der Präbolus-Technik.

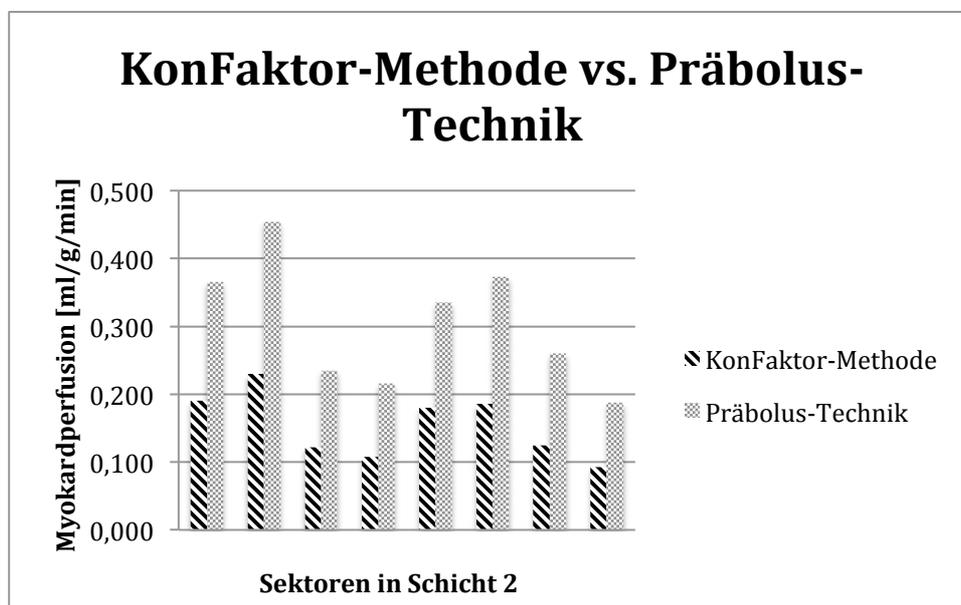


Abbildung 15: Vergleich der KonFaktor-Methode mit der Präbolus-Technik.

Des Weiteren bestätigt die Gegenüberstellung der KonFaktor-Methode und der Präbolus-Technik in einem Bland-Altman-Diagramm die Tendenz, mit der KonFaktor-Methode geringere Myokardperfusionswerte in diesem Datensatz zu erhalten.

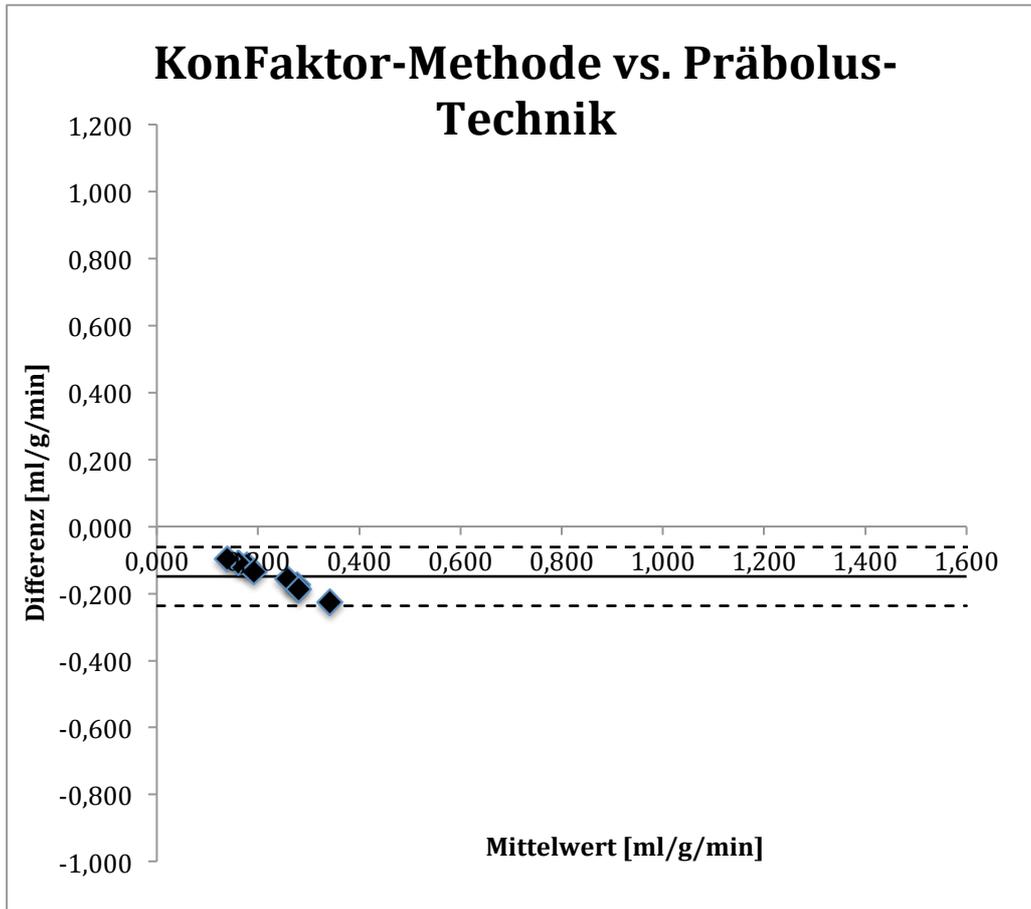


Abbildung 16: Vergleich der KonFaktor-Methode mit der Präbolus-Technik.

Der Faktor vier ist zu groß und somit wird die verwendete AIF zu hoch, um korrekte Myokardperfusionswerte zu erhalten. Eine Überschätzung der AIF führt zu einer Unterschätzung der Myokardperfusionswerte.

Im Anschluss an die exemplarische Darstellung der Ergebnisse anhand eines Datensatzes werden die Ergebnisse aller Patienten für die KonFaktor-Methode dargestellt. Hierzu werden Mittelwerte aus den acht Sektoren mit dem entsprechenden Mittelwert aus der Präbolus-Technik verglichen.

Die Ergebnisse für die KonFaktor-Methode:

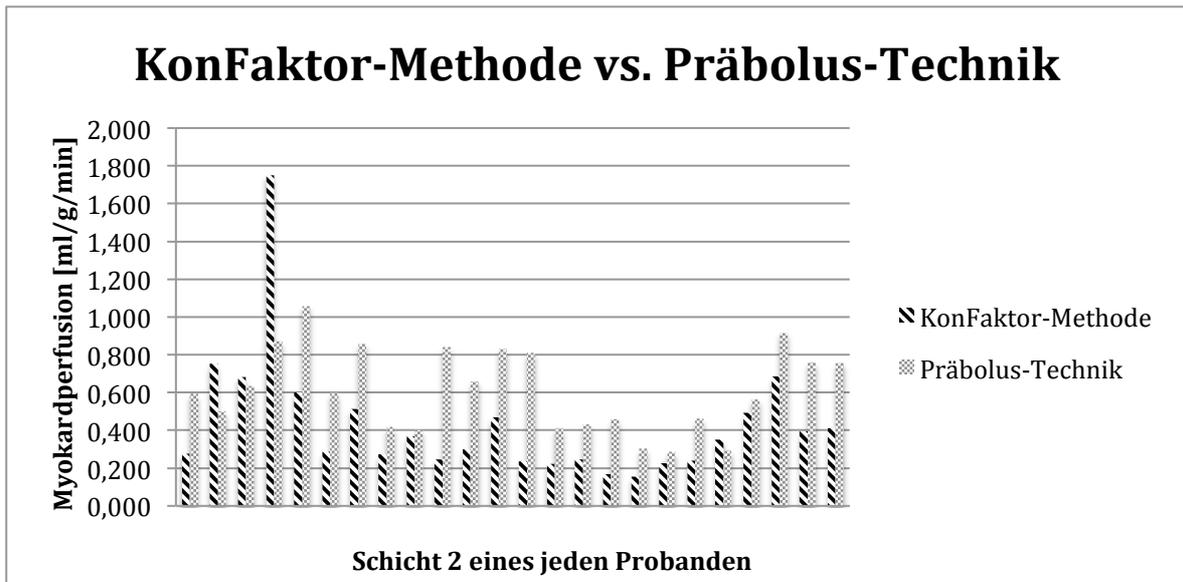


Abbildung 17: Vergleich der Mittelwerte für Schicht 2 aus der KonFaktor-Methode mit der Präbolus-Technik.

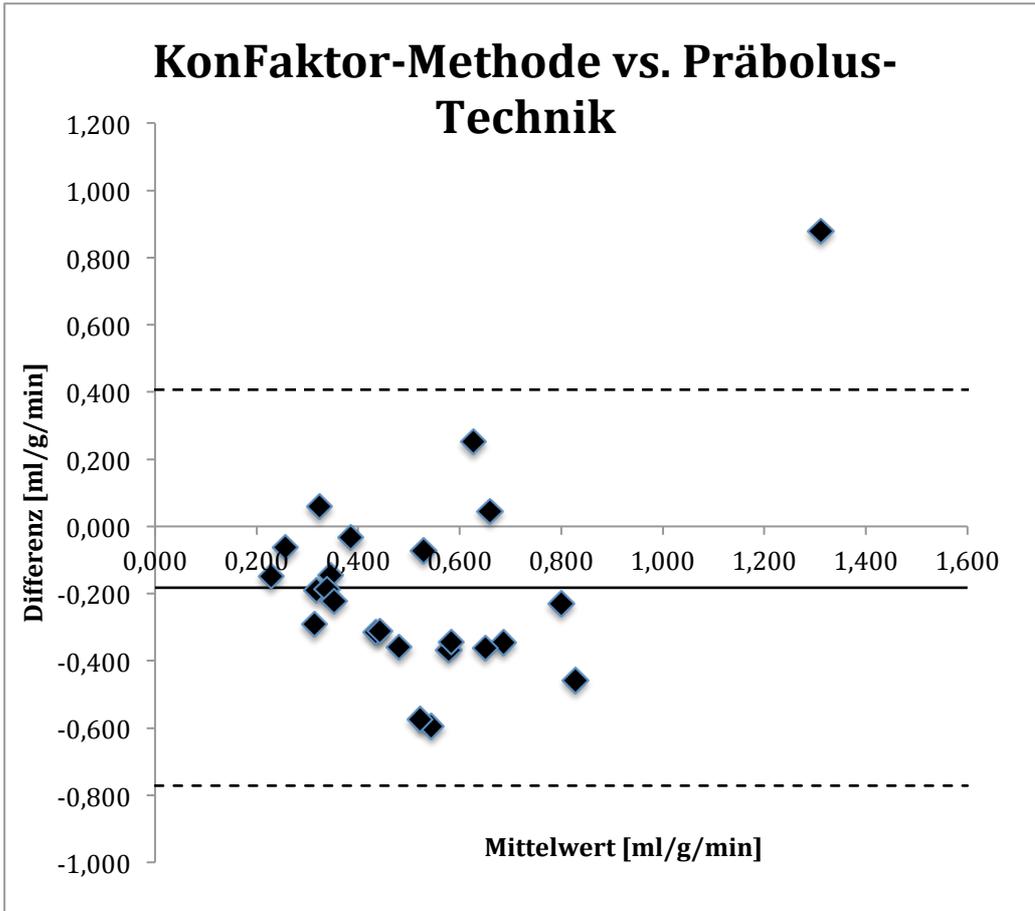


Abbildung 18: Gegenüberstellung der Mittelwerte für Schicht 2 aus der KonFaktor-Methode mit der Präbolus-Technik.

Sowohl in Abbildung 17 als auch in Abbildung 18 wird der Unterschied der Myokardperfusionswerte - oft zu geringe Werte der KonFaktor-Methode - im Vergleich der beiden Methoden deutlich.

### 3.2 Myokardperfusionswerte – individueller Faktor

Zur Präsentation der Ergebnisse mit dem individuellen Faktor wird wieder zunächst auf den exemplarisch dargestellten Datensatz eingegangen.

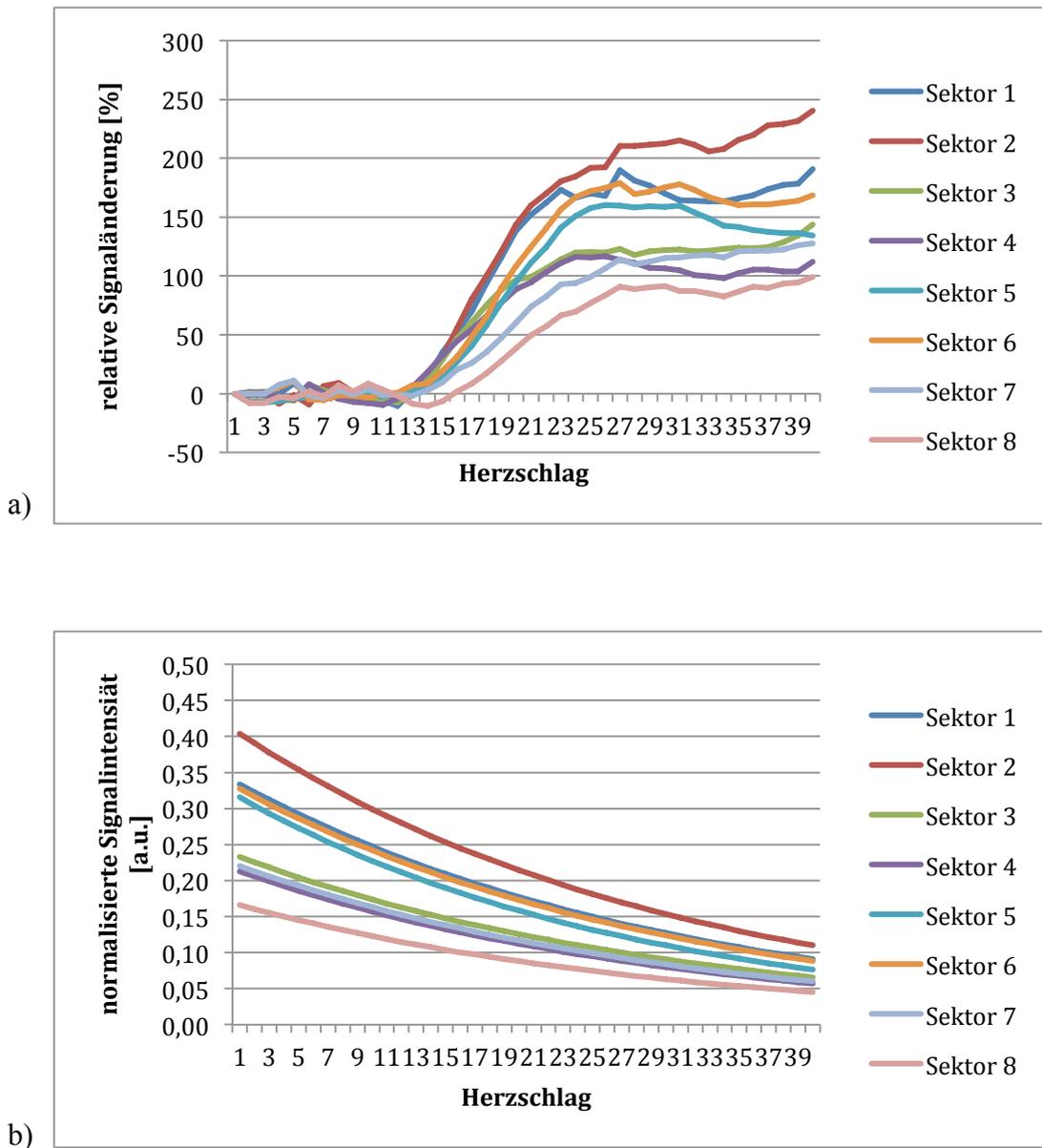


Abbildung 19: Darstellung der (a) Signalintensitätskurven für die Myokardperfusion und der (b) Kurven für das Residuum aus der IndivFaktor-Methode.

Für die IndivFaktor-Methode und die Präbolus-Technik sind die Myokardperfusionswerte des exemplarischen Datensatzes in Tabelle 3 zusammengefasst:

Datensatz	IndivFaktor-Methode	Mittelwert	Standardabweichung	Präbolus-Technik	Mittelwert	Standardabweichung	Relative Abweichung
Sektor 1	0,334			0,365			0,086
Sektor 2	0,404			0,454			0,111
Sektor 3	0,213			0,235			0,095
Sektor 4	0,212			0,215			0,014
Sektor 5	0,316			0,335			0,056
Sektor 6	0,326			0,373			0,125
Sektor 7	0,220			0,260			0,152
Sektor 8	0,166	0,274	0,082	0,188	0,303	0,093	0,118

Tabelle 3: Myokardperfusionswerte [ml/g/min] - IndivFaktor-Methode und Präbolus-Technik.

Für die IndivFaktor-Methode erfolgt der Vergleich anhand folgender Grafik:

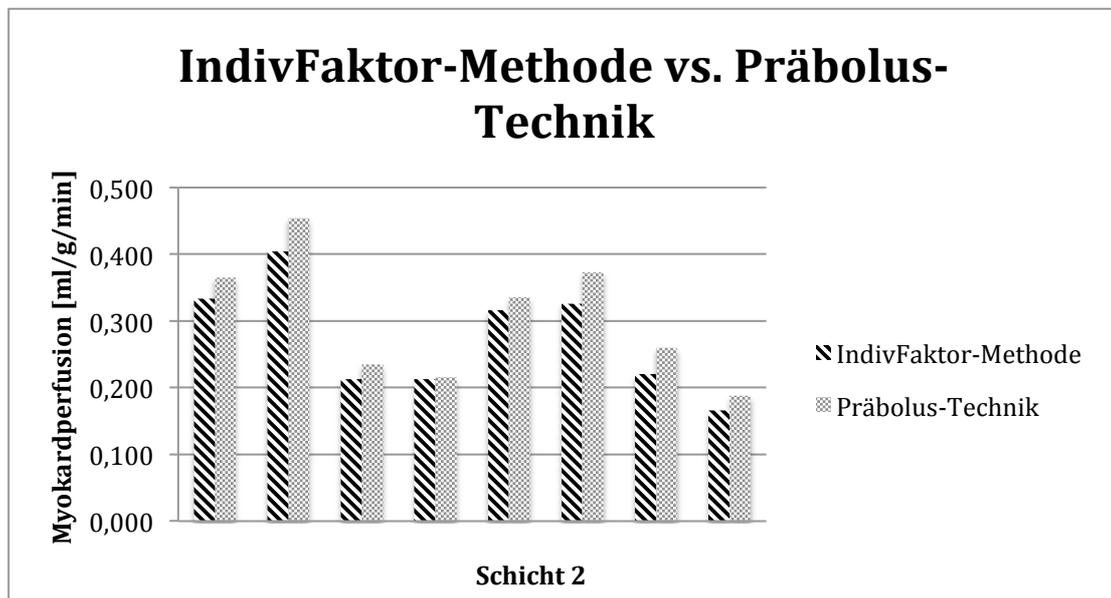


Abbildung 20: Vergleich der IndivFaktor-Methode mit der Präbolus-Technik.

In Abbildung 20 wird deutlich, dass die Myokardperfusionswerte der IndivFaktor-Methode näherungsweise den Werten aus der Präbolus-Technik entsprechen. Die AIF der IndivFaktor-Methode entsprach annähernd der AIF aus der Präbolus-Technik.

Bestätigt wird die Annäherung der Myokardperfusionswerte beider Verfahren (Abbildung 21) durch die Gegenüberstellung der IndivFaktor-Methode und der Präbolus-Technik.

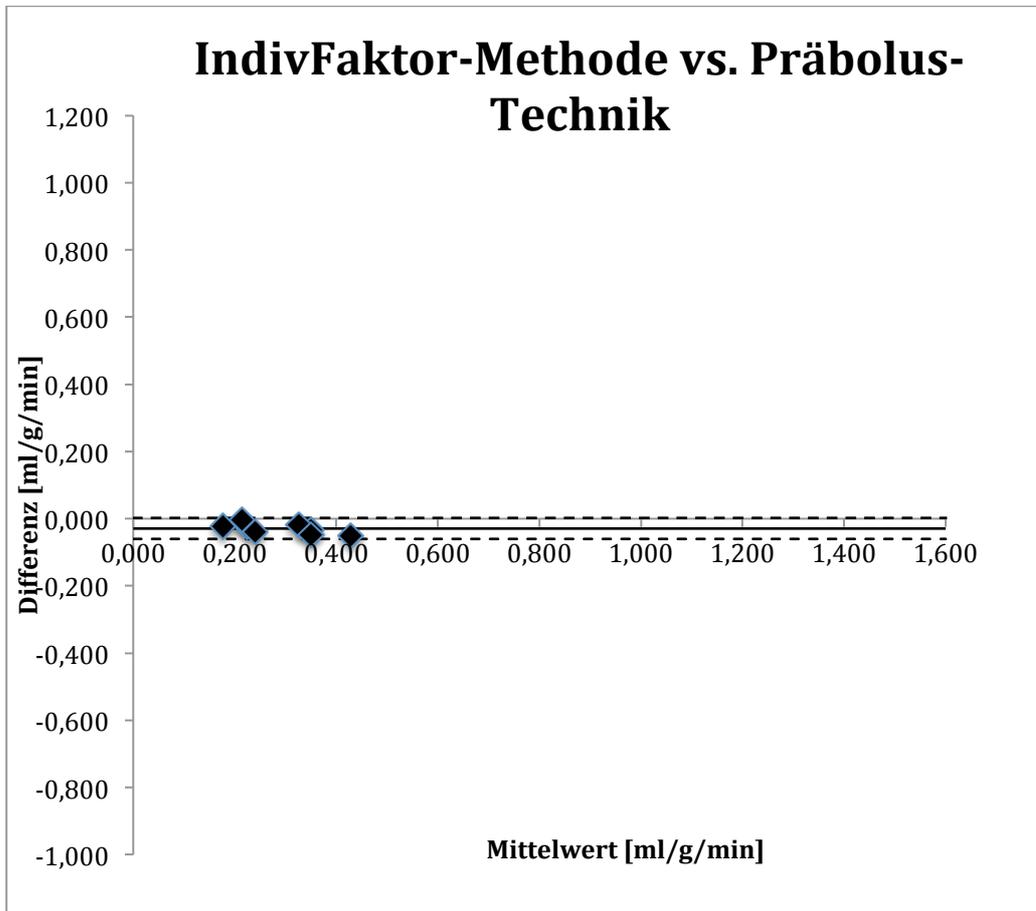


Abbildung 21: Vergleich der IndivFaktor-Methode mit der Präbolus-Technik.

Schlussendlich werden die Ergebnisse aller Patientendatensätze für die IndivFaktor-Methode dargestellt. Hierzu werden ebenfalls für die Schicht zwei die Mittelwerte aus den acht Sektoren dieser Schicht mit dem entsprechenden Mittelwert aus der Präbolus-Technik verglichen.

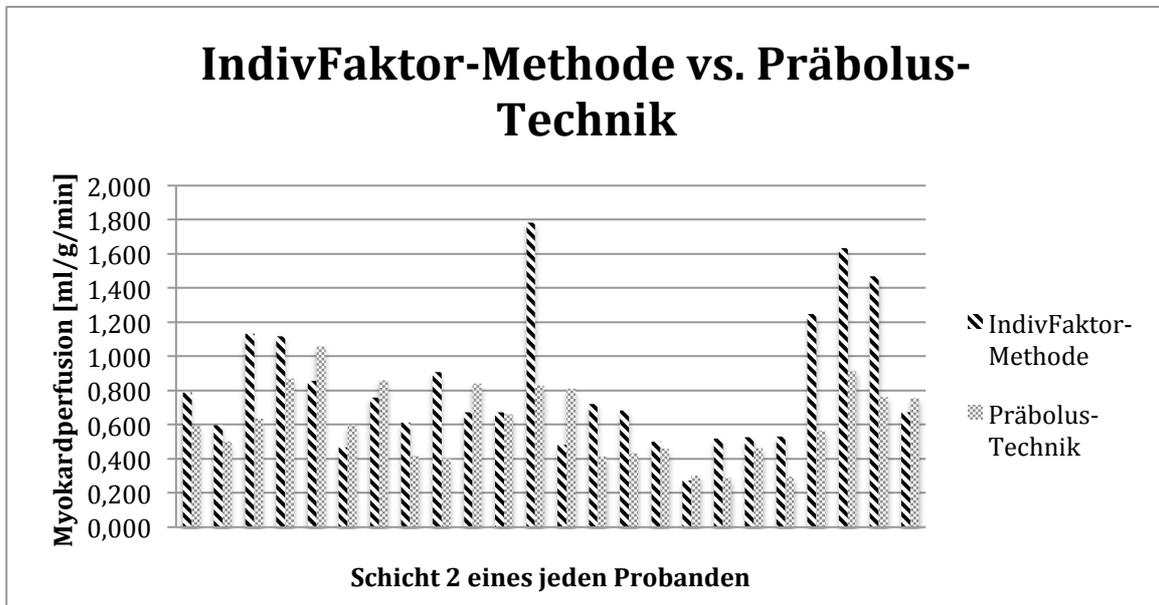


Abbildung 22: Vergleich der Mittelwerte für Schicht 2 aus der IndivFaktor-Methode mit der Präbolus-Technik.

Entsprechend zur Darstellung der Myokardperfusionswerte in Abbildung 22 werden die verwendeten Multiplikationsfaktoren illustriert:

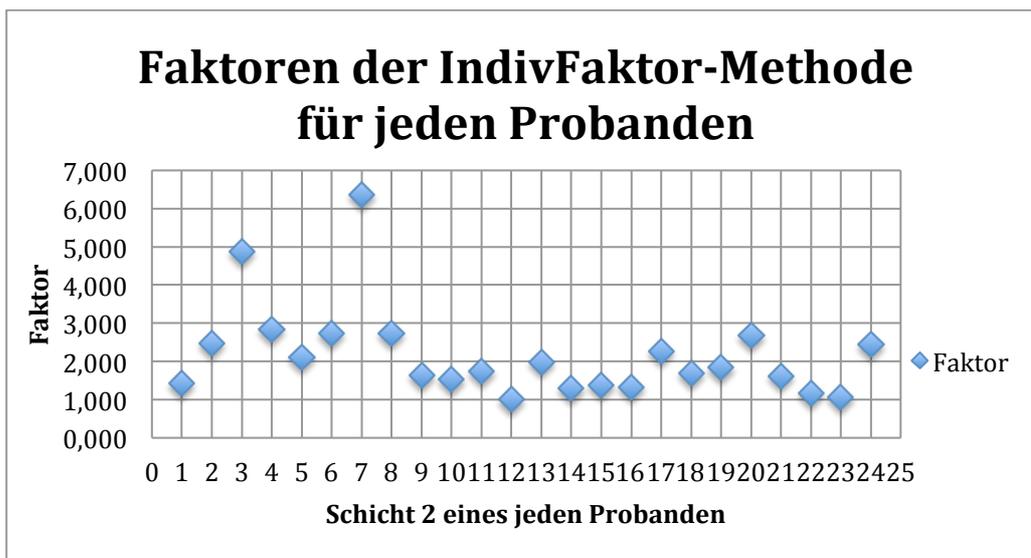


Abbildung 23: Darstellung der verwendeten Faktoren der IndivFaktor-Methode für jeden Patienten.

In Abbildung 22 und Abbildung 24 wird deutlich, dass die IndivFaktor-Methode tendenziell zu hohe Myokardperfusionswerte ergibt. Allerdings sind deutliche Schwankungen, sowohl in Richtung zu hohe als auch zu geringe Myokardperfusionswerte erkennbar.

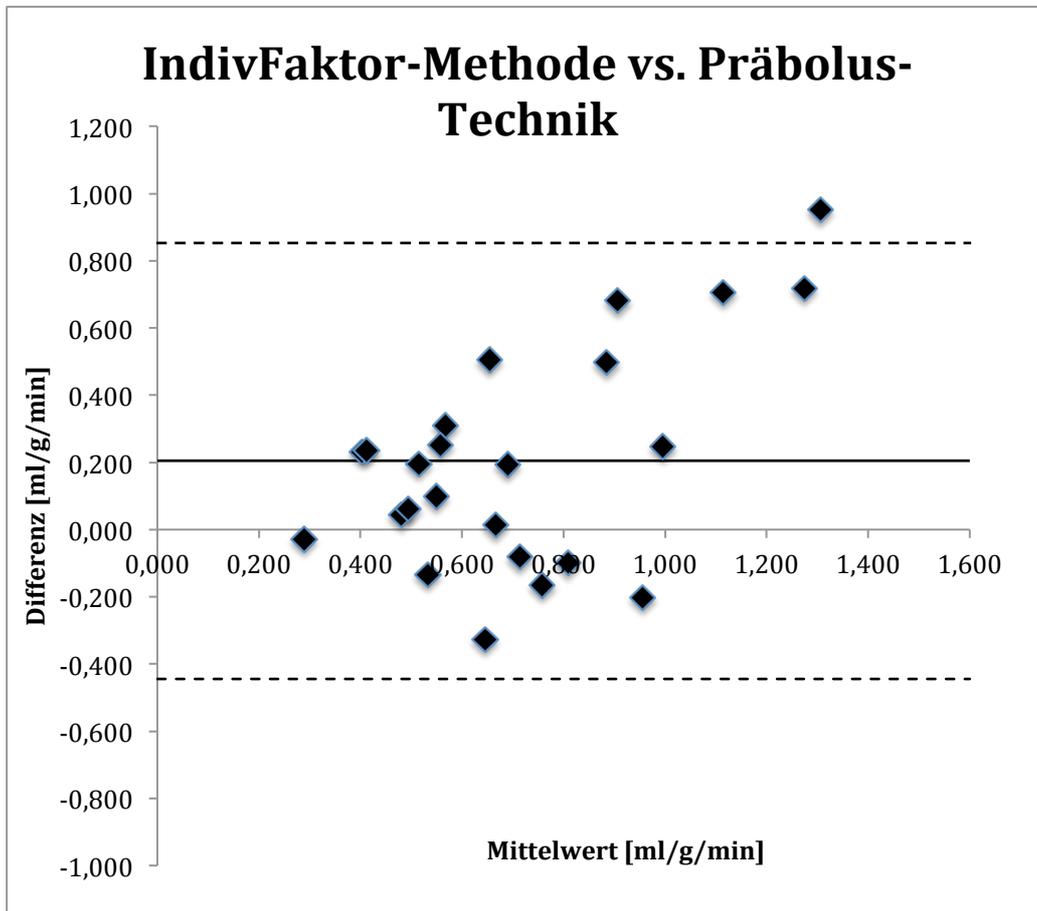


Abbildung 24: Gegenüberstellung der Mittelwerte für Schicht 2 aus der IndivFaktor-Methode mit der Präbolus-Technik.

### 3.3 Ergebnisse zur Untersuchung des Sättigungsimpulses

Da ein nicht funktionierender Sättigungsimpuls potentiell große Auswirkungen auf die Bildqualität und in der Folge auf die bestimmten absolutquantitativen Perfusionswerte haben könnte, wurden mehrere Messungen zur Simulation eines nicht funktionierenden Sättigungsimpulses durchgeführt. Dies erfolgte an Testkörpern mit unterschiedlichen T1-Zeiten (realisiert durch unterschiedliche Kontrastmittelkonzentrationen) und manuell veränderter Spannung des Sättigungsimpulses. Tabelle 4 zeigt die erhaltenen Signalintensitäten für die verschiedenen Testkörper und Spannungen.

		T1-Zeit [ms]						
	Spannung Sättiger [Volt]	202	559	1031	1528	1930	2259	2587
<b>lowRes</b>	0	421	425	396	419	522	515	415
	50	396	395	367	388	481	473	389
	100	329	315	291	302	370	365	303
	150	244	213	191	194	232	229	192
	200	170	123	102	101	113	111	95
	250	124	65	46	40	41	40	33
	300	108	45	23	17	17	16	9
	350	104	42	21	15	14	13	8
	390	97	34	16	9	4	4	2
<b>highRes</b>	0	435	446	392	408	583	436	443
	50	421	422	375	393	547	407	412
	100	381	355	306	315	433	318	324
	150	334	267	216	216	285	208	211
	200	291	192	140	128	157	111	113
	250	265	145	88	71	81	54	51
	300	255	127	68	49	53	32	29
	350	254	124	64	47	52	31	27
	390	249	119	61	41	39	23	20

Tabelle 4: Signalintensitäten [a.u.] für niedrig und hoch aufgelöste Bilder in Abhängigkeit von der T1-Zeit und der Spannung am Sättigungsimpuls.

Der Sättigungsimpuls wurde für verschiedene T1-Zeiten und unterschiedliche Spannungen untersucht und die entsprechenden Signalintensitäten für die niedrig ('lowRes') und hoch ('highRes') aufgelösten Bilder ermittelt.

In Abbildung 25 (a-c) werden die Signalintensitäten für eine bestimmte T1-Zeit in Abhängigkeit von der Spannung am Sättigungsimpuls dargestellt.

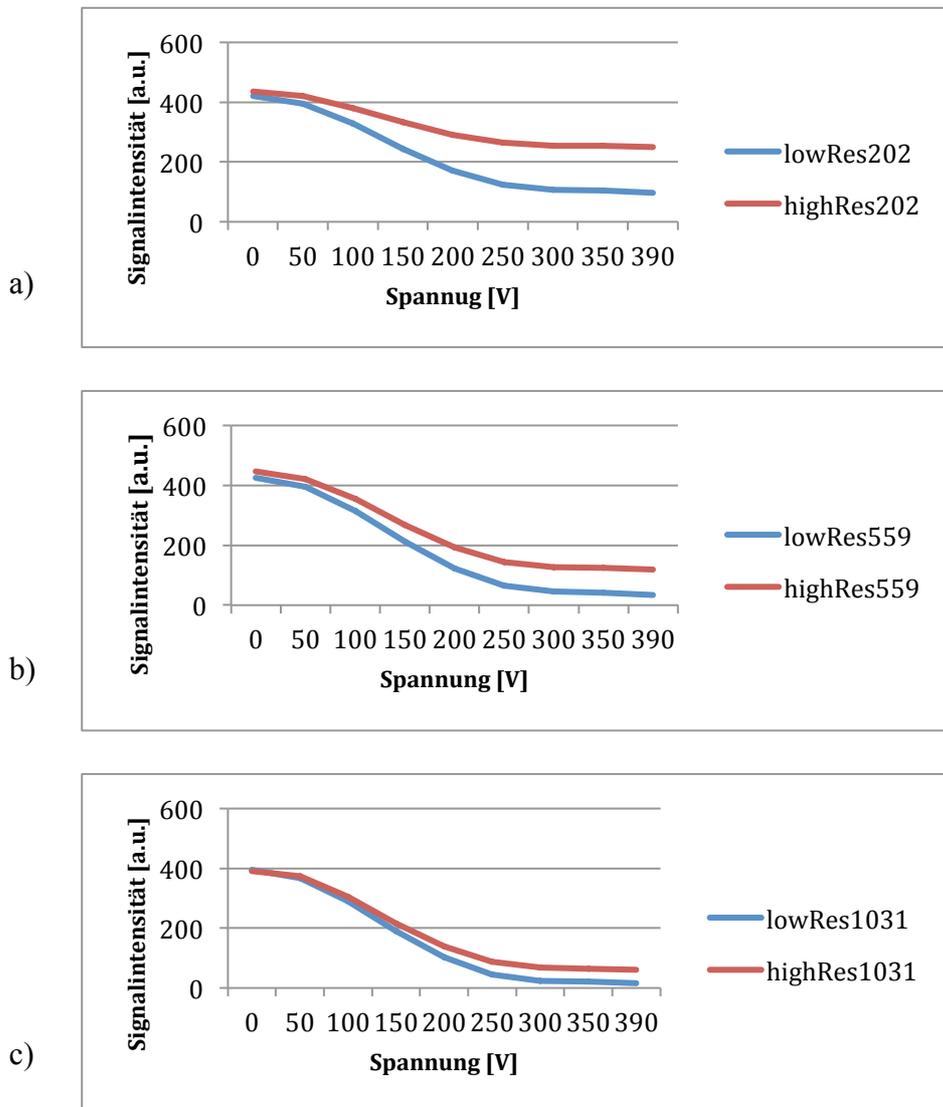


Abbildung 25: Darstellung Signalintensitäten für niedrig und hoch aufgelöste Bilder in Abhängigkeit von der Spannung am Sättigungsimpuls für a) T1 = 202, b) T1 = 559 und c) T1 = 1031

Für kurze T1-Zeiten liegen die Werte für 'lowRes'- und 'highRes'-Bilder weit auseinander. Dieser Effekt verstärkt sich mit zunehmender Spannung, die am Sättigungsimpuls anliegt. Bei längeren T1-Zeiten ist der Unterschied zwischen 'lowRes' und 'highRes' geringer.

Die Relaxivität  $R_1$  ist definiert als der Kehrwert der T1-Zeit. In den Abbildung 26 a-c werden die Faktoren, die mittels der Signalintensitätswerte aus dem ersten und zweiten Bild errechnet werden gegenüber der Spannung am Sättigungsimpuls aufgetragen.

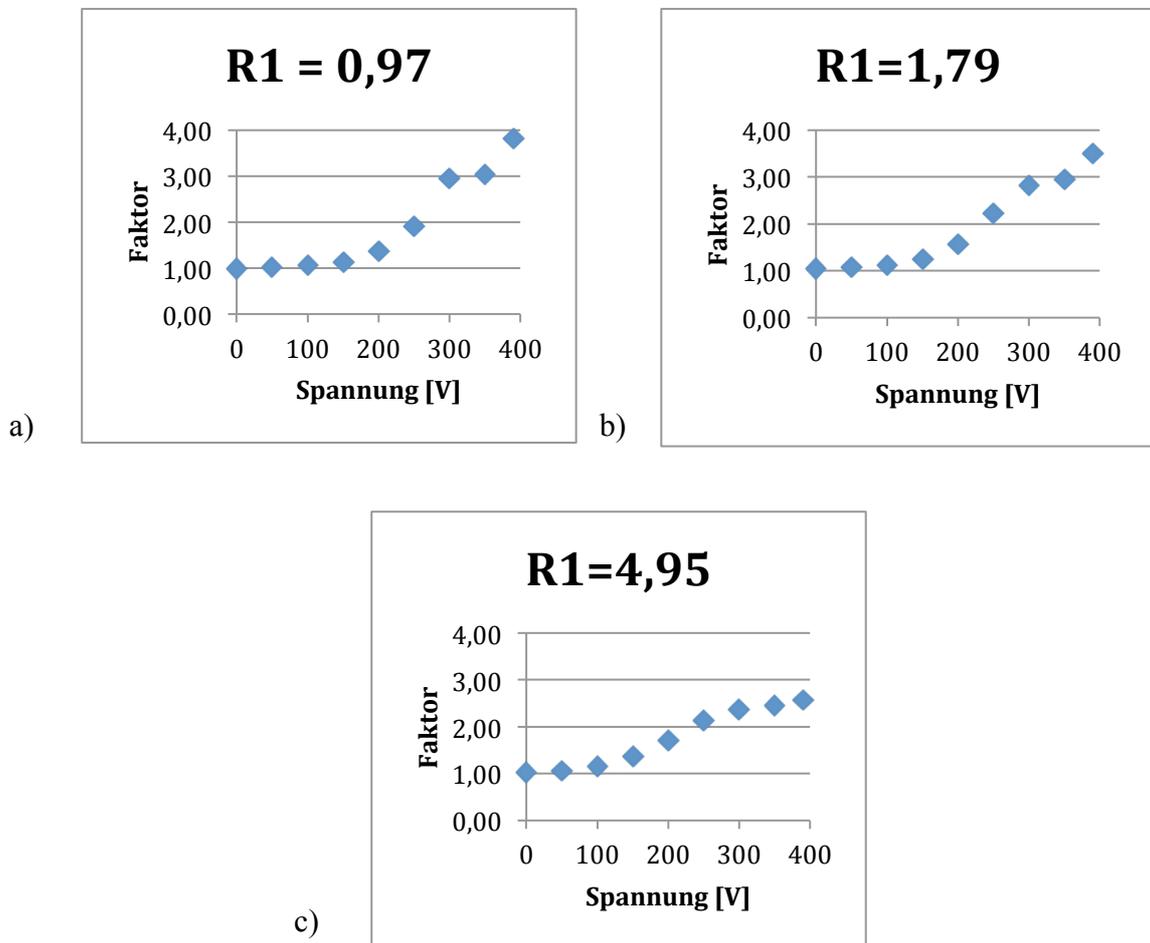


Abbildung 26: Darstellung der Faktoren in Abhängigkeit von der Spannung am Sättigungsimpuls für a)  $R_1 = 0,97$ , b)  $R_1 = 1,79$  und c)  $R_1 = 4,95$

In den Abbildung 26 a-c ist zu erkennen, dass der Faktor deutlich von der Spannung abhängt, allerdings nicht linear ansteigt.

In Abbildung 27 und Abbildung 28 werden die Signalintensitäten in Abhängigkeit von der Relaxivität R1 für verschiedene Spannungen dargestellt.

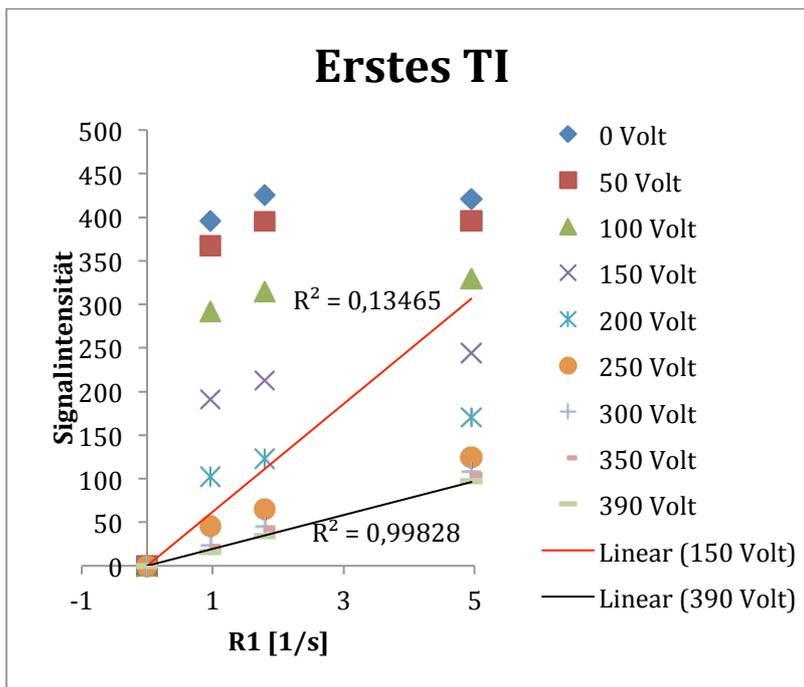


Abbildung 27: Darstellung der Signalintensitäten in Abhängigkeit von der Relaxivität R1 für verschiedene Spannungen im ersten TI (75ms).

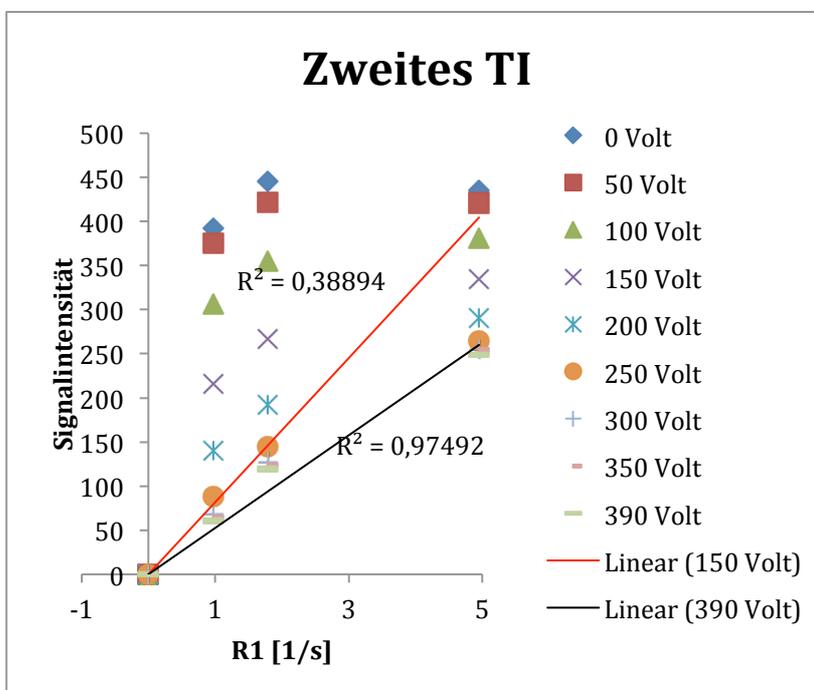


Abbildung 28: Darstellung der Signalintensitäten in Abhängigkeit von der Relaxivität R1 für verschiedene Spannungen im zweiten TI (200ms).

$R^2$  dient als Gütemaß zur Beschreibung des linearen Zusammenhangs zwischen der Relaxivität  $R1$  und der Signalintensität.  $R^2$  nimmt Werte zwischen null und eins an. Umso größer  $R^2$  ist, desto besser beschreiben die Variablen die Modellvorstellung eines linearen Zusammenhangs. Geringere Werte verdeutlichen, dass keine Linearität feststellbar ist.

Tabelle 5 verdeutlicht, dass die in der Abbildung 27 und Abbildung 28 dargestellten Werte für geringe Spannungen keine Anpassung an den linearen Kurvenverlauf erlauben.

Spannung (Volt)	$R^2$	
	Erstes TI (75ms)	Zweites TI (200ms)
0	-0,1689	-0,1296
50	-0,1448	-0,1025
100	-0,0656	0,0616
150	0,1347	0,3889
200	0,5191	0,7169
250	0,9033	0,9136
300	0,9948	0,9625
350	0,9971	0,9698
390	0,9983	0,9749

Tabelle 5:  $R^2$  der Signalintensitäten für die Spannungen am Sättigungspuls in der ersten und zweiten Aufnahme.

Für größere Spannungen nähert sich  $R^2$  an eins an. Dies lässt den Schluss zu, dass für größere Spannungen die Signalintensitäten linear mit der Relaxivität ansteigen und der Sättigungsimpuls die gewünschte Wirkung hat, während für niedrigere Spannungen die Funktion gestört ist. Die Auswirkungen der Spannung sind für das erste TI deutlicher ausgeprägt, als für jedes zweite TI.

## 4 Diskussion

Die Magnetresonanztomographie erlaubt die gleichzeitige Analyse von Funktion, Perfusion und Vitalität des Myokards [27] und stellt somit gemäß der Konsensempfehlung der DRG/DGK/DGPK [36] für die Diagnostik nicht akuter kardiovaskulärer Erkrankungen eine bedeutende Alternative zur Computertomographie, sowie den nuklearmedizinischen bildgebenden Verfahren, wie Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) [37] oder Positronen Emission Tomography (PET) [38] [39] [40] dar.

Atkinson et al. [41] stellten die kontrastmittelunterstützte 'First-Pass-Perfusion' zur Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen in der MR-Bildgebung als Erste vor. Die Aufnahme mittels Magnetresonanztomographie grenzt sich durch eine gute Weichteildarstellung, sowie ihre strahlungsfreie Aufnahmetechnik von den nuklearmedizinischen bildgebenden Verfahren ab.

Gerade im Hinblick auf die quantitative Perfusionsmessung des Myokards wurden die Möglichkeiten der kontrastmittelgestützten MR-Bildgebung von Larsson et al. [42] untersucht. Hindernisse zur Quantifizierung der Perfusion, wie etwaige fehlerverursachende Diffusionseigenschaften des Kontrastmittels, wurden von Luypaerat et al. [43] für die cerebrale Perfusionsmessung analysiert. Es wurde gezeigt, dass die kontrastmittelunterstützte MRT für semi-quantitative Analysen hinreichend einsetzbar ist. Ritter et al. [44] stellten fest, dass die myokardialen Flusswerte, die mittels MRT ermittelt werden konnten, den Perfusionswerten aus der PET entsprechen.

Zur absoluten Quantifizierung der Myokardperfusion wurden verschiedene Methoden vorgestellt. Hierzu zählt die von Köstler et al. [30] entwickelte Präbolus-Technik. Die Präbolus-Technik ermöglicht eine objektive Untersuchung der Myokardperfusion. Neben dem fortschrittlichen Nutzen erweist sich diese Methode in der praktischen Durchführung als arbeitsaufwändig, da stets zwei Kontrastmittelboli injiziert werden müssen [33]. Es wurden Techniken zur automatischen Nachverarbeitung der MR-Aufnahmen entwickelt, die die Analyse der kardialen MR-Bilder operator-unabhängiger sowie schneller und effizienter gestalten [25]. Des Weiteren wurden Methoden

entwickelt, die ein einfacheres Patienten-Handling ermöglichen sollen: Hierzu zählt die T1-FARM (fast acquisition relaxation mapping)-Methode [45], bei der eine 'T1-map' aus zwei hoch aufgelösten Bildern unter Berücksichtigung der AIF sowie des Kontrastmittelanstiegs im Myokard berechnet wird. Nach Gatehouse et al. [33] birgt diese Technik allerdings Probleme, da sie eine niedrige SNR und eine hohe Bildakquisitionszeit aufweist. Alternativ dazu wurde eine modifizierte Aufnahmesequenz - Dual-Echo-Sequenz - vorgestellt [32][33]. Ziel dieser Arbeit war es, die Quantifizierung der Myokardperfusion mit der Dual-Echo-Sequenz zu verifizieren. Entsprechend wurden die Ergebnisse mit denen der Präbolus-Technik, die nach wie vor als Referenzmethode gilt, verglichen.

## **4.1 Diskussion der Ergebnisse**

### **4.1.1 Diskussion der Ergebnisse des exemplarischen Datensatzes**

Zu Beginn wird exemplarisch anhand eines Datensatzes die Quantifizierung der Myokardperfusion dargestellt. Es sind sowohl die magnetresonanztomographischen niedrig aufgelösten Schnittbilder, als auch im Folgenden die hoch aufgelösten Schnittbilder aufgeführt. Anhand der niedrig aufgelösten Bilder ist eine deutliche Kontrastierung des Blutpools im rechten und linken Ventrikel zu erkennen. Jedoch ist die Kontrastierung für das Myokard nicht ausreichend (Abbildung 10). Im Gegensatz dazu ist in den hoch aufgelösten Bildern nicht nur der Blutpool in den Ventrikeln, sondern auch das Myokard deutlich abgrenzbar (Abbildung 11).

Zur Analyse der beschriebenen Schnittbilder werden in Abbildung 12 die Arterial Input Functions dargestellt: Die 'originale AIF' aus der Präbolus-Technik besitzt ein Maximum der relativen Signalintensitätsänderung von 4383% , während der 'Peak' der AIF aus der KonFaktor-Methode bei 8089% liegt. Das Maximum der IndivFaktor-Methode beträgt 4596%. Somit besitzt die AIF nach der KonFaktor-Methode ein deutlich höheres Maximum der Signalintensitätsänderung als die 'originale AIF'. Die AIF aus der IndivFaktor-Methode entspricht nahezu dem Signalverlauf der 'originalen AIF'. Es lässt sich konkludieren, dass in diesem Datensatz eine Überschätzung der AIF,

mit der KonFaktor-Methode vorliegt, während die IndivFaktor-Methode die AIF nahezu korrekt widerspiegelt.

Anschließend werden die Signalintensitätskurven für die Myokardperfusion, sowie die Kurven für das myokardiale Residuum dargestellt. In Abbildung 13 - Präbolus-Technik - werden Flussraten von 0,19 ml/g/min in Sektor sechs bis hin zu 0,45 ml/g/min gemessen. Mit der KonFaktor-Methode werden in Abbildung 14 myokardiale Flussraten von 0,09 – 0,23 ml/g/min erreicht.

In Abbildung 19 werden die mit der IndivFaktor-Methode gemessenen Flussraten von 0,17 - 0,40 ml/g/min illustriert.

Die Signalintensitätskurven für die Myokardperfusion erreichen für die KonFaktor-Methode geringere Werte als die der Präbolus-Technik.

In Abbildung 15 ist erkennbar, dass die Werte der Präbolus-Technik generell höher sind als die Myokardperfusionswerte aus der KonFaktor-Methode. Abbildung 16 bestätigt die Erkenntnis, dass die Myokardperfusionswerte, die mit der KonFaktor-Methode gemessen werden tendenziell geringer sind als die Perfusionswerte mit der Präbolus-Technik.

Weil die AIF überschätzt wird, werden die Myokardperfusionswerte für diesen Datensatz durch die KonFaktor-Methode unterschätzt!

Die IndivFaktor-Methode (Abbildung 20) liefert annähernd ähnliche Perfusionswerte in allen Sektoren wie die Präbolus-Technik. Abbildung 21 verdeutlicht diesen Zusammenhang. Der, für diesen Datensatz, bestimmte Faktor von 2,27 erlaubt eine Bestimmung der AIF die ähnlich zur AIF aus der Präbolus-Technik ist.

#### **4.1.2 Diskussion der Ergebnisse mit dem konstanten Faktor**

In Abbildung 17 wird für 20 Patientendatensätze eine Tendenz zu geringeren Myokardperfusionswerten mit der KonFaktor-Methode ersichtlich. Allerdings sind bei vier Patienten wiederum größere Werte messbar. Abbildung 18 bestätigt diese uneinheitliche Tendenz der Werte. Der deutliche Unterschied der Myokardperfusionswerte zur Präbolus-Technik lässt den Schluss zu, dass der Faktor vier für die Berechnung der AIF nicht generell genutzt werden kann. Es ist vielmehr notwendig für jeden Patienten einen individuellen Faktor zu ermitteln.

#### **4.1.3 Diskussion der Ergebnisse mit dem individuellen Faktor**

Die IndivFaktor-Methode wurde auf die gleichen 24 Patientendatensätze angewandt und mit der Präbolus-Technik verglichen. In Abbildung 22 sind je nach Patient überrepräsentierte oder unterrepräsentierte Myokardperfusionswerte ersichtlich. Abbildung 24 lässt zwar eine Tendenz in Richtung höherer Perfusionswerte erkennen, allerdings schwanken die einzelnen Werte in einem relativ großen Referenzbereich von 0,445 - 0,853 ml/g/min.

Sowohl für die KonFaktor-Methode als auch für die IndivFaktor-Methode lässt sich keine klare Annäherung an die Präbolus-Technik erkennen.

Nach Broadbent et al. [46] zeigt jedoch die Präbolus-Technik, die in dieser Arbeit als Referenzmethode verwendet wird, eine wesentliche Fehlertendenz. Folglich lässt sich die prozentuale Differenz im Vergleich der verschiedenen verwendeten Verfahren mit der inhärenten Fehlertendenz der Präbolus-Technik teilweise relativieren.

Des Weiteren kann ein gestörter Sättigungsimpuls zu den Quantifizierungsfehlern führen. In Abbildung 23 werden für die Patientendatensätze 12, 21, 22 und 23 ein Faktor nahe eins verwendet. Dies lässt den Schluss zu, dass bei diesen Messungen der Sättigungsimpuls nicht funktioniert hat, da wie in Abbildung 25 simuliert wurde, ein gestörter Sättigungsimpuls (Spannung = 0) zu identischen Signalintensitäten und somit

zum Faktor eins führt. Folglich wird eine zu kleine AIF generiert, was wiederum zu überhöhten Myokardperfusionswerten führt.

#### **4.2 Einordnung ausgewählter Aspekte in die aktuelle Studienlage**

Die Präbolus-Technik gilt immer noch als eine etablierte Methode für die absolute Quantifizierung der Myokardperfusion. Die Perfusionswerte, die mit der Präbolus-Technik in dieser Studie für die Patienten detektiert wurden, liegen im Vergleich zu anderen Studien im Rahmen der Referenzwerte für die Myokardperfusion [30]. Größere myokardiale Flusswerte können, wie Untersuchungen unter medikamentös induziertem Stress aufzeigten [31], auf eine erhöhte Belastung des Patienten zurückgeführt werden. Erniedrigte Perfusionswerte weisen in der Regel auf eine Minderdurchblutung hin, die wiederum Rückschlüsse auf einen Infarkt geben kann.

In der Studie von Larsson et. al [47] wurde erkannt, dass eine höhere AIF zu geringeren myokardialen Perfusionswerten führt.

Die Myokardperfusionswerte mit der KonFaktor-Methode sind im Vergleich zur Präbolus-Technik tendenziell zu niedrig. Dieser Zusammenhang ist mit der Überschätzung der AIF zu erklären. Werden zu hohe Werte für die Arterial Input Function angenommen, so werden die Perfusionswerte, die in relativem Zusammenhang zur AIF stehen, als zu gering ausgewertet.

Für die IndivFaktor-Methode werden allerdings sowohl zu hohe, als auch zu geringe Myokardperfusionswerte detektiert. Es scheint also ein Fehler bei der Ermittlung des individuellen Faktors vorzuliegen.

Persistierendes Kontrastmittel aus dem ersten Bolus kann einen signifikanten Effekt auf die Perfusionswerte im Myokard haben, da das Kontrastmittel aus dem ersten Bolus nicht notwendigerweise vollständig ausgewaschen wurde. In dieser Studie wurden die Datensätze herangezogen, die mit dem zweiten hohen Kontrastmittelbolus aufgenommen wurden. Zuvor erhielten die Patienten jedoch gemäß der Präbolus-Technik einen kleinen Kontrastmittelbolus. Entsprechend könnte das zuerst verabreichte Kontrastmittel die Werte beeinflussen.

Des Weiteren können nach Chatterjee et al. [48] in Vivo Inhomogenität im Kontrastmittelbolus vorliegen, sodass genau genommen nicht ein Faktor für den gesamten Bolus, sondern mehrere unterschiedliche Faktoren für die entsprechenden Bolus-Bereiche verwendet werden müssten. In der Praxis wäre dies jedoch laut Chatterjee et al. nicht praktikabel und ein einheitlicher Faktor gilt als durchweg vernünftig. Bisher kann weder die Präbolus-Technik noch andere alternative Techniken als fehlerfrei angesehen werden.

Eine Fehlermöglichkeit der KonFaktor- beziehungsweise IndivFaktor-Methode könnte in einer inkorrekten Einzeichnung der ROI im ersten Bild liegen. Die niedrige Kontrastierung führt eventuell dazu, dass sich noch gewisse Anteile des Papillarmuskels beziehungsweise myokardiale Anteile in der ROI befinden. Die erste Aufnahme wurde im Gegensatz zur zweiten Aufnahme nicht bewegungskorrigiert. Somit ist eine Fehlpositionierung der ROI nicht auszuschließen.

Entscheidender für die erfolgreiche Ermittlung der AIF mit der IndivFaktor-Methode ist die Herzfrequenz, sowie die korrekte EKG-Triggerung der Bildakquisition. Die Bedeutung der EKG-Triggerung zur Detektion der AIF wurde schon im Jahr 1996 untersucht [49]. Bei der von Gatehouse et al. [33] vorgeschlagenen Dual-Echo-Sequenz werden innerhalb eines Herzzyklus, wie im Methodenteil beschrieben, in kurzer Zeit zwei Bilder aufgenommen - ein niedrig ('lowRes') und ein hoch ('highRes') aufgelöstes Bild. Bei inkorrekt er EKG-Triggerung könnte die erste Aufnahme eventuell zu spät, oder die zweite Aufnahme erst in dem nächsten Herzzyklus erfolgen.

Die Signalintensitäten zwischen den 'lowRes'- und 'highRes'-Bildern unterscheiden sich - wie in Tabelle 4 gezeigt wird und die Abbildung 25(a-c) visuell bestätigen - für kurze T1-Zeiten in Abhängigkeit von der Spannung am Sättigungsimpuls sehr deutlich. Die verschiedenen Spannungen simulieren einen gestörten Sättigungsimpuls. In Abbildung 26 (a-c) wird deutlich, dass der individuelle Faktor der IndivFaktor-Methode von der Spannung am Sättigungsimpuls abhängt. Außerdem ist in Abbildung 27 und Abbildung 28 zu erkennen, dass sich die Daten für hohe Spannungen annähernd linear verhalten, während niedrige Spannungen - die einen gestörten Sättigungsimpuls simulieren - keine

lineare Annäherung zulassen. Im Falle eines gestörten Sättigungsimpulses liegen für die beiden Aufnahmen unterschiedliche Sättigungserscheinungen des Signals vor. Somit können dann für kurze T1-Zeiten die Signalintensitäten aus dem niedrig aufgelösten Bild - in dem die AIF generiert wird - nicht als Grundlage für die quantitative Beurteilung der zweiten Aufnahme verwendet werden.

### **4.3 Limitation der Studie**

Die von Gatehouse et al. [33] vorgeschlagene Technik zur Gewinnung der AIF mit der Dual-Echo-Sequenz ist prinzipiell eine viel versprechende Methode, jedoch erlaubt die bisherige Datenlage keine routinemäßige Anwendung dieser Technik.

Mit Hilfe eines größeren Patientenkollektivs beziehungsweise größeren Datenmenge müssen in Zukunft noch weitere Untersuchungen zum Ausschluss der technischen Hindernisse durchgeführt werden. Vor allem gilt es zu untersuchen, inwieweit die Untersuchungssequenzen verbessert werden können, um einheitlich Bildakquisitionen für die erste und die zweite Aufnahme zu gewährleisten.

## 5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde die Dual-Echo-Sequenz zur Quantifizierung der Myokardperfusion als Alternative zur Präbolus-Technik vorgestellt. Es wurde die Arterial Input Function auf zwei verschiedene Weisen (KonFaktor- und IndivFaktor-Methode) ermittelt und die daraus errechneten myokardialen Perfusionswerte mit denen der Präbolus-Technik verglichen.

In dieser Studie konnte keine eindeutige Übereinstimmung der Werte aus der Präbolus-Technik mit den Werten aus der KonFaktor- beziehungsweise IndivFaktor-Methode nachgewiesen werden. Folglich gilt es die Möglichkeiten der Dual-Echo-Sequenz weiterhin zu untersuchen. Für weitere Studien sollten vor allem die technischen Mängel bei der Bildakquisition analysiert werden.

## Literaturverzeichnis

- [1] Statistisches Bundesamt, "GESUNDHEIT: Todesursachen in Deutschland 2013," 2014.
- [2] Statistisches Bundesamt, "Häufigste Todesursachen 2013," *GESUNDHEIT Todesursachen in Deutschland*, 2014. [Online]. Available: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html>. [Accessed: 27-Aug-2015]
- [3] Statistisches Bundesamt, "Lebenserwartung," *10., 11. und 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung*, 2012. [Online]. Available: <http://www.bpb.de/nachschlagen/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61547/lebenserwartung>. [Accessed: 23-Feb-2015].
- [4] M. Reiser, F. P. Kuhn, and J. Debus, *Duale Reihe Radiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2011.
- [5] H. W. Baenkler, *Kurzlehrbuch Innere Medizin*. Thieme, 2010.
- [6] E. Nagel, C. Klein, I. Paetsch, S. Hettwer, B. Schnackenburg, K. Wegscheider, and E. Fleck, "Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease.," *Circulation*, vol. 108, no. 4, pp. 432–7, Jul. 2003.
- [7] N. Al-Saadi, E. Nagel, M. Gross, A. Bornstedt, B. Schnackenburg, C. Klein, W. Klimek, H. Oswald, and E. Fleck, "Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance.," *Circulation*, vol. 101, no. 12, pp. 1379–83, Mar. 2000.
- [8] A. Benninghoff and D. Drenckhahn, *Taschenbuch Anatomie*. Elsevier, Urban & Fischer, 2008.
- [9] J. Sobotta, F. Paulsen, and J. Waschke, *Atlas der Anatomie des Menschen: Innere Organe. Bd. 2*. Elsevier, Urban & Fischer, 2010.
- [10] MEDI-LEARN, "MEDI-LEARN Skript Anatomie 6 - Abbildung 9." [Online]. Available: [www.medi-learn.de/ana6](http://www.medi-learn.de/ana6). [Accessed: 22-Nov-2015]
- [11] R. Lüllmann-Rauch, *Taschenlehrbuch Histologie*. Thieme, 2006.
- [12] N. Ulfig and G. Ritschel, *Kurzlehrbuch Histologie*. Georg Thieme Verlag, 2011.
- [13] J. Huppelsberg and K. Walter, *Kurzlehrbuch Physiologie*. Thieme, 2005.
- [14] S. Silbernagl and A. Despopoulos, *Taschenatlas Physiologie*. Thieme, 2007.
- [15] H. Handels, *Medizinische Bildverarbeitung: Bildanalyse, Mustererkennung und Visualisierung für die computergestützte ärztliche Diagnostik und Therapie*. 2009.
- [16] U. Harten, *Physik für Mediziner: Eine Einführung*. Springer Berlin Heidelberg, 2007.
- [17] E. Rommel, *Physikalisches Praktikum für Studierende der Medizin (SS2010)*. 2010.
- [18] D. Weishaupt, V. D. Köchli, and B. Marincek, *Wie funktioniert MRI?* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014.
- [19] A. D. Elster. MRIQuestions. [Online]. Available: <http://mriquestions.com/1st-pass-perfusion.html>. [Accessed: 18-Jun-2017].
- [20] H.-W. Baenkler, H. Goldschmidt, J.-M. Hahn, M. Hinterseer, and A. Knez, *Kurzlehrbuch Innere Medizin*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2015.

- [21] T. Grobner, "Gadolinium - a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis?," *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 21, no. 4, pp. 1104–1108, Dec. 2005.
- [22] Y. Wang, T. K. Alkasab, O. Narin, R. M. Nazarian, R. Kaewlai, J. Kay, and H. H. Abujudeh, "Incidence of nephrogenic systemic fibrosis after adoption of restrictive gadolinium-based contrast agent guidelines.," *Radiology*, vol. 260, no. 1, pp. 105–111, Jul. 2011.
- [23] H. S. Thomsen, S. K. Morcos, T. Almén, M.-F. Bellin, M. Bertolotto, G. Bongartz, O. Clement, P. Leander, G. Heinz-Peer, P. Reimer, F. Stacul, A. van der Molen, J. A. W. Webb, and ESUR Contrast Medium Safety Committee, "Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines.," *Eur. Radiol.*, vol. 23, no. 2, pp. 307–18, Feb. 2013.
- [24] T. Kanda, Y. Nakai, H. Oba, K. Toyoda, K. Kitajima, and S. Furui, "Gadolinium deposition in the brain," *Magn. Reson. Imaging*, vol. 34, no. 10, pp. 1346–1350, 2016.
- [25] A. M. Weng, C. O. Ritter, J. Lotz, M. J. Beer, D. Hahn, and H. Köstler, "Automatic postprocessing for the assessment of quantitative human myocardial perfusion using MRI.," *Eur. Radiol.*, vol. 20, no. 6, pp. 1356–65, Jun. 2010.
- [26] T. F. Christian, S. P. Bell, L. Whitesell, and M. Jerosch-Herold, "Accuracy of cardiac magnetic resonance of absolute myocardial blood flow with a high-field system: comparison with conventional field strength.," *JACC. Cardiovasc. Imaging*, vol. 2, no. 9, pp. 1103–10, Sep. 2009.
- [27] J. Sandstede, K. Kreitner, D. Kivelitz, S. Miller, B. Wintersperger, M. Gutberlet, C. Becker, M. Beer, T. Pabst, A. Kopp, and D. Hahn, "Klinischer Einsatz von MRT und CT in der Herzdiagnostik," vol. 99, no. Abbildung 1, 2002.
- [28] C. Ritter, K. del Savio, A. Brackertz, M. Beer, D. Hahn, and H. Köstler, "Hochaufgelöste quantitative MR-tomografische Bestimmung der subendo- und subepimyokardialen Perfusion unter Stress und in Ruhe," *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb. Verfahren*, vol. 179, no. 9, pp. 945–952, Sep. 2007.
- [29] M. Gutberlet, O. Geier, D. Stäb, C. Ritter, M. Beer, D. Hahn, and H. Köstler, "SNR-optimized myocardial perfusion imaging using parallel acquisition for effective density-weighted saturation recovery imaging.," *Magn. Reson. Imaging*, vol. 28, no. 3, pp. 341–50, Apr. 2010.
- [30] H. Köstler, C. Ritter, M. Lipp, M. Beer, D. Hahn, and J. Sandstede, "Prebolus quantitative MR heart perfusion imaging.," *Magn. Reson. Med.*, vol. 52, no. 2, pp. 296–9, Aug. 2004.
- [31] C. Ritter, A. Brackertz, J. Sandstede, M. Beer, D. Hahn, and H. Köstler, "Absolute quantification of myocardial perfusion under adenosine stress.," *Magn. Reson. Med.*, vol. 56, no. 4, pp. 844–9, Oct. 2006.
- [32] SIEMENS, "Applications Guide CV\_epi\_DS\_AIF\_578," no. April, pp. 1–13, 2011.
- [33] P. D. Gatehouse, A. G. Elkinson, N. a Ablitt, G.-Z. Yang, D. J. Pennell, and D. N. Firmin, "Accurate assessment of the arterial input function during high-dose myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance.," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 20, no. 1, pp. 39–45, Jul. 2004.
- [34] SIEMENS, "MAGNETOM Trio - Technical Details," 2016. [Online]. Available:

- <http://www.healthcare.siemens.de/magnetic-resonance-imaging/for-installed-base-business-only-do-not-publish/magnetom-trio-tim/technical-details>.
- [35] C. O. Ritter, A. Wilke, T. Wichmann, M. Beer, D. Hahn, and H. Köstler, “Comparison of intravascular and extracellular contrast media for absolute quantification of myocardial rest-perfusion using high-resolution MRI,” *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 33, no. 5, pp. 1047–51, May 2011.
- [36] S. Achenbach, J. Barkhausen, M. Beer, P. Beerbaum, T. Dill, J. Eichhorn, S. Fratz, M. Gutberlet, M. Hoffmann, A. Huber, P. Hunold, C. Klein, G. Krombach, K.-F. Kreitner, T. Kühne, J. Lotz, D. Maintz, H. Mahrholdt, H. Marholdt, N. Merkle, D. Messroghli, S. Miller, I. Paetsch, P. Radke, H. Steen, H. Thiele, S. Sarikouch, and R. Fischbach, “[Consensus recommendations of the German Radiology Society (DRG), the German Cardiac Society (DGK) and the German Society for Pediatric Cardiology (DGPK) on the use of cardiac imaging with computed tomography and magnetic resonance imaging].,” *Rofo*, vol. 184, no. 4, pp. 345–68, Apr. 2012.
- [37] N. a a Matheijssen, H. W. Louwerenburg, F. P. Van Ruge, R. P. J. H. Arens, B. Kauer, A. De Roos, and E. E. Van Der Wall, “Comparison of Ultrafast Dipyridamole Magnetic Resonance Imaging with Dipyridamole SestaMIBI SPECT for Detection of Perfusion Abnormalities in Patients with One-Vessel Coronary Artery Disease: Assessment by Quantitative Model Fitting,” *Magn. Reson. Imaging*, pp. 221–228, 1996.
- [38] M. J. Schwitter, MD; D. Nanz, PhD; S. Kneifel, MD; K. Bertschinger, MD; M. Büchi and P. P.R. Knüsel, MD; B. Marincek, MD; T.F. Lüscher, MD; G.K. von Schulthess, MD, “Assessment of Myocardial Perfusion in Coronary Artery Disease by Magnetic Resonance. A Comparison With Positron Emission Tomography and Coronary Angiography.,” pp. 2230–2235, 2001.
- [39] A. A. Qayyum, P. Hasbak, H. B. W. Larsson, T. E. Christensen, A. A. Ghotbi, A. B. Mathiasen, N. G. Vejlstrup, A. Kjaer, and J. Kastrup, “Quantification of myocardial perfusion using cardiac magnetic resonance imaging correlates significantly to rubidium-82 positron emission tomography in patients with severe coronary artery disease: A preliminary study,” *Eur. J. Radiol.*, vol. 83, no. 7, pp. 1120–1128, 2014.
- [40] G. Morton, A. Chiribiri, M. Ishida, S. T. Hussain, A. Schuster, A. Indermuehle, D. Perera, J. Knuuti, S. Baker, E. Hedstr??m, P. Schleyer, M. O’Doherty, S. Barrington, and E. Nagel, “Quantification of absolute myocardial perfusion in patients with coronary artery disease: Comparison between cardiovascular magnetic resonance and positron emission tomography,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 60, no. 16, pp. 1546–1555, 2012.
- [41] D. J. Atkinson, D. Burstein, and R. R. Edelman, “First-pass cardiac perfusion: evaluation with ultrafast MR imaging.,” *Radiology*, vol. 174, no. 3 Pt 1, pp. 757–62, Mar. 1990.
- [42] H. B. Larsson, T. Fritz-Hansen, E. Rostrup, L. Søndergaard, P. Ring, and O. Henriksen, “Myocardial perfusion modeling using MRI.,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 35, no. 5, pp. 716–26, May 1996.
- [43] R. Luybaert, S. Boujraf, S. Sourbron, and M. Osteaux, “Diffusion and perfusion MRI: basic physics,” *Eur. J. Radiol.*, vol. 38, no. 1, pp. 19–27, Apr. 2001.
- [44] C. O. Ritter, M. Kowalski, a. M. Weng, M. Beer, D. Hahn, and H. Köstler, “Quantitative myocardial perfusion imaging with a MR cold pressor test.,”

- Magn. Reson. Med.*, vol. 67, no. 1, pp. 246–50, Jan. 2012.
- [45] D. D. Bellamy, R. S. Pereira, C. a. McKenzie, F. S. Prato, D. J. Drost, J. Sykes, and G. Wisenberg, “Gd-DTPA bolus tracking in the myocardium using T1 fast acquisition relaxation mapping (T1 FARM).,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 46, no. 3, pp. 555–64, Sep. 2001.
- [46] D. A. Broadbent, J. D. Biglands, D. P. Ripley, D. M. Higgins, J. P. Greenwood, S. Plein, and D. L. Buckley, “Sensitivity of quantitative myocardial dynamic contrast-enhanced MRI to saturation pulse efficiency, noise and t1 measurement error: Comparison of nonlinearity correction methods,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 75, no. 3, pp. 1290–1300, 2016.
- [47] H. B. W. Larsson and S. Rosenbaum, “Quantification of the Effect of Water Exchange in Myocardial Perfusion Measurement using Contrast Enhanced MRI,” vol. 8, p. 2000, 2000.
- [48] N. Chatterjee, B. C. Benefield, K. R. Harris, J. U. Fluckiger, T. Carroll, and D. C. Lee, “An empirical method for reducing variability and complexity of myocardial perfusion quantification by dual bolus cardiac MRI,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 77, no. 6, pp. 2347–2355, 2017.
- [49] E. Akbudak and T. E. Conturo, “Arterial input functions from MR phase imaging,” *Magn. Reson. Med.*, vol. 36, no. 6, pp. 809–815, Dec. 1996.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammenfassung der häufigsten Todesursachen in Deutschland im Jahr 2013. [2].....	1
Abbildung 2: Darstellung der ferneren Lebenserwartung im Alter von 60 Jahren im Zeitraum von 1871 bis 2060. [3].....	2
Abbildung 3: Makroskopische Darstellung des Herzens aus.[10].....	4
Abbildung 4: Darstellung des Dephasierungseffekts nach [15].....	9
Abbildung 5: Darstellung der Segmentierung des Myokards (weiße und rote Linien) und der Platzierung der ROIs (grüne Linien) .....	16
Abbildung 6: Graphische Darstellung der Ermittlung der AIF für einen „high-dose scan“ aus einer Reihe verschobener „low-dose AIFs“ modifiziert nach [30] .....	17
Abbildung 7: Darstellung des Prinzips des Dual Saturation Time Perfusion Imaging nach [33] .....	20
Abbildung 8: Darstellung der Signalintensitätskurve aus der ersten und zweiten Aufnahme .....	20
Abbildung 9: Lokalisation der Faktorgenerierung im Kurvenverlauf.....	25
Abbildung 10: a-b) Mit Kontrastmittel angereicherter Blutpool in den Ventrikeln in niedriger Auflösung. c) Unzureichende Bildauflösung zur suffizienten Abgrenzung des Myokards.....	27
Abbildung 11: Kontrastmittelvolumen in den Ventrikeln - a) rechter Ventrikel; b) linker Ventrikel - in einem hoch aufgelösten Bild. c) Deutlichere Abgrenzbarkeit des Myokards.....	28
Abbildung 12: Vergleich der AIF aus der Präbolus-Technik mit den AIFs der KonFaktor- bzw. IndivFaktor-Methode.....	29
Abbildung 13: Darstellung der normierten (a) Signalintensitätskurven für die Myokardperfusion und der (b) Kurven für das Residuum aus der Präbolus-Technik.....	30
Abbildung 14: Darstellung der normierten (a) Signalintensitätskurven für die Myokardperfusion und der (b) Kurven für das Residuum aus der KonFaktor-Methode. ....	31
Abbildung 15: Vergleich der KonFaktor-Methode mit der Präbolus-Technik .....	32
Abbildung 16: Vergleich der KonFaktor-Methode mit der Präbolus-Technik. ....	33
Abbildung 17: Vergleich der Mittelwerte für Schicht 2 aus der KonFaktor-Methode mit der Präbolus-Technik. ....	34
Abbildung 18: Gegenüberstellung der Mittelwerte für Schicht 2 aus der KonFaktor-Methode mit der Präbolus-Technik. ....	35
Abbildung 19: Darstellung der (a) Signalintensitätskurven für die Myokardperfusion und der (b) Kurven für das Residuum aus der IndivFaktor-Methode. ....	36
Abbildung 20: Vergleich der IndivFaktor-Methode mit der Präbolus-Technik. ....	37
Abbildung 21: Vergleich der IndivFaktor-Methode mit der Präbolus-Technik. ....	38
Abbildung 22: Vergleich der Mittelwerte für Schicht 2 aus der IndivFaktor-Methode mit der Präbolus-Technik.....	39
Abbildung 23: Darstellung der verwendeten Faktoren der IndivFaktor-Methode für jeden Patienten. ....	39

Abbildung 24: Gegenüberstellung der Mittelwerte für Schicht 2 aus der IndivFaktor-Methode mit der Präbolus-Technik.....	40
Abbildung 25: Darstellung Signalintensitäten für niedrig und hoch aufgelöste Bilder in Abhängigkeit von der Spannung am Sättigungsimpuls für a) T1 = 202, b) T1 = 559 und c) T1 = 1031.....	42
Abbildung 26: Darstellung der Faktoren in Abhängigkeit von der Spannung am Sättigungsimpuls für a) R1 = 0,97, b) R1 = 1,79 und c) R1 = 4,95.....	43
Abbildung 27: Darstellung der Signalintensitäten in Abhängigkeit von der Relaxivität R1 für verschiedene Spannungen im ersten TI (75ms).....	44
Abbildung 28: Darstellung der Signalintensitäten in Abhängigkeit von der Relaxivität R1 für verschiedene Spannungen im zweiten TI (200ms).....	44

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Sequenzparameter der Untersuchung.....	22
Tabelle 2: Myokardperfusionswerte [ml/g/min] - KonFaktor-Methode und Präbolus-Technik.....	32
Tabelle 3: Myokardperfusionswerte [ml/g/min] - IndivFaktor-Methode und Präbolus-Technik.....	37
Tabelle 4: Signalintensitäten [a.u.] für niedrig und hoch aufgelöste Bilder in Abhängigkeit von der T1-Zeit und der Spannung am Sättigungsimpuls. ....	41
Tabelle 5: R <sup>2</sup> der Signalintensitäten für die Spannungen am Sättigungspuls in der ersten und zweiten Aufnahme.....	45

## ***Danksagung***

*Ein ganz besonderes Dankeschön gilt Prof. Dr. Köstler für die Überlassung der Promotion und für seine hilfsbereite Beratung bei der Erstellung und Anfertigung der Arbeit.*

*Außerdem möchte ich mich bei Dr. Andreas Weng für die großartige Unterstützung im Rahmen der Anfertigung dieser Arbeit bedanken.*

*Großer Dank gilt meiner Freundin Cordelia, meinen Eltern und meinem Bruder Stefan, die mich nicht nur bei der Entstehung dieser Arbeit unterstützten, sondern während des kompletten Studiums mir viel Verständnis entgegenbrachten und stets zum nötigen Zeitpunkt die richtigen motivierenden Worte fanden.*