

Funktionelle Bildgebung der Lunge und des Bronchialkarzinoms mittels Magnetresonanztomographie

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

vorgelegt von

Johannes F. T. Arnold
aus Ebern

Würzburg
2007

Eingereicht am:
bei der Fakultät für Physik und Astronomie

1. Gutachter: Professor Dr. rer. nat. Peter M. Jakob
2. Gutachter: Professor Dr. rer. nat. Dr. med. Wolfgang Bauer
der Dissertation.

1. Prüfer: Professor Dr. rer. nat. Peter M. Jakob
2. Prüfer: Professor Dr. rer. nat. Dr. med. Wolfgang Bauer
3. Prüfer: Professor Dr. rer. nat.
des Promotionskolloquiums.

Tag des Promotionskolloquiums:
Doktorurkunde ausgehändigt am:

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
1. Grundlagen	4
1.1 Physikalische Grundlagen.....	4
1.1.1 Magnetische Kernresonanz.....	4
1.1.2 Relaxation.....	6
1.1.3 Magnetresonanztomographie.....	7
1.1.4 Grundzüge der schnellen MR-Bildgebung.....	8
1.2 Physiologische Grundlagen.....	11
1.2.1 Die Lunge.....	11
1.2.2 Das Bronchialkarzinom.....	13
1.3 Problemfelder der Lungen-MRT.....	14
1.4 Verwendetes Material und rechtlicher Rahmen.....	16
2. Angleichung der Suszeptibilitäten zweier Medien in der Lunge: Alveolen und Blut	17
2.1 Motivation.....	17
2.2 Theoretische Grundlagen.....	18
2.2.1 Physikalisches Lungenmodell.....	18
2.2.2 Theorie der Suszeptibilitätsangleichung.....	19
2.3 Material und Methoden.....	20
2.3.1 Kontrastmittel und Suszeptibilitätsmessung.....	20
2.3.2 Lungenphantom.....	22
2.3.3 MRT-Messungen.....	23
2.4 Ergebnisse.....	24
2.5 Diskussion.....	28
3. Magnetisierungs-Transfer-Bildgebung am NSCLC	31
3.1 Motivation.....	31
3.2 Theoretische Grundlagen.....	32
3.2.1 Magnetisierungstransfer.....	32
3.2.2 Zwei-Kompartimente-Modell.....	33
3.2.3 Spezifische Absorptionsrate.....	36

3.3 Entwicklung einer Technik zur MT-Lungenbildgebung	36
3.3.1 Bildgebungstechnik	37
3.3.2 MT-Präparationsmodul	37
3.4 Material und Methoden	42
3.4.1 Patientenprotokoll	42
3.4.2 Datenanalyse	43
3.5 Ergebnisse	45
3.6 Diskussion	50
3.7 Ausblick	53
4. Sauerstoff-verstärkte Lungen-MRT	55
4.1 Motivation	55
4.2 Grundlagen der Sauerstoff-verstärkten MRT	56
4.3 Problematik der T ₁ -gewichteten OE-MRT	57
4.3.1 Theoretische Analyse	57
4.3.2 Material und Methoden	59
4.3.3 Ergebnisse	61
4.3.4 Diskussion	62
4.4 Quantitative OE-MRT	63
4.4.1 Hybrid-Technik zur OE-MRT der Lunge	64
4.4.1.1 Theorie der Hybrid-OE-MRT	64
4.4.1.2 Material und Methoden	65
4.4.1.3 Ergebnisse	66
4.4.1.4 Diskussion	70
4.4.2 Beschleunigte quantitative OE-MRT bei freier Atmung	72
4.4.2.1 Theorie der beschleunigten dynamischen T ₁ -Messung ..	72
4.4.2.2 Material und Methoden	73
4.4.2.3 Ergebnisse	75
4.4.2.4 Diskussion	77
4.4.3 Quantitative OE-MRT des NSCLC	77
4.4.3.1 Material und Methoden	78
4.4.3.2 Ergebnisse	78
4.4.3.3 Diskussion	80
4.5 Zusammenfassung und Ausblick	81
5. Lungenbildgebung mittels aktiver Atemkontrolle	83
5.1 Motivation	83
5.2 Material und Methoden	84

5.2.1 Konzeption	84
5.2.2 Realisierung der MR-ABC	85
5.2.3 Evaluierung der MR-ABC.....	89
5.2.4 Lungenbildgebung mittels MR-ABC.....	90
5.3 Ergebnisse.....	91
5.4 Diskussion.....	98
Zusammenfassung	102
Summary.....	106
Literaturverzeichnis	110
Eigene Publikationen.....	122
Danksagung	125
Lebenslauf.....	127

Einleitung

Die Lunge ist Umwelteinflüssen außerordentlich stark ausgesetzt. Staub, Pollen und Infektionserreger gelangen leicht bis in die feinsten Aufzweigungen der Atemwege. Die mechanische Barriere als erste Verteidigungslinie des Immunsystems wird daher in der Lunge von vielen Krankheitserregern passiert. Es verwundert somit nicht, dass Lungenerkrankungen in den Statistiken der Krankenkassen und Ärzte traurige Rekorde einnehmen: Das Lungenkarzinom ist mit jährlich ca. 1,3 Millionen Sterbefällen die tödlichste Krebserkrankung weltweit, die Lungenentzündung stellt immer noch die fünfthäufigste Todesursache überhaupt dar und Mukoviszidose ist die häufigste Erbkrankheit der weißen Bevölkerung und verläuft ebenfalls tödlich, meist schon in frühem Alter. Daneben gibt es noch eine ganze Reihe weiterer schwerer Lungenerkrankungen wie z.B. Lungeninfarkt, Lungenembolie, Emphysem oder Tuberkulose sowie chronische Atemwegserkrankungen wie Bronchitis und Asthma. Es ist daher nicht überraschend, dass mittlerweile jeder zehnte Todesfall weltweit auf Atemwegserkrankungen zurückzuführen ist.

In diesem Zusammenhang ist besonders alarmierend, dass die Zahl der Lungenerkrankungen von Jahr zu Jahr weiter zunimmt. Allein beim Lungenkrebs geht die Weltgesundheitsorganisation (WHO) davon aus, dass in den kommenden Jahren eine Erkrankungssteigerung von 30% zu verzeichnen sein wird. Den Hauptgrund für die schlechte Prognose und die niedrige Überlebensrate beim Lungenkrebs stellt die fast immer fehlende Früherkennung dar. Da sich kaum Schmerzrezeptoren in der Lunge befinden und der Lungenkrebs keine Frühsymptome zeigt, wird das Bronchialkarzinom meist nur zufällig erkannt und befindet sich dann gewöhnlich bereits in einem inoperablen Stadium. Zusätzlich ist zu beachten, dass Metastasen der meisten Körpertumoren zuerst in die Lunge gelangen, bevor sie in andere Organe ausstreuen. Damit ist die Lunge das Organ, in dem sich die meisten Metastasen bilden. Insgesamt hat die Erfahrung gezeigt, viele der Lungenkrebspatienten hätten überleben und geheilt werden können, wenn ihr Tumorleiden zu einem früheren Zeitpunkt erkannt worden wäre.

Diverse Diagnosetechniken werden für die verschiedenen Krankheitsbilder der Lunge eingesetzt. Die einfachsten Techniken erfassen die globale Lungenfunktion durch Spirometrie oder Ganzkörperplethysmographie. Diese Verfahren sind schnell und nur mit geringen Kosten verbunden, können aber selten Schweregrad sowie Art

und regionale Verteilung des Lungenleidens zufriedenstellend bestimmen. Zur ortsaufgelösten Diagnose werden vor allem Röntgen-basierte Techniken verwendet. Röntgenprojektionsaufnahmen sind schnell und kostengünstig. Für Aufnahmen mit hoher räumlicher Auflösung steht die Computertomographie (CT) zur Verfügung. Da die Stärke dieser Verfahren hauptsächlich in der morphologischen Darstellung liegt, wird oft zusätzlich eine funktionelle Lungendiagnostik durchgeführt. Dazu bieten sich die Lungenszintigraphie oder die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) an. Diese Verfahren zur regionalen Lungendiagnostik sind mit erheblicher Strahlenexposition für den Patienten verbunden. Die etablierten Techniken zur funktionellen Bildgebung leiden zudem an einer geringen Ortsauflösung und produzieren beträchtliche Kosten.

Im Gegensatz zu den etablierten Verfahren zur Lungendiagnostik eröffnet die Magnetresonanztomographie (MRT) Möglichkeiten sowohl für morphologische als auch für funktionelle Bildgebung in hoher Auflösung. Prinzipiell besitzt die MRT zudem die Vorteile einer nicht-invasiven Diagnostik ohne Strahlenbelastung, da weder Röntgenstrahlen noch Radioisotope eingesetzt werden. Nach heutigem Kenntnisstand gilt die MRT als gesundheitlich vollkommen unbedenklich. Allerdings bereitet die spezielle Anatomie der Lunge einige Probleme für die MRT. Zu nennen sind vor allem die geringe Protonendichte, viele Luft-Gewebe-Grenzflächen und auftretende Bewegung durch Atmung, Herzschlag und Blutfluss. Aus diesen Gründen ist die MRT an der Lunge noch ein sehr junges Entwicklungsfeld, obwohl die MRT in Anbetracht der erheblichen Defizite traditioneller Lungendiagnoseverfahren großes Potential in diesem Bereich besitzt. Ziel dieser Arbeit war es daher, die Lungen-MRT und speziell die funktionelle MRT der Lunge voranzutreiben, bestehende Konzepte zu verbessern und neue Verfahren zu entwickeln.

Im Hinblick auf die große Anzahl an Lungenkrebs Erkrankungen bestand ein weiteres Hauptziel darin, durch die MRT bessere Alternativen für die Bestrahlungsplanung von Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC¹) aufzuzeigen. Die Prognose für den Patienten und das therapeutische Konzept beim Lungenkrebs hängen stark vom histologischen Typ und der tatsächlichen Tumorausdehnung ab. Beides möglichst exakt zu bestimmen, muss die Aufgabe der Diagnostik sein. Eine potenziell kurative Operation ist je nach Patientenauswahl und Stadium nur für ca. 15–30% der Fälle mit NSCLC möglich. Um daher eine notwendige Strahlentherapie bei den inoperablen Patienten zu verbessern, ist die Optimierung der Bestrahlungsplanung von großer Bedeutung.

Im ersten Kapitel werden die Grundlagen zum Verständnis der Magnetresonanz (MR) und der Magnetresonanztomographie geschaffen. Grundlagen der Lungenphysiologie und des Bronchialkarzinoms werden erläutert. Im Anschluss werden die sich daraus für die Lungen-MRT ergebenden Problemfelder dargelegt. In den folgenden Kapiteln werden dann systematische Lösungswege für die speziellen Probleme der MRT an der Lunge und des Bronchialkarzinoms aufgezeigt und neue

¹ Non-small-cell lung cancer

technische und methodische Fortschritte beschrieben. In Kapitel zwei wird ein Verfahren zur Angleichung der Suszeptibilitäten in der Lunge vorgestellt. Durch die zahlreichen Sprünge der magnetischen Suszeptibilität resultiert ein schneller Zerfall des MR-Signals in der Lunge. Dieser Zerfall kann durch die Angleichung der Suszeptibilitäten in den Lufträumen und im Lungengewebe verlangsamt werden, was theoretisch diskutiert und am Phantom experimentell bestätigt wurde. Kapitel drei befasst sich mit der besonderen Problematik der Lungentumordiagnostik. Traditionelle Diagnosetechniken haben Schwierigkeiten in der Identifikation der tatsächlichen Ausdehnung des malignen Gewebes. Da sich der Tumor vom umliegenden Gewebe in der makromolekularen Zusammensetzung unterscheidet, wurde ein Magnetisierungstransfer-(MT)-Präparationsmodul entwickelt und mit einer schnellen Bildgebungstechnik kombiniert. Das neue Verfahren zur funktionellen MR-Tumorbildgebung erlaubt die Messung der MT-Eigenschaften des Tumors und des umgebenden Gewebes in einem kurzen Atemstopp. Kapitel vier präsentiert entscheidende Verbesserungen in der Sauerstoff-gestützten MRT-Messung der Lungenfunktion. Patientenfreundliche, schnelle und quantitative Messverfahren wurden für die klinische Routine entworfen. Die Machbarkeit der regionalen Lungenfunktionsprüfung wurde an Patienten mit Bronchialkarzinom demonstriert. Untersucht wurde ebenfalls, ob der jeweilige Lungentumor bei Beatmung mit Carbogen (95% Sauerstoff, 5% Kohlendioxid) eine Sauerstoffanreicherung erfährt. In Kapitel fünf wird ein neu entwickeltes Gerät, eine MR-kompatible aktive Atemkontrolle (MR-ABC) zur Vermeidung von Bewegungsartefakten vorgestellt. Durch die MR-ABC konnte eine praktische Lösung für ein großes Hindernis der MR-Lungenbildgebung gefunden werden. Die vorliegende Arbeit erweitert somit die Möglichkeiten für die klinische MR-Lungenbildgebung und insbesondere für die Strahlentherapieplanung des NSCLC. Der Boden für den Einzug der Lungen-MRT in die klinische Routinediagnostik ist bereitet.

Kapitel 1

Grundlagen

1.1 Physikalische Grundlagen

Im Folgenden sollen die physikalischen Grundlagen zum Verständnis der Magnetresonanztomographie erläutert werden. Detaillierte Darstellungen sind zu finden in [DEG98] und [HAA99].

1.1.1 Magnetische Kernresonanz

Grundvoraussetzung für die magnetische Kernresonanz (MR) ist das Vorhandensein eines Kernspins der zu untersuchenden Isotope. Mit dem Kernspin \mathbf{I} ist ein magnetisches Moment

$$\boldsymbol{\mu} = \gamma \cdot \mathbf{I} \quad (1.1)$$

verknüpft. Die Proportionalitätskonstante γ wird als gyromagnetisches Verhältnis bezeichnet und ist eine charakteristische Konstante des Atomkerns. Der Betrag des Kernspins berechnet sich aus den Kommutator-Relationen für Drehimpulse. Man erhält:

$$|\mathbf{I}| = \hbar \sqrt{I(I+1)}, \quad \hbar = \frac{h}{2\pi} \quad (1.2)$$

wobei I die Quantenzahl des Kernspins und h das Plancksche Wirkungsquantum darstellt. Durch ein äußeres statisches homogenes Magnetfeld \mathbf{B}_0 , welches in z -Richtung orientiert sei, richten sich die Spins aus und es wird eine Vorzugsrichtung definiert. Die zu \mathbf{B}_0 parallele Komponente des Spins wird ebenfalls durch die Kommutator-Relationen für Drehimpulse bestimmt und ergibt sich zu

$$I_z = \hbar m, \quad (1.3)$$

wobei m die Magnetquantenzahl darstellt. Da in dieser Arbeit ausschließlich die ^1H -Bildgebung zur Anwendung kam, soll die weitere Betrachtung auf den ^1H -Spin beschränkt bleiben. Der ^1H -Spin hat die Quantenzahl $I = \frac{1}{2}$, daher kann die Magnetquantenzahl m mit $+\frac{1}{2}$ oder $-\frac{1}{2}$ nur zwei Werte annehmen. Für die z -Komponente μ_z des magnetischen Moments $\boldsymbol{\mu}$ sind dann ebenfalls nur zwei Einstellungen möglich. Durch die Wechselwirkung des magnetischen Moments mit dem äußeren Magnetfeld wird die energetische Entartung der zwei ^1H -Spinzustände aufgehoben. Es ergeben sich zwei diskrete Energiezustände, die so genannten Zeeman-Niveaus, welche sich durch die Energiedifferenz

$$\Delta E = \gamma \cdot \hbar \cdot B_0 \quad (1.4)$$

unterscheiden. Bei Zimmertemperatur kann die Besetzung der Energieniveaus näherungsweise mit der Boltzmann-Statistik beschrieben werden. Demzufolge besetzen mehr Spins das energetisch niedrigere Niveau. Dadurch entsteht eine Nettomagnetisierung \mathbf{M} in Richtung von \mathbf{B}_0 , welche im thermischen Gleichgewicht durch

$$\mathbf{M}_0 = \sum_{i=1}^N \frac{\boldsymbol{\mu}_i}{V} \quad (1.5)$$

gegeben ist, wobei über alle N Spins des Probenvolumens V summiert wird. Durch Einstrahlung eines magnetischen Wechselfeldes $\mathbf{B}_1(t)$ mit der Frequenz ω senkrecht zu \mathbf{B}_0 können Übergänge zwischen den Energieniveaus induziert werden, wenn die Energie der eingestrahlenen elektromagnetischen Welle der Resonanzbedingung genügt:

$$\omega_0 = \frac{\Delta E}{\hbar} = \gamma \cdot B_0 \quad (1.6)$$

Die Resonanzfrequenz ω_0 wird auch als Larmorfrequenz bezeichnet. Im klassischen Vektorbild präzediert die Magnetisierung \mathbf{M} um \mathbf{B}_0 mit der Frequenz ω_0 . Im klassischen Bild bewirkt ein magnetisches Wechselfeld \mathbf{B}_1 , angelegt während der Zeit t , die Einstrahlung eines Hochfrequenzpulses (HF-Puls) und lenkt die Magnetisierung \mathbf{M} um den Anregungswinkel² (FA) zum \mathbf{B}_0 -Feld aus. Der Anregungswinkel ist dabei durch

$$\text{FA} = \gamma \cdot \int_0^{t_p} B_1(t) dt \quad (1.7)$$

gegeben, wobei t_p die Gesamtdauer des HF-Pulses angibt. Die zeitliche Entwicklung der Magnetisierung wird üblicherweise im rotierenden Bezugssystem beschrieben. Im Folgenden wird daher ein mit ω_0 um die z -Achse rotierendes Koordinatensystem gewählt. Die Entwicklung der einzelnen Komponenten der Magnetisierung \mathbf{M} lässt sich durch die Bloch-Gleichungen beschreiben:

$$\frac{dM_x}{dt} = 2\pi(\omega_0 - \omega) \cdot M_y - \frac{M_x}{T_2} \quad (1.8)$$

² Der Anregungswinkel wird mit FA für „flip angle“ abgekürzt

$$\frac{dM_y}{dt} = -2\pi(\omega_0 - \omega) \cdot M_x + \gamma B_1 M_z - \frac{M_y}{T_2} \quad (1.9)$$

$$\frac{dM_z}{dt} = -\gamma B_1 M_y - \frac{M_z - M_0}{T_1} . \quad (1.10)$$

Dabei bezeichnet T_1 die Spin-Gitter-Relaxationszeit und T_2 die Spin-Spin-Relaxationszeit. Die Differenz $\Delta = \omega_0 - \omega$ wird als Off-Resonanz bezeichnet. Bei $\Delta = 0$ spricht man von On-Resonanz.

1.1.2 Relaxation

Die Ursache für die T_1 -Relaxation bzw. den Spin-Gitter-Relaxationsprozess ist ein Energieaustausch der Protonenspins mit den Kernen ihrer molekularen Umgebung, dem „Gitter“. Nach einer Störung der Gleichgewichtsmagnetisierung kommt es durch Wechselwirkung der Protonenspins mit dem Gitter zu Übergängen zwischen den Spinzuständen. Rotations- und Translationsbewegungen der Moleküle sorgen für fluktuierende lokale Magnetfelder am Ort des Protons und stimulieren den Kern zu einem Spinübergang. Im Mittel gehen dabei mehr Spins vom höheren ins niedrigere Energieniveau über. Die Energie, welche die Spins bei ihrer Anregung absorbiert haben, wird beim Spinübergang ins niedrigere Energieniveau wieder frei und wird vom Gitter aufgenommen. Auf diese Weise relaxiert das System ins thermische Gleichgewicht zurück.

Mit der Fluktuation der lokalen magnetischen Feldstärke am Ort eines Spins geht zudem gemäß Gl. (1.6) eine Verschiebung der Larmorfrequenz ω_0 einher. Dies ist die Ursache für die T_2 -Relaxation. Die verbreiterte Frequenzverteilung führt mit zunehmender Dauer zum Verlust der Phasenkohärenz. Die T_2 -Relaxation beschreibt somit den Dephasierungsprozess der transversalen Anteile der magnetischen Momente. Diese bilden in der Vektorsumme die makroskopische transversale Magnetisierung.

Neben der direkten Spin-Spin-Wechselwirkung gibt es noch eine ganze Reihe weiterer Mechanismen, die einen Zerfall der transversalen Magnetisierung bewirken. Bedeutend ist vor allem die Relaxation auf Grund von Magnetfeldinhomogenitäten. Gemäß den Maxwell-Gleichungen ergibt sich für das Magnetfeld \mathbf{B} nach Anlegen einer Magnetfeldstärke \mathbf{H} an ein Material der magnetischen Suszeptibilität χ :

$$\mathbf{B} = \mu_0(1 + \chi) \cdot \mathbf{H} . \quad (1.11)$$

Dabei ist μ_0 die Permeabilität des Vakuums. An Grenzflächen verschiedener Gewebe mit unterschiedlichen Suszeptibilitäten ändert sich das lokale Magnetfeld \mathbf{B} . Treten

nun in einem Voxel³ Sprünge in der Suszeptibilität auf, so kommt es durch die unterschiedlichen Larmorfrequenzen der Spins zur schnelleren Dephasierung und zur Verbreiterung der Resonanzlinie. Dieser Mechanismus trägt ebenfalls zum Zerfall der transversalen Magnetisierung bei. Die effektive Relaxationszeit der transversalen Magnetisierung wird durch T_2^* charakterisiert [AIL96]:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} , \quad (1.12)$$

wobei die Zeitkonstante T_2' den Signalabfall beschreibt, der durch die Magnetfeldinhomogenitäten hervorgerufen wird.

1.1.3 Magnetresonanztomographie

In der Magnetresonanztomographie [LAU73] nutzt man die MR aus, um räumliche Information über eine Probe zu erhalten. Das Prinzip basiert auf der Superposition des statischen Magnetfeldes \mathbf{B}_0 mit einem zusätzlichen Magnetfeld, welches linear mit dem Ort variiert. Die Feldstärke des resultierenden magnetischen Feldes $B_{ges}(\mathbf{r}, t)$ ist dann durch den Betrag der Vektorsumme der einzelnen Magnetfelder gegeben. Für den Magnetfeldgradienten $\mathbf{G}(t)$ gilt [DEG98]:

$$\mathbf{G}(t) = \left(\frac{\partial B_{ges}(\mathbf{r}, t)}{\partial x}, \frac{\partial B_{ges}(\mathbf{r}, t)}{\partial y}, \frac{\partial B_{ges}(\mathbf{r}, t)}{\partial z} \right) . \quad (1.13)$$

Dadurch wird die Resonanzfrequenz ω_0 ortsabhängig, und verschiedenen Raumpunkten \mathbf{r} werden unterschiedliche Resonanzfrequenzen

$$\omega_0(\mathbf{r}) = \gamma \cdot \mathbf{G}(t) \cdot \mathbf{r} \quad (1.14)$$

zugeordnet. Durch Ausnutzen des Prinzips der zweidimensionalen Fouriertransformation (2D-FT) lässt sich die räumliche Verteilung der Spins $\rho(\mathbf{r})$ berechnen. Die 2D-FT-MR-Bildgebung [KUM75] enthält drei unabhängige Elemente der Ortskodierung für die drei Raumrichtungen x , y und z : Nach jeder schichtselektiven HF-Anregung einer Bildebene in z -Richtung kann mittels eines Phasengradienten G_p , der in y -Richtung angelegt sei, während der Zeitdauer t_p die Phase $\Phi(t)$ der Transversalmagnetisierung moduliert werden:

$$\Phi(t) = \gamma \cdot \int_0^{t_p} G_p(t) \cdot y \cdot dt . \quad (1.15)$$

Die Phase $\Phi(t)$ wird dadurch abhängig von der y -Koordinate. Eine Ortskodierung in y -Richtung wird dann durch eine Phasenkodierung, d.h. durch Inkrementieren des Phasengradienten G_p bei jeweils konstanter Dauer t_p vor jeder Signalakquisition

³ Dreidimensionales Volumenelement im Objekt, das einen Bildpunkt ergibt.

erreicht. Zur Kodierung in x -Richtung kann eine Frequenzkodierung während der Signalakquisition durchgeführt werden. Dazu wird während der Akquisitionszeit ein konstanter Lesegradient G_L in x -Richtung geschaltet, senkrecht zur Phasenkodierrichtung y , so dass man ein in der x - y -Ebene ortskodiertes Signal erhält. Das komplexe zeitabhängige Signal $S(t)$ dieses zweidimensionalen Bildexperiments lässt sich vereinfacht wie folgt beschreiben [LJU83]:

$$S(t) = S(k_x, k_y) = \iint \rho(x, y) \exp(ik_x x + ik_y y) dx dy, \quad (1.16)$$

mit

$$k_x = \gamma \cdot \int_0^t G_L(t') \cdot dt' \quad \text{und} \quad k_y = \gamma \cdot \int_0^{t_p} G_P(t') \cdot dt'. \quad (1.17)$$

Das Signal kann also als Funktion von räumlichen Frequenzen k_x und k_y , welche den zweidimensionalen k -Raum aufspannen, ausgedrückt werden. Die inverse 2D-FT des Messsignals $S(k_x, k_y)$ liefert nach Gleichung (1.16) die gesuchte Spindichte $\rho(x, y)$, das Magnetresonanztomogramm.

1.1.4 Grundzüge der schnellen MR-Bildgebung

Im Folgenden werden die Grundzüge zweier in dieser Arbeit häufig verwendeter Bildgebungstechniken näher erläutert. Zum genaueren Studium verschiedenster Verfahren zur schnellen MR-Bildgebung sei auf [CHE99a] verwiesen.

Das Gradientenecho-Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass ein Echo nur durch Magnetfeldgradienten und nicht durch HF-Pulse erzeugt wird. In der Regel werden Anregungswinkel kleiner als 90° verwendet [HAA86]. In Abb. 1.1 ist das Schema einer Gradientenecho-Methode dargestellt.

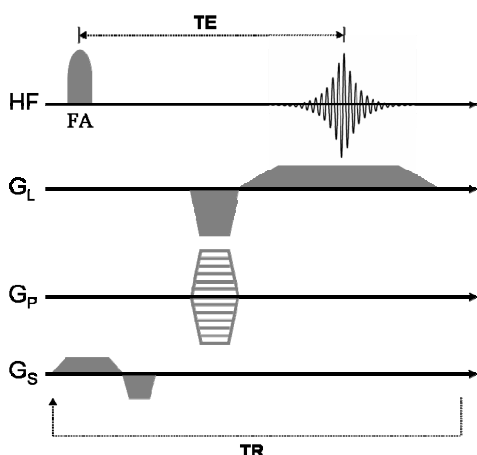


Abbildung 1.1: Puls- und Gradientenprogramm einer 2D-Gradientenecho-Sequenz, mit dem Lesegradienten G_L , dem Phasengradienten G_P und dem Schichtgradienten G_S . In der ersten Zeile sind der HF-Puls mit Flipwinkel FA sowie der Signalverlauf in Form eines Echos gezeigt. Das Echomaximum wird nach der Echozeit TE erreicht. Das Zeitintervall zwischen zwei Anregungspulsen wird als Repetitionszeit TR bezeichnet.

Ein HF-Puls definierter Frequenzbandbreite wird zusammen mit dem Schichtgradienten G_S appliziert. Dadurch werden nur Spins einer bestimmten Schicht in z -Richtung angeregt, wobei die Schichtdicke von der Stärke des Feldgradienten

und von der HF-Pulsbandbreite abhängt. Allerdings induziert der Schichtgradient auch eine Dephasierung in Schichtrichtung. Um unerwünschten Signalverlust zu vermeiden, wird deshalb nach der erfolgten Anregung ein Rephasierungsgradient in Schichtrichtung angelegt. Die Ortskodierung innerhalb der angeregten Schicht erfolgt in der Regel durch eine Frequenz- und eine Phasenkodierung. Der Phasengradient G_P wird nach jeder Anregung inkrementiert. Durch einen Lesegradienten G_L wird ein Gradientenecho erzeugt, indem zunächst eine Dephasierung und im Anschluss eine Rephasierung durch Umpolen des Gradienten erfolgt. Die Signalamplitude nimmt bis zur vollständigen Rephasierung zu (Echo) und führt anschließend zu einer erneuten Dephasierung. Während der Prozess der Re- und erneuten Dephasierung stattfindet, wird in der Regel die Datenakquisition durchgeführt. Wie durch Gl. (1.17) ersichtlich, bedeuten diese Gradientenschaltungen ein Manövrieren im k -Raum. Während die Änderung von k_y über unterschiedliche G_P immer gleicher Dauer erfolgt, variiert k_x mit der Zeit t bei einem konstanten Gradienten G_L . Durch wiederholte Messung bei jeweils unterschiedlichen G_P lässt sich der zweidimensionale k -Raum erfassen. Die Wiederholzeit bzw. die Zeit zwischen zwei Anregungspulsen wird als Repetitionszeit TR bezeichnet, die Zeit von Anregungspuls bis zum Echomaximum dagegen als Echozeit TE . Durch die Verwendung kleiner Anregungswinkel bleibt die Störung der longitudinalen Magnetisierung verhältnismäßig gering. Dies erlaubt weitgehend den Verzicht auf längere Wartezeiten für Relaxationsprozesse und ermöglicht damit sehr kurze Repetitionszeiten. Somit können Bilder mit hoher räumlicher Auflösung bzw. mit vielen Phasenkodierschritten in relativ kurzer Zeit akquiriert werden.

Anstatt durch Feldgradienten ist die Erzeugung eines Echos auch durch HF-Pulse möglich. Ein solches wird dann als Spinecho bezeichnet. Eine spezielle Spinecho-Technik, das so genannte Turbo-Spinecho-Verfahren (TSE) [HEN86], ist in Abb. 1.2 skizziert.

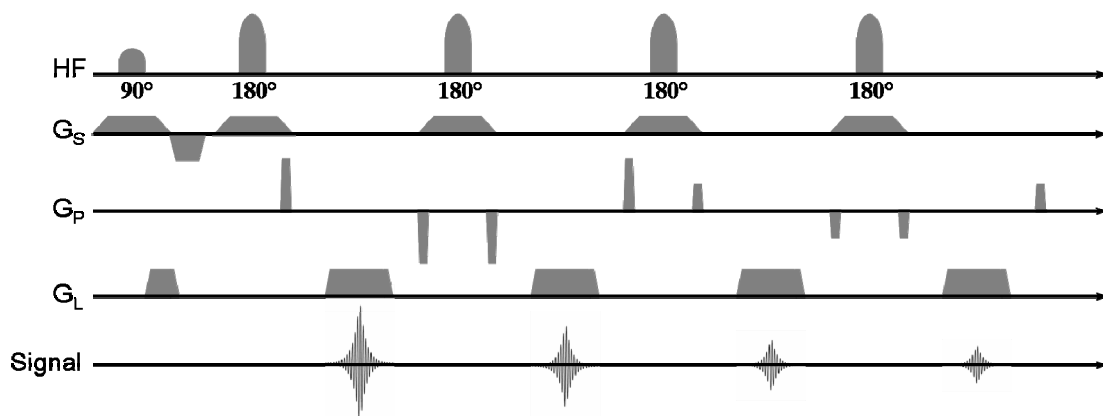


Abbildung 1.2: Beispiel für ein Puls- und Gradientenprogramm einer 2D-TSE-Sequenz.

Wie im vorherigen Fall wird zunächst durch einen HF-Puls in Verbindung mit einem Gradienten G_S eine Schicht angeregt. Ein Spinecho wird in der Regel durch eine 90° -Anregung und einem Refokussierungspuls nach der Zeit $TE/2$ erzeugt, wobei die größte Echoamplitude durch Verwendung eines 180° -Refokussierungspulses entsteht. Der Refokussierungspuls kann mit einem Schichtgradienten kombiniert und damit

wie der Anregungspuls schichtselektiv appliziert werden. Zum Ortskodieren werden erneut die Gradienten G_P und G_L verwendet. Vor jeder Datenakquisition wird ein Phasengradient geschaltet, der nach der Datenaufnahme wieder refokussiert wird. Die Datenaufnahme selbst, bei der jeweils eine Zeile des k-Raumes akquiriert wird, findet statt während ein Lesegradient anliegt. Bei einer traditionellen Spinecho-Bildgebung finden pro Anregung nur eine Phasenkodierung und eine Refokussierung statt. Die Turbo-Spinecho-Bildgebung hingegen ist dadurch charakterisiert, dass pro Anregung mehrere Refokussierungen durchgeführt werden, wobei jedes Mal ein anderer Phasenkodierschritt verwendet wird (siehe Abb. 1.2). Auf diese Weise können mehrere k-Raum-Zeilen pro Anregung akquiriert werden, was eine deutliche Verkürzung der Messzeit bedeutet. Allerdings nimmt die Amplitude jeden Echos exponentiell mit der Zeit ab, wobei der Signalabfall durch die T_2 -Relaxationszeit bestimmt ist. Charakterisiert wird die TSE-Bildgebung durch die effektive Echozeit (effektive TE), die Zeit zwischen Anregungspuls und der Mitte desjenigen Echos, welches im k-Raum-Zentrum akquiriert wird. Die Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden Echomitten nennt man die Interechozeit (inter-TE). Die Anzahl der pro Anregung akquirierten k-Raumzeilen bezeichnet man als Turbofaktor. Die Gesamtmesszeit ergibt sich aus der Anzahl der Phasenkodierschritte dividiert durch den Turbofaktor und multipliziert mit der Repetitionszeit, welche meist wesentlich länger als in der Gradientenecho-Bildgebung gewählt wird, um ein Relaxieren der Magnetisierung nach dem 90° -Anregungspuls zu ermöglichen und eine diagnostisch oft vorteilhafte T_2 -Wichtung zu erzielen.

Ein Ansatz zur Messzeitverkürzung durch Reduktion der Phasenkodierschritte bei konstanter räumlicher Auflösung liegt in der Symmetrie des k-Raumes begründet. Beim HASTE⁴-Verfahren [KIE94] wird nur etwas mehr als die Hälfte des k-Raumes akquiriert. Die fehlenden k-Raum-Daten können durch Ausnutzen der Symmetrieeigenschaften des Frequenzraumes berechnet werden [MAR86]. Obwohl in den real akquirierten MR-Daten grundsätzlich Phasenversätze vorhanden sind, welche die k-Raum-Symmetrie brechen, können die fehlenden Daten durch Algorithmen wie POCS⁵ [CUP87] näherungsweise rekonstruiert werden. Durch Verwendung hoher Turbofaktoren kann mit der HASTE-Technik ein komplettes Bild nach einer einzigen Anregung aufgenommen werden, was Messzeiten weit unterhalb einer Sekunde ermöglicht. Allerdings müssen auch Nachteile in Kauf genommen werden. So entsteht zum einen eine Bildverwischung durch den starken T_2 -Abfall der spät akquirierten Echos und zum anderen ein Verlust des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses (SNR) durch die Verringerung der Phasenkodierschritte im Vergleich zum komplett vermessenen k-Raum.

⁴ Half Fourier single shot TSE

⁵ Projection onto convex sets

1.2 Physiologische Grundlagen

Der folgende Abschnitt beschreibt die wichtigsten physiologischen Grundlagen der Lunge, des Gasaustauschprozesses und der Lungentumorphysiologie. Genauere Einzelheiten finden sich in [SKA00, HLA01, ARN05a].

1.2.1 Die Lunge

Die Hauptaufgabe der Lunge besteht im Gasaustausch. Kohlenstoffdioxid (CO_2) als zelluläres Abfallprodukt wird aus dem Körper ausgeschieden und frischer Sauerstoff (O_2) wird aufgenommen. Bei der Atmung wird durch die Atemmuskulatur das Lungenvolumen variiert. Während der Einatmung (Inspiration) wird ein Unterdruck erzeugt und Außenluft in die Lunge hineingesogen, bei der Ausatmung (Expiration) wird dagegen ein Überdruck erzeugt und das Gas aus der Lunge herausgepresst. Die Atemgase strömen durch ein baumartiges Netzwerk immer dünner werdender und immer weiter verzweigter Luftröhren und gelangen schließlich in kleine Luftsäckchen, den Alveolen. Außer den Luftröhren existiert noch ein zweites baumartig verzweigtes Netzwerk in der Lunge, und zwar das der Blutgefäße. Diese teilen sich immer weiter auf und betten die Alveolen in ein Netz aus Blutkapillaren, die so eng und durchlässig um die Luftsäckchen liegen, dass die Alveolen gewissermaßen vom Blut umspült werden. Durch diesen engen Kontakt zwischen Alveolen und Blut kann ein effektiver Gasaustausch stattfinden. Den Bereich der Gasaustauschzone, bzw. des funktionalen Lungengewebes, bezeichnet man als Lungenparenchym. Der Gasaustausch ist schematisch verdeutlicht in Abb. 1.3.

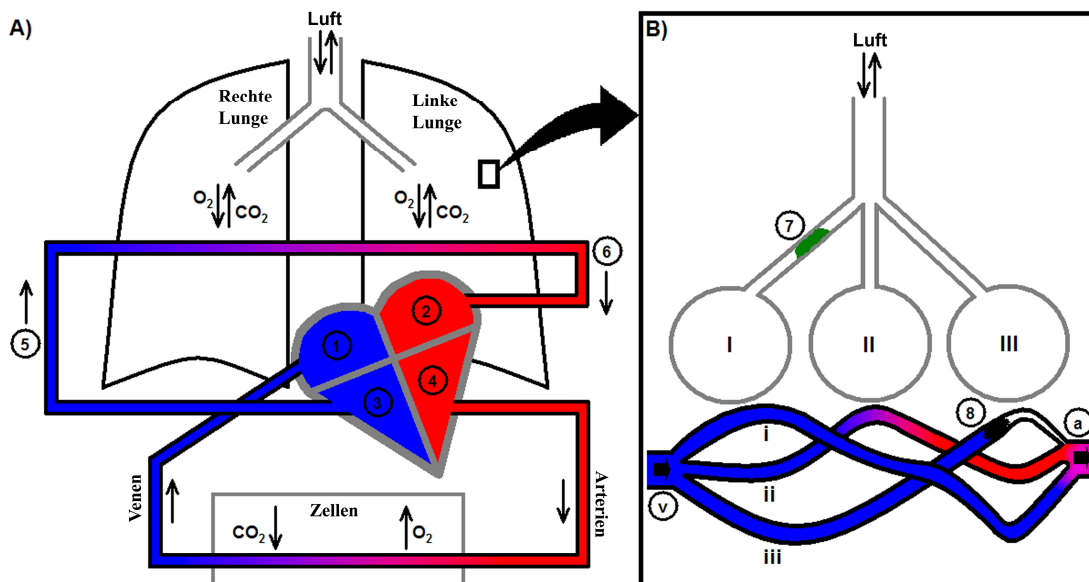


Abbildung 1.3: Schema des Blutkreislaufs (A) und des Gasaustauschprozesses (B), verändert übernommen aus [ARN05a].

Der Blutkreislauf besteht aus zwei Teilen, dem Lungen- und dem Körperkreislauf. Im Lungenkreislauf fließt das Blut vom rechten Ventrikel des Herzens (3) durch die Lungenarterien (5) in die Lungenkapillaren und zurück durch die Lungenvenen (6) wieder ins Herz durch das linke Atrium (2). Auf dieser Reise findet der Gasaustausch im Blut statt. In den Lungen wird das CO₂-reiche und O₂-arme Blut (blaue Farbe) aufbereitet zu O₂-reichem Blut (rote Farbe). Dieses wird dann über den linken Ventrikel (4) in den Körperkreislauf gepumpt und ernährt die Zellen des Körpers. In den Kapillaren der Organe und Gewebe diffundiert der Sauerstoff in die Zellen und CO₂ wird aufgenommen, bevor das Blut wieder das Herz durch das rechte Atrium (1) erreicht. Zu beachten ist, dass die Arterien des Lungenkreislaufs deoxygeniertes (O₂-armes) Blut befördern, während die Arterien des Körperkreislaufs oxygeniertes (O₂-reiches) Blut enthalten.

In Abbildung 1.3B sind die möglichen Gasaustauschprozesse skizziert. Drei Alveolen (I-III) sind gezeigt. In diesem Beispiel tritt das deoxygenierte venöse Blut (v) in die Lunge ein und spaltet sich in drei Kapillaren auf (i-iii), die jeweils eine Alveole umgeben. Nach der Gasaustauschzone vereinigen sich die Kapillaren wieder zu einem größeren Gefäß. Dieses befördert das arterielle (a) Mischblut, welches sich aus den einzelnen Zuflüssen zusammensetzt.

Drei verschiedene Szenarien in verschiedenen Schweregraden können in diesem System auftreten. Im ersten Szenario ist die Luftzufuhr zur Alveole (I) im Punkt (7) verschlossen, was zum Beispiel durch Mukus der Fall sein könnte. Keine frische Luft kann diese Alveole erreichen und kein Gas kann der Alveole entweichen. Nach einiger Zeit stellt sich ein Gleichgewicht in der O₂- und CO₂-Konzentration zwischen dem Gefäß (i) und der Alveole (I) ein. Das Kapillarblut wird nicht reoxygeniert. Szenario eins ist charakterisiert durch eine hohe Durchblutung (Perfusion Q: Volumen Blutfluss pro Zeiteinheit) bei gleichzeitig niedriger Belüftung (Ventilation V: Volumen Luftfluss pro Zeiteinheit), was in einem V/Q-Verhältnis von Null resultiert. Ebenfalls denkbar wäre, dass die Alveole zwar belüftet wird, aber ein Diffusionsdefekt den Gasaustausch zwischen Gefäß und Alveole verhindert. Im zweiten Szenario zeigt Alveole (II) normale Ventilation (ca. 5 Liter pro Minute) und Kapillare (ii) normale Perfusion (ca. 6 Liter pro Minute). Der Gasaustauschprozess findet ungehindert statt, das V/Q-Verhältnis beträgt ca. 0,8. Im dritten Szenario besteht eine Perfusionsstörung in der Kapillare (iii) im Punkt (8), während Alveole (III) normal ventiliert wird, was ein unendlich großes V/Q-Verhältnis zur Folge hat. Der Gasaustausch verläuft ineffektiv, da der Körper Energie für die Belüftung der Alveole (III) aufwenden muss, aber kein Blut mit neuem Sauerstoff anreichern kann. Für ein effektives Atmungssystem müssen Ventilation und Perfusion optimal miteinander verknüpft sein. Der Energieaufwand für die Atmung muss möglichst gering gehalten werden, damit der Körper am Ende einen Nettoenergiegewinn erzielen kann. Deshalb kann der Körper bei einem Ventilationsdefekt auch die Perfusion drosseln, so dass das V/Q-Verhältnis effizient bleibt. Ein verminderter Grad der Oxygenierung im arteriellen Mischblut kann deshalb sowohl einen

Perfusionsdefekt als auch einen Ventilationsdefekt oder einen Diffusionsdefekt zur Ursache haben.

1.2.2 Das Bronchialkarzinom

Das Bronchialkarzinom ist mit jährlich ca. 1,3 Millionen Opfern die tödlichste Krebserkrankung weltweit. Etwa 75-80% entfallen dabei auf das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC), 20-25% auf das kleinzellige Bronchialkarzinom. Den Hauptgrund für die schlechte Prognose und die niedrige Überlebensrate beim Lungenkrebs stellt fast immer eine fehlende Früherkennung dar. Weil der Lungenkrebs keine Frühsymptome zeigt, wird das Bronchialkarzinom meist nur zufällig erkannt. Dann befindet es sich allerdings gewöhnlich schon in einem nicht mehr operablen Stadium, beispielsweise wenn durch einen chirurgischen Eingriff lebenswichtige Organe geschädigt werden könnten oder ein zu großer Lungenbereich entfernt werden müsste. Als Behandlungsmethode bleibt meist nur die Strahlentherapie oder eine kombinierte Radiochemotherapie.

Meist bilden sich die ersten Tumorzellen in den Bronchien. Die Ursache für die Entstehung des NSCLC liegt in einer Fehlsteuerung des Zellwachstums aufgrund einer Veränderung des Erbmateri als. Viele kanzerogene Faktoren tragen zur Umwandlung einer gesunden in eine Krebszelle bei. Mit Abstand die häufigste Ursache für das NSCLC ist das inhalative Tabakrauchen. Mehr als 85% Prozent aller Patienten mit Bronchialkarzinom sind Raucher. Durch das unkontrollierte Zellwachstum wandert der Tumor in umliegendes Gewebe ein und ist charakterisiert durch ein abnormales Mikromilieu (Abb. 1.4).

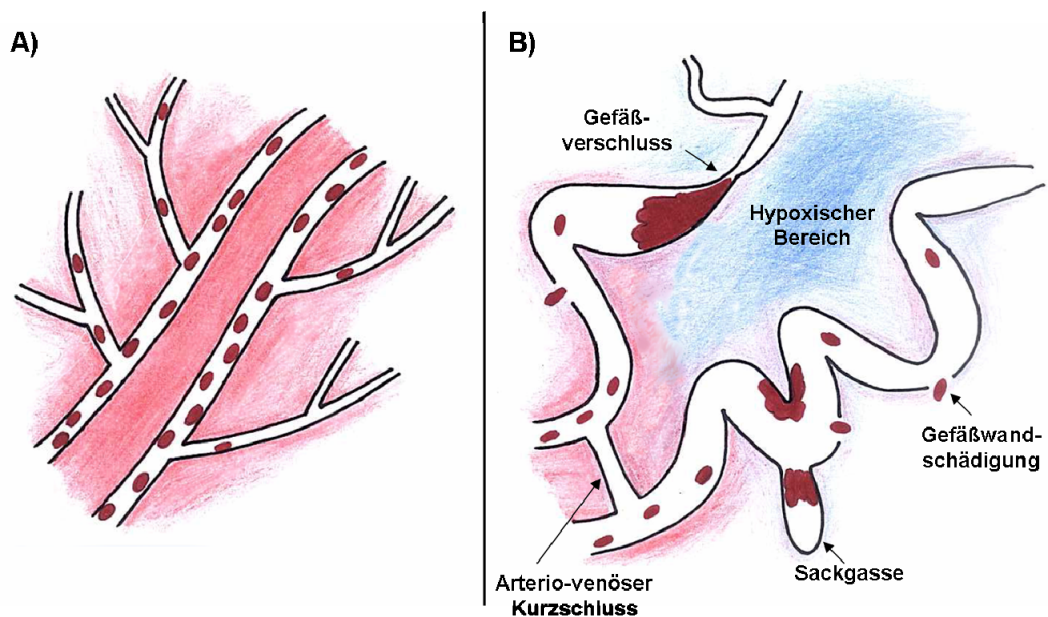


Abbildung 1.4: Skizze zur Verdeutlichung der Unterschiede in der Gefäßstruktur zwischen Normalgewebe (A) und Tumorgewebe (B). Während im Normalgewebe eine regelmäßige Gefäßstruktur anzutreffen ist, gibt es im Tumor eine Vielzahl von Fehlentwicklungen in der Vaskulatur. Bereiche die ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden, sind rot dargestellt, Bereiche der Sauerstoffunterversorgung in blau.

Die Versorgung der Zellen mit Sauerstoff basiert auf der Diffusion gelöster Sauerstoffmoleküle aus den Blutgefäßen in die Zellen, getrieben durch einen Konzentrationsgradienten. Für einen bestimmten Sauerstoffpartialdruck im Blut, der unter anderem bedingt ist durch die O_2 -Konzentration im Atemgas, ergibt sich eine definierte Strecke, welche die O_2 -Moleküle zurücklegen können. Bei Atmung von Normalluft können Zellen mit einem Abstand von ca. 150 μm von einem arteriellen Blutgefäß noch ausreichend versorgt werden [BRO98]. Durch die regelmäßige Gefäßanordnung im Normalgewebe befinden sich alle Zellen in Reichweite von sauerstoffreichen Blutgefäßen und werden mit O_2 versorgt (roter Bereich in Abb. 1.4). Im Tumorgewebe ist die Gefäßstruktur dagegen chaotisch. Verschiedenste Fehlentwicklungen können dazu führen, dass eine Unterversorgung an Sauerstoff (Hypoxie) für einige Zellen auftritt (blauer Bereich in Abb. 1.4B).

Die Lunge besitzt in der CT nur einen geringen Abschwächungskoeffizienten. Die hohe Dichte im Tumorzellkonglomerat ermöglicht dadurch eine deutliche Abgrenzung des Tumors von der Lunge. Allerdings kommt es sehr häufig vor, dass der Tumor Luftgefäße verschließt und dahinter liegende Lungenareale von der Ventilation abschneidet. Diese nicht mehr belüfteten Teile können kollabieren (Atelektase) und weisen dann eine ähnliche Gewebedichte wie der Tumor auf. Dadurch lassen sich Atelektasen in der CT oft nur schwer vom malignen Gewebe unterscheiden. Eine Raumforderung in der Lunge kann somit verschiedene Ursachen haben und besteht nicht zwangsläufig nur aus Tumorzellen. Dies ist von erheblicher Bedeutung, da die Atelektasen oft große Bereiche annectieren und sich wieder zu gesundem Lungengewebe regenerieren könnten, falls diese Gebiete wieder belüftet werden würden. Eine optimale Bestrahlung schont demnach solche Bereiche und die Dosisapplikation sollte nach Möglichkeit auf den Tumorbereich beschränkt werden, welcher wesentlich kleiner sein kann als die Atelektase. Eine diagnostische Abgrenzung von Tumor und Atelektase ist daher von besonderem Interesse, vor allem weil die Bestrahlungstechnik in den letzten Jahren enorme Fortschritte erzielt hat. Durch die intensitätsmodulierte Strahlentherapie kann die Dosisverteilung nun exakt auf den Tumor ausgerichtet und das gesunde Gewebe weitgehend geschont werden.

1.3 Problemfelder der Lungen-MRT

Lungenkrankheiten sind eine der Haupttodesursachen weltweit. Im Gegensatz zu anderen Erkrankungen nimmt die Zahl der Todesfälle aufgrund von Lungenstörungen jedes Jahr zu. Leider sind die traditionellen Methoden der Lungenbildgebung, Röntgenverfahren oder nuklearmedizinische Techniken, gerade für die funktionelle Lungenbildgebung mit vielen Nachteilen verbunden.

Als potentielle Ergänzung oder Alternative könnte sich die MRT der Lunge erweisen. Seit einigen Jahren sind vermehrt Fortschritte in diesem Bereich zu verzeichnen. Allerdings stellt die Lunge eine große Herausforderung für die MRT

dar. Durch den hohen Gasgehalt ist die Gewebedichte der Lunge im Vergleich zu anderen Organen niedrig. Daraus resultiert eine sehr geringe Protonendichte, was in der MRT ein intrinsisch schwaches SNR zur Folge hat. Ferner ist die Lunge durch ihre schwammartige Alveolenstruktur sehr heterogen. Durch die ständigen Luft-Gewebe-Grenzschichten entstehen Sprünge in der magnetischen Suszeptibilität. Die daraus resultierenden Magnetfeldinhomogenitäten führen zu einem raschen Abfall des ohnehin schwachen MR-Signals. Dazu kommt eine Anzahl von Bewegungsprozessen im Thoraxbereich, nämlich Atmung, Herzschlag und Blutfluss, welche den MR-Bildgebungsprozess empfindlich erschweren. Dabei ist nicht nur die räumliche Verschiebung der Protonen problematisch. Beispielsweise durch die Atembewegung ändern sich auch MR Parameter wie die Protonendichte oder die T_2^* -Relaxationszeit in der Lunge erheblich. Es kann zu einer Veränderung im Signalverhalten bzw. im Bildkontrast kommen. Die Atembewegung selbst ist in hohem Maße nicht-linear. Die basalnahen Lungenbereiche bewegen sich deutlich ausgeprägter als in der Lungenspitze. Durch den Herzschlag wird die Lunge passiv mitbewegt, was in einigen Bereichen der Lunge stärker, in anderen schwächer ausgeprägt ist. Doch unabhängig von der räumlichen Verschiebung der Protonen während des Herzschlags ist die Protonendichte in der kompletten Lunge nicht nur von der Atemlage beeinflusst, sondern auch von der Blutbefüllung der Lungengefäße und damit von der Herzphase. Damit Bewegungsartefakte vermieden werden, muss gewöhnlich mit schnellen Bildgebungsmethoden gearbeitet werden. Im Hinblick auf eine Verbesserung im SNR wäre jedoch eine längere Datenakquisitionszeit wünschenswert. Durch den schnellen Signalabfall in der Lunge wird das SNR-Problem zudem noch verschärft. Die Verwendung kurzer Echozeiten ist daher essentiell. Weitere Schwierigkeiten können durch die umliegenden Gewebe verursacht werden. Die an die Lunge angrenzenden Gewebe produzieren üblicherweise ein hohes MR-Signal. Da die Lungenbildgebung oft mit relativ kleiner Auflösung durchgeführt wird, um SNR und Messzeit zu sparen, können signalstarke benachbarte Gewebe durch die Eigenschaften der Punktabbildungsfunktion [HAR78] das Signal aus der Lunge erheblich verunreinigen.

Aufgrund solcher Probleme ist es nach wie vor ein ehrgeiziges Ziel, die Lunge im MRT mit akzeptablem SNR darzustellen. Im Hinblick auf die klinischen Bedürfnisse muss es allerdings das Ziel sein, auch funktionelle Information der Lunge liefern zu können. Um solchen Ansprüchen gerecht zu werden, muss die MR-Lungenbildgebung als auch die Entwicklung der MR-Gerätetechnik trotz einiger Fortschritte in den letzten Jahren noch deutlich verbessert und vorangetrieben werden.

1.4 Verwendetes Material und rechtlicher Rahmen

Mit einer Ausnahme, auf die im entsprechenden Kapitel gesondert hingewiesen wird, wurden sämtliche Experimente dieser Arbeit an einem 1,5 T Ganzkörpertomographen (Vision, Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Das Gradientensystem ermöglichte in einer Anstiegszeit von 600 μs eine Maximalamplitude von 25 mT/m in allen drei Raumrichtungen. Zum Signalempfang wurde eine kommerzielle 4-Element-Körperspule verwendet (Siemens, Erlangen, Deutschland).

Sämtliche Untersuchungen an Probanden und Patienten waren von der lokalen Ethikkommission genehmigt. Vor jedem Experiment wurde jeder Teilnehmer genauestens aufgeklärt und hat schriftlich sein Einverständnis zur Durchführung der Untersuchung erklärt.

Kapitel 2

Angleichung der Suszeptibilitäten zweier Medien in der Lunge: Alveolen und Blut

2.1 Motivation

Der rasche Signalzerfall in der Lunge ist ein großes Problem für die Lungen-MRT. Die Ursache hierfür ist in den unterschiedlichen magnetischen Suszeptibilitäten von Luft und Lungengewebe und den damit verbundenen Magnetfeldinhomogenitäten zu finden. Da die Lunge aus sehr vielen Luft-Gewebe-Grenzen besteht, treten fortwährend Sprünge in der magnetischen Suszeptibilität auf. Eine Verringerung der Unterschiede in der Suszeptibilität zwischen den luftgefüllten Alveolen und dem Lungengewebe könnte den Signalzerfall in der Lunge bremsen. Dies würde z.B. für die Lungenbildgebung mittels Gradientenecho-Verfahren zu erheblichen Verbesserungen führen.

Durch orale oder intravenöse Zuführung von suszeptibilitätsverändernden Mitteln kann eine Angleichung der Suszeptibilitäten in der Lunge vorgenommen werden. Es müsste entweder die Suszeptibilität in der Atemluft ($\chi_{\text{Luft}} = 0,35 \text{ ppm}^6$) [PRA05] vermindert oder die Suszeptibilität des Blutes ($\chi_{\text{Blut}} = -9,1 \text{ ppm}$) [PRA05] erhöht werden. Um die Suszeptibilität in den Alveolen auf negative Werte zu vermindern, müssten dem Atemgas diamagnetische Substanzen ($\chi < 0$) zugeführt werden. Eine andere Möglichkeit besteht in der Injektion eines para- ($\chi > 0$) oder superparamagnetischen ($\chi \gg 1$) Kontrastmittels in die Blutbahn. Nachdem es kaum möglich erscheint, das Atemgas im nötigen Maße zu diamagnetisieren, wird in dieser Arbeit der zweite Ansatz über ein intravaskuläres Kontrastmittel verfolgt. Dieser Ansatz wird an einem theoretischen Lungenmodell diskutiert und an einem entsprechenden Lungenphantom evaluiert.

⁶ ppm = parts per million = 10^{-6}

2.2 Theoretische Grundlagen

Die Lunge ist im Wesentlichen eine große Grenzfläche zwischen zwei Medien, dem Gas in den Alveolen und dem Blut in den Kapillargefäßen. Vereinfacht kann man ein magnetisch homogenes Medium (das Blut) annehmen, in dem magnetische Störkörper (die Alveolen) eingebettet sind.

2.2.1 Physikalisches Lungenmodell

Ein physikalisches Modell eines Lungenvoxels ist in Abb. (2.1) dargestellt. Luftkugeln, welche die Alveolen repräsentieren, befinden sich gleichmäßig verteilt in einem großen Würfel aus Blut. Für alle Luftkugeln wird ein konstanter Radius R angenommen. An den Grenzflächen zwischen Luftkugeln und Blut treten Suszeptibilitätsprünge $\Delta\chi$ auf.

Auf Grund der statischen Magnetfeldinhomogenitäten besitzen die Protonen lokal unterschiedliche Larmorfrequenzen. Dies führt zu einer Dephasierung der transversalen Magnetisierung. Zusätzlich tritt eine Diffusion der Protonen auf (Abb. 2.2), so dass diese ihren Ort und damit ebenfalls ihre Larmorfrequenzen ändern, was zum Verlust der Phasenkohärenz und zum Signalzerfall beiträgt.

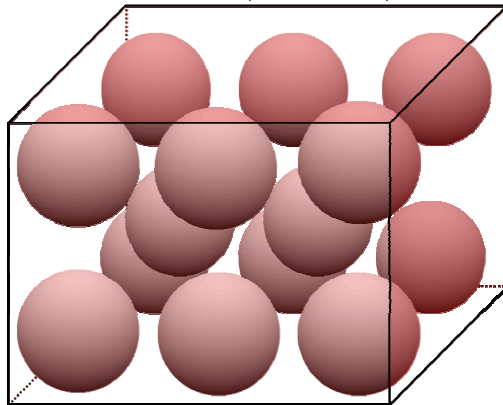


Abbildung 2.1: Physikalisches Modell der Lunge. Kugelförmige luftgefüllte Alveolen mit der Suszeptibilität χ_{Kugel} und Radius R werden von Blut mit der Suszeptibilität χ_{Medium} umspült.

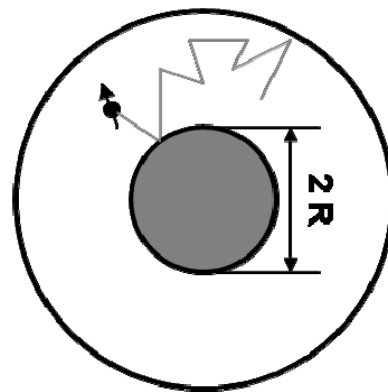


Abbildung 2.2: Geometrie eines magnetischen Störkörpers mit Radius R und einem diffundierenden Proton bei kugelförmigen und reflektierenden Randbedingungen.

Der stochastische Prozess diffundierender Protonen um einen kugelförmigen magnetischen Störkörper wird durch die charakteristische Korrelationszeit τ beschrieben. Unter dieser Korrelationszeit versteht man die Zeit zwischen zwei signifikanten Fluktuationen des lokalen Magnetfeldes eines Protons, bedingt durch dessen molekulare Umgebung. Mit den Randbedingungen aus Abb. 2.2 lässt sich τ angeben mit [ZIE05]:

$$\tau = \frac{R^2}{D} \left(\frac{4}{9} - \frac{3}{8} \sqrt[3]{\eta} \right), \quad (2.1)$$

wobei der Volumenanteil der Luftkugeln im Voxel durch η ausgedrückt wird und die Diffusion der Protonen im Medium mit der Diffusionskonstante D . Für das beschriebene Modell wurde die charakteristische Frequenzverschiebung $\delta\omega$ in Abhängigkeit der Suszeptibilitätsdifferenz $\Delta\chi$ bestimmt [YAB94] zu

$$\delta\omega = \frac{4}{3} \pi \cdot \gamma \cdot \Delta\chi \cdot B_0. \quad (2.2)$$

Nimmt man für die Diffusionskonstante des Blutes bzw. des Mediums die Diffusionskonstante des Wassers ($D = 1 \mu\text{m}^2/\text{ms}$) an und $\eta = 0,74$ für eine dichtestgepackte Kugelanordnung, so gilt mit den Gl. 2.1 und 2.2 bei einer Feldstärke von 1,5 T und den oben angegebenen Suszeptibilitäten von Luft und Blut

$$1/\tau \ll \delta\omega. \quad (2.4)$$

Dominant für den Signalverlust in der Lunge sind demnach die lokalen Suszeptibilitätsdifferenzen und nicht die Diffusion der Protonen. Damit herrscht für das physikalische Lungenmodell das so genannte statische Dephasierungsregime⁷ [CAL91]. Für die Zeitkonstante T_2' eines Mediums mit zufällig verteilten kugelförmigen magnetischen Störkörpern gilt im statischen Dephasierungsregime [YAB94, PRA05]:

$$\frac{1}{T_2'} = \frac{2\pi}{9\sqrt{3}} \cdot \eta \cdot \gamma \cdot B_0 \cdot \Delta\chi. \quad (2.5)$$

Die Zeitkonstante T_2' besitzt bei $\Delta\chi = 0$ eine Singularität. Gemäß Gl. (1.12) lässt sich die effektive Relaxationszeit T_2^* maximieren, wenn $1/T_2'$ gegen Null geht. Es sollte also das Ziel sein, die Suszeptibilität des Blutes an die Suszeptibilität der Luft so anzugleichen, dass $\Delta\chi = 0$ gilt. Bei einem homogenen äußeren B_0 -Feld würde dann $T_2^* = T_2$ gelten. Für eine klinische Feldstärke von $B_0 = 1,5$ T würde das eine erhebliche Verlängerung von T_2^* bedeuten. Bei Normalbedingungen gilt für die Lunge bei einer 1,5 T Feldstärke $T_2^* = 2$ ms [PRA05] und $T_2 = 99$ ms [MAY90].

2.2.2 Theorie der Suszeptibilitätsangleichung

Im vorgestellten Lungenmodell gibt es nur zwei Medien, die Luft und das Blut. Für beide Medien wird jeweils eine homogene Suszeptibilität angenommen. Werden dem Blut superparamagnetische Partikel injiziert, so kann man näherungsweise weiterhin von einem homogenen Medium ausgehen, mit der resultierenden Suszeptibilität [ALB93]:

$$\chi_{\text{Medium},+} = \chi_{\text{Medium}} + C \cdot \chi_{\text{KM}}^{\text{molar}}, \quad (2.6)$$

⁷ Static dephasing regime

wobei $\chi_{Medium,+}$ die Suszeptibilität des Mediums nach dem Injizieren, χ_{Medium} die Suszeptibilität des Mediums vor dem Injizieren und C die Konzentration der superparamagnetischen Partikel bezeichnet. Die molare Suszeptibilität des Kontrastmittels wird angegeben mit χ_{KM}^{molar} in Liter pro Mol. Die Suszeptibilität der zugeführten Substanz ergibt sich somit aus der Konzentration der superparamagnetischen Partikel und der molaren Suszeptibilität des Kontrastmittels.

Berücksichtigt man, dass die Lunge nicht nur aus Blut und Luft besteht, sondern dass auch andere Gewebearten vorhanden sind, so können weitere Verfeinerungen für die Suszeptibilitäten der beiden als homogen betrachteten Medien vorgenommen werden. Um die Gesamtsuszeptibilität des Mediums χ_{ges} zu bestimmen, können die Suszeptibilitäten χ_i der Bestandteile i des Mediums nach ihrem jeweiligen Anteil v_i gewichtet addiert werden [VIG05]:

$$\chi_{ges} = \sum_i v_i \chi_i . \quad (2.7)$$

Für die Lunge wurde in [VIG05] berücksichtigt, dass außer Blut mit χ_{Blut} auch anderes Lungengewebe mit χ_{Gewebe} vorhanden ist. Die Suszeptibilität des Mediums χ_{Lunge} , welches die Alveolen umgibt, wurde bestimmt mit:

$$\chi_{Lunge} = (1 - F) \chi_{Gewebe} + F \cdot \chi_{Blut} , \quad (2.8)$$

wobei F den Anteil des Blutes am Lungengewebe bezeichnet. Nach einer Kontrastmittelinjektion ergibt sich durch Kombination der Gl. (2.6) und Gl. (2.8) eine Suszeptibilität der Lunge von

$$\chi_{Lunge} = (1 - F) \chi_{Gewebe} + F \cdot (\chi_{Medium} + C \cdot \chi_{KM}^{molar}) , \quad (2.9)$$

wenn man für χ_{Blut} in Gl. (2.8) das $\chi_{Medium,+}$ aus Gl. (2.6) verwendet. Der Anteil des Blutes F wird in der Literatur für Ratten mit 0,9 [VIG05] und für Menschen mit 0,5 [STA85] angegeben. Die Suszeptibilität des Lungengewebes lässt sich durch die Suszeptibilität von Wasser ($\chi_{Gewebe} \approx \chi_{Wasser} = -9,0$ ppm) annähern [VIG05].

Mit Gl. (2.9) lässt sich die Suszeptibilität des die Luftkugeln umgebenden Mediums in der Lunge berechnen. Für eine Angleichung der Suszeptibilitäten muss die Kontrastmittelkonzentration in Verbindung mit der molaren Suszeptibilität des verwendeten Kontrastmittels so gewählt werden, dass $\chi_{Lunge} = \chi_{Alveolen}$ realisiert wird.

2.3 Material und Methoden

2.3.1 Kontrastmittel und Suszeptibilitätsmessung

Kontrastmittel auf Basis von Eisenoxid-Nanopartikeln können zurzeit die größten molaren Suszeptibilitäten liefern. Bei Anfertigung dieser Arbeit existierten zwei

klinisch zugelassene superparamagnetische Kontrastmittel, Endorem (Advanced Magnetics Inc., USA) und Resovist (Schering, Berlin, Deutschland). Die Basis bildet bei den beiden Substanzen jeweils ein Eisenkern mit einer Dextranhülle. In dieser Arbeit wurde als Kontrastmittel jedoch ausschließlich Resovist verwendet, welches eine Konzentration von 0,5 mmol Eisen pro Liter besitzt.

Zunächst musste die molare Suszeptibilität von Resovist bestimmt werden. Dazu wurde auf ein Verfahren von [BOW02] zurückgegriffen. Die Messanordnung ist in Abb. (2.3) skizziert.

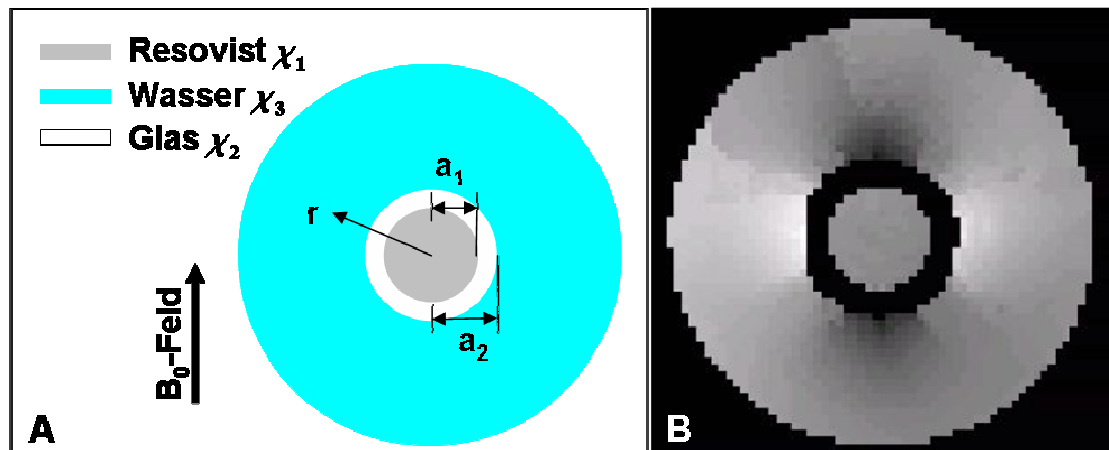


Abbildung 2.3: A) Skizze der Messanordnung für die Suszeptibilitätsbestimmung. Eine Resovist-gefüllte Glasküvette wird in ein Wasserbad gestellt. Die Glasküvette ist senkrecht zum B_0 -Feld angeordnet. Die Resovistprobe sorgt für Feldinhomogenitäten im Wasser. Diese sind sichtbar in der Parameterkarte der Feldverteilung, beispielhaft gezeigt in B). Für B) gilt, je heller der Bereich, umso stärker das lokale Magnetfeld. Eine Dipolstruktur ist deutlich zu erkennen.

Eine Resovistprobe in einer Glasküvette wurde senkrecht zum B_0 -Feld in ein Wasserbad gesetzt. Sind die Suszeptibilitäten von Glas und Wasser bekannt, so kann aus der Messung der magnetischen Feldinhomogenität im Wasser, hervorgerufen durch Resovist, die molare Suszeptibilität von Resovist berechnet werden:

$$\chi_{KM}^{molar} = \frac{B_0 (3 + \chi_3) (a_1^2 \chi_2 + a_2^2 (\chi_3 - \chi_2)) + 6r^2 \Delta B(r) \cdot \sec(2\Theta)}{a_1^2 B_0 (3 + \chi_3)} \quad (2.10)$$

Dabei bezeichnen a_1 und a_2 den Innen- und Außenradius der Glasküvette, Θ den Winkel zwischen B_0 und r , \sec den Sekans des Winkels und $\Delta B(r)$ die Feldverschiebung durch die unterschiedlichen Suszeptibilitäten in Abhängigkeit vom Ort. Genauere Einzelheiten über das beschriebene Verfahren sowie der Ursprung von Gl. (2.10) sind zu finden in [BOW02].

Die Messung der molaren Suszeptibilität wurde an einem 17,6 T MR-Tomographen (Bruker, Ettlingen, Deutschland) durchgeführt. Zum Empfang wurde eine 20 mm lineare „Birdcage“-Spule verwendet. Als Glasküvette wurde ein

Borsilikatglas (Hilgenberg GmbH, Deutschland) mit $a_1 = 1,05$ mm und $a_2 = 1,50$ mm verwendet. Zur Messung der Feldinhomogenitäten wurde ein CSI-Verfahren⁸ [BRO82] angewendet. Die Bildgebungsparameter waren 32×32 Phasenkodierschritte, $FOV = 4,48 \times 4,48$ mm², 4096 komplexe Punkte in der spektroskopischen Dimension und eine Akquisitionszeit von einer Sekunde. Die lokale Resonanzfrequenz wurde durch Fouriertransformation bestimmt. Mit $\chi_2 = -10,5$ ppm und $\chi_3 = -9,0$ ppm ergab sich die molare Suszeptibilität von Resovist zu $\chi_{KM}^{molar} = 4200 \pm 240$ ml/mol Eisen.

Obwohl die Messungen an einem 17,6 T Gerät durchgeführt wurden, kann obiges Ergebnis für χ_{KM}^{molar} auch bei einer Feldstärke von 1,5 T verwendet werden. Grundsätzlich ist die Magnetisierung eines superparamagnetischen Materials zwar feldstärkeabhängig, allerdings ist diese für sehr hohe Magnetfelder konstant. Bei 1,5 T befindet sich die Magnetisierung der Eisenpartikel bereits im Sättigungsbereich [YAB94]. Demnach kann davon ausgegangen werden, dass der Messwert für χ_{KM}^{molar} bei 17,6 T demjenigen für 1,5 T entspricht.

2.3.2 Lungenphantom

Die bisherigen theoretischen Überlegungen sollten an einem entsprechenden Lungenphantom evaluiert werden. Ziel war es daher, das in Kapitel 2.2.1 vorgestellte Lungenmodell praktisch zu realisieren.

Als Luftkugeln fungierten Mikrohohlglaskugeln (Q-Cel300, Omega Minerals, Norderstedt, Deutschland). Die Hohlglaskugeln haben eine Radienverteilung von 7,5 bis 100 μm und besitzen einen mittleren Radius von 45 μm . Das Innere der Kugeln besteht aus Raumluft, die Umrandung aus einem speziellen Glas. Der Anteil des Glases am Hohlglasvolumen beträgt 15%. Eine mikroskopische Darstellung findet sich in Abb. 2.4.

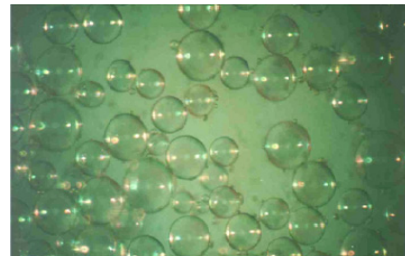


Abbildung 2.4: Mikroskopische Aufnahme Q-Cel300 (Omega Minerals, mit Genehmigung).

Näherungsweise wurden die Hohlglaskugeln als homogene „Luftkugeln“ betrachtet, deren Suszeptibilität sich gemäß Gl. (2.7) zu

$$\chi_{Kugel} = 0,15 \cdot \chi_{Glas} + 0,85 \cdot \chi_{Luft} \quad (2.11)$$

berechnet. Die Suszeptibilität χ_{Glas} der Hohlkugelhülle konnte aus den Herstellerangaben unter Verwendung von Gl. (2.7) zu -13,1 ppm bestimmt werden.

⁸ Chemical shift imaging

Für χ_{Luft} wurde der Wert 0,35 ppm angenommen. Unter Verwendung von Gl. (2.11) resultiert daraus ein Wert für die Suszeptibilität der Luftkugeln von $\chi_{Kugeln} = -1,7$ ppm.

Das umgebende Medium bestand jeweils aus Millipore-Wasser versetzt mit verschiedenen Eisenkonzentrationen in Form von Resovist. Neun verschiedene Proben mit Eisenkonzentrationen zwischen 0,00 und 3,00 mmol/l wurden angemischt. Das umgebende Medium wurde ebenfalls näherungsweise als homogen betrachtet und dessen Suszeptibilität $\chi_{Medium,+}$ mit Gl. (2.6) bestimmt, wobei für χ_{Medium} die Suszeptibilität von Wasser verwendet wurde. Für χ_{KM}^{molar} wurde der Messwert aus Kapitel 2.3.1 benutzt. Das Gesamtvolumen aller Proben betrug jeweils 190 ml, wobei 50 ml vom Wasser-Resovist-Gemisch stammten und 140 ml von den Hohlglaskugeln. Somit ergibt sich ein $\eta = (190-50) \text{ ml}/190 \text{ ml} = 0,74$, was genau dem Wert für eine dichteste Kugelpackung entspricht.

2.3.3 MRT-Messungen

Um die Auswirkungen einer Suszeptibilitätsänderung des äußeren Mediums auf die MR-Relaxationszeiten zu evaluieren, wurden für alle neun Proben T_2 und T_2^* quantifiziert. Die Messungen wurden an einem 1,5 T Tomographen durchgeführt.

Zur T_2^* -Messung wurde eine Gradientenecho-Methode verwendet, mit folgenden Parametern: Field-of-View (FOV) $400 \times 400 \text{ mm}^2$, Matrixgröße 64×128 , Flipwinkel 5° , Repetitionszeit (TR) 28,0 ms, Schichtdicke 15 mm. Vor der Fouriertransformation wurden die k-Raum-Matrizen mit Nullen auf eine Matrixgröße von 256×256 aufgefüllt. Es wurden 80 Messungen durchgeführt, wobei Echozeiten von 1,0 ms bis 13,0 ms verwendet wurden. Zwischen 1,0 und 8,0 ms wurde TE in äquidistanten Schritten von 0,1 ms erhöht und anschließend in Schritten von 0,5 ms.

Sodann wurde eine T_2 -Messreihe mit einer Hahn-Spinecho-Methode [HAH50] in der gleichen Schicht durchgeführt. FOV = $400 \times 400 \text{ mm}^2$, Matrixgröße 64×128 , TR = 5000 ms, Schichtdicke 15 mm, FA = 90° , Refokussierungswinkel 180° . Vor der Fouriertransformation wurden die k-Raum-Matrizen mit Nullen auf eine Matrixgröße von 128×128 aufgefüllt. Es wurden 22 Messungen durchgeführt, wobei TE in Schritten von einer Millisekunde beginnend mit 5 ms auf 20 ms erhöht wurde. Im Anschluss wurde TE in Schritten von 5 ms inkrementiert, bis zu einer Echozeit von 40 ms. Eine weitere Messung mit TE = 50 ms bildete den Abschluss der Messreihe.

Aus den gewonnenen Daten wurden T_2 - und T_2^* -Karten erstellt, durch pixelweise anfitzen der Gleichungen

$$SI(TE) = M_0 \cdot \exp^{-TE/T_2} \quad (2.12)$$

$$SI(TE) = M_0 \cdot \exp^{-TE/T_2^*} \quad (2.13)$$

an die Messdaten, wobei SI die gemessene Signalintensität bezeichnet. Fitparameter waren M_0 sowie die jeweilige Relaxationszeit. In den Parameterkarten wurde für jede der neun Proben jeweils eine Region (ROI) ausgewählt und der Mittelwert (MW) sowie die Standardabweichung (SD) der Werte in der ROI berechnet. Durch Umstellen der Gl. (1.12) zu

$$\frac{1}{T_2'} = \frac{T_2 - T_2^*}{T_2^* \cdot T_2}, \quad (2.14)$$

wurde für jede Probe die Relaxationsrate $1/T_2'$ berechnet. Der Fehler der $1/T_2'$ -Bestimmung wurde durch Fehlerfortpflanzung ermittelt, wobei die SDs der jeweiligen Messgrößen als deren Fehler interpretiert wurden.

2.4 Ergebnisse

Die verwendeten Eisenkonzentrationen C der neun Proben sind in Tabelle 2.1 gelistet. Zudem sind für alle Proben die Messwerte für T_2 und T_2^* sowie der mit Gl. (2.14) berechnete Wert für $1/T_2'$ angegeben.

Probe	Eisenkonzentration C in mmol/l	T_2	T_2^*	$1/T_2'$
		MW \pm SD in ms	MW \pm SD in ms	MW \pm Fehler in 1/s
1	0,00	8,91 \pm 0,11	2,62 \pm 0,03	270 \pm 5
2	0,50	6,69 \pm 0,05	3,11 \pm 0,05	172 \pm 5
3	1,00	6,31 \pm 0,09	3,53 \pm 0,05	124 \pm 5
4	1,50	7,33 \pm 0,24	3,90 \pm 0,08	120 \pm 7
5	1,75	4,51 \pm 0,12	4,36 \pm 0,10	8 \pm 8
6	2,00	5,34 \pm 0,19	4,24 \pm 0,10	50 \pm 9
7	2,25	8,42 \pm 0,16	3,63 \pm 0,07	157 \pm 5
8	2,50	8,76 \pm 0,21	3,13 \pm 0,07	205 \pm 7
9	3,00	8,78 \pm 0,16	2,48 \pm 0,04	290 \pm 8

Tabelle 2.1: Eisenkonzentrationen und Messergebnisse der neun Proben.

Die T_2 -Werte verringern sich mit zunehmender Eisenkonzentration bis zu einer Konzentration von 1,75 mmol/l. Steigt die Konzentration weiter, nehmen auch die T_2 -Werte wieder zu und erreichen bei 3 mmol/l nahezu den Wert wie bei reinem Wasser als äußerem Medium. Für T_2^* ergibt sich ein genau umgekehrter Verlauf. Die T_2^* -Werte nehmen mit zunehmender Konzentration von Eisen im äußeren Medium zu, bis zu einer Konzentration von 1,75 mmol/l. Mit weiterhin steigender Konzentration nehmen die T_2^* -Werte wieder ab. Beide Relaxationszeiten haben bei 1,75 mmol/l Eisen einen Extremwert. Der T_2^* -Wert nimmt hierbei um 66% zu, im Vergleich zum reinen Wasser als äußerem Medium, während der T_2 -Wert um 50% abnimmt. Dieser Verlauf wird auch deutlich in den T_2 - und T_2^* -Parameterkarten, welche in Abb. 2.5

gezeigt sind. Zur Demonstration der Fitqualität ist in Abb. 2.6 jeweils ein Beispiel für eine T_2 - und T_2^* -Messung abgebildet.

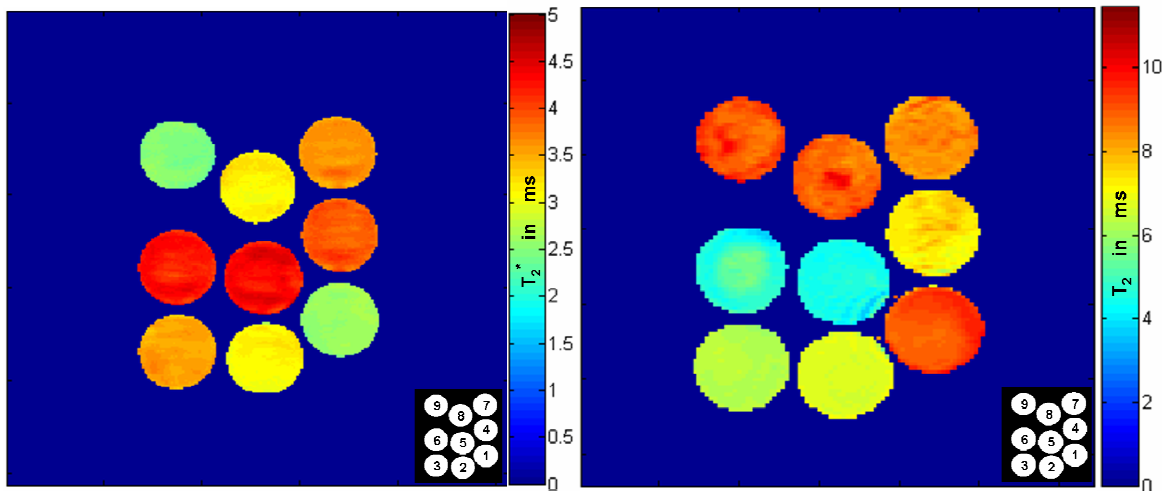


Abbildung 2.5: Links ist die T_2^* -Karte (Matrix 256x256) und rechts die T_2 -Karte (Matrix 128x128) abgebildet. Rechts unten in beiden Bildern ist die Probennummerierung gezeigt.

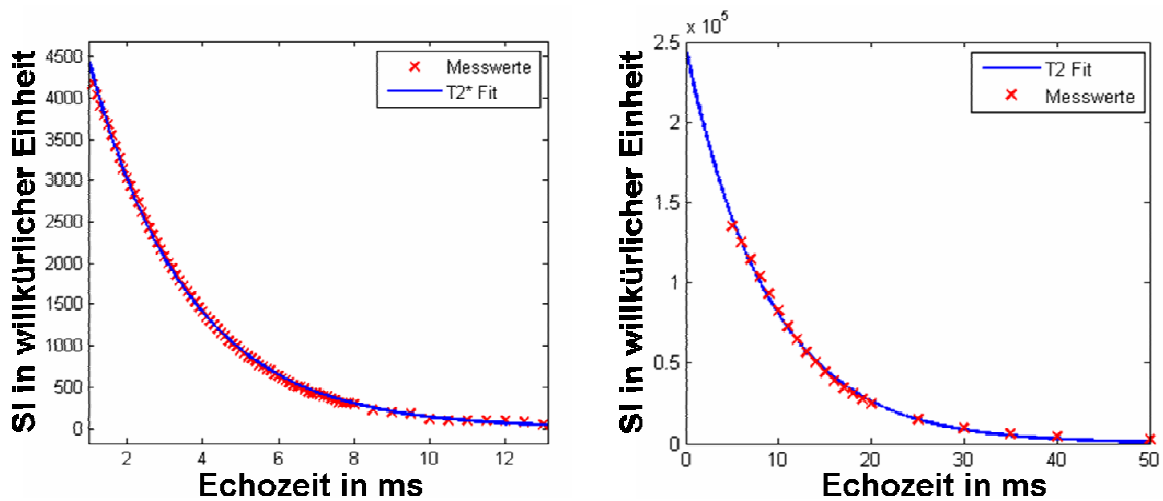


Abbildung 2.6: Beispiele für die Fitqualität. Links ist der T_2^* -Fit und rechts der T_2 -Fit für die Probe 1 dargestellt.

Das Signal der T_2 - als auch der T_2^* - Messung ist durch einen monoexponentiellen Abfall bei steigender Echozeit gekennzeichnet und lässt sich gut mit den Gl. (2.12) und (2.13) beschreiben.

Die Suszeptibilitätsdifferenz $\Delta\chi$ zwischen äußerem Medium und Luftkugeln ergibt sich aus

$$\Delta\chi = \left| \chi_{Kugel} - \chi_{Medium,+} \right| = \left| \chi_{Kugel} - \chi_{Medium} - C \cdot \chi_{KM}^{molar} \right|, \quad (2.15)$$

unter Beachtung von Gl. (2.6). Einsetzen von $\Delta\chi$ aus Gl. (2.15) in Gl. (2.5) erlaubt es, den theoretischen Verlauf von $1/T_2'$ in Abhängigkeit von der Eisenkonzentration C zu beschreiben. Der theoretische Verlauf von $1/T_2'$ als Funktion von C ist für $B_0 = 1,5$

T und $\eta = 0,74$ in Abb. 2.7 aufgetragen, zusammen mit den Messwerten von $1/T_2'$ aus Tabelle 2.1.

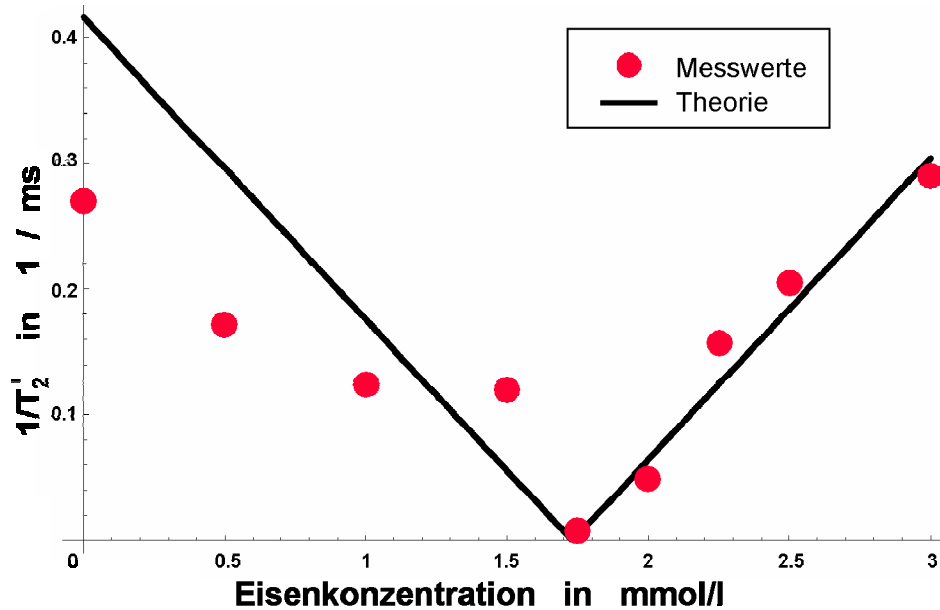


Abbildung 2.7: Messwerte und theoretischer Verlauf für $1/T_2'$ in Abhängigkeit von der Eisenkonzentration des Mediums.

Mit zunehmender Eisenkonzentration nimmt $1/T_2'$ ab, theoretisch bis zu einem Minimalwert von Null bei $C = 1,74$ mmol/l. Für diese Eisenkonzentration bei der Verwendung von Resovist als Kontrastmittel gilt in dem Lungenmodell $\Delta\chi = 0$, was einer optimalen Anpassung der Suszeptibilität des äußeren Mediums entspricht. Für größere Konzentrationen steigt $1/T_2'$ wieder an. Der theoretische Verlauf wird durch die Messungen am Phantom bestätigt.

Die Theorie der Suszeptibilitätsangleichung aus Kapitel 2.2.2 lässt sich also in Verbindung mit einem Zwei-Medien-Lungenmodell experimentell bestätigen. Auf Basis dieses Lungenmodells sollen im Folgenden Voraussagen über die optimale Anpassung der Suszeptibilitäten der in-vivo Lunge durch intravenöse Resovist-Injektion gemacht werden. Der Volumenanteil der Luftkugeln im Lungenparenchym η liegt zwischen 0,71 (Expiration) und 0,89 (Inspiration) [TSC99, OCH04]. Für die Suszeptibilitätsdifferenz in Abhängigkeit der Eisenkonzentration gilt für die Lunge unter Verwendung von Gl. (2.9):

$$\Delta\chi = \left| \chi_{Luft} - \chi_{Lunge} \right| = \left| \chi_{Luft} - (1-F)\chi_{Gewebe} + F \cdot \left(\chi_{Medium} + C \cdot \chi_{KM}^{molar} \right) \right|. \quad (2.16)$$

Setzt man $\Delta\chi$ aus Gl. (2.16) in Gl. (2.5) ein, so lassen sich Vorhersagen über $1/T_2'$ in Abhängigkeit von der Eisenkonzentration für die Lunge anstellen (Abb. 2.8). Wie in Abb. 2.7 nimmt $1/T_2'$ bis zu einer optimalen Eisenkonzentration ab und danach wieder zu. Da sich die Ratte für eine experimentelle in-vivo-Bestätigung der Theorie eventuell besser eignet als der Mensch, sind die Funktionen $1/T_2'(C)$ für die Ratte ebenfalls dargestellt.

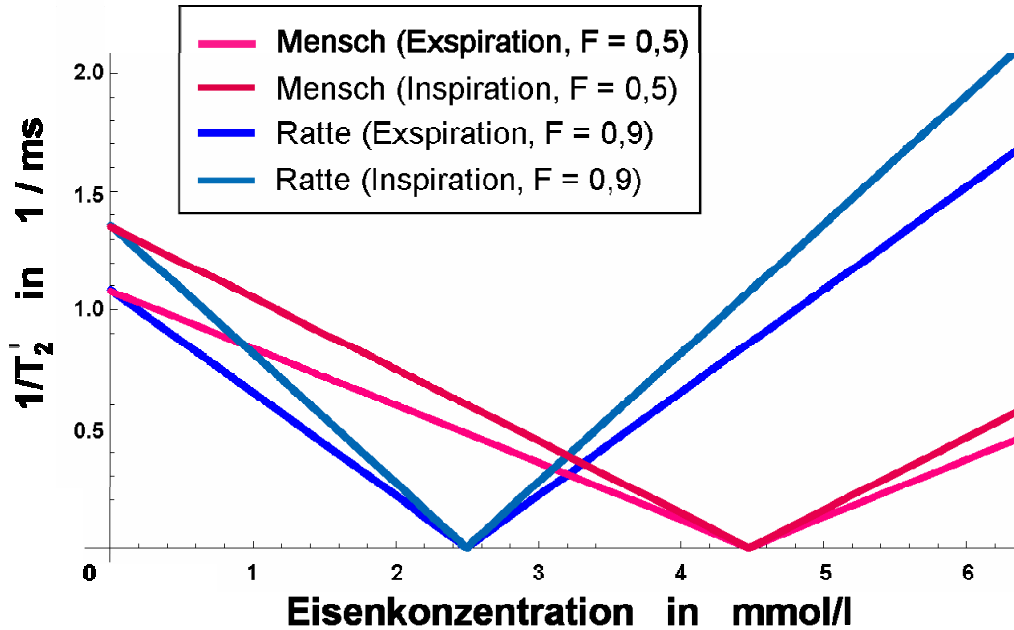


Abbildung 2.8: Theoretischer Verlauf der Funktion von $1/T_2'$ in Abhängigkeit der Eisenkonzentration bei einem B_0 -Feld von 1,5 T und Resovist als Kontrastmittel.

Ohne Zugabe von Eisen ergibt sich $1/T_2' = 1,08$ 1/ms im menschlichen Lungenparenchym bei Expiration und $1/T_2' = 1,35$ 1/ms bei Inspiration. Da die T_2 -Werte in einer Größenordnung von 80 bis 100 ms liegen, erhält man mit Gl. (1.12) ein T_2^* von ungefähr 0,92 ms bei Expiration und $T_2^* = 0,73$ ms bei Inspiration.

Die Eisenkonzentration für die optimale Angleichung der Suszeptibilitäten in der Lunge ergibt sich durch Nullsetzen von Gl (2.16) und Auflösen nach C :

$$C = \frac{(1-F) \chi_{\text{Gewebe}} - \chi_{\text{Luft}}}{F \cdot \chi_{\text{KM}}^{\text{molar}}} - \frac{\chi_{\text{Medium}}}{\chi_{\text{KM}}^{\text{molar}}} \quad (2.17)$$

Demnach ergibt sich bei einer Feldstärke von 1,5 T ein $1/T_2'$ -Minimum für die Ratte bei 2,50 mmol/l und für den Menschen bei 4,48 mmol/l. Mit der Annahme, der Mensch besitze sechs Liter Blut, müsste man zur optimalen Angleichung der Suszeptibilitäten 54 ml Resovist injizieren. Allerdings sind nur 1,4 ml für Personen über 60 kg klinisch zugelassen. Verabreicht man 1,4 ml Resovist, so ist eine T_2' -Verlängerung von 2,6% zu erwarten. Auf Grund der langen T_2 -Relaxationszeit in der Lunge, dürfte die relative Änderung von T_2^* ähnlich derjenigen von T_2' sein. Für eine 350g schwere Ratte mit einem Blutvolumen von 54 ml/kg [WOL94] würden 95 μ l Resovist zur optimalen Suszeptibilitätsangleichung führen.

2.5 Diskussion

In dieser Arbeit wurde eine Theorie zur Suszeptibilitätsangleichung auf ein geläufiges physikalisches Zwei-Medien-Modell der Lunge angewendet. Zum experimentellen Nachweis der theoretischen Vorhersagen wurde ein Lungenphantom entwickelt, so dass die theoretischen Modellannahmen näherungsweise realisiert waren. Als Kontrastmittel wurde das klinisch zugelassene Resovist gewählt und dessen molare Suszeptibilität bestimmt. Die theoretischen Vorhersagen für den Verlauf von $1/T_2'$ als Funktion der Eisenkonzentration im äußeren Medium konnten experimentell bestätigt werden. Unter der Annahme, dass die Bedingungen des theoretischen Modells auch im Lungenparenchym näherungsweise erfüllt sind, konnten Vorhersagen über eine optimale Angleichung der Suszeptibilitäten für eine in-vivo Anwendung an Ratten und Menschen getroffen werden.

Das Lungenphantom hat sich als hervorragende praktische Realisierung des theoretischen Modells präsentiert. Die Relaxationszeiten T_2 und T_2^* konnten durch die Abwesenheit physiologischer Bewegung mit hoher Genauigkeit bestimmt werden. Die verwendeten Methoden zur Messung der Relaxationszeiten erlaubten eine genaue Abtastung der Signal-Echozeit-Verläufe, verdeutlicht in Abb. 2.6. In Bezug auf $1/T_2'$ ergaben sich jedoch bei kleineren Eisenkonzentrationen Abweichungen der Messwerte von der Theorie der Suszeptibilitätsangleichung. Für reines Wasser versetzt mit den Hohlglaskugeln betrug die Abweichung des $1/T_2'$ -Messwertes von der Theorie 35%. Ursache dafür könnte der Einfluss von Diffusion auf den gemessenen T_2 -Wert sein. Die gemessenen T_2 -Relaxationszeiten könnten die realen T_2 -Werte unterschätzen, aufgrund der verwendeten Hahn-Methode. Es wurde gezeigt, dass mit Carr-Purcell-Meiboom-Gill (CPMG) Methoden [MEI58] längere T_2 -Werte in der Lunge gemessen werden [KOL89], weil die Auswirkungen der Diffusion auf die Dephasierung der Magnetisierung in der CPMG-Methode geringer ausfallen.

Bei einem B_0 -Feld von 1,5 T sagt die Theorie T_2^* -Relaxationszeiten von unter einer Millisekunde für das menschliche Lungenparenchym voraus. In-vivo Messungen der T_2^* -Relaxationszeiten in der Lunge [PRA05] zeigten Werte von ca. 1,8 ms bei Expiration. Im Hinblick auf die vereinfachenden Annahmen des physikalischen Modells ist der Unterschied zwischen Theorie und Praxis relativ klein. Zu beachten ist, dass die in der Lunge gemessenen T_2^* -Werte über einen ganzen Lungenflügel gemittelt wurden [PRA05]. Der Anteil des Lungenparenchyms am gesamten Lungenvolumen wird in der Literatur für den Menschen mit nur 13% angegeben [TSC99]. Da die Suszeptibilitätssprünge am gravierendsten im Parenchym auftreten, sind die T_2^* -Werte des übrigen Lungengewebes vermutlich größer. Dadurch lässt sich die Abweichung zwischen der theoretischen Vorhersage der T_2^* -Werte im Lungenparenchym mit den im gesamten Lungenflügel gemessenen T_2^* -Werten erklären.

Der experimentelle in-vivo Nachweis einer erfolgreichen Angleichung der Suszeptibilitäten in der menschlichen Lunge konnte in dieser Arbeit nicht geleistet

werden. Der Effekt einer Injektion der klinisch erlaubten Menge an Resovist würde eine T_2^* -Verlängerung von nur ca. 2,6% ermöglichen. Diese geringe Veränderung ist experimentell schwer nachweisbar. Allein ein kleiner Unterschied des Inspirationslevels zwischen verschiedenen Messungen könnte durch Veränderung des η -Wertes einen größeren Effekt auf T_2^* hervorrufen als die Kontrastmittelapplikation. Die Idee der Angleichung der Suszeptibilitäten in der Lunge wird damit jedoch nicht generell kraftlos. Es ist durchaus denkbar, dass andere Kontrastmittel mit höheren Suszeptibilitäten als Resovist auf den Markt kommen werden. Zu beachten ist auch, dass bei höheren B_0 -Feldstärken, gemäß Gl. (2.5) und (2.16) $1/T_2'$ als Funktion von C im Bereich kleiner Eisenkonzentrationen steiler abfällt. Zwar ist die optimale Eisenkonzentration nach Gl. (2.17) unabhängig vom B_0 -Feld, durch den steileren Verlauf bei höheren Feldstärken als 1,5 T könnten jedoch auch geringere Kontrastmittelkonzentrationen zu beachtlichen Effekten führen.

Auf der anderen Seite muss berücksichtigt werden, dass stark T_2 -verkürzende Kontrastmittel, wie Resovist, auch die theoretisch erreichbare T_2^* -Verlängerung herabsetzen. Theoretisch ist bei 1,5 T eine 50-fache T_2^* -Verlängerung erreichbar, von ca. 2 ms auf ca. 100 ms. Verkürzt sich allerdings T_2 um die Hälfte, wie beim Lungenphantom, so könnte nur noch eine 25-fache T_2^* -Verlängerung erreicht werden. Für die spezielle Anwendung der Suszeptibilitätsangleichung in der Lunge wären also stark paramagnetische Kontrastmittel mit geringem Potential zur T_2 -Verkürzung ideal.

Eine Angleichung der Suszeptibilitäten in der Lunge könnte vielfältig für die Lungen-MRT genutzt werden. Das SNR könnte vor allem in der Gradientenecho-Lungenbildgebung um ein Vielfaches gesteigert werden. Der verzögerte Signalzerfall könnte jedoch auch für Multiechoverfahren genutzt werden. Zusammen mit der Beseitigung von Suszeptibilitätssprüngen und den damit verbundenen Artefakten würden schnelle und durch die jüngsten Fortschritte in der MR-Technik wieder modern gewordene Bildgebungsmethoden wie TRUE-FISP⁹ [CAR58, SCH03a] und EPI¹⁰ [MAN77] deutlich an Attraktivität für die Lungenbildgebung gewinnen. Ebenfalls denkbar wäre die regionale Vermessung des η -Wertes in der Lunge. Durch Messung von $1/T_2'$ bei verschiedenen Eisenkonzentrationen und anschließendem Anfitzen an Gl. (2.5) in Verbindung mit Gl. (2.16) ließe sich η regional bestimmen. Dabei ist zu beachten, dass einer η -Parameterkarte eine hohe diagnostische Bedeutung zukommen könnte, z.B. beim Lungenemphysem, COPD¹¹ oder der Abgrenzung von Atelektasen. Die Verwendung intravaskulärer Kontrastmittel erlaubt es, die Suszeptibilitätsänderung im Blut für einen längeren Zeitraum zu konservieren. Die Messung des Unterschieds zum Zustand vor Kontrastmittel-Applikation könnte eine komfortable Alternative zur Bestimmung des regionalen Blutvolumens ermöglichen. Sicher würden sich auch noch weitere Möglichkeiten erschließen, sollte

⁹ Auch bekannt als „balanced steady-state free precession“ (balanced SSFP)

¹⁰ Echo planar imaging

¹¹ Chronic obstructive pulmonary disease

die Angleichung der Suszeptibilitäten in der Praxis der Lungenbildgebung Einzug finden.

Abschließend ist festzustellen, dass zurzeit eine Angleichung der Suszeptibilitäten in der Lunge kaum realisierbar erscheint, dies jedoch für die Zukunft ein lohnendes Ziel darstellt. Darauf hinarbeiten ließe sich z.B. durch speziell für diesen Zweck optimierte MR-Kontrastmittel.

Kapitel 3

Magnetisierungs-Transfer-Bildgebung am NSCLC

3.1 Motivation

Die Differenzierung zwischen vitalem Tumorgewebe, Nekrosen und atelektatischem Lungengewebe ist von entscheidender Bedeutung bei der Bestrahlungsplanung von Lungentumoren. Die Strahlentherapieplanung bei NSCLC basiert fast ausschließlich auf der Computertomographie. Jedoch kann die traditionelle CT die tatsächlichen Ausmaße des Tumors nur unzureichend erfassen. Dies führt oft bei verschiedenen Beobachtern zu unterschiedlichen Ergebnissen in der Abgrenzung des Tumors [VAN02]. Der Umstand der unklaren Tumorabgrenzung ist vor allem zu bedauern, weil es durch die Möglichkeiten des „Dose Painting“ und der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IM-RT) möglich geworden ist, eine verbesserte Identifikation des Tumorumfanges zu einer deutlichen Dosisreduktion für angrenzende Risikoorgane zu nutzen.

In den letzten Jahren ergaben zahlreiche Arbeiten, dass durch die ¹⁸F-Fluor-Desoxyglukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) eine verbesserte Abgrenzung des Tumors erreicht werden könnte [BRA04]. Allerdings ist die FDG-PET eine vergleichsweise teure Technik, arbeitet mit radioaktiven Isotopen und liefert nur eine geringe räumliche Auflösung. Die MRT ist als potentielle Alternative dazu nicht-invasiv, wiederholbar und ermöglicht es, sowohl morphologische als auch funktionelle Informationen in hoher räumlicher Auflösung zu erhalten. Da sich malignes Gewebe vom Normalgewebe in der makromolekularen Struktur unterscheidet [BRO98], erscheint es sinnvoll einen auf makromolekularen Unterschieden basierenden Kontrast in der Bildgebung zu erzeugen. In der gesunden Lunge und in der Atelektase sind die vorherrschenden Makromoleküle Collagene [MCL77], während der Makromolekülgehalt im Tumor zum Großteil aus Proteinen des Zytoplasmas und aus Kernbausteinen besteht [KUR96]. Eine Technik, die einen Bildkontrast liefert, der in erheblichem Maß von der makromolekularen Umgebung abhängt, ist die MRT mittels Magnetisierungstransfer (MT). Eine MT-Bildgebung [WOL89] benötigt allerdings meist lange Messzeiten. Dies ist für die Anwendung an der Lunge aufgrund der Bewegung von Herz, Blutfluss und Atmung problematisch.

Ziel war es daher, eine schnelle und damit klinisch nutzbare MT-Lungenbildung zu entwickeln, die Bewegungsartefakte vermeidet und trotzdem einen möglichst ausgeprägten MT-Effekt erzeugt.

3.2 Theoretische Grundlagen

In diesem Unterkapitel werden die theoretischen Grundlagen zum Verständnis des Magnetisierungstransfers erläutert. Zum tiefgründigeren Studium wird auf die Literatur [WOL89, NEU89, HEN93] verwiesen. Das im Unterkapitel 3.2 vorgestellte physikalische Modell wurde in den folgenden Unterkapiteln zur Simulation der Auswirkungen verschiedener Präparationsmodule auf den MT-Effekt verwendet.

3.2.1 Magnetisierungstransfer

Der Austausch von Magnetisierung zwischen zwei Spinsystemen wird als Magnetisierungstransfer bezeichnet. Die Spinsysteme können sich zum Beispiel in ihrer Resonanzfrequenz unterscheiden. So besitzen Protonen in unterschiedlichen Bindungsverhältnissen unterschiedliche Larmorfrequenzen und Linienbreiten. Austausch von Magnetisierung zwischen diesen Systemen kann auf vielfältige Weise erfolgen, z.B. durch chemischen Austausch von Atomen, funktionalen Gruppen oder Molekülen oder durch dipolare Wechselwirkung benachbarter Spins. Diese Effekte können in beliebiger Kombination und Ausprägung auftreten und zu Veränderungen in der Besetzungszahl von Energieniveaus führen.

Die prinzipiellen Vorgänge lassen sich beispielhaft verdeutlichen an der dipolaren Kopplung eines Zwei-Spin-Systems, wobei Spins I mit anderen Spins S wechselwirken. Die Spinquantenzahl beider Spins sei $\frac{1}{2}$. Durch dipolare Kopplung ergeben sich vier Energieniveaus. Außer dem Übergang eines einzelnen Spins, können auch Übergänge auftreten, bei denen zwei Spins gleichzeitig umklappen. Obwohl solche Zwei-Spin-Übergänge „verboten“ sind, in dem Sinne dass sie weder durch HF-Pulse angeregt noch direkt im MR Signal detektierbar sind, können diese Übergänge während des Relaxationsprozesses auftreten. Die makroskopischen longitudinalen Magnetisierungen der beiden Spinensembles, I_z und S_z , sind proportional zu den Besetzungszahldifferenzen [NEU89]:

$$I_z \propto N_1 - N_3 + N_2 - N_4 \quad (3.1)$$

$$S_z \propto N_1 - N_2 + N_3 - N_4 \quad (3.2)$$

Dabei stellen N_1 bis N_4 die jeweiligen Besetzungszahlen der vier Energieniveaus dar. Die Änderung der Magnetisierung ergibt sich durch Differenzierung von Gl. (3.1) und (3.2) nach der Zeit. Die auftretenden zeitlichen Ableitungen der Besetzungszahlen

lassen sich durch die Übergangswahrscheinlichkeiten beschreiben. Man erhält die Solomon-Gleichungen [SOL55]:

$$\frac{dI_z}{dt} = -(W_0 + 2W_1^I + W_2)(I_z - I_z^0) - (W_2 - W_0)(S_z - S_z^0) \quad (3.3)$$

$$\frac{dS_z}{dt} = -(W_0 + 2W_1^S + W_2)(S_z - S_z^0) - (W_2 - W_0)(I_z - I_z^0) . \quad (3.4)$$

W_0 , W_1^I , W_1^S , W_2 bezeichnen die Übergangswahrscheinlichkeiten für Nullquanten-, die jeweiligen Einzelquanten- und Doppelquantenübergänge, S_z^0 und I_z^0 stehen für die Gleichgewichtsmagnetisierungen. Wird nun S gesättigt, d.h. $S_z = 0$, so gilt im Gleichgewicht $dI_z/dt = 0$ und aus Gl. (3.3) erhält man

$$\frac{I_z - I_z^0}{S_z^0} = \frac{I_z - I_z^0}{I_z^0} \cdot \frac{\gamma_I}{\gamma_S} = \frac{W_2 - W_0}{W_0 + 2W_1^I + W_2} , \quad (3.5)$$

mit γ_S und γ_I als den gyromagnetischen Verhältnissen beider Spins, falls es sich um unterschiedliche Kerne handelt. Die linke Seite von Gl. (3.5) beschreibt die Änderung der Magnetisierung I_z bei Sättigung von S . Das Ausmaß und das Vorzeichen der Änderung von I_z werden von der Differenz der Nullquanten- und Doppelquanten-Übergangswahrscheinlichkeiten bestimmt. Diese wiederum sind abhängig von der Korrelationszeit bzw. der molekularen Beweglichkeit. Für relativ unbewegliche Moleküle, wie z.B. Proteine, gilt $W_0 > W_2$ und es findet eine Abschwächung der Magnetisierung I_z bei Sättigung von S_z statt. Den Vorgang kann man phänomenologisch beschreiben durch einen Transfer der gesättigten Magnetisierung S_z auf die Magnetisierung I_z .

3.2.2 Zwei-Kompartimente-Modell

Da in der Regel in biologischen Geweben frei bewegliche Protonen (vor allem in Wassermolekülen) und an Proteinen oder in Hydrathüllen gebundene Protonen koexistieren, lässt sich oft nach off-resonanter HF-Anregung ein MT-Effekt beobachten. Die Linienbreite für frei bewegliche Wassermoleküle ist in der Größenordnung einiger Hertz bis einige hundert Hertz. Die Absorptionsbandbreiten von gebundenen Protonen betragen dagegen meist viele Kilohertz. Somit kann ein off-resonanter HF-Puls das gebundene Wasser sättigen, während das freie Wasser keine Anregung erfährt. Durch die unter 3.2.1 beschriebenen Effekte kann es dann zum MT kommen. Die Auswirkungen off-resonanter HF-Pulse auf die Magnetisierung bzw. auf das MR-Signal werden häufig mit einem Zwei-Kompartimente-Modell [HEN93] beschrieben. Das eine Kompartiment besteht aus frei beweglichen Wassermolekülen, das andere aus durch chemische Bindung immobilisierten Wassermolekülen und Protonen (siehe Abb. 3.1).

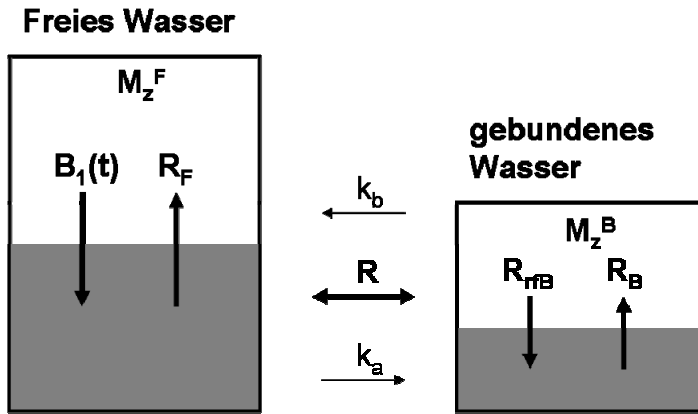


Abbildung 3.1: Das Zwei-Kompartimente-Modell. Die weiße Fläche stellt die aktuelle Magnetisierung zum Zeitpunkt t und die gesamte Fläche die Gleichgewichtsmagnetisierung dar. Der Sättigungsgrad wird durch die graue Fläche repräsentiert. Verschiedene Prozesse sorgen für ein Zunehmen oder Abnehmen der Magnetisierungen, angedeutet durch schwarze Pfeile.

Die Relaxationsprozesse, charakterisiert durch die Relaxationsraten $R_F = 1/T_{1,F}$ des freien Kompartiments und $R_B = 1/T_{1,B}$ des gebundenen Kompartiments, führen zur Verringerung des Sättigungsgrades im jeweiligen Kompartiment. Durch on-resonante HF-Pulse $B_1(t)$ wird der Sättigungsgrad im freien Kompartiment vergrößert und R_{rfB} bezeichnet die durch off-resonante HF-Pulse bedingte Erhöhung der Sättigung im gebundenen Kompartiment. Die Austauschrate k_a beschreibt den MT vom freien ins gebundene Kompartiment und k_b den MT in die umgekehrte Richtung. Im thermischen Gleichgewicht muss der MT in beide Richtungen gleich groß sein, daher gilt

$$\frac{M_0^F}{M_0^B} = \frac{k_a}{k_b}, \quad (3.6)$$

mit M_0^F als dem Betrag der Magnetisierung des freien Kompartiments im thermischen Gleichgewicht und M_0^B als dem Betrag der Magnetisierung des gebundenen Kompartiments im thermischen Gleichgewicht. Sei nun

$$k_b = R, \quad (3.7)$$

so lassen sich beide Austauschraten durch die Austauschkonstante R beschreiben:

$$k_a = \frac{M_0^F}{M_0^B} \cdot R. \quad (3.8)$$

Um die zeitliche Entwicklung der Magnetisierung für das Zwei-Kompartimente-Modell zu beschreiben, lassen sich für jedes Kompartiment die Blochgleichungen (1.8) - (1.10) mit den zusätzlichen Relaxationsmöglichkeiten modifizieren. Da allerdings die T_2 -Relaxationszeit des gebundenen Kompartiments im Bereich weniger μs liegt, lässt sich für die transversalen Anteile der Magnetisierung M^B in guter Näherung angeben:

$$M_x^B = 0 \quad (3.9)$$

$$M_y^B = 0. \quad (3.10)$$

Damit erhält man zur Beschreibung des Zwei-Kompartimente-Modells (Abb. 3.1) ein System aus vier gekoppelten Differentialgleichungen:

$$\frac{dM_x^F}{dt} = 2\pi(\omega_0 - \omega)M_y^F - \frac{M_x^F}{T_2^F} \quad (3.11)$$

$$\frac{dM_y^F}{dt} = -2\pi(\omega_0 - \omega)M_x^F - \frac{M_y^F}{T_2^F} + \gamma B_1 M_z^F \quad (3.12)$$

$$\frac{dM_z^F}{dt} = -\gamma B_1 M_y^F + R_F M_0^F - R_F M_z^F - R \frac{M_0^B}{M_0^F} M_z^F + R M_z^B \quad (3.13)$$

$$\frac{dM_z^B}{dt} = R_B M_0^B - R_B M_z^B - R_{r/B} M_z^B - R M_z^B + R \frac{M_0^B}{M_0^F} M_z^F \quad (3.14)$$

Die zeitabhängige Amplitude eines frequenzselektiven HF-Pulses kann in guter Näherung durch eine konstante effektive Amplitude eines rechteckigen HF-Pulses ersetzt werden:

$$B_{1,eff} = \sqrt{\frac{1}{t_p} \int_0^{t_p} B_1^2(t) dt} \quad (3.15)$$

wobei t_p die Pulsdauer darstellt. Damit lässt sich der Einfluss des HF-Pulses auf den Sättigungsgrad wie folgt berechnen [GRA97]:

$$R_{r/B} = \pi\gamma^2 B_{1,eff}^2 \cdot g(\Delta, T_2^B) \quad (3.16)$$

wobei $g(\Delta, T_2^B)$ die Absorptionslinie des gebundenen Kompartiments in Abhängigkeit von $\Delta = \omega_0 - \omega$ und der T_2 -Relaxationszeit des gebundenen Wassers darstellt. Verschiedene Absorptionslinien wurden in der Literatur verwendet, jedoch werden die meisten Ergebnisse in biologischen Geweben am besten durch eine Super-Lorenz-Funktion beschrieben [YAR02]:

$$g(\Delta, T_2^B) = \sqrt{\frac{2}{\pi}} \int_0^{\pi/2} \frac{T_2^B}{|3 \cos^2 \Phi - 1|} \cdot \exp\left(-2 \left(\frac{2\pi \Delta T_2^B}{3 \cos^2 \Phi - 1}\right)^2\right) \sin \Phi d\Phi \quad (3.17)$$

Unter Verwendung des Zwei-Kompartimente-Modells ist ein System durch die Parameter R , R_F , R_B , T_2^B , T_2^F , M_0^B und M_0^F vollständig definiert, wobei M_0^F oft auf eins normiert wird.

3.2.3 Spezifische Absorptionsrate

Bei der MT-Bildgebung wird in der Regel entweder ein HF-Puls über einen langen Zeitraum (Größenordnung einige Sekunden) oder viele kurze HF-Pulse in schneller Abfolge eingestrahlt. Gemeinhin werden dabei hohe B_1 -Amplituden für die off-resonante Anregung verwendet, um einen hohen Sättigungsgrad zu erreichen. In der klinischen MT-Bildgebung ergeben sich daraus sehr schnell Limitierungen hinsichtlich der spezifischen Absorptionsrate (SAR), da gesetzliche Höchstgrenzen einzuhalten sind. Es gilt

$$\text{SAR} \propto \omega_0^2 \int_0^{t_p} B_1^2(t) dt . \quad (3.18)$$

Betrachtet man (3.18) zusammen mit den Gleichungen (3.15) und (3.16), so wird deutlich, dass R_{rfB} direkt proportional ist zur applizierten Leistung, welche sich durch die SAR bestimmen lässt. In [COL98] wurde für einen 12-beinigen Birdcage Sender die SAR für einen Rechteckpuls von 3 ms Dauer bei einer 90° -Anregung ($\text{SAR}_{3\text{ms},90^\circ}$) für verschiedene B_0 -Feldstärken in verschiedenen Phantomen gemessen. Ausgehend von diesem Modell lassen sich die SAR-Werte für einen beliebigen HF-Puls berechnen zu

$$\text{SAR}_{t_p, \text{FA}} = f \left(\frac{3\text{ms}}{t_p} \right)^2 \left(\frac{\text{FA}}{90^\circ} \right)^2 \text{SAR}_{3\text{ms},90^\circ} . \quad (3.19)$$

Dabei berücksichtigt f die Pulsform ($f = 1$ für einen Rechteckpuls, $f = 0,67$ für einen Gausspuls [BOT85]). Die gesamte SAR für eine Pulsfolge von N Pulsen, wie sie z.B. in einer Bildgebungssequenz auftritt, lässt sich dann berechnen zu

$$\text{SAR}_{\text{ges}} = \frac{\sum_{n=1}^N \left(\text{SAR}_{t_p, \text{FA}_n} \cdot n t_p \right)}{T_{\text{ges}}} , \quad (3.20)$$

wobei das SAR aller N Pulse summiert wird und T_{ges} die Gesamtmesszeit bezeichnet. Mit Gl. (3.20) lässt sich somit auch die Leistung abschätzen, welche durch ein bestimmtes MT-Präparationsmodul appliziert wird. Es kann dann bei der Entwicklung des Präparationsmoduls prognostiziert werden, ob die gesetzlichen SAR-Richtlinien eingehalten werden.

3.3 Entwicklung einer Technik zur MT-Lungenbildgebung

Die MT-Bildgebung wird in der Regel durch Hinzufügen eines off-resonanten Sättigungspulses zum Beginn jeden TR-Intervalls betrieben. Dabei entstehen oft lange Messzeiten, was toleriert werden kann wenn Bewegung zu vernachlässigen ist, wie z.B. bei der MT-Bildgebung am Gehirn. Für die MT-Lungenbildgebung ist ein

solcher Ansatz zweifelhaft. Eine Lungen-MT-Messung sollte in einem kurzen Atemanhaltezustand oder besser in einem Herzschlag abgeschlossen werden. Die Zielvorgabe war deshalb, ein schnelles MT-Präparationsmodul inklusive einer schnellen Bildauslesetechnik zu entwickeln.

3.3.1 Bildgebungstechnik

Das Konzept der in dieser Arbeit entwickelten MT-Lungenbildgebung besteht in einer MT-Vorpräparation, deren Effekt im Anschluss durch ein Bildgebungsverfahren ausgelesen wird. Zu beachten ist dabei, dass der präparierte Zustand dazu tendiert, während der Bildgebungsphase ins thermische Gleichgewicht zu relaxieren. Es ist daher notwendig eine schnelle Auslesetechnik zu verwenden, um den MT-präparierten Zustand näherungsweise als konstant während der Datenakquisition betrachten zu können und um die Verringerung des MT-Effektes durch Relaxationsprozesse zu vermeiden. Als schnelle und für die Lunge besonders geeignete Bildgebungstechnik hat sich die HASTE-Methode bewährt [HAT99]. Eine solche wurde auch in dieser Arbeit für die MT-Lungenbildgebung verwendet. Die Parameter waren wie folgt: Matrixgröße 128 x 256, FOV = 400 x 400 mm², Schichtdicke 10 mm, effektive TE = 43 ms, inter-TE = 4,2 ms und einem Refokussierungswinkel zwischen 120° und 140°, um die SAR zu reduzieren. Die gesamte Messdauer für eine solche HASTE-Technik betrug 320 ms. Eine Evaluierung des MT-Effektes wurde durch einen Vergleich der Signalintensitäten von Bildern mit und ohne MT-Präparation erreicht.

3.3.2 MT-Präparationsmodul

Bevor auf die genaue Durchführung der MT-Lungenbildgebung eingegangen wird, soll zunächst die Entwicklung des MT-Präparationsmoduls beschrieben werden. Für ein solches sind die Freiheitsgrade der Off-Resonanz-Frequenz, HF-Pulsform, Off-Resonanz-Feldstärke, HF-Pulsdauer, Pulsabstand und die Anzahl der HF-Pulse zu bedienen.

Es ist bekannt, dass der MT-Effekt umso größer ist, je kleiner die Off-Resonanz-Frequenz gewählt wird. Ist die Off-Resonanz-Frequenz jedoch zu klein, so erfahren nicht nur die gebundenen Protonen sondern auch das freie Wasser eine Anregung. Dieser so genannte direkte Effekt wird minimiert durch eine möglichst große Off-Resonanz. Ein Kompromiss ist daher zu suchen. Um die optimale Off-Resonanz für 1,5 T zu evaluieren, wurden Experimente an Phantomen durchgeführt. Zur Evaluierung des direkten Effektes wurde eine Wasserprobe verwendet und zur Evaluierung des MT-Effektes eine BSA-Probe¹². Die BSA-Probe bestand aus 8%

¹² BSA: bovine serum albumin

BSA, 0,1 mol/l Kaliumphosphatpuffer und zur Vernetzung 1% Glutaraldehyd, gelöst in Millipore-Wasser. Der pH-Wert wurde auf 7,4 eingestellt. Die Herstellung der BSA-Probe erfolgte in Anlehnung an [MÄK01]. Als MT-Präparationsmodul wurde ein HF-Pulszug aus 300 Gaußpulsen der Länge 10,24 ms im Abstand von 2 ms appliziert. Die Gesamtpräparationszeit betrug 3,7 Sekunden. Im Anschluss an die Präparation erfolgte die Bildakquisition mittels oben beschriebener HASTE-Methode. Drei Messreihen mit jeweils unterschiedlicher B_1 -Feldstärke (4,8 μT ; 3,4 μT ; 1,8 μT) wurden durchgeführt. Für jede B_1 -Feldstärke wurden 110 Messungen durchgeführt: eine on-resonant, 106 mit unterschiedlichen Off-Resonanzen und drei Referenzmessungen ohne MT-Präparation. Um den MT-Effekt sowie den direkten Effekt auf die Wasserprobe zu quantifizieren, wurden MT-Ratio-Karten (MTR-Karten) gebildet durch die Berechnung von

$$\text{MTR} = \left(1 - \frac{\text{HASTE}_{\text{kein_MT}}}{\text{HASTE}_{\text{mit_MT}}}\right) \cdot 100 \quad (3.21)$$

für jeden Bildpixel, wobei $\text{HASTE}_{\text{kein_MT}}$ für den Mittelwert der Signalintensitäten der drei HASTE-Bilder ohne Vorpräparation steht und $\text{HASTE}_{\text{mit_MT}}$ für die Signalintensität des jeweiligen HASTE-Bildes nach einer Vorpräparation mit bestimmter Off-Resonanz. Der MTR-Wert beschreibt somit die prozentuale Signaländerung, welche durch die MT-Präparation hervorgerufen wurde. Die Ergebnisse sind in Abb. 3.2 in Form so genannter Z-Spektren [YAR02] dargestellt.

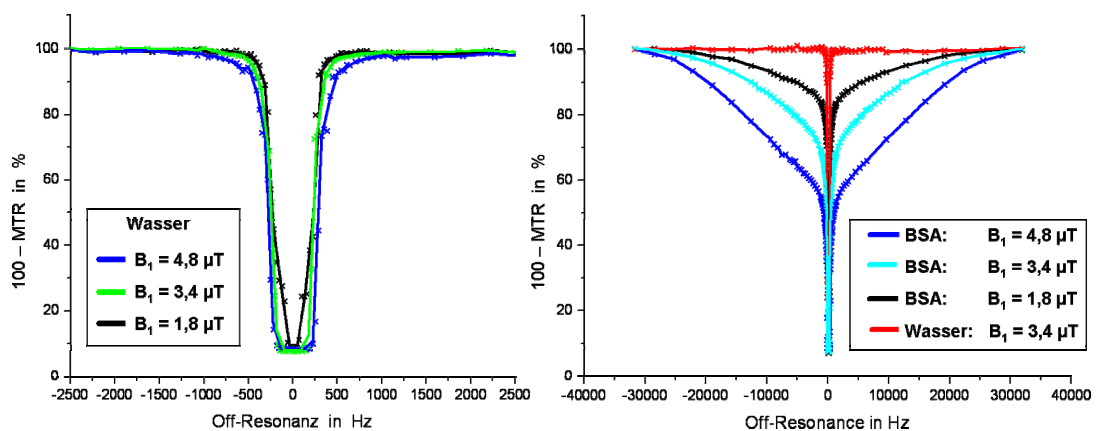


Abbildung 3.2: Das linke Diagramm zeigt die Ergebnisse der Messungen am Wasserphantom. On-resonant tritt ein starker Sättigungseffekt auf. Je größer die Off-Resonanz, desto geringer der direkte Effekt. Das rechte Diagramm zeigt zusätzlich die Ergebnisse der Messungen an der BSA-Probe. Selbst bei Off-Resonanzen mehrerer Kilohertz erzeugt die MT-Präparation eine Signalabschwächung in der BSA-Probe, nicht jedoch in der Wasserprobe. Je kleiner die Off-Resonanz und je größer die B_1 -Feldstärke, desto stärker ist der Signalabfall.

In der Wasserprobe kann auf Grund fehlender Wechselwirkungsmöglichkeiten kein MT-Effekt auftreten. Die Signalabschwächung im reinen Wasser ist somit auf den direkten Effekt zurückzuführen. Abb. 3.2 demonstriert einen steilen Signalabfall in Nähe der On-Resonanz. Ebenfalls zu erkennen ist, dass bei höheren B_1 -Feldstärken der Signalabfall im Wasser bereits bei größeren Off-Resonanzen sichtbar wird. Bei

der größten verwendeten B_1 -Feldstärke von $4,8 \mu\text{T}$ sorgte der direkte Effekt bei Off-Resonanzen größer als 1500 Hz für einen Signalabfall von weniger als 1% . Ebenfalls aus Abb. 3.2 ist ersichtlich, dass im Gegensatz zum Wasser in der BSA-Probe ein erheblicher Signalverlust bei 1500 Hz Off-Resonanzeinstrahlung auftritt, welcher wegen Abwesenheit eines signifikanten direkten Effektes nahezu vollständig auf den Magnetisierungstransfer zurückzuführen ist. Da diese Messreihen eine Off-Resonanz von ca. 1500 Hz als guten Kompromiss zwischen starkem MT-Effekt und niedrigem direkten Effekt identifizierten, wurde für das MT-Präparationsmodul eine Off-Resonanz von 1560 Hz gewählt, analog einer früheren Arbeit zur MT-gestützten Lungenbildgebung [JAK02]. Im Folgenden ist daher durchgehend von einer Off-Resonanz von 1560 Hz auszugehen.

Für die Kombination von Pulsform, Pulsdauer, Pulsabstand, Anzahl der Pulse und B_1 -Feldstärken existieren viele Möglichkeiten. Der jeweils resultierende SAR-Wert kann mit Gl. (3.20) abgeschätzt werden und darf die gesetzliche Höchstgrenze von $1,5 \text{ W/kg}$ Körpergewicht nicht überschreiten. Im klinisch relevanten Rahmen gilt stets, dass der MT-Effekt mit wachsender applizierter Leistung monoton steigt [GRA97]. Um einen möglichst großen MT-Effekt zu erzeugen, sollten also die Pulsparameter so gewählt werden, dass die applizierte Leistung möglichst hoch und damit knapp unterhalb der gesetzlichen Höchstgrenze liegt. Eine Pufferzone sollte jedoch eingeplant werden, damit das Protokoll an jedem Patienten unverändert durchgeführt werden kann. Zu beachten ist, dass die vom MR-Tomographen gemessenen SAR-Werte wegen unterschiedlicher Gewebeeigenschaften von Patient zu Patient leicht variieren können. Für den MT-Effekt ist es unerheblich, auf welche Weise ein bestimmter SAR-Wert in der Zeit t erzeugt wurde. Sämtliche Pulsparameterkombinationen führen nach der Zeit t bei konstanter SAR zum gleichen MT-Effekt. Gemäß diesen Überlegungen wurde folgende Pulscharakteristik verwendet: Der Pulszug bestand aus N Gaußpulsen der Länge $7,68 \text{ ms}$ im Abstand von 2 ms mit $B_1 = 4,8 \mu\text{T}$.

Somit musste noch die Anzahl der Präparationspulse bestimmt werden. Mit zunehmender Dauer der HF-Applikation werden die Sättigung des gebundenen Kompartiments und damit der MT-Effekt verstärkt. Dies setzt sich so lange fort, bis sich ein Gleichgewicht zwischen Sättigung und Relaxation einstellt. Durch fortwährendes Pulsen kann dann das Gleichgewicht konserviert werden. Dieses MT-Gleichgewicht wird allerdings in der Regel erst nach mehreren Sekunden HF-Anregung erreicht. Die MT-Lungenbildgebung ist jedoch zeitlich limitiert auf die Dauer eines kurzen Atemstopps. Ein Präparationsmodul von mehreren Sekunden Dauer ist somit problematisch. Um die Auswirkungen einer Verkürzung des Präparationsmoduls abzuschätzen, wurden Simulationen des MT-Effektes basierend auf dem Zwei-Kompartimente-Modell durchgeführt. Allerdings sind die Parameter des Modells R , R_F , R_B , T_2^B und M_0^B für NSCLC unbekannt. Zur Abschätzung der Auswirkungen musste daher auf Modellparameter anderer in der Literatur bekannter Gewebearten zurückgegriffen werden, wobei $M_0^F = 1$ normiert wurde.

Durch den modularen Aufbau der MT-Lungenbildung vereinfacht sich das System gekoppelter Differentialgleichungen (3.11) - (3.14). Während der MT-Präparation existiert kein on-resonantes B_1 -Feld. Es gilt daher:

$$\frac{dM_x^F}{dt} = 0 \quad (3.22)$$

$$\frac{dM_y^F}{dt} = 0, \quad (3.23)$$

falls zum Startzeitpunkt keine transversale Magnetisierung vorlag. Das Zwei-Kompartimente-Modell lässt sich dann durch die zwei Gleichungen (3.13) und (3.14) vollständig beschreiben, wobei in Gl. (3.13) der erste Term wegfällt zu:

$$\frac{dM_z^F}{dt} = R_F M_0^F - R_F M_z^F - R \frac{M_0^B}{M_0^F} M_z^F + R M_z^B. \quad (3.24)$$

Die Differentialgleichungen (3.14) und (3.24) wurden numerisch durch ein Runge-Kutta-Verfahren vierter Ordnung [KIN98] gelöst. Als Gewebeparameter wurden zum einen die bekannten Werte für 4% Agargel (ein Standard-MT-Modellphantom) [GRA97] verwendet und zum anderen Parameter, die für einige Gehirngewebe publiziert wurden [YAR02]. Die Absorptionslinie des gebundenen Kompartiments wurde durch eine Super-Lorenz-Funktion beschrieben. Die Simulationsergebnisse für die Auswirkungen der Dauer der Vorpräparation auf M_z^F für das 4% Agargel sind in Abb. 3.3 dargestellt, die Ergebnisse für die weiße Gehirnmasse in Abb. 3.4.

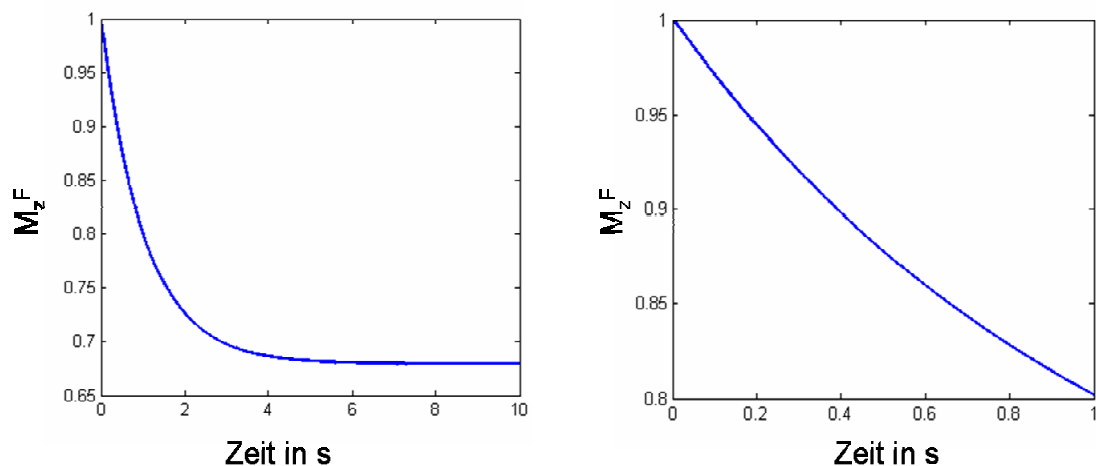


Abbildung 3.3: M_z^F als Funktion der MT-Präparationszeit für ein 4% Agargel. Die rechte Grafik zeigt den Abschnitt bis zur ersten Sekunde vergrößert.

Bei 4% Agargel beträgt M_z^F erst nach fünf Sekunden MT-Präparation 99% seines Gleichgewichtswertes. Die Hälfte des maximal zu erzielenden MT-Effekts ist allerdings bereits nach einer MT-Präparationszeit von 0,73 Sekunden erreicht. Der

Verlauf der Funktion $M_z^F(t)$ im Abschnitt von null bis einer Sekunde ist vergleichsweise steil.

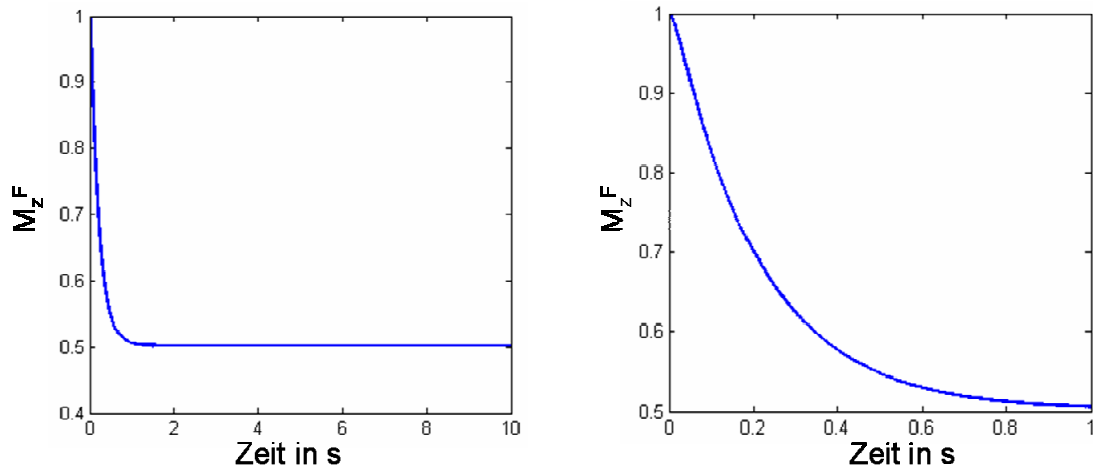


Abbildung 3.4: M_z^F als Funktion der MT-Präparationszeit für weiße Gehirnmasse. Die rechte Grafik zeigt den Abschnitt bis zur ersten Sekunde vergrößert.

Bei weißer Gehirnmasse wird 99% des Gleichgewichtswertes von M_z^F bereits nach 950 ms fortlaufender MT-Präparation mit obigen Pulsparametern erreicht. Die Kurve verläuft wesentlich steiler und die Hälfte des maximal zu erzielenden MT-Effektes wird bereits nach 150 ms MT-Präparation erzielt.

Um eine Evaluierung des MT-Effektes in Form einer MTR-Berechnung vornehmen zu können, wurden zwei HASTE-Bilder aufgenommen. Das erste Bild wurde nach der MT-Vorpräparation akquiriert ($HASTE_{mit_MT}$) und nach einer Wartezeit von sechs Sekunden das zweite Bild, dieses jedoch ohne Vorpräparation ($HASTE_{kein_MT}$). Die Wartezeit wurde so gewählt, dass eine Relaxation der Spins ins thermische Gleichgewicht ermöglicht wird, um gleiche Ausgangszustände für die beiden Bilder zu gewährleisten. Die pixelweise Berechnung der MTR-Parameterkarten erfolgte gemäß Gl. (3.21). Die Gesamtmesszeit für die MT-Lungenbildgebung betrug demnach zweimal die Zeit für eine HASTE-Aufnahme plus sechs Sekunden Wartezeit plus der Zeit für die MT-Präparation. Ohne die Präparationsphase werden daher bereits mindestens 6,6 Sekunden benötigt. Die obigen Simulationen zeigten, dass ein Großteil des maximalen MT-Effektes mit den gewählten Pulsparametern bereits nach einigen 100 ms Vorpräparation erreicht werden kann. Aufgrund dieser Erkenntnis und der sehr limitierten Kapazität von NSCLC-Patienten die Luft anhalten zu können, wurde entschieden, dass eine MT-Präparationszeit von 580 ms einen guten Kompromiss aus Geschwindigkeit und MT-Effizienz darstellt [ARN05b]. Diese Präparationszeit wurde realisiert durch 60 off-resonante HF-Pulse mit den oben beschriebenen Eigenschaften. Die Messzeit für das $HASTE_{mit_MT}$ -Bild betrug somit 900 ms. Dies hat zudem den Vorteil, dass nach einer EKG-Triggerung die Bildakquisition in der Regel in der Diastole erfolgen und innerhalb eines Herzzyklus abgeschlossen werden kann. Die Gesamtmesszeit für die MT-Lungenbildgebung einer Schicht betrug mit der entwickelten Technik zwischen

sieben und acht Sekunden und war damit kurz genug um von einem NSCLC-Patienten toleriert zu werden. Mit dieser Technik theoretisch zu erwartende MTR-Werte wurden mit Hilfe der Simulation für einige Gewebe berechnet und sind in Tabelle 3.1 aufgelistet.

MTR	4% Agargel	Weißer Masse	Graue Masse	Gliom	Multiple Sklerose
%	14	46	37	25	27

Tabelle 3.1: Bei Verwendung des entwickelten MT-Moduls theoretisch zu erwartende MTR-Werte für verschiedene Gewebe.

3.4 Material und Methoden

Um das Potential der MT-Lungenbildgebung zu verdeutlichen, wurde die in Kapitel 3.3 beschriebene Technik zur MT-Lungenbildgebung in einer Vorstudie an Patienten mit NSCLC durchgeführt. Im Vergleich mit der besser etablierten FDG-PET sollte die Relevanz der MT-Lungenbildgebung bezüglich einer denkbaren Verbesserung für die Strahlentherapieplanung evaluiert werden.

3.4.1 Patientenprotokoll

Die MT-Lungenbildgebung wurde an zehn NSCLC-Patienten getestet. Alle Patienten waren medizinisch inoperabel und wurden strahlentherapeutisch behandelt. Das MR-Protokoll bestand aus zwei Teilen. Zunächst wurde eine hochauflösende 3D-Aufnahme des Thoraxbereiches inklusive des Tumors unter Verwendung einer 3D-VIBE Sequenz [ROF99] in einem Atemstopp durchgeführt. Die Parameter für die 3D-VIBE-Bildgebung waren $FA = 5^\circ$, $TE = 1,8 \text{ ms}$, $TR = 4,6 \text{ ms}$, $FOV = 400 \times 400 \times 100 \text{ mm}^3$, Matrixgröße $160 \times 256 \times 20$ mit einem Interpolationsfaktor von zwei in der dritten Dimension, woraus eine Voxelgröße von $2,50 \times 1,56 \times 2,50 \text{ mm}^3$ resultiert. Im Anschluss wurde die MT-Lungenbildgebung in zwei bis vier Schichten durchgeführt, je nach Größe des Tumors. Die Schichtposition wurde jeweils an den 3D-VIBE-Datensatz angepasst. Die MT-Lungenbildgebung bestand aus zwei HASTE-Aufnahmen in einem Atemanhaltezustand mit sechs Sekunden Wartezeit dazwischen, wobei vor einer der Bildakquisitionen oben beschriebenes Präparationsmodul zum Einsatz kam. Beide HASTE-Akquisitionen waren jeweils EKG-getriggert. Die verwendeten Parameter sind in Kapitel 3.3 beschrieben.

Zum Vergleich mit den Ergebnissen der MT-Lungenbildgebung wurden FDG-PET-Messungen herangezogen. Diese wurden an einem Ecat Exact47 Gerät (Siemens, Erlangen, Deutschland) eine Stunde nach Injektion von 370 MBq ^{18}F -Fluor-Desoxyglukose vorgenommen. Sechs Bettpositionen wurden für jeweils zehn

Minuten akquiriert. Die regionale FDG-Aufnahme wurde durch SUV-Werte¹³ ausgedrückt, berechnet nach:

$$SUV = \frac{\text{Aktivität}_{\text{gemessen}} \cdot \text{Körpergewicht}}{\text{Aktivität}_{\text{appliziert}} \cdot \text{Gewebevolumen}} \quad (3.25)$$

Der SUV-Wert berechnet sich aus der gemessenen Aktivität, multipliziert mit dem Körpergewicht des Patienten und dividiert durch die Aktivität der applizierten Substanz sowie dem Gewebevolumen in welchem die Aktivität gemessen wurde. Das Gewebevolumen aus Gl. (3.25) ist somit durch die Voxelgröße bestimmt. Große Randbereiche in der Raumforderung, in denen alle SUV-Werte kleiner als 2,5 waren, wurden in dieser Arbeit als Atelektase definiert.

3.4.2 Datenanalyse

Der 3D-VIBE-Datensatz wurde mit dem 3D-PET-Datensatz koregistriert. Dazu wurde eine manuell interaktive Methode [PIE94] verwendet. Als Operand fungierten die PET-Daten, welche auf die Schichten der 3D-VIBE angepasst wurden. Dadurch sind koronare FDG-PET-Bilder generiert worden, welche mit den MTR-Karten korrespondierten.

Etwaige Raumforderungen in den Lungen der NSCLC-Patienten wurden zunächst in den hochauflösenden morphologischen 3D-VIBE-Bildern identifiziert. Im Anschluss wurden die Raumforderungen in den koregistrierten PET-Bildern sowie in den MTR-Karten segmentiert [ARN06a]. Die Segmentierung in beiden Modalitäten wurde getrennt und unabhängig voneinander halbautomatisch unter Verwendung eines „region growing“-Algorithmus vorgenommen. Auf diese Weise wurden Strukturen segmentiert, welche homogen erschienen und im Vergleich zum umgebenden Gewebe erhöhte oder verminderte SUV- bzw. MTR-Werte aufzuweisen hatten. Da SUV- und MTR-Werte von Struktur zu Struktur und von Patient zu Patient sich unterschiedlich vom umliegenden Gewebe abgrenzten, konnte kein globaler Schwellenwert für das „region growing“ gesetzt werden. Die Schwellenwerte wurden deshalb für jede Struktur neu angepasst.

Die Übereinstimmung des Informationsgehaltes der PET-Bilder im Vergleich zu den MTR-Karten wurde anhand des Ähnlichkeitsindex [DIC45, ZIJ94] analysiert. Für jede Struktur S wurde der Ähnlichkeitsindex

$$SI(S) = 2 \cdot \frac{V_{MTR} \cap V_{PET}}{V_{MTR} + V_{PET}} \quad (3.26)$$

¹³ Standardized Uptake Value

berechnet, durch die doppelte Schnittmenge aus den Voxeln der Struktur S im PET-Bild (V_{PET}) mit den Voxeln der Struktur S in der MTR-Karte (V_{MTR}), dividiert durch deren Summe. Ein perfekter beidseitiger Überlapp der Strukturen resultiert demnach in einem $SI = 1$. Sind die Ortsvektoren beider Strukturen für alle Voxel verschieden, so resultiert ein SI von null. Zur Erläuterung siehe Abb. 3.5

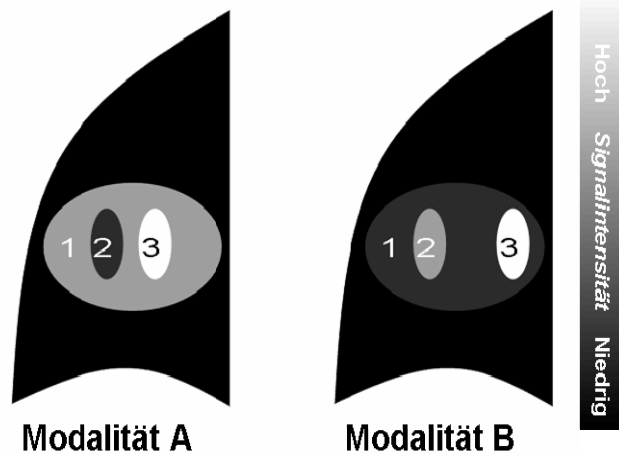


Abbildung 3.5: Skizze zum Ähnlichkeitsindex. In beiden Modalitäten können drei Strukturen (1,2,3) in der Lunge erkannt und segmentiert werden. Struktur 2 von Modalität A enthält Voxel mit den gleichen Ortsvektoren wie Struktur 2 von Modalität B. Somit gilt $SI = 1$ für die Struktur 2. Struktur 3 von Modalität A enthält die selbe Anzahl an Voxel und die selbe Form wie Struktur 3 von Modalität B, allerdings sind keine gemeinsamen Ortsvektoren

vorhanden, deshalb gilt $SI = 0$ für Struktur 3. Die Voxel der Struktur 1 der beiden Modalitäten zeigen einigen Überlapp, daher liegt SI zwischen 0 und 1. Zu beachten ist, dass der unterschiedliche Kontrast der beiden Modalitäten keinen Einfluss auf die SI -Analyse hat, z.B. ist die Signalintensität von Struktur 2 in Modalität A geringer als die ihrer Umgebung, in Modalität B hingegen größer als in ihrer Umgebung.

Die Ähnlichkeitsanalyse ermöglicht die Evaluierung, inwiefern Strukturen die sich in den PET-Bildern abgrenzen auch in den MTR-Karten gefunden werden können. Strukturen, die nur in den MRT-Karten vorhanden waren aber nicht im korrespondierenden PET-Bild, wurden in der Ähnlichkeitsanalyse vernachlässigt. Ein SI von eins würde daher bedeuten, dass alle Strukturen, die im PET identifiziert werden, in identischer Form und Lage auch in den MTR-Karten zu finden sind.

Bei der SI -Analyse wurden nur PET-Bilder betrachtet, die wenigstens einen Pixel mit $SUV \geq 2,5$ enthielten, da sonst keine tumorösen Strukturen zu identifizieren sind. Ebenfalls aus der Analyse ausgeschlossen wurden MTR-Karten bei deren Akquisition der Patient den Atemstopp nicht aufrechterhalten konnte, um die Verwendung eventuell artefaktbehafteter MTR-Karten zu vermeiden. Die Robustheit der MT-Lungenbildgebung wurde durch die Erfolgswahrscheinlichkeit artefaktfreier MTR-Messungen bestimmt, welche definiert ist durch den Anteil der artefaktfreien MTR-Karten im Vergleich zur Gesamtakquisitionszahl.

3.5 Ergebnisse

In neun Patienten wurde die MT-Lungenbildgebung in drei Schichten und in einem Patient in vier Schichten durchgeführt. Insgesamt wurden 31 MTR-Karten berechnet. Davon zeigten drei Karten Bewegungsartefakte, da der Patient den Atemstopp nicht lange genug aufrechterhalten konnte. Demnach konnten über 90% der MT-Lungenmessungen erfolgreich durchgeführt werden [ARN07a]. In vier FDG-PET-Bildern war kein Pixel mit SUV-Wert größer als 2,5 vorhanden und daher wurden diese vier Bilder von der Ähnlichkeitsanalyse ausgenommen. Drei Strukturen wurden nur in MTR-Karten gefunden, aber nicht in den FDG-PET-Bildern. Diese Strukturen wurden in der Ähnlichkeitsanalyse nicht berücksichtigt. Damit verblieben 24 MTR-Karten bzw. FDG-PET-Bilder mit insgesamt 60 Strukturen für die Analyse des SI(S).

Ein Beispiel für die MT-Lungenbildgebung [ARN06b] ist in Abb. 3.6 aufgezeigt. Die Zwerchfellposition sowie die Thoraxwand hat sich von Bild 1 nach Bild 2 nicht verschoben, was auf eine erfolgreiche Datenaufnahme im Atemstopp hinweist. Dennoch können in der Differenzkarte einige Artefakte ausgemacht werden, die durch Blutfluss oder Herzbewegung entstanden sind, trotz EKG-Triggerung. Aufgrund dessen ist zur Abgrenzung des Tumors die Kombination der Differenzkarte mit einem morphologischen Referenzbild sinnvoll. Dies wird in Abb. 3.6 verdeutlicht. In Verbindung mit den HASTE-Bildern als Referenz kann auch ein Tumor mit nur wenigen Millimetern Durchmesser durch die MT-Lungenbildgebung vom umliegenden Gewebe abgegrenzt werden.

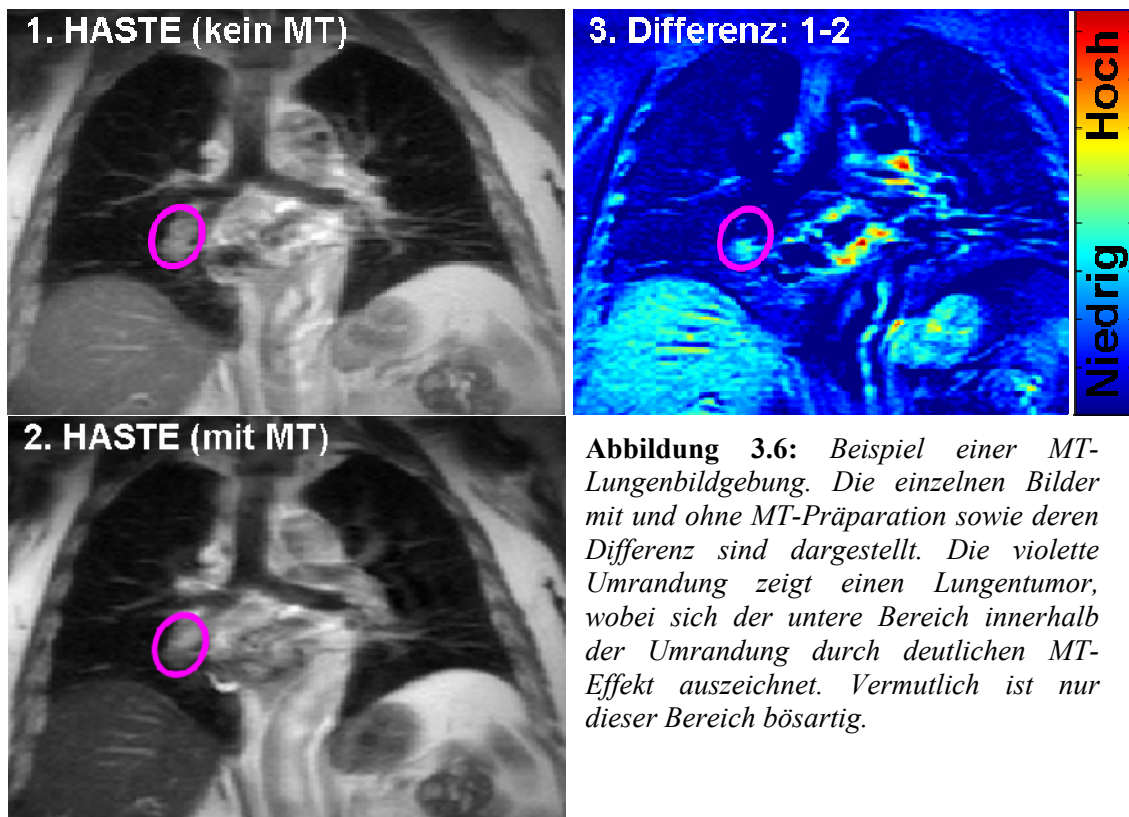


Abbildung 3.6: Beispiel einer MT-Lungenbildgebung. Die einzelnen Bilder mit und ohne MT-Präparation sowie deren Differenz sind dargestellt. Die violette Umrandung zeigt einen Lungentumor, wobei sich der untere Bereich innerhalb der Umrandung durch deutlichen MT-Effekt auszeichnet. Vermutlich ist nur dieser Bereich bösartig.

Ein Beispiel einer MTR-Karte und der korrespondierenden FDG-PET-Darstellung ist in Abb. 3.7 gezeigt. In der Überlagerung von 3D-VIBE mit FDG-PET (Abb. 3.7C) ist deutlich eine Struktur mit erhöhten SUV-Werten zu erkennen. Der gleiche Bereich zeigt sich auch in der MTR-Karte auffällig, im Gegensatz zum traditionellen HASTE-Bild (Abb. 3.7A) [ARN07b]. Der Bereich der Raumforderung ist in Abb. 3.8 nochmals vergrößert dargestellt, wobei die Skalierung des FDG-PET-Bildes nicht-linear angepasst wurde, um den Bereich erhöhter Intensität hervorzuheben und die Ähnlichkeit der Strukturen in beiden Modalitäten zu verdeutlichen.

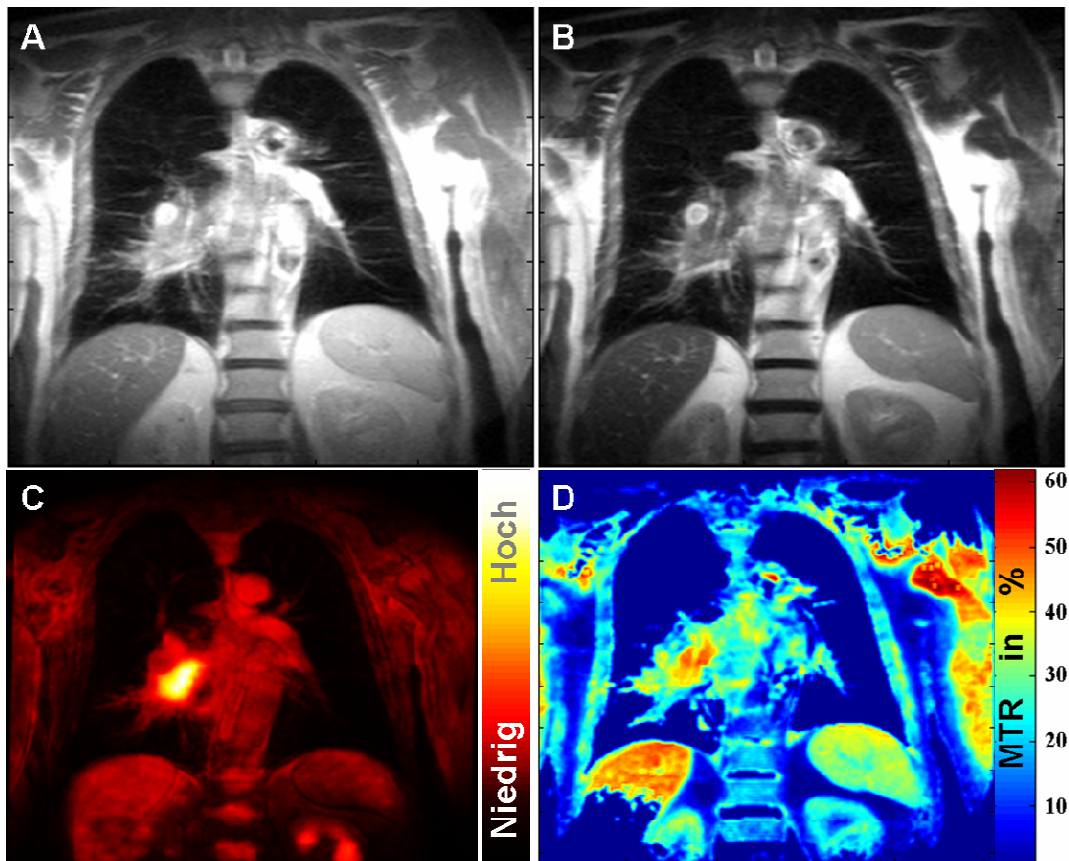


Abbildung 3.7: Die Bilder der ersten Zeile stellen das HASTE-Bild ohne (A) und mit (B) MT-Präparation dar. In (C) ist die Überlagerung von 3D-VIBE mit dem koregistrierten FDG-PET-Bild gezeigt und in (D) die zugehörige MTR-Karte.

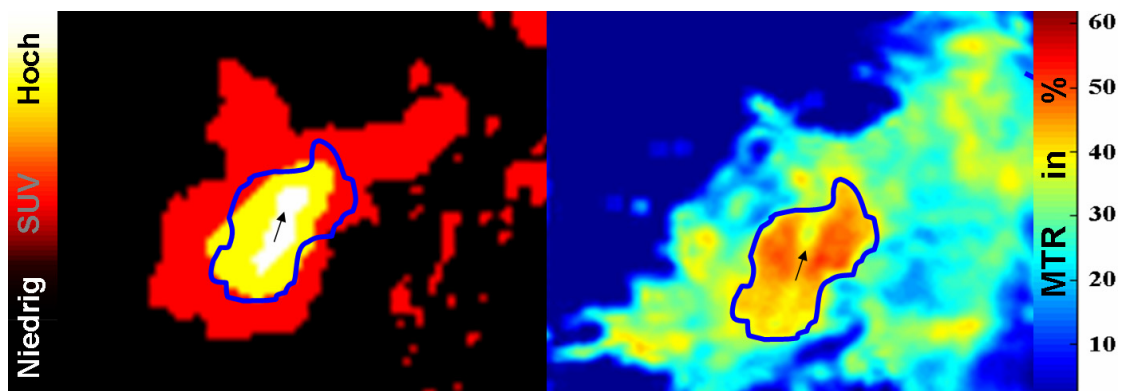


Abbildung 3.8: Links ist ein Ausschnitt aus dem FDG-PET Bild und rechts aus der MTR-Karte zu sehen. Die blaue Umrandung besitzt links und rechts identische Koordinaten. Während in der MTR-Karte in der Mitte des umrandeten Bereichs eine MTR-Verringerung zu sehen ist, so zeigt sich links eine SUV-Erhöhung in diesem Bereich (Pfeile).

Ein weiteres Beispiel eines anderen Patienten ist in Abb. 3.9 gezeigt.

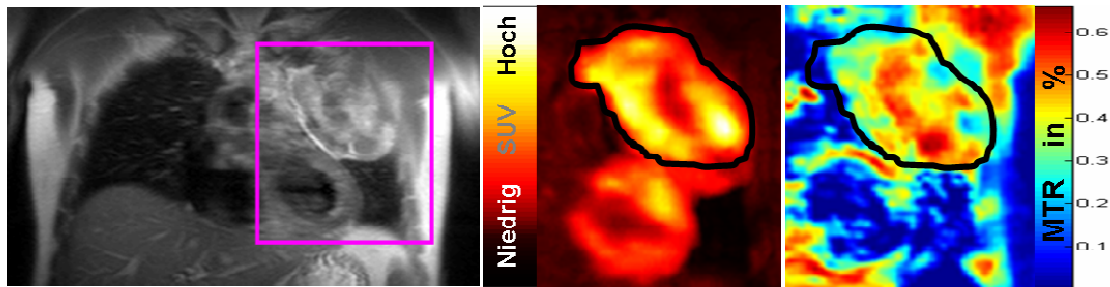


Abbildung 3.9: Links ist ein Ausschnitt aus dem HASTE Bild dargestellt. Das FDG-PET Bild (mitte) sowie die MTR-Karte (rechts) zeigen den violett umrandeten Bereich aus dem morphologischen Bild (links). Zur Verdeutlichung wurde ein schwarzer Rahmen um den Tumor gezogen, welcher gleiche Koordinaten im PET-Bild und der korrespondierenden MTR-Karte besitzt. In beiden Darstellungen lassen sich ähnliche Strukturen im Tumor abgrenzen.

Ein Beispiel der Segmentierung von Strukturen innerhalb einer Raumforderung zeigt Abb. 3.10 für die MTR-Karte sowie für das korrespondierende FDG-PET-Bild. Zudem ist die korrespondierende CT-Aufnahme gezeigt, welche verdeutlicht, dass funktionelle Information zusätzlich zur morphologischen CT erstrebenswert ist. Die Ähnlichkeitsindizes für das Beispiel in Abb. 3.10 ergaben sich zu 0,59 (rot, $SUV_{max}^{14} = 13,1$; überlagert mit cyan, $MTR_{mean}^{15} = 49,1$), 0,65 (blau, $SUV_{max} = 7,0$; überlagert mit gelb, $MTR_{mean} = 28,8$) und 0,80 (schwarz, $SUV_{max} = 5,8$; überlagert mit grün, $MTR_{mean} = 38,6$), was einem mittleren SI für diese drei Strukturen von $0,68 \pm 0,11$ entspricht. Der mittlere Ähnlichkeitsindex aller Schichten betrug 0,65 und war damit etwas geringer als in diesem Beispiel.

Das vorgestellte Beispiel des Vergleichs zwischen der FDG-PET und der MT-Lungenbildgebung zeigt auch, dass beide Methoden unterschiedliche Kontraste liefern. Die rote Struktur im PET-Bild (Abb. 3.10f) demonstriert erhöhtes SUV. Die korrespondierende Struktur in der MTR-Karte (cyan, Abb. 3.10g) zeigt erhöhte MTR-Werte. Allerdings demonstriert auch die blaue Struktur im PET-Bild (Abb. 3.10f) erhöhte SUV-Werte, während die korrespondierende Struktur in der MTR-Karte (gelb, Abb. 3.10g) verringerte MTR-Werte im Vergleich zur Umgebung zeigt. Ein detaillierter Vergleich der MTR_{mean} -Werte mit den SUV_{max} -Werten aller Strukturen ist in Abb. 3.11 als Streudiagramm dargestellt. Eine Korrelation zwischen den MTR- und SUV-Werten scheint nicht zu bestehen. Allerdings zeigen die Ergebnisse der Ähnlichkeitsanalyse (Tabelle 3.2), dass in der FDG-PET auffällige Strukturen in ähnlicher Weise in den MTR-Karten auftreten.

¹⁴ SUV_{max} entspricht dem maximalen SUV-Wert, der im ausgewählten ROI auftritt

¹⁵ MTR_{mean} entspricht dem arithmetischen Mittel aller MTR-Werte im ausgewählten ROI

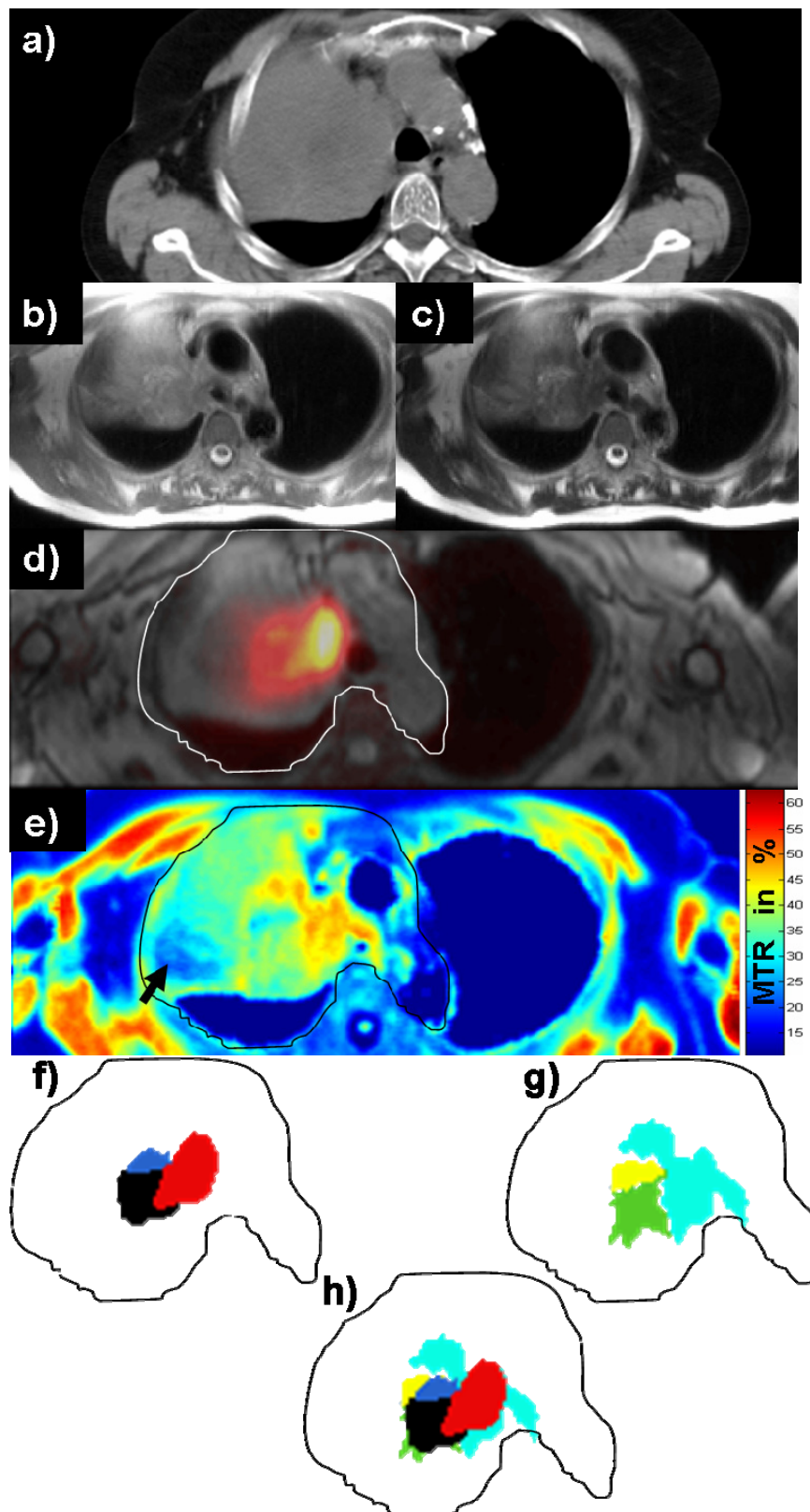


Abbildung 3.10: Im CT-Bild erscheint die Raumforderung homogen (a). HASTE-Bild (b) und MT-präpariertes HASTE (c) wurden zur Berechnung der MTR-Karte (e) verwendet. FDG-PET überlagert mit 3D-VIBE (d) zeigt auffällige Strukturen in der Raumforderung. Drei markante Strukturen des FDG-PET-Bildes wurden segmentiert (f). In der MTR-Karte sind ebenfalls auffällige Strukturen zu erkennen. Diese wurden segmentiert und sind dargestellt in (g). Wie sich die räumlichen Koordinaten der Strukturen im PET-Bild zu denen in der MTR-Karte verhalten, ist in (h) dargestellt. Der Pfeil in (e) deutet auf eine zusätzliche Struktur, die auffällig in der MTR-Karte aber nicht im PET-Bild auftritt. Diese Struktur wurde in der Ähnlichkeitsanalyse nicht beachtet.

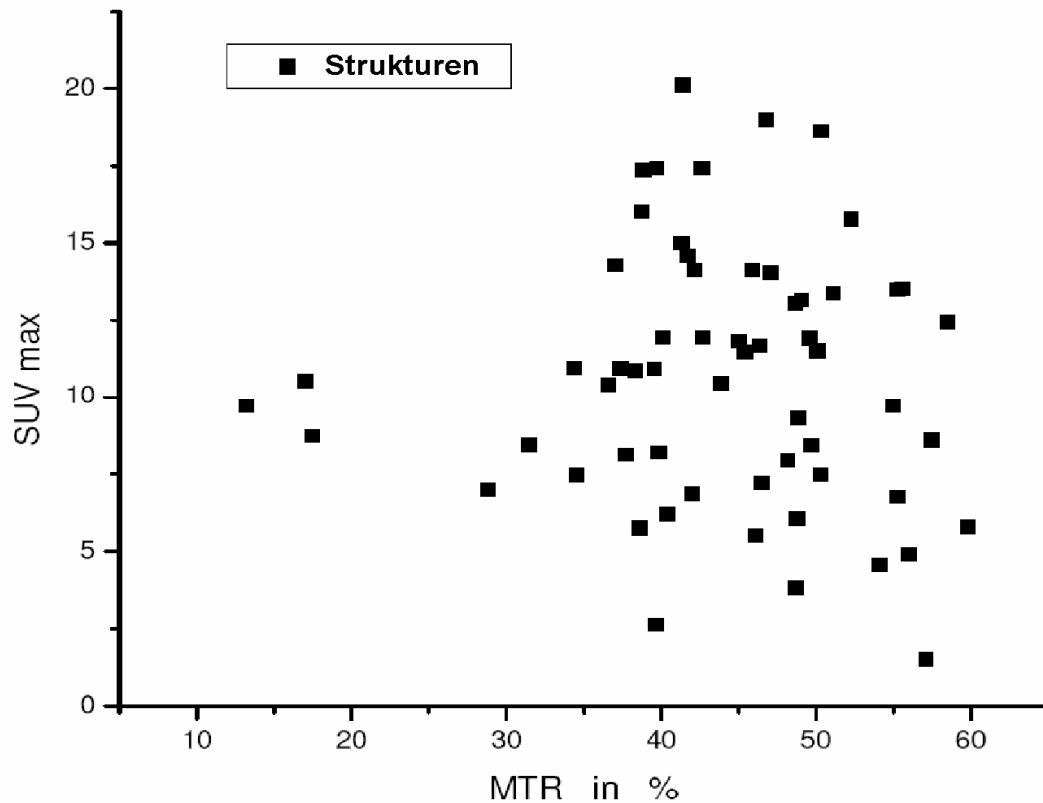


Abbildung 3.11: Daten aller 60 segmentierten Strukturen. Es konnte keine Korrelation zwischen SUV_{max} und MTR_{mean} gefunden werden.

Patient	Stadium	Histologische Klassifikation	Anzahl Schichten	Anzahl Strukturen	SI Mean \pm SD
1	cT3N3	Adenokarzinom	3	9	0,71 \pm 0,09
2	cT3N2	Plattenepithelkarzinom	1	2	0,74 \pm 0,08
3	cT3N2	Adenokarzinom	3	7	0,70 \pm 0,07
4	cT3N3	Plattenepithelkarzinom	2	4	0,67 \pm 0,08
5	cT4N2	adenosquamöses Karzinom	2	7	0,49 \pm 0,27
6	cT3N3	Plattenepithelkarzinom	4	13	0,60 \pm 0,14
7	cT4N2	Adenokarzinom	2	4	0,67 \pm 0,05
8	cT3N3	Plattenepithelkarzinom	2	3	0,64 \pm 0,16
9	cT4N2	Adenokarzinom	2	4	0,55 \pm 0,20
10	cT3N2	Adenokarzinom	3	7	0,68 \pm 0,10
			$\Sigma = 24$	$\Sigma = 60$	0,65 \pm 0,08

Tabelle 3.2: Patientenkollektiv und Ergebnisse der Berechnung des Ähnlichkeitsindex (SI)

Die mittleren MTR-Werte der Strukturen variierten zwischen 13 und 60 Prozent, mit einem globalen Mittelwert von $43,9 \pm 9,6$ %. Die mittleren MTR-Werte verschiedener Gewebe sind in Tabelle 3.3 gelistet.

Gewebe	Fett	Muskel	Leber	Atelektase	Lunge
MTR_{mean}	4,7	56,2	44,6	33,1	32,6
SD	1,8	4,6	3,7	2,3	5,5

Tabelle 3.3: *MTR-Werte in Prozent, gemessen in verschiedenen Gewebetypen.*

Die höchsten MTR_{mean} -Werte finden sich in Muskel- und Lebergewebe, wobei Fett fast keine Signalabschwächung zeigt. Atelektase hat im Mittel niedrigere MTR-Werte als Tumorgewebe. Zudem zeigen die MTR-Werte in der Atelektase nur geringe Schwankungen, was durch die geringe Standardabweichung deutlich wird. Ein Beispiel für atelektatisches Gewebe zeigt Abb. 3.10d. Der große Randbereich in der Raumforderung mit $SUV < 2,5$ gilt laut Definition als Atelektase. Eine wichtige Erkenntnis ist, dass die mittleren MTR-Werte von Lungengewebe und Atelektase in einem ähnlichen Bereich liegen.

3.6 Diskussion

Zur Verbesserung der Zielvolumendefinition in der Strahlentherapie ist zurzeit die Anwendung der FDG-PET in der Diskussion. Allerdings sind der FDG-PET einige Schwächen inhärent [LAV05], wie z.B. die niedrige räumliche Auflösung und Bewegung während der langen Datenakquisition.

In dieser Arbeit wurde ein neuer Ansatz gewählt, um eine verbesserte Zielvolumendefinition und eine Atelektase-Tumor-Abgrenzung zu erreichen. Zu diesem Zweck wurde eine schnelle Technik zur MT-Lungenbildgebung entwickelt. Das MT-Präparationsmodul und die gewählte Bildgebungsmethode benötigen zusammen nur 900 ms. Damit sollte gewährleistet sein, dass die Bildaufnahme in einem einzigen Herzschlag erfolgen kann. Die Simulationen haben gezeigt, dass die MT-Präparationszeit von 580 ms bei einigen Gewebearten mit bekannten MT-Gewebeparametern nicht den maximal messbaren MT-Effekt liefert. Dies ist ebenfalls für die spezifischen Gewebe in der Lunge der NSCLC-Patienten zu erwarten. Auf der anderen Seite haben die Simulationen auch gezeigt, dass in den untersuchten Geweben eine kurze Präparationszeit bereits zu erheblichem MT-Effekt führt. Im Falle der weißen Gehirnmasse erhält man mit der gewählten Präparationszeit theoretisch bereits 94% des maximal erreichbaren MT-Effektes. Somit kann davon ausgegangen werden, dass ein guter Kompromiss zwischen Messzeit und MT-Effizienz gefunden wurde. Diese Hypothese wird zudem von den in Leber und Muskel gemessenen MTR-Werten gestützt (Tabelle 3.3). Diese liegen im vergleichbaren Bereich wie in anderen publizierten Arbeiten [BOS06]. Bei geringeren Off-Resonanzen wird ein größerer MT-Effekt erzielt, allerdings wird auch der direkte Effekt verstärkt. Nachdem bei der MT-Lungenbildgebung die Abschwächung des

Signals im Fett sehr gering ausfiel, kann davon ausgegangen werden dass kaum direkte Sättigung des freien Kompartiments durch die Off-Resonanzstrahlung verursacht wurde. Dies stimmt überein mit den Erkenntnissen der Messungen am Wasser- und BSA-Phantom. Die relativ hohen MTR-Werte in Leber und Muskel unterstützen zudem die Hypothese, dass ein guter Kompromiss für die Off-Resonanz gewählt wurde.

Die MT-Lungenbildgebung hat das Potential, in Raumforderungen der Lunge ähnliche Strukturen zu identifizieren wie die FDG-PET und könnte zudem zur Unterscheidung von Tumor und Atelektase einen wichtigen Beitrag leisten. Die entwickelte Technik erlaubt die Vermessung des MT-Effektes der kompletten Lunge in einigen wenigen Atemstopps und vermeidet auf diese Weise Bewegungsartefakte. Zwar zeigten zwei Patienten einen geringen Ähnlichkeitsindex, der mittlere SI von 0,65 aller untersuchten Strukturen ist jedoch ausreichend, um zu konstatieren dass auffällige Strukturen in der FDG-PET in ähnlicher Form auch in den MTR-Karten gefunden werden können. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass die Literatur einen SI-Wert von größer als 0,7 bereits als exzellente Ähnlichkeit definiert [ZIJ94, ZOU04]. Zu berücksichtigen sind die speziellen Probleme dieser Studie. So ist davon auszugehen, dass die Koregistrierung von PET und MRT keine perfekten Ergebnisse liefert. Dies führt zu einem SI kleiner eins, selbst wenn perfekt identische Strukturen in beiden Modalitäten vorliegen. Dies ist besonders prekär, da die Koregistrierung selbst mit einigen Schwierigkeiten zu kämpfen hat, vor allem wenn die Patientenlagerung unterschiedlich ist, wie z.B. mit Armen über dem Kopf in der PET und am Körper anliegenden Armen in der MRT. Die Segmentierung der Strukturen unter Verwendung des „region-growing“-Algorithmus bildet eine zusätzliche Fehlerquelle. Da sich die Kontraste beider Modalitäten unterscheiden, können unterschiedlich gewählte Schwellenwerte dazu führen, dass trotz identischer Strukturen die Segmentierung verschieden ausfällt, was wiederum einen zu Unrecht verminderten SI zur Folge hat. Eventuelle Bewegungsartefakte während der PET-Datenakquisition können ebenfalls zu Koregistrierungsfehlern beitragen oder durch Verwischung die Strukturgrößen beeinträchtigen. Im Anbetracht der dem Vergleich zwischen MTR-Karten und FDG-PET inhärenten Schwierigkeiten, kann der mittlere SI-Wert von 0,65 als Indikator für eine hohe Ähnlichkeit gewertet werden.

Zu beachten ist, dass Ähnlichkeit nur in eine Richtung getestet wurde - ob ähnliche Information wie in den FDG-PET-Bildern auch in den MTR-Karten enthalten ist. Es wurden jedoch drei Strukturen in den MTR-Karten gefunden, die kein Analogon in den korrespondierenden FDG-PET-Bildern besaßen. Dabei könnte es sich um interessante Zusatzinformation handeln, in dem Sinne dass die MTR-Karten sogar mehr Information als die FDG-PET-Bilder zur Verfügung stellen. Dies sollte jedoch in zusätzlichen Studien validiert werden, um sicher zu gehen dass es sich nicht um falsch positive Befunde handelt.

Festzuhalten bleibt jedoch auch, dass sich der Kontrast in den MTR-Karten von dem der FDG-PET-Bilder unterscheidet (Abb. 3.11). Die FDG-PET misst

verstärkt Signal in Bereichen mit hohem Glukosemetabolismus, während der MT-Effekt mit der Kreuzrelaxation zwischen immobilen und freien Protonen assoziiert wird. Diese unterschiedlichen Mechanismen stehen grundsätzlich nicht in unmittelbarer Abhängigkeit zueinander. Der Beitrag verschiedenster Mechanismen zum MT-Effekt ist Teil aktueller Forschungsarbeit. Verschiedene Studien berichten, dass der Cholesterol-haltige Lipidbilayer des Myelins das entscheidende Makromolekül für den MT-Effekt darstellt [FRA91, KOE91, CEC92]. Auch in einigen Tumoren wurde der MT-Effekt bereits studiert und MTR-Werte wurden zur Differenzierung von Gliomgraden, zur Unterscheidung von gut- und bösartigen Kopf- und Halstumoren sowie weiteren Tumorarten herangezogen [KUR95, PUI00, TAK00, TAK01, LI95]. Die potentielle Bedeutung des MT-Effektes für die Bestrahlungsplanung von Kopf-Hals-Tumoren wurde gezeigt [HAW97]. Selbst die Unterscheidung von gesundem und krankhaft verändertem Lungengewebe durch Ausnutzung des MT an einem Niederfeldsystem wurde bereits beschrieben [KUZ95], obwohl in dieser Studie Bewegungsprobleme während der mehrere Minuten andauernden Präparations- und Bildakquisitionsphase vernachlässigt wurden. Welche Makromoleküle im Lungentumor am meisten zum MT-Effekt beitragen und inwiefern eine Kohärenz zwischen Glukosemetabolismus und MT-Effekt bestehen könnte, bleibt unklar. Um derartige Fragen klären zu können, würde sich ein Vergleich mit histologischen Daten anbieten. Leider waren die Tumoren der Patienten dieser Studie allesamt in einem medizinisch inoperablen Stadium, weshalb keine Histologie durchgeführt werden konnte und als einzige Vergleichsmethode die FDG-PET zur Verfügung stand.

Außer der Identifikation spezieller Strukturen im Tumor selbst, könnte die MT-Lungenbildgebung zu einer verbesserten Abgrenzung von Tumor zu Atelektase beitragen. Während Tumorgewebe und Atelektasewebe in der CT und in der konventionellen MRT meist kaum zu unterscheiden sind, könnte ein Makromolekül-basierter Kontrast die Differenzierung unterstützen. Die Atelektase besteht hauptsächlich aus Collagen [MCL77], während im Tumor viele verschiedene Moleküle mit hohem Molekulargewicht vorhanden sind [MIC01, KWO07]. In der vorliegenden Arbeit wurde in der Atelektase im Mittel ein deutlich niedriger MTR-Wert gemessen als im Tumor. Zudem war die Standardabweichung der MTR-Werte der Atelektasen relativ gering. Dies könnte zu einer erhöhten Spezifität in der Tumor-Atelektase-Abgrenzung durch die MT-Lungenbildgebung beitragen. Statistisch signifikante Aussagen diesbezüglich konnten in dieser Arbeit auf Grund der niedrigen Fallzahl nicht geleistet werden.

Abschließend lässt sich konstatieren, dass die vorgestellte Technik zur MT-Lungenbildgebung die bewegungsartefaktfreie Vermessung des MT-Effektes der kompletten Lunge bzw. der kompletten Raumforderung in der Lunge mit hoher räumlicher Auflösung erlaubt. Trotz kurzer Messzeit konnte eine hohe MT-Effizienz mit vernachlässigbarem direkten Effekt erzielt werden. MTR-Karten und FDG-PET-Bilder erlauben in ähnlicher Weise eine Charakterisierung von inhomogenem Tumorgewebe. Zusätzlich kann die MT-Lungenbildgebung potentiell einen wichtigen

Beitrag zur Atelektaseabgrenzung liefern. Die viel versprechenden Resultate dieser Machbarkeitsstudie regen dazu an, weitere Schritte zu unternehmen, um eine Verbesserung in der klinischen Praxis der Strahlentherapieplanung des NSCLC durch die MT-Lungenbildgebung zu realisieren.

3.7 Ausblick

Die Intention dieser Arbeit war es, das Potential einer speziellen Technik zur MT-Lungenbildgebung für die Strahlentherapieplanung zu demonstrieren. Für weiterführende oder breit angelegte Studien existiert eine Fülle von Verbesserungsmöglichkeiten.

Ein Ansatzpunkt wäre die Optimierung der MR-Bildauslesetechnik für die MT-Lungenbildgebung. So kann z.B. die verwendete HASTE-Methode wesentlich optimiert werden. Allein durch die Möglichkeiten der parallelen Bildgebung [GRI02, PRU99] könnte eine deutliche Steigerung der räumlichen Auflösung erreicht werden, bei gleichzeitiger Reduktion der SAR. Mit diesen Techniken könnte die Echozeit reduziert werden. Dies erlaubt eine Verbesserung des SNR und gleichzeitig eine gesteigerte MT-Effizienz, da dem System nach erfolgter MT-Präparation weniger Zeit zur Relaxation gestattet wird. Eine Verkürzung der Bildmesszeit könnte in eine verlängerte MT-Präparationszeit transformiert werden und damit eine zusätzliche Verbesserung der MT-Effizienz bewirken.

Vorteilhaft für die Optimierung des MT-Präparationsmoduls wäre die Vermessung der Parameter des Zwei-Kompartimente-Modells für Tumor- und Atelektasegewebe in NSCLC-Patienten. Dazu bedarf es Methoden zur quantitativen Bildgebung des MT (qMT), welche seit einigen Jahren in der Literatur propagiert werden [YAR02, SLE04, CER06]. Nachteil solcher Verfahren sind allerdings extensive Messzeiten. Die qMT-Verfahren basieren auf der Akquisition von Z-Spektren, welche in der Regel mehrfach unter Variation der Pulsleistung abgetastet werden. Für jeden Datenpunkt im Z-Spektrum ist eine MT-Messung im Atemstopp von Nöten. Allerdings ist ein verkürztes Verfahren zur qMT-Messung des NSCLC denkbar, welches eine Einzelschicht durch den Tumor in einer klinisch vertretbaren Messzeit evaluieren kann. Durch Bestimmung der minimalen Anzahl notwendiger Spektraldaten kann die Anzahl der nötigen Einzelmessungen deutlich verringert werden. Ähnliche Strategien für die klinische qMT an anderen Organen sind bereits bekannt [CER06].

Weitere Forschungsarbeit sollte auch im Bereich der physiologischen Ursache für den MT-Effekt im Lungentumor und in der Atelektase angestrengt werden. Dazu wäre ein Vergleich zwischen MT-Lungenbildgebung und Histologie wünschenswert. Patienten mit operablem NSCLC sollten gezielt für die MT-Experimente gewonnen werden. Eine zeitnahe Histologie könnte im Anschluss mit den MTR-Karten oder sogar mit jedem Modellparameter, gemessen durch qMT-Methoden, korreliert

werden. Im Hinblick auf die Bedeutung der MT-Lungenbildgebung für die Strahlentherapieplanung wäre ein verbessertes Verständnis für die unterschiedlichen Kontraste in den MTR-Karten von großer Bedeutung. Ein weiterer entscheidender Schritt muss dann in der Einbeziehung der MR-Ergebnisse in die Bestrahlungsplanung und in der Evaluierung des resultierenden klinischen Erfolges liegen.

Kapitel 4

Sauerstoff-verstärkte Lungen-MRT

4.1 Motivation

Für Patienten mit NSCLC ist die Strahlentherapie oftmals ohne Alternative. Durch die Bestrahlung des Tumors kann jedoch auch das umliegende Gewebe stark geschädigt werden. Insbesondere im Lungengewebe wird oft durch die Strahlenbelastung eine Pneumonitis verursacht. Auf Grund dessen ist eine Dosislimitation gegeben, da der Verlust von funktionellem Lungengewebe nur bis zu einem gewissen Grad toleriert werden kann. Der Schlüssel zur Verminderung des Pneumonitisrisikos könnte in der orts aufgelösten Lungenfunktionsprüfung liegen. Wären funktionelle und bereits geschädigte Lungenareale bekannt, so könnte die Dosisapplikation derart gestaltet werden, dass funktionelle Lungenareale während der Bestrahlung maximale Schonung erfahren.

Durch die großen Fortschritte der intensitätsmodulierten Radiotherapie ist es möglich geworden, eine gewünschte Dosisverteilung sehr lokalisiert zu applizieren. Konsequenter Weise wurde gezeigt, dass eine IM-RT-gestützte Bestrahlungsplanung des NSCLC die Zielvolumendosis signifikant steigern kann, bei gleichzeitiger Verringerung des Risikos für strahleninduzierte Pneumonitis [MUR04].

Um eine effektive Schonung des gesunden Lungengewebes zu erreichen, muss dieses allerdings zuerst identifiziert werden. Die zur Bestrahlungsplanung üblicherweise verwendeten morphologischen CT-Bilder können diese Aufgabe auf Grund fehlender funktioneller Information nicht leisten. Ergänzende Bildgebung der Lungenfunktion ist von Nöten. Den klinischen Goldstandard zur Ventilations- und Perfusionsbildgebung stellt die SPECT¹⁶ dar. Allerdings ist diese Methode mit zusätzlicher Dosisapplikation verbunden und erzielt oft nur suboptimale räumliche Auflösung und Bildqualität. Ein neuer Ansatz ist die MR-Ventilationsbildgebung mit hyperpolarisierten Gasen. Es konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von ³He-MR-Ventilationsbildern in der Bestrahlungsplanung des NSCLC zu einer

¹⁶ Single Photon Emission Computed Tomography

Dosisreduktion im funktionellen Lungengewebe genutzt werden kann [IRE07]. Nachteile der MR-Gasbildgebung liegen allerdings in den hohen Kosten und der geringen Verfügbarkeit. Spezielle Bildgebungs-ausrüstung sowie die Möglichkeit zur Gaspolarisation muss vorhanden sein. Als Alternative wurden in dieser Arbeit neue Ansätze zur Evaluierung der regionalen Lungenfunktion entwickelt, basierend auf der Sauerstoff-verstärkten ¹H-MRT (OE¹⁷-MRT).

4.2 Grundlagen der Sauerstoff-verstärkten MRT

Im Jahre 1996 wurde eine MR-Technik zur Ventilationsbildgebung unter Verwendung von Sauerstoff als Kontrastmittel vorgeschlagen [EDE96]. Wird statt Raumluft reiner Sauerstoff geatmet, so nimmt die Konzentration des Sauerstoffs in den ventilerten Alveolen zu. Werden diese Alveolen perfundiert und funktioniert der Gasaustausch normal, so steigt die Konzentration des physikalisch gelösten Sauerstoffs auch im Blut an. Aufgrund der paramagnetischen Eigenschaften des physikalisch gelösten Sauerstoffs ergibt sich daher eine T₁-Verkürzung:

$$\frac{1}{T_1} = \frac{1}{T_{1,\text{nativ}}} + R_{O_2} \cdot C_{O_2} \quad (4.1)$$

mit T_{1,nativ} als T₁-Relaxationszeit der Lunge bei vollständiger Abwesenheit von Sauerstoff im Blut, C_{O₂} als die Konzentration des physikalisch gelösten Sauerstoffs und R_{O₂} als Sauerstoffrelaxivität. Ist die Ventilation behindert, kommt der Sauerstoff nicht im Blut an und T₁ bleibt konstant. Dieser Effekt kann über einen T₁-gewichteten Bildkontrast sichtbar gemacht werden, indem die Bilder abwechselnd bei unterschiedlichen Sauerstoffkonzentrationen im Atemgas aufgenommen werden [EDE96].

Später wurde eingeräumt, dass es sich im Gegensatz zur MR-Gasbildgebung nicht um eine reine Ventilationsbildgebung handelt. Da das akquirierte Signal vom Lungenblut stammt, wird der Bildkontrast von allen drei Phasen des Gasaustausches mitbestimmt, der Perfusion, der Diffusion und der Ventilation. Diese drei Prozesse lassen sich zusammenfassen als Prozess des Sauerstofftransfers vom Atemgas ins Lungenblut. Eine Technik zur quantitativen Messung des Sauerstofftransfers wurde im Jahre 2004 vorgeschlagen [JAK04]. T₁-Parameterkarten wurden aufgezeichnet bei verschiedenen Sauerstoffkonzentrationen im Atemgas (FI_{O₂})¹⁸, wonach sich durch einen linearen Fit die Sauerstofftransferfunktion (OTF) bestimmen lässt:

$$\frac{1}{T_1(FI_{O_2})} = \frac{1}{T_1(0)} + \text{OTF} \cdot FI_{O_2} \quad (4.2)$$

¹⁷ OE steht für "oxygen-enhanced"

¹⁸ Fraction of inspired oxygen

4.3 Problematik der T₁-gewichteten OE-MRT

Die meisten bisher durchgeführten OE-MRT Studien konzentrierten sich auf die T₁-gewichtete OE-MRT [EDE96, CHE98, CHE99b, HAT01, OHN01, OHN02, MUE02, OHN05, DIE05]. Dabei wird zur T₁-Wichtung ein Inversionspuls appliziert und die Bildakquisition nach der Inversionszeit (TI) gestartet. Bezüglich SNR und Bildqualität haben sich TSE-Sequenzen als Methode der Wahl zur T₁-gewichteten OE-MRT etabliert. In der Regel werden dabei Einzelschuss-TSE- oder HASTE-Techniken verwendet. Das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis (CNR) zwischen den Bildern die bei unterschiedlichen Sauerstoffkonzentrationen im Atemgas aufgenommen wurden, kann durch Wahl der geeigneten TI optimiert werden. Für die gesunde Lunge wurde gezeigt, dass das CNR zwischen Luft- und Sauerstoffbildern bei einer TI von 1200 ms am größten ist [CHE98, LOE00]. Zudem verläuft bei Wahl dieser Inversionszeit die Signalintensität monoton fallend mit steigender T₁-Relaxationszeit, bis zu einem T₁ von 1731 ms [ARN07c]. Im Bereich der T₁-Werte der Lunge bei Luftatmung von 800 ms bis 1400 ms [JAK02] besitzt die Steigung der Signalfunktion in Abhängigkeit von T₁ demnach ein konstantes Vorzeichen. Dies ist jedoch bei kleineren Inversionszeiten nicht mehr gegeben. Besitzt die Signalfunktion in Abhängigkeit von T₁ jedoch einen Wendepunkt im für die Lunge relevanten T₁-Bereich, so kann dies zu unerwünschtem Signalverhalten in der OE-MRT führen [ARN04]. Eine TI in der Größenordnung von 1200 ms gilt daher grundsätzlich als optimal für die T₁-gewichtete OE-MRT.

Der Signalverlauf in Abhängigkeit von T₁ ist jedoch trotz einer optimierten TI nicht linear. Dass daraus erhebliche Probleme für die Interpretation der Ergebnisse aus der T₁-gewichteten OE-MRT entstehen können, soll in dieser Arbeit erläutert und demonstriert werden.

4.3.1 Theoretische Analyse

Zur Evaluierung der OE-MRT hat sich eine semi-quantitative Analyse der Signalintensitäten der T₁-gewichteten Bilder etabliert. Die relative Signalzunahme in Prozent (RER)¹⁹ wird bestimmt durch

$$\text{RER} = 100 \cdot \frac{\text{SI}_{\text{O}_2} - \text{SI}_{\text{Luft}}}{\text{SI}_{\text{Luft}}}, \quad (4.3)$$

mit SI_{O₂} als der Signalintensität bei Sauerstoffatmung und SI_{Luft} als der Signalintensität bei Raumluftatmung [OHN02]. Die transversale Magnetisierung (M_{trans}) eines T₁-gewichteten Spinecho-Bildes ist definiert [HAA99] als

$$M_{\text{trans}} = \left| M_0 \left(1 - 2 \exp\left(-\frac{\text{TI}}{T_1}\right) \right) \right| \cdot \exp\left(-\frac{\text{TE}}{T_2}\right). \quad (4.4)$$

¹⁹ „Relative Enhancement Ratio“

Da M_0 immer positiv ist und die Signalintensität eines MRT-Bildes (SI) zu M_{trans} proportional ist [HAA99], muss gelten:

$$SI = f \cdot \left| 1 - 2 \exp\left(-\frac{TI}{T_1}\right) \right| \cdot \exp\left(-\frac{TE}{T_2}\right), \quad (4.5)$$

mit einem Proportionalitätsfaktor f , welcher die Spindichte und Abhängigkeiten der experimentellen Konfiguration berücksichtigt, wie z.B. Empfängereinstellungen, Spulensensitivitäten, Akquisitionsbandbreite usw. Da T_2 in der Lunge invariant ist gegenüber verschiedenen Sauerstoffkonzentrationen im Atemgas [PRA05] und f als konstant angenommen werden kann, lässt sich RER beschreiben als Funktion von TI und T_1 [ARN07c]. Die Kombination der Gl. (4.3) und (4.5) ergibt

$$RER = 100 \cdot \frac{\left| 1 - 2 \exp\left(-\frac{TI}{T_{1,O_2}}\right) \right| - \left| 1 - 2 \exp\left(-\frac{TI}{T_{1,Luft}}\right) \right|}{\left| 1 - 2 \exp\left(-\frac{TI}{T_{1,Luft}}\right) \right|}, \quad (4.6)$$

mit T_{1,O_2} als T_1 -Wert während der Sauerstoffatmung und $T_{1,Luft}$ als T_1 -Wert während der Atmung von Raumluft. Gl. (4.6) demonstriert, dass RER nicht nur von der Verringerung der T_1 -Relaxationszeit durch den erhöhten Sauerstoffgehalt im Blut

$$\Delta T_{1,rel} = (T_{1,O_2} - T_{1,Luft}) / T_{1,Luft}, \quad (4.7)$$

abhängig ist, sondern auch vom intrinsischen T_1 der Lunge während der Atmung von Raumluft. Diese Tatsache ist veranschaulicht in Abb. 4.1.

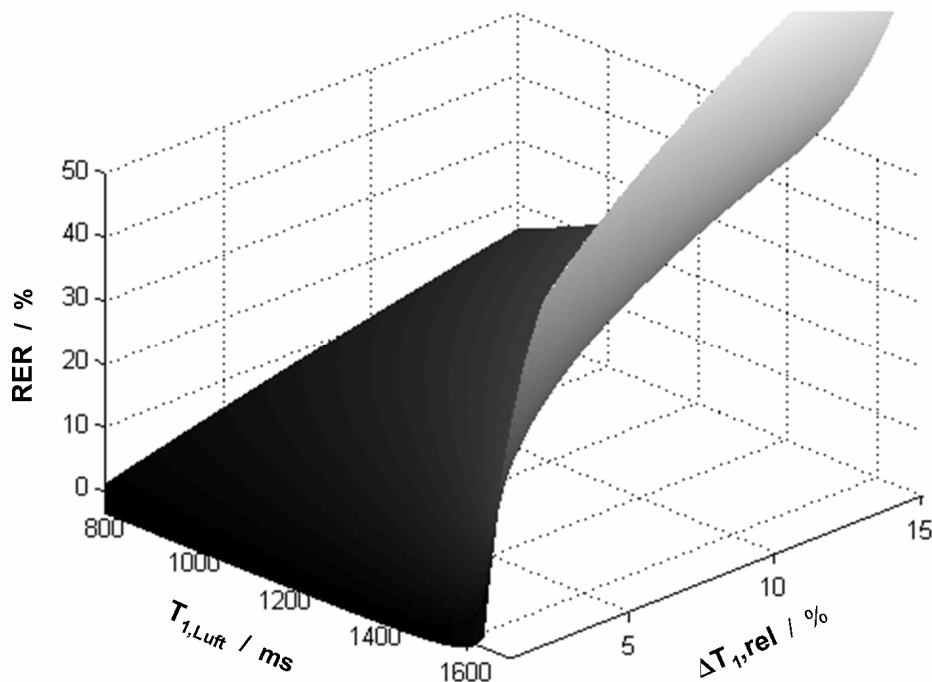


Abbildung 4.1: Zweiparameterplot der relativen Signalzunahme RER als Funktion von $T_{1,Luft}$ und der relativen T_1 -Veränderung $\Delta T_{1,rel}$ unter der Annahme von $TI=1200$ ms.

Trotz optimierter Inversionszeit ist die Signaländerung RER eine nicht-lineare Funktion von $T_{1,\text{Luft}}$. Diese theoretische Analyse bedeutet für die Praxis der T_1 -gewichteten OE-MRT, dass bei Patienten, deren Lungen unterschiedliche intrinsische $T_{1,\text{Luft}}$ -Werte aufweisen, bei gleichen Sauerstofftransfercharakteristiken ($\Delta T_{1,\text{rel}} = \text{konstant}$) dennoch ein unterschiedliches RER gemessen werden kann.

4.3.2 Material und Methoden

Die theoretischen Überlegungen aus Kapitel 4.3.1 wurden durch Messungen an zehn gesunden Probanden evaluiert. Dabei wurde Atemgas über eine Ventilationsmaske appliziert. Im Schlauchsystem (22 mm Durchmesser) war ein Reservoirbeutel mit zwei Liter Fassungsvermögen eingefügt. Die Gasflussrate betrug 15 Liter pro Minute und die Beatmung erfolgte mit Raumluft (21% Sauerstoff, 79% Stickstoff) oder Carbogen (95% Sauerstoff, 5% Kohlenstoffdioxid).

Im ersten Schritt wurden zehn T_1 -Karten einer dorsalen Schicht während der Atmung von Raumluft aufgenommen. Dazu wurde eine „Inversion-Recovery-Snapshot-FLASH“-Methode [JAK01] verwendet, welche wie folgt zusammengefasst werden kann: Nach einem Inversionspuls wurde die Relaxation der Magnetisierung durch eine Serie von 16 Gradientenecho-Bildern [HAA90, DEI92] abgetastet, wie vorgeschlagen von Look und Locker [LOO70], was letztlich die Berechnung des T_1 -Wertes für jeden Bildpixel durch Anpassen einer Betragsfunktion an die Signalintensitäten der 16 Bilder erlaubt. Die Bildgebungsparameter waren $TE = 1,4$ ms, $TR = 3,5$ ms, $FA = 7^\circ$, Schichtdicke 15 mm, Matrixgröße 64×128 mit „Zero-Filling“²⁰ vergrößert auf 256×256 und einem $FOV = 400 \times 400$ mm². Die erste Inversionszeit betrug 114 ms, worauf 15 weitere in Schritten von 224 ms folgten. Jede T_1 -Karte wurde in einem einzigen Atemanhaltezustand in Expiration innerhalb von vier Sekunden aufgenommen. Eine akkurate Quantifizierung des Lungen- T_1 mit Hilfe dieser Methode wurde bereits demonstriert [JAK01].

In einem zweiten Schritt wurde von der gleichen Schicht eine dynamische Serie von 100 T_1 -gewichteten Bildern aufgenommen. Dazu wurde eine T_1 -gewichtete HASTE-Methode verwendet. Die Leistungsfähigkeit dieser Technik für die OE-MRT wurde bereits von anderen beschrieben [MAI99]. Zur Inversion wurde der gleiche adiabatische Inversionspuls verwendet wie in der obigen quantitativen Methode. Um Signalunterschiede zwischen den Bildern durch unterschiedlichen Blutfluss zu vermeiden, wurde jede Inversion EKG-getriggert. Die Bildgebungsparameter waren $FOV = 400 \times 400$ mm², $\text{inter-TE} = 4,2$ ms, effektive $TE = 43$ ms, Matrixgröße 128×256 mit „Zero-Filling“ vergrößert auf 256×256 und einer Schichtdicke von 15 mm. Eine Inversionszeit von 1200 ms wurde verwendet. Die ersten acht Spinechos dienten der Phasenkorrektur und insgesamt wurden 72 Spinechos mit linearer Phasenkodierung akquiriert. Unmittelbar vor der Bildakquisition erfolgte ein

²⁰ Auffüllen der k-Raum-Matrix mit nullwertigen Elementen

Fettsättigungspuls, um durch die Unterdrückung des starken Fettsignals den dynamischen Bereich des Empfangssystems für das Lungengewebe zu vergrößern. Nachdem 30 Bilder bei Raumatemung erfasst waren, wurde das Atemgas für die nächsten 40 Bilder auf Carbogen umgestellt, bevor es dann wieder für die letzten 30 Bilder zurück auf Raumatemung gesetzt wurde. Um der Magnetisierung zwischen den jeweiligen Bildern die Relaxation ins Gleichgewicht zu ermöglichen, wurde eine Wartezeit von fünf Sekunden zuzüglich der EKG-Triggerzeit gewählt. Die zeitliche Auflösung der dynamischen Bilderserie war somit 6-7 Sekunden. Die Probanden wurden gebeten, während des Protokolls ruhig und normal zu atmen.

In einem dritten Schritt wurden erneut zehn T₁-Karten akquiriert, durch die gleiche Vorgehensweise wie oben, allerdings während der Beatmung mit Carbogengas. Die Messzeit des Gesamtprotokolls betrug 20 Minuten.

Die Analyse der Daten erfolgte unter Verwendung der Software MATLAB 7.0 (The Mathworks, Nattik, MA, USA). Um die Respirationsphase der T₁-Karten und T₁-gewichteten Bilder zu bestimmen, wurde ein retrospektives Navigatorverfahren gewählt. Dazu wurde ein eindimensionaler Navigator über die Leber-Lungengrenze platziert (Abb. 4.2).

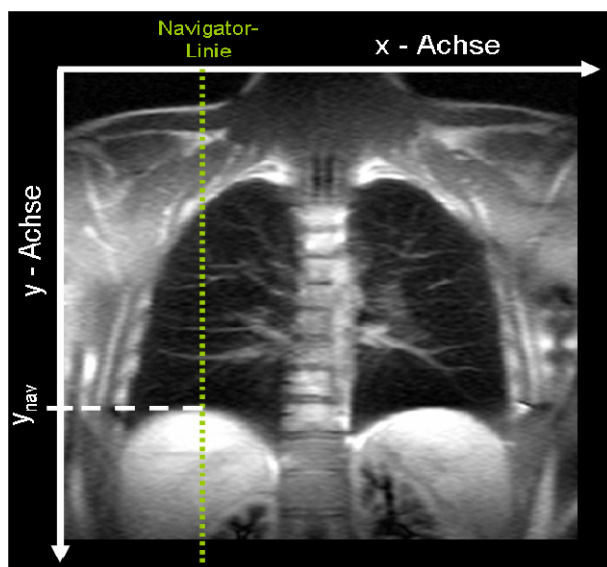


Abbildung 4.2: Beispiel für einen retrospektiven Navigator. Die x-Position der Navigatorlinie (grüne Linie) wird einmalig manuell festgelegt und dann für alle Bilder des Probanden verwendet. Die jeweilige Leber-Lungengrenze entlang der Navigatorlinie bestimmt den Wert für y_{nav} .

Entlang dieser Navigatorlinie wurde eine Kantendetektion unter Verwendung eines Sobel-Gradientenfilters durchgeführt [GON92]. Um explizit die Leber-Lungengrenze (y_{nav}) zu detektieren und helle Gefäße entlang der Navigatorlinie auszuschließen, musste ein Schwellenwert von mehreren aufeinander folgenden Pixeln überschritten werden. Die x-Position des Navigators wurde für einen Probanden einmalig bestimmt und dann für alle Bilder und T₁-Karten verwendet. Für Bilder mit gleichem Wert für y_{nav} wurde angenommen, dass diese in der gleichen Respirationsphase akquiriert wurden und somit keine Unterschiede in Lungendichte oder Bewegungszustand aufwiesen.

Zur quantitativen Analyse wurden ROIs über die ganze rechte und linke Lunge, mit Ausnahme des Herzbereichs gezogen und der Mittelwert berechnet. Für die RER-Bestimmung wurden die Bilder nach ihrem y_{nav} vorselektiert. Nur Bilder mit gleichem y_{nav} wurden für die RER-Berechnung herangezogen, die anderen verworfen. Die ersten zehn RER-Bilder nach Atemgaswechsel wurden ebenfalls verworfen, da diese Bilder während der Gasein- oder Gasauswaschphase akquiriert wurden. Das mittlere RER über die ganze Lunge wurde nach Gl. (4.3) für jedes Atemgas getrennt bestimmt. Der mittlere T_1 -Wert der ganzen Lunge wurde ebenfalls für jedes Atemgas getrennt bestimmt, indem die gleichen ROIs wie oben in sämtlichen T_1 -Karten platziert wurden. Mit Gl. (4.7) wurden daraus die $\Delta T_{1,rel}$ gemittelt über die ganze Lunge bestimmt.

4.3.3 Ergebnisse

Die Ergebnisse für jeden einzelnen Probanden sind in Tabelle 4.1 aufgelistet.

Proband	$T_{1,Luft}$ /ms	$\Delta T_{1,rel}$	RER	RER	Abweichung
	MW \pm SD	% \pm Fehler	gemessen % \pm Fehler	theoretisch %	von der Theorie: %
1	1213 \pm 10	8,5 \pm 1,6	23,0 \pm 10,8	25,2	8,7
2	1240 \pm 12	9,4 \pm 2,1	30,1 \pm 9,9	30,4	0,8
3	1238 \pm 7	9,8 \pm 1,5	26,0 \pm 13,2	31,3	17,1
4	1364 \pm 29	8,4 \pm 2,3	35,0 \pm 10,7	37,9	7,6
5	1182 \pm 16	10,1 \pm 1,5	22,3 \pm 7,5	28,3	21,2
6	1214 \pm 9	9,3 \pm 1,1	29,4 \pm 10,0	28,1	-4,6
7	1231 \pm 15	10,7 \pm 1,4	32,0 \pm 9,6	33,7	5,1
8	1234 \pm 16	10,6 \pm 1,6	27,0 \pm 7,2	33,9	20,3
9	1343 \pm 16	9,6 \pm 2,0	39,3 \pm 5,9	40,5	2,8
10	1339 \pm 12	10,7 \pm 2,3	32,7 \pm 9,6	45,1	27,5
MW \pm SD	1260 \pm 64	9,7 \pm 0,8			10,7 \pm 10,4

Tabelle 4.1: Vergleich der Messwerte für RER mit den Werten für $\Delta T_{1,rel}$ und den theoretisch zu erwartenden RER-Werten, die berechnet wurden unter Verwendung der Messwerte für $T_{1,Luft}$ und $\Delta T_{1,rel}$.

Gemittelt über alle Probanden ergibt sich ein $\Delta T_{1,rel}$ der gesamten Lunge von 9,7% mit einer vergleichsweise geringen Standardabweichung von 0,8%. Im gesunden Probanden ist demnach jeweils eine ähnliche Sauerstofftransfercharakteristik zu erwarten, bei einer T_1 -Reduktion durch Carbogengasatmung von ca. 10%. Die Messwerte für RER waren im Mittel um 10,7% kleiner als die theoretisch zu

erwartenden Werte. Vier Probanden zeigten sogar eine Abweichung von mehr als 17%.

In Abb. 4.3 sind die theoretischen RER-Werte für drei verschiedene $\Delta T_{1,rel}$ als Funktion von $T_{1,Luft}$ gemäß Gl. (4.6) und Gl. (4.7) aufgetragen. Zusätzlich sind die gemessenen RER-Werte der zehn Probanden eingezeichnet. Probanden mit hohen Werten für $T_{1,Luft}$ zeigten höhere Werte für RER als Probanden mit kleinerem $T_{1,Luft}$, trotz ähnlicher Werte für $\Delta T_{1,rel}$. Der Verlauf der theoretischen Kurven wurde durch die Messdaten bestätigt.

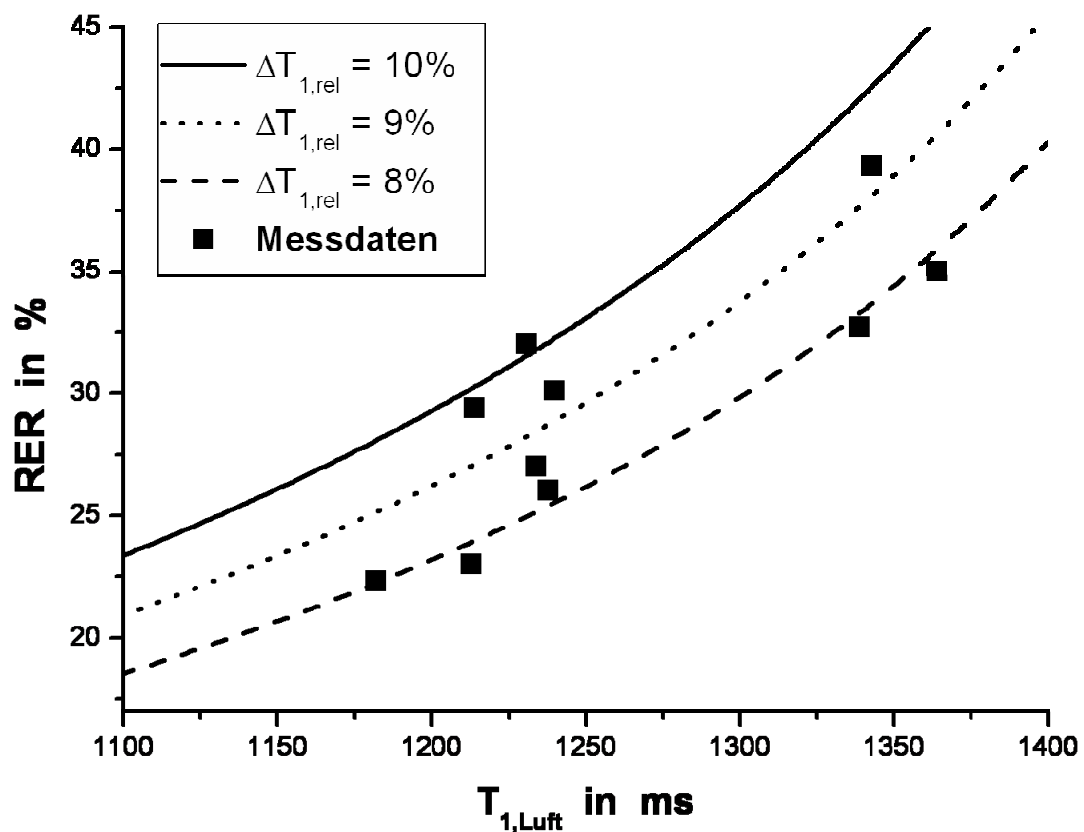


Abbildung 4.3: Für drei verschiedene relative T_1 -Änderungen nach Atemgaswechsel $\Delta T_{1,rel}$ ist der theoretische Verlauf der RER als Funktion von $T_{1,Luft}$ aufgetragen sowie die jeweiligen $T_{1,Luft}$ -RER-Wertepaare gemessen an 10 Probanden, welche alle $\Delta T_{1,rel}$ -Werte zwischen 8 und 10 % gezeigt haben.

4.3.4 Diskussion

Die Ergebnisse demonstrieren, dass die RER in der OE-MRT nicht nur von $\Delta T_{1,rel}$ sondern auch erheblich von $T_{1,Luft}$ abhängt. Selbst bei einer optimalen Inversionszeit von 1200 ms ist die RER eine nicht-lineare Funktion von $T_{1,Luft}$. Dies wurde sowohl theoretisch abgeleitet als auch experimentell verifiziert.

Allerdings waren die RER-Messwerte systematisch niedriger als theoretisch vorhergesagt. Dies lässt sich erklären durch die suboptimalen experimentellen Bedingungen. So bereitet die niedrige digitale Spannweite des Empfängersystems des verwendeten Tomographen Probleme, insbesondere da das SNR in der Lunge bei einer Inversionszeit von 1200 ms im Vergleich zum umliegenden Gewebe sehr niedrig ist. Aus diesem Grund wurden bereits Techniken der räumlichen Vorsättigung vorgeschlagen [CHE98], um die digitale Spannweite des Empfängersystems für die Lunge zu vergrößern. Neuere Generationen von MR-Tomographen besitzen jedoch Empfängersysteme mit höheren digitalen Spannweiten, was diese Fehlerquelle ausräumen sollte. Ein weiterer Grund für zu niedrige RER-Messwerte kann eine unvollständige Inversion sein. Es ist davon auszugehen, dass der Inversionspuls, obwohl global appliziert, keine perfekte Inversion aller Spins erreichen kann. Dies ist insbesondere deshalb anzunehmen, da viele Spins durch den Blutfluss erst spät in die Messschicht einfließen und zuvor eventuell andere B₁-Feldbedingungen vorgefunden haben. Zudem ist die lange Dauer des adiabatischen HF-Pulses im Vergleich zur schnellen transversalen Relaxation in der Lunge nicht vernachlässigbar. Imperfekte Inversion führt dann zu einer anderen T₁-wichtung als von der Theorie erwartet.

Festzuhalten bleibt, dass die RER-Werte sich trotz gleichem $\Delta T_{1,rel}$ erheblich unterscheiden können. In einem Wertebereich von 800 ms bis 1400 ms, welcher in der Lunge für T_{1,Luft} zu beobachten ist [JAK02], können sich die RER-Werte trotz eines identischen Sauerstofftransfers um mehr als 100% unterscheiden. Diese Tatsache wird in der Praxis der T₁-gewichteten OE-MRT oft vernachlässigt. Allerdings sind die T₁-Werte weder innerhalb einer Lunge, noch im Vergleich von Mensch zu Mensch homogen. Es erscheint daher bedenklich, sich in der Diagnose auf einen semi-quantitativen Parameter wie die RER zu verlassen. Missinterpretationen und Fehldiagnosen könnten sonst die Folge einer zweifelhaften Beurteilung des Sauerstofftransfers darstellen.

4.4 Quantitative OE-MRT

In Kapitel 4.3 wurde darauf hingewiesen, dass die OE-MRT der Lunge sich nicht auf rein T₁-gewichtete Bilder verlassen sollte. Quantitative Methoden der OE-MRT, welche den Sauerstofftransfer zuverlässiger diagnostizieren könnten, sind jedoch in der Regel aufwändiger und weniger praktikabel. Für die quantitative Erfassung von T₁-Werten müssen grundsätzlich wesentlich mehr Daten akquiriert werden als beim T₁-gewichteten Ansatz. Längere Akquisitionszeiten werden nötig und verschärfen das Problem der Atembewegung. Erfolgt die Bildaufnahme im Atemstopp, so muss der Patient oft mehrere Atemanhaltephasen durchstehen und zwar für jedes Atemgas, jede Schicht und eventuell noch für Mittelungen. Dies kann sich als sehr unangenehm erweisen, vor allem für Lungenkrebspatienten. Auch konnte die Machbarkeit einer Mehrschicht-Technik für die quantitative T₁-Messung der Lunge noch nicht gezeigt werden, im Gegensatz zur T₁-gewichteten OE-MRT [DIE05]. In dieser Arbeit wurden

daher neue quantitative Techniken zur OE-Lungenbildgebung entwickelt, die eine komfortable und schnelle Evaluierung der Lungenfunktion erlauben, auch an schwerkranken und weniger kooperationsfähigen Personen wie Patienten mit NSCLC.

4.4.1 Hybrid-Technik zur OE-MRT der Lunge

Im Folgenden soll eine Hybridmethode vorgestellt werden, welche in dieser Arbeit entwickelt wurde, um die Vorteile der quantitativen T₁-Messung und die Vorteile des rein T₁-gewichteten Ansatzes zu kombinieren. Die Hybridtechnik ermöglicht eine schnelle, patientenfreundliche und quantitative OE-MRT der Lunge, welche alle Voraussetzungen für eine potentielle Anwendung in der klinischen Routine erfüllt.

4.4.1.1 Theorie der Hybrid-OE-MRT

Durch die quantitative Messung einer T₁-Karte lässt sich Kenntnis von T_{1,Luft} gewinnen. Dieses Zusatzwissen kann dazu benutzt werden, um eine nachträgliche Quantifizierung einer T₁-gewichteten Bilderserie zu erreichen. Es lassen sich quantitative Pseudo-T₁-Karten (pT₁-Karten) berechnen, welche in jedem Pixel die T₁-Relaxationszeit repräsentieren.

Der Faktor f aus Gl. 4.5 kann für eine Serie von Bildern als konstant angenommen werden, falls keine Spindichtevariationen bei den verschiedenen Bildakquisitionen aufgetreten sind. Die Hauptquellen für Spindichtevariationen in der Lunge sind Blutfluss und Atmung. Während die EKG-Triggerung dafür sorgt, dass die Datenaufnahme jeweils in der gleichen Herzphase startet, kann die retrospektive Navigatorprozedur dazu verwendet werden, Bilder gleicher Atemphase herauszuselektieren. Nachdem auf diese Weise Spindichtevariationen vermieden wurden, kann f als konstant angenommen werden. Durch die Kenntnis von T_{1,Luft} lässt sich nun f bestimmen. Die Selektion der T₁-gewichteten Bilder durch den Navigator erfolgt gemäß derjenigen y_{nav}-Position, welche in der zusätzlichen T₁-Karte bestimmt wurde. Aus den selektierten Bildern lässt sich dann eines zur Kalibrierung auswählen. Durch Umformen von Gl. 4.5 erhält man

$$f = \frac{SI_{\text{cali}}}{\left| 1 - 2\exp\left(-\frac{TI}{T_1}\right) \right| \cdot \exp\left(-\frac{TE}{T_2}\right)}, \quad (4.8)$$

mit SI_{cali} als der Signalintensität des zur Kalibrierung ausgewählten T₁-gewichteten Bildes. Die auf diese Weise bestimmte Konstante f kann im Anschluss dazu verwendet werden, nach Umformung von Gl. 4.5, sämtliche T₁-gewichteten Bilder in pT₁-Karten zu transformieren, durch pixelweise Berechnung von

$$pT_1 = \frac{-TI}{\ln\left(1 - \frac{SI_{IR}}{f} \cdot \exp\left(\frac{TE}{T_2}\right)\right) - \ln(2)}, \quad (4.9)$$

mit SI_{IR} als der Signalintensität des zu transformierenden T_1 -gewichteten Bildes, mit der Einschränkung, dass der Betrag $|1 - 2\exp(-TI/T_1)|$ stets positiv ist. Bei einer TI von 1200 ms ist diese Bedingung für alle T_1 -Werte kleiner 1731 ms erfüllt, welches in der menschlichen Lunge bei 1,5 T immer zutreffen sollte, unabhängig vom Atemgas [JAK02]. Die Kombination von Gl. 4.8 mit Gl. 4.9 ergibt [ARN06c]:

$$pT_1 = \frac{-TI}{\ln\left(1 - \left(1 - 2\exp\left(\frac{-TI}{T_1}\right)\right) \cdot \frac{SI_{IR}}{SI_{cali}}\right) - \ln(2)}, \quad (4.10)$$

mit der Annahme eines konstanten T_2 -Wertes für jedes Bild der Serie. Diese Annahme ist auch im Fall unterschiedlicher Sauerstoffkonzentrationen im Atemgas zutreffend [PRA05]. Die einzige unbekannte Größe in Gl. 4.10 bleibt somit T_1 , welches einmalig durch Akquisition einer T_1 -Karte gemessen werden kann. Entscheidend dabei ist, dass die Kenntnis von T_1 bei einer einzigen Sauerstoffkonzentration im Atemgas genügt, um eine Kalibrierung von f mit SI_{cali} durchzuführen, falls einige T_1 -gewichtete Bilder bei der gleichen Atemgaskonzentration akquiriert wurden. Alle anderen T_1 -gewichteten Bilder der Serie, gleich welche Atemgasbedingungen vorliegen, können dann in quantitative Parameterkarten transformiert werden. Dadurch wird ebenfalls die quantitative Bewertung des Sauerstofftransfers ermöglicht, nämlich die Messung der T_1 -Änderung nach Atemgaswechsel.

4.4.1.2 Material und Methoden

Die vorgestellte Hybridtechnik wurde an zehn gesunden Probanden evaluiert. Die Messtechniken und der Ablauf des Protokolls wurden bereits in Kapitel 4.3.2 beschrieben. Um die T_1 -gewichteten Bilder der dynamischen Serie in pT_1 -Karten zu transformieren, würde die Akquisition einer einzigen T_1 -Karte genügen. Zur Evaluierung der Reproduzierbarkeit wurden jedoch bei Luft- und bei Sauerstoffatmung jeweils zehn T_1 -Karten aufgenommen. Die T_1 -Karten wurden bei beiden Atemgasen gemessen, um einen Vergleich mit den pT_1 -Karten anstellen zu können.

Zusätzlich zu den Probandenmessungen wurden drei NSCLC-Patienten untersucht (zwei Männer: 80 und 68 Jahre, cT4N2 adenosquamöses Karzinom und cT2N2 adenosquamöses Karzinom; eine Frau: 67 Jahre, cT3N2 Plattenepithelkarzinom). Um die Messzeit für die Patienten zu verringern, wurden nur drei T_1 -Karten pro Atemgas aufgenommen und die dynamische T_1 -gewichtete Serie

umfasste lediglich 40 T₁-gewichtete HASTE Akquisitionen (12 während Luftatmung und 28 bei Carbogenatmung). Dadurch wurde die Messdauer für das Patientenprotokoll auf 8 Minuten reduziert.

Werte für RER, pT₁ und T₁ der Lunge wurden durch ROI-Analyse bestimmt, genauso wie die Differenz zwischen Luft- und Carbogenatmung von pT₁ und T₁. Dabei wurde die ROI, im Gegensatz zu den gesunden Probanden, nur über die Lunge (links oder rechts) gezogen in der sich der Tumor nicht befand. Zur Berechnung des quantitativen regionalen Sauerstofftransfers (ΔpT_1) wurden nur diejenigen pT₁-Karten herangezogen, deren y_{nav} mit dem y_{nav} der zur Berechnung verwendeten T₁-Karte übereinstimmte. Besagte T₁-Karte wurde zufällig aus den zehn T₁-Karten ausgewählt, die bei Luftatmung gemessen wurden. Zur Kalibrierung von f wurden alle T₁-gewichteten Bilder zu einem SI_{cali} gemittelt, welche bei gleichem Atemgas und gleichem y_{nav} akquiriert wurden wie die zur pT₁-Berechnung verwendete T₁-Karte. Der regionale Sauerstofftransfer (ΔT_1) wurde zu Vergleichszwecken zusätzlich durch Differenzbildung der T₁-Karten bestimmt. Dazu wurden jeweils die zehn T₁-Karten gemittelt, die bei gleichem Atemgas gemessen wurden, um anschließend die Differenz zu bilden und Differenz-Parameterkarten zu erstellen. Differenzkarten von ΔpT_1 wurden ebenfalls berechnet, indem alle selektierten pT₁-Karten getrennt für jedes Atemgas gemittelt und anschließend pixelweise subtrahiert wurden. Dabei ist anzumerken, dass die ersten zehn pT₁-Karten nach Atemgaswechsel ignoriert wurden, unabhängig vom jeweiligen y_{nav} , um Ungleichgewichtseffekte durch die Ein- oder Auswaschphase zu vermeiden.

4.4.1.3 Ergebnisse

Die Ergebnisse der ROI-Analyse für die drei Patienten sind in Tabelle 4.2 aufgelistet.

NSCLC Patient	T _{1,Luft} /ms MW ± SD	$\Delta T_{1,rel}$ % ± Fehler	RER	RER	Abweich. von der Theorie: %
			gemessen % ± Fehler	theoretisch %	
1	1126 ± 21	5,2 ± 3,2	14,0 ± 5,4	12,7	-10,2
2	1305 ± 5	5,0 ± 1,5	20,1 ± 2,9	18,8	-6,6
3	1115 ± 11	10,2 ± 3,5	20,1 ± 7,4	24,6	18,3
MW ± SD	1182 ± 107	6,8 ± 2,9			0,5 ± 15,5

Tabelle 4.2: Vergleich der Messwerte für RER mit den Werten für $\Delta T_{1,rel}$ und den theoretisch zu erwartenden RER-Werten, die berechnet wurden unter Verwendung der Messwerte für T_{1,Luft} und $\Delta T_{1,rel}$.

Der Mittelwert aller Patienten für $\Delta T_{1,rel}$ betrug 6,8% und war damit niedriger als bei den Probanden (siehe Tabelle 4.1). Bei Patient 2, zum Beispiel, betrug $\Delta T_{1,rel}$ nur 5% und unterscheidet sich damit deutlich von den $\Delta T_{1,rel}$ -Werten der Probanden. Allerdings betrug bei diesem Patienten der Wert für die mittlere RER 20,1% und unterscheidet sich damit kaum von den in gesunden Probanden gemessenen RER-Werten.

Ein quantitativer Vergleich der ermittelten pT_1 -Werte mit den T_1 -Werten ist in Abb. 4.4 gezeigt. Eine exzellente Korrelation zwischen beiden Werten wurde gefunden, mit einem Korrelationskoeffizient $R = 0,99$ ($P < 0,0001$). Die Abweichung der pT_1 -Werte von den T_1 -Werten betrug im Mittel 0,91% während der Atmung von Raumluft und 1,28% während der Atmung von Carbogen für die gesunden Probanden und 0,32% bzw. 0,16% für die Patienten. Die höchste Abweichung aller 26 pT_1 - T_1 -Wertepaare war 3,4%.

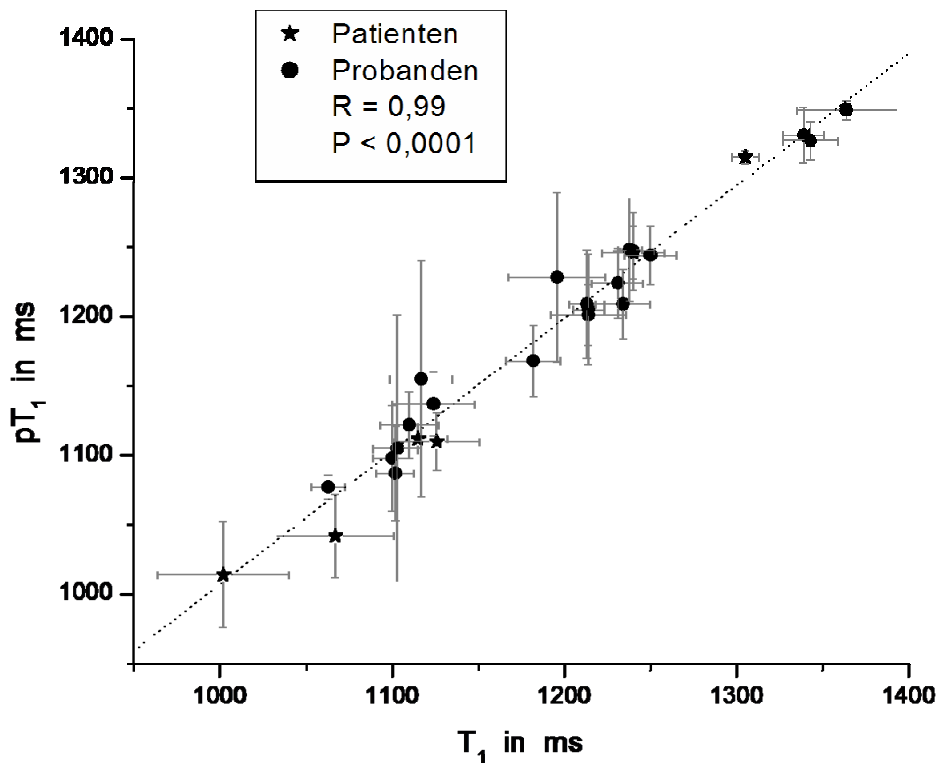


Abbildung 4.4: Alle 26 T_1 -Messungen im Vergleich zu den korrespondierenden pT_1 -Werten. Die Ergebnisse von Patienten und Probanden sind getrennt dargestellt. Die Balken kennzeichnen den Bereich Mittelwert \pm Standardabweichung.

Ein Beispiel für die Entwicklung der pT_1 -Werte im Zeitverlauf ist in Abb. 4.5 dargestellt. Ein oszillatorisches Verhalten der pT_1 -Werte ist ersichtlich, welches mit dem Atemzyklus übereinstimmt. Daraus ist zu erkennen, dass Bilder, die in unterschiedlichen Atemphasen aufgenommen wurden, sich deutlich in ihrem pT_1 -Werten unterscheiden können. Die pT_1 -Werte, welche aus T_1 -gewichteten HASTE-Bildern mit gleichem y_{nav} wie die zur Berechnung verwendete T_1 -Karte bestimmt wurden, sind speziell gekennzeichnet und demonstrieren eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen der T_1 -Karten.

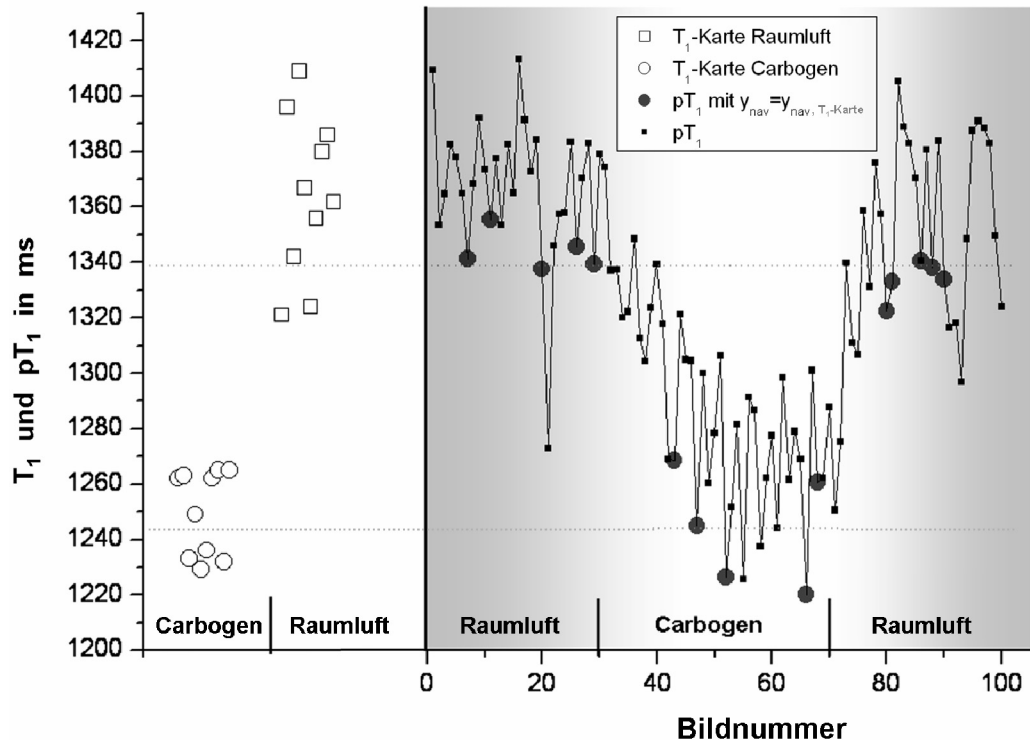


Abbildung 4.5: Die T_1 -Messungen sind für den Probanden 4 dargestellt, jeweils 10 bei Luft- (\square) und 10 bei Carbogenatmung (\circ); rechts daneben zum Vergleich alle 100 pT_1 -Messungen (\bullet). Die Ergebnisse der selektierten pT_1 -Karten, die gleiches y_{nav} aufweisen wie die T_1 -Karte die zur Berechnung verwendet wurde, sind speziell gekennzeichnet (\bullet). Die Mittelwerte der selektierten pT_1 -Karten sind durch die gepunkteten Linien gekennzeichnet.

Die SD der bei Luftatmung akquirierten T_1 -Karten ist relativ hoch in diesem Beispiel. In 20 von 26 Fällen ist jedoch die SD der T_1 -Werte in der Lunge niedriger als die SD der pT_1 -Werte. Im Mittel wiesen $17,0 \pm 5,2$ % der T_1 -gewichteten HASTE-Bilder einen identischen y_{nav} wie die zur pT_1 -Berechnung verwendete T_1 -Karte auf. Für die drei Atemphasen ergaben sich folgende Häufigkeiten: Erste Raumluftephase $6,1 \pm 2,2$ %, Carbogenphase $6,5 \pm 2,0$ %, zweite Raumluftephase $4,4 \pm 2,4$ %.

Ein Beispiel für die quantitative Sauerstofftransfer-Bildgebung ist in Abb. 4.6 dargestellt. Die ΔpT_1 -Karten erscheinen homogener und es sind in der Regel weniger Artefakte präsent als in den ΔT_1 -Karten. Quantifiziert man die T_1 -Mittelwerte in der Lunge, so sind die Abweichungen zwischen T_1 and pT_1 klein (siehe Abb. 4.4). Dennoch sind die ΔpT_1 -Werte gemittelt über die ganze Lunge in den Probanden im Mittel um 11,6 % kleiner als die ΔT_1 -Werte. Dies ist konsistent mit der Beobachtung, dass auch die RER-Werte um 10,7 % kleiner sind als theoretisch vorhergesagt. Bei den Patienten hingegen unterschieden sich die mittleren T_1 -Werte der Lunge um weniger als 2 % von den pT_1 -Werten. Folgerichtig betrug die Abweichung der gemessenen RER-Werte von den theoretisch zu erwartenden Werten ebenfalls nur 0,5 % (Tabelle 4.2).

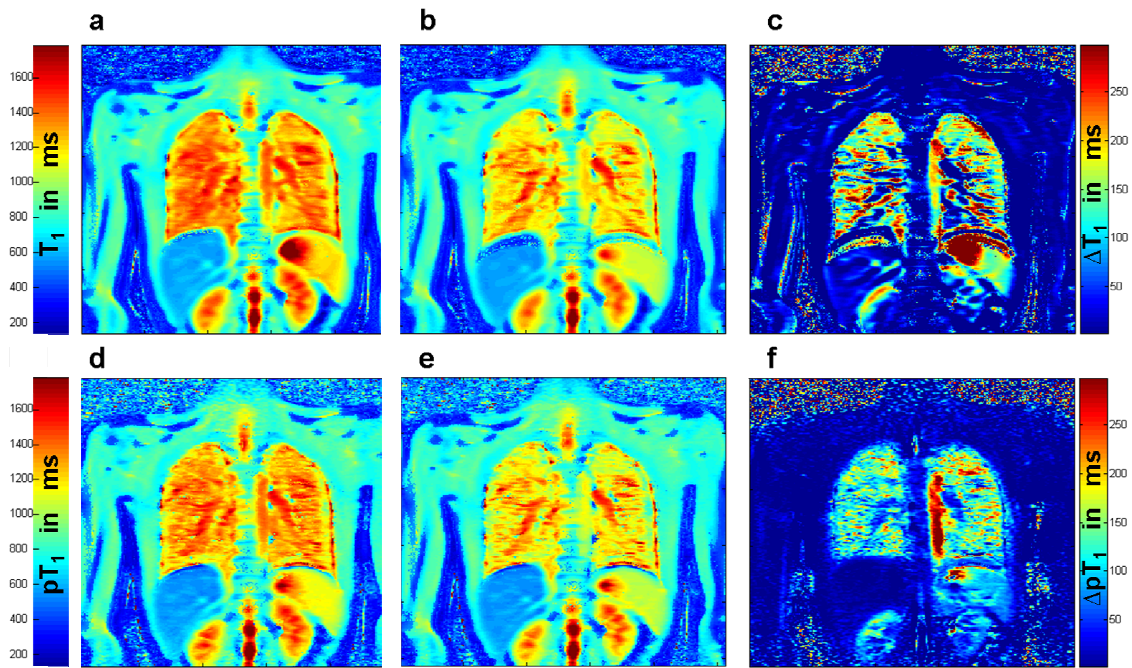


Abbildung 4.6: Ergebnisse von Proband 9. Die erste Zeile zeigt die Mittelung aller 10 T₁-Karten aufgenommen bei Luftatmung (a) und bei Carbogenatmung (b) sowie deren Differenz (c). Die zweite Zeile zeigt die Mittelung aller pT₁-Karten mit identischem y_{nav} wie in der zur pT₁-Berechnung verwendeten T₁-Karte bei Luftatmung (d) und bei Carbogenatmung (e). Die Differenz aus (d) und (e) ist in (f) gezeigt. In den Karten der ersten Spalte sind Artefakte durch die Atembewegung auffällig. Die ΔpT₁-Karte in (f) stellt sich wesentlich homogener dar als die ΔT₁-Karte in (c). Die Pulmonalarterien, in denen kein Sauerstofftransfer stattfindet, können in beiden Differenzkarten (c und f) erkannt werden.

In zwei von den drei Patienten war der Sauerstofftransfer, durch $\Delta T_{1,rel}$ bestimmt, deutlich niedriger als in den Probanden (Tabelle 4.1 und 4.2). Als Beispiel für eine regionale und quantitative Sauerstofftransfermessung in einem NSCLC-Patient ist Abb. 4.7 gezeigt.

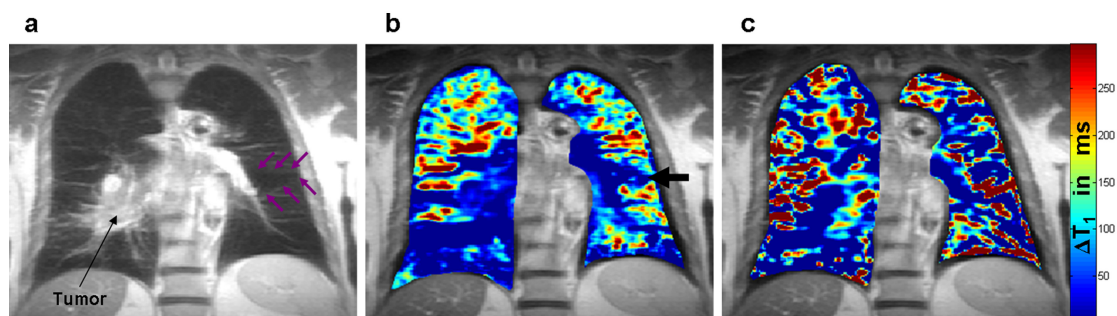


Abbildung 4.7: Beispiel eines NSCLC-Patienten. In (a) ist ein anatomisches HASTE-Bild zu sehen. Ein keilförmiger Perfusionsdefekt ist durch die violetten Pfeile gekennzeichnet. Der schwarze Pfeil in der rechten Lunge zeigt auf die Raumforderung inklusive dem Tumor. In der Mitte (b) ist die zugehörige ΔpT₁-Karte der Lunge gezeigt, während in (c) die ΔT₁-Karte dargestellt ist. Der Pfeil in (b) zeigt auf die Stelle des Perfusionsdefektes, welcher sich auch deutlich in der ΔpT₁-Karte abgrenzt. Diese auffällige Zone sowie der Sauerstofftransferdefekt in der rechten unteren Lunge sind ebenfalls in der ΔT₁-Karte in (c) zu erkennen, jedoch deutlicher in (b). Der funktionell aktive Teil der Lunge stellt sich in (b) homogener dar als in (c).

Auch bei den Patienten erscheinen die ΔpT_1 -Karten homogener als die ΔT_1 -Karten. Die Areale defekten Sauerstofftransfers lassen sich in den ΔpT_1 -Karten wesentlich besser abgrenzen. In Abb. 4.7 ist deutlich zu erkennen, dass im rechten Unterlappen der Lunge kein Gasaustausch mehr stattfindet, was vermutlich von der Obstruktion eines Luftweges durch den Tumor hervorgerufen wurde.

4.4.1.4 Diskussion

In der klinischen Routine hat die Verwendung einer T_1 -gewichteten OE-MRT mehrere Vorteile gegenüber der Messung von T_1 -Karten: Die Messung muss nicht im Atemstopp erfolgen, eine höhere räumliche Auflösung kann erzielt werden und es besteht die Möglichkeit zur Multischichtmessung [DIE05]. Allerdings ist die gemessene Signalintensität nicht nur vom Einfluss des Sauerstoffs auf T_1 , sondern auch von vielen anderen Parametern abhängig. Selbst bei einer optimal gewählten Inversionszeit wird sich die RER als nicht-lineare Funktion von T_1 darstellen und dadurch Gefahren zur Missinterpretation eröffnen.

Um die Vorteile der T_1 -gewichteten OE-MRT und der quantitativen OE-MRT zu kombinieren, wurde in dieser Arbeit das Konzept der pT_1 -Karten vorgestellt. Eine einzige T_1 -Karte zusätzlich akquiriert zur T_1 -gewichteten Bilderserie in jeder Schicht kann zur Berechnung der pT_1 -Karten verwendet werden. Da der Berechnungsprozess eine konstante Spindichte voraussetzt, wurden die pT_1 -Karten anhand eines retrospektiven Navigators selektiert. Herausgefiltert wurden diejenigen pT_1 -Karten, welche in der gleichen Atemphase aufgenommen wurden wie die T_1 -Karte. Dies hat den zusätzlichen Nutzen, dass die pT_1 -Karten untereinander deckungsgleich sind, sowohl bei Luft- als auch bei Carbogenatmung. Dadurch wird eine artefaktfreie Differenzkarte ermöglicht. Die Subtraktion von T_1 -Karten verschiedener Atemstopps hingegen gestaltet sich schwieriger, da der Inflationslevel der Lunge bei verschiedenen Atemanhaltezuständen durchaus deutlich variieren kann, selbst wenn der Proband versucht den gleichen Atemanhaltezustand zu reproduzieren [VAN03, MOL06]. Dies wird bestätigt durch die Tatsache, dass ΔpT_1 -Karten weniger Atemartefakte und eine größere Homogenität zeigen als die ΔT_1 -Karten, deren Qualität durch unterschiedliche Zwerchfellpositionen in den einzelnen Atemstopps herabgesetzt sein kann.

Zum Vergleich der pT_1 -Karten mit den T_1 -Karten wurde anstatt eines pixelweisen Vergleichs eine ROI-basierte Analyse gewählt. Der Grund dafür ist die potentiell unterschiedliche Zwerchfellposition bei den einzelnen Akquisitionen der T_1 -Karten. Eine pixelweise Analyse aller T_1 -Karten mit den pT_1 -Karten würde demnach nicht deckungsgleiche Pixel miteinander vergleichen und wäre deshalb systematisch fehlerbehaftet. Die ROI-Analyse hingegen erlaubt den Vergleich zwischen identischen Gebieten der Karten. Die mittleren Abweichungen zwischen pT_1 und T_1 in der Lunge waren gering. Allerdings bleibt zu konstatieren, dass die SD

der pT_1 -Werte in den meisten Fällen größer war als die SD der T_1 -Werte. Die Ursache hierfür liegt vermutlich in unterschiedlichen Blutflüssen während der Bildakquisition. Zwar wurde versucht, Blutflusseffekte durch EKG-Triggerung des Inversionspulses zu vermeiden, allerdings sind diese nicht völlig auszuschließen, zumal die Bildakquisition bei einer TI von 1200 ms meist erst im nächstfolgenden Herzschlag nach der Triggerung erfolgte. Die Mittelung aller selektierten T_1 -gewichteten Bilder bei Luftatmung zur Bestimmung von SI_{cali} diente zur Minimierung der Perfusionseffekte.

Die quantitative OE-MRT, basierend auf ΔpT_1 oder $\Delta T_{1,\text{rel}}$, ist potentiell besser geeignet zur Diagnose von Sauerstofftransfer-Defekten als die RER. Die Patienten konnten durch Verwendung von $\Delta T_{1,\text{rel}}$ besser von den gesunden Probanden abgegrenzt werden als unter Verwendung von RER-Werten. Dazu kommt die Gefahr der Missinterpretation von RER-Werten, falls die $T_{1,\text{Luft}}$ -Werte unbekannt sind. Die Messungen an den NSCLC-Patienten demonstrierten das Potential der vorgestellten Hybridmethode. Bereiche gestörten Gasaustausches konnten räumlich abgegrenzt werden von Bereichen funktionsfähiger Lunge. Zudem erlaubt die ΔpT_1 -Messung eine orts aufgelöste Quantifizierung des Grades der Sauerstofftransfer-Beeinträchtigung. Durch die Möglichkeit der Quantifizierung wird der interpersonelle Vergleich vereinfacht, was Möglichkeiten zur Bestimmung eines globalen Schwellenwertes für alle Möglichen Lungenkrankheiten eröffnet, wie z.B. für Asthma, Emphysem oder COPD²¹.

Die vorgestellte Hybridtechnik vereinigt die Vorteile aus OE-MRT basierend auf der T_1 -Messung und der OE-MRT basierend auf der T_1 -gewichteten Bildgebung. Allerdings sind auch einige Nachteile zu konstatieren. So besteht zwar die Möglichkeit der hohen räumlichen Auflösung der T_1 -gewichteten HASTE-Bilder, allerdings ist die nominale Auflösung der pT_1 -Karten beschränkt durch die Auflösung der zur Berechnung verwendeten T_1 -Karte, da der Skalierungsfaktor f nur mit der Auflösung der T_1 -Karte bestimmt ist. Die Quantifizierung kann demnach nicht in höherer räumlicher Auflösung als in der T_1 -Karte erfolgen. Bedauerlich ist ebenfalls die hohe Ausschussrate von pT_1 -Karten von 83% durch die Navigatorselektion. Dadurch geht dynamische Information sowie zeitliche Auflösung verloren. Allerdings stellt dies genauso ein Problem für die reine T_1 -gewichtete OE-MRT dar. Zur quantitativen Erfassung der Ein- und Auswaschzeiten ist ein Atemtrigger erforderlich. Sämtliche dieser Atemtrigger-Techniken können jedoch ebenfalls in Verbindung mit dem Hybridverfahren angewandt werden. Die Notwendigkeit zusätzlich eine T_1 -Karte für jede Schicht akquirieren zu müssen sollte nicht besonders ins Gewicht fallen, da die komplette Lunge mit acht bis 14 Schichten [STA05] in ungefähr fünf Minuten aufgenommen werden kann.

Es wurde eine OE-MRT Technik vorgestellt, welche die quantitative Messung des Sauerstofftransfers während freier Atmung erlaubt. Die Technik ist schnell und

²¹ COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease

könnte nach einmaliger T₁-Bestimmung mit einer T₁-gewichteten dynamischen Multischicht-OE-MRT-Methode verknüpft werden. Dies würde die quantitative Sauerstofftransfermessung der kompletten Lunge in weniger als 20 Minuten erlauben. Damit steht eine patientenfreundliche und quantitative OE-MRT-Methode für die klinische Routineanwendung zur Verfügung.

4.4.2 Beschleunigte quantitative OE-MRT bei freier Atmung

Eine Limitierung der Hybridtechnik aus Kapitel 4.4.1 besteht darin, dass die Evaluierung des Sauerstofftransfers auf die Atemposition festgelegt ist, in welcher die Atemstopp-T₁-Messung erfolgte. Als atempositionsunabhängige Alternative wurde in dieser Arbeit ein weiteres Verfahren zur quantitativen OE-MRT der Lunge entwickelt. Dieses basiert auf der beschleunigten dynamischen Akquisition von T₁-Karten [ARN04] während freier Atmung. Durch retrospektive Selektion von Bildern mit gleicher Atemlage können artefaktfreie T₁-Karten jeder beliebigen Atemlage berechnet werden.

4.4.2.1 Theorie der beschleunigten dynamischen T₁-Messung

Sollen mehrere T₁-Karten nacheinander dynamisch akquiriert werden, so ist in der Regel eine Wartezeit von einigen Sekunden obligatorisch, damit das System zurück ins Gleichgewicht relaxieren kann. Die Magnetisierung einer Snapshot-FLASH-T₁-Messung zur Zeit t ist bestimmt durch

$$M_z(t) = M^* - (M_0 + M^*) \cdot \exp\left(-\frac{t}{T_1^*}\right), \quad (4.11)$$

mit M^{*} als dem Sättigungswert der Magnetisierung und der effektiven Relaxationszeit T₁^{*} [HAA90]. Mit Hilfe von Gl. (4.11) und einem Dreiparameterfit des Signalintensität-Zeit-Verlaufs lässt sich M₀, M^{*} und T₁^{*} bestimmen. Für T₁ << TR gilt die Näherung [DEI92]

$$T_1 = T_1^* \cdot \frac{M_0}{M^*}. \quad (4.12)$$

Somit kann aus den drei Fitparametern der T₁-Wert bestimmt werden. Wird allerdings eine zweite „Inversion-Recovery-Snapshot-FLASH“-Messung gestartet, bevor das System ins Gleichgewicht relaxieren konnte, so liefert der Dreiparameterfit nicht mehr den korrekten Wert für M₀, welcher gemäß Gl. (4.12) unabdingbar für die Bestimmung von T₁ ist. Relaxiert die Magnetisierung nicht bis M₀ sondern nur bis M_a, so gilt für die Magnetisierung nach einer Inversion zur Zeit t:

$$M_z(t) = M^* - (M_a + M^*) \cdot \exp\left(-\frac{t}{T_1^*}\right). \quad (4.13)$$

Ein Dreiparameterfit liefert nun die Werte für M_a , M^* und T_1^* . Bei Kenntnis der Wartezeit τ zwischen den „Inversion-Recovery-Snapshot-FLASH“-Messungen kann der korrekte T_1 -Wert durch ein Berechnungsverfahren aus [ARN04] bestimmt werden. Findet keine Störung des Systems nach der Inversion von M_a statt, dann wird der Betrag der Magnetisierung M^* nach der Zeit t_{M^*} erreicht. M^* lässt sich somit ausdrücken durch

$$M^* = M_0 \cdot \left(1 - 2 \exp\left(-\frac{t_{M^*}}{T_1}\right) \right). \quad (4.14)$$

Bei freier Relaxation würde die Magnetisierung M_a nach der Zeit $(t_{M^*} + \tau)$ nach einer Inversion erreicht werden. Somit lässt sich M_a ausdrücken durch

$$M_a = M_0 \cdot \left(1 - 2 \exp\left(-\frac{(t_{M^*} + \tau)}{T_1}\right) \right). \quad (4.15)$$

Löst man Gl.(4.14) nach t_{M^*} auf und setzt das Ergebnis in Gl. (4.15) ein, so ergibt sich nach Umformung ein Ausdruck für M_0 :

$$M_0 = \frac{\exp\left(\frac{\tau}{T_1}\right) \cdot M_a - M^*}{\exp\left(\frac{\tau}{T_1}\right) - 1}. \quad (4.16)$$

Der Wert für M_0 kann demnach ausgedrückt werden durch T_1 in Verbindung mit den Fitparametern M_a und M^* . Setzt man Gl. (4.16) in Gl. (4.12) ein, so wird die Unbekannte M_0 eliminiert und es bleiben nur die drei Fitparameter zur Berechnung von T_1 übrig. Durch die resultierende Gleichung lässt sich der korrekte Wert für T_1 numerisch bestimmen.

4.4.2.2 Material und Methoden

Das Prinzip der quantitativen OE-MRT bei freier Atmung besteht in der Mehrfachakquisition von „Inversion-Recovery-Snapshot-FLASH“-Bildern. Wird bei sämtlichen Bildern retrospektiv der y_{nav} -Wert bestimmt, so kann zu jeder beliebigen Atemposition ein Datensatz zur Berechnung einer T_1 -Karte zusammengestellt werden. Dazu wird für die gewünschte Atemposition jeweils für jede Inversionszeit ein Bild mit dem gewünschten y_{nav} -Wert selektiert. Ein solches Vorgehen wird in Abb. 4.8 verdeutlicht.

Die Technik der beschleunigten quantitativen OE-MRT bei freier Atmung wurde an sieben gesunden Probanden demonstriert. Eine „Inversion-Recovery-Snapshot-FLASH“-Sequenz mit den gleichen Parametern wie in Kapitel 4.3.2 wurde zur Bildgebung verwendet. Das Protokoll bestand aus zwei Phasen. Zuerst wurden zehn T_1 -Karten als Referenz im Atemstopp nach einer Ausatmung akquiriert. Im Anschluss wurden bei freier Atmung 15 „Inversion-Recovery-Snapshot-FLASH“-Messungen dynamisch durchgeführt, jeweils mit einer Wartezeit von $\tau = 3$ Sekunden

dazwischen. Bei allen Bildern wurde retrospektiv der Wert y_{nav} bestimmt, wie in Kapitel 4.3.2 beschrieben. Für jede der 16 Inversionszeiten wurde ein Bild mit dem gewünschten y_{nav} selektiert. Die selektierten Bilder ergaben einen Datensatz ohne Artefakte durch die Atembewegung, welcher zur pixelweisen Berechnung einer T_1 -Karte verwendet wurde.

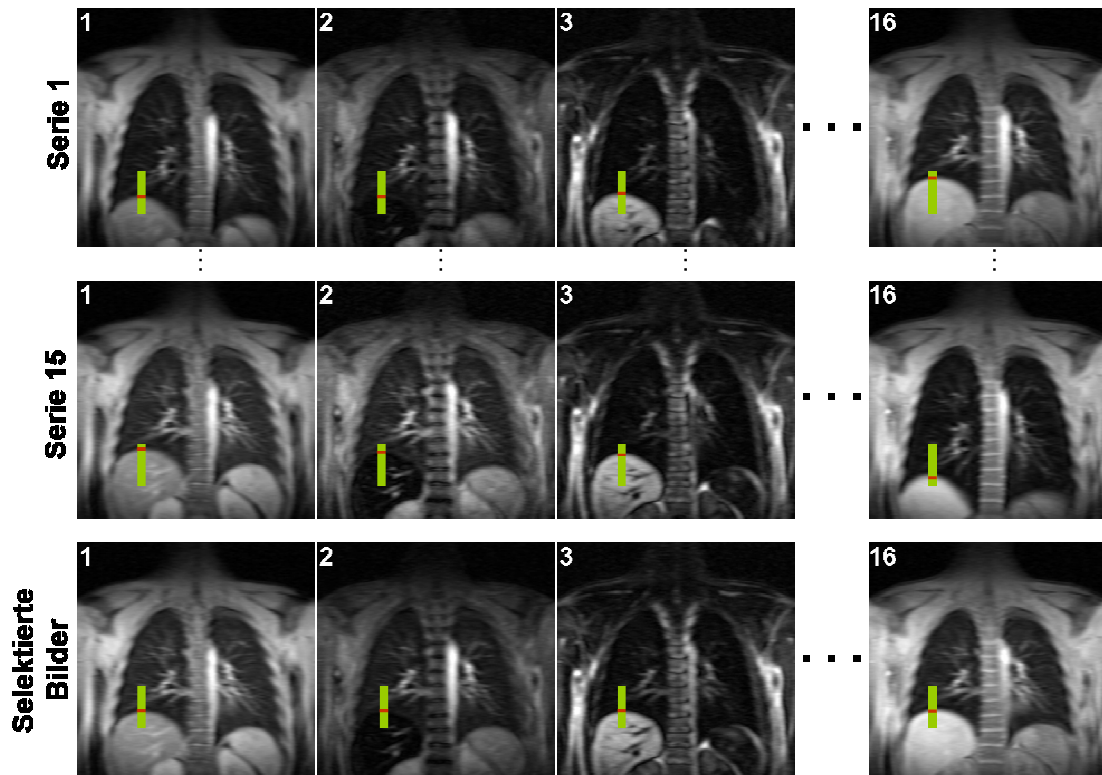


Abbildung 4.8: Beispiel der retrospektiven Navigation zur Berechnung einer T_1 -Karte ohne Atmungsartefakte. 15 „Inversion-Recovery-Snapshot-FLASH“ Datensätze mit jeweils 16 Bildern wurden akquiriert. Ein Datensatz ist jeweils in einer Zeile dargestellt. Der rote Strich im grünen Navigatorbalken zeigt die detektierte y_{nav} -Position. In der letzten Zeile ist ein selektierter Datensatz dargestellt. Aus den 15 Serien wurde für jede Inversionszeit jeweils ein Bild mit dem gewünschten y_{nav} ausgewählt.

Aufgrund der kurzen Wartezeit von 3 Sekunden konnte das System zwischen den Messungen nicht ins thermische Gleichgewicht zurückrelaxieren. Der Fitwert wurde daher mit der in Kapitel 4.4.2.1 beschriebenen Postprozessierungstechnik für beschleunigte dynamische T_1 -Messungen korrigiert [ARN07d]. Die Gesamtzeit für die Akquisition einer T_1 -Karte unter freier Atmung betrug weniger als zwei Minuten. Um die Anwendbarkeit dieser Technik für die OE-MRT zu demonstrieren, wurde das gleiche Protokoll bei Beatmung mit Carbogengas wiederholt.

4.4.2.3 Ergebnisse

Die T₁-Messungen während freier Atmung wurden von den Probanden besser toleriert als die T₁-Messungen im Atemstopp, vor allem bei Carbogengasatmung. Zudem war eine erhebliche Schwankung der Zwerchfellposition bei verschiedenen Atemstopp-T₁-Messungen während der Carbogengasatmung festzustellen. Die T₁-Werte der Atemstopp-Technik unterschieden sich kaum von den Ergebnissen der beschleunigten quantitativen OE-MRT bei freier Atmung. Die Ergebnisse für die mittleren T₁-Werte der Lunge sind in Tabelle 4.3 aufgelistet. Die T₁-Werte, welche bei freier Atmung akquiriert wurden, weichen im Mittel um 1,6% von den Referenzwerten ab, die im Atemstopp gemessen wurden.

Proband	T _{1,Luft} / ms	T _{1,Luft} / ms	Abw. %	T _{1,Carb} / ms	T _{1,Luft} / ms	Abw. %
	Stopp	Frei		Stopp	Frei	
1	1213	1253	3,2	1110	1134	2,1
2	1240	1220	-1,6	1124	1149	2,2
3	1214	1217	0,2	1102	1188	7,2
4	1231	1225	-0,5	1100	1141	3,6
5	1339	1373	2,4	1196	1240	3,6
6	1234	1237	0,2	1103	1122	1,6
7	1182	1172	-0,9	1063	1046	-1,7

Tabelle 4.3: Mittlere T₁-Werte der Probanden von der kompletten Lunge. Die Ergebnisse beider Atemgase für Atemstopp-Messungen sowie für freie Atmung sind dargestellt. Die prozentuale Abweichung (Abw.) der Ergebnisse für die freie Atmung von den Atemstopp-Werten ist jeweils in einer zusätzlichen Spalte angegeben.

Die T₁-Karten von Proband eins sind zur Verdeutlichung in Abb. 4.9 dargestellt. Die gute Übereinstimmung der unterschiedlich akquirierten T₁-Karten sowie die T₁-Verkürzung bei Atmung von Carbogen sind gut zu erkennen. Zu beachten ist, dass sämtliche T₁-Karten keine Atemartefakte aufweisen. Die Abb. 4.10 zeigt T₁-Karten verschiedener Atemphasen, welche beide aus dem gleichen Datensatz unter Verwendung unterschiedlicher y_{nav}-Positionen berechnet wurden. Für dieses Beispiel wurden T₁-Karten gewählt, die bei Carbogengasatmung aufgenommen wurden, da hierbei der Unterschied zwischen Expiration und Inspiration ausgeprägter auftritt.

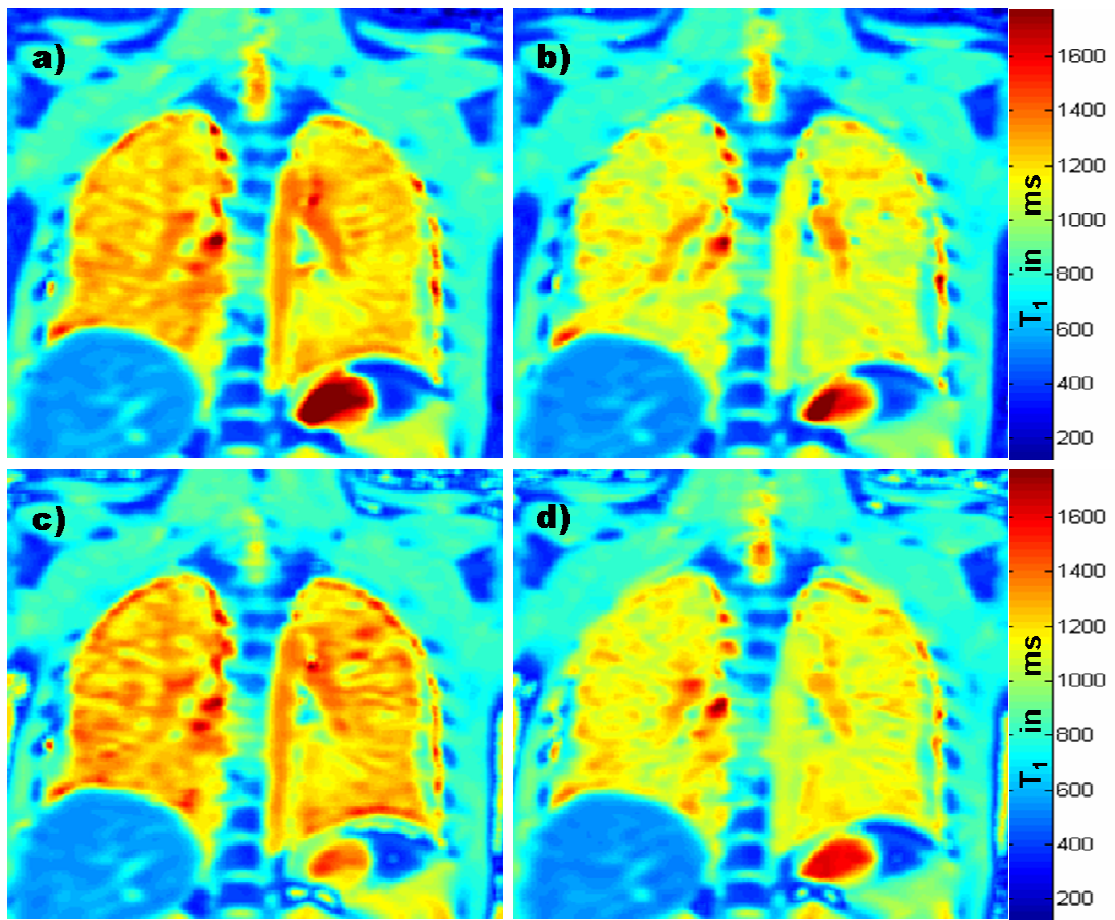


Abbildung 4.9: Beispiel Proband 1. In (a) ist die im Atemstopp akquirierte T_1 -Karte bei Luftatmung gezeigt und in (b) bei Carbogenatmung. Die bei freier Atmung akquirierten und berechneten T_1 -Karten sind in der zweiten Spalte gezeigt, für Luftatmung (c) und für Carbogenatmung (d).

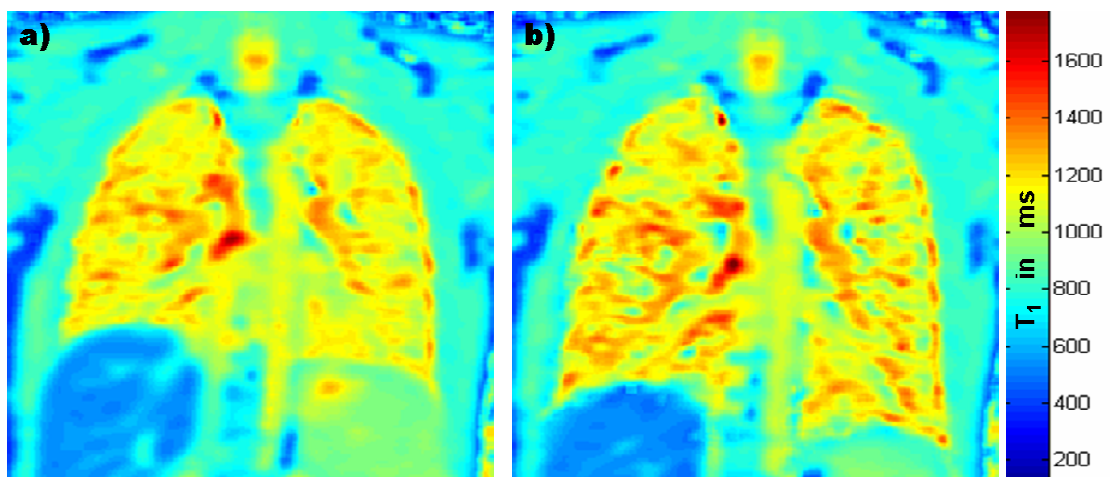


Abbildung 4.10: Beispiel Proband 2. Zwei bei freier Atmung akquirierte T_1 -Karten sind dargestellt. Die eine T_1 -Karte wurde berechnet für eine Atemphase in Expiration (a) und die andere für eine Atemphase in Inspiration (b). Die Daten für beide T_1 -Karten wurden während Carbogengasatmung aufgenommen.

4.4.2.4 Diskussion

Die vorgestellte Technik erlaubt eine schnelle und akkurate T₁-Messung in der Lunge unter freier Atmung. Zwar handelt es sich prinzipiell um eine Einzelschicht-Technik, im Gegensatz zur in Kapitel 4.4.1 vorgestellten Hybridmethode, allerdings können retrospektiv T₁-Karten von beliebigen Atemphasen berechnet werden. Damit ist diese Technik vor allem dann vorteilhaft gegenüber der Hybridmethode, wenn T₁- oder Sauerstoff-gestützte Effekte der Lunge bei verschiedenen Atemphasen studiert werden sollen. Sind nur wenige Schichten von Interesse, kann sich die quantitative beschleunigte OE-MRT ebenfalls als vorteilhaft gegenüber der Hybridmethode erweisen, aufgrund der kürzeren Messdauer für eine Einzelschicht. Ähnlich der Hybridtechnik sind auch hier die bei Luft- bzw. Sauerstoffatmung akquirierten T₁-Karten durch die Navigatortechnik untereinander deckungsgleich, was Atemartefakte in Differenzkarten deutlich reduziert.

Als zukünftige Verbesserung der vorgestellten Technik wäre eine weitere Verringerung der Messzeit denkbar. Die Wartezeit τ könnte noch um ein bis zwei Sekunden gesenkt werden und eine Verringerung der Anzahl akquirierter Datensätze ist ebenfalls zu überlegen, falls etwa nur der Sauerstofftransfer im Expirationszustand von Interesse ist. Aufgrund der erhöhten Wahrscheinlichkeit der Lunge sich im Expirationszustand zu befinden, sollte die Aufnahme von zehn Datensätzen ausreichen. Somit wären Messzeiten von deutlich unter einer Minute für eine T₁-Messung der Lunge bei freier Atmung realisierbar. Dadurch sollte der Anwendung einer quantitativen OE-MRT selbst bei schwerkranken Lungenpatienten in der klinischen Routine nichts mehr im Wege stehen.

4.4.3 Quantitative OE-MRT des NSCLC

Die zelluläre Strahlenempfindlichkeit und damit die Wirksamkeit ionisierender Strahlung in der Tumorthherapie wird wesentlich durch die intrazelluläre Sauerstoffkonzentration beeinflusst. Für in-vitro untersuchte Tumorzellsysteme wurde ermittelt, dass anoxische Bedingungen ein Mehrfaches der Strahlendosis für den gleichen Erfolg der Tumorzellvernichtung wie unter normoxischen Bedingungen erforderlich machen. Aus diesem Grund wurde in verschiedenen klinischen Studien versucht, die Tumoroxygenierung durch vasoaktive Substanzen oder durch hyperoxische und hypercapnische Atemgase wie Carbogen zu verbessern. Allerdings zeigte sich hierbei in unselektierten Patientengruppen zum Teil keine signifikante Verbesserung des klinischen Ergebnisses [KAA02]. Eine mögliche Lösung dieses Problems könnte die Selektion von Patienten für ein individuelles Behandlungsregime sein [SCH03b]. Die funktionelle Bildgebung der Tumorreoxygenierung nach Carbogengasatmung könnte hierfür als ein prognostischer Faktor genutzt werden.

Ein weiterer Aspekt rückt durch die neuen Möglichkeiten der IM-RT und der inversen Bestrahlungsplanung ins Blickfeld. Die Dosisverteilung im Tumor kann nun dahingehend modifiziert werden, dass bestimmte Tumorareale besonders hohe Dosen erhalten. Sehr hilfreich wäre in diesem Zusammenhang die topographische Lokalisierung hypoxischer Tumorareale. Zudem könnte eine regionale Bestimmung der Oxygenierung die Differenzierung zwischen vitalem Tumorgewebe, Nekrosen und atelektatischem Lungengewebe erleichtern. Dies wäre von entscheidender Bedeutung bei der Bestrahlungsplanung und kann durch die CT und die FDG-PET zurzeit nicht in der notwendigen Eindeutigkeit geleistet werden. Als Ergänzung zu den etablierten Techniken wurde in dieser Arbeit das Potential der quantitativen OE-MRT des NSCLC in einer Pilotstudie evaluiert.

4.4.3.1 Material und Methoden

Die Studie wurde an zehn NSCLC-Patienten durchgeführt. Das Bildgebungsprotokoll bestand aus der Aufnahme von jeweils einer T₁-Karte in drei verschiedenen Schichten durch den Tumor für jedes Atemgas. Zur T₁-Messung wurde die „Inversion-Recovery-Snapshot-FLASH“-Methode verwendet, mit den Parametern aus Kapitel 4.3.2. Jede T₁-Karte wurde in einem einzigen Atemanhaltezustand in Expiration innerhalb von ca. vier Sekunden aufgenommen. Nach der T₁-Messung während der Beatmung mit Sauerstoff, wurde das Atemgas auf Carbogen umgeschaltet. Nach zehn Minuten Einwaschzeit wurden die T₁-Relaxationszeiten in den gleichen Schichten erneut bestimmt [ARN05c]. In jeder Schicht wurden drei ROIs definiert: ROI 1 über den kompletten Tumor, ROI 2 über denjenigen Lungenflügel, welcher nicht den Tumor enthielt und ROI 3 über die Atelektase, falls eine solche vorhanden war. Die relative T₁-Änderung in den ROIs nach der Atmung von Carbogengas wurde bestimmt gemäß Gl. (4.7). Statistische Signifikanz der Ergebnisse wurde mittels Student-t-Test evaluiert, wobei als Signifikanzniveau 5% festgelegt wurden. Als morphologische Referenz wurde bei jedem Patienten zu Beginn des Protokolls ein 3D-VIBE-Datensatz akquiriert [ROF99].

4.4.3.2 Ergebnisse

Die Ergebnisse der Messungen sind in Tabelle 4.4 zusammengefasst. Die T₁-Werte im Tumor sind im Mittel kleiner als die T₁-Werte in der Lunge. Die Unterschiede sind allerdings statistisch nicht signifikant. Dennoch ist vereinzelt eine Unterscheidung von Tumor und Lungengewebe anhand der T₁-Relaxationszeit möglich, wie zum Beispiel in Patient 7 (siehe Tabelle 4.4). Die T₁-Werte der Atelektase hingegen unterscheiden sich signifikant von denen des Tumors ($P \leq 0,02$) und sind im Mittel kleiner. Die relative T₁-Änderung nach Carbogengasatmung in der Lunge beträgt im Mittel 8,2 % und ist damit kleiner als der in Probanden gemessene Wert von 9,7 % (siehe Kapitel 4.3.3). Die Unterschiede in den T₁-Änderungen nach

Carbogengasatmung zwischen Probanden und Patienten sind allerdings nicht signifikant. Ebenfalls nicht signifikant ist der Unterschied in $\Delta T_{1,rel}$ zwischen Atelektase und Tumor.

Patient	$T_{1,Luft}$ /ms	$T_{1,Luft}$ /ms	$T_{1,Luft}$ /ms	$\Delta T_{1,rel}$ /%	$\Delta T_{1,rel}$ /%	$\Delta T_{1,rel}$ /%
	Tumor	Lunge	Atelek.	Tumor	Lunge	Atelek.
1	1394	1256	888	2,7	10,5	2,0
2	966	1194	1009	1,0	8,4	-1,1
3	1272	1257	1189	2,0	5,0	-0,1
4	1183	1173	1171	4,8	9,2	-1,4
5	1328	1124	904	9,4	13,1	4,0
6	1192	1282	1194	0,1	7,0	1,3
7	1452	1052	937	2,4	4,1	3,1
8	1121	1192	1028	4,0	10,4	3,1
9	1225	1297		6,8	7,0	
10	1047	1434		1,3	7,7	
MW±SD	1218 ± 150	1226 ± 104	1040 ± 129	3,5 ± 2,9	8,2 ± 2,7	1,3 ± 2,0

Tabelle 4.4: Messwerte für T_1 bei Luftatmung für die drei ROIs sowie die Werte für $\Delta T_{1,rel}$ (MW=Mittelwert, SD= Standardabweichung, Atelek. = Atelektase).

Bei einigen Tumoren wurde eine deutliche T_1 -Verkürzung nach Atemgaswechsel auf Carbogen gemessen, während andere keine Änderung in der T_1 -Relaxationszeit erfahren haben. Beispiele sind in Abb. 4.11 und Abb. 4.12 dargestellt.

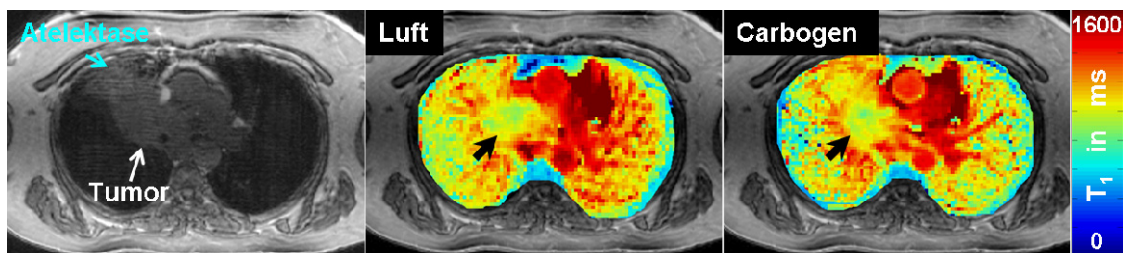


Abbildung 4.11: Links als Referenz das morphologische Bild aus dem 3D-VIBE-Datensatz. Tumor und Atelektase sind gekennzeichnet. In der Mitte ist die T_1 -Karte bei Luftatmung und rechts bei Carbogenatmung dargestellt. Deutlich ist zu erkennen, dass keine T_1 -Änderung im Tumor stattfindet, während die Lunge und die Aorta eine T_1 -Verkürzung erfährt.

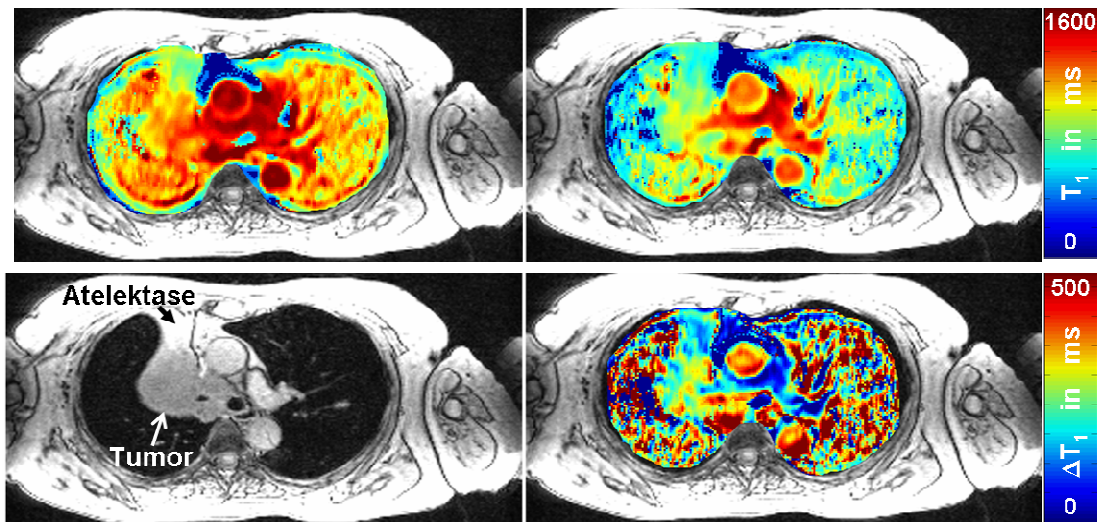


Abbildung 4.12: Links oben ist die T_1 -Karte bei Luftatmung überlagert mit dem morphologischen Bild des 3D-VIBE-Datensatzes, welches links unten dargestellt ist. Die Lage von Tumor und Atelektase ist angedeutet. Rechts oben ist die T_1 -Karte bei Carbogenatmung zu sehen, rechts unten eine Differenzkarte aus den beiden T_1 -Karten. Deutlich zu sehen ist die T_1 -Verkürzung im Tumor sowie in der Lunge. In der Atelektase hingegen ist die T_1 -Änderung nur schwach ausgeprägt.

4.4.3.3 Diskussion

Die T_1 -Werte in Lunge, Tumor und Atelektase von zehn NSCLC-Patienten wurden quantitativ bestimmt. Es konnte festgestellt werden, dass sich die T_1 -Werte der Tumoren verschiedener Patienten deutlich unterscheiden können und dass sich die T_1 -Relaxationszeit des Tumors nicht signifikant von der T_1 -Relaxationszeit der Lunge unterscheidet. Atelektase ist in der CT und der MRT oftmals nicht eindeutig vom Tumor abzugrenzen. Zudem ist in der Regel schwer zu bestimmen, ob Teile der Raumforderung noch zum Tumor oder schon zur Atelektase gezählt werden sollten. Da die T_1 -Werte der Atelektase im Mittel signifikant niedriger als die des Tumors sind, könnte die Messung der T_1 -Relaxationszeit potentiell zur Abgrenzung zwischen Tumor und Atelektase beitragen. Eine solche Technik wäre im höchsten Interesse der Strahlentherapie, welche im Rahmen der IM-RT eine genauere Zielvolumendefinition zur effektiveren Bestrahlung nutzen könnte.

Es konnte gezeigt werden, dass in einigen Tumoren Regionen existieren, die eine deutliche T_1 -Verkürzung nach Wechsel des Atemgases auf Carbogen aufweisen. Andererseits erfuhren andere Tumoren keine oder nur sehr geringe T_1 -Änderungen nach dem Atemgaswechsel. Dies wäre in Übereinstimmung mit den Erkenntnissen, dass nur einige NSCLC-Patienten von einer Carbogengasbeatmung während der Strahlentherapie profitieren [BER99]. Die Vorhersage, ob eine Reoxygenierung des Tumors nach Beatmung mit Carbogen stattfinden würde oder nicht, wäre insofern von klinischer Relevanz. Zusätzlich könnten Oxygenierungskarten des Tumors zu einer effektiveren Dosisapplikation genutzt werden.

Allerdings ist der Ursprung der T₁-Verkürzung nach Atemgaswechsel auf Carbogen noch ungeklärt. Es könnte sich in der Tat um eine Reoxygenierung handeln. Dann würde der erhöhte Sauerstoffpartialdruck die Diffusionsstrecken im Tumor vergrößern und somit würden vormals hypoxische Gebiete wieder mit ausreichend Sauerstoff versorgt werden. Es existieren jedoch auch andere Erklärungsmodelle. So könnte die T₁-Änderung auch in Perfusionseffekten begründet liegen. Die T₁-Verkürzung könnte auf eine erhöhte Konzentration des paramagnetischen Sauerstoffs in den Gefäßen des Tumors zurückzuführen sein. Somit würden stärker perfundierte Areale im Gegensatz zu minderperfundierten Tumorarealen einen verstärkten Effekt erfahren.

Abschließend bleibt die Frage ungeklärt, welchen Einfluss die Messung der Carbogen-basierten T₁-Änderung auf die Praxis der Strahlentherapie haben kann. Eine Bildgebung der Hypoxie und/oder Minderperfusion im Tumor wäre allerdings von großer strahlentherapeutischer Relevanz. In zukünftigen Arbeiten sollte untersucht werden, ob diejenigen Patienten von der Carbogen-gestützten Strahlentherapie profitieren würden, die auch eine T₁-Verkürzung im Tumor nach Carbogenatmung zeigen.

4.5 Zusammenfassung und Ausblick

Zunächst wurde demonstriert, dass die lediglich T₁-gewichtete OE-MRT und die semi-quantitative Evaluierung des Sauerstofftransfers durch die RER mit einem nicht zu vernachlässigendem Risiko zur Fehlinterpretation behaftet ist. Die potentielle klinische Relevanz für die OE-MRT wurde demonstriert durch die Messung der T₁-Änderung im Tumor von NSCLC-Patienten nach Wechsel des Atemgases von Luft auf Carbogen und durch die Feststellung dass sich $\Delta T_{1,rel}$ -Werte besser zur Diagnose von Sauerstofftransfer-Defekten eignen als RER-Werte.

Um die klinische Akzeptanz für die quantitative OE-MRT zu erhöhen, wurden in dieser Arbeit zwei neue Verfahren entwickelt, die eine schnelle quantitative und patientenfreundliche OE-MRT ermöglichen. Die beschleunigte quantitative OE-MRT bei freier Atmung erlaubt eine schnelle Einzelschicht-Messung des Sauerstofftransfers für sämtliche Atemlagen. Die T₁-Änderung des Lungengewebes bei Änderung des Inspirationslevels wurde bereits in einer früheren Arbeit [STA05] studiert. Allerdings wurde dabei eine wesentlich weniger vorteilhafte Atemstopp-Methode verwendet. Ein Vergleich der Ergebnisse der beschleunigten quantitativen OE-MRT bei freier Atmung mit der Atemstopp-OE-MRT für mehrere Inspirationslevel steht noch aus und sollte in zukünftigen Arbeiten untersucht werden. Mit dieser einfachen und schnellen Technik könnte auch untersucht werden, wie Sauerstofftransfer-Defekte vom Inspirationslevel beeinflusst werden. So ist zum Beispiel denkbar, dass durch eine sehr tiefe Inspiration bei bestimmten Pathologien einige Bereiche der Lunge wieder belüftet werden, welche bei einem normalen Atemzugvolumen vom

Gasaustausch ausgeschlossen bleiben. Die entwickelte Methode würde die Evaluierung solcher Phänomene in kurzer Messzeit erlauben. Die andere in dieser Arbeit entwickelte Methode zur OE-Lungenbildgebung, die Hybridmethode, erfasst den Sauerstofftransfer nur in einer bestimmten Atemphase. Dafür erlaubt die Hybridtechnik prinzipiell die schnelle Evaluierung der kompletten Lunge durch die Möglichkeit der T₁-gewichteten Multischicht-OE-MRT. Allerdings steht die Anwendung der quantitativen Multischicht-OE-MRT unter Verwendung der Hybridtechnik noch aus und ist künftigen Arbeiten vorenthalten.

Beide neu entwickelten Verfahren zur quantitativen OE-MRT besitzen spezifische Vorteile für die Evaluierung unterschiedlicher klinischer Fragestellungen und sind prinzipiell hervorragend geeignet für den klinischen Routineeinsatz.

Kapitel 5

Lungenbildgebung mittels aktiver Atemkontrolle

5.1 Motivation

Für viele Anwendungen ist eine hohe Ortsauflösung in den Bildern wünschenswert. Eine hohe räumliche Auflösung bedeutet in der MR-Tomographie eine Verringerung des Voxelvolumens, was leider auch mit einem Verlust an SNR verbunden ist. Um den SNR-Verlust einer höheren Ortsauflösung zu kompensieren, bietet sich eine Verlängerung der Messzeit an. Wie für viele andere Bereiche der MRT, gilt besagtes auch für die Lungenbildgebung. Allerdings gestaltet sich bei der Lungenbildgebung eine Verlängerung der Messzeit auf Grund der Bewegungsproblematik als äußerst schwierig. Eine mögliche Lösung besteht in der segmentierten Bildgebung. Mehrere Ansätze zur segmentierten k-Raum-Abtastung unter gleichzeitiger Vermeidung von Bewegungsartefakten wurden bereits vorgeschlagen [BRA06]. Die meisten dieser Techniken konzentrieren sich auf die Detektion der Atembewegung, zum Beispiel durch retrospektive Datenselektion, durch prospektive MR-Navigation oder durch einen Atemgürtel. All diese Methoden können jedoch allenfalls die aktuelle Atemposition feststellen, die Atembewegung während der Datenakquisition aber nicht stoppen.

Des Weiteren ist es für die hochauflösende Thorax- bzw. Lungenbildgebung unabdingbar, nicht nur die Atembewegung sondern auch die Herz- und Flussbewegung zu berücksichtigen. Zwar existieren mehrere Techniken zur Detektion dieser einzelnen Bewegungen, eine simultane Kontrolle von Herz-, Blutfluss- und Atembewegung bereitet allerdings Schwierigkeiten. Grundsätzlich muss abgewartet werden, dass die gewünschte Herzphase zufällig gleichzeitig mit der gewünschten Atemphase zusammenfällt. Verfahren auf dieser Basis benötigen jedoch lange Messzeiten mit wenig effektiver Nutzung derselben [PLE03, LAN05].

Ein anderer Ansatz besteht darin, die Bewegung während der Akquisitionsphase durch Kommando-gestützte Atemstoppmanöver²² zu vermeiden

²² coached breathing technique

[DOY93, LIU93, WAN95, MOL06]. Dabei wird die Atembewegung durch eine der traditionellen Detektionstechniken registriert und wenn die gewünschte Atemposition erreicht ist, bittet der Untersucher den Patienten die Luft anzuhalten. Während des Atemstopps kann auf die nächste gewünschte Herzphase gewartet werden. Somit wird sichergestellt, dass eine Gleichzeitigkeit von gewünschter Herz- und Atemphase gewährleistet ist. Für jedes k-Raum-Segment kann diese Prozedur wiederholt werden. Problematisch ist jedoch, dass dieser Ansatz erhebliche Patientenkooperation erfordert, was in der klinischen Anwendung hinderlich sein kann [GAY94].

Ziel dieser Arbeit war es daher, ein MR-kompatibles System zur Kontrolle der Atmung zu konzipieren und zu entwickeln, welches ohne die aktive Mitarbeit des Patienten auskommt und eine forcierte Gleichzeitigkeit der gewünschten Atem- sowie Herzphase herbeiführen kann.

5.2 Material und Methoden

5.2.1 Konzeption

Atembewegung ist nicht nur ein Problem in den bildgebenden Verfahren, wie der MRT oder der CT, sondern auch in der Strahlentherapie des Thoraxraumes. Im Jahre 1999 wurde für die Strahlentherapie eine aktive Atemkontrolle (ABC²³) entwickelt [WON99], um die Bewegung des Lungentumors während der Bestrahlung zu minimieren. Mit der ABC war es möglich, die Luftzufuhr des Patienten zu unterbrechen und damit das Lungenvolumen konstant zu halten. Kombiniert mit der Spirometrie konnte der erzwungene Atemstopp immer in der gleichen Atemphase forciert werden. Die Bestrahlung erfolgte jeweils nur während der einzelnen Atemstopps. Die Immobilisierung des Lungentumors konnte zu einer deutlichen Reduktion der Bestrahlungsvolumina genutzt werden. Mittlerweile findet die ABC in der Strahlentherapie breite Anwendung als etablierte Technik [DAW01, WIL03, KOS06, GAG07, CLA07].

In dieser Arbeit wurde ebenfalls die Idee verfolgt, die Atmung temporär zu definierten Atemphasen forciert auszuschalten. Durch die Entwicklung einer MR-kompatiblen ABC (MR-ABC) lässt sich die segmentierte k-Raum-Akquisition in der MR-Lungenbildgebung optimal nutzen. Das Konzept einer MR-ABC ist verdeutlicht in Abb. 5.1. Der forcierte Atemstopp kann so lange aufrechterhalten werden, bis die gewünschte Herzphase auftritt. Dann wird die Datenakquisition gestartet. Durch die Kontrolle der Atmung kann die Gleichzeitigkeit von gewünschter Herz- und Atemphase erreicht werden, ähnlich wie bei der Kommando-gestützten Atemstopptechnik. Im Gegensatz zu dieser ist die MR-ABC-Technik jedoch nicht auf Patientenkooperation angewiesen und kann vollständig automatisiert werden.

²³ Active Breathing Control

Da herkömmliche ABC-Systeme nicht über die nötige MR-Kompatibilität verfügen, wurde in dieser Arbeit ein MR-ABC Prototyp realisiert. Drei entscheidende Komponenten waren MR-kompatibel zu gestalten und zu kombinieren: Ein System zur Feststellung der Atemphase, ein System zur temporären Unterbrechung der Atemgaszufuhr und ein automatisiertes System zur Steuerung des MR-Tomographen bei der Bildaufnahme.

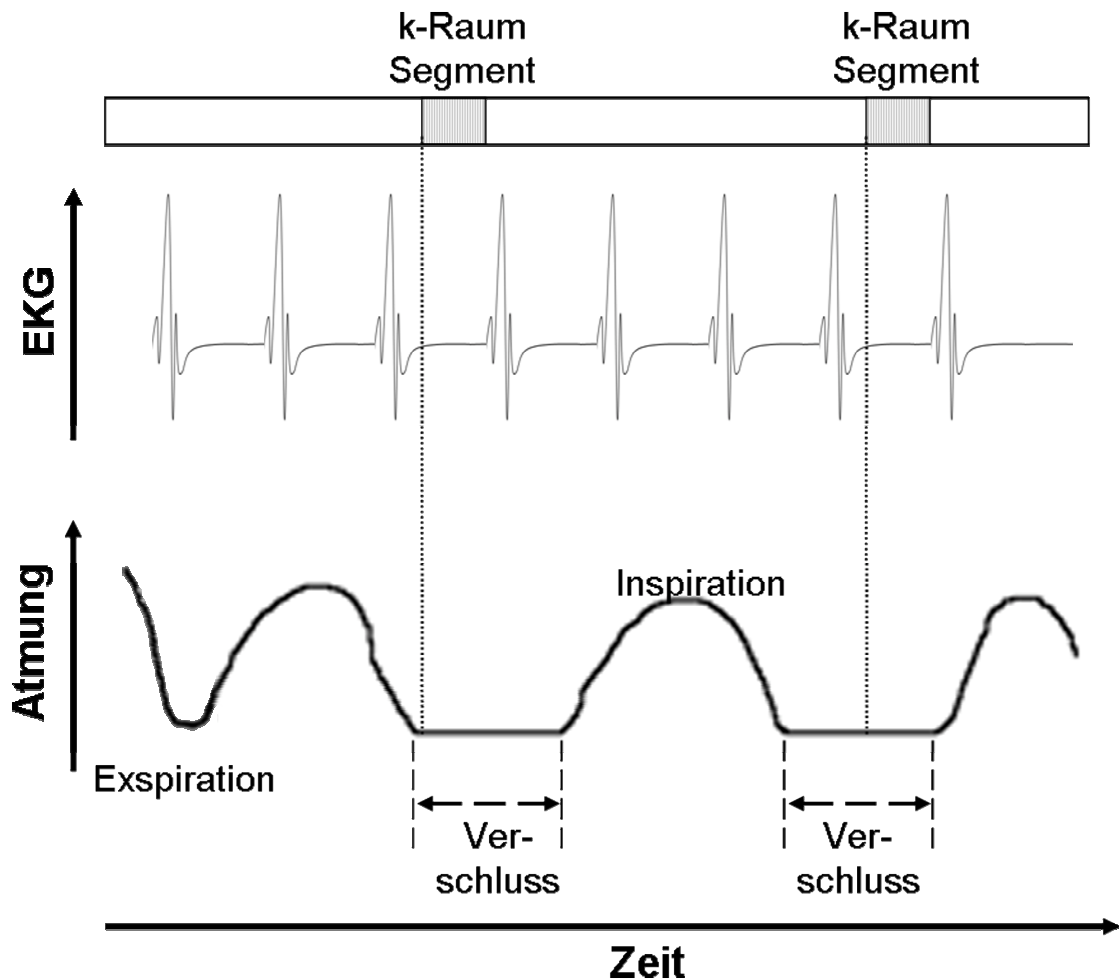


Abbildung 5.1: Konzeption MR-ABC. Die Atemphase sowie das EKG des Patienten werden erfasst. Die für die Bildgebung gewünschte Atem- und Herzphase werden definiert (im Beispiel: Expiration und Diastole). Ist die gewünschte Atemphase erreicht, wird die Atemgaszufuhr unterbrochen, das Lungenvolumen bleibt konstant und der Patient verbleibt während der Verschlussphase in der gewünschten Atemstellung. Wird dann die nächste gewünschte Herzphase erreicht, so startet die MR-Datenakquisition.

5.2.2 Realisierung der MR-ABC

Eine Standardtechnik zur Feststellung der Atembewegung stellt die Spirometrie bzw. Pneumotachographie dar. Dabei atmet der Patient durch ein Rohr mit einer Vielzahl winziger Lamellen. Diese Lamellen sichern einen laminaren Atemgasstrom und stellen zudem einen Strömungswiderstand dar. Dies führt zu einer Druckdifferenz

zwischen einem Punkt vor den Lamellen und einem Punkt nach den Lamellen. Bei laminarer Strömung ist diese Druckdifferenz direkt proportional zur Strömungsstärke, was durch Messung des Drucks vor und nach den Lamellen die Bestimmung des Atemflusses erlaubt. Durch Integration über die Zeit ergibt sich das ausgeatmete Volumen [NEU99]. Zur Überwachung der Atembewegung wurde für die MR-ABC ein Pneumotachograph der Firma Viasys Healthcare (Würzburg, Germany) verwendet. Dieser ist in Abb. 5.2 dargestellt.

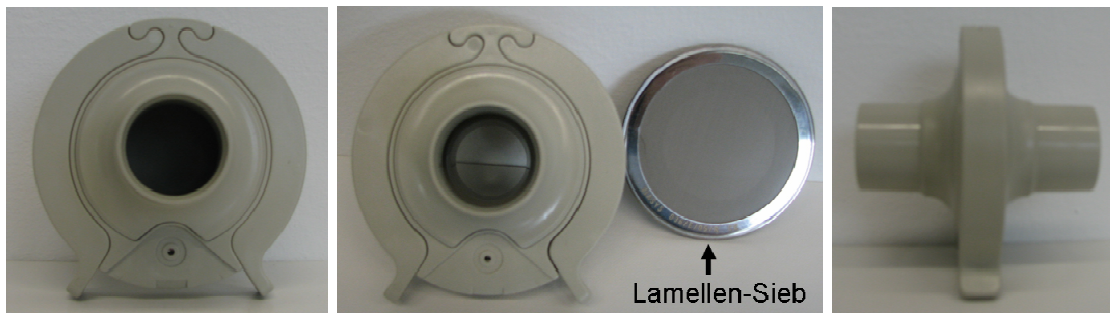


Abbildung 5.2: Pneumotachograph der Firma Viasys Healthcare. Das linke Bild zeigt die Vorderansicht und das rechte Bild die Seitenansicht. In der Mitte des Rohres befindet sich ein Lamellensieb. Dies wurde im mittleren Bild aus dem Pneumotachograph herausgenommen. Der Druck wird auf beiden Seiten des Rohres gemessen.

Ein System zur Unterbrechung der Atemgaszufuhr wurde ebenfalls von der Firma Viasys Healthcare bereitgestellt (Abb. 5.3).

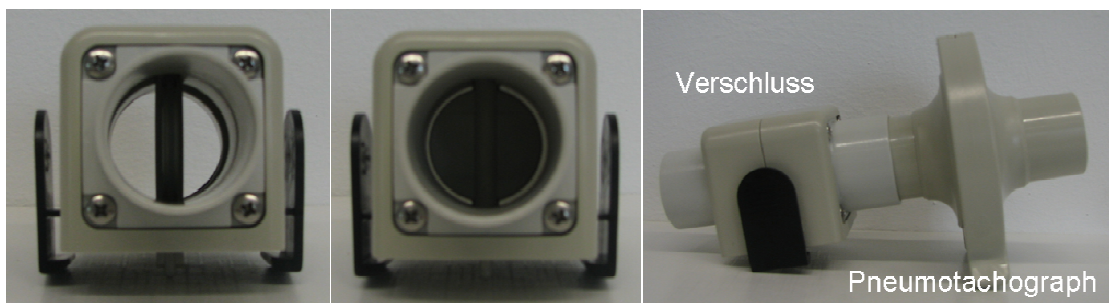


Abbildung 5.3: Verschluss-System der Firma Viasys Healthcare. Das linke Bild zeigt die Vorderansicht des Verschlusses mit geöffneter Verschlussklappe. Im mittleren Bild ist die Verschlussklappe geschlossen. Das rechte Bild zeigt das kombinierte System aus Pneumotachograph und Verschluss.

Der Patient erhält ein Mundstück, das über einen Schlauch mit der Verschluss-Pneumotachograph-Kombination verbunden ist. Um zu gewährleisten, dass die Atmung ausschließlich durch den Mund und damit durch den Pneumotachographen stattfand, wurde eine Nasenklammer verwendet. Das komplette Atemsystem ist in Abb. 5.4 dargestellt.

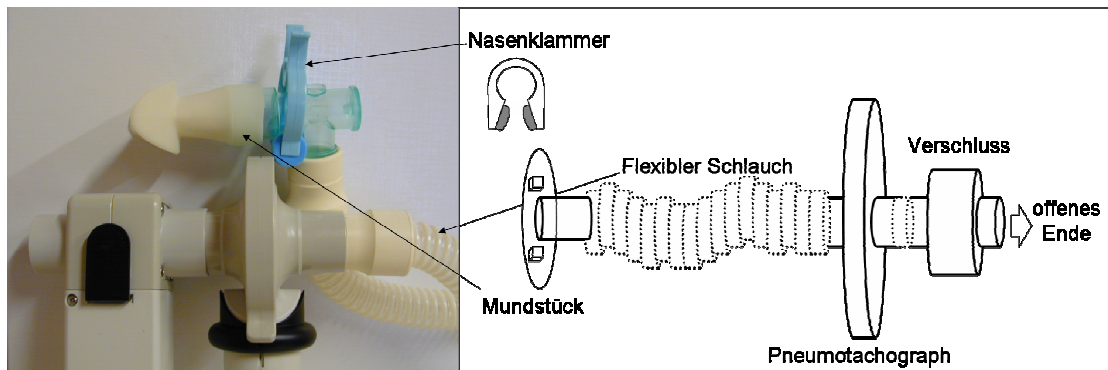


Abbildung 5.4: Das linke Bild zeigt ein Foto der realisierten Anordnung des Atemsystems. Im rechten Bild ist eine Schemazeichnung abgebildet. Pneumotachograph und Verschluss werden über einen Schlauch mit Mundstück zum Mund des Patienten geführt, dessen Nase durch eine Nasenklammer verschlossen wird. Über das offene Ende wird Luft ein- und ausgeatmet.

Die Druckmessungen des Pneumotachographen wurden über eine Steuerungseinheit (Power Unit) der Firma Viasys Healthcare an einen Arbeitsplatzrechner (PC) weitergeleitet und über eine Software direkt als Fluss-Zeit- bzw. Volumen-Zeit-Diagramme dargestellt. Die Software wurde so gestaltet, dass verschiedene Bedingungen für das Schließen oder Öffnen des Verschlusses definiert werden können. Als Verschluss-auslösendes Ereignis kann die Atemumkehr von Inspiration nach Expiration oder umgekehrt von Expiration nach Inspiration gewählt werden. Zudem kann bestimmt werden, ob der Verschluss erst auslösen soll, nachdem eine bestimmte Zeit nach der Atemumkehr verstrichen ist oder nachdem ein bestimmtes Volumen nach der Atemumkehr ein- oder ausgeatmet wurde. Die Atemumkehr selbst ist bestimmt durch die Änderung des Vorzeichens für den Fluss. Ist die Triggerbedingung erfüllt, verschließt der Verschluss und öffnet sich wieder nach einer vorher zu definierenden Verschlusszeit. Diese lässt sich in einem Bereich von zehn Millisekunden bis mehreren Sekunden frei einstellen. Die Anzahl der aufeinander folgenden Verschlüsse kann ebenso definiert werden wie die Anzahl der Atempausen bei denen trotz Erreichen der Triggerbedingung kein Verschluss ausgelöst wird. Beispiele für Fluss-Zeit- bzw. Volumen-Zeit-Diagramme einer realen MR-ABC-Messung sind in Abb. 5.5 gezeigt.

Die Information, dass der Verschluss betätigt werden soll und die Dauer der Verschlusszeit werden von der Software an die Power Unit weitergeleitet, welche die Ventilklappe dann elektromechanisch verschließt und wieder öffnet. Um den MR-Tomographen triggern zu können, wurden einige Modifikationen an der Power Unit vorgenommen. So wurde ein binärer Ausgang eingebaut, welcher den elektronischen Abruf der Information „Verschluss geöffnet“ oder „Verschluss geschlossen“ erlaubt. Zur Ansteuerung des MR-Tomographen wurde eine zusätzliche Kontrolleinheit entwickelt. Abb. 5.6 zeigt die Power Unit und die Kontrolleinheit zur Steuerung des MR-Tomographen.

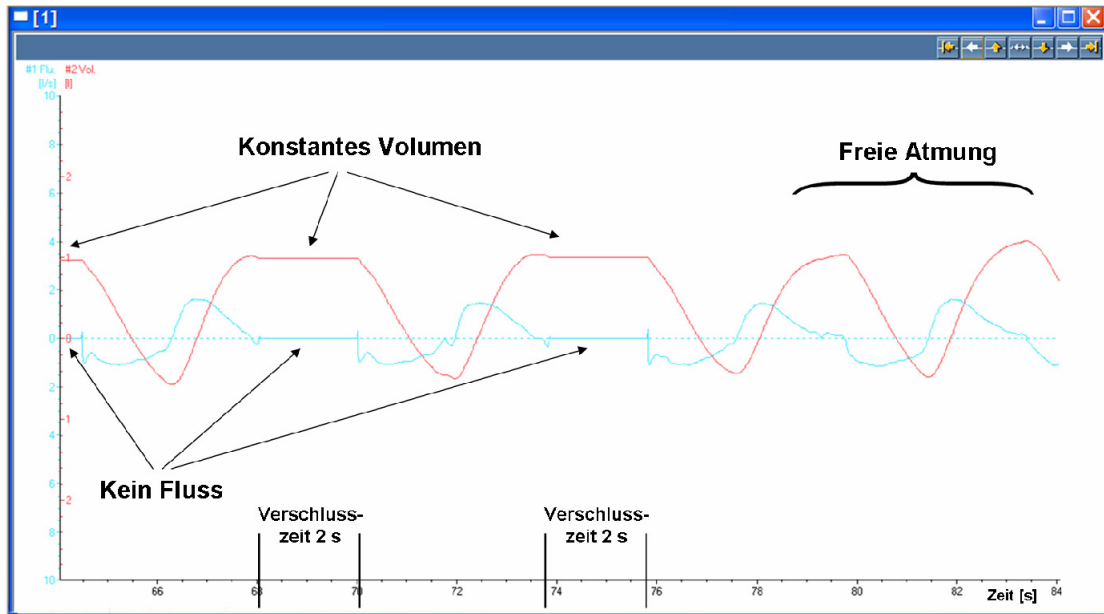


Abbildung 5.5: „Screenshot“ einer MR-ABC Messung. Die Volumen-Zeit-Kurve ist in rot und die Fluss-Zeit-Kurve in blau dargestellt. Ein zwei Sekunden andauernder Verschluss findet in Expiration statt, außer bei den letzten beiden Atemzügen, welche während einer freien Atmung aufgezeichnet wurden. Der Verschluss wird ausgelöst durch Flussumkehr von Expiration nach Inspiration. Das Lungenvolumen bleibt während des Verschlusses konstant, der Atemfluss bleibt null.

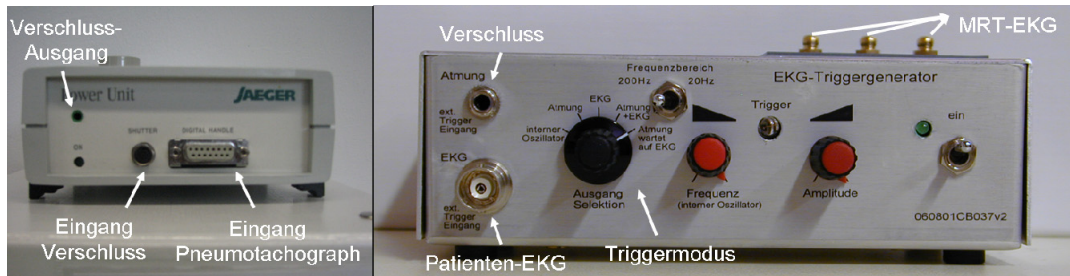


Abbildung 5.6: Linkes Bild: Modifizierte Power Unit der Firma Viasys Healthcare. Links oben befindet sich der zusätzlich eingebaute binäre Ausgang. Auf der Rückseite ist ein serieller Ausgang für den Anschluss an den PC. Rechtes Bild: Kontrolleinheit zur Steuerung des MR-Tomographen. Auf der linken Seite befinden sich zwei binäre Eingänge für die Atemtriggerung und die EKG-Triggerung. In der Mitte ist ein Regler zur Auswahl des gewünschten Triggermodus, wie z.B. Triggerung nur auf Atmung, nur auf EKG oder simultane Atmungs- und EKG-Triggerung. Das Auslösen der MR-Datenakquisition erfolgt über einen elektronisch erzeugten EKG-Puls welcher von der EKG-Einheit des MR-Tomographen detektiert werden kann. Die EKG-Einheit des Tomographen lässt sich über die drei Anschlüsse auf der Abdeckung der Kontrolleinheit mit der MR-ABC verbinden.

Über jeweils einen binären Eingang kann die Kontrolleinheit die Information elektronisch aufnehmen, ob der Verschluss geöffnet oder verschlossen ist und ob das EKG gerade die gewünschte Herzphase detektiert hat oder nicht. Zur EKG-Messung wurde ein MR-kompatibler Standard-EKG-Monitor verwendet (Schiller, Maglife, Ottobrunn, Deutschland). Die Kontrolleinheit erlaubt die Auswahl mehrerer

Triggermodi, von EKG-Triggerung und Atemtriggerung bis zur simultanen EKG- und Atemtriggerung, d.h. die Triggerbedingung ist nur dann erfüllt, wenn der Verschluss geschlossen und die vordefinierte Herzphase erreicht ist. Bei erfüllter Triggerbedingung wird ein elektrischer EKG-Puls erzeugt, welcher von der EKG-Einheit des MR-Tomographen abgegriffen werden kann.

Nahezu jede MR-Sequenz bietet die Möglichkeit der EKG-gesteuerten Bildakquisition. Wird diese Möglichkeit wahrgenommen, so startet die Datenaufnahme immer dann, wenn der MR-Tomograph ein EKG-Signal empfängt. Im Falle der MR-ABC ist dies jedoch abhängig vom gewählten Triggermodus und der gewählten Triggerbedingung. Auf diese Weise wird gewährleistet, dass die MR-ABC in Verbindung mit sämtlichen MR-Tomographen und mit allen der EKG-Triggerung fähigen MR-Sequenzen verwendet werden kann, unabhängig von verschiedenen Herstellern, unterschiedlicher Feldstärke, etc.

5.2.3 Evaluierung der MR-ABC

In der Regel erfolgt die Atemtriggerung bei traditionellen Verfahren, wie Atemgurt oder MR-Navigator, in Expiration. So wurden auch in dieser Arbeit der Verschluss und die Triggerung der MR-Datenakquisition ausschließlich in Expiration durchgeführt. Fünf gesunde Probanden wurden bei 1,5 T untersucht. Die Datenanalyse erfolgte mit MATLAB 7.0 (The Mathworks, Natick, MA, USA).

Zur Evaluierung des Potentials der MR-ABC zur Atemtriggerung wurden drei Bilderserien mit jeweils 50 FLASH-Bildern hintereinander aufgenommen. Jede Bilderserie wurde simultan EKG- und Atem-getriggert, allerdings wurde jeweils ein anderes Verfahren zur Atemtriggerung verwendet: 1) Atemgürtel, 2) MR-ABC und als Referenz 3) ein einziger Atemstopp. Zum Vergleich wurde zusätzlich eine EKG-getriggerte Bilderserie von 100 FLASH-Bildern bei freier Atmung aufgenommen. Die Sequenzparameter waren $TE = 1,2$ ms, $TR = 2,4$ ms, Bandbreite 780 Hz/Pixel, $FA = 10^\circ$, Schichtdicke 10 mm, $FOV = 400 \times 400$ mm² und eine Matrixgröße von 80×128 mit „Zero-Filling“ aufgefüllt auf 256×256 , woraus eine effektive Pixelgröße in der Schicht von $1,56 \times 1,56$ mm² resultiert. Die Gesamtakquisitionszeit für ein koronares Bild betrug 193 ms. In jedem Bild wurde die Lunge-Leber-Grenze durch eine „Zero-Crossing“-Kantendetektionstechnik [GON92] extrahiert. Dieser Vorgang ist als Beispiel verdeutlicht in Abb. 5.7.

Für alle vier Verfahren, die drei verschiedenen Atemtriggertechniken und einmal die Akquisition während freier Atmung, wurde die Translation der Lunge-Leber-Grenze (LLG) in der Bilderserie bestimmt. Dazu wurde die Translation in Kopf-Fuss-Richtung von jedem Pixel der LLG separat evaluiert. Es wurde die Position bestimmt, welche am häufigsten auftrat sowie die Abweichungen von dieser Position in Kopf-Fuss-Richtung. Auf diese Weise wurde für jede Triggertechnik eine Häufigkeitsverteilung für die Pixel der LLG in einer Serie von Bildern bestimmt. Für

die Häufigkeitsverteilungen aller vier Techniken wurde für jeden Probanden die SD berechnet. Zur Berechnung der mittleren SD der Häufigkeitsverteilung einer Methode wurden zuerst die Daten aller Patienten zusammengefasst und dann die SD errechnet.



Abbildung 5.7: Als Beispiel für die Extraktion der Lunge-Leber-Grenze sind drei Bilder aus einer Serie von 50 gezeigt. In sämtlichen Bildern wurde die Lunge-Leber-Grenze extrahiert. Die weißen Pfeile zeigen auf die extrahierten Pixel (weiß).

5.2.4 Lungenbildgebung mittels MR-ABC

Die potentiellen Vorteile der MR-ABC für die Lungenbildgebung wurden mit verschiedenen MR-Sequenzen demonstriert. So wurde der komplette Thoraxraum mit einer 3D-Gradientenecho-Technik [ROF99] aufgenommen. Die Parameter waren $FA = 5^\circ$, $TE = 1,8 \text{ ms}$, $TR = 4,6 \text{ ms}$, Bandbreite 390 Hz/Pixel , Matrixgröße $355 \times 512 \times 32$, $FOV = 341 \times 390 \times 150 \text{ mm}^3$, wobei in Partitionsrichtung eine Sync-Interpolation durchgeführt wurde, was in einer effektiven Pixelgröße von $0,96 \times 0,76 \times 2,34 \text{ mm}^3$ resultierte. Jede Akquisition war durch die Verwendung der MR-ABC simultan Herz- und Atem-getriggert. Die Datenakquisition von ca. 1,5 Sekunden pro Triggerereignis wurde direkt nach der R-Zacke²⁴ gestartet. Die Verschlusszeit betrug 2,5 Sekunden, um zu garantieren dass die getriggerte Datenaufnahme innerhalb des forcierten Atemstopps abgeschlossen wurde. Die gesamte Messzeit für die hochauflösende Bildgebung des Thoraxraumes lag zwischen vier und fünf Minuten, abhängig von der Atemfrequenz des Probanden. Zum Vergleich wurde ein zweiter 3D-Gradientenecho-Datensatz mit simultaner Herz- und Atemtriggerung und den gleichen Parametern wie oben aufgenommen, allerdings diesmal ohne Verschluss der Luftzufuhr. Die Atembewegung war somit nicht eliminiert während der 1,5 Sekunden andauernden Datenakquisition.

Für die Darstellung des Lungenparenchyms eignet sich besonders die TSE-Bildgebung in Verbindung mit kurzen Echozeiten, da die Echoamplituden mit der Relaxationszeit T_2 abfallen und nicht wie bei der Gradientenecho-Bildgebung mit der wesentlich kürzeren effektiven Relaxationszeit T_2^* . Zur Demonstration der Machbarkeit einer schnellen segmentierten Mehrschicht-TSE-Lungenbildgebung in

²⁴ Deutlicher Ausschlag im EKG, hervorgerufen durch eine spezielle Herzphase

Verbindung mit der MR-ABC, wurden fünf Schichten verschachtelt akquiriert. Die Sequenzparameter waren $FA = 90^\circ$, 180° -Refokussierungswinkel, $TR = 575$ ms, $TE = 15$ ms, Bandbreite 130 Hz/Pixel, Turbofaktor 7, $FOV = 400 \times 400$ mm², Matrixgröße 266×512 , Schichtdicke 5 mm, was zu einer räumlichen Auflösung von $1,50 \times 0,78 \times 5,00$ mm³ führt. Herz- und Atemphase wurden durch Verwendung der MR-ABC für die Datenakquisition jedes der 38 Segmente synchronisiert. Die Verschlusszeit wurde im Vergleich zur 3D-VIBE auf zwei Sekunden reduziert, da das Akquisitionsfenster für die Mehrschicht-TSE nur ca. 600 ms betrug. Die Datenaufnahme wurde 300 ms nach der R-Zacke und somit in der Diastole gestartet. Die Gesamtmesszeit betrug ungefähr fünf Minuten, abhängig von der Atemfrequenz des Probanden. Zu Vergleichszwecken wurde als Referenz eine zweite Mehrschicht-TSE-Messung mit den gleichen Parametern wie oben durchgeführt, allerdings nur mit herkömmlicher EKG-Triggenung ohne Verwendung der MR-ABC und mit einer Repetitionszeit von 5000 ms.

Die Möglichkeit, eine MR-ABC auch in Kombination mit einer Vorpräparationstechnik verwenden zu können, wurde beispielhaft an einer „short-tau-inversion-recovery“- (STIR)-Methode zusammen mit einer segmentierten TSE-Auslesetechnik demonstriert. Die Parameter waren: Bandbreite 130 Hz/Pixel, $TR = 415$ ms, $TE = 15$ ms, $FA = 90^\circ$, 180° -Refokussierungswinkel, $TI = 300$ ms, Turbofaktor 7, $FOV = 350 \times 350$ mm², Matrixgröße 350×512 , Schichtdicke 10 mm, was in einer räumlichen Auflösung von $1,00 \times 0,68 \times 10,00$ mm³ resultiert. Alle 50 Segmente wurden durch Verwendung der MR-ABC simultan Herz- und Atemgetriggert aufgenommen. Die Akquisitionszeit für jedes Segment betrug 115 ms und die Verschlusszeit 2 Sekunden. Damit ergab sich eine Gesamtmesszeit von ungefähr sechs bis sieben Minuten, abhängig von der Atemfrequenz des Probanden.

5.3 Ergebnisse

Keiner der Probanden berichtete über Schwierigkeiten oder Beschwerden während den Messungen, unabhängig von der verwendeten Triggertechnik. Die Ergebnisse des Vergleichs der vier Techniken sind für alle fünf Probanden in Tabelle 5.1 aufgelistet. Es ist jeweils der MW und die SD der Häufigkeitsverteilung der Verschiebung der LLG für jeden Probanden angegeben. Die letzten beiden Zeilen zeigen für jede Technik die SD der Häufigkeitsverteilung aller Probanden zusammengenommen. Ein Beispiel für den Vergleich der vier Techniken ist in Abb. 5.8 für den ersten Probanden gezeigt.

Proband	Atemgürtel MW \pm SD	Atemstopp MW \pm SD	freie Atmung MW \pm SD	MR-ABC MW \pm SD
1	0,10 \pm 0,87	0,52 \pm 0,95	5,92 \pm 5,48	0,15 \pm 0,81
2	0,10 \pm 0,91	0,10 \pm 0,76	5,08 \pm 5,02	0,47 \pm 1,55
3	0,40 \pm 1,34	0,22 \pm 0,86	8,53 \pm 7,72	0,38 \pm 1,20
4	0,21 \pm 1,29	0,33 \pm 0,92	4,34 \pm 4,58	0,15 \pm 1,07
5	0,38 \pm 1,33	0,93 \pm 1,42	4,69 \pm 7,28	0,06 \pm 0,85
SD (pixel)	1,17	1,04	6,30	1,12
SD (in mm)	1,82	1,62	9,83	1,74

Tabelle 5.1: Abweichung von der häufigsten LLG-Position bei einer Serie von 50 Bildern, berechnet für alle vier Triggertechniken

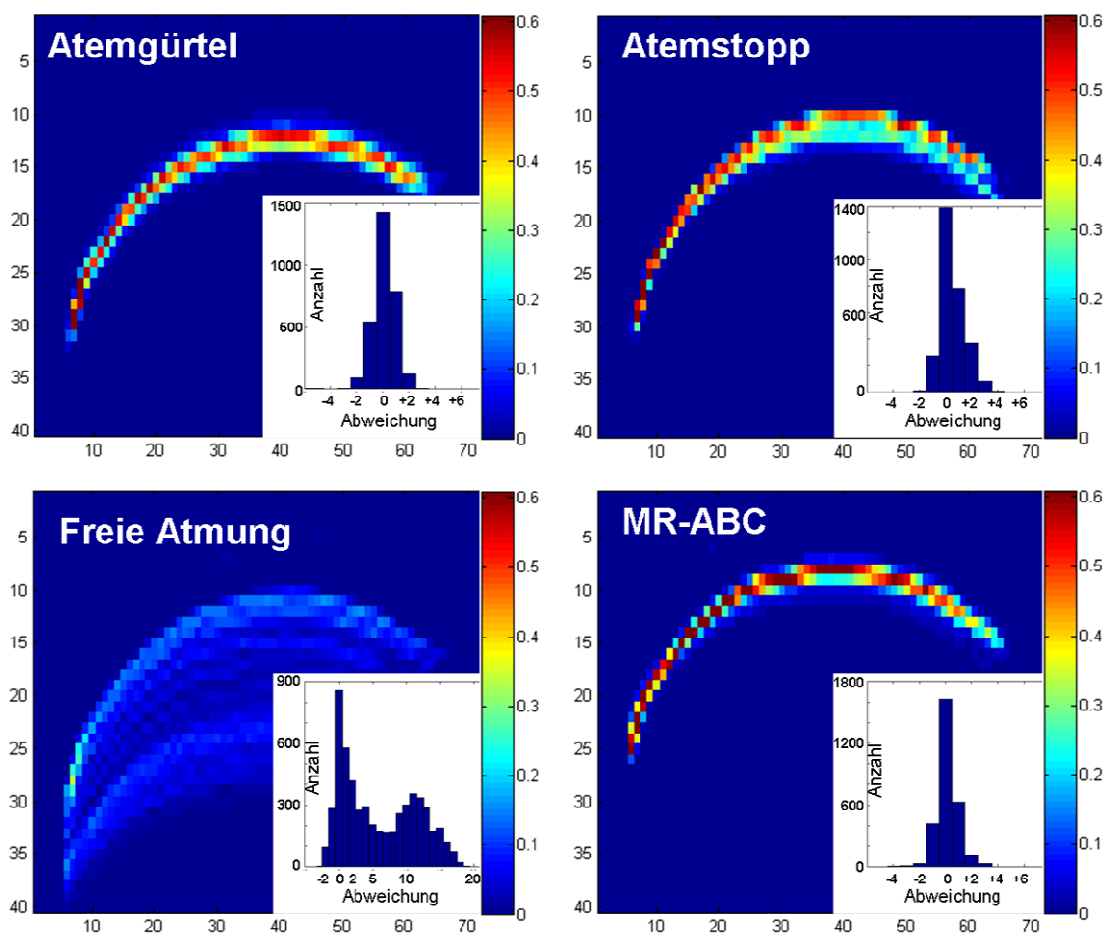


Abbildung 5.8: Proband 1: Die Positionen der Lunge-Leber-Grenze aller 50 Bilder für jede Triggertechnik (100 Bilder im Falle der freien Atmung) wurden aufsummiert und auf eins normiert. Die Summe ist farbcodiert für jeden Pixel dargestellt. Jeweils in der rechten unteren Ecke sind die Häufigkeitsverteilungen dargestellt. Diese zeigen die Abweichung von der jeweils häufigsten Position in Kopf-Fuss-Richtung. Die Breite der Verteilung, angezeigt durch die Standardabweichung, ist in diesem Beispiel am geringsten für die MR-ABC. Zu beachten ist, dass im Falle der freien Atmung zwei Maxima in der Verteilung auftreten. Diese demonstrieren, dass die Atemumkehrpunkte (von Inspiration auf Expiration und umgekehrt) pro Zeit häufiger auftreten als Zwischenzustände. Zu beachten ist auch, dass die Verteilung bei der freien Atmung wesentlich breiter ist als bei den anderen Techniken.

Die potentiellen Vorteile der MR-ABC für die Lungenbildgebung ergeben sich durch die Möglichkeit, eine längere Akquisitionszeit pro Triggerung zu verwenden. Dies wird in Abb. 5.9 demonstriert.

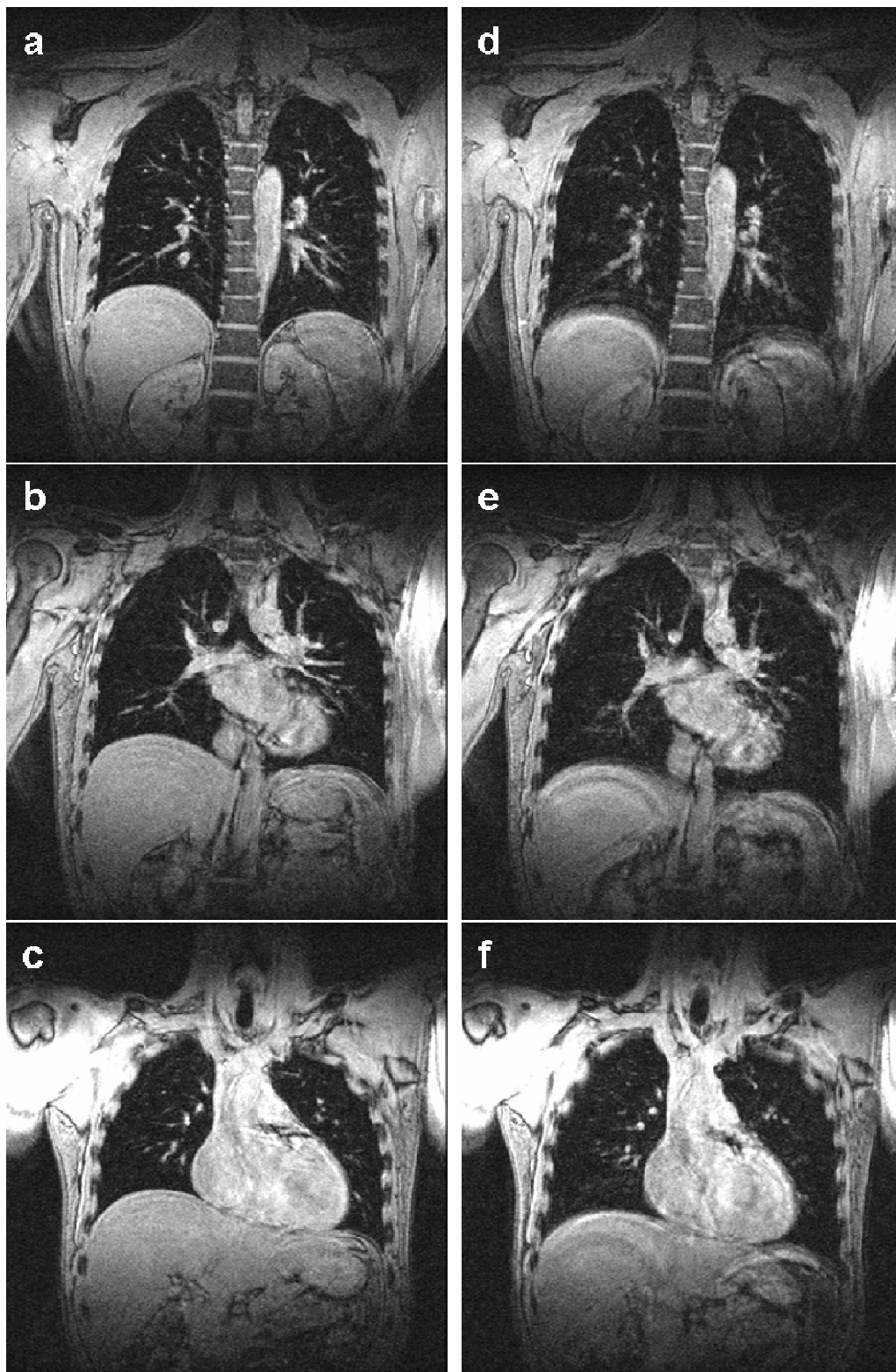


Abbildung 5.9: In (a-c) sind drei Schichten des 3D-Gradientenecho-Datensatzes dargestellt, akquiriert unter Verwendung der MR-ABC und einer Verschlusszeit von 2,5 Sekunden. Die Bilder (d-f) stammen vom Vergleichsdatsatz, welcher bei gleichen Parametern, allerdings ohne Verschluss akquiriert wurde. Während in (a-c) keine Artefakte zu sehen sind, zeigen die Bilder (d-f) deutliche Artefakte durch die Atembewegung, vor allem im Bereich des Zwerchfells. Zu beachten ist auch, dass die Bilder in (a-c) wesentlich schärfer erscheinen.

Durch die mit 1,5 Sekunden relativ lang gewählte Aquisitionszeit konnte pro Triggerung ein verhältnismäßig großes Segment des k-Raums aufgenommen werden. Der komplette Thoraxraum konnte in vier Minuten vermessen werden. Die 2,5 Sekunden Verschlusszeit haben sichergestellt, dass die Datenakquisition in der gewünschten Herzphase stattfand und auch rechtzeitig vor dem Öffnen des Verschlusses abgeschlossen war. Jeder Verschluss konnte zur simultanen Herz- und Atem-getriggerten Messung genutzt werden. Aufgrund der Herz- und Atmungssynchronisation in Verbindung mit dem erzwungenen Atemstopp durch die MR-ABC traten keine sichtbaren Bewegungsartefakte auf, weder durch Blutfluss noch durch das Herz oder die Atmung. Bei der Vergleichsmessung ohne Verschluss sind hingegen deutlich Bewegungsartefakte zu erkennen, obwohl ebenfalls eine simultane Herz- und Atemtriggerung durchgeführt wurde. Wegen der langen Aquisitionszeit war jedoch die Bewegung während der Datenaufnahme nicht mehr vernachlässigbar (Abb. 5.9 d-f). In den Abb. 5.10, 5.11 und 5.12 sind weitere Darstellungen aus 3D-Gradientenecho-Datensätzen zu sehen, welche mit Verwendung der MR-ABC akquiriert wurden.



Abbildung 5.10: Einzelbild aus einem 3D-Gradientenecho-Datensatz (Auflösung: $0,96 \times 0,76 \times 2,34 \text{ mm}^3$). Zu beachten ist der hohe Gefäßkontrast in der Lunge sowie die Abwesenheit von Bewegungsartefakten.

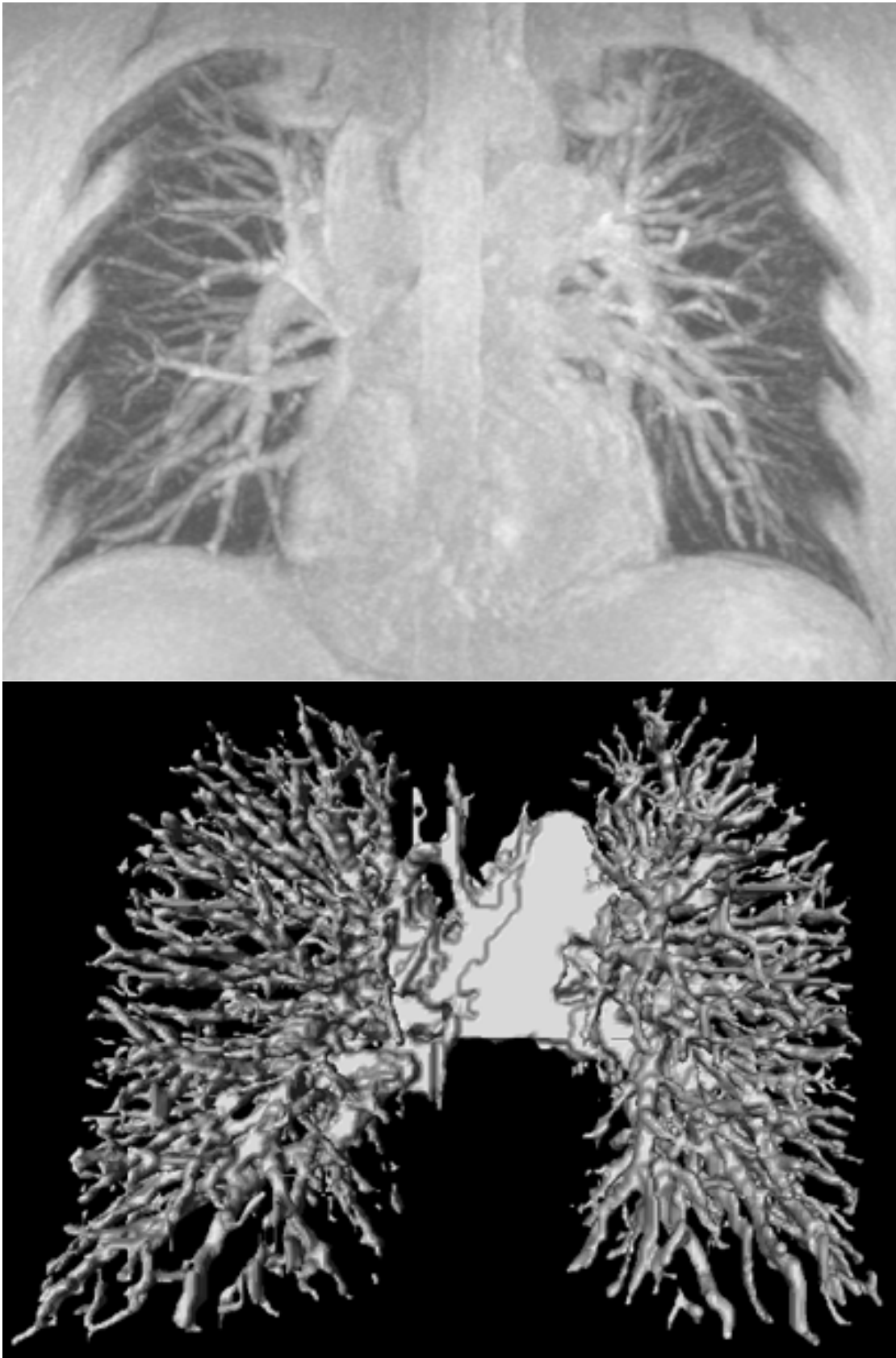


Abbildung 5.11: *Oben: Projektion der maximalen Intensität („maximum intensity projection“ MIP) eines 3D-Datensatzes ($0,96 \times 0,76 \times 2,34 \text{ mm}^3$ Auflösung, Messzeit 4 Minuten). Der Verlauf des Gefäßbaums in der Lunge lässt sich gut erkennen. Unten: Dreidimensionale Darstellung des Gefäßbaumes der Lunge.*



Abbildung 5.12: *Dreidimensionale Darstellung der Lunge, eingebettet in ein 3D-„Oberflächen-Rendering“ des Thoraxraumes.*

Ein weiteres Beispiel für die Verwendung langer Akquisitionszeiten in Verbindung mit der MR-ABC zeigen die TSE-Bilder in Abb. 5.13. Das Akquisitionsfenster für die Mehrschichtaufnahme betrug ca. 600 ms. Die Unterbrechung der Luftzufuhr durch die MR-ABC hat auch in Mehrschicht-TSE-Bildern Artefakte durch die Atmung vermieden, trotz der hohen Empfindlichkeit der TSE-Bildqualität für etwaige Bewegung. Allerdings sind trotz EKG-Triggerung einige kleinere Artefakte auf Grund der Herzbewegung aufgetreten.

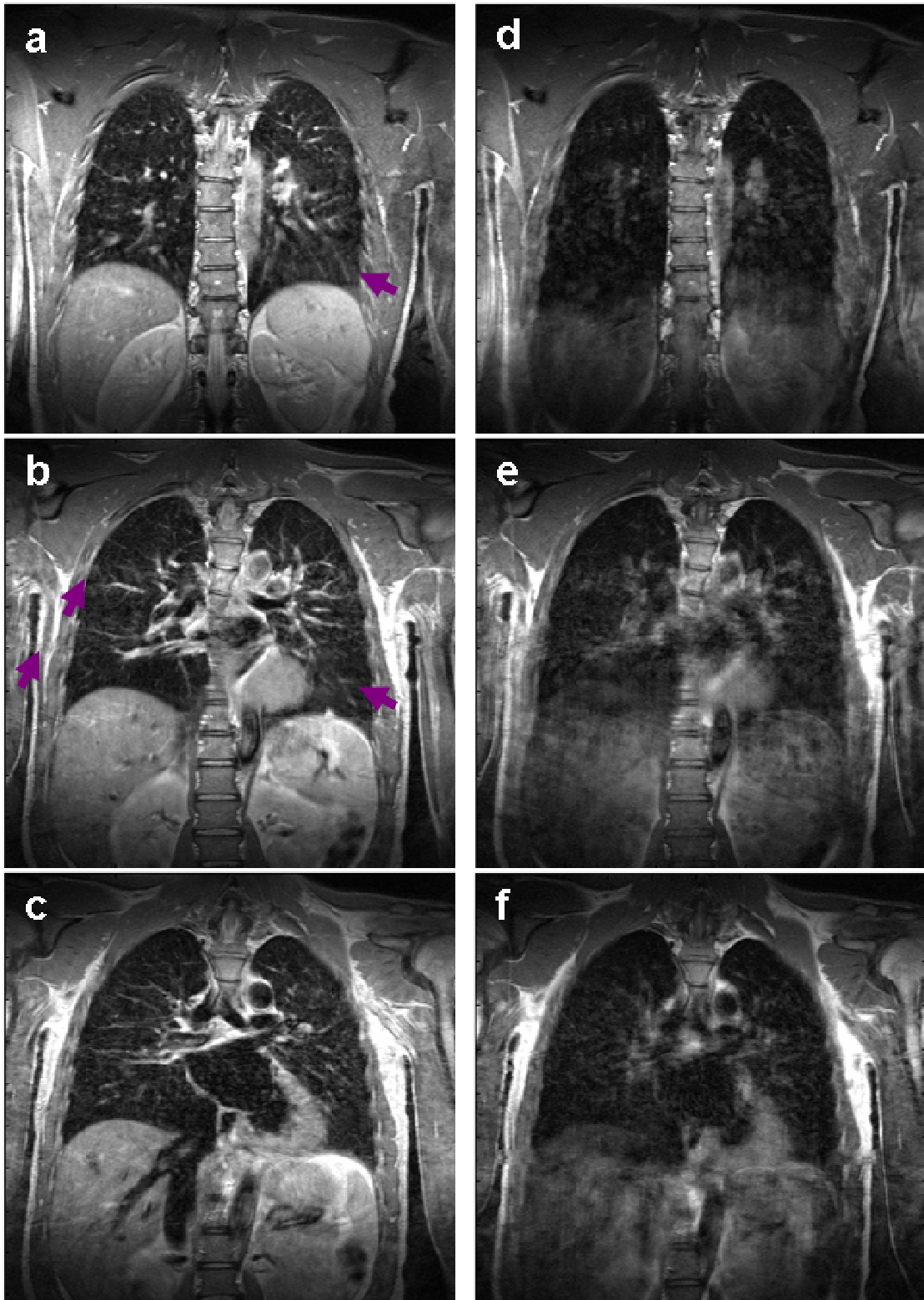


Abbildung 5.13: Die linke Spalte (a-c) zeigt drei Mehrschicht-TSE-Bilder, welche unter Verwendung der MR-ABC Herz- und Atemsynchronisiert aufgenommen wurden. Die rechte Spalte (d-f) zeigt die korrespondierenden Bilder einer ebenfalls EKG-getriggerten Mehrschicht-TSE-Akquisition, allerdings ohne Verwendung der MR-ABC. Während in den Bildern (a-c) keine Atemartefakte und nur vereinzelt Artefakte durch Herzbewegung oder Blutfluss sichtbar sind (violette Pfeile), zeigen die Bilder (d-f) starke Atemartefakte. Die nominale Auflösung beträgt jeweils $1,50 \times 0,78 \times 5,00 \text{ mm}^3$.

Während die 3D-Gradientenecho-MRT guten Gefäßkontrast in der Lunge erzeugt, überstieg in den TSE- und STIR-TSE-Bildern das Signal zusätzlich auch im Lungenparenchym deutlich den Rauschlevel, trotz der relativ hohen räumlichen Auflösung. Dies ist demonstriert in Abb. 5.14 am Beispiel einer STIR-TSE-Aufnahme.

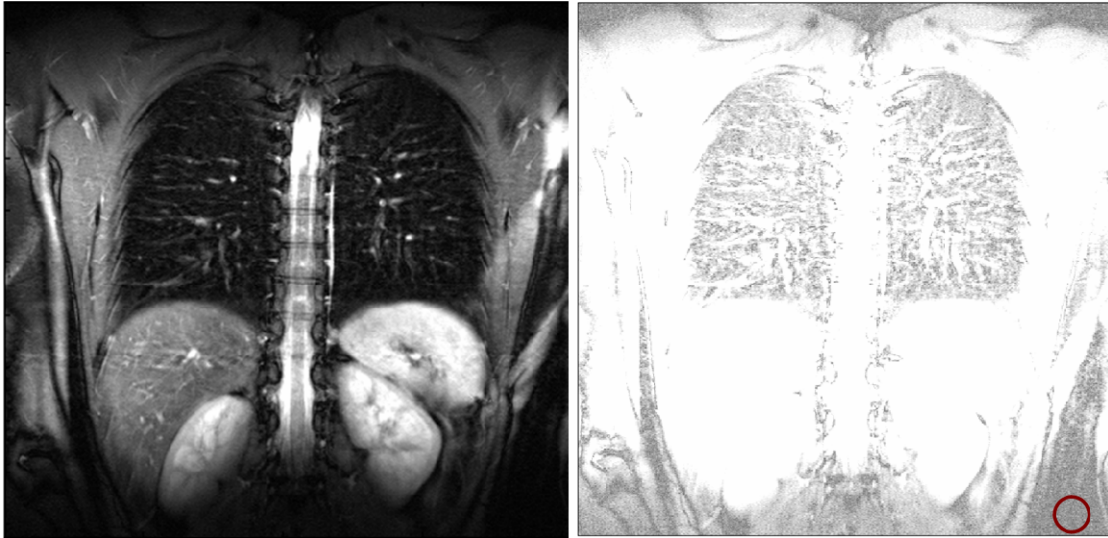


Abbildung 5.14: STIR-TSE-Aufnahme mit einer Auflösung von $1,00 \times 0,68 \times 10,00 \text{ mm}^3$. Beide Darstellungen zeigen die gleiche MR-Aufnahme. Zur Verdeutlichung des hohen SNR im Lungenparenchym ist jedoch in der rechten Darstellung eine andere Skalierung gewählt. Im rechten Bild wurde ein rotes ROI in einen Bildbereich ohne Signal eingezeichnet, um den Grauwert des Lungenparenchyms mit dem Rauschlevel besser vergleichen zu können.

5.4 Diskussion

In dieser Arbeit wurde eine MR-kompatible aktive Atemkontrolle (MR-ABC) entwickelt und in der Lungenbildgebung eingesetzt. Es wurde gezeigt, dass die MR-ABC die Atemphase mindestens genauso gut detektieren kann wie ein Atemgurt. Die Breite der Häufigkeitsverteilung der LLG-Verschiebung in einer Bilderserie, welche durch die SD ausgedrückt wurde, war bei Verwendung der MR-ABC kleiner als bei Verwendung eines Atemgurts. Dies steht in Übereinstimmung mit früheren Arbeiten, welche gezeigt haben, dass ein Pneumotachograph Vorteile gegenüber einem Atemgurt für das Verfolgen der Atembewegung besitzt [MOL06]. Die kleinste Abweichung in den Zwerchfellpositionen der verschiedenen Bilder ergab sich durch die Messung in einem Atemanhaltezustand. Die Unterschiede zwischen MR-ABC, Atemgürtel und Atemanhaltezustand waren jedoch gering, so dass alle drei Methoden als ähnlich erfolgreich in der Reproduktion einer gewünschten Atemlage betrachtet werden sollten.

Doch nicht nur die Detektion der Atemphase ist für die segmentierte k-Raum Akquisition in der Lungenbildgebung unerlässlich, sondern auch die simultane Triggerung auf die Herzphase. Durch die Verwendung einer MR-ABC kann die Gesamtmesszeit gegenüber herkömmlichen simultanen Herz-Atem-Triggertechniken um ein Vielfaches reduziert werden. Warten auf die zufällige Übereinstimmung von gewünschter Herz- und Atemphase ist sehr zeitaufwändig und ineffektiv [DAN98, FIS06]. Die MR-ABC ermöglicht die Nutzung jeden Atemzugs für wenigstens eine simultane Herz-Atmungs-Triggerung, da die Atemstellung solange konserviert wird, bis die gewünschte Herzphase auftritt. In der herkömmlichen Herz-Atmungs-Synchronisation durch EKG-Triggerung und prospektivem MR-Navigator, was häufig in der Koronarangiographie verwendet wird, kann jeder Atemzug nur dann für eine Datenaufnahme genutzt werden, wenn ein kurzes Akquisitionsfenster von höchstens 150 ms gewählt wird [SPU02, LAN05, FIS06]. Doch selbst bei einem Akquisitionsfenster von 150 ms wurde Zwerchfellbewegung von bis zu 2 mm während der Datenaufnahme festgestellt [LAN05, FIS06].

Im Gegensatz dazu erlaubt die MR-ABC die Verwendung wesentlich längerer Akquisitionsfenster, da die Atembewegung während der Datenaufnahme verhindert wird. Akquisitionszeiten von bis zu 1,5 Sekunden pro Triggerereignis wurden in dieser Arbeit verwendet, ohne dass sichtbare Bewegungsartefakte aufgetreten sind. Bei der 3D-Gradientenecho-Bildgebung des Thoraxraumes führten die 1,5 Sekunden Akquisitionszeit bei Verwendung der MR-ABC nicht zur Verminderung der Bildqualität (Abb. 5.9 a-c), während die Messung ohne Verschluss der Luftzufuhr zu ausgeprägten Atmungsartefakten führte (Abb. 5.9 d-f). Diese Beobachtung stützt die Hypothese, dass verlängerte Akquisitionszeiten erst durch das Einfrieren der Atembewegung mittels MR-ABC ermöglicht werden. Da die Probanden keinerlei Probleme bei Verschlusszeiten von bis zu 2,5 Sekunden verspürten, wäre auch eine längere Verschlusszeit denkbar, welche die Gesamtmesszeit noch weiter verkürzen könnte. Bei der verwendeten Verschlusszeit von 2,5 Sekunden konnte der komplette Thoraxraum in Verbindung mit der MR-ABC in hoher räumlicher Auflösung in vier bis fünf Minuten abgebildet werden. Die gleiche EKG-getriggerte 3D-Gradientenecho-Bildgebung mit einer MR-Navigatortechnik zur Detektion der Atemphase und einer üblichen Akquisitionszeit von 150 ms würde hingegen die zehnfache Messzeit benötigen, wenn von einem Triggerereignis pro Atemzyklus ausgegangen wird.

Dennoch könnte die Tatsache, dass es sich bei der MR-ABC um ein externes zusätzliches Gerät handelt und dass die Patienten durch eine Röhre atmen müssen, die klinische Akzeptanz der MR-ABC schmälern. Obwohl die bisherigen Probanden keine Probleme mit der MR-ABC berichteten, könnte solch ein Apparat von schwer kranken Patienten weniger gut toleriert werden. Es sollte jedoch beachtet werden, dass die in dieser Arbeit verwendeten Verschlusszeiten um ein Vielfaches kürzer waren als bei der ABC-gestützten Strahlentherapie, bei welcher Verschlusszeiten von 10 bis 20 Sekunden und mehr üblich sind [WON99, DAW01, WIL03, KOS06, GAG07, CLA07]. Im Hinblick auf die ABC-gestützte Strahlentherapie hat eine

Gruppe berichtet, dass Lungenkrebs-Patienten mit verminderter Lungenkapazität von der ABC-Prozedur verängstigt waren [D'S05]. Auf der anderen Seite gab es Studien, die berichteten, dass ABC-Prozeduren selbst von Kindern [CLA07] oder Patienten mit Lungenkrankheiten gut akzeptiert wurden [WON99, CLA07]. Letztendlich kann die Verwendung eines externen Apparates auch als Vorteil betrachtet werden. So kann prinzipiell jede bereits vorhandene MR-Sequenz, welche die Möglichkeit zur EKG-Triggerung bietet, an jedem beliebigen MR-Tomographen sofort zusammen mit der MR-ABC verwendet werden.

Ein weiteres Problem könnte auftreten, wenn die Atmung der untersuchten Person sehr instabil ist während der MR-ABC-gestützten Messung. Wenn sich das Atemzugvolumen deutlich ändert, kann die Zwerchfellposition bei den einzelnen Triggerereignissen stark variieren. Dies sollte jedoch nicht als prinzipielles Problem für die MR-ABC verstanden werden, denn in einem solchen Fall könnte die Triggerung anstatt auf die Flussumkehr auch auf das Lungenvolumen erfolgen, wie es bei den meisten ABC-Geräten durchgeführt wird. Allerdings müssen dann die verschiedenen Effekte beachtet werden, die eine Drift der Volumenbasislinie verursachen, wie z.B. Temperaturdifferenzen oder Lecks [BAT00]. Es müsste daher eine Driftkompensation eingebaut werden.

Das Potential der MR-ABC für die simultane Triggerung von Herz und Atmung in Verbindung mit einer verlängerten Akquisitionszeit pro Triggerereignis wurde demonstriert in der 3D-Gradientenecho- und in der Mehrschicht-TSE-Lungenbildgebung. Die 3D-Gradientenecho-Technik lieferte in Verbindung mit der MR-ABC einen hohen Lungengefäßkontrast. Diese Methode würde sich besonders für die Lungenangiographie mit und ohne Kontrastmittel eignen oder auch zur Diagnose von Lungenkrankheiten die sich durch eine vergrößerte Protonendichte in der Lunge auszeichnen, wie zum Beispiel Lungenknötchen oder Lungentumoren. Die Multischicht-TSE mit kurzer Echozeit in Verbindung mit der MR-ABC ermöglicht selbst im Lungenparenchym ein ausreichendes SNR. Diese Technik empfiehlt sich daher für sämtliche Arten der funktionellen Lungenbildgebung, wie z.B. für die Sauerstoff-verstärkte Bildgebung. Die Möglichkeit, eine MR-ABC auch mit Techniken zu verknüpfen die eine Vorpräparation benötigen, wurde durch die STIR-TSE-Technik demonstriert. Die STIR-Präparation wurde bereits als viel versprechende Methode zur Lungenbildgebung vorgeschlagen [JAK02]. Prinzipiell ist jedoch die Verwendung der MR-ABC in Verbindung mit vielen anderen Präparationstechniken für die Lungenbildgebung denkbar, wie MT-STIR [JAK02] oder „black blood“ [YAM99].

Abschließend lässt sich konstatieren, dass es durch die MR-ABC ermöglicht wurde, selbst mit langen Akquisitionszeiten artefaktfreie MR-Lungenbilder zu erzielen. Durch das verlängerte Akquisitionsfenster konnte im Vergleich mit herkömmlichen simultanen Herz-Atem-Triggertechniken die Gesamtmesszeit verkürzt werden. Die Mitarbeit des Patienten, wie z.B. bei der Verwendung Kommando-gestützter Atemstoppmanöver, ist nicht mehr nötig. Die MR-ABC könnte

sich daher als nützlich für die MR-Lungenangiographie, Perfusionsbildgebung oder die Koronarangiographie erweisen. Eine MR-ABC kann in Verbindung mit sämtlichen traditionellen Sequenzen verwendet werden, falls diese die Möglichkeit zur EKG-Triggerung bereitstellen. Da allerdings nur gesunde Probanden in dieser Arbeit untersucht wurden, sollte das Potential der MR-ABC in zukünftigen Patientenstudien evaluiert werden.

Zusammenfassung

Schwere Lungenerkrankungen nehmen weltweit jedes Jahr zu. Die Ursachen liegen zum einen in einer steigenden Lebenserwartung begründet, aber auch in einem ständig steigenden Nikotinkonsum und in einer vermehrten Exposition mit Umweltgiften. Eine der schlimmsten Lungenleiden ist mit weltweit 1,3 Millionen Todesopfern jährlich das Bronchialkarzinom. Fehlende Früherkennung und unspezifische Diagnostik vermindern oft die Chancen auf therapeutischen Erfolg. In diesem Zusammenhang ergibt sich ein großes Problem aus den Defiziten traditioneller Lungendiagnoseverfahren. Die verbreitete und kostengünstige Prüfung der Lungenfunktion mittels Spirometrie kann die Lunge nur global beurteilen, während die Standardverfahren zur funktionellen Lungenbildgebung strahlenbelastend und teuer sind und die räumliche Auflösung oft nicht in befriedigendem Maße bereitstellen.

Ziel dieser Arbeit war es daher, die Magnetresonanztomographie (MRT) an der Lunge als Alternative zur traditionellen Lungenbildgebung voranzutreiben. So sollten MRT-Verfahren zur regionalen und quantitativen Lungenfunktionsprüfung für die klinische Routine entwickelt werden. Im Hinblick auf die Strahlentherapie von Patienten mit Bronchialkarzinom sollen funktionelle Lungenareale erkannt werden, um diese während der Bestrahlung optimal schonen zu können. Aufgrund der neuen Möglichkeiten zur Optimierung der Dosisapplikation durch die intensitätsmodulierte Strahlentherapie könnte eine verbesserte Diagnose den Therapieerfolg deutlich steigern. Vor diesem Hintergrund sollten in dieser Arbeit neue Techniken zur funktionellen und topographischen Charakterisierung des Lungentumors entworfen werden. Zusätzlich war es ein Bestreben dieser Arbeit, auch grundlegende Probleme der Lungen-MRT zu lösen. Dazu zählen die Problematik der Atem- oder Herzbewegung während der Datenakquisition sowie die Problematik der ausgeprägten magnetischen Feldinhomogenitäten in der Lunge.

An den zahlreichen Luft-Gewebe-Grenzflächen in der Lunge entstehen Magnetfeldinhomogenitäten. Daraus resultiert ein schneller Zerfall des MRT-Signals in der Lunge. Es wurde daher in dieser Arbeit ein Ansatz aufgezeigt, um die Ursache für den raschen Signalzerfall, nämlich die unterschiedlichen magnetischen Suszeptibilitäten von Lufträumen und Lungengewebe, zu beseitigen. Durch die intravaskuläre Injektion von paramagnetischen Kontrastmitteln kann die

Suszeptibilität des Blutes an die Suszeptibilität der Lufträume angeglichen werden. In Simulationen wurde gezeigt, dass durch die Beseitigung der Suszeptibilitätsprünge die effektive transversale Relaxationszeit T_2^* um ein Vielfaches verlängert werden könnte. Die bei Luftatmung als optimal bestimmte Eisenkonzentration im Blut beträgt 4,48 mmol/l und ist damit zu hoch um zurzeit mit einem klinisch zugelassenen Kontrastmittel am Menschen realisiert werden zu können. Die theoretischen Betrachtungen wurden durch Messungen an geeigneten Lungenphantomen gestützt. Eine zukünftige Aufgabe wird es sein, spezielle Kontrastmittel für die Angleichung der Suszeptibilitäten in der Lunge zu synthetisieren.

Durch die Entwicklung einer MR-kompatiblen aktiven Atemkontrolle (MR-ABC) wurde in dieser Arbeit ein weiteres fundamentales Problem der Lungen-MRT adressiert: Die Bewegung während der Datenakquisition. Die MR-ABC detektiert Herzschlag und Atemposition und ist in der Lage die Atembewegung in jeder beliebigen Atemphase reproduzierbar für eine definierte Zeit auszusetzen. Dies wird durch einen Verschluss der Atemluftzufuhr realisiert. Dadurch wird eine segmentierte Akquisition möglich, wobei jedes Segment in der gleichen Atemlage aufgenommen werden kann. Durch eine zusätzliche Abstimmung auf die Herzphase kann jede Datenakquisition bei gleicher Herz- und Atemposition durchgeführt werden. Im Vergleich zu herkömmlichen Atemtriggerverfahren erlaubt der Verschluss zudem das Einfrieren der Atembewegung während der Datenaufnahme, was eine längere Datenakquisition pro Atemzyklus bei gleichzeitiger Vermeidung von Bewegungsartefakten ermöglicht. Traditionelle Verfahren können zwar ebenfalls die Atemphase detektieren, gestatten jedoch nicht deren Konservierung. Diese Verfahren erzwingen deshalb eine schnelle Datenakquisition, damit die Atembewegung währenddessen vernachlässigbar bleibt. Mittels der MR-ABC kann die Atmung jedoch selbst für mehrere Sekunden eingefroren und die komplette Atemstoppzeit zur Aufnahme verwendet werden. Es wurde demonstriert, dass mit der MR-ABC hochauflösende Bilder der Lunge in hoher Bildqualität und durch die Verwendung langer Akquisitionsfenster in relativ kurzer Messzeit erreicht werden können. Die MR-ABC ist bei jeder Magnetfeldstärke mit jeder Bildgebungstechnik und jedem Tomographen unabhängig vom Hersteller einsetzbar und eignet sich damit hervorragend für den schnellen Einzug in die klinische Routine.

Eine regionale Lungenfunktionsprüfung ist für die Diagnose und Evaluierung vieler Krankheitsbilder vorteilhaft. In diesem Sinne wird seit einigen Jahren das Potential der Sauerstoff-verstärkten Lungen-MRT erforscht, die auf den paramagnetischen Eigenschaften des molekularen Sauerstoffs basiert. Im Blut gelöster Sauerstoff führt zu einer Verkürzung der T_1 -Relaxationszeit. Statt diese T_1 -Verkürzung quantitativ zu bestimmen wird aus praktischen Gründen meist ein T_1 -gewichteter Ansatz gewählt. In dieser Arbeit wurde jedoch gezeigt, dass nicht-quantitative Verfahren ein erhebliches Risiko zur Falschinterpretation beinhalten. Um Fehldiagnosen zu vermeiden, sollten deshalb prinzipiell quantitative Methoden zur Messung der durch die Sauerstoff-Verstärkung bedingten T_1 -Verkürzung in der Lunge verwendet werden. Herkömmliche Techniken zur quantitativen T_1 -Messung

benötigen allerdings längere Messzeiten. Deshalb war zur Vermeidung von Bewegungsartefakten bisher die Datenaufnahme im Atemanhaltezustand notwendig. Wiederholtes Atemanhalten von mehreren Sekunden Dauer ist allerdings für einige Patienten sehr belastend. Dies gilt im Besonderen für Lungenkrebspatienten. Aus diesem Grund wurden in dieser Arbeit zwei Methoden entwickelt, die eine quantitative Lungenfunktionsprüfung mittels MRT bei freier Atmung der Patienten ermöglichen. Beide Techniken basieren auf einer retrospektiven Selektion von Bildern, die während der gleichen Atemphase aufgenommen wurden. Die Bilder aus anderen Atemphasen werden verworfen. Die erste Methode bildet ein Hybrid aus einer quantitativen Messung im Atemanhaltezustand und einer dynamischen T_1 -gewichteten Bilderserie. Die quantitative Information, gemessen in einer definierten Atemphase im Atemanhaltezustand, konnte zur Kalibrierung der dynamischen T_1 -gewichteten Bilderserie verwendet werden. Durch retrospektive Navigation wurden die Bilder mit gleicher Atemphase wie bei der quantitativen Atemstopp-Messung identifiziert und durch ein Prozessierungsverfahren in quantitative Parameterkarten überführt. Somit musste nicht auf die Vorteile des T_1 -gewichteten Ansatzes verzichtet werden, ergänzt durch hinreichende quantitative Information aus einer einzigen kurzen Zusatzmessung im Atemanhaltezustand. Die Messung im Atemanhaltezustand definiert jedoch die Atemphase in welcher die Lungenfunktionsprüfung durchgeführt wird. Um unabhängig von einer bestimmten vordefinierten Atemphase zu sein, wurde eine zweite Technik entwickelt. Bei der zweiten Methode wird eine Reihe von quantitativen T_1 -Messungen unter freier Atmung durchgeführt. Durch retrospektive Selektion können Datensätze zusammengestellt werden, deren Segmente alle in der gleichen Atemphase akquiriert worden sind. Aus einem solchen Datensatz lassen sich T_1 -Parameterkarten ohne Atmungsartefakte berechnen. Die Selektion kann retrospektiv für verschiedene Atemphasen durchgeführt werden. Nachteilig gegenüber der ersten Methode ist allerdings, dass es sich um eine Einzelschichttechnik handelt. Die Techniken wurden zur Sauerstofftransfermessung in der Lunge an Patienten mit Bronchialkarzinom angewendet. Regionale Defekte in der Lungenfunktion konnten nachgewiesen werden.

Eine gute Sauerstoffversorgung des Tumors wirkt sich positiv auf den Erfolg der Bestrahlung aus. Durch Reoxygenierung hypoxischer Bereiche kann die Strahlensensitivität des Tumorgewebes erhöht werden. Ein Ansatz zur Verbesserung der Strahlentherapie des Bronchialkarzinoms könnte daher in der Beatmung der Patienten mit hyperoxischen hypercapnischen Atemgasen (z.B. Carbogen) während der Bestrahlung bestehen. In verschiedenen Studien des so genannten ARCON Schemas zeigte sich zum Teil eine signifikante Verbesserung des klinischen Ergebnisses. In diesem Zusammenhang könnte die quantitative Messung der T_1 -Veränderung im Tumor nach Carbogenatmung ein Selektionskriterium darstellen, um diejenigen Patienten zu identifizieren, die von einer Carbogenbeatmung während der Bestrahlung profitieren können. In einer ersten Pilotstudie wurde die T_1 -Veränderung im Tumor nach Atemgaswechsel auf Carbogen in einer Reihe von Patienten mit Bronchialkarzinom vermessen. Einige Tumoren zeigten eine deutliche T_1 -Verkürzung nach Atemgaswechsel, was einer erhöhten Sauerstoffversorgung des Tumors

entspricht, während die T_1 -Relaxationszeit bei anderen konstant blieb. Ob dieses Kriterium ausreicht, um die geeigneten Patienten für eine Carbogen-unterstützte Strahlentherapie erfolgreich auszuwählen, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht werden.

Die Differenzierung zwischen vitalem Tumorgewebe, Nekrosen und atelektatischem Lungengewebe ist von großer Bedeutung bei der Bestrahlungsplanung des Bronchialkarzinoms. Allerdings ist dies durch die Computertomographie oder Positronen-Emissions-Tomographie im klinischen Alltag nicht immer in der notwendigen Eindeutigkeit möglich. Einen neuen Ansatz bildet die in dieser Arbeit vorgestellte Magnetisierungstransfer-MRT. Die Ausprägung des Magnetisierungstransfers ist vor allem von der makromolekularen Umgebung der Protonen abhängig, welche sich zwischen Tumor und Atelektase unterscheidet. Um einen Magnetisierungstransfer zu erzeugen, wurde ein speziell auf die Bildgebung an der Lunge optimiertes Präparationsmodul entworfen. In Verbindung mit einer schnellen Bildakquisitionstechnik konnte die Magnetisierungstransfer-Lungenbildgebung in einem kurzen Atemstopp durchgeführt werden. Diese Technik wurde an mehreren Patienten mit Bronchialkarzinom evaluiert und die Ergebnisse mit denen der Fluor-Deoxyglykose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) verglichen. Es wurde festgestellt, dass mit diesem MRT-Verfahren ähnliche diagnostische Erkenntnisse erzielt werden können. Allerdings besitzt die MRT Vorteile im Hinblick auf räumliche Auflösung, Messzeit, Bildqualität, Kosten und Strahlenbelastung. Das erhebliche Potential für die Bestrahlungsplanung des Bronchialkarzinoms durch eine Magnetisierungstransfer-Bildgebung wurde damit nachgewiesen.

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass in der vorliegenden Arbeit für einige erhebliche Hindernisse der Lungen-MRT die Grundlagen zu deren Lösung erarbeitet wurden. Mehrere Verfahren, die auch einen Fortschritt für die Lungen-MRT als solches darstellen, wurden speziell zur Verbesserung der Bestrahlungsplanung von Patienten mit Bronchialkarzinom entwickelt und optimiert. Die vorliegende Arbeit leistet somit einen Beitrag zur Weiterentwicklung der Lungen-MRT in Richtung klinischer Routine und liefert im Besonderen einige neue Innovationen für die Bestrahlungsplanung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms.

Summary

Severe pulmonary diseases are increasing each year. The cause of this can be attributed to increasing life expectancy and also to steadily increasing tobacco consumption and exposure to environmental toxins. One of the most severe lung diseases is lung cancer with a death rate of 1.3 million victims per year. Missing early detection and inconclusive diagnosis often decrease the chances of successful therapy. In this respect, traditional techniques for pulmonary diagnostics are insufficient for many reasons. Spirometry is the most wide-spread and cost-effective technique for the assessment of pulmonary function, but it can only evaluate the lung as a whole, while standard approaches for regional assessment of lung function are accompanied with radiation exposure, high costs, and low spatial resolution.

The purpose of this work was to advance magnetic resonance imaging (MRI) to become an additional beneficial modality for lung imaging. MRI techniques for regional and quantitative assessment of pulmonary function, capable for clinical routine use, should be developed. Areas of sound and functional lung should be detected especially in patients with bronchial carcinoma undergoing radiotherapy, to be able to achieve an optimal protection for this kind of tissue during the irradiation process. Due to the new possibilities for dose painting offered by intensity modulated radiation therapy, an improved diagnosis could immediately boost therapeutic success. Therefore, this work wants to provide new techniques for morphological and functional characterization of the lung tumor. In addition, another aim of this work was to solve some fundamental problems of lung MRI. Namely these problems are heart and respiratory motion during image acquisition and the obstacles caused by intrinsic magnetic field inhomogeneities inside the lung.

Magnetic field inhomogeneities emerge from the numerous air-tissue-interfaces of the lung, causing an accelerated MRI signal decay. Therefore, this work postulates a new approach to eliminate the source of this signal decay acceleration, namely the differences in magnetic susceptibility between air sacks and lung tissue. By intravascular injection of paramagnetic contrast agent, the susceptibility of blood can be matched with the susceptibility of the air spaces. Removing the susceptibility differences could prolong the effective transverse relaxation time T_2^* by many factors. The optimal iron content of the blood during breathing of room air was determined as 4.48 mmol/l and, thus, is too high to be applicable to human beings by

using nowadays accredited contrast agents. The theoretic considerations, therefore, were supported by measurements on a pulmonary phantom. It will be future work to design dedicated contrast agents for matching of susceptibilities in the lung, which will pass the requirements for clinical usage.

The development of an MR-compatible active breathing control device (MR-ABC) addressed another fundamental obstacle of lung MRI: motion occurring during the data sampling process. MR-ABC allows for the detection of heart and respiratory phases and is able to reproducibly freeze the breathing motion in any desired respiratory phase for a predefined amount of time. This is performed by a shutter that closes the breathing gas delivery. Thus, a segmented acquisition scheme becomes feasible, where each segment can be acquired in identical respiratory phases. By additional synchronization with the cardiac phase, each data acquisition step can be performed during the same cardiorespiratory state. In comparison to traditional gating techniques, the shutter allows for preservation of the actual breathing position during the data sampling process, and therefore prolongs data acquisition per trigger event by simultaneously preventing occurrence of motion artifacts. Conventional approaches are able to detect the breathing motion as well, but lack the capability to preserve the actual position. Therefore, these techniques require quick data acquisition to ensure negligible breathing motion during sampling. Using MR-ABC instead, the breathing motion can be prevented, even for several seconds, and the entire breathing suspension time can be used for data acquisition. In this work, it was demonstrated that using MR-ABC high-resolution high-quality images of the lung can be acquired in a comparably short amount of time due to prolonged acquisition intervals. MR-ABC can be used in conjunction with every scanner independent of the vendor or field strength, as well as with every imaging sequence. Thus, MR-ABC is perfectly suited for entering the clinical routine.

Regional assessment of pulmonary function is beneficial for diagnosis and evaluation of many lung diseases. In this respect, in the last few years the potential of oxygen-enhanced lung MRI based upon the paramagnetic properties of the molecular oxygen, started to be explored. Dissolved oxygen in the blood leads to a decrease in T_1 relaxation time. Due to practical reasons this drop in T_1 relaxation time is commonly assessed by T_1 -weighted imaging approaches instead of quantitative T_1 measurements. However, in this work it was demonstrated that non-quantitative approaches comprehend severe risks of misinterpretation. Therefore, to avoid misdiagnosis, quantitative measurements of the oxygen-based T_1 decrement in the lung should always be used. On the other hand, common quantitative T_1 measurement techniques require longer measurement times, and therefore require imaging during breath-holding to avoid motion artifacts. Repeated breath-holding of several seconds may be very demanding for some patients, especially for those with lung cancer. For this reason, in this work two methods were developed to allow for a quantitative assessment of regional lung function by MRI during free-breathing. Both techniques are based upon retrospective image selection of images acquired during identical respiratory phases. Images of different breathing states were discarded. The first

method is a hybrid between a common quantitative T_1 measurement during a breath-hold and a dynamically acquired T_1 weighted image series. The quantitative information, measured during a defined respiratory phase while suspending breathing, could be used to calibrate the dynamic T_1 weighted image series. Retrospective navigation allowed for selection of only those images which were acquired during the same respiratory phase as the breath-hold measurement. These selected images were then transformed to quantitative parameter maps using a post-processing algorithm. Using the hybrid method, the advantages of acquiring a dynamic T_1 weighted image series did not need to be abandoned and were supplemented by sufficient quantitative information by adding a single short T_1 measurement during a breath-hold. However, this breath-hold measurement defines the respiratory phase of the entire lung function assessment. To be independent of a predefined breathing state, a second method was invented. This second technique comprises of a series of quantitative T_1 measurements during free-breathing. By retrospective image selection, data sets can be created which contain only segments acquired during identical respiratory phases. These data sets can then be used to calculate T_1 parameter maps free of motion artifacts. The image selection is performed retrospectively, which can be done for various breathing states. A disadvantage compared to the previous method is the limitation of single-slice imaging, whereas the former hybrid method offers possibilities for multi-slicing. These techniques were applied to investigate regional oxygen transfer in lung cancer patients. Local defects of lung function could be demonstrated in these patients.

A good oxygen supply of the tumor tissue is positively correlated to the success of radiation therapy. Reoxygenation of former hypoxic areas can improve the sensitivity of the tumor to irradiation. Thus, one approach to improve radiotherapy of bronchogenic carcinoma could be to use hyperoxic, hypercapnic breathing gases such as carbogen during the irradiation. Several studies of this so called ARCON approach showed significant improvement of the clinical success in some patients. In this respect, the quantitative measurement of the T_1 alteration in the tumor due to the switching of breathing gas to carbogen could provide a selection criterion for patients who can benefit from an ARCON approach. In a preliminary study, the T_1 alteration in the tumor after switching of breathing gas to carbogen was assessed in a variety of lung cancer patients. Some tumors demonstrated a significant decrease in T_1 after switching the breathing gas, which implies an improved oxygen supply in the tumor, while the T_1 relaxation time of others remained unaltered. However, it was not investigated if this criterion is sufficient to successfully select the appropriate patients for a carbogen-supported radiotherapy.

Differentiation of vital tumor, necrotic tissue and atelectasis is of paramount importance in radiation therapy planning of bronchial carcinoma. Unfortunately, discrimination of these tissues by using computer tomography or positron emission tomography is usually problematic in the clinical routine. This work proposes a new approach based on magnetization transfer MRI. The extent of magnetization transfer is mainly dependent on the macromolecular environment of the protons, which is

different in tumor tissue and atelectatic tissue. To produce magnetization transfer, a magnetization preparation module was developed and particularly optimized for application to lung imaging. In conjunction with a fast readout imaging sequence, magnetization transfer lung imaging could be performed in a single short breath-hold period. This technique was evaluated in several patients with bronchial carcinoma. The results of magnetization transfer imaging were compared to the results of a fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) investigation. It was found that using the MRI technique, similar diagnostic information as with the FDG-PET could be obtained. However, the MRI technique has several advantages such as higher spatial resolution, lower measurement times, higher image quality, lower costs and no radiation exposure. The immense potential of the proposed magnetization transfer MRI sequence for radiotherapy planning for non-small-cell lung cancer was therefore demonstrated.

In conclusion, this work presents solutions for some major obstacles of lung MRI. Several techniques, that advance lung imaging itself, were especially developed and optimized for improvement of radiation therapy planning of patients with bronchial carcinoma. Therefore, the present work contributes to the progress of lung MRI in becoming accepted for clinical routine use and provides new innovations and technologies specific to radiotherapy planning for non-small-cell lung cancer.

Literaturverzeichnis

- [ALB93] M.S. ALBERT, W. HUANG, J.H. LEE, C.S. PATLAK, C.S. SPRINGER: *Susceptibility changes following bolus injections*. Magn Reson Med 29:700-708 (1993)
- [ARN04] J.F.T. ARNOLD, F. FIDLER, T. WANG, E.D. PRACT, M. SCHMIDT, P.M. JAKOB: *Imaging lung function using rapid dynamic acquisition of T1-maps during oxygen enhancement*. MAGMA 16:246-253 (2004)
- [ARN05a] J.F.T. ARNOLD, E.D. PRACT, P.M. JAKOB: *Oxygen-enhanced 1H-imaging of the lung*. Teaching Syllabus ESMRMB:1-9 (2005)
- [ARN05b] J.F.T. ARNOLD, M. KOTAS, E.D. PRACT, M. FLENTJE, P.M. JAKOB: *Could functional MRI improve radiation therapy planning in non-small-cell lung cancer?* In: Proceedings of the 47th Annual Meeting of ASTRO, Denver, p 224. (2005)
- [ARN05c] J.F.T. ARNOLD, E.D. PRACT, M. KOTAS, S. BUROW, F. FIDLER, T. WANG, M. FLENTJE, P.M. JAKOB: *Assessment of oxygen transfer in patients with bronchial carcinoma for improvement of radiation therapy planning*. In: Proceedings of the 13th Annual Meeting of ISMRM, Miami, p. 531 (2005)
- [ARN06a] J.F.T. ARNOLD, M. KOTAS, E.D. PRACT, M. FLENTJE, P.M. JAKOB: *Target volume definition in patients with non-small cell lung cancer using magnetization transfer MRI*. In: Proceedings of the 3rd International Workshop on Pulmonary Functional Imaging, Heidelberg, p 76. (2006)
- [ARN06b] J.F.T. ARNOLD, M. KOTAS, E.D. PRACT, M. FLENTJE, P.M. JAKOB: *Is there a diagnostic potential of magnetization transfer MRI in patients with lung cancer?* In: Proceedings of the 14th Annual Meeting of ISMRM, Seattle, p. 334 (2006)
- [ARN06c] J.F.T. ARNOLD, F. FIDLER, P.M. JAKOB: *Quantitative free-breathing oxygen-enhanced imaging of the lung*. In: Proceedings of the 14th Annual Meeting of ISMRM, Seattle, p. 634 (2006)

- [ARN07a] J.F.T. ARNOLD, M. KOTAS, R.W. PYZALSKI, E.D. PRACHT, M. FLENTJE, P.M. JAKOB: *Potential of magnetization transfer MRI for target volume definition in patients with non-small-cell lung cancer*. J Magn Reson Imaging, eingereicht (2007)
- [ARN07b] J.F.T. ARNOLD, M. KOTAS, R.W. PYZALSKI, E.D. PRACHT, M. FLENTJE, P.M. JAKOB: *Zielvolumendefinition in Patienten mit Nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom: Möglichkeiten der Magnetisierungstransfer-MRT*. In: 13. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie, Hannover, p 86. (2007)
- [ARN07c] J.F.T. ARNOLD, M. KOTAS, F. FIDLER, E.D. PRACHT, M. FLENTJE, P.M. JAKOB: *Quantitative regional oxygen transfer imaging of the human lung*. J Magn Reson Imaging, im Druck (2007)
- [ARN07d] J.F.T. ARNOLD, M. KOTAS, E.D. PRACHT, M. FLENTJE, P.M. JAKOB: *Oxygen-enhanced lung imaging using rapid acquisition of T1-maps during free breathing*. In: Proceedings of the 15th Annual Meeting of ISMRM, Berlin, p. 537 (2006)
- [ARN07e] J.F.T. ARNOLD, P. MÖRCHEL, E. GLASER, E.D. PRACHT, P.M. JAKOB: *Lung MRI using an MR-compatible active breathing control (MR-ABC)*. Magn Reson Med, akzeptiert (2007)
- [BAT00] J.H.T. BATES, G. SCHMALISCH, D. FILBRUN, J. STOCKS: *Tidal breath analysis for infant pulmonary function testing*. Eur Respir J 16:1180-1192 (2000)
- [BER99] J. BERNIER, J. DENEKAMP, A. ROJAS, M. TROVO, J.C. HORIOT, H. HAMERS, P. ANTOGNONI, O. DAHL, P. RICHAUD, J. KAANDERS, M. VAN GLABBEKE, M. PIERART: *ARCON: accelerated radiotherapy with Carbogen and nicotinamide in non small cell lung cancer: a phase I/II study by the EORTC*. Radiother Oncol 52:149-156 (1999)
- [BOS06] A. BOSS, P. MARTIROSIAN, K. KÜPER, G. FIERLBECK, C.D. CLAUSSEN, F. SCHICK: *Whole-body magnetization transfer contrast imaging*. J Magn Reson Imaging 24:1183-1187 (2006)
- [BOT85] P.A. BOTTOMLEY, R.W. REDINGTON, W.A. EDELSTEIN, J.F. SCHENCK: *Estimating radiofrequency power deposition in body NMR imaging*. Magn Reson Med 2:336-349 (1985)
- [BOW02] C.V. BOWEN, X. ZHANG, G. SAAB, P.J. GAREAU, B.K. RUTT: *Application of the static dephasing regime theory to superparamagnetic iron-oxide loaded cells*. Magn Reson Med 48:52-61 (2002)

- [BRA04] J. BRADLEY, W.L. THORSTAD, S. MUTIC, T.R. MILLER, F. DEHDASHTI, B.A. SIEGEL, W. BOSCH, R.J. BERTRAND: *Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59:78-86 (2004)
- [BRA06] A.C.S. BRAU, J.H. BRITTAIN: *Generalized self-navigated motion detection technique: preliminary investigation in abdominal imaging*. Magn Reson Med 55:263-270 (2006)
- [BRO82] T.R. BROWN, B.M. KINCAID, K. UGURBIL: *NMR chemical shift imaging in three dimensions*. Proc Natl Acad Sci USA 79:3523-3526 (1982)
- [BRO98] J.M. BROWN, A.J. GIACCIA: *The unique physiology of solid tumors: opportunities (and problems) for cancer therapy*. Cancer Research 58:1408-1416 (1998)
- [CAL91] P.T. CALLAGHAN: *Principles of nuclear magnetic resonance microscopy*. Calendars Press, Oxford (1991)
- [CAR58] H.Y. CARR: *Steady-state free precession in nuclear magnetic resonance*. Phys Rev 112:1693-1701 (1958)
- [CEC92] T.L. CECKLER, S.D. WOLFF, A. SIMON, V. YIP, R.S. BALABAN: *Dynamic and chemical factors affecting water proton relaxation by macromolecules*. J Magn Reson 98:637-645 (1992)
- [CER06] M. CERCIGNANI, D.C. ALEXANDER: *Optimal acquisition schemes for in vivo quantitative magnetization transfer MRI*. Magn Reson Med 56:803-810 (2006)
- [CHE98] Q. CHEN, P. M. JAKOB, M. A. GRISWOLD, D. L. LEVIN, H. HATABU, R. R. EDELMAN: *Oxygen enhanced MR ventilation imaging of the lung*. MAGMA 7:153-161 (1998)
- [CHE99a] Q. CHEN, K. W. STOCK, P. PRASAD, H. HATABU: *Fast magnetic resonance imaging techniques*. EJR 29:90 (1999)
- [CHE99b] Q. CHEN, D.L. LEVIN, D. KIM, V. DAVID, M. MCNICHOLAS, V. CHEN, P.M. JAKOB, M.A. GRISWOLD, J.W. GOLDFARB, H. HATABU, R. R. EDELMAN: *Pulmonary disorders: ventilation-perfusion MR imaging with animal models*. Radiology 213:871-879 (1999)
- [CLA07] L. CLAUDE, C. MALET, P. POMMER, P. THIESSE, S. CHABAUD, C. CARRIE: *Active breathing control for Hodgkin's disease in childhood and adolescence: feasibility, advantages and limits*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67:1470-1475 (2007)
- [COL98] C.M. COLLINS, S. Li, M.B. SMITH: *SAR and B1 field distributions in a heterogeneous human head model within a birdcage coil*. Magn Reson Med 40:847-856 (1998)

- [CUP87] J.V. CUPPEN, A. VAN EST: *Reducing MR imaging time by one-sided reconstruction*. Magn Reson Imaging 5:526-527 (1987)
- [DAN98] P. G. DANIAS, M. STUBER, R.M. BOTNAR, K.V. KISSINGER, M.L. CHUANG, W.J. MANNING: *Navigator assessment of breath-hold duration: impact of supplemental oxygen and hyperventilation*. AJR 171:395-397 (1998)
- [DAW01] L. A. DAWSON, K.K. BROCK, S. KAZANJIAN, D. FITCH, C.J. MC GINN, T.S. LAWRENCE, R.K. TEN HAKEN, J. BALTER: *The reproducibility of organ position using active breathing control (ABC) during liver radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 51:1410-1421 (2001)
- [DEG98] R.A. DE GRAAF: *In vivo NMR spectroscopy - principles and techniques*. Wiley & Sons Ltd, Chichester (1998)
- [DEI92] R. DEICHMANN, A. HAASE: *Quantification of T_1 values by SNAPSHOT-FLASH NMR-Imaging*. J Magn Reson 96:608-612 (1992)
- [DIC45] L.R. DICE: *Measures of the amount of ecologic association between species*. Ecology 26:297-302 (1945)
- [DIE05] O. DIETRICH, C. LOSERT, U. ATTENBERGER, U. FASOL, M. PELLER, K. NIKOLAOU, M.F. REISER, S.O. SCHOENBERG: *Fast oxygen-enhanced multislice imaging of the lung using parallel acquisition techniques*. Magn Reson Med 53:1317-1325 (2005)
- [DOY93] M. DOYLE, M.B. SCHEIDEGGER, R.G. DE GRAAF, J. VERMEULEN, G.M. POHOST: *Coronary artery imaging in multiple 1-sec breath-holds*. Magn Reson Imaging 11:3-6 (1993)
- [D'S05] W.D. D'SOUZA, Y. KWOK, C. DEYOUNG: *Gated CT imaging using a free-breathing respiration signal from flow-volume spirometry*. Med Phys 32:3641-3649 (2005)
- [EDE96] R. R. EDELMAN, H. HATABU, E. TADAMURA, W. LI, P. PRASAD: *Noninvasive assessment of regional ventilation in the human lung using oxygen-enhanced magnetic resonance imaging*. Nature Medicine 11:1236-1239 (1996)
- [FIS06] R. W. FISCHER, R.M. BOTNAR, K. NEHRKE, P. BOESIGER, W.J. MANNING, D.C. PETERS: *Analysis of residual coronary artery motion for breath hold and navigator approaches using real-time coronary MRI*. Magn Reson Med 55:612-618 (2006)
- [FRA91] T.A. FRALIX, T.L. CECKLER, S.D. WOLFF, S.A. SIMON, R.S. BALABAN: *Lipid bilayer and water proton magnetization*

- transfer: effect of cholesterol. Magn Reson Med* 18:214-223 (1991)
- [GAG07] B. GAGEL, C. DEMIREL, A. KIENTOPF, M. PINKAWA, M. PIROTH, S. STANZEL, C. BREUER, B. ASADPOUR, T. JANSEN, R. HOLY, J.E. WILDENBERGER, M.J. EBLE: *Active breathing control (ABC): determination and reduction of breathing-induced organ motion in the chest. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:742-749 (2007)
- [GAY94] S.B. GAY, C.L. SISTROM, C.A. HOLDER, P.M. SURATT: *Breath-holding capability of adults: implications for spiral computed tomography, fast-acquisition magnetic resonance imaging, and angiography. Invest Radiol* 29:848-851 (1994)
- [GON92] R. C. GONZALEZ, R.E. WOODS: *Digital image processing. Addison-Wesley, Reading, (1992)*
- [GRA97] S.J. GRAHAM, R.M. HENKELMAN: *Understanding pulsed magnetization transfer. J Magn Reson Imaging* 7:903-912 (1997)
- [GRI02] M. A. GRISWOLD, P.M. JAKOB, R.M. HEIDEMANN, M. NITTKA, V. JELLUS, J. WANG, B. KIEFER, A. HAASE: *Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). Magn Reson Med* 47:1202-1210 (2002)
- [HAA86] A. HAASE, J. FRAHM, K. MATTHAEI: *FLASH imaging: rapid NMR imaging using low flip angles. J Mag Reson* 67:258-266 (1986)
- [HAA90] A. HAASE: *Snapshot FLASH MRI. Applications to T_1 , T_2 and chemical shift imaging. Mag Reson Med* 13:77-89 (1990)
- [HAA99] E. M. HAACKER, R. W. BROWN, M. R. THOMPSON, R. VENKATESAN: *Magnetic Resonance Imaging. Wiley-Liss, New York, 1999*
- [HAH50] E.L. HAHN: *Spin echoes. Phys Rev* 80:580-594 (1950)
- [HAR78] F.J. HARRIS: *On the use of windows for harmonic analysis with the discrete Fourier transform. Proc IEEE* 66:51-83 (1978)
- [HAT99] H. HATABU, J. GAA, E. TADAMURA, K.J. EDINBURGH, K.W. STOCK, E. GARPESTAD, R.R. EDELMAN: *MR imaging of pulmonary parenchyma with a half-Fourier single shot turbo spin-echo (HASTE) sequence. Eur J Radiol* 29:152-159 (1999)
- [HAT01] H. HATABU, E. TADAMURA, Q. CHEN, K. STOCK, W. LI, P. PRASAD, R. EDELMAN: *Pulmonary ventilation: dynamic MRI with inhalation of molecular oxygen. Eur J Radiol* 37:172-178 (2001)

- [HAW97] H. HAWIGHORST, J. DEBUS, W. SCHREIBER, M.V. KNOPP, R. ENGENHART-CABILLIC, M. ESSIG, G. BRIX, G. VAN KAICK: *Contrast-enhanced magnetization transfer imaging: improvement of brain tumor conspicuity and delineation for radiosurgical target volume definition*. Radiother Oncol 43:261-167 (1997)
- [HEN86] J. HENNIG, A. NAUERTH, H. FRIEDBURG: *RARE imaging: a fast imaging method for clinical MR*. Magn Reson Med 3:823-833 (1986)
- [HEN93] R.M. HENKELMAN, X. HUANG, Q.S. XIANG, G.J. STANISZ, S.D. SWANSON, M.J. BRONSKILL: *Quantitative interpretation of magnetization transfer*. Magn Reson Med 29:759-766 (1993)
- [HLA01] M.P. HLASTALA, A.J. BERGER: *Physiology of respiration*. Oxford University Press, New York (2001)
- [IRE07] R.H. IRELAND, C.M. BRAGG, M. MCJURY, N. WOODHOUSE, S. FICHELE, E.J.R. VAN BEEK, J. M. WILD, M. Q. HATTON: *Feasibility of image registration and intensity-modulated radiotherapy planning with hyperpolarized helium-3 magnetic resonance imaging for non-small-cell lung cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 68:273-281 (2007)
- [JAK01] P. M. JAKOB, C. M. HILLENBRAND, T. WANG, G. SCHULZ, D. HAHN, A. HAASE: *Rapid Quantitative Lung 1H T_1 Mapping*. J Magn Reson Imaging 14:795-799 (2001)
- [JAK02] P. M. JAKOB, T. WANG, G. SCHULZ, H. HEBESTREIT, A. HEBESTREIT, M. ELFEBER, D. HAHN, A. HAASE: *Magnetisation transfer short inversion time inversion recovery enhanced 1H MRI of the human lung*. MAGMA 15:10-17 (2002)
- [JAK04] P. M. JAKOB, T. WANG, G. SCHULZ, H. HEBESTREIT, A. HEBESTREIT, D. HAHN: *Assessment of Human Pulmonary Function Using Oxygen-Enhanced T_1 Imaging in Patients with Cystic Fibrosis*. Magn Reson Med 51:1009-1016 (2004)
- [KAA02] J. H. KAANDERS, J. BUSSINK, A.J. VAN DER KOGEL: *ARCON: a novel biology-based approach in radiotherapy*. Lancet Oncol 3:728-737 (2002)
- [KIE94] B. KIEFER, J. GRASSNER, R. HAUSMANN: *Image acquisition in a second with half-Fourier acquisition single shot turbo spin echo*. J Magn Reson Imaging 4:86-87 (1994)
- [KIN98] W. KINZEL, G. REENTS: *Physics by computer*. Springer Press (1998)

- [KOE91] S.H. KOENIG: *Cholesterol of myelin is the determinant of gray-white contrast in MRI of brain*. Magn Reson Med 20:285-291 (1991)
- [KOL89] H. KOLEM, C. GOODRICH, K. GANESAN, ET AL.: *Spin-spin relaxation in lung: Hahn-echo and Carr-Purcell measurements at different frequencies*. In: Proceedings of the 8th Annual Meeting of MRM, Amsterdam, p 783 (1989)
- [KOS06] R. KOSHANI, J.M. BALTER, J.A. HAYMAN, G.T. HENNING, M. VAN HERK: *Short-term and long-term reproducibility of lung tumor position using active breathing control (ABC)*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65:1553-1559 (2006)
- [KUM75] A. KUMAR, D. WELTI, R. R. ERNST: *NMR Fourier zeugmatography*. J Magn Res 18:69 (1975)
- [KUR95] T. KURKI, N. LUNDBOM, H. KALIMO, S. VALTONEN: *MR classification of brain gliomas: value of magnetization transfer and conventional imaging*. Magn Reson Med 13:501-511 (1995)
- [KUR96] T. KURKI, N. LUNDBOM, M. KOMU, M. KORMANO: *Tissue characterization of intracranial tumors by magnetization transfer and spin-lattice relaxation parameters in vivo*. J Magn Reson Imaging 6:573-579 (1996)
- [KUZ95] R. S. KUZO, M.J. KORMANO, M.J. LIPTON: *Magnetization transfer magnetic resonance imaging of parenchymal lung disease*. Invest Radiol 30:118-122 (1995)
- [KWO07] K.Y. KWON, J.Y. RO, N. SINGHAL, D.E. KILLEN, A. SIENKO, T.C. ALLEN, D.S. ZANDER, R. BARRIOS, A.HAQUE, P.T. CAGLE: *MUC4 expression in non-small cell lung carcinomas: relationship to tumor histology and patient survival*. Arch Pathol Lab Med 131:593-598 (2007)
- [LAN05] H. LANGRECK, B. SCHNACKENBURG, K. NEHRKE, P. BOERNERT, A. WAHL, I. PAETSCH, A. BORNSTEDT, E. FLECK, E. NAGELI: *MR coronary artery imaging with 3D motion adapted gating (MAG) in comparison to a standard prospective navigator technique*. J Cardiovasc Magn Reson 7:793-797 (2005)
- [LAU73] P.C. LAUTERBUR: *Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance*. Nature 242: 190 (1973)
- [LAV05] K. LAVRENKOV, M. PARTRIDGE, G. COOK, M. BRADA: *Positron emission tomography for target volume definition in the treatment of non-small cell lung cancer*. Radiother Oncol 77:1-4 (2005)

- [LI95] K.C.P. LI, K.L. HOPKINS, S.G. MOORE, N.N. LOH, G. BERGMAN, G.B. PIKE, G.H. GLOVER: *Magnetization transfer contrast MRI of musculoskeletal neoplasms*. Skeletal Radiol 200:369-375 (1995)
- [LIU93] Y.L. LIU, S.J. RIEDERER, P.J. ROSSMAN, R.C. GRIMM, J.P. DEBBINS, R.L. EHMAN: *A monitoring, feedback, and triggering system for reproducible breath-hold MR imaging*. Magn Reson Med 30:507-511 (1993)
- [LJU83] S. LJUNGGREN: *A Simple Graphical Representation of Fourier Based Imaging Methods*. J Magn Reson 54:338 (1983)
- [LOE00] R. LOEFFLER, C. J. MUELLER, M. PELLER, H. PENZKOFER, M. DEIMLING, M. SCHWAIBLMAIR, J. SCHEIDLER, M. REISER: *Optimization and evaluation of the signal intensity change in multisection oxygen-enhanced MR lung imaging*. Magn Reson Med 43:860-866 (2000)
- [LOO70] D. C. LOOK, D. R. LOCKER: *Time Saving in Measurement of NMR and EPR Relaxation Times*. Rev Sci Instrum 41:250-251 (1970)
- [MAI99] V.M. MAI, J. KNIGHT-SCOTT, S.S. BERR: *Improved visualization of the human lung in ¹H MRI using multiple inversion recovery for simultaneous suppression of signal contributions from fat and muscle*. Magn Reson Med 41:866-870 (1999)
- [MÄK01] H.I. MÄKELÄ, O.H.J. GRÖHN, M.I. KETTUNEN, R.A. KAUPPINEN: *Proton exchange as a relaxation mechanism for T₁ in the rotating frame in native and immobilized protein solutions*. Biochem Biophys Res Commun 289:813-818(2001)
- [MAN77] P. MANSFIELD: *Multi-planar image formation using NMR spin echos*. J Phys C 10:55-58 (1977)
- [MAR86] P.M. MARGOSIAN: *Faster MR imaging: imaging with half the data*. Health Care Instrum 1:195 (1986)
- [MAY90] J.R. MAYO, A. MC KAY, N.L. MÜLLER: *T₂ relaxation time in MR imaging of normal and abnormal lung parenchyma*. Radiology 177:313 (1990)
- [MCL77] B.D. MCLEES, G. SCHLEITER, S.R. PINELL: *Isolation of type III collagen from human adult parenchymal lung tissue*. Biochemistry 16:185-190 (1977)
- [MEI58] S. MEIBOOM, D. GILL: *Modified spin-echo method for measuring nuclear relaxation times*. Rev Sci Instrum 29:688-691 (1958)
- [MIC01] A. MICHILIS, M. REDIVO, V. ZEGERS DE BEYL, D. DE MAERTELAER, D. JACOBOWITZ, P. ROCMANS, J. DUCHATEAU: *Increased expression of high but not low*

- molecular weight heat shock proteins in resetable lung carcinoma.* Lung Cancer 33:59-67 (2001)
- [MOL06] F. MOLINARI, S. GAUDINO, C. FINK, G. M. CORBO, S. VALENTE, T. PIRRONTI, L. BONOMO: *Simultaneous cardiac and respiratory synchronization in oxygen-enhanced magnetic resonance imaging of the lung using a Pneumotachograph for respiratory monitoring.* Invest Radiol 41:476-485 (2006)
- [MUE02] C. J. MUELLER, M. SCHWAIBLMAIR, J. SCHNEIDER, M. DEIMLING, J. WEBER, R. LOEFFLER, M. REISER: *Pulmonary Diffusing Capacity: Assessment with Oxygen-enhanced Lung MR Imaging - Preliminary Findings.* Radiology 222:499-506 (2002)
- [MUR04] H. MURSHED, H.H. LIU, Z. LIAO, J.L. BARKER, X. WANG, S.L. TUCKER, A. CHANDRA, T. GUERRERO, C. STEVENS, J.Y. CHANG, M. JETER, J.D. COX, R. KOMAKI, R. MOHAN: *Dose and volume reduction for normal lung using intensity-modulated radiotherapy for advanced-stage non-small-cell lung cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 58:1258-1267 (2004)
- [NEU89] D. NEUHAUS, M.P. WILLIAMSON: *The nuclear overhauser effect in structural and conformational analysis.* Wiley-VCH Inc., New York (1989)
- [NEU99] M.R. NEUMAN: *Wiley encyclopedia of electrical and electronics engineering.* Wiley & Sons Inc, Cleveland (1999)
- [OCH04] M. OCHS, J.R. NYENGAARD, A. JUNG, L. KNUDSEN, M. VOGT, T. WAHLERS, J. RICHTER, H.J.G. GUNDERSEN: *The number of alveoli in the human lung.* Am J Respir Crit Care Med 169:120-124 (2004)
- [OHN01] Y. OHNO, H. HATABU, D. TAKENAKA, S. ADACHI, M. VAN CAUTEREN, K. SUGIMURA: *Oxygen-Enhanced MR Ventilation Imaging of the Lung: Preliminary Clinical Experience in 25 Subjects.* Am J Roentgenol 177:185-194 (2001)
- [OHN02] Y. OHNO, H. HATABU, D. TAKENAKA, M. VAN CAUTEREN, M. FUJII, K. SUGIMURA: *Dynamic oxygen-enhanced MRI reflects diffusing capacity of the lung.* Magn Reson Med 47:1139-1144 (2002)
- [OHN05] Y. OHNO, H. HATABU, T. HIGASHINO, M. NOGAMI, D. TAKENAKA, H. WATANABE, M. VAN CAUTEREN, M. YOSHIMURA, K. SUGIMURA: *Oxygen-enhanced MR imaging: Correlation with postsurgical lung function in patients with lung cancer.* Radiology 236:704-711 (2005)

- [PIE94] U. PIETRZYK, K. HERHOLZ, G. FINK, A. JACOBS, R. MIELKE, I. SLANSKY, M. WÜRKER, W.D. HEISS: *An interactive technique for three-dimensional image registration: validation for PET, SPECT, MRI and CT brain studies*. J Nucl Med 35:2011-2018 (1994)
- [PLE03] S. PLEIN, T.R. JONES, J.P. RIDGWAY, M. U. SIVANANTHAN: *Three-dimensional coronary MR angiography performed with subject-specific cardiac acquisition windows and motion-adapted respiratory gating*. AM J Roentgenol 180:505-512 (2003)
- [PRA05] E.D. PRACT, J.F.T. ARNOLD, T. WANG, P. M. JAKOB: *Oxygen-Enhanced Proton Imaging of the Human Lung Using T2**. Magn Reson Med 53:1193-1196 (2005)
- [PRU99] K.P. PRUESSMANN, M. WAIGER, M.B. SCHEIDEGGER, P. BOESIGER: *SENSE: sensitivity encoding for fast MRI*. Magn Reson Med 42:952-962 (1999)
- [PUI00] M.H. PUI: *Magnetization transfer analysis of brain tumor, infection, and infarction*. J Magn Reson Imaging 12:395-399 (2000)
- [ROF99] N.M. ROFSKY, V.S. LEE, G. LAUB, M.A. POLLAK, G.A. KRINSKY, D. THOMASSON, M.M. AMBROSINO, J.C. WEINREB: *Abdominal MR imaging with a volumetric interpolated breath-hold examination*. Radiology 212:876-884 (1999)
- [SCH03a] K. SCHEFFLER, S. LEHNHARDT: *Principles and applications of balanced SSFP techniques*. Eur Radiol 13:2409-2418 (2003)
- [SCH03b] P. SCHMITT, M. KOTAS, A. TOBERMANN, A. HAASE, m. FLENTJE: *Quantitative tissue perfusion measurements in head and neck carcinoma patients before and during radiation therapy with a non-invasive MR imaging spin-labeling technique*. Radiother Oncol 67:27-34 (2003)
- [SKA00] A.T. SKARIN: *Multimodality treatment of lung cancer (lung biology in health and disease, Volume 140)*. Marcel Dekker Inc., New York (2000)
- [SLE04] J.G. SLED, I. LEVESQUE, A.C. SANTOS, S.J. FRANCIS, S. NARAYANAN, S.D. BRASS, D.L. ARNOLD, G.B. PIKE: *Regional variations in normal brain shown by quantitative magnetization transfer imaging*. Magn Reson Med 51:299-303 (2004)
- [SOL55] I. SOLOMON: *Relaxation processes in a system of two spins*. Phys Rev 99:559-565 (1955)

- [SPU02] E. SPUNTRUP, W.J. MANNING, R.M. BOTNAR, K.V. KISSINGER, M. STUBER: *Impact of navigator timing on free-breathing submillimeter 3D coronary magnetic resonance angiography*. Magn Reson Med 47:196-201 (2002)
- [STA85] N.C. STAUB: *Report of workshop on clinical use of the lung water measurements*. NIH Publications 862355 (1985)
- [STA05] A. STADLER, P.M. JAKOB, M. GRISWOLD, M. BARTH, A.A. BANKIER: *T₁ mapping of the entire lung parenchyma: influence of the respiratory phase in healthy individuals*. J Magn Reson Imaging 21:759-764 (2005)
- [TAK00] S. TAKASHIMA, S. TAKAYAMA, Q. WANG, S. KAWAKAMI, A. SAITO, S. SONE: *Head and neck lesions: Determination of an optimal MT technique for prediction of malignancies*. Invest Radiol 35:244-252 (2000)
- [TAK01] S. TAKASHIMA, J. WANG, S. TAKAYAMA, M. MOMOSE, T. MATSUSHITA, S. KAWAKAMI, A. SAITO, T. ISHIYAMA: *Parotid masses: prediction of malignancy using magnetization transfer and MR imaging findings*. AJR 176:1577-1584 (2001)
- [TSC99] D.J. TSCHUMPERLIN, S.S. MARGULIES: *Alveolar epithelial surface area-volume relationship in isolated rat lungs*. J Appl Physiol 86:2026-2033 (1999)
- [VAN02] J. VAN DE STEENE, N. LINTHOUT, J. DE MEY, V. VINH-HUNG, C. CLAASSENS, M. NOPPEN, A. BEL, G. STORME: *Definition of gross tumor volume in lung cancer: inter-observer variability*. Radiother Oncol 62:37-49 (2002)
- [VAN03] J. VANINBROUKX, H. BOSMANS, S. SUNAERT, M. DEMEDTS, M. DELCROIX, G. MARCHAL, J. VERSCHAKELLEN: *The use of ECG and respiratory triggering to improve the sensitivity of oxygen-enhanced proton MRI of lung ventilation*. Eur Radiol 13:1260-1265 (2003)
- [VIG05] A. VIGNAUD, X. MAITRE, G. GUILLOT, E. DURAND, L. DE ROCHEFORT, P. ROBERT, V. VIVES, R. SANTUS, L. DERRASSE: *Magnetic susceptibility matching at the air-tissue interface in rat lung by using a superparamagnetic intravascular contrast agent: influence on transverse relaxation time of hyperpolarized Helium-3*. Magn Reson Med 54:28-33 (2005)
- [WAN95] Y. WANG, P.S. CHRISTY, F.R. KOROSSEC, M.T. ALLEY, T.M. CHRIST, J.A. POLZIN, C.A. MISTRETTA: *Coronary MRI with a respiratory feedback monitor: the 2D imaging case*. Magn Reson Med 33:116-121 (1995)

- [WIL03] E.M. WILSON, F.J. WILLIAMS, B.E. LYN, J.W. WONG, E.G.A. AIRD: *Validation of active breathing control in patients with non-small-cell lung cancer to be treated with chartwel*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 57:864-874 (2003)
- [WOL89] S.D. WOLF, R.S. BALABAN: *Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation in vivo*. Magn Reson Med 10:135-144 (1989)
- [WOL94] S. WOLFENSOHN, M. LLOYD: *Handbook of laboratory animal management and welfare*. Oxford University Press (1994)
- [WON99] J.W. WONG, M.B. SHARPE, D.A. JAFFRAY, V.K. KINI, J.M. ROBERTSON, J.S. STROMBERG, A.A. MARTINEZ: *The use of active breathing control (ABC) to reduce margin for breathing motion*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44:911-919 (1999)
- [YAB94] D.A. YABLONSKIY, E.M. HAACKER: *Theory of NMR signal behavior in magnetically inhomogeneous tissues: the static dephasing regime*. Magn Reson Med 32:749-763 (1994)
- [YAM99] Y. YAMASHITA, T. YOKOYAMA, S. TOMIGUCHI, M. TAKAHASHI, M. ANDO: *MR imaging of focal lung lesions: elimination of flow and motion artifact by breath-hold ECG-gated and black-blood techniques on T2-weighted turbo SE and STIR sequences*. J Magn Reson Imaging 9:691-698 (1999)
- [YAR02] V.L. YARNYKH: *Pulsed Z-spectroscopic imaging of cross-relaxation parameters in tissues for human MRI: theory and clinical applications*. Magn Reson Med 47:929-939 (2002)
- [ZIE05] C.H. ZIENER, W.R. BAUER, G. MELKUS, T. WEBER, V. HEROLD, P.M. JAKOB: *Structure-specific magnetic field inhomogeneities and its effect on the correlation time*. Magn Reson Imaging 24:1341-1347 (2005)
- [ZIJ94] A.P. ZIJDENBOS, B.M. DAWANT, R.A. MARGOLIN, A.C. PALMER: *Morphometric analysis of white matter lesions in MR images: Method and validation*. IEEE T Med Imaging 13:716-724 (1994)
- [ZOU04] K.H. ZOU, S.K. WARFIELD, A. BHARATHA, C.M.C. TEMPANY, M.R. KAUS, S.J. HAKER, W.M. WELLS III, F.A. JOLESZ, R. KIKINIS: *Statistical validation of image segmentation quality based on a spatial overlap index*. Acad Radiol 11:178-189 (2004)

Eigene Publikationen

Veröffentlichungen:

1. **J.F.T. ARNOLD**, P. MÖRCHEL, E. GLASER, E.D. PRACHT, P.M. JAKOB: *Lung MRI using a modified and MR-compatible active breathing control (MR-ABC)*. Magn Reson Med, akzeptiert (2007)
2. **J.F.T. ARNOLD**, M. KOTAS, F.FIDLER, E.D. PRACHT, M. FLENTJE, P.M. JAKOB: *Quantitative regional oxygen transfer imaging of the human lung*. J Magn Reson Imaging, im Druck (2007)
3. **J.F.T. ARNOLD**, M. KOTAS, R.W. PYZALSKI, E.D. PRACHT, M. FLENTJE, P.M. JAKOB: *Potential of Magnetization Transfer MRI for Target Volume Definition in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer*. J Magn Reson Imaging, akzeptiert (2007)
4. **J.F.T. ARNOLD**, E.D. PRACHT, P.M. JAKOB: *Oxygen-enhanced 1H-imaging of the lung*. Teaching Syllabus. In: Proceedings of the 22nd Annual Meeting of ESMRMB, Basel, p 1-9 (2005)
5. **J.F.T. ARNOLD**, F. FIDLER, T. WANG, E.D. PRACHT, M. SCHMIDT, P.M. JAKOB: *Imaging lung function using rapid dynamic acquisition of T1-maps during oxygen enhancement*. MAGMA 16:246-253 (2004)
6. E.D. PRACHT, **J.F.T. ARNOLD**, M. KOTAS, N. SEIBERLICH, M. FLENTJE, P.M. JAKOB: *Oxygen-enhanced proton imaging of the human lung*. Cancer imaging series Vol. 2 (2007)
7. E.D. PRACHT, **J.F.T. ARNOLD**, T. WANG, P.M. JAKOB: *Oxygen-enhanced proton imaging of the human lung using T2**. Magn Reson Med 53:1193-1196 (2005)
8. A. FISCHER, E.D. PRACHT, **J.F.T. ARNOLD**, M. KOTAS, M. FLENTJE, P.M. JAKOB: *Assessment of pulmonary perfusion in a single-shot using SEEPAGE*. J Magn Reson Imaging, akzeptiert (2007)
9. E.D. PRACHT, A. FISCHER, **J.F.T. ARNOLD**, M. KOTAS, M. FLENTJE, P.M. JAKOB: *Single-shot perfusion imaging of the human lung*. Magn Reson Med 56:1347-1351 (2006)

10. A. STADLER, L. STIEBELLEHNER, P.M. JAKOB, **J.F.T. ARNOLD**, E. EISENHUBER, I. VON KAZLER, A.A. BANKIER: *Quantitative and O₂ enhanced MRI of the pathologic findings in emphysema, fibrosis and cystic fibrosis*. IJBI, DOI: 10.1155/2007/23624 (2007)
11. A. STADLER, L. STIEBELLEHNER, P.M. JAKOB, **J.F.T. ARNOLD**, A.A. BANKIER: *T1 maps and O(2)-enhanced MRT of the diseased lung: Emphysema, fibrosis, mucoviscidosis*. Radiologe 46(4): 282-289 (2006)

Tagungsbeiträge:

1. **J.F.T. ARNOLD**, M. KOTAS, E.D. PRACT, M. FLENTJE, P.M. JAKOB: *Oxygen enhanced lung imaging using rapid acquisition of T₁-maps during free breathing*. In: Proceedings of the 15th Annual Meeting of ISMRM, Berlin, p 537 (2007)
2. **J.F.T. ARNOLD**, M. KOTAS, R.W. PYZALSKI, E.D. PRACT, M. FLENTJE, P.M. JAKOB: *Zielvolumendefinition in Patienten mit Nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom: Möglichkeiten der Magnetisierungstransfer-Magnetresonanztomographie*. In: 13. Jahrestagung der DEGRO, Hannover, p 86 (2007)
3. **J.F.T. ARNOLD**, M. KOTAS, E.D. PRACT, M. FLENTJE, P.M. JAKOB: *Target volume definition in patients with non-small cell lung cancer using magnetization transfer MRI*. In: Proceedings of the 3rd International Workshop on Pulmonary Functional Imaging, Heidelberg, p 76 (2006)
4. **J.F.T. ARNOLD**, M. KOTAS, E.D. PRACT, M. FLENTJE, P.M. JAKOB: *Is there a diagnostic potential of magnetization transfer MRI in patients with lung cancer?* In: Proceedings of the 14th Annual Meeting of ISMRM, Seattle, p 634 (2006)
5. **J.F.T. ARNOLD**, F. FIDLER, P.M. JAKOB: *Quantitative free-breathing oxygen-enhanced imaging of the lung*. In: Proceedings of the 14th Annual Meeting of ISMRM, Seattle, p 634 (2006)
6. **J.F.T. ARNOLD**, M. KOTAS, E.D. PRACT, M. FLENTJE, P.M. JAKOB: *Could functional MRI improve radiation therapy planning in non-small cell lung cancer?* In: Proceedings of the 47th Annual Meeting of ASTRO, Denver, p 224 (2005)
7. **J.F.T. ARNOLD**, E.D. PRACT, M. KOTAS, S. BUROW, F. FIDLER, T. WANG, M. FLENTJE, P.M. JAKOB: *Assessment of oxygen transfer in patients with bronchial carcinoma for improvement of radiation therapy planning*. In: Proceedings of the 13th Annual Meeting of ISMRM, Miami, p 531 (2005)
8. **J.F.T. ARNOLD**, F. FIDLER, E.D. PRACT, T. WANG, M. SCHMIDT, P.M. JAKOB: *Regional assessment of pulmonary function using rapid dynamic*

- acquisition of T1-maps*. In: Proceedings of the 12th Annual Meeting of ISMRM, Kyoto, p 183 (2004)
9. **J.F.T. ARNOLD**, F. FIDLER, E.D. PRACHT, T. WANG, M. SCHMIDT, P.M. JAKOB: *Pulmonary functional imaging using rapid dynamic acquisition of T1-maps during oxygen-enhancement*. In: Proceedings of the 2nd International Workshop on Pulmonary Functional Imaging, Philadelphia, p 301 (2004)
 10. **J.F.T. ARNOLD**, T. WANG, E.D. PRACHT, M. SCHMIDT, P.M. JAKOB: *Imaging lung function by dynamic acquisition of T1-maps*. In: Proceedings of the 20th Annual Meeting of ESMRMB, Rotterdam, p 593 (2003)
 11. E.D. PRACHT, **J.F.T. ARNOLD**, M. KOTAS, M. FLENTJE, P.M. JAKOB: *Free breathing 3D lung imaging*. In: Proceedings of the 15th Annual Meeting of ISMRM, Berlin, p 536 (2007)
 12. E.D. PRACHT, **J.F.T. ARNOLD**, T. WANG, P.M. JAKOB: *Functional imaging of human lung using T2*?* In: Proceedings of the 12th Annual Meeting of ISMRM, Kyoto, p 855 (2004)
 13. E.D. PRACHT, A. FISCHER, **J.F.T. ARNOLD**, M. KOTAS. M. FLENTJE, P.M. JAKOB: *Single-shot perfusion imaging of the human lung*. In: Proceedings of the 3rd Workshop on Pulmonary Functional Imaging, Heidelberg, p 87 (2006)
 14. E.D. PRACHT, A. FISCHER, **J.F.T. ARNOLD**, M. KOTAS. M. FLENTJE, P.M. JAKOB: *Single-shot quantitative perfusion imaging of the human lung*. In: Proceedings of the 14th Annual Meeting of ISMRM, Seattle, p 9 (2006)
 15. T. WANG, E.D. PRACHT, **J.F.T. ARNOLD**, P.M. JAKOB: *An oxygen-enhanced lung T1 model*. In: Proceedings of the 13th Annual Meeting of ISMRM, Miami, p 358 (2005)
 16. M. ÖCHSNER, D. STÄB, P.M. JAKOB, **J.F.T. ARNOLD**, H. KÖSTLER, D. HAHN, M. BEER: *Funktionelle Lungenbildgebung mit MRT bei 0,2 Tesla unter Verwendung von Kontrastmittel und Sauerstoff*. In: 87. Jahrestagung des Deutschen Röntgenkongresses, Berlin, p 86 (2006)
 17. T. WANG, G. SCHULZ, H. HEBESTREIT, A. HEBESTREIT, E.D. PRACHT, **J.F.T. ARNOLD**, D. HAHN, P.M. JAKOB: *Correlation of proton spin density with T1 relaxation of the lung in patients with cystic fibrosis*. In: Proceedings of the 12th Annual Meeting of ISMRM, Kyoto, p 857 (2004)
 18. E.D. PRACHT, T. WANG, G. SCHULZ, H. HEBESTREIT, A. HEBESTREIT, **J.F.T. ARNOLD**, D. HAHN, P.M. JAKOB: *NMR-Lungenfunktionsdiagnostik – Methoden und Anwendungen*. In: 34. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik, Heidelberg, p 48 (2003)
 19. T. WANG, A. RAUCH, C.M. WACKER, P. SCHANZENBÄCHER, M. NAHRENDORF, E.D. PRACHT, **J.F.T. ARNOLD**, W.R. BAUER, P.M. JAKOB: *New approach for assessment of human cardiac shunts using rapid 1H MR T1 mapping in combination with inhaled pure oxygen*. In: Proceedings of the 12th Annual Meeting of ISMRM, Kyoto, p 1816 (2004)

Danksagung

Diese Arbeit wurde durch die finanzielle Unterstützung des Lehrstuhls für Experimentelle Physik 5 der Universität Würzburg, durch das interdisziplinäre Zentrum für klinische Forschung (IZKF, Projekt F5-3) und durch das Magnetresonanzzentrum Bayern (MRB) ermöglicht. An dieser Stelle möchte ich jedoch nicht nur die Finanzierung loben, sondern mich herzlich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Mein besonderer Dank gilt diesbezüglich:

Professor Dr. Peter M. Jakob, meinem „Doktorvater“ der mir die Möglichkeit zur Promotion eröffnet hat und in fachlicher wie menschlicher Hinsicht ein großes Vorbild für mich geworden ist. Das stetige Interesse an meiner Arbeit, die hilfreichen Denkanstöße und der ehrliche angenehme Umgang miteinander werden mir unvergesslich bleiben.

Professor Dr. Michael Flentje, meinem medizinischen „Gottvater“, der die überaus fruchtbare interdisziplinäre Zusammenarbeit mit seinem Institut für Strahlentherapie unterstützt und gefördert hat und das Augenmerk der Arbeit auf die entscheidenden medizinischen Aspekte lenken konnte.

Dr. Markus Kotas, meinem „Doktorbruder“, denn ohne ihn hätte diese Arbeit niemals gelingen können. Nicht nur, dass ich ohne Markus meine Forschungserfolge an keinem einzigen Patienten hätte demonstrieren können, so erwies er sich auch als überaus hilfreich was sämtliche medizinische Details anging. Ohne die unkomplizierte Arbeit mit einem solchen Experten auf medizinischer Seite wäre der Erfolg einer interdisziplinären Arbeit schwer vorzustellen.

Dr. Florian Fidler, ihm möchte ich danken für den Fundus an Wissen und Rat den er mir auf jede Frage zur Verfügung stellen konnte. Ein erfahrener MR-Spezialist, von dem jeder Doktorand eine Menge lernen und profitieren kann.

Eberhard D. Pracht, für die vielen gemeinsamen Messungen und der Zusammenarbeit in der Lungengruppe, welche einige hervorragende Ergebnisse vorweisen kann. In

diesem Zusammenhang geht mein Dank für die gute Zusammenarbeit auch an die neueren Mitglieder der Lungengruppe, **Markus Öchsner** und **Daniel Stüb**.

Professor Dr. Mark A. Griswold, einem der herausragendsten Wissenschaftler die ich während meiner Promotionszeit kennen lernen durfte. Bevor Mark zurück in seine amerikanische Heimat übersiedelte, war er die erste und beste Anlaufstelle für komplizierte Fragen aller Art. Wer mit ihm zusammenarbeiten darf ist ein Glückskind und zeitweise war ich eins und dafür bin ich dankbar. In diesem Tenor darf ich mich gleich weiterbedanken bei **Dr. Vikas Gulani**, ebenfalls ein Ausnahmewissenschaftler, der mich in medizinischen und physikalischen Fragen bestens unterstützt hat, solange er am Lehrstuhl EP5 verweilte.

Professor Dr. Christoph Reiners und **Dr. Reinhard Lorenz**, welche die PET-Untersuchungen kompetent und zeitnah zu den MR-Messungen durchführten und immer für Fragen und Hilfen aller Art bezüglich der nuklearmedizinischen Ergebnisse und Methoden zur Verfügung standen.

Dr. Robert W. Pyzalski, für die professionelle Unterstützung bei der Koregistrierung der PET-Bilder mit den MR-Bildern.

Eckard Glaser, stellvertretend für die hervorragende Unterstützung der Firma Viasys Healthcare bei der Entwicklung der MR-ABC.

Thomas Stark, **Thomas M. Müller** und **Omar Ahmed**, meinen Praktikanten, die mich bei einigen Projekten unterstützt haben und durch ihre produktive Arbeitsweise überzeugt haben.

Nicole Seiberlich, dafür dass sie meinen englischen Veröffentlichungen mit größter Mühe den letzten Feinschliff verpasst hat.

Allen meinen freiwilligen Probanden. Viele haben es verdient hier speziell benannt zu werden, doch aus diesen nochmals herausheben möchte ich **Florian Schmid**, **André Fischer**, **Johannes Schneider** und **Olga Tymofiyeva**, die sich immer zur Teilnahme an jedem Experiment bereit erklärt haben.

Sabine Voll, für die große Hilfe bei vielen organisatorischen Angelegenheiten, man denke z.B. an die Organisation der Doktorandenschulung. Ebenfalls dankbar bin ich Sabine für das Korrekturlesen meiner Arbeit. Dieser Dank gilt auch vor allem **Dr. Felix A. Breuer**, **Olga Tymofiyeva**, **Dr. Martin Blaimer**, **Andre Fischer**, **Thomas Kampf** und **Christian H. Ziener**.

Armin Porea, **Daniel A. Gareis**, **Phillip Mörchel**, **Gerd Melkus**, den bestmöglichen „office mates“ die man sich nur vorstellen kann. Mit jedem einzelnen von ihnen verbindet mich etwas Besonderes und ich könnte über jeden Seitenweise schreiben und meinen Dank ausdrücken. Sie haben nicht nur eine unvergleichlichen Büroatmosphäre geschaffen, sondern waren allesamt auch eine große Hilfe in fachlicher Hinsicht.

Allen von **EP5**, einem hervorragenden Lehrstuhl. Man kann nur allen Doktoranden so phantastische Kollegen während ihrer Promotionszeit wünschen.

Die Liste ließe sich noch lange fortsetzen, denn ich bin vielen Menschen dankbar, die alle einen gewissen Beitrag am Gelingen dieser Arbeit haben. Trotz der Versäumnis sie in die obige Liste aufzunehmen, mein herzlicher Dank gebührt auch ihnen!

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Johannes Friedrich Thomas Arnold
Wölfelstr. 3, 97072 Würzburg
Geburtsdatum / Geburtsort: 23.05.1976 / Ebern
Nationalität: deutsch

Schulabschluss

06/1995 Abitur (Leistungskurse: Mathematik, Physik)

Auslandsaufenthalt

06/1995 - 10/1996 Schachschule Tibor Károlyi in Kecskemét, Ungarn

Sozialdienst

11/1996 - 11/1997 Zivildienst in der Sozialstation des Bayrischen Roten Kreuz in Fürth

Studium

11/1997 - 03/1998 **Diplom Informatik** an der Universität Erlangen-Nürnberg
04/1998 - 10/2002 **Diplom Physik** mit Wahlfach **Biotechnologie** an der Universität Würzburg
10/2002 - 10/2003 **Diplomarbeit:** „MRT-gestützte Lungenfunktionsprüfung“ am Lehrstuhl für Experimentelle Physik 5 der Universität Würzburg
10/2003 Abschluss als **Diplom Physiker**

Zweitstudium

Seit 10/2005 **Diplom Betriebswirtschaftslehre** an der Fernuniversität Hagen
10/2006 Abschluss des **Vordiploms** in **Betriebswirtschaftslehre** an der Fernuniversität Hagen

Promotion

Seit 11/2003 **Promotion in Physik:** Lehrstuhl für Experimentelle Physik 5 der Universität Würzburg, Dissertationstitel: „Funktionelle Bildgebung der Lunge und des Bronchialkarzinoms mittels Magnetresonanztomographie“

Auszeichnungen

01/1998 Verleihung des Titels **FIDE-Meister** durch die Weltschachföderation F.I.D.E.
09/2003 **1. Preis: Young Investigators Award 2003**, verliehen durch die European Society of Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ESMRMB)
Würzburg, 17.08.2007

