

Aus dem **Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie**

der **Universität Würzburg**

Direktor: **Univ.-Prof. Dr. med. Th. Bley**

**Quantifizierung pulmonaler Blutflussgeschwindigkeit
durch SENCEFUL Magnetresonanztomographie mit
bewegter Schichtselektion**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Artur Gasparyan

aus Jerewan, Armenien

Würzburg, April 2020



Referent: Prof. Dr. rer. nat. Herbert Köstler

Korreferentin: Prof. Dr. rer. nat. MBA Laura Schreiber

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Oktober 2020

Der Promovend ist Arzt.

Meinem Vater

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Prinzipien der apparativen Lungenfunktionsdiagnostik	2
1.2 Möglichkeiten der quantitativen Lungenperfusionsmessung	3
1.2.1 Szintigraphie und SPECT.....	4
1.2.2 Computertomographie	5
1.2.3 Magnetresonanztomographie	7
1.3 Quantifizierung pulmonaler Blutflussgeschwindigkeit durch SENCEFUL .	12
2. Material und Methoden	13
2.1 Bewegte Schichtsektion durch Slice Shift	14
2.2 EKG-gesteuertes Gating	17
2.3 Messdaten	17
2.4 Perfusionsmodelle	19
2.5 Auswertung	25
2.5.1 Statischer Modellansatz.....	27
2.5.2 Dynamischer Modellansatz	27
2.5.3 Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit.....	28
2.5.4 Ausgewertete Lungenbereiche	29
3. Ergebnisse	31
4. Diskussion	38
5. Zusammenfassung	42
Literaturverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
Abkürzungsverzeichnis	IX
Anhang	X
Danksagung	XIX

1

Einleitung

Weltweit leiden über 350 Millionen Menschen an einer chronischen Lungenerkrankung [1, 2][2]. Zu den wichtigen Ursachen zählen neben Neoplasien und entzündlichen Pathologien auch angeborene Stoffwechselerkrankungen, wie die zystische Fibrose. Diese Krankheiten führen durch schwerwiegende Symptomatik nicht nur zu immensem Leidensdruck bei den Patienten, sondern stellen zudem eine häufige Todesursache dar: Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) beispielsweise wird zu den fünf tödlichsten Erkrankungen gezählt [3].

Im Verlauf vieler dieser Krankheitsbilder können durch unterschiedliche Pathomechanismen insbesondere die kleinen Atemwege verlegt werden, was zu einer gestörten Belüftung der Lunge führt. Dieses Ventilationsdefizit führt kompensatorisch zu einer hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion, auch Euler-Liljestrand-Reflex genannt [4], und damit zu einer Verringerung der Lungenperfusion [5, 6]. Eine therapeutische Verbesserung der Ventilation betroffener Atemwege geht entsprechend mit einer reflektorischen Steigerung der regionalen Durchblutung einher. Die pulmonale Perfusion kann somit als Verlaufsparemeter für die Schwere chronischer Erkrankungen des

Respirationstraktes, beziehungsweise den Erfolg ihrer Behandlung, verwendet werden.

Diese Arbeit beschreibt eine neue Auswertungsmethode, die mit Hilfe kontrastmittelfreier Magnetresonanztomographie (MRT) nichtinvasiv die Blutflussgeschwindigkeit im Lungenparenchym quantifizieren kann. Durch seine objektive Messung und Evaluation fungiert dieser Perfusionsparameter daher als quantitativer, bildgebender Biomarker [7] pulmonaler Krankheitsgeschehen.

1.1 Prinzipien der apparativen Lungenfunktionsdiagnostik

Bei Patienten mit einer chronischen Erkrankung der Lunge wird zum Diagnosezeitpunkt zumeist versucht, den Ausgangszustand der Lungenfunktion zu erfassen. Dies ermöglicht eine Verlaufsbeobachtung, die einen hohen Stellenwert bei der Behandlung chronischer Krankheitsbilder innehält: Einerseits kann auf diese Weise bei fehlender Therapie oder Refraktärität der Progress der Erkrankung beschrieben werden. Andererseits kann aber auch das Ansprechen auf eine gewählte Therapie festgestellt werden.

Zur Erfassung der Lungenfunktion werden verschiedene Prinzipien angewandt, die jedoch oft nur eine globale Aussage bezüglich der Lunge als Ganzes zulassen. Zusammenfassend können in den meisten Fällen die folgenden drei Gruppen unterschieden werden: Erstens, Untersuchungen, die über die Ermittlung oder Darstellung von Luft-Volumina sowie deren Änderungsraten eine Aussage über die Ventilation der Lunge treffen. Hierzu gehören sowohl die in der ambulanten Routine häufig eingesetzte Spirometrie als auch die Ventilationsszintigraphie. Zweitens, die Bestimmung von Gaspartialdrücken im Blut, sowie Gaskonzentrationen in der ein- oder ausgeatmeten Luft, was sowohl die Belüftung der Lunge weiter spezifiziert als auch die Diffusionskapazität des Lungengewebes näher charakterisiert. Und drittens, Techniken zur Messung pulmonaler Perfusion. Auf diese Weise lässt sich das mögliche Ausmaß der Blutoxygenierung im Lungenkreislauf genauer einschätzen. Hierbei lassen sich qualitative Messungen von quantitativen unterscheiden.

Um eine qualitative Aussage über die Durchblutung der Lunge treffen zu können, werden oft bildgebende Verfahren, wie die Szintigraphie, die Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (*single photon emission computed tomography*, SPECT), die Computertomographie (CT) oder die MRT verwendet [8]. Die hieraus gewonnenen Informationen ermöglichen eine Einschätzung der allgemeinen Durchblutungssituation der Lunge: liegt eine physiologische Perfusion vor oder lassen sich verhältnismäßig minderdurchblutete Areale erkennen? Dabei können solche Fragen vor allem durch eine visuelle Analyse beantwortet werden. Diese Herangehensweise unterliegt jedoch der Einschränkung, dass sich Ergebnisse unterschiedlicher Verfahren nicht immer miteinander vergleichen lassen, da die Messwerte oft keinen definierten physikalischen Größen entsprechen.

Quantitative Messungen der Lungenperfusion haben das Ziel, die tatsächlich vorherrschende hämodynamische Situation exakt zu beschreiben. Die Ermittlung relevanter Parameter, wie der Blutflussgeschwindigkeit oder des Blutvolumens, in absoluten Einheiten ermöglicht einerseits eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse unterschiedlicher Verfahren. Andererseits kann auf diese Weise die Lungenfunktion anhand von Referenzwerten nicht erst im Verlauf, sondern bereits bei der ersten Untersuchung bewertet werden.

1.2 Möglichkeiten der quantitativen Lungenperfusionsmessung

Die Quantifizierung der Durchblutung eines Organs kann auf unterschiedliche Weise erreicht werden und wird seit über 150 Jahren wissenschaftlich untersucht [9]. 1897 veröffentlichte Stewart die ersten Ansätze der Indikatorverdünnungstheorie [10], die darauf basiert, die Konzentration einer exogenen Substanz vor und nach ihrer intravenösen Applikation im Blutkreislauf zu messen und daraus die Durchblutung abzuschätzen. Hamilton et al. verfeinerten und erweiterten diese Methode, entwickelten mathematische Modelle und diskutierten explizit die Lungenperfusion [11]. Modifizierte Grundlagen dieser Theorie werden auch heute noch in einigen Durchblutungsuntersuchungen kontrastmittelgestützter Bildgebung verwendet.

Jedoch wurde diese Stewart-Hamilton'sche Indikatorverdünnungstheorie laut Meier und Zierler oft fehlinterpretiert und kritisiert [12]. Diese erläutern in ihrer Arbeit von 1954 potenzielle Schwierigkeiten beim Anwenden des Modells und stellen darüber hinaus Lösungsansätze vor. Für eine ausführliche Übersicht weiterer Untersuchungstechniken der Blutflussmessung, bis hin zu ersten Methoden der CT und MRT in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts, wird an dieser Stelle auf Bells Zusammenfassung von 1984 verwiesen [13].

1.2.1 Szintigraphie und SPECT

Wagner et al. beschrieben 1964 eine Technik zur Perfusionsmessung der Lunge, bei der makroaggregiertes Albumin mit radioaktivem Iod oder Chrom (Tracer) markiert wird [14]. Dieses wird dem Patienten intravenös injiziert, woraufhin die Aggregate kleine Gefäße der Lunge temporär verlegen und entsprechend der jeweils vorherrschenden Durchblutungssituation regional unterschiedlich stark akkumulieren. Die abgegebene Gamma-Strahlung der gebundenen Isotope kann danach szintigraphisch registriert werden, was die Visualisierung von Perfusionsdefekten (Bereiche fehlender Tracerakkumulation) ermöglicht.

Bei vielen Erkrankungen mit Einschränkung der Lungendurchblutung gilt die Szintigraphie, beziehungsweise die SPECT, bis heute als Untersuchungsmethode der ersten Wahl [8, 15–18]. Heutzutage werden jedoch zumeist andere Tracer verwendet (häufig Technetium ^{99m}Tc). Zur Validierung neuer Techniken der Lungenperfusionsmessung werden in vielen Studien die oben genannten szintigraphischen Verfahren als Referenzmodalitäten herangezogen [19–21]. In Bezug auf die Auswertung der Durchblutungsmessung sollte jedoch bedacht werden, dass es sich bei der SPECT zumeist nur um semiquantitative Messergebnisse handelt, die relativ zur Durchschnittsperfusion angegeben werden [22, 23].

1.2.2 Computertomographie

Auch die CT bietet diverse Möglichkeiten zur Messung der Lungenperfusion. Untersuchungsmethoden, wie die CT-Angiographie, eignen sich besonders für die Darstellung des Gefäßsystems der Lunge, nicht jedoch für eine quantitative Aussage über die Parenchymdurchblutung [23]. Durchblutungsstörungen größerer Gefäße, beispielsweise eine Lungenarterienembolie, lassen sich auf diese Weise oftmals visuell eindrücklich erkennen.

Die Zwei-Spektren-CT (*dual-energy CT*, **DECT**) der Lunge ermöglicht eine Unterscheidung von Luft, Gewebe und Iod (Kontrastmittel) [24]. Verschiedene Substanzen absorbieren, je nach Energie des verwendeten Röntgenspektrums, einen unterschiedlichen Anteil der Strahlung, was beim DECT eine grobe, rechnerische Bestimmung und Quantifizierung des zugeführten Iods erlaubt [25]. Iod-Karten einzelner CT-Schichten visualisieren eine quantifizierte Auswertung der regionalen Iodkonzentration in einzelnen Abschnitten der Lunge. Damit lassen sich zum Beispiel bei der Untersuchung einer Lungenembolie im Gegensatz zur konventionellen CT nicht nur Thromben darstellen, sondern auch die Auswirkungen des Verschlusses auf die Perfusion des Parenchyms dahinter. Auch wenn es sich hierbei genau genommen um eine einzelne Messung des Blutvolumens ohne dynamische Komponente handelt [23], konnten Thieme et al. [26] einen Zusammenhang zwischen der bestimmten Iodverteilung im Lungenparenchym und der dort herrschenden Durchblutungssituation erkennen. Barfett et al. zeigten eine Technik, mit der die Blutflussgeschwindigkeit in einzelnen Arterien bestimmt werden kann [27]. Dabei wird ein definierter, dreidimensionaler (3D) Bereich des Patienten in bestimmten zeitlichen Intervallen repetitiv aufgenommen, um Änderungen registrieren zu können. Die Daten dieser 4D CT-Angiographie (vierdimensional, da der 3D Raum mit der zeitlichen Komponente vereint wird) werden verwendet, um nach manueller oder automatischer Markierung von Gefäßen den Verlauf von appliziertem Kontrastmittel auszuwerten. Die Blutflussgeschwindigkeit errechnet sich dabei nach der Laufzeitmethode (**time of flight**): die Strecke s zwischen zwei

Messpunkten entlang der Arterie dividiert durch die Zeit t , die der Kontrastmittelbolus für den Abschnitt benötigte, ergibt die gesuchte Geschwindigkeit ($v = \frac{s}{t}$). Diese quantitative Methode eignet sich jedoch nicht für die Messung der kapillaren Durchblutung des Lungenparenchyms, da sich dort keine Gefäße für die Laufzeitmethode definieren lassen.

Eine weitere Methode zur Quantifizierung der pulmonalen Perfusion mit Hilfe der kontrastmittelgestützten CT nutzt den zeitlichen Verlauf der Dichtemessungen einzelner Gewebsregionen [23]. Nach der Applikation von iodhaltigem Kontrastmittel nehmen bei aufeinanderfolgenden Aufnahmen die gemessenen Dichtewerte im Lungenparenchym bis zu einem Maximum rasch zu. Nach vollständigem Anfluten des Iods vermindert sich die Dichte langsam wieder, während das Kontrastmittel abtransportiert wird. Won et al. sowie Chon et al. erarbeiteten mathematische Modelle [28, 29], welche die Bestimmung dynamischer Parameter der Durchblutung erlauben. Hierbei stellt der pulmonale Blutfluss (PBF, in ml/min pro 100 ml Lungengewebe) eine physikalische Größe dar, die eine quantitative Aussage über den regionalen Zustand der Lungenperfusion eines Patienten zulässt. Vereinfacht lässt sich der PBF als Verhältnis von beobachtetem Dichteanstieg im Parenchym zur Fläche unter der Dichten-Verlaufskurve der zufließenden Arterie beschreiben [30].

Sowohl die applizierten radioaktiven Tracer der szintigraphischen Untersuchungen als auch die Röntgenstrahlen der CT-basierten Techniken zur Lungenperfusionsmessung können potentiell Schäden am Genom einzelner Zellen des Patienten hervorrufen. Auch wenn die zugeführte Menge an radioaktivem Material verhältnismäßig klein ist und moderne CT-Geräte deutlich strahlungsärmer als in der Vergangenheit arbeiten (vergleiche beispielsweise die Strahlenreduktion durch Dual-Energy-CT [31]), so darf dennoch das entstehende Risiko für Malignome nicht vernachlässigt werden. Besonders belastend sind dabei Untersuchungen, die repetitive Bestrahlung benötigen, wie beispielsweise die oben beschriebene Methode zur Bestimmung des PBF. Die Sorge um iatrogene

Karzinogenese ist gerade dann berechtigt, wenn diese Verfahren zur Verlaufsbewertung der pulmonalen Erkrankung, wie zum Beispiel bei Patienten mit zystischer Fibrose, in regelmäßigen Abständen über viele Jahre wiederholt werden sollten.

1.2.3 Magnetresonanztomographie

Eine strahlungsfreie Alternative zu den oben genannten Untersuchungen stellt die MRT dar. Bei pädiatrischen Patienten oder schwangeren Frauen, sowie bei wiederholten Aufnahmen zur Verlaufsbeobachtung pulmonaler Erkrankungen wird daher bei Nichtvorhandensein von Kontraindikationen häufig die MRT bevorzugt eingesetzt.

Kontrastmittelgestützte MRT

Neben der MR-Angiographie, die wie auch die CT-Angiographie kontrastmittelgestützt qualitative Aussagen über die Durchblutungssituation der Lunge erlaubt, bietet die dynamische Kontrastmittel-Perfusionsbildgebung (*DCE, dynamic contrast enhanced MR perfusion*) die Möglichkeit, quantitative Messungen der Lungendurchblutung durchzuführen [23, 32]. Dabei werden wiederholt T1-gewichtete Bilder aufgenommen, während (beispielsweise gadoliniumhaltiges) Kontrastmittel appliziert wird. Dieses führt in den Gefäßen und nach dem Anfluten auch im Gewebe zu einem Signalanstieg. Die Signalintensität nimmt daraufhin mit der Zeit proportional zur Kontrastmittelkonzentration wieder ab. Basierend auf der oben kurz skizzierten Indikatorverdünnungstheorie wird hierbei von einem linearen Zusammenhang zwischen regional gemessener Signalintensität und tatsächlicher Kontrastmittelkonzentration ausgegangen [8]. Dies konnte jedoch nur bei niedrigen Konzentrationen gezeigt werden [33], was bei der beschriebenen Untersuchungsmethode jedoch zu einem geringen Signal-Rausch-Verhältnis führen würde. Unter Abwägung solcher Einflussfaktoren lassen sich aus den Signalverlaufskurven einzelner Regionen der Lunge quantitative, dynamische

Perfusionsparameter, wie der pulmonale Blutfluss oder das Blutvolumen, abschätzen [34].

Bei allen bisher genannten Techniken muss dem Patienten eine Substanz (Tracer oder Kontrastmittel) intravenös zugeführt werden. Dies stellt einen invasiven Eingriff dar, welcher mit einer Reihe von Risiken einhergeht. Einerseits kann ein Organismus auf nahezu alle körperfremden Stoffe allergisch reagieren. Andererseits sind auch spezifische Nebenwirkungen der jeweils verwendeten Mittel zu beachten. Dazu gehört das kontrastmittelinduzierte Nierenversagen bei Applikation von iodhaltigem und die nephrogene systemische Fibrose bei gadoliniumhaltigem Kontrastmittel. Darüber hinaus steht eine endgültige Bewertung der Gadoliniumablagerungen im Gehirn, die bei einigen Patienten nach multipler Kontrastmittelapplikation zu finden sind, noch aus. Das ACR Manual on Contrast Media Version 10.3 von 2018 bietet eine ausführliche Übersicht relevanter Nebenwirkungen und bietet entsprechende Handlungsanweisungen. Idealerweise wird daher versucht, gänzlich auf exogen zugeführte Substanzen zu verzichten.

Kontrastmittelfreie MRT

Strahlungsfreie Untersuchungen der Lungenperfusion ohne jegliche Intervention sind durch kontrastmittelfreie Magnetresonanztomographie möglich. Diese erlaubt Verlaufsbeobachtungen durch regelmäßige Wiederholungsaufnahmen, auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Eine Zusammenfassung relevanter Risiken und Kontraindikationen sowohl der kontrastmittelgestützten als auch der kontrastmittelfreien MRT findet sich in der Übersicht von Dill [35]. Für die quantitative Lungenperfusionmessung ohne den Einsatz von Kontrastmittel finden sich für die MRT in der Literatur mehrere unterschiedliche Methoden.

Die *ASL* (*arterial spin labeling*) wurde anfänglich zur Bestimmung der Hirndurchblutung entwickelt [36], jedoch gingen aus dieser Methode diverse

Abwandlungen hervor, welche für die Untersuchung weiterer Organsysteme optimiert wurden. Für eine detaillierte Übersicht der wichtigsten Varianten, wie FAIR, UNFAIR, FAIREST, PULSAR oder QUIPSS, sowie eine Zusammenfassung der Entwicklungsgeschichte von ASL wird an dieser Stelle auf die Arbeiten von Martirosian et al. und Golay et al. verwiesen [37, 38]. Prinzipiell basiert die ASL Technik darauf, das Blut des Patienten als endogenes Kontrastmittel zu nutzen, indem arterielle Spins zur Signalmessung „markiert“ werden. Bei ASL mit **FAIRER** (*flow-sensitive alternating inversion recovery with an extra radiofrequency pulse*) werden elektrokardiographisch koordiniert nacheinander zwei Bilder zum selben Zeitpunkt innerhalb des Herzzyklus des Patienten mit Hilfe einer HASTE Sequenz (*half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo*) aufgenommen [36]. Vor beiden Aufnahmen, bei denen der Patient die Luft anhalten muss [39], erfolgt jeweils eine Signalsättigung. Als Vorbereitung für das erste Bild wird speziell die Aufnahmeebene saturiert, Spins im einströmenden Blut außerhalb der Zielschicht bleiben davon unberührt. Nach Ablauf eines definierten Intervalls befindet sich zum Akquisitionszeitpunkt idealerweise bereits ein Großteil des nicht gesättigten Blutes in der Bildebene und bietet eine hyperintense Perfusionsdarstellung über signalarmem Restgewebe. Für das zweite Bild wird die Signalsättigung nicht schichtselektiv durchgeführt, das bedeutet, dass sowohl die Zielebene als auch das später einfließende Blut saturiert werden. Wird nun diese insgesamt sehr signalarme Aufnahme vom ersten Bild subtrahiert, verbleibt lediglich das isolierte Perfusionssignal der untersuchten Schicht [23, 36]. Das Wiederholen der Untersuchung unter Variation des Intervalls zwischen Saturierung und Aufnahmezeitpunkt ergibt einen zeitlichen Signalverlauf der pulmonalen Durchblutung. Dies ermöglicht eine Quantifizierung der Lungenperfusion [40], jedoch sind dabei einige Annahmen und Fehlerquellen zu beachten. Für eine Analyse dieser Einschränkungen im Lungenkreislauf wird auf die ausführliche Diskussion von Bolar et al. und Wu et al. verwiesen [39, 41]. Die Quantifizierung der pulmonalen Durchblutung durch eine ähnliche Technik, bei der jedoch eine einzelne Aufnahme ohne die Notwendigkeit der Subtraktion zweier Bilder genügt,

konnte durch SEEPAGE (*spin echo entrapped perfusion image*, [42]) und SS-DIR (*slice-selective double inversion recovery*, [43]) demonstriert werden.

Eine weitere kontrastmittelfreie Untersuchungsmethode, die jedoch hauptsächlich auf große Lungengefäße und weniger auf das Parenchym angewandt werden kann, ist die **Phasenkontrast-MRT** (*phase-contrast MRI*) [44]. Dabei wird bei der Registrierung der transversalen Magnetisierung in der MRT nicht nur die Magnitude des Signals verwertet, sondern auch seine Phase. Bei den meisten Untersuchungstechniken in der MRT wird die Phaseninformation verworfen [45]. Um die Geschwindigkeit von sich bewegenden Protonen und damit die Flussgeschwindigkeit messen zu können, wird bei der Phasenkontrast-MRT folgendes Vorgehen gewählt: Ein zusätzliches Magnetfeld mit linearem Gradienten wird mit gegensätzlicher Polarität nacheinander zugeschaltet. Phasenverschiebungen ruhender Spins, die durch den Feldgradienten einer Richtung herbeigeführt wurden, werden durch das darauffolgend umgekehrt eingesetzte Magnetfeld wieder fokussiert. Lediglich Spins, die sich entlang des Gradienten fortbewegt haben (Protonen im Blut), akquirieren trotz gegensätzlich gepolter Felder eine Netto-Phasenverschiebung ungleich null [44, 45]. Diese kann daher nach der Messung kodiert werden und, entsprechend eines vorher definierten Skalierungsfaktors und der gewählten Gradientenstärke, einer Geschwindigkeit zugeordnet werden. Der Patient kann dabei, je nach Protokoll, entweder die Luft anhalten oder entspannt atmen [45].

Alternative Methoden, die für die quantitative Lungenperfusionmessung nicht von primärer Bedeutung sind, lassen sich in den Übersichten von Johns et al. sowie Miyazaki et Lee finden [34, 44].

Eine neuere Untersuchungstechnik der pulmonalen Perfusion ist die **Fourier Dekomposition**. Dabei werden multiple Aufnahmen mit Hilfe von bSSFP (*balanced steady-state free-precession*) Sequenzen erstellt, ohne dass der Patient die Luft anhalten muss [46]. Die daraus resultierenden Bilder stellen entsprechend eine deutlich wechselnde Anatomie dar. Durch die Ein- und Ausatmung wandert das Diaphragma nach kaudal und kranial, wobei die

Lungendichte entsprechend erst ab- und dann wieder zunimmt. Zusätzlich sind auch zyklische Herzaktionen sichtbar, mit systolischen Kontraktionen und diastolischen Relaxationen. Zur Auswertung der Perfusion werden die erstellten Aufnahmen zunächst durch nichtrigide (elastische) Bildregistrierung korrigiert. Dabei wird ein Referenzbild in mittlerer Atemlage selektiert und alle weiteren derart transformiert, dass ihre Kreuzkorrelation maximiert wird. Atem- und Herzbewegungsartefakte werden dadurch minimiert. Die auf diese Weise generierte Bilderserie beinhaltet morphologisch sehr ähnliche Aufnahmen, die hauptsächlich von Signaländerungen dominiert werden, die durch Lungenbelüftung und -perfusion bedingt sind. Um den Beitrag der Durchblutung vom Rest, insbesondere vom Ventilationssignal, zu separieren, erfolgt eine pixelweise schnelle Fourier-Transformation (FFT). Im erzeugten Spektrogramm sind im Idealfall zwei deutliche Amplitudenpeaks zu erkennen, einer im Bereich der Atemfrequenz des Patienten und einer bei dessen Herzfrequenz. Im Folgenden werden nur Signalanteile aus einem schmalen Frequenzbereich um den kardialen Peak herum zur erneuten Bildgenerierung verwendet. Aus den dadurch entstandenen perfusionsgewichteten Lungenaufnahmen kann eine Quantifizierung der regionalen Lungendurchblutung erfolgen [17, 47]. Baumann et Bieri zeigten darüber hinaus eine automatisierte, verbesserte Methode zur spektralen Analyse des MR-Signals basierend auf einem Matrix-Pencil Algorithmus [48].

Eine der neuesten Techniken zur Untersuchung der Lungenfunktion ist **SENCEFUL** (*SElf-gated Non-Contrast-Enhanced FUnctional Lung imaging*). Dabei wird ausgenutzt, dass durch die Atem- und Herzbewegungen des Patienten das messbare MR-Signal periodischen Schwankungen unterworfen sein kann. Durch die Verlaufsanalyse eines Surrogat-Signals einzelner Untersuchungsspulen (*DC signal*) an geeigneten Stellen am Patienten können bei SENCEFUL die dazugehörigen Messwerte sowohl einer bestimmten Herzphase als auch einer Position im Atemzyklus zugeordnet werden (*self-gating*). Dies erlaubt es dem Patienten frei zu atmen, ohne Atemkommandos Folge leisten zu müssen. Hierbei

sorgt eine quasizufällige Aufnahmereihenfolge der Phasenkodierschritte (nach Niederreiter) dafür, dass jedes Voxel der gewählten Schicht in allen (diskreten) Phasen des Herz- und Atemzyklus ähnlich oft registriert wird. Für die Perfusionsauswertung werden die Messwerte selektiert, die in Expiration aufgenommen wurden, wodurch Signalveränderungen im Bild hauptsächlich auf die Herzaktion zurückgeführt werden können. Daraus lassen sich semiquantitative Perfusionskarten der Lunge erstellen. Für eine ausführliche Beschreibung der Technik wird auf die Arbeit von Fischer et al. verwiesen [49].

Eine quantitative Ventilationsanalyse durch SENCEFUL konnte bereits durch Veldhoen, Weng et al. gezeigt werden [50]. Jedoch wurde bisher keine Möglichkeit beschrieben, mit Hilfe von SENCEFUL die Lungenperfusion quantitativ auszuwerten.

1.3 Quantifizierung pulmonaler Blutflussgeschwindigkeit durch SENCEFUL

Bei einigen Methoden zur Blutflussquantifizierung wird der Patient in seiner Atmung eingeschränkt (FAIRER), andere wiederum sind hauptsächlich für große Gefäße geeignet (Phasenkontrast-MRT). Die Fourier Dekompositionsmethode führt zu einem schlechten Signal-Rausch-Verhältnis, wenn der Patient keine gleichmäßige Atmung und keinen regelmäßigen Herzschlag hat [49]. SENCEFUL löst diese Probleme, jedoch war bisher eine absolute Perfusionsquantifizierung mit dieser Methode noch nicht möglich. Die in dieser Arbeit dargestellte Auswertungsmethode hat zum Ziel, mit SENCEFUL-Perfusionsdaten und einer bewegten Schichtselektion in der MRT die regionale Blutflussgeschwindigkeit im Lungenparenchym zu quantifizieren. Zur Bewertung der Validität dieser Technik wird sie an unterschiedlichen Probanden demonstriert und das gewonnene Messergebnis mit Literaturwerten verglichen. Hiermit wird eine Konzeptbestätigung des vorgeschlagenen Verfahrens angestrebt.

2

Material und Methoden

Die in dieser Arbeit entwickelte Auswertungsmethode wurde an vier gesunden Probanden durchgeführt und getestet. Alle Freiwilligen wurden im Voraus über die Untersuchung informiert und unterzeichneten eine schriftliche Einwilligung. Die Studie wurde vom Ethik-Komitee der Universität Würzburg, Deutschland, genehmigt (Zeichen 26/15).

Für die Erstellung der Perfusionsdaten wurde ein klinischer 3,0 Tesla MRT-Scanner mit einer 18-Kanal Spule und einem Elektrokardiographen verwendet¹. Dabei wurden die Aufnahmen nach der SENCEFUL Technik [49] durchgeführt und in den unten genannten Punkten modifiziert. FLASH Sequenzen mit jeweils 1024 Messungen (n_M) bei einem Flipwinkel von 8° , sowie $t_{TR} = 2,5 \text{ ms}$ (Repetitionszeit) und $t_{TE} = 0,69 \text{ ms}$ (Echozeit) wurden angewandt. Die gewählte Schichtdicke betrug $10,0 \text{ mm}$ in koronarer Schnitfführung mit einem Sichtfeld (FoV) von $450 \times 450 \text{ mm}$. Resultierende Aufnahmen weisen bei 128 Phasenkodierschritten (n_{PKS}) eine Auflösung ($X \times Y$) von 128×128 Voxeln mit jeweils $3,5 \times 3,5 \text{ mm}$ Größe in der Zielschicht auf. Pro gewählter Slice Shift Geschwindigkeit kann auf diese Weise in etwa 5,5 Minuten ($t_{TR} \cdot n_{PKS} \cdot n_M = 2,5 \text{ ms} \cdot 128 \cdot 1024 = 327,68 \text{ s}$) eine Aufnahme erfolgen.

Zur Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit im Lungenparenchym durch Auswertung mehrerer Aufnahmen wurde ein eigener Algorithmus entwickelt und

¹ Siemens Magnetom Prisma fit; Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland

hierzu ein MATLAB® (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) Skript verfasst, getestet und dokumentiert.

2.1 Bewegte Schichtselektion durch Slice Shift

Das Prinzip der Schichtselektion (meist entlang der Körper-Längsachse) bei der MRT beruht auf der Abhängigkeit der Larmorfrequenz der Spin-Präzession von der lokalen Magnetfeldstärke. Durch ein zusätzliches Magnetfeld mit Gradienten entlang der Hauptachse, welches zum Hauptmagnetfeld hinzugeschaltet wird, lässt sich eine eindeutige (bijektive) Zuordnung von Schichtposition und vorherrschender Präzessionsfrequenz erzielen. Bei den meisten MRT-Sequenzen wird während den n_M Messungen für eine Aufnahme die gewünschte Schicht immer wieder durch einen Radiofrequenz-Puls (RF-Puls) der entsprechenden Larmorfrequenz selektiert. Bei dem in dieser Arbeit vorgestellten Verfahren wird ein Slice Shift vorgenommen, der während den Messungen einer Aufnahme die Frequenz des RF-Pulses linear verändert. Diese bewegte Schichtselektion hat eine Veränderung des messbaren Perfusionssignals in Blutgefäßen zur Folge (*Abbildung 1*). Erfolgt die Translation der Selektionsebene in Flussrichtung einströmenden Blutes, so wird das Signal geschwächt, da weniger nicht-saturierte Spins in die Messebene gelangen. Übersteigt die Translationsgeschwindigkeit die Blutflussgeschwindigkeit im Gefäß, dann gelangt wiederum ungesättigtes Blut in die Aufnahmeebene, das Messsignal steigt erneut an. Bei Bewegung der zu messenden Schicht gegen die Stromrichtung wird das Blutsignal intensiviert, da sich zum Aufnahmezeitpunkt mehr ungesättigte Protonenspins in der Bildebene befinden. Bei kapillar durchblutetem Parenchym kann keine einheitlich gerichtete Flussrichtung angegeben werden, was mit der beobachteten Signalerhöhung im Lungenparenchym bei Slice Shift in beide Translationsrichtungen übereinstimmt.

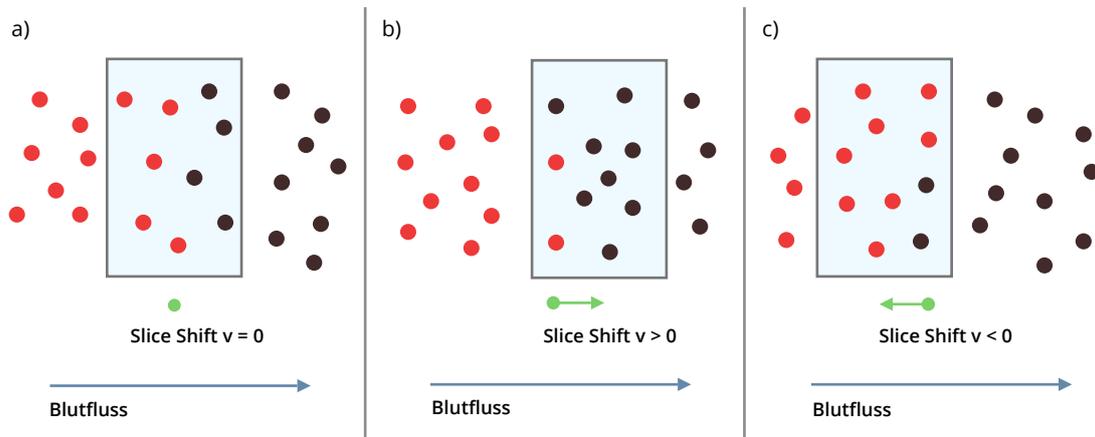


Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung des Effektes der bewegten Schichtselektion auf das Perfusionssignal eines Blutgefäßes

Ohne Slice Shift (a) wird das Signal während einer Messung durch einfließende ungesättigte Spins (rot) eines Blutgefäßes in der Bildebene (blaues Rechteck) gebildet. Gesättigte Spins (schwarz) haben teilweise die Aufnahmeschicht bereits verlassen. Bei Slice Shift mit positiver Translationsgeschwindigkeit (b) verringert sich der Anteil der zum Signal beitragenden Spins in der Zielebene. Bei negativem Slice Shift (c) verstärkt sich das Signal durch die höhere Anzahl an nicht-saturierten Spins zum Aufnahmezeitpunkt. Bei parenchymaler Durchblutung mit Bluteinstrom von allen Seiten ergibt sich eine Signalerhöhung in beiden Richtungen.

Der Slice Shift muss nach Durchlaufen der Selektionsebene durch die Zielschicht wieder zurückgesetzt werden, um erneute Messungen mit selben Bedingungen zu ermöglichen. Kurz nach dem Zurücksetzen der Schichtselektion konnten Artefakte bei der Signalgenerierung beobachtet werden, weswegen das in *Abbildung 2* illustrierte Schema umgesetzt wurde. Dabei wird nach vier Messungen (mit jeweils 128 Phasenkodierschritten) der Slice Shift wieder zurückgesetzt und von Neuem begonnen. Die ersten drei Messungen davon werden nicht für die endgültige Auswertung verwendet. Von den 1024 Messungen verbleiben 256, da jede vierte Messung für das anschließende Gating verwendet wird. Daher wird die Startposition der Selektionsebene bei bekannter Slice Shift Geschwindigkeit senkrecht zur koronaren Bildebene derart gewählt, dass bei Erreichen der vierten Messung genau die Zielschicht durchfahren wird.

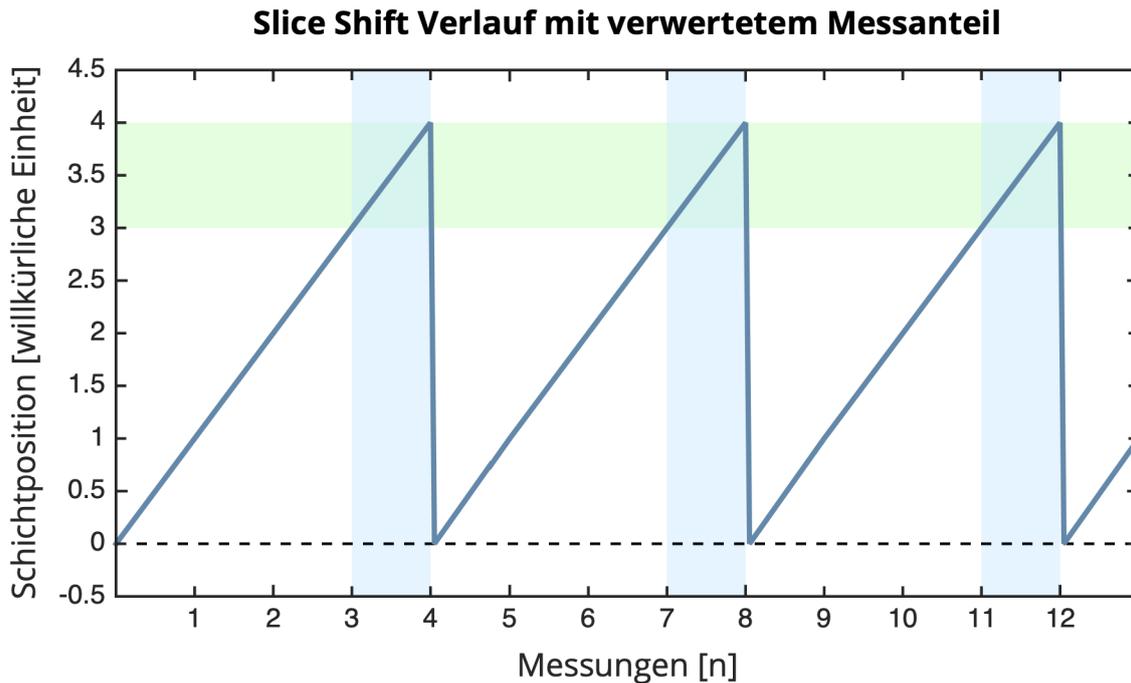


Abbildung 2: Slice Shift Verlauf mit verwertetem Messanteil

Die blaue Kurve stellt den idealisierten Verlauf der Schichtselektion dar. Dieser Slice Shift wird alle vier Messungen zurückgesetzt und derart initiiert, dass während der jeweils vierten Messung (blau hinterlegt) die Zielebene durchlaufen wird (grün hinterlegt). Die Signale der ersten drei Messungen eines Slice Shift Zyklus werden aufgrund von Artefakten verworfen.

Dieses Verfahren wurde pro Proband mit $n_{sh} = 13$ unterschiedlichen Slice Shift Geschwindigkeiten wiederholt. Dabei wird jeweils eine andere Distanz (der bewegten Schichtselektion) in jeweils gleicher Zeit zurückgelegt: 4 Messungen mit jeweils 128 Phasenkodierschritten der Dauer $t_{TR} = 2,5 \text{ ms}$, insgesamt daher $t_{sh} = 4 \cdot t_{TR} \cdot n_{PKS} = 4 \cdot 2,5 \text{ ms} \cdot 128 = 1,28 \text{ s}$. Tabelle 1 fasst die verwendeten Slice Shift Parameter zusammen.

Tabelle 1: Übersicht der verwendeten Slice Shift Parameter

Die gelisteten Geschwindigkeiten ergeben sich aus dem Versatz dividiert durch $t_{sh} = 1,28 \text{ s}$. Das Ergebnis wurde auf ganze Zahlen gerundet.

Versatz [mm]	-22	-18	-14	-10	-6	-2	0	2	6	10	14	18	22
Geschwindigkeit [$\frac{\text{mm}}{\text{s}}$]	-17	-14	-11	-8	-5	-2	0	2	5	8	11	14	17

2.2 EKG-gesteuertes Gating

Die 256 Messungen pro Slice Shift sollten entsprechend der SENCEFUL Technik einer Herzzyklusphase und einer Atemlage zugeordnet werden. Durch die bewegte Schichtselektion konnte jedoch das DC Signal keiner Spule als Gating-Vorlage für die Herzaktion verwendet werden. Daher wurde zusätzlich während den Aufnahmen ein Elektrokardiogramm (EKG) der Probanden aufgezeichnet. Auf diese Weise konnten aufgezeichnete Messungen unterschiedlichen Abschnitten des Herzzyklus zugewiesen werden. Die Atemlage wurde mit Hilfe des Surrogat-Signals einer manuell ausgewählten Spule, welche die Atembewegungen gut repräsentierte, registriert.

2.3 Messdaten

Wie für Perfusionsmessungen bei SENCEFUL üblich, wurden nur die Messungen in Expiration verwertet. Die verbleibenden Daten wurden, wie oben beschrieben, gleichmäßig auf einen repräsentativen Herzzyklus verteilt und ausgeglichen gemittelt. Dies ergab für jedes Voxel 11 diskrete Signalintensitätswerte entlang der Zeitachse (vergleiche *Abbildung 3*). Für die in dieser Arbeit beschriebene Auswertungsmethode wird zunächst für jeden Bildpunkt pro durchgeführter Slice Shift Geschwindigkeit der Mittelwert dieser 11 Signalwerte gebildet. Dies ergibt eine Mittelwertkarte, die die durchschnittliche Perfusion im Lungengewebe bei einer bestimmten Slice Shift Geschwindigkeit approximiert (*Abbildung 4*). Die auf diese Weise bestimmten Messwerte pro Proband lassen sich als Matrix mit den Maßen $X \times Y \times n_{sh}$ beziehungsweise $128 \times 96 \times 13$ zusammenfassen (siehe *Abbildung 5*). Darüber hinaus wird im späteren Verlauf der Auswertung der höchste I_M^{max} und niedrigste I_M^{min} Signalwert bei einer Slice Shift Geschwindigkeit von $0 \frac{cm}{s}$ benötigt. Die Differenz dieser beiden Intensitäten wird als Signalgewinn durch einströmende Protonen verstanden. Auswertungsziel ist, von dieser Signaldifferenz auf die mittlere Geschwindigkeit des einfließenden Blutes zu schließen.

Beispielhafte Signalwerte im Lungenparenchym

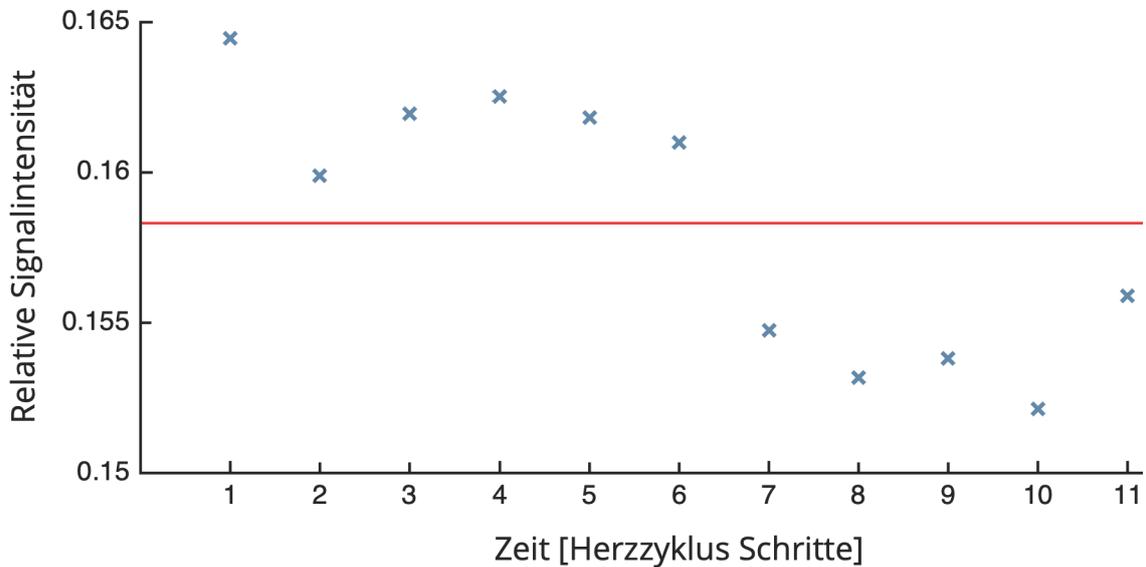
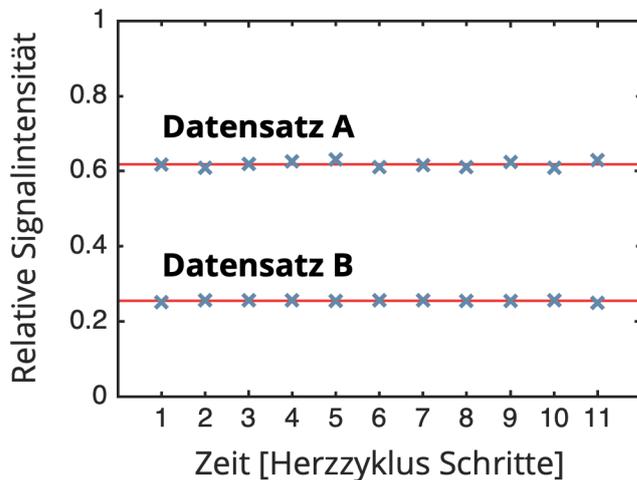


Abbildung 3: Beispielhafter Signalverlauf im Lungenparenchym für einen Herzzyklus

Dargestellt sind Beispieldaten für einen Signalverlauf im Lungenparenchym (blaue Kreuze). Zusätzlich ist der Mittelwert (rote Linie) eingezeichnet. Von Bedeutung für die Bestimmung der durchschnittlichen Blutflussgeschwindigkeit ist neben dem Mittelwert auch das Maximum (I_M^{max} , hier bei Zeitpunkt 1) und Minimum (I_M^{min} , hier bei Zeitpunkt 10).

Mittelwerte der Signalintensitäten als Mittelwertkarte



Mittelwertkarte:

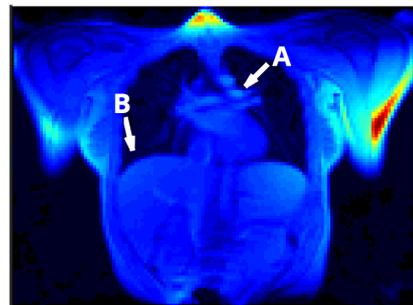


Abbildung 4: Beispiel für die Generierung einer Mittelwertkarte aus Signaldaten

Für jedes Voxel werden diskrete Messwerte (blaue Kreuze) innerhalb eines repräsentativen Herzzyklus gemittelt (rote Linie). Aus den relativen Signalintensitäten der errechneten Mittelwerte wird pro Slice Shift Geschwindigkeit ein auszuwertendes Bild generiert. Das dargestellte Beispiel zeigt Datensätze A und B, deren Mittelwerte entweder ein helles (A) oder dunkles (B) Voxel generieren.

Messdaten-Matrix pro Proband

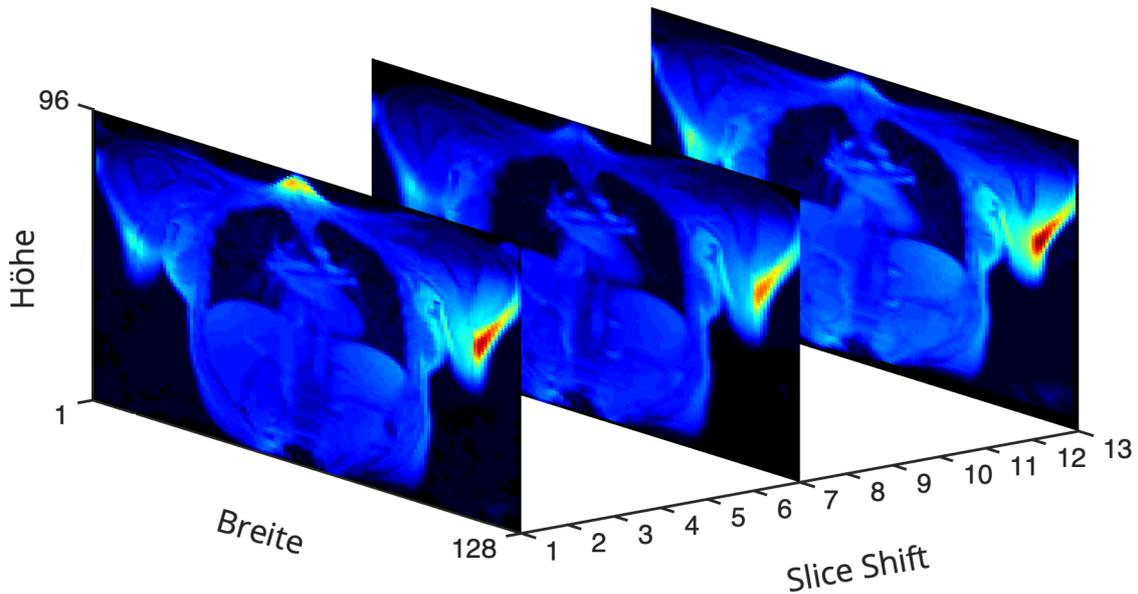


Abbildung 5: Illustration der Messdaten pro Proband

Für die in dieser Arbeit vorgestellte Auswertungsmethode werden die in dieser Abbildung dargestellten Daten benötigt. Es handelt sich um koronare Bilder der Auflösung $X \times Y$ mit voxelweiser Mittelung der Perfusionssignale der getätigten SENCEFUL Aufnahmen. Pro Slice Shift Geschwindigkeit wird ein solches Bild generiert und der Messdaten-Matrix beigefügt. Die Größe dieser Matrix beträgt $128 \times 96 \times 13$. Drei der insgesamt 13 Bilder sind beispielhaft dargestellt.

2.4 Perfusionsmodelle

Bei Betrachtung der Messwerte eines einzelnen Voxels der koronaren Aufnahme ergeben sich 13 Datenpunkte, die sich durch die angewandte Slice Shift Geschwindigkeit unterscheiden. Für die folgende Auswertung wird der Verlauf dieser Werte, entweder für ein einzelnes Voxel oder für eine gemittelte Menge mehrerer Voxel (*region of interest*, ROI), verwendet. *Abbildung 6* illustriert, wie das Slice Shift Signal eines Voxels aus der Messdaten-Matrix gebildet wird.

Die bewegte Schichtselektion senkrecht zur koronaren Bildebene erlaubt eine Beurteilung des Slice Shift Effektes ein- und ausströmenden Blutes, welches sich ebenfalls senkrecht zur Ebene bewegt. Die in dieser Arbeit gewonnene Aussage über die Blutflussgeschwindigkeit bezieht sich daher stets auf Blut, welches die koronare Bildebene entlang des Ebenen-Normalenvektors betritt oder verlässt.

Slice Shift Daten pro Voxel

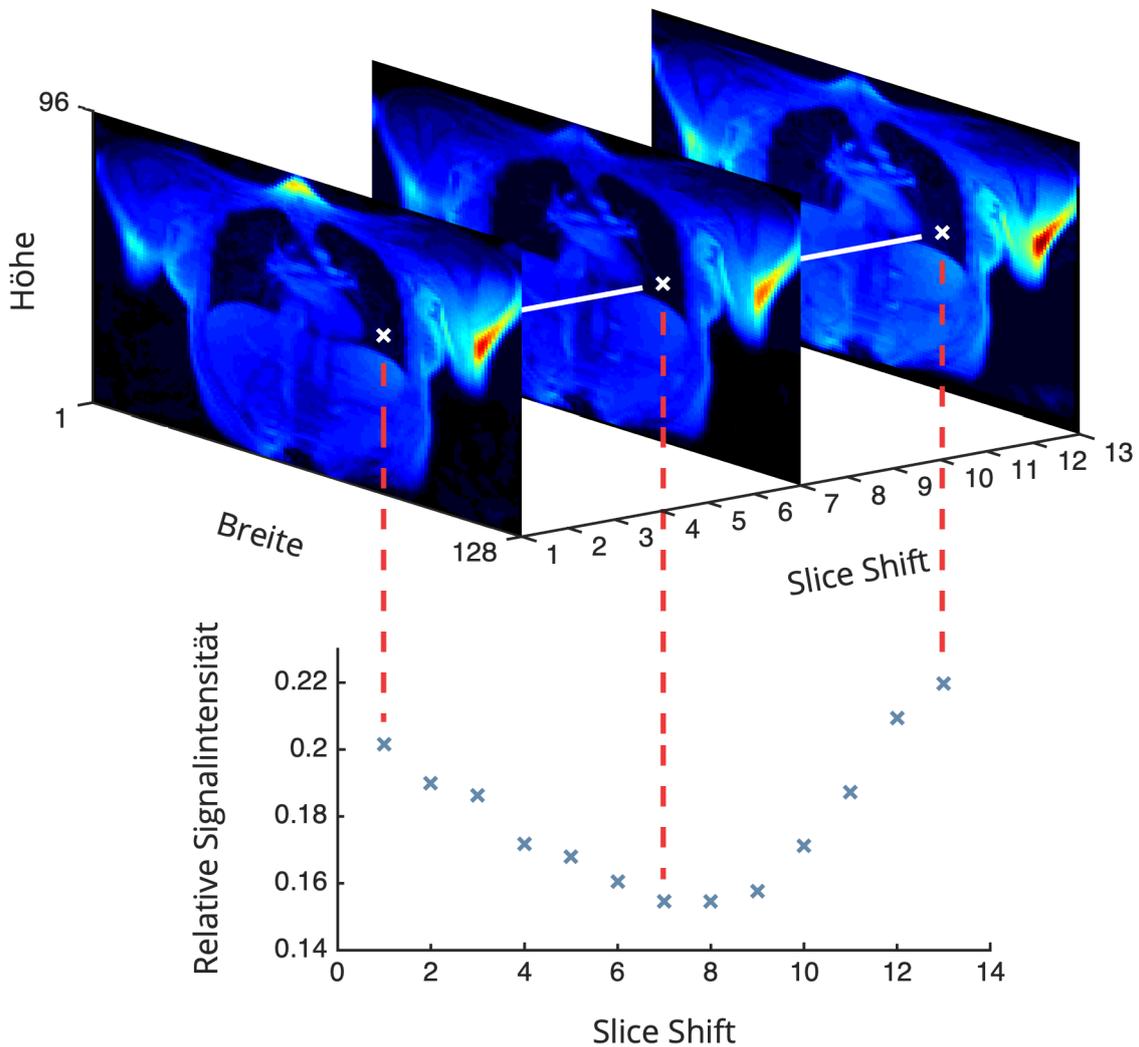


Abbildung 6: Slice Shift Signal eines Voxels der Messdaten-Matrix

Jede der 13 Ebenen der Messdatenmatrix enthält die gemittelten Signalintensitäten der SENCEFUL Perfusionsdaten, die unter einer bestimmten Slice Shift Geschwindigkeit entstanden sind. Beim Betrachten der Messwerte eines einzelnen Voxels (weiße Kreuze), oder einer Menge von Voxeln (region of interest, ROI), in Abhängigkeit von der gewählten Slice Shift Geschwindigkeit entsteht der unten gezeigte, beispielhafte Signalverlauf (blaue Kreuze).

Das Lungenparenchym besteht aus stationären und mobilen Protonen. Die stationären befinden sich im Gewebe, das seine Position nicht verändert (Epithel, Bindegewebe), wohingegen sich die mobilen hauptsächlich im Blut befinden. Für die Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit im Lungenparenchym wurden drei Flussmodelle mit folgenden Annahmen getestet:

Modell 1

Die stationären Protonen haben den Geschwindigkeitsvektor $\vec{v}_s = \vec{0} \frac{cm}{s}$. Die mobilen Protonen besitzen alle dieselbe Geschwindigkeit $|\vec{v}| = v_{max}$, jedoch ist jede Flussrichtung im Raum gleich häufig vertreten. Bildlich kann die Geschwindigkeitsverteilung dieses Modelles durch eine hohle Kugel mit dem Radius v_{max} dargestellt werden. Für eine mathematische Aussage über die Geschwindigkeitsverteilungsdichte in Z-Richtung (senkrecht in oder aus der koronaren Bildebene hinein, beziehungsweise heraus) kann der Umfang des Schnittkreises an betrachteter Geschwindigkeitskomponente in Z-Richtung v_z herangezogen werden (*Abbildung 7*).

Demnach lässt sich die Geschwindigkeitsdichtenverteilung wie folgt ausdrücken:

$$\rho_1(v_z, v_{max}) = 2 \cdot \pi \cdot \sqrt{v_{max}^2 - v_z^2} \quad (1)$$

Geschwindigkeitsverteilung Modell 1

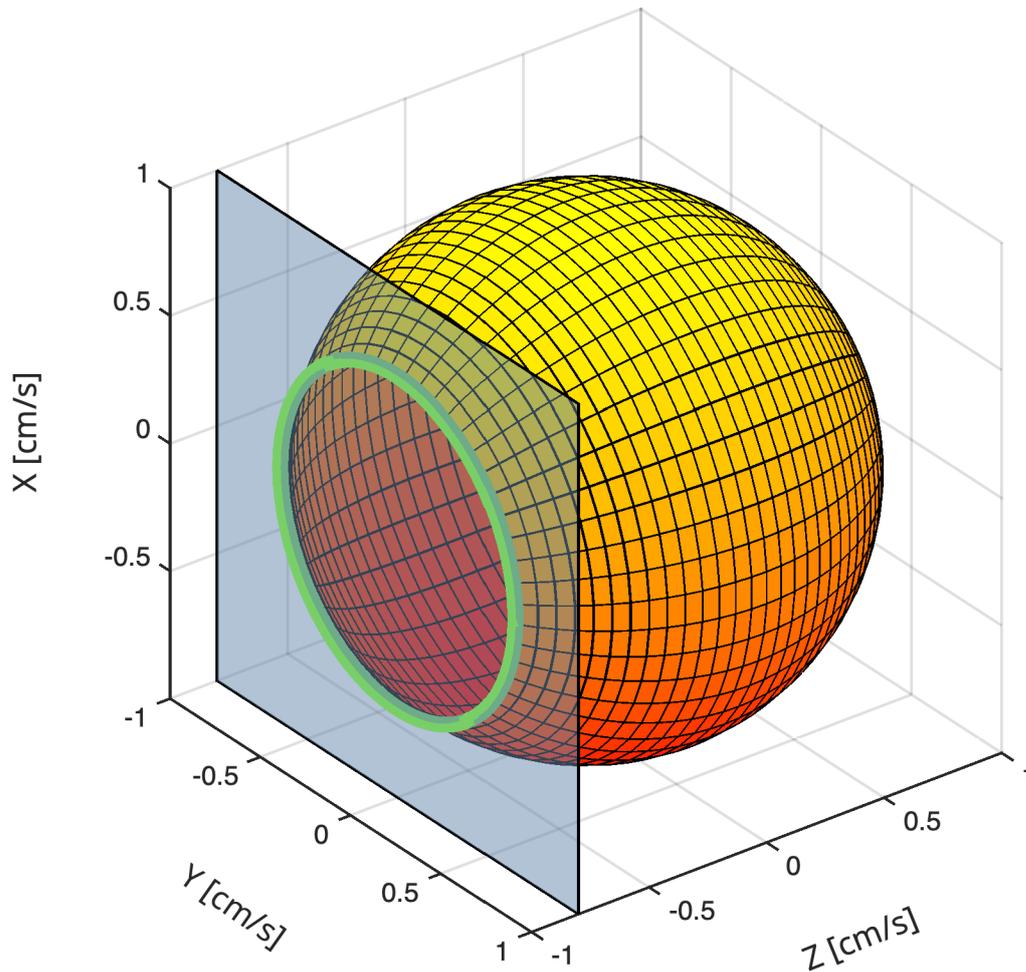


Abbildung 7: Geschwindigkeitsverteilung Modell 1

Für das Modell 1 wird eine identische Geschwindigkeit für alle mobilen Protonen angenommen (hier $v_{max} = 1 \frac{cm}{s}$). Die Geschwindigkeitsverteilung lässt sich als hohle Kugel darstellen. Um den Anteil einer bestimmten Geschwindigkeit in eine Richtung zu errechnen, kann der Umfang des Schnittkreises an dieser Stelle (grüner Kreis bei $Z = 0,8 \frac{cm}{s}$) verwendet werden.

Die Verteilungsdichte entlang der Slice Shift Achse (Z) ist in *Abbildung 8* dargestellt.

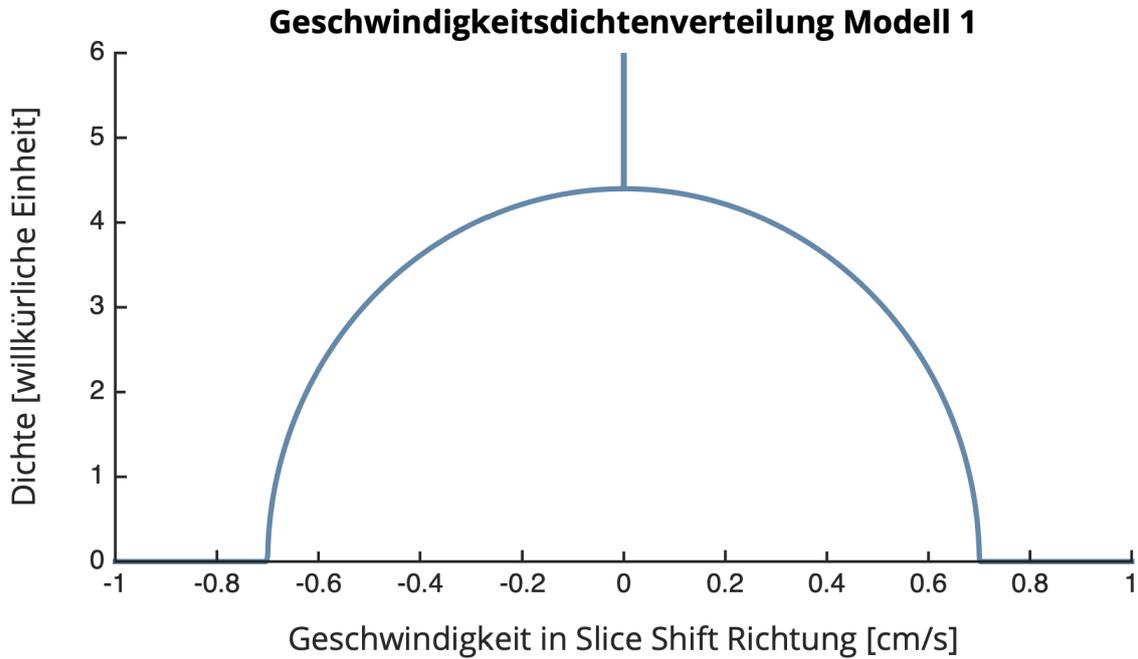


Abbildung 8: Geschwindigkeitsdichtenverteilung Modell 1

Dargestellt ist die Geschwindigkeitsdichtenverteilung für Modell 1 mit $v_{max} = 0,7 \frac{cm}{s}$ und $p_s = 15\%$. Aufgrund des gewählten Achsenbereichs ist $\rho_1^*(0, v_{max}, p_s) \approx 1,2 \cdot 10^3$ nicht vollständig dargestellt.

Modell 2

In diesem Fall besitzen die mobilen Protonen eine beliebige Geschwindigkeit bis zu einer Maximalgeschwindigkeit, $|\vec{v}| \leq v_{max}$. Zur Visualisierung kann hier eine gefüllte Kugel (im Gegensatz zu einer hohlen Kugel von Modell 1) angenommen werden. Der prozentuelle Anteil von Protonen mit einer bestimmten Geschwindigkeitskomponente in Slice Shift Richtung (Z) wird hierbei durch die Fläche des Schnittkreises an entsprechender Stelle errechnet. Die Geschwindigkeitsdichtenverteilung beträgt daher:

$$\rho_2(v_z, v_{max}) = \pi \cdot (v_{max}^2 - v_z^2) \quad (2)$$

Abbildung 9 demonstriert die Geschwindigkeitsdichtenverteilung für Modell 2.

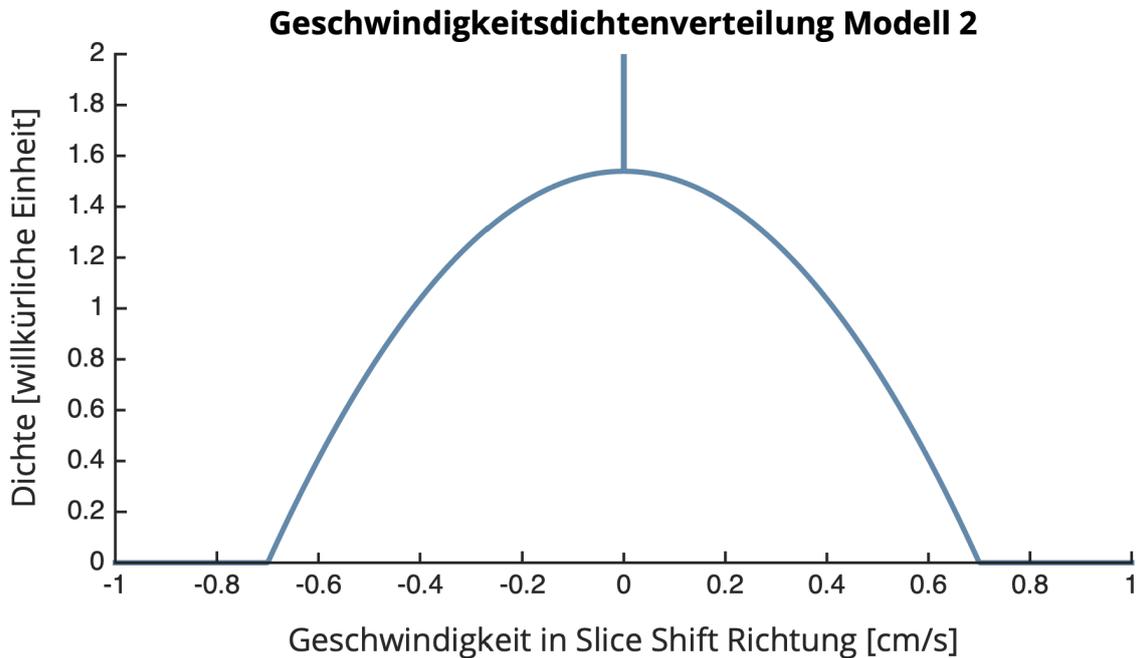


Abbildung 9: Geschwindigkeitsdichtenverteilung Modell 2

Dargestellt ist die Geschwindigkeitsdichtenverteilung für Modell 2 mit $v_{max} = 0,7 \frac{cm}{s}$ und $p_s = 15 \%$. Aufgrund des gewählten Achsenbereichs ist $\rho_2^*(0, v_{max}, p_s) \approx 370$ nicht vollständig dargestellt.

Modell 3

Die Protonen bewegen sich mit einem isotropen, laminaren Fluss, dessen Geschwindigkeitsdichtenverteilung sich wie folgt ausdrücken lässt (Abbildung 10):

$$\rho_3(v_z, v_{max}) = -\pi \cdot \ln\left(\left(\frac{v_z}{v_{max}}\right)^2\right) \quad (3)$$

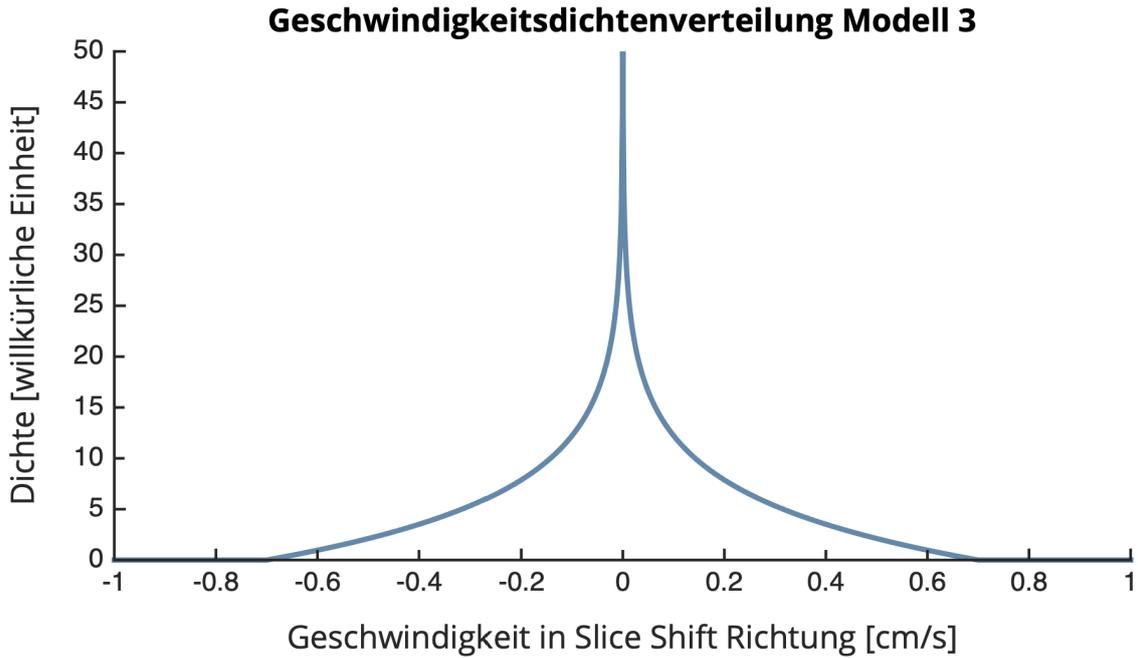


Abbildung 10: Geschwindigkeitsdichtenverteilung Modell 3

Dargestellt ist die Geschwindigkeitsdichtenverteilung für Modell 3 mit $v_{max} = 0,7 \frac{cm}{s}$ und $p_s = 15\%$. Aufgrund des gewählten Achsenbereichs ist $\rho_3^*(0, v_{max}, p_s) \approx 2,2 \cdot 10^3$ nicht vollständig dargestellt.

Bei allen Modellen zur mobilen Geschwindigkeitsdichtenverteilung $\rho_n(0, v_{max})$ muss für $v_z = 0 \frac{cm}{s}$ noch der Anteil der stationären Protonen p_s addiert werden, was zur Funktion $\rho_n^*(v_z, v_{max}, p_s)$ führt.

2.5 Auswertung

Um die Blutflussgeschwindigkeit zu quantifizieren, werden simulierte, gemittelte Signalintensitäten in Abhängigkeit von der vorherrschenden Slice Shift Geschwindigkeit generiert (Abbildung 6). Dies wird erreicht, indem die Geschwindigkeitsdichtenverteilung der jeweiligen Perfusionsmodelle mit einer Betragsfunktion als Wichtungsfaktor (entsprechend der erwarteten Signalantwort auf die negativen und positiven Slice Shift Geschwindigkeiten v_{sh}) gefaltet wird:

$$I_S(v_{sh}, v_{max}, p_s, v_s) = |v_{sh} - v_s| * \rho_n^*(v_{sh}, v_{max}, p_s) \quad (4)$$

Die Geschwindigkeit der stationären Protonen (beispielsweise des Lungengewebes) wird dabei mit v_s bezeichnet. Je höher die Dichte niedriger Geschwindigkeiten in einem Modell ist, desto mehr ähneln die entstehenden Signalverläufe der Betragsfunktion (mit einem „spitzen“ Übergang von negativen zu positiven Slice Shift Geschwindigkeiten). Beinhaltet das Modell eine breitere Verteilung beteiligter Geschwindigkeiten (wie in *Abbildung 8*), wird der Übergang von negativen zu positiven Abszissen abgerundet (vergleiche *Abbildung 11*).

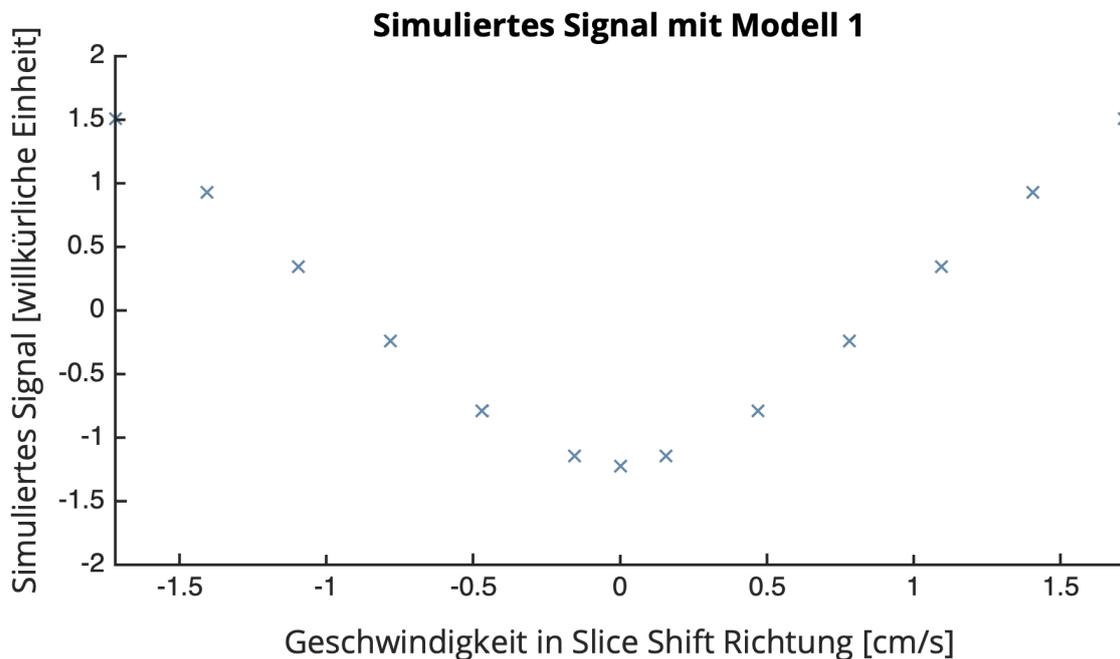


Abbildung 11: Simuliertes Signal $I_s(v_{sh}, v_{max}, p_s, v_s)$ aus Modell 1

Dargestellt ist das standardisierte simulierte Signal für Modell 1 mit $v_{max} = 0,7 \frac{cm}{s}$, $v_s = 0 \frac{cm}{s}$ und $p_s = 15 \%$. Die Funktionswerte entstehen aus der Faltung der Geschwindigkeitsdichtenverteilung mit der Betragsfunktion als Wichtungsfaktor.

Im Anschluss wird das Signal diskret an den verwendeten Slice Shift Geschwindigkeiten ausgewertet und die Daten einer statistischen Standardisierung (z-Transformation) unterzogen. Die standardisierten Daten des simulierten Signals I_s (Mittelwert gleich 0, sowie Standardabweichung 1) werden darüber hinaus mit der Standardabweichung der Messdaten multipliziert und anschließend zum Mittelwert der Messdaten addiert. Somit sind die angepassten

simulierten Signaldaten I_S^* im gleichen Wertebereich wie die Messdaten. Daraufhin wird die mittlere quadratische Abweichung (*mean squared error*, MSE) der 13 Auswertungspunkte der tatsächlichen Messdaten von den angepassten simulierten Signalwerten berechnet. Der MSE wird folgendermaßen ausgedrückt:

$$MSE(v_{sh}, v_{max}, p_s, v_s) = \frac{1}{n_{sh}} \cdot \sum_{i=1}^{n_{sh}} (I_M(v_{sh}) - I_S^*(v_{sh}, v_{max}, p_s, v_s))^2 \quad (5)$$

Hierbei ist n_{sh} die Anzahl der durchgeführten Slice Shift Geschwindigkeiten (bei dieser Arbeit 13), $I_M(v_{sh})$ der tatsächliche gemittelte Signalmesswert für den Slice Shift mit der Geschwindigkeit v_{sh} und I_S^* die angepasste simulierte Signalintensität, wie oben definiert. Zur weiteren Auswertung wird das Modell und die Kombination von v_{max} , p_s und v_s gesucht, bei denen der MSE am kleinsten ist. Dafür wurden zwei unterschiedliche Ansätze verwendet.

2.5.1 Statischer Modellansatz

Beim diesem Ansatz wird der MSE mit jedem Perfusionsmodell für alle Kombinationen von v_{max} (maximale Blutflussgeschwindigkeit) und p_s (prozentualer Anteil stationärer Protonen) durchgeführt, wobei $v_s = 0 \frac{cm}{s}$ (stationäre Protonen bewegen sich nicht) angenommen wird. Als Definitionsbereich für v_{max} wurde $]0; 5] \frac{cm}{s}$ gewählt, wobei alle diskreten Werte im Abstand von $0,1 \frac{cm}{s}$ ausgewertet wurden. Für p_s wurde der Bereich 0 – 100 % in 2 % Schritten betrachtet.

2.5.2 Dynamischer Modellansatz

Im Gegensatz zur statischen Variante wird beim dynamischen Modellansatz der Anteil der stationären Protonen p_s gemäß Carinci et al. (blood volume fraction von 0,36 [51]) auf 0,64 festgelegt. Stattdessen wird nun die Geschwindigkeit der

stationären Protonen v_s variiert. Hierbei wurden Schritte von $0,04 \frac{cm}{s}$ im Bereich $[-1; 1] \frac{cm}{s}$ ausgewertet. Dies führt bei den simulierten Signalen zu einer Verschiebung entlang der Slice Shift Achse (vergleiche *Formel 4*), was eine bessere Adaptation an asymmetrische Messwert-Verläufe ermöglicht.

2.5.3 Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit

Zur Bestimmung der durchschnittlichen Blutflussgeschwindigkeit (senkrecht zur Bildebene) im Lungenparenchym wird die Steigung der angepassten simulierten Intensitätskurve I_s^* verwendet, welche die Messwerte am besten abbildet (kleinster MSE). Die Steigung m_s des simulierten Signals errechnet sich aus der linearen Regression der zwei äußersten, positiven Punkte von I_s^* und hat die Einheit $\left[\frac{\text{Signalintensität} \cdot s}{cm} \right]$. *Abbildung 12* wird das Vorgehen beispielhaft verdeutlicht. Dieses m_s entspricht einem Kalibrierungsfaktor, der gemessene Signalintensitäten in ein Verhältnis zur Translationsgeschwindigkeit mobiler Spins setzt.

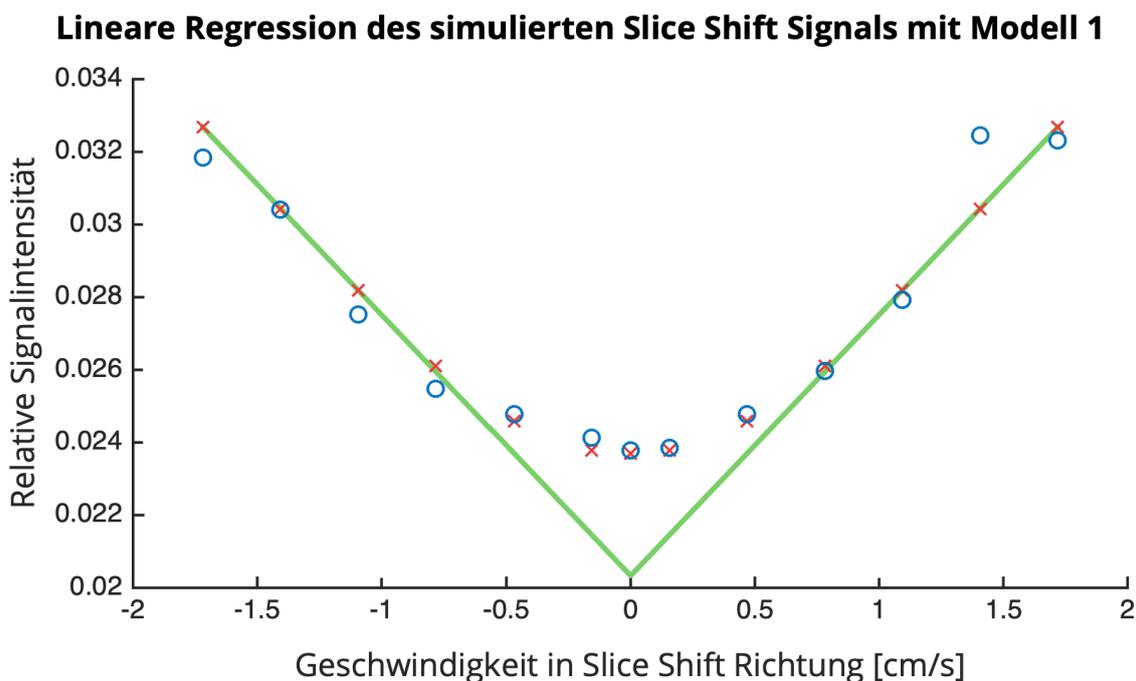


Abbildung 12: Beidseitige lineare Regression simulierter Slice Shift Werte für Modell 1

Beispielhafte Darstellung der gemessenen Signalwerte I_M (blau), sowie der durch das Perfusionsmodell 1 bestimmten angepassten simulierten Signaldaten I_s^* (rot). Die grüne Kurve ist eine Kombination der linearen Regressionsgeraden der zwei negativsten sowie der zwei positivsten Punkte der simulierten Daten.

Das quantifizierte Endergebnis für die durchschnittliche Blutflussgeschwindigkeit im Lungenparenchym lässt sich wie folgt ausdrücken:

$$v_m = \pm \frac{I_M^{max} - I_M^{min}}{m_s \cdot p_m} \left[\frac{cm}{s} \right] \quad (6)$$

I_M^{max} stellt dabei das Maximum und I_M^{min} das Minimum der gemessenen Signalintensitäten bei einer Slice Shift Geschwindigkeit von $0 \frac{cm}{s}$ dar. Der Divisor p_m beschreibt den Anteil mobiler Protonen am Lungenvolumen, die sich mit v_m senkrecht zur Bildebene bewegen. Dieser Faktor wird benötigt, da die Signaldifferenz zwischen Maximum und Minimum zum Teil auch durch stationäre Protonen des Lungenparenchyms bedingt wird. Dies kann beispielsweise durch ungewollte Bewegungen des Brustkorbs im Sinne eines Artefakts geschehen.

2.5.4 Ausgewertete Lungenbereiche

Die beschriebene Methodik wurde bei jedem Probanden für jeweils vier ROI in beiden Lungenflügeln durchgeführt. Das ergibt insgesamt $n_{ROI} = 4 \cdot 2 \cdot 4 = 32$ ausgewertete ROI. Diese sind in *Abbildung 13* illustriert (Rechter Lungenflügel, von oben nach unten: ROI 1 bis 4, linker Lungenflügel, von oben nach unten: ROI 5 bis 8). Die gewählten Lungenbereiche wurden manuell in der Lungenperipherie definiert, wobei darauf geachtet wurde, kein diskretes Lungengefäß mit einzuschließen. Die bestimmte Blutflussgeschwindigkeit v_m jedes Voxels innerhalb dieses ROI wurde gemittelt, um das Signal-Rausch-Verhältnis weiter zu steigern.

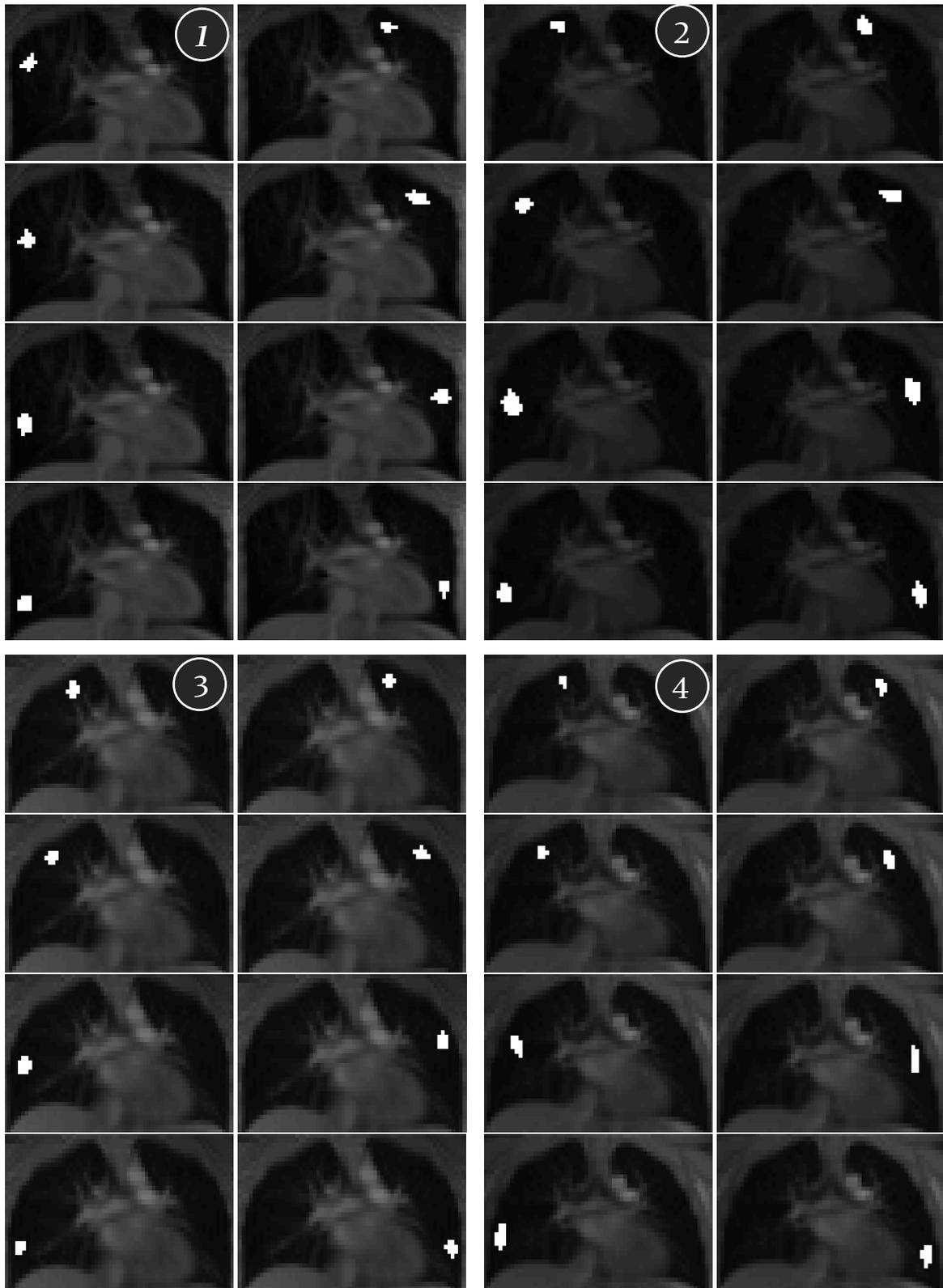


Abbildung 13: Ausgewertete Lungenbereiche (region of interest, ROI) für jeden Probanden

Vier Probanden mit jeweils acht ROI. Die gewählten Lungenbereiche sind als weiße, unregelmäßig berandete Markierungen in peripheren Abschnitten des Lungenparenchyms zu erkennen. Jeweils zwei Spalten zu je vier Reihen gehören zu einem Probanden.

3

Ergebnisse

Die für jeden Probanden erstellten Mittelwertkarten für verschiedene Slice Shift Geschwindigkeiten sind in *Abbildung 14* als Übersicht abgebildet. Hierbei lässt sich die Intensitätszunahme der Signale im Bereich der Lunge bei zunehmendem Betrag der Slice Shift Geschwindigkeit erkennen. Besonders bei Proband 2 und 3 fallen zudem Gefäßzeichnungen in apikalen und basalen Bereichen der Lunge auf. Diese stellen sich als streifige, nach peripher verjüngende Signalanhebungen dar.

Beim statischen Ansatz wurde der MSE für alle Kombinationen von v_{max} (maximale Blutflussgeschwindigkeit) und p_s (prozentualer Anteil stationärer Protonen) berechnet. Trägt man den MSE als Höhenrelief über den Koordinaten v_{max} und p_s auf ergibt sich pro Perfusionsmodell eine MSE Karte. Für den dynamischen Ansatz wurden ebenfalls MSE Karten generiert, welche den MSE für jede getestete Kombination von v_{max} und v_s (Geschwindigkeit stationärer Protonen) abbilden. Das Minimum der MSE Karten befindet sich über den Koordinaten, welche für die weitere Auswertung gewählt wurden.

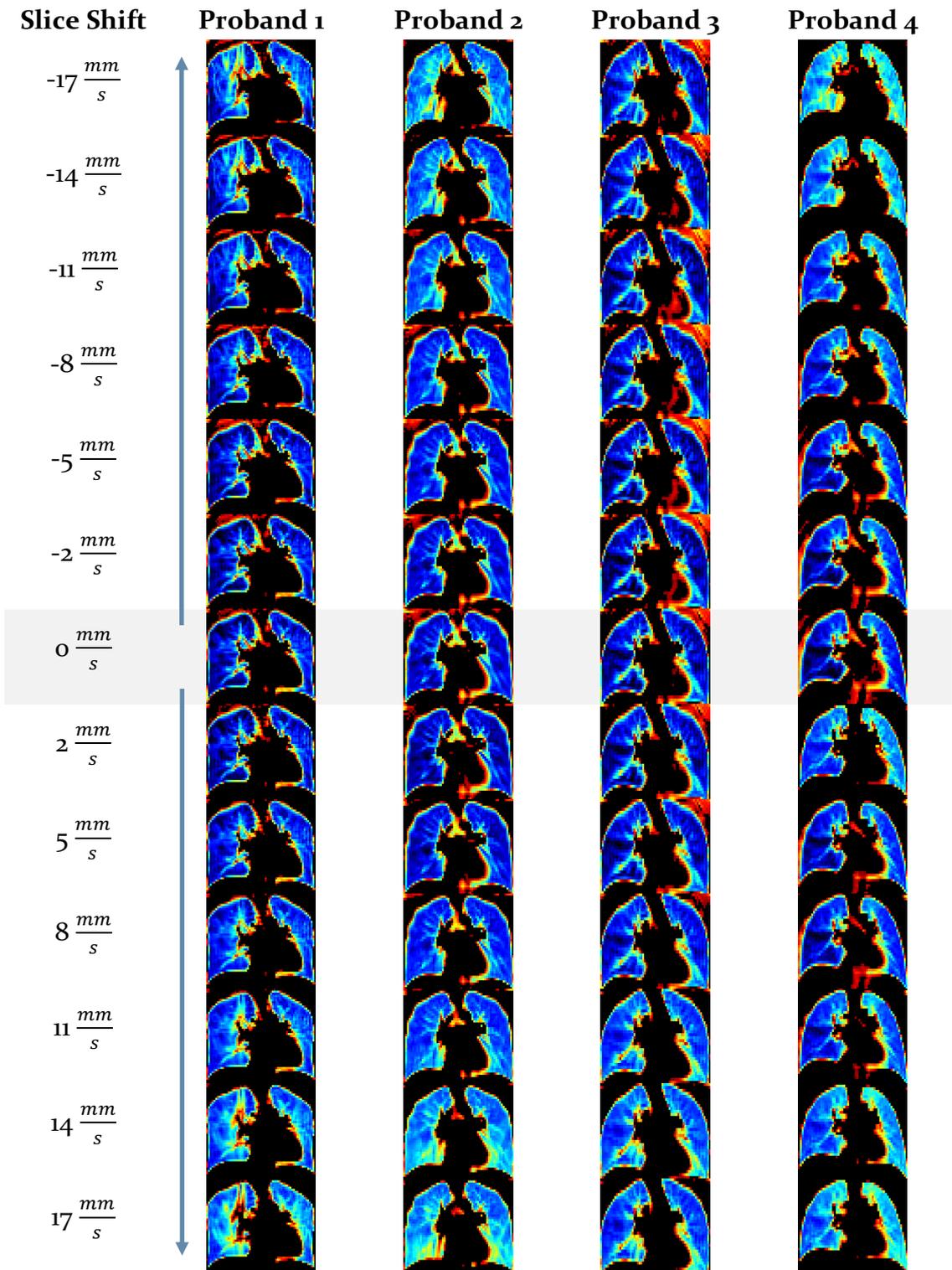


Abbildung 14: Mittelwertkarten für alle Probanden abhängig vom gewählten Slice Shift

Es sind jeweils 13 Mittelwertkarten pro Proband vertikal angeordnet, wobei die oberen Zeilen zunehmend negative und die unteren Zeilen zunehmend positive Slice Shift Geschwindigkeiten darstellen. Für die Bilderserie eines Probanden wurde jeweils die gleiche Unter- und Obergrenze der farblich abgebildeten Signalintensität definiert – alle darunter oder darüber liegenden Werte wurden auf die Farbe Schwarz gesetzt. Zu bemerken ist die stetige Signalzunahme im Lungenparenchym bei ansteigenden Slice Shift Geschwindigkeiten in beiden Richtungen.

Die MSE Karten für den statischen Ansatz zeigen eine für den jeweiligen Probanden typische Form (Abbildung 15), die sich für die verschiedenen ROI und Perfusionsmodelle nur unwesentlich unterscheidet. Die MSE Karten beim dynamischen Ansatz zeigen alle dieselbe Grundform, welche in Abbildung 16 zu sehen ist. Der MSE am Minimum sowie die dazugehörigen Koordinaten sind in Tabelle 2 (statischer Ansatz) und Tabelle 3 (dynamischer Ansatz) für jeden Probanden zusammengefasst und im Anhang vollständig für jede ROI gelistet.

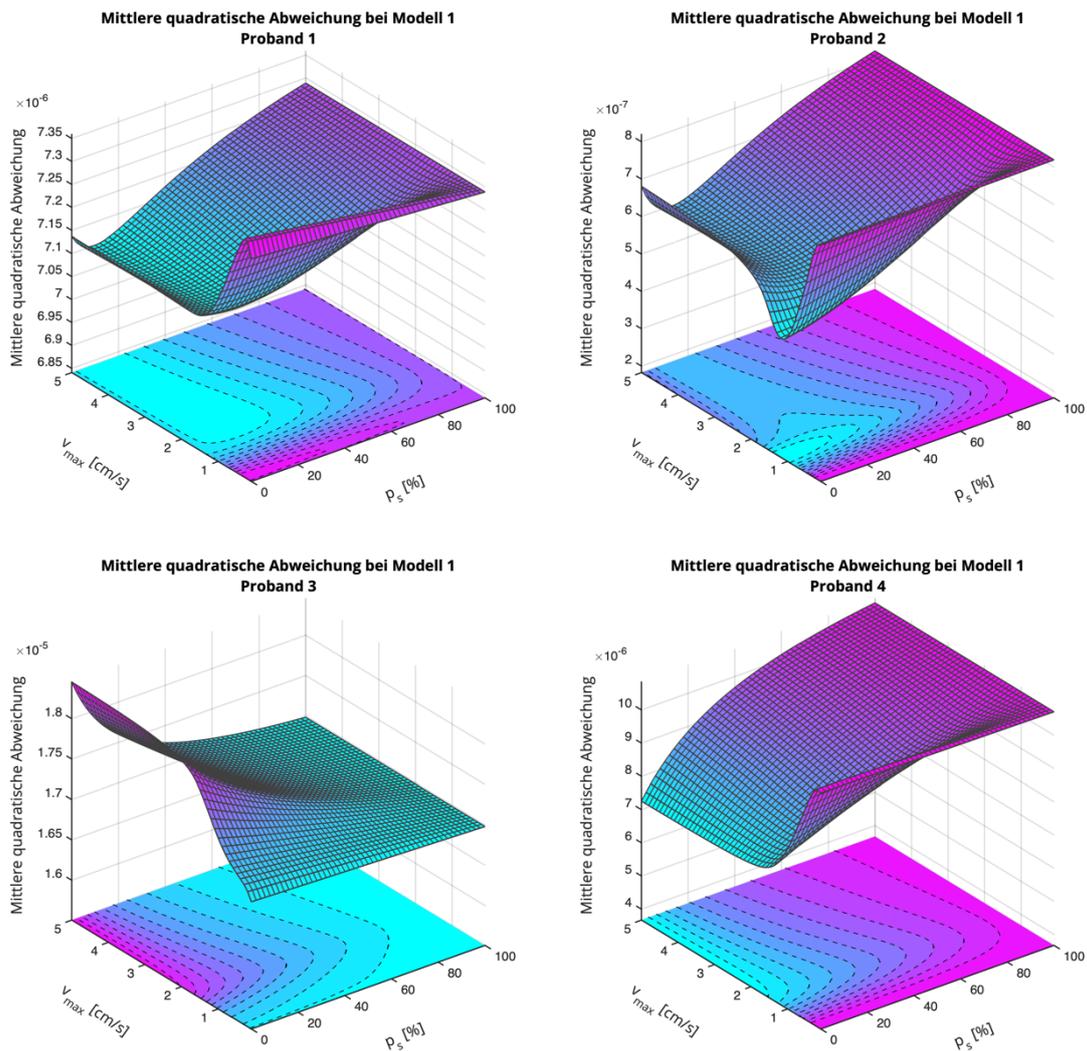


Abbildung 15: Karten für mittlere quadratische Abweichung (MSE) bei statischem Ansatz

Beispielhaft werden hier für jeden Probanden die MSE Karte für die erste ROI im rechten oberen Lungenflügel mit Perfusionsmodell 1 und statischem Ansatz gezeigt. Die Form der Karten unterscheidet sich für verschiedene ROI und unterschiedliche Durchblutungsmodelle pro Proband nicht wesentlich.

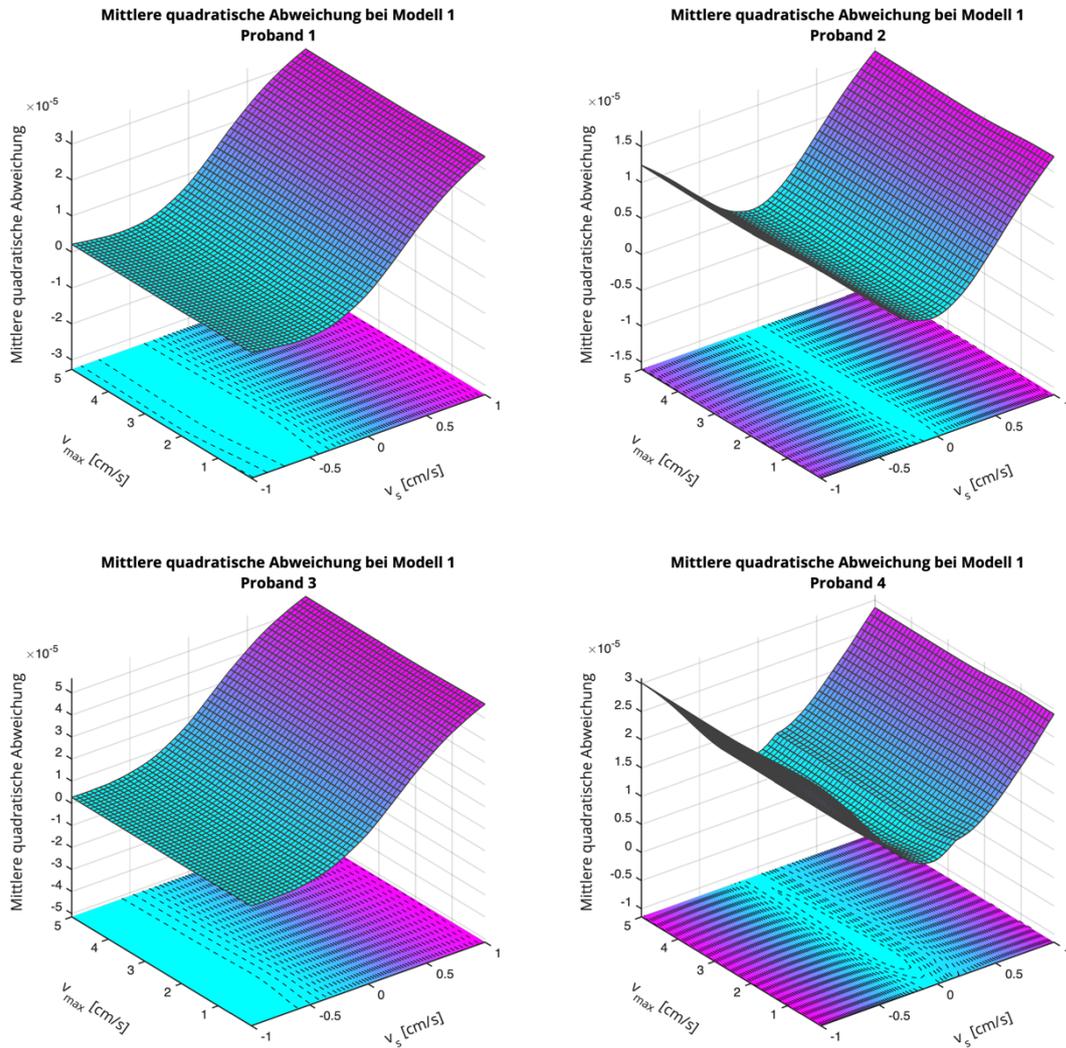


Abbildung 16: Karten für mittlere quadratische Abweichung (MSE) für dynamischen Ansatz

Beispielhaft werden hier für jeden Probanden die MSE Karte für die erste ROI im rechten oberen Lungenflügel mit Perfusionsmodell 1 und dynamischem Ansatz gezeigt. Die Form der Karten unterscheidet sich für verschiedene ROI und unterschiedliche Durchblutungsmodelle pro Proband nicht wesentlich.

Tabelle 2: Mittelwerte und Standardabweichung der Minima der MSE Karten mit dazugehörigen Koordinaten und MSE pro Perfusionsmodell bei statischem Ansatz

Mittlere quadratische Abweichung (MSE) und dazugehörige Koordinaten am jeweiligen Minimum der MSE Karte pro Proband und Perfusionsmodell bei statischem Ansatz über alle ROI gemittelt inklusive einer Standardabweichung.

Proband 1			
Modell	$v_{\max} [\frac{\text{cm}}{\text{s}}]$	p_s	$\text{MSE} \cdot 10^{-6}$
1	$4,9 \pm 0,2$	$0,19 \pm 0,26$	$4,98 \pm 4,59$
2	$5,0 \pm 0,0$	$0,20 \pm 0,27$	$4,99 \pm 4,60$
3	$4,4 \pm 1,7$	$0,18 \pm 0,34$	$5,02 \pm 4,61$

Proband 2			
Modell	$v_{\max} [\frac{\text{cm}}{\text{s}}]$	p_s	$\text{MSE} \cdot 10^{-6}$
1	$1,0 \pm 0,2$	$0,01 \pm 0,04$	$1,35 \pm 1,11$
2	$1,2 \pm 0,2$	$0,01 \pm 0,03$	$1,35 \pm 1,11$
3	$2,1 \pm 1,2$	$0,00 \pm 0,00$	$1,40 \pm 1,11$

Proband 3			
Modell	$v_{\max} [\frac{\text{cm}}{\text{s}}]$	p_s	$\text{MSE} \cdot 10^{-6}$
1	$0,2 \pm 0,2$	$0,96 \pm 0,11$	$17,07 \pm 8,60$
2	$0,2 \pm 0,3$	$0,97 \pm 0,10$	$17,07 \pm 8,60$
3	$0,2 \pm 0,3$	$0,97 \pm 0,08$	$17,07 \pm 8,60$

Proband 4			
Modell	$v_{\max} [\frac{\text{cm}}{\text{s}}]$	p_s	$\text{MSE} \cdot 10^{-6}$
1	$5,0 \pm 0,0$	$0,00 \pm 0,00$	$7,83 \pm 2,64$
2	$5,0 \pm 0,0$	$0,00 \pm 0,00$	$7,85 \pm 2,64$
3	$5,0 \pm 0,0$	$0,00 \pm 0,00$	$8,64 \pm 2,68$

Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichung der Minima der MSE Karten mit dazugehörigen Koordinaten und MSE pro Perfusionsmodell bei dynamischem Ansatz

Mittlere quadratische Abweichung (MSE) und dazugehörige Koordinaten am jeweiligen Minimum der MSE Karte pro Proband und Perfusionsmodell bei dynamischem Ansatz über alle ROI gemittelt inklusive einer Standardabweichung.

Proband 1			
Modell	$v_{\max} [\frac{\text{cm}}{\text{s}}]$	$v_s [\frac{\text{cm}}{\text{s}}]$	$\text{MSE} \cdot 10^{-6}$
1	$2,0 \pm 0,7$	$-0,41 \pm 0,18$	$0,72 \pm 0,60$
2	$2,2 \pm 0,2$	$-0,41 \pm 0,18$	$0,73 \pm 0,61$
3	$3,3 \pm 0,3$	$-0,41 \pm 0,18$	$0,81 \pm 0,68$

Proband 2			
Modell	$v_{\max} [\frac{\text{cm}}{\text{s}}]$	$v_s [\frac{\text{cm}}{\text{s}}]$	$\text{MSE} \cdot 10^{-6}$
1	$1,4 \pm 0,2$	$-0,04 \pm 0,04$	$1,34 \pm 0,84$
2	$1,5 \pm 0,2$	$-0,04 \pm 0,04$	$1,35 \pm 0,84$
3	$2,3 \pm 0,2$	$-0,04 \pm 0,04$	$1,41 \pm 0,87$

Proband 3			
Modell	$v_{\max} [\frac{\text{cm}}{\text{s}}]$	$v_s [\frac{\text{cm}}{\text{s}}]$	$\text{MSE} \cdot 10^{-6}$
1	$1,7 \pm 0,2$	$-0,68 \pm 0,22$	$2,87 \pm 0,99$
2	$1,9 \pm 0,3$	$-0,68 \pm 0,22$	$2,89 \pm 1,00$
3	$2,7 \pm 0,5$	$-0,68 \pm 0,22$	$3,01 \pm 1,06$

Proband 4			
Modell	$v_{\max} [\frac{\text{cm}}{\text{s}}]$	$v_s [\frac{\text{cm}}{\text{s}}]$	$\text{MSE} \cdot 10^{-6}$
1	$1,7 \pm 0,3$	$0,15 \pm 0,19$	$8,42 \pm 2,53$
2	$1,9 \pm 0,3$	$0,15 \pm 0,19$	$8,46 \pm 2,54$
3	$2,9 \pm 0,6$	$0,15 \pm 0,20$	$8,71 \pm 2,64$

Abbildung 17 zeigt den Vergleich zwischen den Graphen der linearen Regression simulierter Signale des statischen und dynamischen Ansatzes. Die Steigung der Regressionsgeraden m_S für jedes Perfusionsmodell ist pro Proband in *Tabelle 4* zusammengefasst. Im Anhang findet sich eine vollständige Auflistung der jeweiligen m_S für jede ROI. *Tabelle 5* liefert eine Übersicht der ermittelten durchschnittlichen Blutflussgeschwindigkeit v_m für jedes Durchblutungsmodell, wohingegen für eine detaillierte Auflistung nach ROI auf den Anhang verwiesen wird.

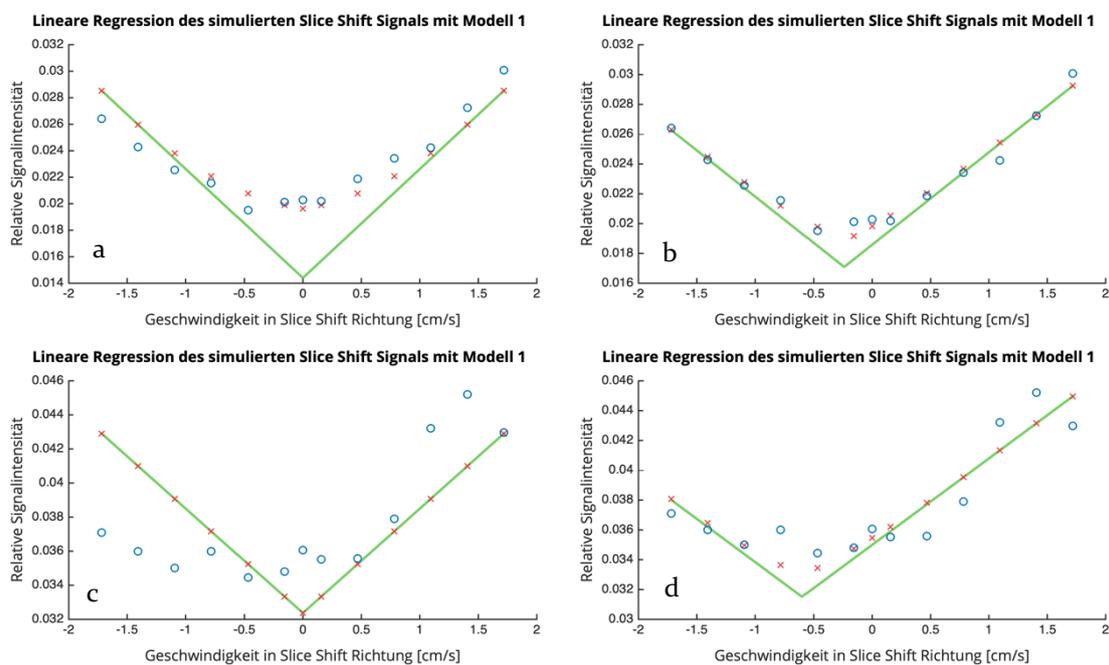


Abbildung 17: Beidseitige lineare Regression simulierter Slice Shift Werte im Vergleich zwischen statischem und dynamischem Ansatz

Darstellung der gemessenen Signalwerte I_M (blau), sowie der durch das Perfusionsmodell 1 bestimmten angepassten simulierten Signaldaten I_S^* (rot). Die grüne Kurve ist eine Kombination der linearen Regressionsgeraden der zwei negativsten sowie der zwei positivsten Punkte der simulierten Daten. Bild a und c zeigen exemplarisch den statischen Ansatz für Proband 1 ROI 5 bzw. Proband 3 ROI 7, wohingegen Bild b und d die entsprechend beste Anpassung bei dynamischem Ansatz demonstriert.

Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichung der Steigungen der linearen Regressionsgraphen pro Perfusionsmodell bei statischem und dynamischem Ansatz

Steigung der linearen Regressionsgraphen $m_S \left[\frac{\text{Signalintensität} \cdot s}{\text{cm}} \right]$ pro Proband und Perfusionsmodell bei statischem und dynamischem Ansatz über alle ROI gemittelt inklusive einer Standardabweichung.

Proband 1		
Modell	$m_S \cdot 10^{-3}$ statisch	$m_S \cdot 10^{-3}$ dynamisch
1	8,78 ± 2,93	6,52 ± 2,13
2	8,79 ± 2,92	6,47 ± 2,11
3	8,22 ± 2,72	6,24 ± 2,03

Proband 2		
Modell	$m_S \cdot 10^{-3}$ statisch	$m_S \cdot 10^{-3}$ dynamisch
1	9,08 ± 1,79	8,21 ± 1,86
2	9,04 ± 1,77	8,21 ± 1,84
3	9,22 ± 1,99	8,05 ± 1,74

Proband 3		
Modell	$m_S \cdot 10^{-3}$ statisch	$m_S \cdot 10^{-3}$ dynamisch
1	7,58 ± 1,06	6,83 ± 0,84
2	7,58 ± 1,06	6,80 ± 0,84
3	7,56 ± 1,07	6,74 ± 0,82

Proband 4		
Modell	$m_S \cdot 10^{-3}$ statisch	$m_S \cdot 10^{-3}$ dynamisch
1	14,57 ± 1,87	9,67 ± 1,29
2	14,47 ± 1,86	9,62 ± 1,30
3	12,40 ± 1,59	9,29 ± 1,29

Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichung der durchschnittlichen pulmonalen Blutflussgeschwindigkeit pro Perfusionsmodell bei statischem und dynamischem Ansatz

Durchschnittliche pulmonale Blutflussgeschwindigkeit $v_m \left[\frac{\text{cm}}{\text{s}} \right]$ pro Proband und Perfusionsmodell bei statischem und dynamischem Ansatz über alle ROI gemittelt inklusive einer Standardabweichung.

Proband 1		
Modell	$ v_m $ statisch	$ v_m $ dynamisch
1	4,92 ± 8,97	7,08 ± 3,56
2	5,91 ± 11,76	7,12 ± 3,55
3	∞	7,37 ± 3,64

Proband 2		
Modell	$ v_m $ statisch	$ v_m $ dynamisch
1	1,62 ± 0,22	4,94 ± 0,78
2	1,62 ± 0,23	4,94 ± 0,77
3	1,58 ± 0,26	5,03 ± 0,74

Proband 3		
Modell	$ v_m $ statisch	$ v_m $ dynamisch
1	∞	13,44 ± 2,48
2	∞	13,50 ± 2,47
3	∞	13,63 ± 2,47

Proband 4		
Modell	$ v_m $ statisch	$ v_m $ dynamisch
1	0,96 ± 0,17	4,05 ± 0,79
2	0,97 ± 0,18	4,07 ± 0,80
3	1,13 ± 0,20	4,22 ± 0,84

4

Diskussion

Die in dieser Arbeit vorgestellte Methode ermöglicht die Quantifizierung der Lungenperfusion mit Hilfe der Magnetresonanztomographie ohne den Einsatz von Kontrastmittel oder anderer invasiver Verfahren. Eine kritische Untersuchung und Diskussion der beschriebenen Verfahren und gezeigten Ergebnisse ist von großer Wichtigkeit, um ihre Validität besser einschätzen zu können.

Abbildung 14 zeigt Mittelwertkarten für jeden Probanden, auf denen eine Signalzunahme zu sehen ist, unabhängig davon in welche Richtung der Slice Shift durchgeführt wurde. Je höher die Slice Shift Geschwindigkeit gewählt wurde, desto höher sind die Signale im Lungenparenchym. Dies steht im Einklang mit der Annahme, dass dort die Durchblutung omnidirektional ohne Vorzugsrichtung stattfindet. Dadurch gelangen bei bewegter Schichtselektion in beide Richtungen senkrecht zur Bildebene ungesättigte Spins in den Aufnahmebereich, was zum beobachteten Anstieg des Messsignals führt. Bei den Mittelwertkarten von Proband 1 lassen sich im oberen rechten Lungenfeld streifige Artefakte erkennen, die sich dadurch von Gefäßen unterscheiden, dass sie ohne wesentlichen

Kaliberschwund bis zur Pleura reichen und dort abbrechen. Die Ursache ist ungeklärt, ein Messfehler während des Slice Shift Verfahrens wird angenommen. Die MSE Karten von *Abbildung 15* demonstrieren die Schwierigkeiten beim statischen Ansatz das beste Koordinatenpaar v_{\max} und p_s zu bestimmen, welches den mittleren quadratischen Fehler des simulierten Signals von den Messwerten minimiert. Einerseits können weit auseinander liegende Kombinationen ähnliche Signale generieren, was zu etwa gleich großen MSE (vergleiche Proband 3 in *Abbildung 15*) und nicht eindeutigen Ergebnissen führt. Andererseits sind die ermittelten Werte teilweise nicht plausibel: Ein Problem hierbei ist v_{\max} , welches den MSE geringfügig verringert, je größer es wird. Die gelisteten Ergebnisse von Proband 1 in *Tabelle 2* liegen bei $5 \frac{\text{cm}}{\text{s}}$, was lediglich auf das Ende des Definitionsbereichs zu beziehen ist (clipping). Bei Wahl eines größeren Testbereichs für v_{\max} , auch weit außerhalb realistischer Größenordnungen, wurde stets eine weitere leichte Minderung des MSE beobachtet. Ein anderes Problem sind die Ergebnisse für p_s , welche bei Proband 2 und 4 Werte um 0% annehmen (vergleiche *Tabelle 2*). Dies würde bedeuten, die Lunge bestünde nahezu ausschließlich aus mobilen Protonen, wäre also flüssig. Die Ergebnisse von Proband 3 liegen dahingegen bei etwa 100%, was einer nicht mehr durchbluteten Lunge entspräche.

Die MSE Karten von *Abbildung 16* deuten auf eine Unabhängigkeit der quantifizierten durchschnittlichen Perfusionsgeschwindigkeit von der Variable v_{\max} hin. Beim dynamischen Ansatz wurde $p_s = 64\%$ festgelegt, eine Variation von v_{\max} erscheint zweitrangig: viel wichtiger ist die korrekte Wahl von v_s , der Geschwindigkeit stationärer Protonen. Wie in *Abbildung 17* gezeigt wird, lässt sich durch die Anpassung von v_s eine deutlich bessere Adaptation des simulierten Signals an die Messwerte erreichen. Die zu erwartenden niedrigeren MSE lassen sich in *Tabelle 2* und *Tabelle 3* nur bei Proband 1 und 3 erkennen. Bei Proband 2 und 4 wiederum gleichen die mittleren quadratischen Fehler des dynamischen Ansatzes mit realistisch gewähltem p_s in etwa den MSE des statischen Ansatzes, bei dem unmögliche $p_s = 0$ ermittelt wurden.

Durch die bessere Anpassung des simulierten Signals an die Messdaten beim dynamischen Ansatz weichen auch die Steigungen der linearen Regressionsgraphen m_s nicht so stark voneinander ab, wie dies beim statischen Ansatz der Fall ist (vergleiche Proband 3 und 4 in *Tabelle 4*).

Wie zu erwarten ist, unterscheiden sich die ermittelten v_m kaum zwischen den Perfusionsmodellen. Lediglich der mittlere Teil des simulierten Signals, bei Slice Shift Geschwindigkeiten nahe $0 \frac{cm}{s}$, variiert bei Veränderung der entsprechenden Parameter v_{max} , p_s oder v_s . Doch selbst die dadurch beeinflusste mittlere quadratische Abweichung zeigt keinen relevanten Unterschied (siehe *Tabelle 2* und *Tabelle 3*). Die Wahl des Perfusionsmodells spielt demnach für die demonstrierte Methode zur Quantifizierung der Lungenperfusion eine untergeordnete Rolle.

Die durchschnittlichen pulmonalen Blutflussgeschwindigkeiten v_m pro Proband, welche die Endergebnisse dieser Arbeit darstellen, nehmen bei Proband 1, Perfusionsmodell 3, sowie bei Proband 3 für jedes Durchblutungsmodell oftmals den Wert ∞ an (siehe *Tabelle 11* und *Tabelle 12* im Anhang), da dort $p_m = 1 - p_s = 1 - 1 = 0$ (zu sehen in *Tabelle 6* und *Tabelle 7* im Anhang) zu einer Division durch 0 beim Bestimmen von v_m führt (vergleiche *Formel 6*).

Ansonsten entsprechen die ermittelten Werte aller Probanden für v_m (siehe *Tabelle 5*) mit einem Wertebereich von $[0,96; 5,91] \frac{cm}{s}$ (statischer Ansatz) und $[4,06; 13,63] \frac{cm}{s}$ (dynamischer Ansatz) physiologischen Werten, wie sie in der Literatur zu finden sind (vergleiche Kapitel 5 in [52], Abbildung 12-19 in [53], sowie Abbildung 28.8 in [54]).

Wie zu erkennen ist, lässt sich mit dem in dieser Arbeit vorgestellten Verfahren die pulmonale Perfusion ohne Kontrastmittel mit Hilfe der MRT quantifizieren. Dennoch müssen auch Einschränkungen dieser Methode beachtet werden, bevor eine klinische Anwendung in Erwägung gezogen werden kann.

Bei der Auswertung der Mittelwertmessungen einzelner Slice Shift Geschwindigkeiten, aber auch bei der Bestimmung der Signaldifferenzen zwischen Maximum und Minimum, lassen sich zum Teil relevante Messungenauigkeiten erkennen. Das Signal-Rausch-Verhältnis wurde durch die Auswertung von ROI anstelle einzelner Voxel verbessert, aber ein weiteres Anheben der Signalstärke im Vergleich zum Hintergrundrauschen ist von hoher Wichtigkeit bei zukünftigen Studien.

Auch die Qualität des aufgenommenen Signals muss geprüft werden. Fluktuationen aufgrund von Atembewegungen, bei welchen beispielsweise durchblutete Gefäße in einzelne Voxel hinein- oder herauswandern, können für verfälschte Messwerte sorgen. Zudem muss für eine exakte Quantifizierung der Blutflussgeschwindigkeit bedacht werden, dass die Lungendichte während der Inspiration ab- und bei Expiration zunimmt.

Zusammenfassend reichen die in dieser Arbeit verwendeten Messwerte derzeit für eine stabile Bestimmung der pulmonalen Blutflussgeschwindigkeit nicht aus.

Für eine deutliche Steigerung der Aussagekraft der vorgestellten Technik ist es des Weiteren notwendig, die Anzahl der Probanden zu erhöhen und auch einen Vergleich zu Patienten mit Lungenerkrankungen anzustreben.

5

Zusammenfassung

Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen, wie der COPD oder der zystischen Fibrose, leiden unter schwerwiegender Symptomatik und bedürfen regelmäßiger Verlaufskontrollen der Therapie. Dabei sollte zum Schutz der Patienten sowohl auf kanzerogene, ionisierende Strahlung verzichtet als auch der Einsatz potenziell nebenwirkungsreicher Kontrastmittel vermieden werden. Die pulmonale Blutflussgeschwindigkeit im Parenchym stellt einen quantitativen, bildgebenden Biomarker dar, mit dessen Hilfe die Dynamik des Krankheitsgeschehens untersucht werden kann. Daher wurde in dieser Arbeit eine neue Auswertungsmethode vorgestellt, erläutert und diskutiert, die mit Hilfe kontrastmittelfreier Magnetresonanztomographie die Blutflussgeschwindigkeit im Lungenparenchym quantifizieren kann.

An vier Probanden wurden koronare Aufnahmen der Lunge unter bewegter Schichtselektion (Slice Shift) im MRT erstellt. Anhand des Signalverlaufs, je nach Slice Shift Geschwindigkeit, konnte die Geschwindigkeit mobiler Protonen (Blut) in Relation zu Signalveränderungen im Laufe eines Perfusionszyklus des Lungengewebes gesetzt werden.

Die auf diese Weise bestimmten durchschnittlichen Blutflussgeschwindigkeiten in einzelnen Regionen der Lunge liegen im Bereich $[0,96; 13,63] \frac{cm}{s}$.

Diese Ergebnisse entsprechen den Angaben zur Lungenperfusion, wie sie in der Literatur zu finden sind. Dennoch sind Schwächen der demonstrierten Technik zu beachten und zur Steigerung der Validität weiterführende Studien mit verbesserter Messtechnik notwendig.

Die in dieser Arbeit vorgestellte Auswertungsmethodik zur Quantifizierung pulmonaler Blutflussgeschwindigkeit stellt eine kontrastmittelfreie, nichtinvasive Untersuchung dar, welche potenziell zur Verlaufskontrolle von Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen herangezogen werden könnte.

Literaturverzeichnis

1. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, et al (2017) Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 5:691–706 . doi: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X
2. Adeloye D, Chua S, Lee C, et al (2015) Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 5:020415 . doi: 10.7189/jogh.05-020415
3. Mathers CD, Loncar D (2006) Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 3:e442 . doi: 10.1371/journal.pmed.0030442
4. Euler US v., Liljestrand G (1946) Observations on the Pulmonary Arterial Blood Pressure in the Cat. *Acta Physiol Scand* 12:301–320 . doi: 10.1111/j.1748-1716.1946.tb00389.x
5. Sommer N, Dietrich A, Schermuly RT, et al (2008) Regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction: basic mechanisms. *Eur Respir J* 32:1639–51 . doi: 10.1183/09031936.00013908
6. Petersson J, Glenny RW (2014) Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung. *Eur Respir J* 44:1023–41 . doi: 10.1183/09031936.00037014
7. Prescott JW (2013) Quantitative Imaging Biomarkers: The Application of Advanced Image Processing and Analysis to Clinical and Preclinical Decision Making. *J Digit Imaging* 26:97–108 . doi: 10.1007/s10278-012-9465-7
8. Sommer G, Bauman G (2016) Methoden der MRT zur Ventilations- und Perfusionsbildgebung der Lunge. *Radiologe* 56:106–112 . doi: 10.1007/s00117-015-0074-6
9. Fick AE (1870) Über die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln.

S B phys-med Ges Würzbg XVI–XVII

10. Stewart GN (1897) Researches on the Circulation Time and on the Influences which affect it. *J Physiol* 22:159–83
11. Hamilton WF, Moore JW, Kinsman JM, Spurling RG (1932) STUDIES ON THE CIRCULATION. *Am J Physiol* Content 99:534–551 . doi: 10.1152/ajplegacy.1932.99.3.534
12. MEIER P, ZIERLER KL (1954) On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. *J Appl Physiol* 6:731–44 . doi: 10.1152/jappl.1954.6.12.731
13. Bell BA (1984) A History of the Study of the Cerebral Circulation and the Measurement of Cerebral Blood Flow. *Neurosurgery* 14:238–246 . doi: 10.1227/00006123-198402000-00023
14. Wagner HN, Sabiston DC, Iio M, et al (1964) Regional Pulmonary Blood Flow in Man by Radioisotope Scanning. *JAMA* 187:601–603 . doi: 10.1001/jama.1964.03060210051012
15. Johns CS, Swift AJ, Rajaram S, et al (2017) Lung perfusion: MRI vs. SPECT for screening in suspected chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Magn Reson Imaging* 46:1693–1697 . doi: 10.1002/jmri.25714
16. Puderbach M, Kauczor H-U (2008) Can lung MR replace lung CT? *Pediatr Radiol* 38:439–451 . doi: 10.1007/s00247-008-0844-7
17. Sommer G, Bauman G, Koenigkam-Santos M, et al (2013) Non-contrast-enhanced preoperative assessment of lung perfusion in patients with non-small-cell lung cancer using Fourier decomposition magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 82:e879–e887 . doi: 10.1016/j.ejrad.2013.06.030
18. Attenberger UI, Ingrisich M, Büsing K, et al (2009) MRT der Lungenperfusion. *Radiologe* 49:739–747 . doi: 10.1007/s00117-009-1880-5
19. Henzler T, Schmid-Bindert G, Schoenberg SO, Fink C (2010) Diffusion and perfusion MRI of the lung and mediastinum. *Eur J Radiol* 76:329–336 . doi: 10.1016/j.ejrad.2010.05.005

20. Pedersen MR, Fisher MT, van Beek EJR (2006) MR imaging of the pulmonary vasculature—an update. *Eur Radiol* 16:1374–1386 . doi: 10.1007/s00330-005-0109-x
21. Ley S, Ley-Zaporozhan J (2012) Pulmonary perfusion imaging using MRI: clinical application. *Insights Imaging* 3:61–71 . doi: 10.1007/s13244-011-0140-1
22. Damen EMF, Muller SH, Boersma LJ, et al (1994) Quantifying local lung perfusion and ventilation using correlated SPECT and CT data. *J Nucl Med*
23. Hopkins SR, Wielpütz MO, Kauczor H-U (2012) Imaging lung perfusion. *J Appl Physiol* 113:328–339 . doi: 10.1152/jappphysiol.00320.2012
24. Ohno Y, Koyama H, Lee HY, et al (2016) Contrast-enhanced CT- and mri-based perfusion assessment for pulmonary diseases: Basics and clinical applications. *Diagnostic Interv Radiol* 22:407–421 . doi: 10.5152/dir.2016.16123
25. Koike H, Sueyoshi E, Sakamoto I, Uetani M (2015) Quantification of Lung Perfusion Blood Volume by Dual-Energy CT in Patients With and Without Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Belgian Soc Radiol* 99:62–68 . doi: 10.5334/jbr-btr.865
26. Thieme SF, Johnson TRC, Lee C, et al (2009) Dual-energy CT for the assessment of contrast material distribution in the pulmonary parenchyma. *Am J Roentgenol* 193:144–149 . doi: 10.2214/AJR.08.1653
27. Barfett JJ, Velauthapillai N, Fierstra J, et al (2014) Intra-vascular blood velocity and volumetric flow rate calculated from dynamic 4D CT angiography using a time of flight technique. *Int J Cardiovasc Imaging* 30:1383–1392 . doi: 10.1007/s10554-014-0471-3
28. Won C, Chon D, Tajik J, et al (2003) CT-based assessment of regional pulmonary microvascular blood flow parameters. *J Appl Physiol* 94:2483–2493 . doi: 10.1152/jappphysiol.00688.2002
29. Chon D, Beck KC, Larsen RL, et al (2006) Regional pulmonary blood flow in dogs by 4D-X-ray CT. *J Appl Physiol* 101:1451–1465 . doi:

- 10.1152/japplphysiol.01131.2005
30. Alford SK, van Beek EJR, McLennan G, Hoffman EA (2010) Heterogeneity of pulmonary perfusion as a mechanistic image-based phenotype in emphysema susceptible smokers. *Proc Natl Acad Sci* 107:7485–7490 . doi: 10.1073/pnas.0913880107
 31. Petritsch B, Kosmala A, Gassenmaier T, et al (2017) Diagnosis of Pulmonary Artery Embolism: Comparison of Single-Source CT and 3rd Generation Dual-Source CT using a Dual-Energy Protocol Regarding Image Quality and Radiation Dose. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren* 189:527–536 . doi: 10.1055/s-0043-103089
 32. Veldhoen S, Oechsner M, Fischer A, et al (2016) Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging for Quantitative Lung Perfusion Imaging Using the Dual-Bolus Approach. *Invest Radiol* 51:186–193 . doi: 10.1097/RLI.0000000000000224
 33. Puderbach M, Risse F, Biederer J, et al (2008) In vivo Gd-DTPA concentration for MR lung perfusion measurements: Assessment with computed tomography in a porcine model. *Eur Radiol* 18:2102–2107 . doi: 10.1007/s00330-008-0974-1
 34. Johns CS, Swift AJ, Hughes PJC, et al (2017) Pulmonary MR angiography and perfusion imaging—A review of methods and applications. *Eur J Radiol* 86:361–370 . doi: 10.1016/J.EJRAD.2016.10.003
 35. Dill T (2008) Contraindications to magnetic resonance imaging. *Heart* 94:943–948 . doi: 10.1136/hrt.2007.125039
 36. Miller GW, Mugler JP, Sá RC, et al (2014) Advances in functional and structural imaging of the human lung using proton MRI. *NMR Biomed* 27:1542–1556 . doi: 10.1002/nbm.3156
 37. Martirosian P, Boss A, Schraml C, et al (2010) Magnetic resonance perfusion imaging without contrast media. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:52–64 . doi: 10.1007/s00259-010-1456-7
 38. Golay X, Hendrikse J, Lim TCC (2004) Perfusion Imaging Using Arterial Spin

- Labeling. *Top Magn Reson Imaging* 15:10–27 . doi: 10.1097/00002142-200402000-00003
39. Bolar DS, Levin DL, Hopkins SR, et al (2006) Quantification of regional pulmonary blood flow using ASL-FAIRER. *Magn Reson Med* 55:1308–1317 . doi: 10.1002/mrm.20891
 40. Uematsu H, Levin DL, Hatabu H (2001) Quantification of pulmonary perfusion with MR imaging: recent advances. *Eur J Radiol* 37:155–163 . doi: 10.1016/S0720-048X(00)00300-4
 41. Wu W-C, St Lawrence KS, Licht DJ, Wang DJJ (2010) Quantification Issues in Arterial Spin Labeling Perfusion Magnetic Resonance Imaging. *Top Magn Reson Imaging* 21:65–73 . doi: 10.1097/RMR.0b013e31821e570a
 42. Fischer A, Pracht ED, Arnold JFT, et al (2008) Assessment of pulmonary perfusion in a single shot using SEEPAGE. *J Magn Reson Imaging*. doi: 10.1002/jmri.21235
 43. Pracht ED, Fischer A, Arnold JFT, et al (2006) Single-shot quantitative perfusion imaging of the human lung. *Magn Reson Med* 56:1347–1351 . doi: 10.1002/mrm.21091
 44. Miyazaki M, Lee VS (2008) Nonenhanced MR Angiography. *Radiology* 248:20–43 . doi: 10.1148/radiol.2481071497
 45. Lotz J, Meier C, Leppert A, Galanski M (2002) Cardiovascular Flow Measurement with Phase-Contrast MR Imaging: Basic Facts and Implementation. *RadioGraphics* 22:651–671 . doi: 10.1148/radiographics.22.3.g02ma11651
 46. Bauman G, Puderbach M, Deimling M, et al (2009) Non-contrast-enhanced perfusion and ventilation assessment of the human lung by means of Fourier decomposition in proton MRI. *Magn Reson Med* 62:656–664 . doi: 10.1002/mrm.22031
 47. Kjørstad Å, Corteville DMR, Fischer A, et al (2014) Quantitative lung perfusion evaluation using fourier decomposition perfusion MRI. *Magn Reson Med* 72:558–562 . doi: 10.1002/mrm.24930

48. Bauman G, Bieri O (2017) Matrix pencil decomposition of time-resolved proton MRI for robust and improved assessment of pulmonary ventilation and perfusion. *Magn Reson Med* 77: . doi: 10.1002/mrm.26096
49. Fischer A, Weick S, Ritter CO, et al (2014) Self-gated Non-Contrast-Enhanced FUnctional Lung imaging (SENCEFUL) using a quasi-random fast low-angle shot (FLASH) sequence and proton MRI. *NMR Biomed* 27:907–917 . doi: 10.1002/nbm.3134
50. Veldhoen S, Weng AM, Knapp J, et al (2017) Self-gated Non-Contrast-enhanced Functional Lung MR Imaging for Quantitative Ventilation Assessment in Patients with Cystic Fibrosis. *Radiology* 283:242–251 . doi: 10.1148/radiol.2016160355
51. Carinci F, Meyer C, Phys D, et al (2015) Blood Volume Fraction Imaging of the Human Lung Using Intravoxel Incoherent Motion. *1464:1454–1464* . doi: 10.1002/jmri.24669
52. Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R (2016) *Duale Reihe Physiologie*. Thieme 3. Auflage
53. Bartels R, Jürgens K (2004) *Physiologie: Lehrbuch der Funktionen des menschlichen Körpers*. Elsevier 7. Auflage
54. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (2011) *Physiologie des Menschen - mit Pathophysiologie*. Springer 31. Auflage . doi: 10.1007/978-3-642-01651-6

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung des Effektes der bewegten Schichtselektion auf das Perfusionssignal eines Blutgefäßes</i>	<i>15</i>
<i>Abbildung 2: Slice Shift Verlauf mit verwertetem Messanteil.....</i>	<i>16</i>
<i>Abbildung 3: Beispielhafter Signalverlauf im Lungenparenchym für einen Herzzyklus.....</i>	<i>18</i>
<i>Abbildung 4: Beispiel für die Generierung einer Mittelwertkarte aus Signaldaten</i>	<i>18</i>
<i>Abbildung 5: Illustration der Messdaten pro Proband.....</i>	<i>19</i>
<i>Abbildung 6: Slice Shift Signal eines Voxels der Messdaten-Matrix</i>	<i>20</i>
<i>Abbildung 7: Geschwindigkeitsverteilung Modell 1</i>	<i>22</i>
<i>Abbildung 8: Geschwindigkeitsdichtenverteilung Modell 1</i>	<i>23</i>
<i>Abbildung 9: Geschwindigkeitsdichtenverteilung Modell 2</i>	<i>24</i>
<i>Abbildung 10: Geschwindigkeitsdichtenverteilung Modell 3</i>	<i>25</i>
<i>Abbildung 11: Simuliertes Signal $I_s(vsh, v_{max}, ps, vs)$ aus Modell 1</i>	<i>26</i>
<i>Abbildung 12: Beidseitige lineare Regression simulierter Slice Shift Werte für Modell 1</i>	<i>28</i>
<i>Abbildung 13: Ausgewertete Lungenbereiche (region of interest, ROI) für jeden Probanden</i>	<i>30</i>
<i>Abbildung 14: Mittelwertkarten für alle Probanden abhängig vom gewählten Slice Shift</i>	<i>32</i>
<i>Abbildung 15: Karten für mittlere quadratische Abweichung (MSE) bei statischem Ansatz.....</i>	<i>33</i>
<i>Abbildung 16: Karten für mittlere quadratische Abweichung (MSE) für dynamischen Ansatz</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 17: Beidseitige lineare Regression simulierter Slice Shift Werte im Vergleich zwischen statischem und dynamischem Ansatz</i>	<i>36</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Übersicht der verwendeten Slice Shift Parameter.....</i>	<i>16</i>
<i>Tabelle 2: Mittelwerte und Standardabweichung der Minima der MSE Karten mit dazugehörigen Koordinaten und MSE pro Perfusionsmodell bei statischem Ansatz.....</i>	<i>35</i>
<i>Tabelle 3: Mittelwerte und Standardabweichung der Minima der MSE Karten mit dazugehörigen Koordinaten und MSE pro Perfusionsmodell bei dynamischem Ansatz.....</i>	<i>35</i>
<i>Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichung der Steigungen der linearen Regressionsgraphen pro Perfusionsmodell bei statischem und dynamischem Ansatz</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichung der durchschnittlichen pulmonalen Blutflussgeschwindigkeit pro Perfusionsmodell bei statischem und dynamischem Ansatz.....</i>	<i>37</i>
<i>Tabelle 6: Minima der MSE Karten mit dazugehörigen Koordinaten und mittleren quadratischen Abweichung für Proband 1 und 2 bei statischem Ansatz</i>	<i>X</i>
<i>Tabelle 7: Minima der MSE Karten mit dazugehörigen Koordinaten und mittleren quadratischen Abweichung für Proband 3 und 4 bei statischem Ansatz</i>	<i>XI</i>
<i>Tabelle 8: Minima der MSE Karten mit dazugehörigen Koordinaten und mittleren quadratischen Abweichung für Proband 1 und 2 bei dynamischem Ansatz.....</i>	<i>XII</i>
<i>Tabelle 9: Minima der MSE Karten mit dazugehörigen Koordinaten und mittleren quadratischen Abweichung für Proband 3 und 4 bei dynamischem Ansatz.....</i>	<i>XIII</i>
<i>Tabelle 10: Signaldifferenz zwischen Maximum und Minimum bei Messung ohne Slice Shift</i>	<i>XIV</i>
<i>Tabelle 11: Steigungen der linearen Regressionsgraphen simulierter Signale und Durchblutungsgeschwindigkeit für Proband 1 und 2 bei statischem Ansatz.....</i>	<i>XV</i>
<i>Tabelle 12: Steigungen der linearen Regressionsgraphen simulierter Signale und Durchblutungsgeschwindigkeit für Proband 3 und 4 bei statischem Ansatz.....</i>	<i>XVI</i>
<i>Tabelle 13: Steigungen der linearen Regressionsgraphen simulierter Signale und Durchblutungsgeschwindigkeit für Proband 1 und 2 bei dynamischem Ansatz</i>	<i>XVII</i>
<i>Tabelle 14: Steigungen der linearen Regressionsgraphen simulierter Signale und Durchblutungsgeschwindigkeit für Proband 3 und 4 bei dynamischem Ansatz</i>	<i>XVIII</i>

Abkürzungsverzeichnis

ASL	Arterial spin labeling
bSSFP	balanced steady-state free-precession
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, <i>chronic obstructive pulmonary disease</i>
CT	Computertomographie
DCE	Dynamic contrast enhanced MR perfusion
DECT	Zwei-Spektren-Computertomographie (dual-energy CT)
FAIRER	Flow-sensitive alternating inversion recovery with an extra radiofrequency pulse
FFT	Fast Fourier-Transformation
MRT	Magnetresonanztomographie
MSE	Mean squared error
PBF	Pulmonaler Blutfluss
RF-Puls	Radiofrequenzpuls
ROI	Region of interest
SEEPAGE	Spin echo entrapped perfusion image
SENCEFUL	Self-gated Non-Contrast-Enhanced FUnctional Lung imaging
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (<i>single photon emission computed tomography</i>)
SS-DIR	Slice-selective double inversion recovery

Anhang

Tabelle 6: Minima der MSE Karten mit dazugehörigen Koordinaten und mittleren quadratischen Abweichung für Proband 1 und 2 bei statischem Ansatz

Mittlere quadratische Abweichung (MSE) und dazugehörige Koordinaten am jeweiligen Minimum der MSE Karte für alle ROI von Proband 1 (links) und Proband 2 (rechts) bei statischem Ansatz.

Proband 1				
ROI	Modell	$v_{\max} [\frac{\text{cm}}{\text{s}}]$	p_s	$\text{MSE} \cdot 10^{-6}$
1	1	5,0	0,10	7,10
	2	5,0	0,10	7,10
	3	5,0	0,04	7,13
2	1	4,5	0,04	1,31
	2	5,0	0,04	1,31
	3	5,0	0,00	1,36
3	1	5,0	0,04	2,16
	2	5,0	0,04	2,16
	3	5,0	0,00	2,20
4	1	5,0	0,14	6,37
	2	5,0	0,16	6,38
	3	5,0	0,18	6,41
5	1	4,6	0,08	1,50
	2	5,0	0,08	1,50
	3	5,0	0,00	1,52
6	1	4,8	0,14	3,99
	2	5,0	0,14	3,99
	3	5,0	0,08	4,01
7	1	5,0	0,16	15,00
	2	5,0	0,18	15,00
	3	5,0	0,16	15,07
8	1	5,0	0,82	2,44
	2	5,0	0,86	2,44
	3	0,1	1,00	2,44

Proband 2				
ROI	Modell	$v_{\max} [\frac{\text{cm}}{\text{s}}]$	p_s	$\text{MSE} \cdot 10^{-6}$
1	1	1,2	0,00	0,50
	2	1,3	0,00	0,51
	3	2,1	0,00	0,56
2	1	1,0	0,00	0,58
	2	1,1	0,00	0,58
	3	1,6	0,00	0,61
3	1	0,9	0,00	1,07
	2	1,0	0,00	1,08
	3	1,3	0,00	1,11
4	1	0,8	0,10	2,48
	2	0,9	0,08	2,48
	3	1,2	0,00	2,50
5	1	1,3	0,00	0,34
	2	1,5	0,00	0,35
	3	5,0	0,00	0,40
6	1	1,1	0,00	0,72
	2	1,2	0,00	0,72
	3	2,2	0,00	0,78
7	1	0,9	0,00	1,62
	2	1,0	0,00	1,63
	3	1,3	0,00	1,68
8	1	1,1	0,00	3,46
	2	1,2	0,00	3,46
	3	2,4	0,00	3,52

Tabelle 7: Minima der MSE Karten mit dazugehörigen Koordinaten und mittleren quadratischen Abweichung für Proband 3 und 4 bei statischem Ansatz

Mittlere quadratische Abweichung (MSE) und dazugehörige Koordinaten am jeweiligen Minimum der MSE Karte für alle ROI von Proband 3 (links) und Proband 4 (rechts) bei statischem Ansatz.

Proband 3				
ROI	Modell	$v_{\max} \left[\frac{\text{cm}}{\text{s}} \right]$	p_s	$\text{MSE} \cdot 10^{-6}$
1	1	0,1	1,00	16,98
	2	0,1	1,00	16,98
	3	0,1	1,00	16,98
2	1	0,1	1,00	20,05
	2	0,1	1,00	20,05
	3	0,1	1,00	20,05
3	1	0,1	1,00	19,01
	2	0,1	1,00	19,01
	3	0,1	1,00	19,01
4	1	0,1	1,00	34,47
	2	0,1	1,00	34,47
	3	0,1	1,00	34,47
5	1	0,1	1,00	9,95
	2	0,1	1,00	9,95
	3	0,1	1,00	9,95
6	1	0,8	0,70	7,18
	2	0,9	0,72	7,18
	3	1,0	0,78	7,18
7	1	0,1	1,00	9,96
	2	0,1	1,00	9,96
	3	0,1	1,00	9,96
8	1	0,1	1,00	18,96
	2	0,1	1,00	18,96
	3	0,1	1,00	18,96

Proband 4				
ROI	Modell	$v_{\max} \left[\frac{\text{cm}}{\text{s}} \right]$	p_s	$\text{MSE} \cdot 10^{-6}$
1	1	5,0	0,00	7,26
	2	5,0	0,00	7,28
	3	5,0	0,00	8,11
2	1	5,0	0,00	12,17
	2	5,0	0,00	12,18
	3	5,0	0,00	12,85
3	1	5,0	0,00	9,29
	2	5,0	0,00	9,32
	3	5,0	0,00	10,31
4	1	5,0	0,00	8,35
	2	5,0	0,00	8,37
	3	5,0	0,00	9,33
5	1	5,0	0,00	4,54
	2	5,0	0,00	4,56
	3	5,0	0,00	5,34
6	1	5,0	0,00	8,33
	2	5,0	0,00	8,34
	3	5,0	0,00	9,02
7	1	5,0	0,00	8,75
	2	5,0	0,00	8,78
	3	5,0	0,00	9,67
8	1	5,0	0,00	3,91
	2	5,0	0,00	3,93
	3	5,0	0,00	4,52

Tabelle 8: Minima der MSE Karten mit dazugehörigen Koordinaten und mittleren quadratischen Abweichung für Proband 1 und 2 bei dynamischem Ansatz

Mittlere quadratische Abweichung (MSE) und dazugehörige Koordinaten am jeweiligen Minimum der MSE Karte für alle ROI von Proband 1 (links) und Proband 2 (rechts) bei dynamischem Ansatz.

Proband 1				
ROI	Modell	$v_{\max} [\frac{\text{cm}}{\text{s}}]$	$v_s [\frac{\text{cm}}{\text{s}}]$	$\text{MSE} \cdot 10^{-6}$
1	1	2,1	-0,56	0,48
	2	2,4	-0,56	0,49
	3	3,5	-0,56	0,56
2	1	1,7	-0,16	0,54
	2	1,9	-0,16	0,56
	3	2,8	-0,20	0,63
3	1	2,0	-0,28	0,43
	2	2,2	-0,28	0,44
	3	3,4	-0,28	0,49
4	1	2,1	-0,56	1,05
	2	2,4	-0,56	1,06
	3	3,4	-0,56	1,16
5	1	1,9	-0,24	0,30
	2	2,1	-0,24	0,30
	3	3,0	-0,24	0,34
6	1	2,0	-0,32	0,52
	2	2,4	-0,32	0,53
	3	3,6	-0,32	0,59
7	1	2,0	-0,44	2,10
	2	2,2	-0,44	2,13
	3	3,2	-0,44	2,38
8	1	2,0	-0,68	0,33
	2	2,3	-0,68	0,34
	3	3,3	-0,68	0,36

Proband 2				
ROI	Modell	$v_{\max} [\frac{\text{cm}}{\text{s}}]$	$v_s [\frac{\text{cm}}{\text{s}}]$	$\text{MSE} \cdot 10^{-6}$
1	1	1,3	-0,04	0,58
	2	1,5	-0,04	0,58
	3	2,3	-0,04	0,63
2	1	1,2	0,04	0,68
	2	1,4	0,04	0,69
	3	2,2	0,04	0,71
3	1	1,3	-0,04	1,17
	2	1,4	-0,04	1,18
	3	2,2	-0,04	1,21
4	1	1,5	-0,08	2,07
	2	1,7	-0,08	2,08
	3	2,5	-0,08	2,14
5	1	1,4	-0,04	0,61
	2	1,6	-0,04	0,62
	3	2,4	-0,04	0,68
6	1	1,4	-0,04	0,93
	2	1,6	-0,04	0,94
	3	2,3	-0,04	1,00
7	1	1,1	0,00	1,79
	2	1,3	0,00	1,80
	3	1,8	0,00	1,84
8	1	1,6	-0,08	2,89
	2	1,8	-0,08	2,91
	3	2,6	-0,08	3,06

Tabelle 9: Minima der MSE Karten mit dazugehörigen Koordinaten und mittleren quadratischen Abweichung für Proband 3 und 4 bei dynamischem Ansatz

Mittlere quadratische Abweichung (MSE) und dazugehörige Koordinaten am jeweiligen Minimum der MSE Karte für alle ROI von Proband 3 (links) und Proband 4 (rechts) bei dynamischem Ansatz.

Proband 3				
ROI	Modell	$v_{\max} [\frac{\text{cm}}{\text{s}}]$	$v_s [\frac{\text{cm}}{\text{s}}]$	MSE · 10 ⁻⁶
1	1	1,9	-0,88	2,47
	2	2,1	-0,88	2,49
	3	3,0	-0,88	2,58
2	1	1,8	-0,88	1,89
	2	1,9	-0,88	1,90
	3	2,4	-0,88	1,97
3	1	1,8	-0,68	2,72
	2	2,0	-0,68	2,74
	3	2,9	-0,68	2,90
4	1	2,1	-0,96	4,71
	2	2,3	-0,96	4,75
	3	3,4	-0,96	4,99
5	1	1,4	-0,44	2,36
	2	1,5	-0,44	2,37
	3	1,9	-0,44	2,45
6	1	1,4	-0,36	2,37
	2	1,5	-0,36	2,39
	3	2,1	-0,36	2,47
7	1	1,6	-0,60	2,30
	2	1,8	-0,60	2,32
	3	2,7	-0,60	2,41
8	1	1,7	-0,64	4,12
	2	1,9	-0,64	4,15
	3	2,8	-0,64	4,32

Proband 4				
ROI	Modell	$v_{\max} [\frac{\text{cm}}{\text{s}}]$	$v_s [\frac{\text{cm}}{\text{s}}]$	MSE · 10 ⁻⁶
1	1	1,6	-0,04	9,70
	2	1,8	-0,04	9,74
	3	2,8	-0,04	9,99
2	1	2,3	0,48	5,94
	2	2,7	0,48	5,94
	3	4,2	0,48	5,96
3	1	1,6	0,04	12,06
	2	1,8	0,04	12,11
	3	2,6	0,04	12,42
4	1	1,5	0,08	11,17
	2	1,7	0,08	11,23
	3	2,4	0,08	11,68
5	1	1,6	0,04	6,78
	2	1,8	0,04	6,82
	3	2,6	0,04	7,08
6	1	1,7	0,32	6,37
	2	1,9	0,32	6,40
	3	2,9	0,36	6,60
7	1	1,8	0,28	9,72
	2	2,0	0,28	9,76
	3	2,8	0,28	10,05
8	1	1,6	-0,04	5,65
	2	1,8	-0,04	5,68
	3	2,8	-0,04	5,88

Tabelle 10: Signaldifferenz zwischen Maximum und Minimum bei Messung ohne Slice Shift

Signaldifferenz ($\cdot 10^{-3}$) zwischen Maximum I_M^{max} und Minimum I_M^{min} bei Messung mit Slice Shift
Geschwindigkeit von $0 \frac{cm}{s}$ für alle ROI.

ROI	Proband 1	Proband 2	Proband 3	Proband 4
1	8,83	14,25	28,82	14,40
2	11,85	12,96	33,23	17,08
3	18,72	13,68	35,91	16,89
4	13,91	15,26	33,58	13,44
5	16,47	11,82	30,07	12,32
6	17,48	12,83	29,66	11,80
7	15,68	16,63	38,54	12,43
8	14,49	16,53	30,61	12,77

Tabelle 11: Steigungen der linearen Regressionsgraphen simulierter Signale und Durchblutungsgeschwindigkeit für Proband 1 und 2 bei statischem Ansatz

Steigung der linearen Regressionsgraphen $m_s \left[\frac{\text{Signalintensität} \cdot s}{\text{cm}} \right]$, sowie Durchblutungsgeschwindigkeit $v_m \left[\frac{\text{cm}}{s} \right]$ für alle ROI von Proband 1 (links) und Proband 2 (rechts) bei statischem Ansatz.

Proband 1			
ROI	Modell	$m_s \cdot 10^{-3}$	$ v_m $
1	1	8,51	1,15
	2	8,59	1,14
	3	8,11	1,13
2	1	11,13	1,11
	2	11,10	1,11
	3	10,02	1,18
3	1	9,00	2,17
	2	9,01	2,16
	3	8,14	2,30
4	1	7,65	2,11
	2	7,61	2,18
	3	7,04	2,41
5	1	8,23	2,18
	2	8,24	2,17
	3	7,79	2,11
6	1	9,72	2,09
	2	9,80	2,07
	3	9,40	2,02
7	1	13,03	1,43
	2	12,98	1,47
	3	12,35	1,51
8	1	2,97	27,08
	2	2,96	34,99
	3	2,87	∞

Proband 2			
ROI	Modell	$m_s \cdot 10^{-3}$	$ v_m $
1	1	7,44	1,91
	2	7,32	1,95
	3	7,39	1,93
2	1	7,14	1,82
	2	7,09	1,83
	3	7,13	1,82
3	1	7,80	1,75
	2	7,77	1,76
	3	7,62	1,79
4	1	10,21	1,66
	2	10,24	1,62
	3	10,25	1,49
5	1	8,34	1,42
	2	8,43	1,40
	3	8,82	1,34
6	1	9,32	1,38
	2	9,21	1,39
	3	9,67	1,33
7	1	9,89	1,68
	2	9,85	1,69
	3	9,66	1,72
8	1	12,53	1,32
	2	12,38	1,33
	3	13,19	1,25

Tabelle 12: Steigungen der linearen Regressionsgraphen simulierter Signale und Durchblutungsgeschwindigkeit für Proband 3 und 4 bei statischem Ansatz

Steigung der linearen Regressionsgraphen $m_s \left[\frac{\text{Signalintensität} \cdot s}{cm} \right]$, sowie Durchblutungsgeschwindigkeit $v_m \left[\frac{cm}{s} \right]$ für alle ROI von Proband 3 (links) und Proband 4 (rechts) bei statischem Ansatz.

Proband 3			
ROI	Modell	$m_s \cdot 10^{-3}$	$ v_m $
1	1	6,94	∞
	2	6,94	∞
	3	6,94	∞
2	1	7,43	∞
	2	7,43	∞
	3	7,43	∞
3	1	8,10	∞
	2	8,10	∞
	3	8,10	∞
4	1	9,70	∞
	2	9,70	∞
	3	9,70	∞
5	1	7,41	∞
	2	7,41	∞
	3	7,41	∞
6	1	7,00	14,13
	2	6,98	15,19
	3	6,85	19,68
7	1	6,13	∞
	2	6,13	∞
	3	6,13	∞
8	1	7,95	∞
	2	7,95	∞
	3	7,95	∞

Proband 4			
ROI	Modell	$m_s \cdot 10^{-3}$	$ v_m $
1	1	13,53	1,06
	2	13,43	1,07
	3	11,50	1,25
2	1	14,21	1,20
	2	14,11	1,21
	3	12,09	1,41
3	1	14,32	1,18
	2	14,22	1,19
	3	12,18	1,39
4	1	19,10	0,70
	2	18,97	0,71
	3	16,25	0,83
5	1	14,03	0,88
	2	13,93	0,88
	3	11,94	1,03
6	1	14,35	0,82
	2	14,25	0,83
	3	12,21	0,97
7	1	13,80	0,90
	2	13,70	0,91
	3	11,73	1,06
8	1	13,23	0,97
	2	13,14	0,97
	3	11,26	1,13

Tabelle 13: Steigungen der linearen Regressionsgraphen simulierter Signale und Durchblutungsgeschwindigkeit für Proband 1 und 2 bei dynamischem Ansatz

Steigung der linearen Regressionsgraphen $m_s \left[\frac{\text{Signalintensität} \cdot s}{\text{cm}} \right]$, sowie Durchblutungsgeschwindigkeit $v_m \left[\frac{\text{cm}}{s} \right]$ für alle ROI von Proband 1 (links) und Proband 2 (rechts) bei dynamischem Ansatz.

Proband 1			
ROI	Modell	$m_s \cdot 10^{-3}$	$ v_m $
1	1	5,79	4,23
	2	5,76	4,26
	3	5,56	4,41
2	1	7,94	4,14
	2	7,88	4,17
	3	7,61	4,32
3	1	6,44	8,07
	2	6,38	8,16
	3	6,13	8,48
4	1	5,45	7,11
	2	5,40	7,15
	3	5,21	7,42
5	1	6,20	7,37
	2	6,14	7,45
	3	5,91	7,75
6	1	7,71	6,30
	2	7,66	6,34
	3	7,35	6,61
7	1	9,96	4,37
	2	9,87	4,41
	3	9,53	4,57
8	1	2,68	15,02
	2	2,68	15,00
	3	2,61	15,42

Proband 2			
ROI	Modell	$m_s \cdot 10^{-3}$	$ v_m $
1	1	6,29	6,29
	2	6,31	6,27
	3	6,22	6,36
2	1	6,40	5,63
	2	6,43	5,60
	3	6,38	5,64
3	1	7,30	5,21
	2	7,25	5,24
	3	7,20	5,28
4	1	10,21	4,15
	2	10,19	4,16
	3	9,91	4,28
5	1	6,87	4,78
	2	6,87	4,78
	3	6,72	4,89
6	1	8,26	4,31
	2	8,27	4,31
	3	8,07	4,42
7	1	9,01	5,13
	2	9,07	5,10
	3	8,98	5,14
8	1	11,35	4,05
	2	11,28	4,07
	3	10,91	4,21

Tabelle 14: Steigungen der linearen Regressionsgraphen simulierter Signale und Durchblutungsgeschwindigkeit für Proband 3 und 4 bei dynamischem Ansatz

Steigung der linearen Regressionsgraphen $m_s \left[\frac{\text{Signalintensität} \cdot s}{\text{cm}} \right]$, sowie Durchblutungsgeschwindigkeit $v_m \left[\frac{\text{cm}}{s} \right]$ für alle ROI von Proband 3 (links) und Proband 4 (rechts) bei dynamischem Ansatz.

Proband 3			
ROI	Modell	$m_s \cdot 10^{-3}$	$ v_m $
1	1	5,70	14,05
	2	5,68	14,09
	3	5,63	14,23
2	1	6,05	15,25
	2	6,00	15,39
	3	5,92	15,61
3	1	7,43	13,43
	2	7,41	13,46
	3	7,32	13,62
4	1	7,74	12,05
	2	7,70	12,11
	3	7,60	12,28
5	1	7,48	11,16
	2	7,43	11,24
	3	7,34	11,39
6	1	7,06	11,66
	2	7,01	11,75
	3	6,98	11,81
7	1	5,80	18,47
	2	5,79	18,48
	3	5,77	18,54
8	1	7,41	11,47
	2	7,40	11,49
	3	7,34	11,58

Proband 4			
ROI	Modell	$m_s \cdot 10^{-3}$	$ v_m $
1	1	9,15	4,37
	2	9,09	4,40
	3	8,79	4,55
2	1	8,80	5,39
	2	8,72	5,44
	3	8,37	5,67
3	1	9,68	4,84
	2	9,62	4,88
	3	9,30	5,05
4	1	12,78	2,92
	2	12,76	2,93
	3	12,39	3,01
5	1	9,49	3,61
	2	9,43	3,63
	3	9,11	3,76
6	1	9,33	3,51
	2	9,29	3,53
	3	8,92	3,67
7	1	9,19	3,76
	2	9,12	3,78
	3	8,81	3,92
8	1	8,95	3,96
	2	8,89	3,99
	3	8,60	4,12

Danksagung

Mein Dank gilt allem voran Prof. Dr. Köstler sowohl für seine stetige Unterstützung meiner akademischen Laufbahn als auch für die intensiven und lehrreichen Diskussionen zur hier entstandenen Dissertation. Seine Ideen und Kritik lenkten diese Arbeit und trugen entscheidend zum vorgestellten Ergebnis bei. Ich danke ihm und Prof. Dr. Bley für die Möglichkeit, in der Abteilung für Experimentelle Radiologie promovieren zu dürfen.

Auch möchte ich mich bei Dr. Weng bedanken, welcher mir helfend zur Seite stand und unzählige Fragen beantwortete. Durch seine Geduld und seinen Einsatz konnte diese Arbeit verbessert und ihr Inhalt kohärenter gestaltet werden.

Mein Dank gilt auch Sinan und Nadine für ihr promptes Korrekturlesen und ihre Bereitschaft, Unklarheiten jederzeit zu diskutieren. Dies ist für mich nicht selbstverständlich und dafür schätze ich sie sehr.

Besonderen Dank möchte ich an Franziska richten. Ohne ihr offenes Ohr, ihre ehrliche Kritik, ihr Verständnis und ihre ununterbrochene Unterstützung wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Danke, dass du stets für mich da bist.

Zum Schluss danke ich meinem Vater, welcher immer an mich glaubt und uneingeschränkt zu mir hält. Diese Arbeit ist ihm gewidmet.

Lebenslauf

- 2014 **Bachelor of Science**
Luft- und Raumfahrt-Informatik
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
- 2016 **Master of Science**
Space Science and Technology
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
- 2017 **Master of Science**
Space Technology
Luleå University of Technology, Schweden
- 2019 **Ärztliche Prüfung**
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
- 2019 **Approbation als Arzt**
Regierung von Unterfranken