INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Naturwissenschaftlich - Mathematischen
Gesamtfakultät
der
Ruprecht - Karls -Universität
Heidelberg

vorgelegt von
Dipl.-Phys. Silke Aumann
aus Frankfurt/M.

Tag der mündl. Prüfung 05.12.2001

Bestimmung des Blutvolumens und des Blutflusses in der Niere mit der dynamischen Magnetresonanztomographie

Gutachter: Priv. Doz. Dr. Gunnar Brix

Prof. Dr. Dr. Christoph Cremer

In der dynamischen suszeptibilitätsgewichteten Magnetresonanztomographie (MRT) wird die Signaländerung im Gewebe unter bolusförmiger intravenöser Applikation eines Kontrastmittels (KM) meßtechnisch erfaßt. Mißt man den charakteristischen Signalverlauf nicht nur im Organgewebe, sondern gleichzeitig auch in einer zuführenden Arterie, so können mit Hilfe der Indikator-Verdünnungstheorie unter bestimmten Annahmen das regionale Blutvolumen (RBV), der regionale Blutfluß (RBF) und die mittlere Transitzeit des KMs (MTT) bildpunktweise für das Organgewebe berechnet werden. Die gemessenen Signal-Zeit-Kurven müssen hierzu in Konzentrations-Zeit-Verläufe konvertiert und die Gewebekurven anschließend mit der arteriellen Inputfunktion (AIF) entfaltet werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Methodik entwickelt, um aus dynamischen MR-Datensätzen die Mikrozirkulation der Niere zu bestimmen. Besonderes Augenmerk lag bei der Auswertung der Datensätze auf der zur Gewinnung von quantitativen Parametern notwendigen Entfaltung. Es wurde ein Entfaltungsalgorithmus entwickelt, der auch für verrauschte Datensätze zu stabilen und reproduzierbaren Lösungen führt, was durch Simulationsrechnungen nachgewiesen werden konnte. Im Rahmen einer tierexperimentellen Studie wurde die Technik validiert. Die autoregulatorische Kapazität der Niere, den regionalen Blutfluß auch bei starken arteriellen Blutdruckschwankungen aufrechtzuerhalten, konnte nichtinvasiv nachvollzogen werden. Im Rahmen von kleinen Patientenstudien erlaubte die entwickelte Methodik eine Differenzierung zwischen gesunden Nieren und solchen mit Schädigungen der Nierenrinde, die sich in verminderten Blutflusswerten manifestierten.

In dynamic susceptibility-weighted magnetic resonance imaging (MRI) the signal variation during the passage of an intravenously administered contrast media (CM) is detected. Using principles of indicator dilution theory, hemodynamic tissue parameters - such as the regional blood volume (RBV), the regional blood flow (RBF), and the mean transit time (MTT) of the CM - can be determined from signal-time-curves evaluated in the considered tissue region as well as in an artery. To this end, the signal-time-curves must be converted to concentration-time-curves. Moreover, a deconvolution of the tissue curves with the arterial input function (AIF) is required. The aim of the work presented was to develop a method for the determination of microcirculatory parameters of the kidney from dynamic MRI data. Since deconvolution is a prerequisite for the estimation of absolute tissue values, the implementation of a reliable and fast devonvolution technique is of fundamental importance. Using Monte Carlo techniques it could be shown that the deconvolution algorithm presented yields reliable and stable solutions for noisy data sets. In an animal study the method was validated. The renal capacity of autoregularization, i. e. the capacity to maintain a constant regional blood flow over a wide range of arterial blood pressure, was reproduced non-invasively. In a limited number of patients it could be shown that a differentiation between healthy and scarred kidneys was possible by means of the detected perfusion deficit.

Für meine Eltern

Problems worthly
of attack
prove their worth
by hitting back

Piet Hein

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung **1**

I Grundlagen **5**

2 Grundlagen der Kernspinresonanz **7**

2.1 Kernspin und magnetisches Moment 7

2.2 Gleichgewichtsmagnetisierung 9

2.3 Zeitentwicklung des magnetischen Moments 10

2.4 Relaxationsprozesse und Bloch-Gleichungen 11

2.5 Kernresonanzexperiment 14

2.5.1 Der freie Induktionszerfall 14

2.5.2 Spin- und Gradientenecho 15

3 MR-Bildgebung **19**

3.1 Grundlagen der Bildgebung 19

3.1.1 Schichtselektion 19

3.1.2 Ortskodierung 20

3.1.3 Datenaufnahme und Bildrekonstruktion 21

3.1.4 Signal-Rausch-Verhältnis 22

3.2 FLASH-Bildgebungssequenz 23

3.2.1 Signalgleichung 23

3.2.2 Pulsfolge und Kontrastverhalten 24

4 Kontrastmittel in der MR-Tomographie **27**

4.1 Paramagnetische und superparamagnetische Kontrastmittel 27

4.2 Wirkungsmechanismen 28

4.2.1 Relaxationseffekt 28

4.2.2 Suszeptibilitätseffekt 28

4.3 NC100150 32

5 Grundlagen der Nierenphysiologie **33**
5.1 Aufbau der Niere 33
5.2 Funktion und Hämodynamik der Niere 34

II Methodische Entwicklung **37**

6 Prinzipien der T2*-gewichteten dMRT **39**
6.1 Einleitung 39
6.2 Konvertierung der Signal- in Konzentrations-Zeit-Verläufe 40
6.3 Die Indikator-Verdünnungstheorie 41
6.4 RBV, RBF und MTT 44

7 Simulationsrechnungen zur Entfaltung **47**
7.1 Einführung 47
7.2 Entfaltung mit orthogonalen Polynomen 48
7.3 Entfaltung von rauschfreien Daten 50
7.3.1 Modell zur Simulation von dynamischen MRT-Daten 50
7.3.2 Ergebnisse 52
7.4 Entfaltung von verrauschten Daten 57
7.4.1 Modell zum Rauschen, Monte-Carlo-Simulationen 57
7.4.2 Ergebnisse 58
7.4.3 Optimierungskriterien für die Parameterwahl im Experiment 61

8 MR-Meßtechnik **65**
8.1 MR-Meßtechnik am Tiermodell 65
8.1.1 Entwicklung der FLASH-Bildgebungssequenz 65
8.1.2 Messung der Relaxivitäten 68
8.1.3 Ergebnisse 69
8.2 Meßtechnik am Patienten 72
8.2.1 Entwicklung einer FLASH-Sequenz mit Doppelecho 72
8.2.2 Ergebnisse 73

9 Datenanalyse **75**
9.1 Datenanalyse im Tiermodell 75
9.1.1 Parameterbestimmung 75
9.1.2 Einfluß der Relaxivitäten in *single-echo*-Bildern 76
9.1.3 Ergebnisse und Diskussion 77
9.2 Analyse der Patientendaten 81
9.2.1 Bestimmung von $T1$-kompensierten Bildern 81
9.2.2 Parameterbestimmung 82

9.2.3 Ergebnisse und Diskussion 83

III Validierung und Anwendung 87

10 Validierung im Tiermodell 89

10.1 Messungen an der normalperfundierten Niere 89

10.1.1 Material und Methode 89

10.1.2 Ergebnisse 90

10.1.3 Diskussion 93

10.2 Messungen bei induzierter Stenose 94

10.2.1 Material und Methode 94

10.2.2 Ergebnisse 95

10.2.3 Diskussion 100

11 Klinische Anwendungen 101

11.1 Untersuchungen mit der *Single*-Echo-Technik 101

11.1.1 Material und Methode 101

11.1.2 Ergebnisse 102

11.2 Untersuchungen mit der Doppelecho-Technik 102

11.2.1 Material und Methode 103

11.2.2 Ergebnisse 103

IV Diskussion und Zusammenfassung 107

12 Diskussion 109

13 Zusammenfassung und Ausblick 115

V Anhang 117

A Herleitung der Entfaltungsgleichung 119

Literaturverzeichnis 121

Abbildungsverzeichnis 128

Tabellenverzeichnis 131

Kapitel 1

Einleitung

Die Kernspin- oder Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, welches die Erzeugung von Schnittbildern des menschlichen Körpers in beliebigen Orientierungen ermöglicht. Für die MR-Bildgebung wird fast ausschließlich das Kernspinresonanzsignal der Wasserstoffkerne verwendet. Ihren hohen Weichteilkontrast verdankt die MRT dem Einfluß von gewebespezifischen Parametern – den Relaxationszeiten T1 und T2 sowie der Spindichte – auf das Resonanzsignal.

Der erste experimentelle Nachweis eines Kernspinresonanzsignals gelang im Jahre 1946 unabhängig voneinander den Arbeitsgruppen um Felix Bloch [1] und Edward Purcell [2]. Sie zeigten, daß in einem äußeren Magnetfeld Atomkerne durch Einstrahlen eines Hochfrequenzfeldes zur Aussendung eines Kernresonanzsignals angeregt werden können. In den folgenden Jahren entwickelte sich die Magnetresonanz zu einer aussagekräftigen analytischen Methode in Biochemie und Molekülphysik – der Kernresonanzspektroskopie. Mit ihrer Hilfe läßt sich die chemische Struktur unbekannter Substanzen zerstörungsfrei aufklären. Der Grundstein für eine Anwendung im medizinischen Bereich wurde 1971 von Damadian gelegt [3], der zeigte, daß sowohl die Spin-Gitter- (T1) als auch die Spin-Spin-Relaxationszeit (T2) in pathologisch verändertem Gewebe erhöht ist. Die Voraussetzung für den Einsatz als bildgebendes Verfahren wurde 1973 von Lauterbur geschaffen [4]. Er zeigte, daß durch den Einsatz magnetischer Feldgradienten eine Kodierung der Ortsinformation möglich ist. Das erste MR-Bild des menschlichen Körpers wurde von Damadian 1977 aufgenommen [5]. In den folgenden Jahren entwickelte sich die MRT zur Methode der Wahl für viele *in vivo* Untersuchungen in der radiologischen Diagnostik.

Intrinsische Gewebeeigenschaften führen zu spezifischen Relaxationszeiten T1 und T2. Durch die Wahl der Aufnahmeparameter kann der Bildkontrast zwischen bestimmten Gewebestrukturen optimiert werden. Da der natürliche Bildkontrast für diagnostische Fragestellungen aber oft nicht ausreicht, werden in der MRT häufig kontrastverstärkende Substanzen eingesetzt. Vor allem paramagnetische Kontrastmittel (KM), die eine Verkürzung der Relaxationszeiten bewirken, haben sich in

der klinischen Routine durchgesetzt. Mit dem Einsatz dieser KM ging eine Weiterentwicklung der MRT von der konventionellen Bildgebung hin zur Untersuchung funktioneller Fragestellungen einher. Über die Biodistribution des KMs lassen sich beispielsweise Aussagen über Austauschprozesse zwischen einzelnen Gewebekompartimenten herleiten. Dynamische Studien durch Injektion eines KM-Bolus können Aussagen über die Hämodynamik liefern.

Methoden zur Bestimmung von funktionellen Parametern (z.B. Blutfluß) oder Stoffwechselprozessen waren bislang der Nuklearmedizin, insbesondere der Positronen-Emissionstomographie (PET), vorbehalten. Die Strahlenbelastung und die relativ schlechte räumliche Auflösung bei geringem Signal-Rausch-Verhältnis limitieren das Potential dieses Bildgebungsverfahrens zur Bestimmung hämodynamischer Parameter.

Mit der Indikator-Verdünnungs-Theorie existiert ein theoretischer Ansatz zur Bestimmung hämodynamischer Parameter, deren Grundlagen schon 1894 von Stewart entwickelt wurden [6]. Eine Anwendung auf Schnittbildverfahren veröffentlichte Axel 1980 [7]. In seiner theoretischen Arbeit zeigte er, daß Blutfluß und Blutvolumen bildpunktweise aus dem Konzentrations-Zeit-Verlauf eines KMs bestimmt werden können. Der Blutfluß spiegelt dabei die Mikrozirkulation des Blutes im untersuchten Gewebe wider. Seine ursprünglich für die Computer-Tomographie (CT) entwickelte Methode kam aufgrund der Strahlenbelastung in der CT jedoch nicht zum Einsatz. Statt dessen hat die Entwicklung von schnellen Bildgebungssequenzen in Kombination mit dem zunehmenden Einsatz von KM die Anwendung eines solchen Verfahrens in der MRT forciert. Daneben ist nach allen bisherigen Erfahrungen mit der MRT kein gesundheitliches Risiko verbunden.

Das Verfahren beruht auf der Messung der Signaländerungen, die durch die Passage eines paramagnetischen KMs aufgrund von Suszeptibilitätsänderungen induziert werden. Bei einem intravasalem KM bilden sich zwischen Gefäßvolumen und umliegenden Gewebe Magnetfeldinhomogenitäten aus, die zu einer Verkürzung der transversalen Relaxationszeit T2* führen. Die Wirkung auf den zeitlichen Signal-Verlauf kann durch eine Serie von T2*-gewichteten MR-Bildern gemessen werden. Die Umrechnung von Signal-Kurven in Konzentrations-Verläufe erfordert ein hohes Maß an Wissen um die zugrundeliegenden Relaxationsmechanismen [8].

Da in der klinischen Routine bislang nur diffusible KM in Gebrauch sind, haben sich die bisherigen Anwendungen zumeist auf Untersuchungen am Gehirn beschränkt. Dort bleibt auch ein diffusibler Tracer bei intakter Blut-Hirn-Schranke intravasal, was eine tracerkinetische Modellierung vereinfacht. Die grundlegende Arbeit von Ro-

sen et al. lieferten einen umfassenden Überblick über das Werkzeug zur Bestimmung des Blutflusses und -volumens für diese Fälle [9].

Durch die Entwicklung neuer intravasaler KM eröffnen sich nunmehr Anwendungsgebiete im Ganzkörperbereich. Das in dieser Arbeit verwendete superparamagnetische KM besteht aus ultrakleinen Eisenoxid-Partikeln, die vollkommen in den Gefäßen bleiben und daher für die Bestimmung der hämodynamischen Parameter von Organen prädestiniert scheinen [10].

Eine Anwendung in der Nierendiagnostik ist von hoher medizinischer Relevanz. Eine Stenose der Nierenarterie kann zu Niereninsuffizienz mit der Erfordernis einer lebenslangen Dialyse führen. Um die funktionelle und hämodynamische Bedeutung einer – mit Hilfe der Angiographie* – gut zu diagnostizierenden arteriellen Stenose† zu erkennen, ist ein funktionsdiagnostisches Verfahren zur Bestimmung der Organdurchblutung wünschenswert. Zudem muß vor der möglichen Operation einer Stenose eine Abwägung von Risiken, Kosten und zu erwartender Verbesserung der renalen Funktion stattfinden. Die Mikrozirkulation des Gewebes steht als einziger Parameter in direkter Relation zu dem Vernarbungsgrad des Gewebes und bietet daher die Möglichkeit, einen parenchymalen Schaden direkt zu detektieren.

Ziel der Arbeit war es daher, ein Verfahren, das bislang der Anwendung am Gehirn vorbehalten war, für den Einsatz in der Nierendiagnostik zu entwickeln.

Die methodische Entwicklung umfaßte die Implementierung geeigneter Sequenzen am MR-Tomographen zur Aufnahme der Signal-Zeit-Verläufe sowie die anschließende Datenanalyse zur Berechnung der hämodynamischen Parameter. Nach der Indikator-Verdünnungs-Theorie muß neben dem Konzentrations-Zeit-Verlauf im Gewebe auch die Konzentrations-Zeit-Kurve einer zuführenden Arterie (*AIF*) bekannt sein. Die Bestimmung des Blutflusses erfordert die Entfaltung der Gewebekurven mit der *AIF*. Aufgrund des unvermeidbaren Rauschens in MR-Datensätzen ist die Robustheit der Entfaltung ein Schlüssel zur Bestimmung aussagekräftiger Parameter. In dieser Arbeit wird daher ein geeigneter Entfaltungsalgorithmus vorgestellt, der durch umfangreiche Simulationsrechnungen optimiert wurde.

Die entwickelte Methode wurde im Rahmen einer tierexperimentellen Studie untersucht. Die Wertigkeit für die medizinische Anwendung wurde in kleineren klinischen Studien am DKFZ‡ überprüft.

*Darstellung der Blutgefäße
†Gefäßverengung
‡Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Im ersten Teil der Arbeit werden die Grundlagen der magnetischen Kernspinresonanz, ihrer Anwendung als bildgebendes Verfahren sowie die wichtigsten Eigenschaften des verwendeten KMs vorgestellt. Im zweiten Teil folgt die Beschreibung des Entfaltungsalgorithmus und der Simulationsrechnungen. Anschließend werden Meßtechnik und Datenauswertung dargelegt. Der dritte Teil zeigt die Validierung im Tiermodell sowie die Ergebnisse der ersten klinischen Anwendungen. Eine umfassende Diskussion schließt sich an.

Teil I

Grundlagen

Kapitel 2

Grundlagen der Kernspinresonanz

Als bildgebendes Verfahren in der medizinischen Diagnostik nutzt die Kernspintomographie die Wechselwirkung eines externen elektromagnetischen Feldes mit dem menschlichen Körper. Die Wellenlänge liegt im langwelligen Bereich des Spektrums ($> 0,3$ m). Die Ortsauflösung wird nicht durch die Wellenlänge beschränkt, sondern ist durch die Schärfe der Resonanzabsorption magnetischer Kerne in biologischem Gewebe gegeben. Aufgrund ihrer natürlichen Häufigkeit werden in erster Linie die Wasserstoffatomkerne des Wassers zur Bildgebung genutzt.
In diesem Kapitel werden die physikalischen Grundlagen und Begriffe der Kernspinresonanz kurz vorgestellt. Umfassende Darstellungen finden sich z. B. in dem Buch von Reiser [11], ausführliche quantenmechanische Abhandlungen in den Standardwerken von Abragam [12] und Slichter [13].

2.1 Kernspin und magnetisches Moment

Alle Atomkerne mit ungerader Nukleonenzahl – das sind ungefähr 2/3 aller stabilen Kerne – besitzen einen von Null verschiedenen Kernspin $\vec{I}$, der sich aus den Eigendrehimpulsen und den Bahndrehimpulsen der den Kern bildenden Protonen und Neutronen zusammensetzt. Der Betrag von $\vec{I}$ ist gegeben durch ein Vielfaches von $\hbar/2$, wobei $\hbar = h/2\pi = 1.055 \cdot 10^{-34}$ Js das Plancksche Wirkungsquantum bezeichnet. Mit diesem Kernspin ist immer ein magnetisches Dipolmoment gemäß

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{I} \tag{2.1}$$

verknüpft. Das gyromagnetische Verhältnis γ ist eine für jedes Nuklid charakteristische Konstante. In der Magnetresonanztomographie (MRT) wird fast ausschließlich der Kern des Wasserstoffatoms ^{1}H, also das Proton, zur Bildgebung verwendet. Neben seiner natürlichen Häufigkeit in biologischem Gewebe besitzt der Wasserstoffatomkern von allen stabilen Isotopen das größte gyromagnetische Verhältnis $\gamma/2\pi = 42,577$ MHz/T. Die Wechselwirkung des magnetischen Moments des Kerns mit einem äußeren Magnetfeld $\vec{B}$ wird durch den Hamilton-Operator

$$\mathcal{H} = -\vec{\mu}\vec{B} = -\gamma\hbar\vec{I}\vec{B} \tag{2.2}$$

beschrieben. Für ein homogenes, statisches Magnetfeld vom Betrag B_0 in Richtung der z-Achse ergibt sich dann

$$\mathcal{H} = -\gamma\hbar I_z B_0. \tag{2.3}$$

Da der Spin ein Drehimpuls ist, erfüllen die Komponenten des Spin-Operators $\mathcal{I}$ die quantenmechanischen Drehimpulsrelationen. Der Betrag des Kernspins I ergibt sich aus dem Eigenwert des Operators $\mathcal{I}^2$ im Eigenzustand $|I, m\rangle$

$$\mathcal{I}^2|I, m\rangle = \hbar^2 I(I+1)|I, m\rangle, \tag{2.4}$$

die zum Magnetfeld parallele Komponente m aus dem Eigenwert des Operators $\mathcal{I}_z$

$$\mathcal{I}_z|I, m\rangle = \hbar m|I, m\rangle \tag{2.5}$$

mit $m = -I, -I+1, \ldots, I$. Kommutiert der Hamilton-Operator $\mathcal{H}$ mit den Drehimpuls-Operatoren $\mathcal{I}^2$ und $\mathcal{I}_z$, was mit Gl. 2.3 der Fall ist, können als Eigenvektoren von $\mathcal{H}$ solche gewählt werden, die gleichzeitig auch Eigenvektoren von $\mathcal{I}^2$ und $\mathcal{I}_z$ sind. Die zu den Eigenfunktionen $|I, m\rangle$ gehörenden Energieeigenwerte E_m des Hamiltonoperators berechnen sich aus der Eigenwertgleichung

$$\mathcal{H}|I, m\rangle = E_m|I, m\rangle \tag{2.6}$$

zu

$$E_m = -\gamma\hbar m_I B_0. \tag{2.7}$$

In einem statischen Magnetfeld B_0 kann ein Kern der Drehimpulsquantenzahl I somit $2I + 1$ diskrete Energiezustände einnehmen. Für den Eigendrehimpuls oder Spin des Protons gilt $I = 1/2$ und somit $m = -1/2, +1/2$, d. h. es existieren zwei verschiedene Einstellmöglichkeiten des Spins. Die Aufhebung der Entartung der magnetischen Energieniveaus wird als Hyperfeinstruktur in der optischen Spektroskopie beobachtet. Die Energiedifferenz benachbarter Niveaus beträgt

$$\Delta E = E_m - E_{m-1} = \gamma\hbar B_0. \tag{2.8}$$

Das Grundprinzip der Kernspinresonanz beruht auf einer resonanten Energieabsorption bei Einstrahlung eines Hochfrequenzfeldes der Frequenz ω und einer zu $\vec{B_0}$ senkrechten Polarisationsrichtung. Diese Störung $\vec{B_1} = B_1(\cos\omega t, \sin\omega t, 0), (B_1 \ll B_0)$ wird im Hamiltonoperator durch den Störoperator $\mathcal{H}_{HF}$ berücksichtigt:

$$\mathcal{H}_{HF} = -\gamma B_1(I_x \cos\omega t + I_y \sin\omega t). \tag{2.9}$$

Man kann zeigen, daß durch die Einstrahlung des Feldes Übergänge zwischen den Zuständen $|I, m\rangle$ und $|I, n\rangle$ induziert werden, sofern die Frequenz ω des eingestrahlten Feldes die Bedingung

$$\omega = \frac{|E_n - E_m|}{\hbar} \tag{2.10}$$

erfüllt. Nach Gl. 2.7 folgt für benachbarte Energieniveaus, bzw. für die beiden Niveaus des Wasserstoffkerns

$$\omega = \gamma B_0. \tag{2.11}$$

2.2 Gleichgewichtsmagnetisierung

Experimentell erfaßbar ist nicht der Zustand eines einzelnen Spins, sondern die makroskopische Magnetisierung M. Befindet sich eine makroskopische Probe in einem homogenen Magnetfeld $\vec{B} = (0, 0, B_0)$ im thermischen Gleichgewicht mit der Umgebung, so ist das Verhältnis der Besetzungszahlen der beiden Energieniveaus (für Protonen gilt $I = 1/2$) $N_- = |1/2, 1/2\rangle$ und $N_+ = |1/2, -1/2\rangle$ durch die Boltzmann-Statistik gegeben:

$$\frac{N_-}{N_+} = e^{-\frac{\gamma\hbar B_0}{k_B T}}. \tag{2.12}$$

Die Boltzmann-Konstante k_B beträgt $k_B = 1,38 \cdot 10^{-23}$ Ws/K. Für $B_0 = 1,5$ T und $T = 300$ K beträgt der relative Besetzungszahlunterschied nur 10^{-6}, was jedoch zur Beobachtung der Resonanzabsorption ausreicht, da $N = N_- + N_+$ sehr groß ist. Die makroskopische Magnetisierung M_0 einer Probe mit N Protonen berechnet sich aus dem Erwartungswert des magnetischen Moments eines Spins $\langle\mu_z\rangle$ nach

$$\begin{aligned} M_0 &= N\langle\mu_z\rangle \\ &= \frac{N}{Z} \cdot \sum_{m=-1/2}^{1/2} \langle I, m|\mu_z|I, m\rangle \cdot e^{m\frac{\gamma\hbar B_0}{k_B T}}, \end{aligned} \tag{2.13}$$

wobei die Zustandssumme Z durch $Z = \sum_{m=-1/2}^{1/2} \exp(-\gamma\hbar m B_0/k_B T)$ gegeben ist. Bei Raumtemperatur ($T = 300$ K) und einer Feldstärke von $B_0 = 1,5$ T ist die Hochtemperaturnäherung $k_B T \gg \gamma\hbar B_0$ gut erfüllt. Für M_0 ergibt sich dann für $I = 1/2$ mit Hilfe von Gl. 2.1 und Gl. 2.5

$$M_0 = \frac{N\hbar^2\gamma^2}{4k_B T} B_0. \tag{2.14}$$

2.3 Zeitentwicklung des magnetischen Moments

Nach Heisenberg läßt sich die zeitliche Entwicklung des Erwartungswertes $\langle\vec{\mu}\rangle$ in einem beliebigen Magnetfeld beschreiben durch

$$\frac{d\langle\vec{\mu}\rangle}{dt} = \frac{i}{\hbar}\langle[\mathcal{H},\vec{\mu}]\rangle = \frac{i}{\hbar}\langle\psi(t)|[\mathcal{H},\vec{\mu}]|\psi(t)\rangle\,, \tag{2.15}$$

wobei $\psi(t)$ die zeitabhängige Wellenfunktion des Gesamtsystems ist. Mit Hilfe des antisymmetrischen Einheitstensors $\varepsilon_{i,j,k}$ lassen sich die Kommutatoren für die Spinoperatorkomponenten I_x, I_y, I_z gemäß

$$[I_i, I_j] = i\varepsilon_{i,j,k}I_k \tag{2.16}$$

ausdrücken. Mit Gl. 2.2 erhält man die Bewegungsgleichung für den Erwartungswert des magnetischen Moments:

$$\frac{d\langle\vec{\mu}\rangle}{dt} = \langle\vec{\mu}\rangle \times \gamma\vec{B}. \tag{2.17}$$

Diese Bewegungsgleichung entspricht der Kreiselgleichung des klassischen Drehimpulses und ist auch für die makroskopische Magnetisierung $\vec{M}$ gültig. Im Spezialfall eines statischen Feldes $\vec{B} = (0, 0, B_0)$ präzediert die Magnetisierung mit der Larmorfrequenz $\omega_L = \gamma B_0$ um die z-Achse.
Transformiert man Gl. 2.17 vom Laborsystem in ein mit der Winkelgeschwindigkeit ω' um die z-Achse rotierendes Koordinatensystem (x', y', z'), so ergibt sich für die zeitliche Entwicklung des Magnetisierungsvektors $\vec{M}'$ im rotierenden Koordinatensystem:

$$\frac{d}{dt}\vec{M}' = \vec{M}' \times (\gamma\vec{B}_0 + \vec{\omega'}). \tag{2.18}$$

Gilt $\vec{\omega'} = -\gamma\vec{B}_0 = \vec{\omega_L}$, so ist die Magnetisierung in dem so gewählten Koordinatensystem konstant, während im Laborsystem die Magnetisierung mit der Lamorfrequenz um die z-Achse rotiert. Bei Einstrahlung eines in der xy-Ebene zirkular polarisierten elektromagnetischen Wechselfeldes der Frequenz ω_{HF}

$$\vec{B}_1(t) = B_1(\cos\omega_{HF}t, \sin\omega_{HF}t, 0) \tag{2.19}$$

lautet die Bewegungsgleichung im ruhenden System

$$\frac{d}{dt}\vec{M} = \gamma\vec{M} \times (\vec{B}_0 + \vec{B}_1(t)). \tag{2.20}$$

Die Bewegung der Magnetisierung ist in Abb. 2.1 (a) dargestellt. Transformiert man Gl. 2.20 in ein mit ω_{HF} rotierendes Koordinatensystem, so ruht der Vektor $\vec{B}_1'$ auf der x'-Achse und man erhält

$$\frac{d}{dt}\vec{M}' = \gamma\vec{M}' \times (B_1, 0, B_0 - \frac{\omega_{HF}}{\gamma}) = \gamma\vec{M}' \times \vec{B}_{eff}. \tag{2.21}$$

Analog zu Gl. 2.17 präzediert die Magnetisierung um das effektive Magnetfeld $\vec{B}_{eff}$. Ist die Resonanzbedingung erfüllt, also $\omega_{HF} = \gamma B_0$, verschwindet die z-Komponente von $\vec{B}_{eff}$ und die Magnetisierung präzediert mit der Winkelgeschwindigkeit $\omega_1 = \gamma B_1$ um $\vec{B}_1$, also um die x'-Achse (s. Abb. 2.1 (b)).

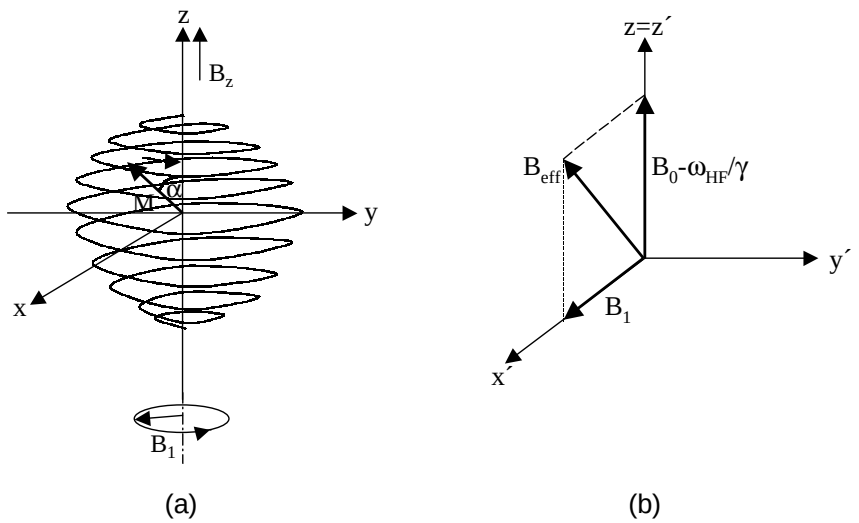

Abbildung 2.1: (a) Bewegung des Kernspinvektors $\vec{M}$ unter dem Einfluß des statischen Magnetfeldes B_0 und des zirkular polarisierten Hochfrequenzfeldes B_1 mit der Lamorfrequenz γB_0 im ruhenden Koordinatensystem. (b) Effektives B-Feld im rotierenden Koordinatensystem. Im Resonanzfall $\omega_{HF} = \gamma B_0$ verschwindet die z-Komponente von B_{eff} und die Magnetisierung rotiert um die x'-Achse.

Der Präzessionswinkel nach einem Hochfrequenzpuls (HF-Puls) der Länge τ_{Puls} beträgt somit $\alpha = \gamma B_1 \tau_{Puls}$. Ein HF-Puls mit $\tau_{Puls} = \pi/(2\gamma B_1)$ – auch 90°-Puls genannt – klappt die longitudinale Komponente M_z in die Transversalebene. Für den allgemeinen Fall einer amplitudenmodulierten Hochfrequenz berechnet sich der Flipwinkel nach

$$\alpha = \gamma \int_0^{\tau_{Puls}} B_1(t)\, dt. \tag{2.22}$$

Die zeitlich veränderliche Amplitude des B_1-Feldes wird auch Einhüllende des HF-Pulses genannt.

2.4 Relaxationsprozesse und Bloch-Gleichungen

In einem Kernresonanzexperiment beobachtet man, daß die Magnetisierung nach einem Hochfrequenzpuls wieder in den Gleichgewichtszustand zurückkehrt. Diese Re-

laxation beruht auf der Wechselwirkung der Spins sowohl untereinander als auch mit ihrer Umgebung und wurde erstmals von Bloch [14] durch eine phänomenologische Erweiterung der Bewegungsgleichung (2.18) berücksichtigt. Er legte die Beobachtung zugrunde, daß die longitudinale und die transversale Komponente der Magnetisierung mit einer Rate gegen ihren Gleichgewichtszustand streben, die proportional zur jeweiligen Abweichung vom Gleichgewichtswert ist:

$$\begin{aligned}
\frac{dM_x}{dt} &= \gamma(\vec{M} \times \vec{B})_x - \frac{M_x}{T_2} \\
\frac{dM_y}{dt} &= \gamma(\vec{M} \times \vec{B})_y - \frac{M_y}{T_2} \\
\frac{dM_z}{dt} &= \gamma(\vec{M} \times \vec{B})_z - \frac{M_z - M_0}{T_1}.
\end{aligned} \tag{2.23}$$

Der Gleichgewichtszustand der Längsmagnetisierung stellt sich mit der Zeitkonstanten T_1 wieder ein. T_1 wird auch als longitudinale oder Spin-Gitter Relaxationszeit bezeichnet. Die Zeitkonstante T_2 beschreibt den Zerfall der Quermagnetisierung und heißt transversale oder Spin-Spin Relaxationszeit. Beide Größen sind charakteristisch für die untersuchte Probe. Für menschliches Gewebe liegen die Relaxationszeiten bei einer Feldstärke von $B_0 = 1,5$ T im Bereich von 200-3000 ms für T_1 und 30-1600 ms für T_2. Durch den Einsatz von Kontrastmitteln können die Relaxationszeiten gezielt beeinflußt werden.

Für die Kernspintomographie sind zwei spezielle Lösungen der Bloch-Gleichungen von besonderer Bedeutung: die Anregung durch einen HF-Puls sowie die freie Relaxation. Da die Pulsdauer τ_{Puls} des hochfrequenten Wechselfeldes meist sehr klein im Vergleich zu den Relaxationszeiten ist, kann man die Relaxation während der Einstrahlung vernachlässigen.

Die freie Relaxation beschreibt das Verhalten der Magnetisierung für $\vec{B_1} = 0$. Im mit der Winkelfrequenz ω_0 rotierenden Bezugssystem erhält man als Lösung der Bloch-Gleichungen für das zeitliche Verhalten der Magnetisierung mit der Anfangsbedingung $\vec{M}(t = 0) = (M_x(0), M_y(0), M_z(0))$

$$\begin{aligned}
M_{x,y}(t) &= M_{x,y}(0)e^{-t/T_2} \\
M_z(t) &= M_0 - (M_0 - M_z(0))e^{-t/T_1}.
\end{aligned} \tag{2.24}$$

Relaxationsprozesse beruhen darauf, daß die in einer Probe vorhandenen magnetischen Momente aufgrund von Molekülbewegungen oder chemischen Austauschprozessen in ständiger thermischer Bewegung sind und somit lokal fluktuierende Magnetfelder $\vec{B}_{lok}(t)$ erzeugen. Für Spin-1/2-Teilchen ist die Dipol-Dipol-Wechselwirkung

der Kerne der dominante Effekt. Das zeitliche Verhalten der Molekularbewegung läßt sich durch die Autokorrelationsfunktion $K(\tau)$ beschreiben:

$$K(\tau) = K(0)e^{-\tau/\tau_c}, \tag{2.25}$$

wobei die Korrelationszeit τ_c ein Maß für die Zeit zwischen zwei Stößen zweier Moleküle ist und somit angibt, wie lange das Störfeld wirksam ist. Die Größe $K(\tau)$ gibt dann an, wie lange sich ein Molekül an den Stoß mit einem anderen „erinnern“ kann. Die Fouriertransformierte der Korrelationsfunktion ist die spektrale Dichteverteilung $J(\omega)$

$$J(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} K(\tau)e^{i\omega\tau} = \frac{2K(0)\tau_c}{1+\omega^2\tau_c^2}. \tag{2.26}$$

Sie gibt die Intensität an, mit der die harmonische Teilschwingung der Frequenz ω zum fluktuierenden Zusatzfeld $\vec{B}_{lok}(t)$ beiträgt.
Durch die zum $\vec{B}_0$-Feld senkrechten Komponenten von $\vec{B}_{lok}(t)$ werden – analog zum $\vec{B}_1$-Feld – Übergänge zwischen den Zeeman-Niveaus induziert. Die Wahrscheinlichkeit dieser Übergänge hängt von der Größe des zur Lamorfrequenz ω_0 isochromatischen Anteils des Frequenzspektrums ab. Je größer die spektrale Dichte $J(\omega_0)$, desto mehr Übergänge werden induziert. Das Spinsystem tauscht solange Energie mit dem Wärmebad des Gitters aus, bis der Gleichgewichtszustand, d. h. die Boltzmann-Verteilung der Energieniveaus, wieder hergestellt ist. Für die longitudinale Relaxationsrate ergibt sich daraus für $I = 1/2$ [15]:

$$\frac{1}{T_1} = \frac{\gamma^2(\vec{B}^2_{lok_x} + \vec{B}^2_{lok_y})\tau_c}{1+\omega^2\tau_c^2}. \tag{2.27}$$

Für $\tau_c = 1/\omega_0$ besitzt T_1 ein Minimum. Aufgrund der hohen thermischen Beweglichkeit von Molekülen in Flüssigkeiten besitzen diese im allgemeinen erheblich kürzere Längsrelaxationszeiten als Festkörper.
Für das Verschwinden der Quermagnetisierung ist ebenfalls die gegenseitige Wechselwirkung der Kernspins untereinander verantwortlich, d. h. die Häufigkeit der Stöße zwischen Molekülen bestimmt die Querrelaxation. Die zum $\vec{B}_0$-Feld parallele Komponente des zeitlich fluktuierenden Feldes $\vec{B}_{lok}(t)$ moduliert das statische Magnetfeld am Ort des magnetischen Kernmoments und verändert dessen Präzessionsfrequenz. Aufgrund der unkorrelierten Schwankungen der Präzessionsfrequenzen um die Lamorfrequenz ω_0 verlieren die magnetischen Momente der angeregten Probe ihre Phasenkohärenz. Die makroskopische Quermagnetisierung zerfällt exponentiell ohne Energieaustausch. Für $1/T_2$ findet man:

$$\frac{1}{T_2} = \gamma^2\vec{B}^2_{lok_z}(\tau_c + \frac{\tau_c}{1+\omega^2\tau_c^2}). \tag{2.28}$$

Da die Effektivität des beschriebenen Mechanismus hauptsächlich von den quasistatischen Frequenzanteilen des fluktuierenden Feldes bestimmt wird, sind die Querrelaxationszeiten von Festkörpern (diese zeigen einen höheren niederfrequenten Anteil der spektralen Dichteverteilung) im allgemeinen deutlich kürzer als die von Flüssigkeiten.

Im Kernresonanzexperiment führen neben den lokalen fluktuierenden Magnetfeldern auch Inhomogenitäten des Grundfeldes $\vec{B}_0$ zu einer Dephasierung der transversalen Komponenten. Diese lokalen Variationen im Grundfeld sind zum einen technisch bedingt, können aber auch durch paramagnetische oder superparamagnetische Kontrastmittel induziert werden. Die resultierende effektive Querrelaxationszeit T_2^* ist daher immer kleiner als die wahre, substanzspezifische Spin-Spin Relaxationszeit T_2. Nimmt man an, daß sich die lokalen Grundfeld-Inhomogenitäten ΔB_0 linear über ein Voxel ändern, was zu einer homogenen Verbreiterung des Resonanzspektrums führt [16], so kann man die Änderung der Querrelaxation gemäß

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \gamma \Delta B_0 \tag{2.29}$$

ausdrücken. Die Annahme eines exponentiellen Signalabfalls stellt allerdings nur eine Näherung dar.

2.5 Kernresonanzexperiment

2.5.1 Der freie Induktionszerfall

In einem Kernresonanzexperiment wird die Magnetisierung $\vec{M}_0$ einer Probe in einem homogenen Grundfeld $\vec{B}_0 = (0, 0, B_0)$ durch einen Hochfrequenzpuls, dessen Frequenz mit der Lamorfrequenz ω_0 übereinstimmt und dessen Polarisation senkrecht zu $\vec{B}_0$ ist, aus der Gleichgewichtsrichtung (z-Richtung) um den Winkel α (s. Gl. 2.22) ausgelenkt. In der Transversalebene (xy-Ebene) entsteht eine Magnetisierung $M_{xy} = M_0 \exp(i\alpha t)$, die gemäß Gl. 2.17 mit ω_0 um die z-Achse präzediert. Die oszillierende Transversalmagnetisierung induziert in der die Probe umgebenden HF-Spule eine Spannung, die zu ihrer Größe proportional ist. Bei phasenstarrer Kopplung der Datenaufnahme mit dem Hochfrequenzsender (Quadraturdetektion) können sowohl die x- als auch die y-Komponente der Magnetisierung als Signal beobachtet werden. Aufgrund der beschriebenen Relaxationseffekte strebt die Magnetisierung ihrer ursprünglichen Gleichgewichtslage entgegen, d. h. die Amplitude der induzierten Wechselspannung nimmt exponentiell ab. Dieser Signalabfall wird als freier Induktionszerfall (FID, *free induction decay*) bezeichnet, die Zeitkonstante des Signalabfalls wird durch T_2^* bestimmt (s. auch Abb. 2.2).

2.5.2 Spin- und Gradientenecho

Im folgenden sollen zwei bedeutende Verfahren der Präparation der Transversalmagnetisierung vor der Datenaufnahme beschrieben werden.

Spinecho

Das 1950 von Hahn [17] beschriebene Spin-Echo Experiment ist bis heute von grundlegender Bedeutung für die MR-Tomographie. Spin-Echo-Sequenzen ermöglichen es, die zusätzliche Dephasierung der Spins durch statische Magnetfeldinhomogenitäten zu kompensieren. Durch Einstrahlen eines 90°-Pulses wird die Magnetisierung in die Transversalebene gekippt. Nach einer Zeit Δt folgt ein 180°-Puls, der die in der Transversalebene dephasierenden Spins an der y'-Achse spiegelt. Die Phasenwinkel, d. h. die Winkel zwischen y'-Achse und Transversalkomponente der Magnetisierung, erfahren eine Vorzeichenumkehr. Die durch die Magnetfeldinhomogenitäten leicht unterschiedlichen Lamorfrequenzen lassen die Spins nach dem 180°-Puls wieder zusammenlaufen, so daß sie zum Echozeitpunkt $TE = 2\Delta t$ auf der y'-Achse zu liegen kommen und konstruktiv interferieren. Der Signalabfall durch die Abnahme der Transversalmagnetisierung ist somit nur durch die wahre Spin-Spin Relaxationszeit T_2 gekennzeichnet. Abbildung 2.2 veranschaulicht die Entstehung des Spinechos.

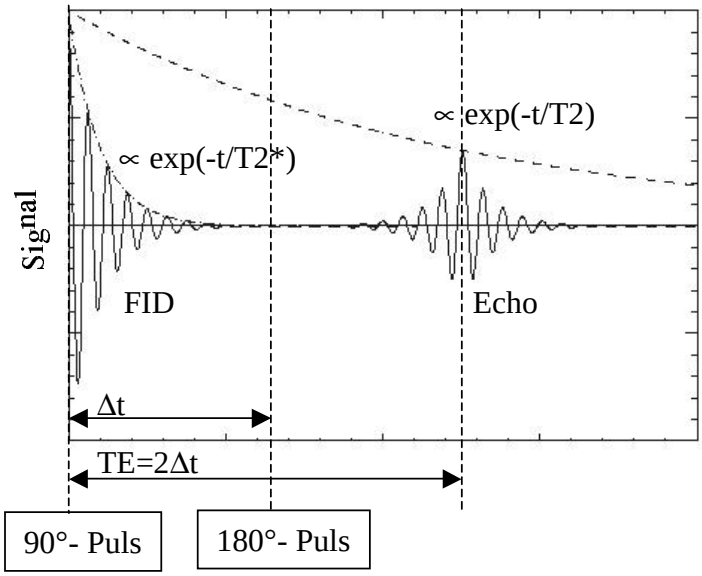

Abbildung 2.2: FID und Spinecho nach Hahn. Nach einem 90°-Puls zerfällt die Transversalmagnetisierung mit T_2^*. Zum Zeitpunkt Δt invertiert ein 180°-Puls die Phase, so daß bei $TE = 2\Delta t$ durch konstruktive Interferenz der einzelnen Spinsignale ein Spinecho entsteht.

Gradientenecho

Auch ohne 180°-Puls läßt sich nach dem 90°-Puls ein Echo erzeugen. Dazu wird dem homogenen Grundfeld für eine Zeitspanne Δt ein ortsabhängiges Zusatzfeld oder Gradientenfeld der Form $\vec{G}(\vec{x}) = (0, 0, G_x x)$ überlagert. Durch das zusätzliche Feld wird die Dephasierung der Spins beschleunigt. Invertiert man nun das Vorzeichen des Gradienten, so wird die durch den Gradienten verursachte Dephasierung zum Zeitpunkt $TE = 2\Delta t$ wieder aufgehoben und ein Echo entsteht. Da Grundfeldinhomogenitäten hier nicht kompensiert werden, ist die Amplitude des Gradientenechos proportional zu $\exp(-t/T_2^*)$. Der Zeitpunkt TE des Gradientenechos läßt sich durch die Stärke und Dauer der Dephasierungs- bzw. Rephasierungsgradienten bestimmen (s. Abb. 2.3).

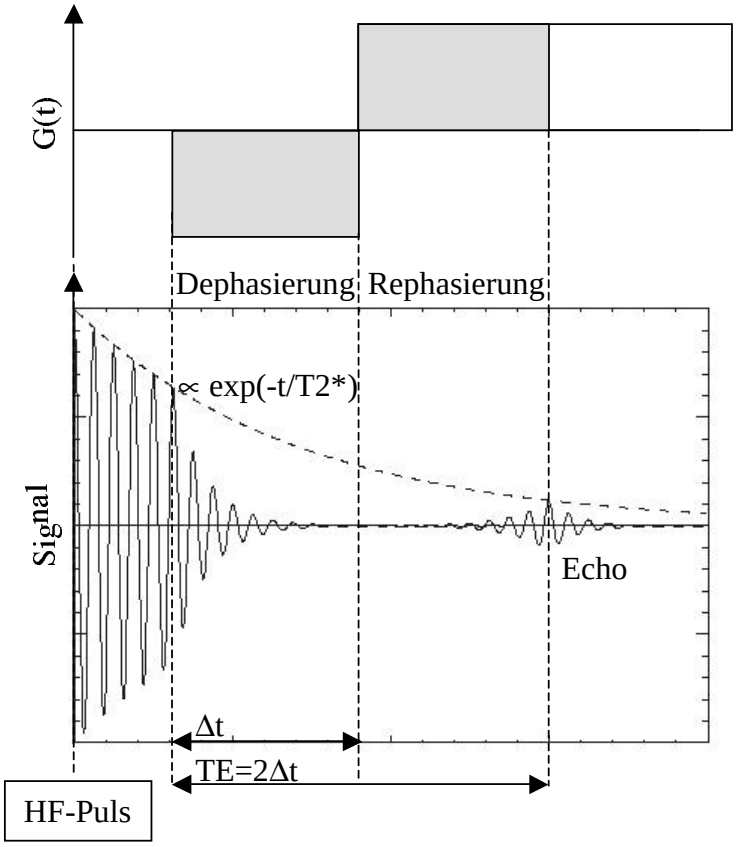

Abbildung 2.3: Entstehung des Gradientenechos. Das Signal zerfällt bis zum Schalten des ersten Gradienten mit T_2^*. Die durch den ersten Gradienten bewirkte Dephasierung wird in der Mitte des zweiten Gradienten aufgehoben, so daß ein Echo entsteht, dessen Amplitude durch die T_2^*-Zerfallskurve gegeben ist.

Gegenüber Spinechos ist die minimal erreichbare Echozeit TE bei Gradientenechos

aufgrund des fehlenden 180°-Pulses wesentlich kleiner. Beim Spinecho muß zudem zwischen zwei HF-Anregungen relativ lange gewartet werden, da ein 180°-Puls die Längsmagnetisierung invertiert und sich entsprechend den relativ langen T1-Zeiten erst wieder eine positive Längsmagnetisierung ausbilden muß. Für die schnelle MR-Bildgebung ist es deshalb vorteilhaft, Gradientenechos zu verwenden. In Kombination mit der Kleinwinkelanregung [18], bei der die Magnetisierung um einen Winkel $\alpha < 90°$ ausgelenkt wird, ist eine schnelle Abfolge von HF-Anregungen möglich.

Kapitel 3

MR-Bildgebung

Um das Prinzip der Kernspinresonanz als bildgebendes Verfahren zu nutzen, wird ein Verfahren benötigt, die Signale einzelner Volumenelemente der Probe mit ihrem Ort zu kodieren. Von Lauberbur stammt die Idee, magnetische Feldgradienten zu nutzen, um Signalen aus unterschiedlichen Volumenelementen ortsabhängige Resonanzfrequenzen aufzuprägen [4]. Eine Übersicht über verschiedene Schnittbildtechniken findet sich in [19].

3.1 Grundlagen der Bildgebung

Wie bereits dargelegt, beruht das Prinzip des Kernspinexperiments in der Abfolge von Anregung durch einen HF-Puls und Akquisition des in der Empfangsspule induzierten Signals. Wesentlich für die Bildgebung ist nun das zusätzliche Schalten von Gradientenfeldern während und zwischen Anregung und Datenaufnahme. Zusätzlich bestimmen die Abfolge und Art der HF-Pulse die Präparation der Magnetisierung. Eine Abfolge dieser Elemente wird als *Sequenz* bezeichnet, wobei je nach Echotyp grundsätzlich zwischen Gradienten- und Spinechosequenzen unterschieden wird. Die Gradientenfelder zur Ortskodierung sind schwache (einige mT starke) Magnetfelder, deren Richtung parallel zu B_0 liegt und deren Stärke linear mit jeweils einer der drei Ortskoordinaten verknüpft ist:

$$\vec{B}_G(\vec{x}) = (0, 0, G_x x + G_y y + G_z z). \tag{3.1}$$

3.1.1 Schichtselektion

Um nicht das gesamte Volumen, sondern nur die Spins einer definierten Schicht anzuregen, wird während des Hochfrequenzpulses der sogenannte *Schichtselektionsgradient* parallel zur Schichtnormalen geschaltet. Legt man die Schichtnormale ohne Beschränkung der Allgemeinheit in z-Richtung, so ist das zusätzliche lineare Gradientenfeld gegeben durch $B_z = G_z z$, wobei G_z der Schichtselektionsgradient ist, d. h. die Resonanzfrequenz variiert gemäß $\omega_L = \gamma(B_0 + G_z z)$. Es werden somit nur

Kerne der Schicht mit der Position

$$z = \frac{\omega_L - \gamma B_0}{\gamma G_z} \tag{3.2}$$

angeregt. Die durch einen HF-Puls mit der Einhüllenden $B_1(t)$ und der Frequenz γB_0 im Feldgradienten G_z erzeugte Quermagnetisierung errechnet sich aus den Bloch-Gleichungen. Unter der Voraussetzung kleiner Anregungswinkel α erhält man im rotierenden Bezugssystem die Quermagnetisierung

$$M_\perp(t,z) = M_0 \sin\alpha \approx M_0 \gamma \int_0^t B_1(t') e^{-i\gamma G_z z t'} dt'. \tag{3.3}$$

Die Ortsabhängigkeit der Quermagnetisierung entlang der z-Achse ist also im wesentlichen durch die Fouriertransformierte der HF-Einhüllenden gegeben. Um eine möglichst rechteckförmige Verteilung der Quermagnetisierung über eine definierte Schicht der Dicke Δz zu erhalten, wählt man daher einen HF-Puls, dessen Einhüllende durch die *sinc*-Funktion gegeben ist:

$$B_1(t) = B_1(T_p/2) \frac{\sin\left\{\frac{1}{2}\gamma G_z \Delta z (t - T_p/2)\right\}}{\frac{1}{2}\gamma G_z \Delta z (t - T_p/2)}, \tag{3.4}$$

wobei T_p die Pulsdauer kennzeichnet. Die Bandbreite $\Delta\omega$ des Pulses ist durch $\Delta\omega = \gamma \Delta z G_z$ mit der Schichtdicke verknüpft.
Da das Maximum der *sinc*-Funktion bei $t = T_p/2$ liegt, kann in guter Näherung angenommen werden, daß zu diesem Zeitpunkt die Transversalmagnetisierung erzeugt wird. Während der restlichen Pulsdauer erfahren die Spins innerhalb der angeregten Schicht aufgrund des Gradientenfeldes eine ortsabhängige Dephasierung. Diese kann durch eine nachgestellte Gradientenumpolung der Dauer $T_p/2$ (Rephasiergradient) wieder kompensiert werden.

3.1.2 Ortskodierung

Nach der schichtselektiven Präparation der Quermagnetisierung ist das Problem der dreidimensionalen Ortsauflösung auf zwei Dimensionen reduziert. Zur Kodierung der Ortsinformation in x-Richtung legt man zwischen Anregung der Spins und Datenauslese für die Dauer t_P ein Gradientenfeld G_x. Die Spins präzedieren dann mit einer von ihrer x-Koordinate abhängigen Frequenz $\omega(x) = -\gamma(B_0 + G_x x) = \omega_0 + \Delta\omega(x)$. Der daraus resultierende Phasengang ergibt sich zu

$$\phi(x) = -\gamma G_x x t_P = -k_P x, \tag{3.5}$$

wobei $k_P = \gamma G_x t_P$ als Ortsfrequenz bezeichnet wird. Der Signalbeitrag der Magnetisierungsvektoren mit der Koordinate x muß somit um den Phasenfaktor $e^{ik_P x}$

ergänzt werden. Das Gesamtsignal der Schicht nach Abschalten des Gradientenfeldes ergibt dann

$$S(k_P) \propto \iint M_\perp(x,y) e^{ik_P x} dx\, dy. \tag{3.6}$$

Da diese Lokalisationstechnik auf dem Aufprägen eines Phasenganges beruht, nennt man das Verfahren *Phasenkodierung* und den Gradienten G_x den *Phasenkodiergradienten.*

Ähnlich verfährt man in y-Richtung, mit dem wesentlichen Unterschied, daß die y-Kodierung während der Datenakquisition stattfindet. Die Resonanzfrequenz der Spins ist durch den Gradienten G_y der Dauer t_R in eindeutiger Weise mit ihrer y-Position verknüpft: $\omega(y) = -\gamma(B_0 + G_y y) = \omega_0 + \omega_R$. Der Signalbeitrag der Magnetisierungsvektoren mit der Koordinate y wird dann um den Phasenfaktor $e^{i\omega_R t_R}$ ergänzt:

$$S(t_R) \propto \iint M_\perp(x,y) e^{i\omega_R t_R} dx\, dy. \tag{3.7}$$

G_y nennt man auch *Readoutgradient*, das Lokalisationsschema in y-Richtung *Frequenzkodierung.* Führt man auch hier eine Ortsfrequenz k_R ein, so gilt $k_R = \gamma G_y t_R$.

3.1.3 Datenaufnahme und Bildrekonstruktion

Kombiniert man Phasen- und Frequenzkodierung, so erhält man für eine selektiv angeregte Schicht das Gesamtsignal

$$S(k_P, k_R) \propto \iint M_\perp(x,y) e^{i(k_P x + k_R y)} dx\, dy. \tag{3.8}$$

Die Aufnahme eines Schnittbildes erfordert somit die Abtastung der Signalanteile im k-Raum, bis ein vollständiges Hologramm vorliegt. Meßtechnisch kann das Signal nur in diskreten Schritten Δt_R über einen begrenzten Zeitraum T_{AQ} abgetastet werden. Für N_R äquidistante Zeitpunkte gilt:

$$k_R^n = n\Delta k_R = n\gamma G_y \Delta t_R \quad n = 1, 2, \ldots, N_R. \tag{3.9}$$

Da bei jeder Datenaufnahme nur eine Rohdaten- oder k-Raumzeile aufgenommen wird, muß der Sequenzablauf mit unterschiedlicher Vorphasierung wiederholt werden. Dabei wird die Schaltdauer T_P des Phasenkodiergradienten konstant gehalten und die Gradientenstärke G_x bei jeder der N_P Repetitionen um $\Delta G_x = G_x/N_P$ erhöht. Die äquidistante Abtastung des k-Raums in Phasenkodierrichtung ist gegeben durch:

$$k_P^m = m\Delta k_P = m\gamma \Delta G_x t_P, \quad m = -\frac{N_P}{2}, \ldots, 0, \ldots, \frac{N_P}{2} - 1. \tag{3.10}$$

Der Wertebereich wird hierbei um $m = 0$ zentriert, um den dynamischen Bereich des Gradienten optimal zu nutzen. Nach N_P Phasenkodierschritten liegt dann eine Rohdatenmatrix oder ein Hologramm mit $N_R \times N_P$ Meßpunkten vor. Die Gesamtmeßzeit

T_A berechnet sich aus der Repetitionszeit T_R, das ist die für einen Sequenzdurchlauf benötigte Zeit, und der Anzahl der Phasenkodierschritte N_P zu $T_A = N_P \cdot T_R$.
Die (diskrete) räumliche Verteilung der Transversalmagnetisierung läßt sich eindeutig durch die diskrete 2D-Fouriertransformation von Gl. 3.8 berechnen:

$$M_\perp(x_i, y_i) \propto \sum_{m=-\frac{N_P}{2}}^{\frac{N_P}{2}-1} \sum_{n=1}^{N_R} S(k_P^m, k_R^n) \cdot e^{-imx_i\Delta k_P} \cdot e^{-iny_i\Delta k_R}. \tag{3.11}$$

Nach dem Abtasttheorem können zwei Bildpunkte nur dann unterschieden werden, wenn die Phasendifferenz ihrer Magnetisierungsvektoren nach N_P bzw. N_R Kodierschritten gerade 2π beträgt. Die Ortsauflösung in Phasenkodierrichtung beträgt deshalb

$$\Delta x = \frac{2\pi}{\gamma \Delta G_x N_P t_P} = \frac{2\pi}{\gamma G_x t_P}, \tag{3.12}$$

in Readoutrichtung ist sie gegeben durch

$$\Delta y = \frac{2\pi}{\gamma G_y \Delta t_R N_R} = \frac{2\pi}{\gamma G_y T_{AQ}}. \tag{3.13}$$

Nach Gl. 3.12 und Gl. 3.13 wird die Ortsauflösung bestimmt durch das Produkt von Gradientenstärke und -dauer und ist unabhängig von der Anzahl der Kodierschritte N_P und N_R. Die laterale Ausdehnung des Schnittbildes (*field of view*, FOV) folgt aus $FOV_x = N_P \Delta x$ und $FOV_y = N_R \Delta y$ zu:

$$FOV_x = \frac{2\pi}{\gamma \Delta G_x t_P} \quad \text{und} \quad FOV_y = \frac{2\pi}{\gamma G_y \Delta t_R}. \tag{3.14}$$

3.1.4 Signal-Rausch-Verhältnis

Das Signal-Rausch-Verhältnis (*SNR*) gibt das Verhältnis von aufgenommener Signalintensität zum Rauschhintergrund für ein Voxel an. Das Rauschen im MR-Bild läßt sich zurückführen auf das von der Empfangselekronik des Tomographen verursachte Rauschen und auf das Rauschen des untersuchten Objektes. In der Praxis – bei *in vivo* Untersuchungen – überwiegt das durch die Brownsche Bewegung der Ionen in den Körperflüssigkeiten entstehende Rauschen. Beschränkt man sich auf die in der Bildgebung vom Benutzer auswählbaren Einflüsse, so ergibt sich für den Fall der schichtweisen Anregung (2D-Bildgebung) [20]:

$$SNR \propto \frac{FOV_x FOV_y d\sqrt{AQ}}{\sqrt{N_P} N_R} \cdot \frac{1}{\sqrt{BW}}. \tag{3.15}$$

Die Schichtdicke ist durch d gegeben, AQ entspricht der Anzahl der Akquisitionen, und BW ist die Auslesebandbreite, d. h. das die Ortsinformation kodierende Frequenzintervall. Das Signal nimmt mit der Zahl der dazu beitragenden Kerne zu.

Daraus ergibt sich seine Proportionalität zu lateraler Ausdehnung und Schichtdicke. Während das Signal proportional zur Anzahl der Meßwiederholungen AQ wächst, nimmt das statistisch unkorrelierte Rauschen proportional zu $\sqrt{AQ}$ zu, woraus die Abhängigkeit von $\sqrt{AQ}$ in Gl. 3.15 folgt. Die Proportionalität des Signals von der Voxelgröße ($\propto 1/N_P$) und die Abhängigkeit von der Zahl der Sequenzwiederholungen zum Aufbau der Bildmatrix ($\propto \sqrt{N_P}$) führt zu der durch Gl.3.15 gegebenen Abhängigkeit. Im Gegensatz dazu nimmt das Signal proportional zu $1/N_R$ ab, da die Auslese einer Bildzeile nach einmaligem Einstrahlen eines HF-Pulses erfolgt.

3.2 FLASH-Bildgebungssequenz

Im vorigen Abschnitt wurden die Gleichungen für die Rekonstruktion eines MR-Bildes aus den aufgenommenen Rohdaten abgeleitet. Dabei blieb die Abhängigkeit der gemessenen, ortsaufgelösten Signalstärke von den lokalen Gewebeeigenschaften ($T1, T2^*$) und der Spindichte zunächst noch unberücksichtigt. Dieser Zusammenhang, der auch als Signalgleichung einer Sequenz bezeichnet wird und den Kontrast des Bildes bestimmt, soll nun für die sogenannte FLASH-Sequenz hergeleitet werden.

3.2.1 Signalgleichung

Die FLASH-Technik (**F**ast **L**ow **A**ngle **SH**ot) wurde 1986 von Haase vorgeschlagen [18] und beruht auf einer Kombination aus Kleinwinkelanregung und Gradientenecho. Sie ist deshalb in der schnellen MR-Bildgebung von besonderem Interesse. Zur Schichtpräparation wird ein Anregungwinkel $\alpha < 90°$ verwendet. Da die Transversalmagnetisierung durch $M_\perp = M_0 \sin\alpha$, die Longitudinalmagnetisierung durch $M_l = M_0 \cos\alpha$ gegeben ist, erhält man bereits durch einen kleinen Flipwinkel eine ausreichend große Transversalmagnetisierung. Die nur kleine Änderung der Longitudinalmagnetisierung führt dazu, daß die Datenauslese schnell hintereinander abfolgen kann, ohne die typischerweise recht langen $T1$-Relaxationszeiten abzuwarten. Die Repetitionszeiten der Sequenz können daher sehr kurz gehalten werden, wenn zur Echoerzeugung das Prinzip des Gradientenechos (s. Kap. 2.5.2) verwendet wird. Während der Sequenzdurchläufe wirken zwei gegenläufige Prozesse auf die Longitudinalmagnetisierung: Bei jeder Hochfrequenzanregung wird ein Teil der aktuellen Längsmagnetisierung in die Transversalebene geklappt und um den Faktor $\cos\alpha$ reduziert. Zwischen den HF-Pulsen relaxiert die Längsmagnetisierung entsprechend der gewebespezifischen $T1$-Zeit. Nach mehreren Repetitionen stellt sich ein Gleichgewichtszustand, der sogenannte *steady state*, ein.

Der Wert der Longitudinalmagnetisierung M im Gleichgewichtszustand läßt sich berechnen, wenn man die Längsmagnetisierung vor dem i-ten HF-Puls M_i^- als Funktion der Magnetisierung vor dem (i-1)-ten Puls M_{i-1}^- nach Gl. 2.24 ausdrückt:

$$\begin{aligned} M_i^- &= M_0 - (M_0 - M_{i-1}^+)e^{-TR/T1} \\ &= M_0 - (M_0 - M_{i-1}^- \cos\alpha)e^{-TR/T1} \end{aligned} \tag{3.16}$$

Durch iteratives Einsetzen erhält man mit der Annahme einer ursprünglich vollständig in z-Richtung ausgerichteten Längsmagnetisierung M_0 für den Gleichgewichtszustand ($i \to \infty$):

$$M_\infty = M_0 \frac{1 - e^{-TR/T1}}{1 - \cos\alpha \cdot e^{-TR/T1}}. \tag{3.17}$$

Wie bereits erwähnt, zerfällt das Signal bei Gradientenechos mit der Zeitkonstanten $T2^*$, wobei das Echo zum Zeitpunkt TE entsteht. Nach Erreichen der Gleichgewichtsmagnetisierung ist das gemessene Signal gegeben durch:

$$\begin{aligned} S &= M_\infty \cdot \sin\alpha \cdot e^{-TE/T2^*} \\ &\propto \rho \sin\alpha \frac{1 - e^{-TR/T1}}{1 - \cos\alpha \cdot e^{-TR/T1}} e^{-TE/T2^*}, \end{aligned} \tag{3.18}$$

wobei ρ die Spindichte bezeichnet. Voraussetzung für die Gültigkeit von Gl. 3.18 ist eine vollständige Dephasierung der Transversalmagnetisierung vor einer erneuten Kleinwinkelanregung. Dies kann durch Schalten von sogenannten Spoiler-Gradienten nach jedem Sequenzzyklus erreicht werden, die eine beschleunigte Dephasierung der Transversalkomponente der Spins bewirken.

3.2.2 Pulsfolge und Kontrastverhalten

In Abb. 3.1 ist die prinzipielle Pulsfolge der FLASH-Technik dargestellt. Die Erzeugung des Echosignals erfolgt durch Gradientenumpolung in Schicht- und Ausleserichtung, so daß die durch beide Gradienten hervorgerufene Dephasierung der Quermagnetisierung kompensiert wird.
Entsprechend Gl. 3.18 verfügt man bei Gradientenechosequenzen mit dem Flipwinkel über einen weiteren Parameter, mit dem sich das Signal-Rausch-Verhältnis und der Bildkontrast optimieren lassen. Der Zusammenhang zwischen Signalintensität und dem Flipwinkel α ist in Abb. 3.2 für verschiedene Quotienten $TR/T1$ dargestellt. Bemerkenswert ist, daß für kurze Repetitionszeiten $TR < T1$ die Signalintensität für kleine Flipwinkel größer ist als für 90°-Pulse.
In Abhängigkeit von $TR/T1$ gibt es einen Flipwinkel, für den das gemessene Signal maximal wird. Dieser Pulswinkel wird als *Ernstwinkel* bezeichnet und ergibt sich aus Gl. 3.18 zu

$$\alpha_E = \arccos e^{-TR/T_1}. \tag{3.19}$$

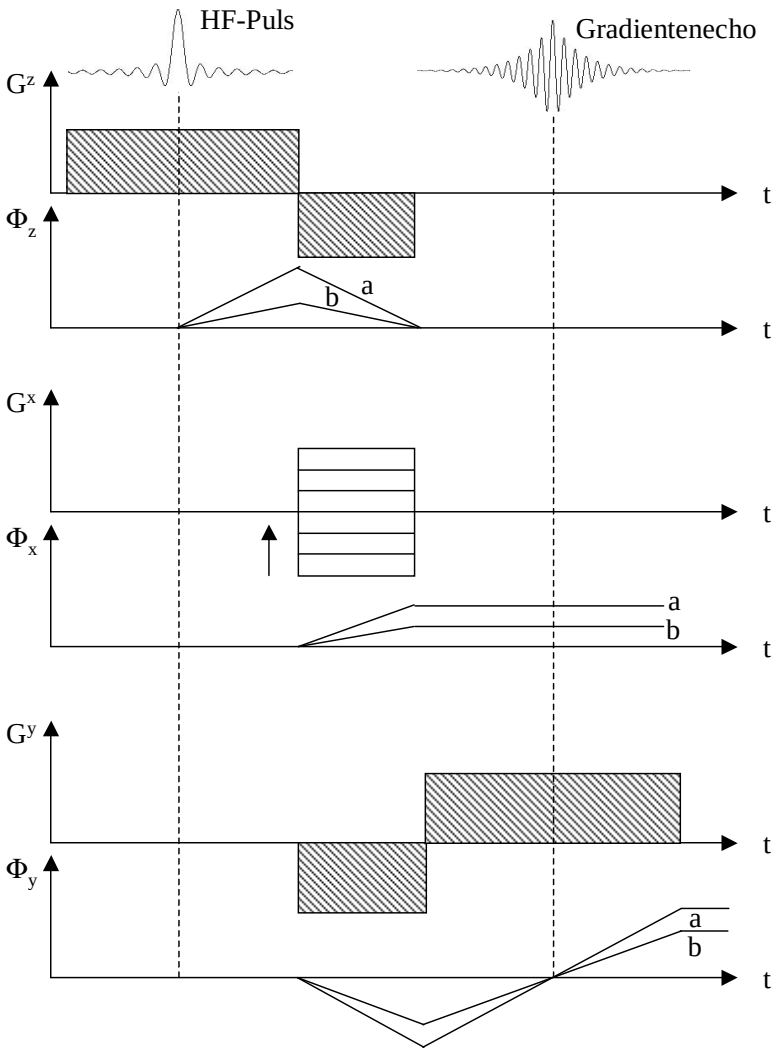

Abbildung 3.1: Puls- und Gradientenschema einer FLASH-Sequenz. Durch Umpolung des Schicht- und des Frequenzkodiergradienten wird die durch die beiden Gradienten hervorgerufene Dephasierung der Quermagnetisierung kompensiert, so daß ein Gradienten-Echo entsteht. Für zwei Magnetisierungskomponenten (a,b) ist das De- und Rephasierungsverhalten des Phasenganges ϕ unter dem Einfluß der Gradientenfelder gezeigt.

Der Bildkontrast zwischen zwei verschiedenen Geweben A und B mit unterschiedlichen Relaxationszeiten $T1$ und $T2$ sowie unterschiedlicher Spindichte ρ läßt sich durch Variation der Sequenzparameter TR, TE und α optimieren. Man spricht von einer $T1$-Wichtung, wenn der von $T1$ abhängige Faktor in der Signalgleichung 3.18 dominiert, was für große Pulswinkel α und sehr kurze Repetitionszeiten TR der Fall ist.

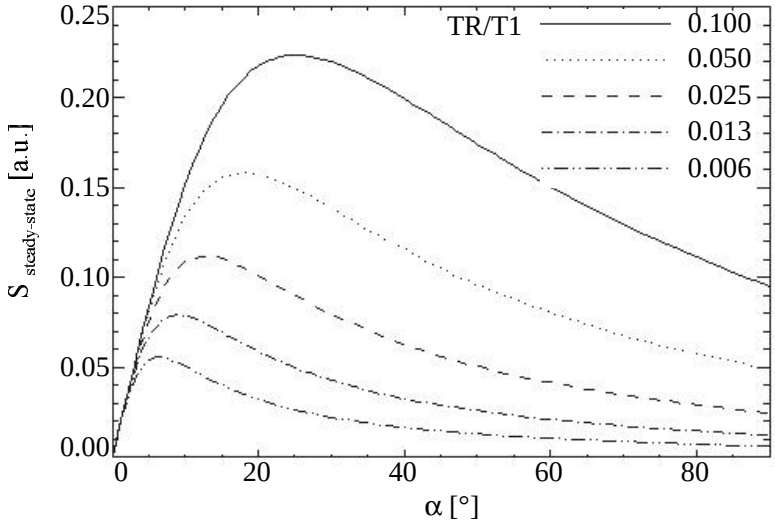

Abbildung 3.2: Signalintensität der FLASH-Sequenz nach Erreichen der Gleichgewichtsmagnetisierung als Funktion der relativen Repetitionszeit $TR/T1$ für verschiedene Pulswinkel α. Kleinere Pulswinkel führen bei kurzen Repetitionszeiten TR zu höheren Signalintensitäten.

Bei der in dieser Arbeit verwendeten Methode wird eine stark $T2^*$-gewichtete Sequenz benötigt. Der Einfluß des $T1$-abhängigen Faktors soll deshalb minimiert werden. Die Ableitung der Sequenzparameter wird in Kap. 8 vorgestellt.

Kapitel 4

Kontrastmittel in der MR-Tomographie

Die MR-Bildgebung bietet durch die verschiedenen Wichtungsmöglichkeiten der intrinsischen Gewebeparameter $T1, T2$ und ρ eine hervorragende Weichteildifferenzierung. Dennoch hat die Sensitivität und Spezifität der nativen MR-Bildgebung ihre Grenzen, so daß schon bald nach Möglichkeiten gesucht wurde, diese mit Hilfe von Kontrastmitteln (KM) zu verbessern. Inzwischen hat sich in der klinischen Routine der Einsatz von Kontrastmitteln durchgesetzt, da er neben der Kontrasterhöhung zwischen verschiedenen Gewebetypen auch neue Möglichkeiten zur funktionellen Bildgebung, wie etwa die Darstellung der Gewebeperfusion oder die Untersuchung von Organfunktionen, eröffnet [21].

4.1 Paramagnetische und superparamagnetische Kontrastmittel

In der klinischen Routine haben sich bislang vor allem paramagnetische Kontrastmittel bewährt. Paramagnetische Verbindungen besitzen mindestens ein ungepaartes Elektron, dessen magnetisches Moment etwa 1000mal größer ist als das des Protons. Als Kontrastmittel eignen sich Elemente mit möglichst vielen ungepaarten Elektronen besonders gut, weshalb vor allem Ionen der Übergangsmetalle und der Lanthanide aufgrund ihrer nicht vollständig aufgefüllten inneren Elektronenschalen in Frage kommen. Da sie als freie Ionen meist hochtoxisch sind, werden sie in sogenannte Chelatkomplexe eingebunden. Bekanntester Vertreter der paramagnetischen Chelatkomplexe ist Gd-DTPA.
In jüngerer Zeit werden zunehmend superparamagnetische Substanzen, die aus ferromagnetischen Partikeln bestehen, erprobt. Ein solches Partikel besteht aus einer einzigen Domäne und hat dementsprechend ein sehr großes magnetisches Moment. Ein Ensemble solcher Partikel verhält sich in einem äußeren Magnetfeld wie ein Paramagnet hysteresefrei, besitzt aber eine Sättigungsmagnetisierung wie ein Ferromagnet. Das Magnetit Fe_3O_4 ist ein bekannter Vertreter dieser Gruppe. Das in dieser Arbeit verwendete Kontrastmittel NC100150 gehört ebenfalls zu den superparamagnetischen Substanzen und wird in Kapitel 4.3 näher vorgestellt.

4.2 Wirkungsmechanismen

4.2.1 Relaxationseffekt

Die Wirkungsweise von Kontrastmitteln beruht auf der Beeinflussung der Relaxationszeiten $T1$ und $T2$ durch Substanzen mit großem magnetischen Moment. Die von den magnetischen Momenten erzeugten lokalen Magnetfeldfluktuationen führen zu induzierten Übergängen zwischen den Energieniveaus der Protonenspins und damit zu einer Beschleunigung der Relaxation. Die effektivste Dipol-Dipol-Wechselwirkung findet dann statt, wenn ein Proton vorübergehend an eine freie Koordinationsstelle des Kontrastmittels koppelt. Ist ein im Vergleich zu den Relaxationszeiten schneller Austausch der Wassermoleküle an den Koordinationsstellen gewährleistet (*fast exchange*), so ergibt sich nach Solomon und Bloemberg ([22], [23]) ein linearer Zusammenhang zwischen der KM-Konzentration C und der Änderung der Relaxationsraten $\Delta R1$ und $\Delta R2$:

$$\Delta R1 = \Delta\left(\frac{1}{T1}\right) = \alpha \cdot C \tag{4.1}$$

$$\Delta R2 = \Delta\left(\frac{1}{T2}\right) = \beta \cdot C. \tag{4.2}$$

Die materialspezifischen Konstanten α und β werden Relaxivitäten genannt. Bei paramagnetischen Kontrastmitteln dominiert die Verkürzung der longitudinalen Relaxationszeit $T1$, während der Einfluß auf $T2$ deutlich geringer ist. Bei Verwendung einer $T1$-gewichteten FLASH-Sequenz bewirkt die beschleunigte Relaxation eine Erhöhung des MR-Signals.
Sehr große magnetische Momente hingegen, wie die der superparamagnetischen Substanzen, bewirken primär eine $T2$-Verkürzung. Da die Frequenzen der Magnetfeldfluktuationen in diesem Fall sehr viel niedriger als die Übergangsfrequenzen der Protonen sind, wird die Relaxation der Longitudinalkomponente nicht wesentlich beschleunigt. Die großen magnetischen Momente erzeugen allerdings lokale Magnetfeldinhomogenitäten, die innerhalb eines Voxels zu unterschiedlichen Präzessionsfrequenzen und damit zu einer schnellen Dephasierung der Spins führen. Die Verkürzung der Querrelaxationszeit bewirkt in $T2$-gewichteten Sequenzen eine Reduzierung des MR-Signals.

4.2.2 Suszeptibilitätseffekt

Neben den oben beschriebenen Relaxationseffekten führen kontrastmittelinduzierte lokale Suszeptibilitätsunterschiede zu einer Erhöhung der Querrelaxationsrate. Dieser Mechanismus beruht nicht auf direkter Wechselwirkung der KM-Ionen mit den Protonen des Gewebewassers, sondern auf der Kompartmentalisierung des Kontrastmittels und den daraus resultierenden lokalen Magnetfeldinhomogenitäten. Ein intravasales

superparamagnetisches Kontrastmittel beeinflußt auch das Signal von Gewebewasser außerhalb der Kapillaren, ohne daß ein Austausch mit Blutwasser Voraussetzung wäre. Dies ist nicht der Fall für paramagnetische dipolare Relaxationseffekte. Im Gegensatz zur Relaxationserhöhung ist der Einfluß von Suszeptibilitätsunterschieden langreichweitig, d. h. er reicht über das Verteilungsvolumen des KMs hinaus. Abbildung 4.1 zeigt eine schematische Darstellung der verschiedenen Gewebekompartmente mit intravasalem, interstitiellem und intrazellulärem Raum.

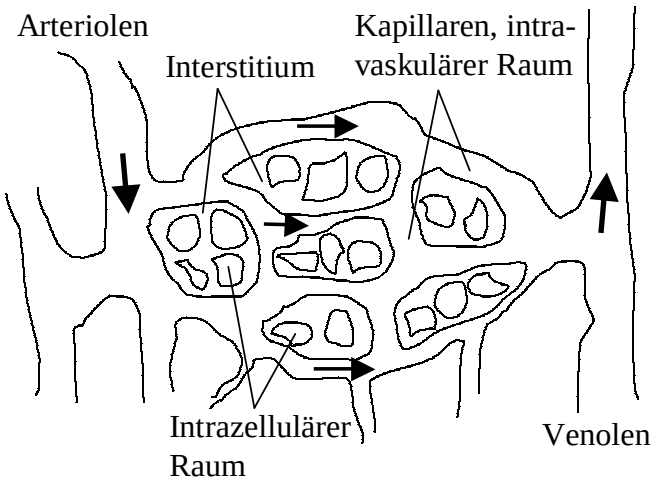

Abbildung 4.1: Schematische Darstellung der Gewebekompartmente. Ein intravasales Kontrastmittel erzeugt an den Kompartmentgrenzen zum interstitiellen bzw. intrazellulären Raum lokale Feldgradienten.

Verteilt sich das Kontrastmittel nur im Intravasalraum, so werden an den Kompartmentgrenzen lokale Feldgradienten induziert, die zu einer starken Dephasierung der Spins führen.
Die Magnetisierung $\vec{M}$ ist für die meisten (nichtferromagnetischen) Substanzen der magnetischen Feldstärke $\vec{H}$ proportional: $\vec{M} = \chi\vec{H}$. Die dimensionslose Proportionalitätskonstante χ wird als magnetische Suszeptibilität bezeichnet. Für paramagnetische Substanzen gilt: $\chi > 0$ und $\vec{M} \parallel \vec{H}$. Bringt man einen paramagnetischen Körper der Suszeptibilität χ in ein ursprünglich homogenes Magnetfeld B_0 ein, so baut sich innerhalb des Körpers eine Magnetisierung M auf, welche das äußere Feld gemäß

$$\vec{B} = \mu_0(\vec{H} + \vec{M}) = \mu_0\vec{H}(1 + \chi) \tag{4.3}$$

modifiziert. Abbildung 4.2 veranschaulicht dieses Verhalten. Für superparamagnetische Partikel kann unterhalb der Sättigungsmagnetisierung die Gültigkeit von Gl. 4.3 angenommen werden. Für magnetische Felder der Größenordnung 1 T oder mehr,

wie sie in der klinischen Bildgebung zur Anwendung kommen, ändert sich die Magnetisierung M bei Erhöhung des äußeren Feldes nur noch wenig. Die Sättigungsmagnetisierung der Substanz ist annähernd erreicht.

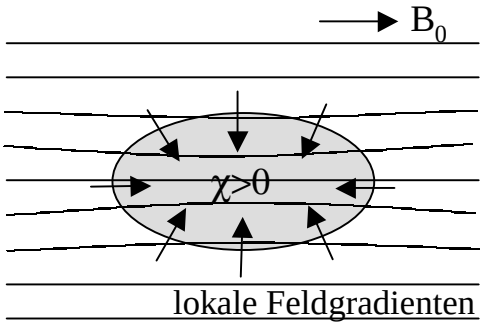

Abbildung 4.2: Beim Einbringen eines magnetischen Körpers weicht der Verlauf der magnetischen Induktionslinien innerhalb und außerhalb des Körpers vom ursprünglichen B_0-Feldverlauf ab.

Das Relaxationsverhalten heterogener Verteilungen von magnetischen Suszeptibilitäten innerhalb eines Voxels kann nicht mit Hilfe der klassischen Solomon-Bloembergen Relaxation beschrieben werden. Magnetische Feldinhomogenitäten führen zu lokalen Feldgradienten, deren zum äußeren statischen Feld parallelen Komponenten eine entsprechende Ortsabhängigkeit der Lamorfrequenzen und damit einen Verlust der Phasen-Synchronisation der präzedierenden Spins hervorrufen. Die Fluktuationen dieser Feldinhomogenitäten hängen von den magnetischen und geometrischen Eigenschaften des Systems ab. Eine Rolle spielen somit die Partikelgröße und Konzentration des Kontrastmittels, seine Verteilung (Kompartmentalisierung) sowie Verlauf und Stärke des Magnetfeldes eines Partikels.
Da die Bewegung von Wassermolekülen in Gewebe und Blut wie die von (zähen) Flüssigkeiten beschrieben werden kann, wird die Analyse der Relaxation durch die freie Diffusion der Wassermoleküle zum dynamischen Problem [8].
Während der Echozeit TE, also zwischen HF-Anregung und Beobachtung des Echos, diffundieren die Moleküle von einem Ort des inhomogenen Feldes zum anderen. Um den Suszeptibilitätseffekt quantitativ zu erfassen, muß deshalb die Diffusionsrate in Relation zu den durch das KM hervorgerufenen lokalen Frequenzänderungen $\delta\omega$ gesetzt werden. Drei Regime lassen sich dann unterscheiden, die sich durch das Verhältnis der Diffusionskorrelationszeit τ_D zu $\delta\omega$ charakterisieren lassen. Die Diffusionszeit τ_D ist die Zeit, die ein Wassermolekül zur Diffusion einer Distanz benötigt, die vergleichbar mit dem Radius des felderzeugenden Partikels oder mit dem Querschnitt des Blutgefäßes R_0 ist, d. h. $\tau_D \propto R_0^2/D$. Die Diffusionskonstante von biologischem Gewebe kann mit $D = 1\,\mu\text{m}^2/\text{ms}$ angenommen werden (Selbstdiffusionskoeffizient

von reinem Wasser: $D = 2,5\,\mu\mathrm{m}^2/\mathrm{ms}$). Die charakteristische Frequenz $\delta\omega$ gibt die Frequenzänderung der Spinpräzession im Äquatorialfeld des Partikels an und ist gegeben durch $\gamma\Delta B_z \propto \gamma B_0 \Delta\chi$.

Das *motional-narrowing regime* oder *fast exchange regime* ist gekennzeichnet durch $\delta\omega \cdot \tau_D \ll 1$ [24]. Schneller Austausch heißt, daß ein (bildgebendes) Wasser-Proton sehr schnell durch das heterogene Feld diffundiert und daher sehr viele Störstellen durchläuft (d. h. die Echozeit muß lang genug sein). Unter dieser Voraussetzung werden lokale Feldfluktuationen herausgemittelt, und man kann analytische Ausdrücke für die Relaxationsraten herleiten [24]. Im wesentlichen führt die beschriebene Relaxationserhöhung zu einer Verschmälerung der Resonanzlinie und zu einer quadratischen Abhängigkeit der Querrelaxationsrate von der Suszeptibilität und damit auch von der KM-Konzentration. Anschaulich ist klar, daß dieses Regime vorliegt, wenn die magnetischen Partikel klein aber von hoher Suszeptibilität sind und die Diffusionsrate des Wassers hoch ist.

Das *inhomogenous broadening regime* oder *static dephasing regime* ($\delta\omega \cdot \tau_D \gg 1$) beschreibt den Signalabfall für sehr langsame Diffusion (*slow exchange*) [25]. Die Spins der Wasserprotonen nehmen nur einen Bruchteil der Störfelder wahr. Das Signal der dephasierenden magnetischen Momente fällt schneller ab als wenn durch Diffusion eine Mittelung der Phasen verschiedener Kerne stattfinden kann. Die Feldinhomogenitäten können als lineare Feldgradienten angenähert werden, deren Verteilung das Relaxationsverhalten bestimmt. Im allgemeinen wird die Resonanzlinie verbreitert [16]. Dieses Regime liegt für ausgedehnte Gebiete hoher Suszeptibilität vor, da dort Diffusionseffekte schnell an Bedeutung verlieren. Im Falle statischer Magnetfeldinhomogenitäten kann die Signalentstehung auf der Basis der Bloch-Torrey-Gleichungen (Bloch-Gleichungen um Diffusionsterme erweitert) hergeleitet werden.

Für den Fall des *intermediate exchange* ($\delta\omega \cdot \tau_D \approx 1$) können keine analytischen Lösungen abgeleitet werden. In diesem Fall bedient man sich Monte-Carlo Techniken, um für bestimmte Geometrien und physiologische Voraussetzungen (Struktur, Größe und Abstand der Kapillaren im Gewebe) Aussagen über das Relaxationsverhalten treffen zu können [26], [27]. Auch hier sind die Aufnahmesequenz und insbesondere die Echozeit wichtige Parameter. Boxerman et al. haben nachgewiesen, daß eine Gradientenechosequenz über einen großen Bereich unabhängig vom Gefäßdurchmesser die transversale Relaxationserhöhung durch Suszeptibilitätsunterschiede detektiert [28]. Für Gd-DTPA konnte ein linearer Zusammenhang zwischen KM-Konzentration und transversaler Relaxationserhöhung über einen weiten Konzentrationsbereich nachgewiesen werden. Ebenso hat Weisskoff et al. für das *intermediate exchange regime* eine lineare Relation zwischen $\Delta R2^*$ und der KM-Konzentration in Experiment und Simulation beobachtet [29].

4.3 NC100150

NC100150 (Clariscan, Nycomed, Oslo, Norwegen) ist ein intravasales Kontrastmittel, daß sich in der klinischen Erprobungsphase befindet und daher noch nicht für die klinische Routine zugelassen ist. Es besteht aus superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln, die von einer oxidierten Stärkeschicht umhüllt sind. Die Partikelgröße liegt innerhalb der Größenordnung von Eindomänenkristallen, weshalb keine Hysterese auftritt und die Tendenz zur Aggregierung reduziert ist. Die Eisenoxidkristalle haben einen Durchmesser von durchschnittlich $6,4$ nm, mit Hydrathülle beträgt der Durchmesser 12 nm. Das magnetische Moment liegt bei $4,38 \cdot 10^{-20}\,\mathrm{Am}^2$, die Sättigungsmagnetisierung bei $8,61 \cdot 10^{-2}\,\mathrm{Am}^2/\mathrm{g\,Fe}$. Die Magnetisierung in einem äußeren Magnetfeld von 1,5 T beträgt $8,06 \cdot 10^{-2}\,\mathrm{Am}^2/\mathrm{g\,Fe}$ $(4,50\,\mathrm{A}/(\mathrm{m\,mM\,Fe}))$, was etwa 94% der Sättigungsmagnetisierung entspricht. Bei $0,47$ T und $40°$ C sind die Relaxivitäten $R1$ und $R2$ durch $19,3$ bzw. $31\,\mathrm{s}^{-1}\mathrm{mM}^{-1}$ gegeben [30].

Tabelle 4.1: Physiko-chemische Daten von NC100150.

Partikelgröße	6,43 nm
Hydrathülle	12 nm
Magnetisches Moment	$4,38 \cdot 10^{-2}\,\mathrm{Am}^2$
Sättigungsmagnetisierung	$8,61 \cdot 10^{-2}\,\mathrm{Am}^2/\mathrm{g\,Fe}$
Magnetisierung bei 1,5 Tesla	$4,50\,\mathrm{A}/(\mathrm{m\,mM\,Fe})$

NC100150 wird im allgemeinen intravenös appliziert und verteilt sich rasch innerhalb des Blutplasmas. Aufgrund seiner Größe kann es den Intravasalraum nicht verlassen und auch keine Zellmembranen durchdringen. Es bleibt somit intravasal und extrazellulär, d. h. vollständig im Blutplasma erhalten. NC100150 wird nicht von den Glomeruli der Nieren filtriert, sondern vom retikuloendothelialen System aufgenommen und dem Eisenhaushalt des Körpers zugeführt. Die Halbwertszeit der Verweildauer im Blutplasma liegt im Bereich von etwa 50 Minuten (gemessen an Schweinen [31]). Die physiko-chemischen Eigenschaften sind in Tabelle 4.1 zusammengefaßt.

Kapitel 5

Grundlagen der Nierenphysiologie

Die in dieser Arbeit vorgestellte Methode soll auf ihre Anwendbarkeit in der Nierendiagnostik untersucht werden. Das folgende Kapitel liefert daher einen kurzen Überblick über Anatomie, Funktion und Hämodynamik der Niere, soweit sie für die vorliegende Arbeit wesentlich sind. Eine ausführliche Darstellung findet sich z. B. in [32].

5.1 Aufbau der Niere

Die Niere hat die Form einer Bohne und ist beim Menschen etwa 12 cm lang, 6 cm breit und 4 cm dick. Der nach medial weisende eingezogene Bereich wird als Nierenpforte (*Hilus*) bezeichnet, da dort die Nierenarterien eintreten und die Nierenvenen und der Harnleiter austreten.

Abbildung 5.1 zeigt in einem Längsschnitt den prinzipiellen Aufbau der Niere. Man unterscheidet die dunklere Rinde (*Kortex*) und das hellere Mark (*Medulla*). Der Kortex bildet eine einheitliche äußere Rindenschicht, die sich als Nierensäulen in den Markbereich einsenkt. Das im Inneren liegende Mark wird dadurch in 10-20 Nierenpyramiden gegliedert. Die Grundflächen der Pyramiden sind zur Rinde hin ausgerichtet, die Spitze jeder Pyramide bildet eine Nierenpapille, wo die Sammelrohre in die Nierenkelche münden. Diese vereinigen sich zum Nierenbecken, das in den Harnleiter übergeht.

Die funktionellen Einheiten der Niere heißen *Nephrone* und bestehen aus einem Nierenkörperchen, das sich aus *Glomerulus* und *Bowmanscher Kapsel* zusammensetzt, sowie dem *Tubulus*-System (Nierenkanälchen) (s. Abb. 5.2). Das als Glomerulus bezeichnete Kapillarknäuel liegt in einer becherartigen Vertiefung des Tubulus-Systems (Bowmansche Kapsel). Der Tubulus, der die Kapsel drainiert, besteht aus zwei gewundenen Anteilen (proximaler und distaler Tubulus), die durch eine haarnadelförmige Schleife, die *Henlesche Schleife*, verbunden sind. Während die Bowmansche Kapsel und die gewundenen Anteile des Tubulus zur Nierenrinde gehören, liegen die Tubuli der Henleschen Schleife im Nierenmark. Dieser Aufbau führt zum typischen feinkörnigen Aussehen der Rinde und zum gestreiften Aussehen des Marks.

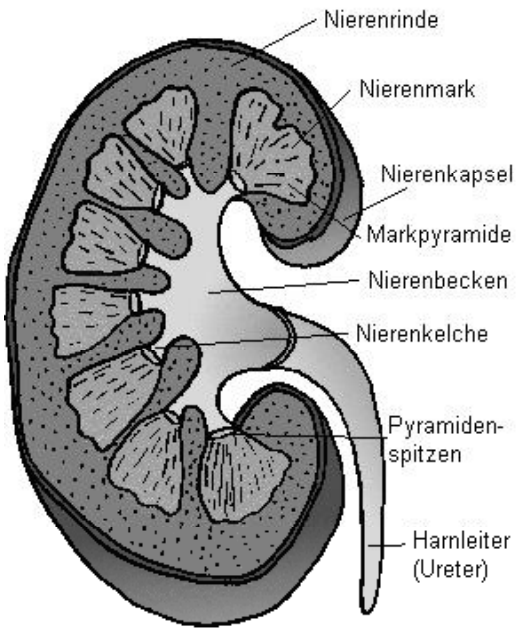

Abbildung 5.1: Längsschnitt durch die Niere.

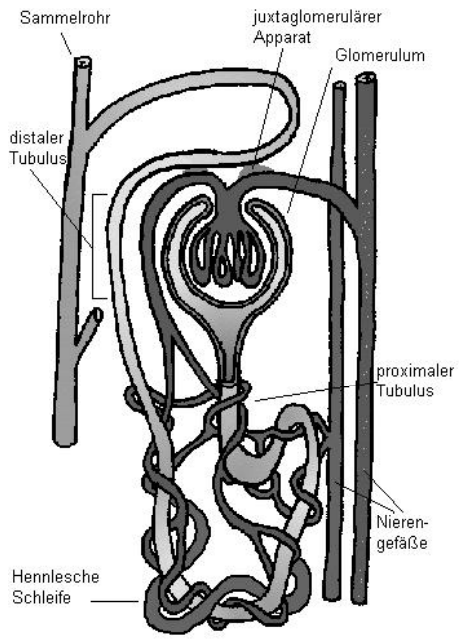

Abbildung 5.2: Ein Nephron - die funktionelle Einheit der Nieren.

5.2 Funktion und Hämodynamik der Niere

Jede Niere wird von einer Nierenarterie versorgt, die sich nach ihrem Abgang aus der Aorta spätestens im Hilusbereich in mehrere Äste teilt, die sich in der Rinde radiär verzweigen. Im Grenzgebiet von Rinde und Mark führt die fortlaufende Verzweigung zum Ursprung der zuführenden Arterien (*Vasa afferentia*), Arteriolen, die zu den Nierenkörperchen führen. Innerhalb der Bowmanschen Kapsel verzweigen sie sich zu einem Knäuel von Kapillarschlingen (Glomerula). Der Kapillarabfluß wird von einer abführenden Arteriole aufgenommen, dem *Vas efferens*, der das Glomerulum am sogenannten Gefäßpol verläßt. Das Vas efferens teilt sich erneut in ein Kapillarnetz auf, das die Nierenkanälchen begleitet, so daß in der Niere zwei Kapillargebiete in Serie geschaltet sind. Das Kapillarnetz der Tubuli vereinigt sich zunächst zu kleinen, dann größeren Venen, bis es als Nierenvene die Niere an der Nierenpforte verläßt.

Die Ultrafiltration, die zur Bildung des Primärharns führt, findet in den Glomeruli statt. Wasser und niedermolekulare Stoffe werden durch die Wand der Kapillarschlingen in den Kapselraum gepreßt, was allein aufgrund des Druckunterschiedes (=effektiver Filtrationsdruck) geschieht. Der Blutdruck in den Kapillaren des Glomerulus wird dadurch aufrechterhalten, daß die zuführende Arteriole sich je nach Druckverhältnissen verengt oder erweitert und damit den Blutzufluß steuert. Mit dieser Autoregulation kann der Blutfluß und die Filtrationsrate der Niere über einen weiten Bereich des arteriellen Mitteldrucks aufrechterhalten werden.

Die Rückresorption von 99% des Wassers und der meisten gelösten Bestandteile aus dem Primärharn erfolgt in den Tubuli und den Sammelröhrchen. Die Wasserrückresorption erfolgt vorwiegend passiv und hauptsächlich in den geknäuelten Abschnitten des proximalen und distalen Tubulus. Die wichtigsten Elektrolyte werden größtenteils im proximalen Tubulus rückresorbiert, während Natrium vor allem im distalen Tubulus aktiv rückresorbiert wird.
Die Harnkonzentrierung erfolgt zusätzlich zu zellulären Transportprozessen durch das Gegenstromprinzip in der Henleschen Schleife, den Sammelrohren und den Nierenblutgefäßen des Marks (*Vasa recta*). Der absteigende Schenkel der Henleschen Schleife ist wasserdurchlässig, der aufsteigende wasserundurchlässig. Da im aufsteigenden Schenkel aktiv Natrium-Ionen nach außen befördert werden, erhöht sich die osmotisch wirksame Kochsalzkonzentration der Zwischenzellflüssigkeit. Daher diffundiert Wasser aus dem benachbarten absteigenden Schenkel der Henleschen Schleife. Durch die dauernde Wasserabgabe nimmt die Konzentration im absteigenden Ast kontinuierlich zu. Das ausgetretene Wasser strömt in das Blutgefäßsystem. Im aufsteigenden Schenkel nimmt die Konzentration der Flüssigkeit ab, da laufend Natrium-Ionen abgegeben werden.
Die Nieren gehören zu den best-durchbluteten Organen des Körpers. $20 - 25\%$ des Herzzeitvolumens fließen durch die Nieren. Tabelle 5.1 zeigt die Nierendurchblutung (RBF) und intrarenale Blutverteilung. Auffällig ist die hohe spezifische Durchblutung und die ungleiche Verteilung auf Rinde und Mark.

Tabelle 5.1: Regionale Durchblutung des Nierengewebes. (Nach [33]).

	Gewicht	RBF
Nieren gesamt	300 g in % der Gesamtmasse	1200 ml/min in % der Gesamtdurchblutung
Rinde	70	92,5
äußeres Mark	20	6,5
inneres Mark	10	1,0

Die im Vergleich zur Rinde relativ niedrige Durchblutung des Marks beruht nicht darauf, daß pro Gewebseinheit weniger Blutgefäße als in der Rinde vorhanden wären. Die Anteile der vaskulären Volumina am Rinden- und Markgewebe sind nicht voneinander verschieden und liegen bei durchschnittlich 20 ml/100 g. Die Ursache der geringeren Durchblutung ist in dem hohen Strömungswiderstand infolge der extremen Länge der medullären Blutwege zu sehen (tubuläres Kapillarnetz und *Vasa recta*). Eine zweite Ursache liegt in der papillenwärts ansteigenden Blutviskosität aufgrund des Konzentrierungsmechanismus des Primärharns. Es findet praktisch ein Kurzschluß des Blutwassers zwischen ab- und aufsteigenden Gefäßschenkeln statt. An der Spitze der Nierenpapille kann ein wesentlich niedrigerer intravasaler Hämatokrit

von im Mittel 40% des arteriellen angenommen werden [34].

Teil II

Methodische Entwicklung

Kapitel 6

Prinzipien der T2*-gewichteten dynamischen MRT

6.1 Einleitung

In der dynamischen MRT wird die zeitliche Veränderung des Gewebesignals unter intravenöser Applikation eines Kontrastmittels MR-tomographisch erfaßt. Dazu wird von einer Schicht im zu untersuchenden Organgewebe eine Bildserie mit einer zeitlichen Auflösung im Sekundenbereich während einer bolusförmigen Gabe des KMs akquiriert. Bei Verwendung des in Kapitel 4.3 vorgestellten superparamagnetischen KMs sind Suszeptibilitätseffekte dominierend, so daß in T2*-gewichteten Pulssequenzen ein transienter Signalabfall während der Boluspassage des KMs zu beobachten ist. Mißt man den charakteristischen Signalverlauf nicht nur im Organgewebe, sondern auch in der das Organ versorgenden Arterie, so können mit Hilfe der Indikator-Verdünnungstheorie unter bestimmten Annahmen die folgenden hämodynamischen Gewebeparameter quantitativ bestimmt werden: das regionale Blutvolumen (RBV), der regionale Blutfluß (RBF) und die mittlere Transitzeit des KMs (MTT). Das regionale Blutvolumen beschreibt das Verhältnis von Gefäßvolumen zum Gesamtgewebevolumen des Organs und wird im allgemeinen in ml/100 g Gewebe angegeben. Der regionale Blutfluß beschreibt die regionale Mikrozirkulation des Blutes im Gewebe und wird in ml/100 g Gewebe/min angegeben.

Im Gegensatz zu nuklearmedizinischen Methoden oder der Röntgen-Computer-Tomographie (CT) ist in der MRT die KM-Konzentration im Gewebe nicht direkt proportional zur Signaländerung. Das Wissen um die Abhängigkeit der gemessenen Signalstärke von der lokalen KM-Konzentration im Gewebe ist Voraussetzung, um die Signal-Zeit-Kurven in Konzentrations-Zeit-Kurven zu konvertieren. Erst dann können mit der Indikator-Verdünnungstheorie die hämodynamischen Parameter bestimmt werden.

6.2 Konvertierung der Signal- in Konzentrations-Zeit-Verläufe

Für jeden Bildpunkt wird die relative Signaländerung während der Boluspassage berechnet. Der relative Signalwert bezieht sich dabei auf den Mittelwert der Signalintensität aus den Präkontrastaufnahmen S_0, also aus den Bildern vor Ankunft des Bolus im Gewebe. Vernachlässigt man zunächst den Einfluß des KMs auf die longitudinale Relaxationszeit $T1$, so folgt aus der Signalgleichung der FLASH-Sequenz für das relative Signal $S(t)/S_0$:

$$\frac{S(t)}{S_0} = \exp\left\{-TE \cdot \left(\frac{1}{T2^*(t)} - \frac{1}{T2^*(0)}\right)\right\} = \exp\{-TE \cdot \Delta R2^*\}. \tag{6.1}$$

Diese Gleichung stellt eine Näherung für die durch das KM induzierte Signaländerung dar. Eine Abschätzung der $T1$-Effekte wird später gegeben. Abbildung 6.1 (a) zeigt beispielhaft einen Signalverlauf im Nierengewebe mit einem Signalabfall von rund 40%. Nach Abfluß des KMs erreicht die Signalintensität wieder den Prä-Kontrastmittelwert. Im Unterschied zu den Gewebekurven kann man in dem arteriellen Signal-Verlauf immer auch den zweiten Durchlauf des KM-Bolus aufgrund der Rezirkulation erkennen. Die Rezirkulationszeit ist dabei abhängig von der Kreislaufzeit und beträgt beim Menschen etwa 15 s.

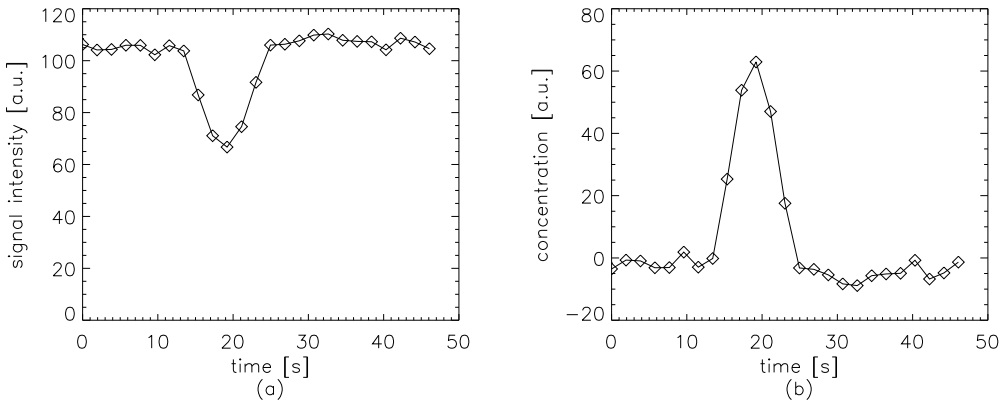

Abbildung 6.1: Signal-Zeit-Verlauf im Nierenparenchym (a) und daraus berechneter Konzentration-Zeit-Verlauf (b)

Wie bereits erläutert wurde, ist die Analyse der Relaxationserhöhung durch Suszeptibilitätseffekte ausgesprochen komplex. Im Rahmen dieser Arbeit wird ein linearer Zusammenhang zwischen KM-Konzentration und der Änderung der Relaxationsrate $\Delta R2^*$ zugrundegelegt. Diese Annahme wird in Kapitel 12 ausführlich diskutiert. Somit gilt:

$$\Delta R2^* = \frac{1}{T2^*(t)} - \frac{1}{T2^*(0)} = k \cdot C(t), \tag{6.2}$$

wobei $C(t)$ die lokale KM-Konzentration angibt und k ein unbekannter Proportionalitätsfaktor ist. Aus Gl. 6.1 und Gl. 6.2 folgt der grundlegende Zusammenhang zwischen beobachteter relativer Signaländerung und KM-Konzentration:

$$C(t) = -\frac{k}{TE} \cdot \ln\left(\frac{S(t)}{S_0}\right). \tag{6.3}$$

Abbildung 6.1 (b) zeigt den konvertierten Signal-Verlauf von (a). Hier wurde $k = 1$ gesetzt, so daß der Kurvenverlauf unmittelbar $\Delta R2^*$ entspricht. Zur Bestimmung des RBV müssen Rezirkulationsanteile eliminiert werden, die insbesondere in den Signalkurven der arteriellen Voxel auftreten. Für intravasale KM kann die Dynamik des KMs durch ein Ein-Kompartment-System beschrieben werden. Die Abflutung des KMs wird daher durch eine monoexponentielle Funktion modelliert, was die Anpassung einer *variate-gamma-function*, d. h. der Ableitung einer γ-Funktion, an den Konzentrations-Verlauf der ersten Boluspassage rechtfertigt [35]:

$$C(t) = \begin{cases} 0 & t < t_0 \\ A \cdot (t - t_0)^B \cdot \exp(-(t - t_0) \cdot D) & t \geq t_0. \end{cases} \tag{6.4}$$

Die Fitparameter A, B, t_0 und D werden mit Hilfe des Marquart Algorithmus für nichtlineare Funktionen bestimmt.

6.3 Die Indikator-Verdünnungstheorie

Die grundlegenden Prinzipien der Indikator-Verdünnungs-Theorie (*indicator dilution theory*, IDT) wurden vor mehr als hundert Jahren von Stewart [6] vorgestellt und für intravasale Indikatoren von Meier und Zierler [36] weiterentwickelt. Während die Methode in der Computer-Tomographie aufgrund der Strahlenbelastung nie recht zur Anwendung kam, haben die raschen technischen Fortschritte in der MRT (hohe zeitliche und örtliche Auflösung durch schnelle Gradientenschaltungen) in jüngerer Zeit zu einer Vielzahl von Anwendungen geführt [37], [38], [39], [40]. Aufgrund der Voraussetzung der Intravaskularität des Indikators beschränkte sich die Anwendung der Methode fast ausschließlich auf das Gehirn [41], [42]. Dort wird bei intakter Blut-Hirn-Schranke ein Übertritt von KM in das Gewebe auch für nichtintravasale Indikatoren, wie sie in der klinischen Routine bislang vorherrschen, verhindert. Die Entwicklung der neuen intravasalen superparamagnetischen KM ermöglicht nun auch den Einsatz der Methode im Ganzkörperbereich. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Einsatz in der Nierendiagnostik untersucht.

Grundlegende Aussage der IDT ist, daß aus der Injektion einer bekannten Menge eines Indikators in ein System (Organ) und der Bestimmung der Konzentration dieses Indikators am Ausgang des Systems, der Fluß und das Volumen des Systems

bestimmt werden können. Für intravasale Indikatoren kann das System als ein Ein-Kompartment-Modell beschrieben werden (s. Abb. 6.2).

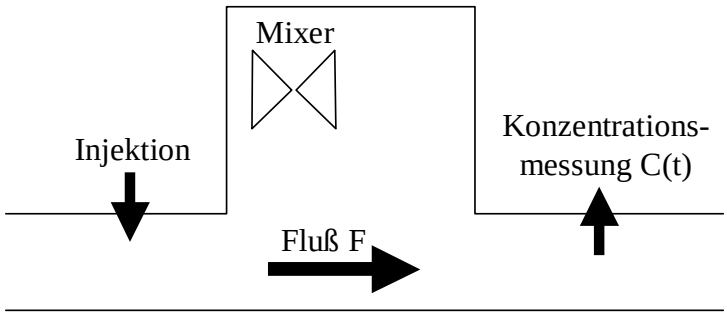

Abbildung 6.2: Schematische Darstellung eines Ein-Kompartment-Modells mit Zufluß, Abfluß und gut durchmischten zentralen Volumen.

Folgende Bedingungen sind Voraussetzung für die Anwendbarkeit der IDT [35]:

- Die Indikatormenge ist so gering, daß die Injektion den Fluß der Trägerflüssigkeit (Blut) nicht beeinflußt.
- Der Indikator vermischt sich vollständig im Verteilungsvolumen mit der Trägerflüssigkeit, bevor die Indikator-Konzentration gemessen wird.
- Es gilt das Gesetz der Massenerhaltung, d. h. die gesamte dem System (Organ) zugeführte Indikatormenge verläßt das System.

Im Prinzip kann ein Indikator dem System auf beliebige Weise, z. B. als konstante Infusion oder als kurze bolusförmige Injektion, zugeführt werden. Um die Probleme durch Rezirkulation und den damit einhergehenden fehlenden Gleichgewichtszustand des Systems gering zu halten, erweist sich eine möglichst schnelle Injektion als vorteilhaft.
Wird Kontrastmittel der Menge m am Eingang des Systems injiziert, so kann am Ausgang (*venous output*) die Konzentration als Funktion der Zeit $C_{out}(t)$ gemessen werden. Bei Massenerhaltung gilt dann:

$$m = \int_0^\infty F \cdot C_{out}(t)\, dt, \tag{6.5}$$

wobei F der Fluß der Trägerflüssigkeit in ml/min ist. Ist die zugeführte Indikatormenge bekannt, kann der Fluß F durch das System nach

$$F = \frac{m}{\int_0^\infty C_{out}(t)\, dt} \tag{6.6}$$

bestimmt werden. Diese Gleichung ist auch als *Stewart-Hamilton Gleichung* bekannt und stellt die Grundlage zur Bestimmung des Flusses in einem Organ dar.
Die dem Gewebe zugeführte Indikatormenge m ist bei tomographischen Untersuchungen nicht bekannt, da das KM nicht direkt in die das Gewebe versorgende Arterie injiziert werden kann. Nimmt man aber an, daß der Indikator als δ-förmiger Puls das Gewebe erreicht, ist die dem Organ zugeführte Indikatormenge m gegeben durch das Maximum zum Zeitpunkt der Bolusankunft $t = 0$: $m = m(0) = m_{max}$, da noch kein signifikanter Abfluß des Indikators aus dem Gewebe stattgefunden hat. Die Indikatormenge läßt sich dann aus

$$m = m_{max} = V \cdot max(C_{out}) = V \cdot C_{out}(0) \tag{6.7}$$

bestimmen, wenn V das Verteilungsvolumen des Indikators ist. Mit Gleichung 6.6 erhält man die in der Literatur unter dem Namen *Area-to-Height-Relation* bekannte Gleichung [43]:

$$\frac{V}{F} = \frac{\int_0^\infty C_{out}(t)\,dt}{C_{out}(0)}. \tag{6.8}$$

Für ein intravasales KM entspricht das Verteilungsvolumen V dem vaskulären Volumen V_v. Um den Blutfluß pro Gewebevolumen zu bestimmen, muß daher der Anteil f des Gefäßvolumens am Gewebevolumen (welches aus der Summe von Gefäßvolumen, Zellvolumen und interstitiellen Volumen besteht) bestimmt werden. In der MRT wird die Konzentrationsänderung innerhalb eines Voxels bestimmt, d. h. die gemessene Konzentration des Kontrastmittels im Gewebe C_g ist um den Faktor f kleiner als die intravaskuläre Konzentration $C_{out} : C_g = f \cdot C_{out}$. Da die KM-Menge beim Passieren des Zentral-Volumens erhalten bleibt, liegt am arteriellen Eingang die gleiche Menge wie am venösen Ausgang vor:

$$\int_0^\infty F \cdot C_a(t)\,dt = \int_0^\infty F \cdot C_{out}(t)\,dt = \frac{1}{f}\int_0^\infty F \cdot C_g(t)\,dt. \tag{6.9}$$

Man erhält somit für den relativen Anteil des Gefäßvolumens am Gesamtgewebevolumen:

$$f = \frac{\int_0^\infty C_g(t)\,dt}{\int_0^\infty C_a(t)\,dt}. \tag{6.10}$$

Bestimmt man $C_a(t)$ durch arterielles Sampling mit einem Katheter oder direkt aus einem großen Gefäß im MR-Bild, folgt aus den Gewebekurven $C_g(t)$ nach Gl. 6.10 das regionale relative Blutvolumen. $C_a(t)$ wird entsprechend seiner Bedeutung *arterial input function* genannt und deshalb im folgenden mit *AIF* abgekürzt.

Der regionale Blutfluß pro Gewebevolumen folgt aus Gl. 6.8 und Gl. 6.10:

$$\frac{F}{V_g} = f \cdot \frac{C_{gmax}}{\int_0^\infty C_g(t)\,dt}. \tag{6.11}$$

6.4 Die hämodynamischen Parameter RBV, RBF und MTT

Das regionale Blutvolumen (RBV) wird üblicherweise in ml pro 100 g Gewebe angegeben. Daher wird Gl. 6.10 durch die mittlere Dichte des Gewebes, die in guter Näherung der Dichte von Wasser entspricht ($\rho = 1,04\,\mathrm{g/ml}$), dividiert. Zusätzlich muß berücksichtigt werden, daß es sich um ein intravasales, extrazelluläres KM handelt, d. h. das KM verteilt sich im Plasmaraum, und die Konzentration ist deshalb abhängig vom Hämatokrit (HCT). Das wahre Verteilungsvolumen vermindert sich dann um den Fakor $(1-HCT)$. Der Hämatokrit der Mikrovaskulatur ist eine komplizierte Funktion der Gefäßgröße und -struktur und zudem abhängig von Blutfluß und pathophysiologischen Bedingungen. Im allgemeinen macht er $40-100\%$ des systemischen Hämatokriten aus [44]. Für große Gefäße (Arterien) kann $HCT_{art} \approx 0,45$, für Kapillaren $HCT_{cap} \approx 0,25$ angenommen werden, so daß für den Quotienten aus makrovaskulären zu mikrovaskulären Hämatokriten ein Wert von etwa 2/3 zugrundegelegt werden kann [45]. Die Berechnung des RBV ist dann gegeben durch:

$$RBV = 100 \cdot \frac{k_h}{\rho} \cdot \frac{\int_0^\infty C_g(t)\,dt}{\int_0^\infty AIF(t)\,dt}, \tag{6.12}$$

mit $k_h = (1 - HCT_{art})/(1 - HCT_{cap})$ und $AIF(t) = C_a(t)$.
Der regionale Blutfluß (RBF) folgt aus dem Zentralen Volumen Theorem [6] zu

$$RBF = \frac{RBV}{MTT}, \tag{6.13}$$

wenn die mittlere Transitzeit des Bolus (MTT) entsprechend Gl. 6.11 definiert wird:

$$MTT = \frac{\int_0^\infty R(t)\,dt}{R(0)}. \tag{6.14}$$

Um die Voraussetzung eines instantanen δ-förmigen Bolus für die Gültigkeit dieser Gleichung zu unterstreichen, wurde $C_g(t)$ hier ersetzt durch $R(t)$, *residuum*. Die Residuenkurve stellt die Antwort des Gewebes auf eine δ-förmige arterielle Inputfunktion dar und ist i. a. experimentell nicht zugänglich aufgrund der endlichen Injektionsdauer und der Dispersion des Bolus beim Transport vom Ort der Injektion zum Voxel

im Gewebe. Die gemessenen Konzentrations-Kurven im Gewebe sind Faltungen der AIF mit den Residuenfunktionen:

$$C_g(t) = R(t) \otimes AIF(t). \tag{6.15}$$

Zur Berechnung der MTT nach Gl. 6.14 müssen daher die gemessenen Gewebekurven $C_g(t)$ mit der arteriellen Inputfunktion entfaltet werden, um die Residuenkurven $R(t)$ zu bestimmen.
Bevor die Lösung der letzten Gleichung vorgestellt wird, soll die Bedeutung von Gl. 6.14 noch veranschaulicht werden.
Die Transport- oder Verteilungsfunktion $h(t)$ sei die Funktion, welche die Verteilung der Transitzeiten, d. h. der von den KM-Partikeln zum Passieren des Systems benötigten Zeiten, beschreibt. Dann ist $h(t)\,dt$ der Bruchteil des instantanen Bolus, der das System zwischen t und $t + dt$ verläßt. Da die gesamte KM-Menge das System wieder verläßt, gilt: $\int h(t)\,dt = 1$. Die mittlere Transitzeit läßt sich berechnen aus dem Schwerpunkt (1. Moment) der Konzentrations-Zeit-Kurven am Systemausgang:

$$MTT = \frac{\int t \cdot C_{out}(t)\,dt}{\int C_{out}(t)\,dt} = \int t \cdot h(t)\,dt. \tag{6.16}$$

Die Konzentration am venösen Ausgang C_{out} ist gegeben durch die mit der Transportfunktion gefaltete Eingangsfunktion C_a:

$$C_{out}(t) = C_a(t) \otimes h(t). \tag{6.17}$$

In der MR-Bildgebung sind die gemessenen Signaländerungen auf die KM-Menge, die im Voxel verbleibt, zurückzuführen und nicht auf die ausströmende KM-Menge. Daher ist das erste Moment der Gewebe-Kurven nicht identisch mit dem ersten Moment des Verlaufs am Ausgang [46].
Der Anteil des im Voxel verbleibenden KMs $r(t)$ steht in einfacher Weise mit dem ausströmenden Anteil $h(t)$ in Bezug:

$$r(t) = 1 - \int_0^t h(\tau)\,d\tau. \tag{6.18}$$

Nach Gl. 6.18 gilt $r(0) = 1$ und $dr/dt = -h(t)$. Aus der Definition von $h(t)$ folgt direkt, daß $r(t)$ eine positive, monoton fallende Funktion sein muß. Mit Hilfe von partieller Integration läßt sich zeigen:

$$\int_0^\infty r(t)\,dt = \int_0^\infty t h(t)\,dt = MTT. \tag{6.19}$$

Das nullte Moment der Residuenfunktion $r(t)$ entspricht dem ersten Moment der Verteilungsfunktion $h(t)$ der Transitzeiten und ergibt gerade die mittlere Transitzeit.

Wie man mit Hilfe von Gl. 6.14 sieht, kann man $r(t)$ mit $R(t)/R(0)$ identifizieren. Mit Gl. 6.13 erhält man die bekannte *Area-to-Height*-Relation (Gl. 6.8).
Die Konzentration im Gewebevoxel kann dann geschrieben werden als [46]:

$$C_g(t) = RBF \int_0^t C_a(\tau) r(t-\tau)\, d\tau. \tag{6.20}$$

Wie Gl. 6.19 verdeutlicht, kann die Schwerpunktbestimmung (1. Moment) der gemessenen Gewebekurven nicht die wahre MTT liefern. Ein möglicher Ansatz, der ohne Entfaltung auskommt, wird bei Weisskoff et al. vorgestellt [46]. Er verlangt allerdings *a priori* Wissen über die Gefäßstruktur, um die Verteilungsfunktion $h(t)$ abschätzen zu können. Einen allgemeinen Lösungsansatz stellt nur die Entfaltung von Gl. 6.15 dar.
Alternativ kann der Fluss ohne explizite Bestimmung des Blutvolumens nach Gl. 6.20 erfolgen. Auch hier müssen die Gewebekurven mit der arteriellen Inputfunktion entfaltet werden. Da $r(0) = 1$, entspricht der Wert der entfalteten Konzentrations-Zeit-Kurve zum Zeitpunkt $t = 0$ dem Blutfluß im Gewebe.
Die Integralgleichugen 6.20 bzw. 6.15 sollen nach dem Kernel $R(t)$ – einer unbekannten Funktion, die von der lokalen vaskulären Struktur abhängt – aufgelöst werden, was ein sogenanntes inverses Problem darstellt [47]. Das folgende Kapitel stellt einen Lösungsansatz für dieses Problem vor und untersucht durch Simulationsrechnungen seine Anwendbarkeit auf dynamische MR-Datensätze.

Kapitel 7

Entfaltungsalgorithmus und Simulationsrechnungen

7.1 Einführung

Die Gleichungen 6.20 und 6.15 sind Fredholm Integralgleichungen 1. Art [47], die im allgemeinen *ill-conditioned* sind. Damit ist gemeint, daß die durch Invertierung der Faltungsgleichung berechnete Lösungsfunktion extrem sensitiv auf kleine Änderungen in den Eingangsfunktionen reagiert: infinitesimale Änderungen (Rauschen) in $C(t)$ induzieren finite Änderungen in $R(t)$ und führen zur Instabilität von $R(t)$. Die Lösungsverfahren unterscheiden sich in der Hauptsache darin, wie das Rauschen den Entfaltungsprozeß beeinflußt. Im wesentlichen unterscheidet man zwei mathematische Lösungsklassen: die erste beschreibt modellabhängige Verfahren, d. h. über die Lösung der Residuenfunktion $R(t)$ und damit über die Mikrovaskulatur werden *a priori* Annahmen gemacht. Zur zweiten Klasse gehören modellunabhängige Ansätze, welche $R(t)$ durch nichtparametrische Entfaltung bestimmen.
Modellabhängige Lösungsverfahren besitzen den Vorteil, durch die inherente Reduzierung der Freiheitsgrade den Entfaltungsprozess zu stabilisieren. Klassisches Beispiel für einen solchen Ansatz stellt die Vorgabe einer einfachen exponentiellen Zeitabhängigkeit der Residuenfunktion dar. Nachteile dieses Verfahrens liegen auf der Hand. Weicht die Antwortfunktion des Gewebes von der zugrundegelegten Funktion ab, führt dies zu großen systematischen Fehlern in den daraus ermittelten Parametern [45].
Die modellunabhängigen oder nichtparametrischen Lösungsverfahren sind i. a. rauschempfindlicher und somit instabiler als die analytischen Techniken, legen aber zunächst keine *a priori* Annahmen zugrunde. Unter die nichtparametrischen Verfahren fallen Lösungsansätze mit Hilfe von Transformationen (z.B. *Fourier* oder *Laplace-Transformation*) und algebraische Techniken. Wendet man etwa das Fouriertheorem auf Gl. 6.20 an, so erhält man

$$R(t) = RBF^{-1}\mathcal{F}^{-1}\left\{\frac{\mathcal{F}\{C_t(t)\}}{\mathcal{F}\{C_a(t)\}}\right\}. \tag{7.1}$$

Dieser Lösungsansatz ist sehr rauschempfindlich, die Lösungsfunktionen sind insta-

bile, stark oszillierende Funktionen. Rempp et al. [41] verwendeten daher vor der Rücktransformation einen optimalen Wiener Filter. Dieser unterdrückt insbesondere den hochfrequenten Anteil im Frequenzspektrum, während niederfrequente Anteile, wie sie in erster Linie durch physiologische Signale zustandekommen, durchgelassen werden. Für eine pixelweise Auswertung von dynamischen Bilddatensätzen kommt dieser Ansatz aufgrund seiner Rauschempfindlichkeit nicht in Frage.
Der algebraische Ansatz reformuliert die Faltungsgleichung als Matrixgleichung. Die Invertierung der Matrix kann mit Hilfe der sogenannten *singular value decomposition* (SVD) erfolgen. Man erhält eine Diagonalmatrix mit den *singular values* (w_{ij}), deren Werte die Singularitäten der Faltungsgleichung identifizieren ($w_{ij} \approx 0$) [47]. Durch Schwellwertkriterien kann die Matrix regularisiert und somit die Lösung stabilisiert werden. Die Anwendung dieses Lösungsverfahrens auf dynamische MR-Datensätze wurde bereits umfassend untersucht [45] und seine Überlegenheit gegenüber der Anwendung des Fouriertheorems demonstriert [48], [49], [50].
Wie umfassende Simulationsrechnungen belegt haben, liefert diese Methode i. a. gute Ergebnisse, sie zeigt allerdings zwei Schwachpunkte: Liegt die Ankunftzeit des Bolus im arteriellen Voxel und im Gewebe zu weit auseinander ($> 1 - 2$ s), wird der regionale Blutfluß systematisch unterschätzt. Außerdem wird für niedrige Signal-Rausch-Verhälnisse (*SNR*) ein *Bias* in den Flußwerten erzeugt [51], [52].
Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher ein alternativer Ansatz gewählt, der Gl. 6.15 auf der Basis orthogonaler Polynome löst. Dieses Verfahren, das in seinen wesentlichen Grundzügen in [53] für die nuklearmedizinische Anwendung vorgestellt wurde, hat sich für die Entfaltung von verrauschten Daten empfohlen [54]. Es gehört zur Klasse der nichtparametrischen Ansätze. Im folgenden wurde seine Anwendbarkeit auf dynamische MR-Datensätze hinsichtlich Rauschempfindlichkeit, Reproduzierbarkeit der Lösungsfunktionen sowie Abhängigkeit der Lösungen von experimentellen als auch dem Verfahren inherenten Parametern untersucht.

7.2 Algorithmus zur Entfaltung mit orthogonalen Polynomen

Da die Aufnahme der MR-Bilder in diskreten Zeitintervallen im Sekundenbereich erfolgt, wird Gl. 6.15 zunächst in diskreter Form formuliert:

$$C(t_i) = \sum_{m=1}^{i} AIF(t_m) \cdot R(t_i - t_m) \cdot \Delta t \quad i = 0, 1, \ldots, N. \tag{7.2}$$

Δt bezeichnet das *sampling* Zeitintervall und N entspricht der Anzahl der Bilder eines dynamischen Datensatzes.
Zum Invertieren von Gl. 7.2 werden zwei orthonormierte Funktionensysteme benötigt, die ausgehend von den sogenannten Chebyshev-Polynomen konstruiert werden.

Chebyshev-Polynome sind rekursiv definiert:

$$\begin{aligned} p_0(t_n) &= 1 \\ p_1(t_n) &= t \\ p_{i+1}(t_n) &= 2 \cdot t \cdot p_i(t_n) - p_{i-1}(t_n). \end{aligned} \tag{7.3}$$

Im ersten Schritt der Invertierung von Gl 7.2 wird das Funktionensystem $a_k(t_n)$ konstruiert gemäß:

$$a_k(t_n) = \sum_{m=1}^{N-n} AIF(t_m) \cdot p_k(t_m + t_n) \cdot \Delta t. \tag{7.4}$$

Die a_k sind linear unabhängig voneinander, müssen aber orthonormiert werden. Durch Anwendung des Gram-Schmidt-Verfahrens erhält man durch iteratives Einsetzen die Wichtungsfaktoren τ_{ki} und damit die endgültigen Koeffizienten $\alpha_k(t_n)$:

$$\alpha_k(t_n) = \sum_{i=1}^{k} \tau_{ki} \cdot a_i(t_n). \tag{7.5}$$

Das zweite Funktionensystem $\beta_k(tn)$ wird aus Linearkombinationen der Chebyshev-Polynome konstruiert, wobei die Wichtungsfaktoren den τ_{ki} aus Gl. 7.5 entsprechen:

$$\beta_k(t_n) = \sum_{i=1}^{k} \tau_{ki} \cdot p_i(t_n). \tag{7.6}$$

Mit den beiden Funktionensystemen α und β kann Gl. 7.2 nach $R(t)$ aufgelöst werden, was im Anhang gezeigt wird:

$$R(t_n) = \Delta t \cdot \sum_{m=1}^{M} \alpha_m(t_n) \cdot \left\{ \sum_{n=1}^{N} \beta_m(t_n) \cdot C(t_n) \right\}. \tag{7.7}$$

M gibt den höchsten verwendeten Polynomgrad an, N die Anzahl der Bilder eines Datensatzes. Da die *AIF* nur einmal für eine dynamische MR-Aufnahme berechnet werden muß und dann für jedes Gewebevoxel zugrundegelegt wird, wird auch die aufwändige Berechnung der Koeffizienten nur einmal durchgeführt und die Evaluierung der Residuenfunktionen von beliebigen Gewebekurven erfolgt nach Gl. 7.7.
Wird die Entfaltung mit den originalen Konzentrations-Zeit-Kurven durchgeführt (ohne *gamma-variate fit*), liegt dem Entfaltungsprozess kein explizites tracerkinetisches Modell zugrunde. Wie aus Gl. 7.7 zu ersehen ist, müssen zur Auswertung der Datensätze folgende Parameter bestimmt werden: Die Anzahl M der Chebyshev-Polynome und damit die Dimension des Lösungsfunktionsraumes sowie die Anzahl N der Datenpunkte, die in die Entfaltung eingehen. Einen weiteren Parameter liefert der zeitliche Versatz zwischen Bolusstartpunkt in der Arterie und im Gewebe. Der Einfluß dieser Parameter sowie der Einfluß von experimentellen Randbedingungen (z. B. *SNR*) wird in den folgenden Kapiteln anhand von simulierten Datensätzen analysiert.

7.3 Entfaltung von rauschfreien Daten

7.3.1 Modell zur Simulation von dynamischen MRT-Daten

Der vorgestellte Entfaltungsalgorithmus wird in diesem Kapitel zunächst mit rauschfreien Daten untersucht. Die Simulation dieser Daten wird vorgestellt und der Algorithmus hinsichtlich der oben angesprochenen Parameterwahl getestet.

Die arterielle Inputfunktion

Die Form der arteriellen Inputfunktion wird durch die Ableitung der γ-Funktion vorgegeben und entspricht damit der Form, wie man sie typischerweise bei einer Bolusinjektion erhält [35]:

$$AIF(t) = \begin{cases} 0 & t \leq t_0 \\ A \cdot (t - t_0)^a \cdot \exp(-(t - t_0)/b) & t > t_0. \end{cases} \tag{7.8}$$

Der Parameter t_0 kennzeichnet die Ankunft des Bolus (BAT, *bolus arrival time*) und wird zunächst auf Null gesetzt. Die anderen Parameter der *gamma-variate*-Funktion werden den experimentellen Bedingungen entsprechend angepasst, wobei der Skalierungsparameter A für den Entfaltungsalgorithmus keine Rolle spielt. Allerdings muß er bei der Simulation der verrauschten Daten angepaßt werden, wie noch erläutert wird. Die Parameter a und b kennzeichnen die Schärfe des Bolus. Aus gemessenen Konzentrations-Zeit-Kurven ergab sich für b – ein Maß für die Abflutungsgeschwindigkeit des KMs – ein Mittelwert von rund $b = 2\,\mathrm{s}$. Der ermittelte Parameter a – ein Maß für die Anstiegszeit des Bolus (Zeitintervall von der BAT bis zum Bolusmaximum) – variierte bei den Experimenten in stärkerem Maße verglichen mit b, wahrscheinlich aufgrund des von Hand injizierten KM-Bolus. Daher werden drei unterschiedliche Inputfunktionen zugrundegelegt: *AIF1* mit $a_1 = 1,5$, *AIF2* mit $a_2 = 2,5$ und *AIF3* mit $a_3 = 3,5$. Abbildung 7.1 zeigt diese Funktionen.

Die Residuenfunktion

Für ein gutgemischtes Ein-Kompartment-System kann die Residuenfunktion als exponentiell abfallende Funktion angenommen werden. Da sich das KM ausschließlich im Intravasalraum verteilt, ist diese Näherung gerechtfertigt. Im folgenden wird die modellierte Residuenfunktion mit $LRF(t)$(*linear response function*) benannt zur Unterscheidung von den Lösungsfunktionen des Entfaltungsalgorithmus, die mit $R(t)$ bezeichnet werden.

$$LRF(t) = A \cdot \exp(-t \cdot \kappa) = A \cdot \exp(-t/MTT). \tag{7.9}$$

Die Definition von MTT nach Gl. 6.14 ist konsistent mit obiger Gleichung.

Für die Modellierung werden Residuenfunktionen mit $MTT_1 = 4\,\mathrm{s}$, $MTT_2 = 8\,\mathrm{s}$ und $MTT_2 = 12\,\mathrm{s}$ angenommen, um die Bandbreite der zu erwartenden Werte für den Nierenkortex und die Nierenmedulla abzudecken. Um einen Anhaltspunkt dafür zu gewinnen, wie gut andere Funktionen reproduziert werden, wurden für die Untersuchung der Polynomzahlabhängigkeit zusätzlich zwei Rechteckfunktionen ($MTT_1 = 4\,\mathrm{s}$, $MTT_2 = 8\,\mathrm{s}$) als Extremfall einer zugrundegelegten vaskulären Struktur mit parallelem Kapillarfluß gleicher MTT (*plug flow* [45]) untersucht.
Die simulierten (rauschfreien) Konzentrations-Zeit-Kurven im Gewebe C errechnen sich durch Faltung der Ausgangsfunktionen AIF und LRF nach Gl. 6.15. Durch Kombination der drei $LRFs$ mit den drei $AIFs$ erhält man neun Konzentrations-Zeit-Kurven, die unterschiedlichen physiologischen Bedingungen entsprechen und von denen exemplarisch die zu $MTT_1 = 4\,\mathrm{s}$ gehörenden Kurven in Abb. 7.1 dargestellt sind.

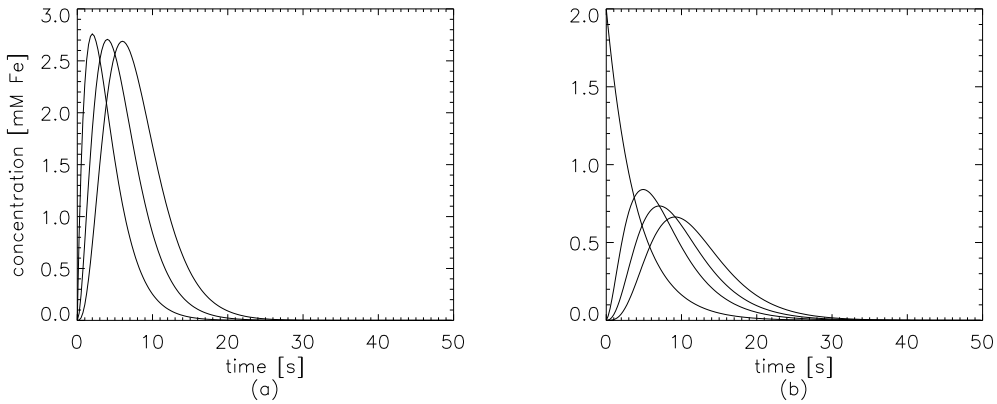

Abbildung 7.1: (a) Modellierte $AIFs$ (Parameter: $a_1 = 1,5$, $a_2 = 2,5$ und $a_3 = 3,5$ von links nach rechts) und (b) LRF ($MTT_1 = 4\,\mathrm{s}$) und aus der Faltung der Funktionen berechnete Antwortfunktionen des Gewebes.

Untersuchte Parameter

Wie bereits aus Gl. 7.7 ersichtlich ist, müssen die Anzahl der Polynome (nachfolgend mit n bezeichnet) und die Anzahl der Datenpunkte N bestimmt werden. Die Anzahl der Datenpunkte bestimmt die Breite des aus den Datensätzen gewählten Zeitfensters. Aus der Differenz der Bolusstartwerte für die AIF und die Gewebeantwort resultiert ein weiterer Parameter. Aus den experimentellen Bedingungen ergeben sich als zusätzliche Fragestellungen die Abhängigkeit von der Abtastrate (temporale Auflösung der Datenreihe) sowie vom begrenzten SNR, was im nächsten Kapitel untersucht wird.
Als Maß für die Güte der Entfaltung wurde die Summe der mittleren quadratischen Abweichungen χ^2 der Lösungskurve $R(t_i)$ von der Modellkurve $LRF(t_i)$ pro Daten-

punkt bestimmt:

$$\chi^2 = \frac{1}{N}\sum_{i=0}^{N}(R(t_i) - LRF(t_i))^2. \tag{7.10}$$

Außerdem wurde eine relative mittlere Transitzeit MTT_r als Quotient der aus der Lösungskurve nach Gl. 6.14 ermittelten MTT und der vorgegebenen MTT definiert:

$$MTT_r = \frac{1}{MTT} \cdot \frac{\int R(t)\,dt}{R(0)} \tag{7.11}$$

Die Ergebnisse werden als χ^2 bzw. MTT_r als Funktion der jeweiligen Parameter dargestellt.

7.3.2 Ergebnisse

Anzahl der Polynome

Die Ergebnisse bei Variation der Polynomzahl sind in Abb. 7.2 dargestellt.
Für eine exponentielle Zeitabhängigkeit der LRF konvergiert der Entfaltungsalgorithmus sehr schnell, so daß sowohl Abweichungen in der Form der Residuenfunktion (meßbar als χ^2) als auch in der daraus berechneten Transitzeit bereits für $n = 5$ gering sind (relativer Fehler $< 10\%$).
Die Abweichungen aufgrund der unterschiedlichen Transitzeiten sind größer als die Abweichungen, welche durch die unterschiedliche Breite der AIF bedingt sind. Allgemein zeigt sich, daß kürzere Transitzeiten und schmale AIF-Profile die Abweichungen erhöhen. Daraus resultieren für rauschfreie Daten aber keine Konsequenzen, da die Konvergenz in jedem Fall gegeben ist.
Für einen Rechteckimpuls konvergiert χ^2 sehr viel langsamer. Dies ist anschaulich zu erwarten, da für Kantendarstellungen höhere Ordnungen benötigt werden. Auch hier ist χ^2 für die größere Transitzeit kleiner als für $MTT = 4$ s und die Breite der AIF spielt wie schon bei der Exponentialfunktion keine signifikante Rolle. Interessanterweise konvergiert die ermittelte relative MTT sehr schnell gegen einen Wert von etwa $0,9$ und benötigt für die restlichen 10% ein Vielfaches an Polynomen. Das Konvergenzverhalten der beiden Funktionentypen ist beispielhaft in Abb. 7.2 (e) und (f) dargestellt. Für $n = 5$ wird die Exponentialfunktion perfekt reproduziert.

Zeitfenster

Aus Effizienzgründen nimmt man für den Entfaltungsalgorithmus nicht sämtliche Datenpunkte eines MR-Datensatzes, sondern beschränkt sich auf die nötige Anzahl. Daher wird man in der Praxis fast immer ein Zeitfenster auswählen. Abbildung 7.3 zeigt die Ergebnisse der Entfaltung als Funktion der Größe des Zeitfensters für $n = 5$.

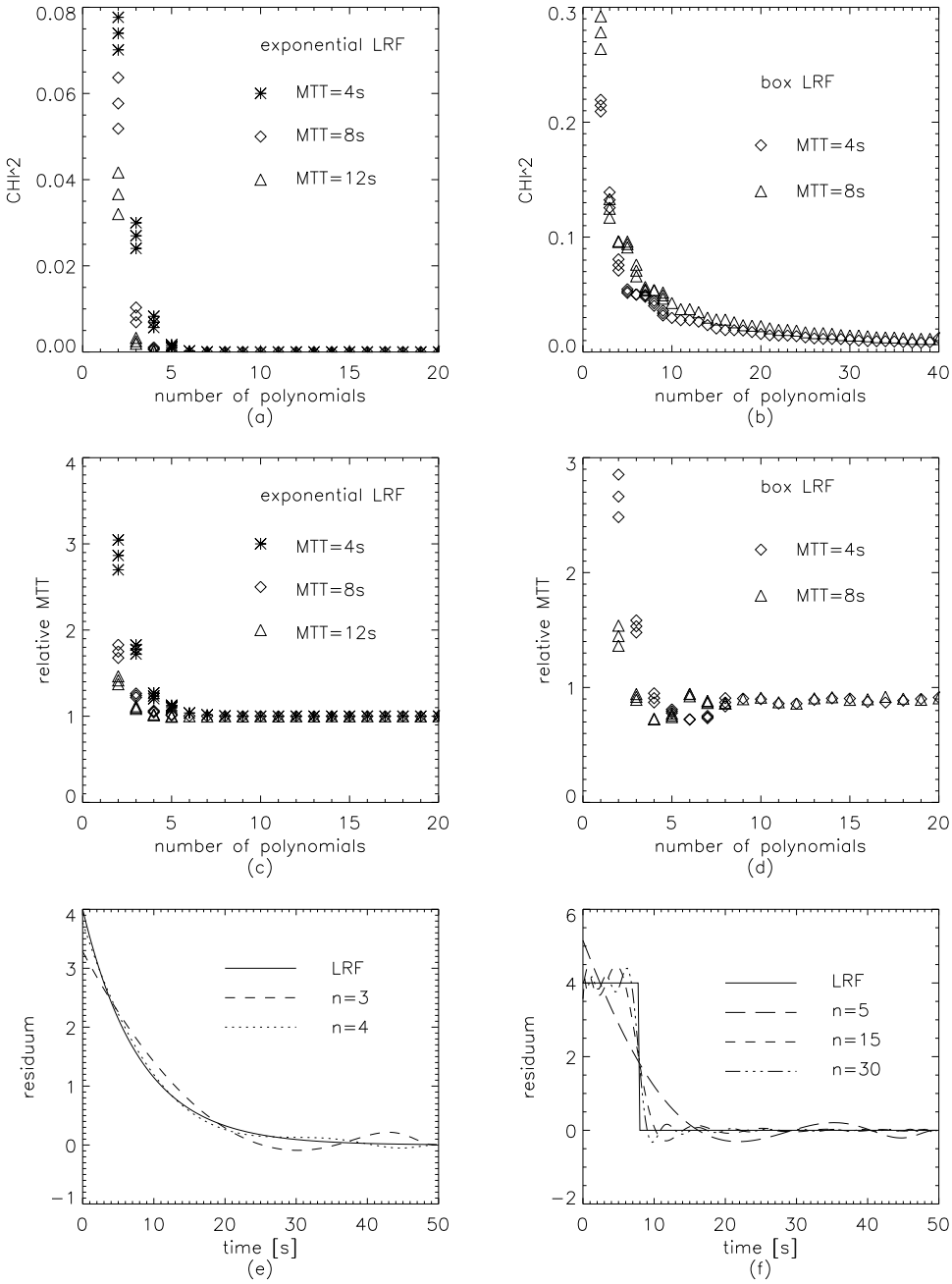

Abbildung 7.2: Simulationsergebnisse der Entfaltung bei Variation der Polynomzahl. Dargestellt sind die mittlere quadratische Abweichung χ^2 von der Modellfunktion (a), (b) sowie die relative mittlere Transitzeit (c), (d) für *LRFs* mit exponentieller (linke Spalte) und rechteckförmiger Zeitabhängigkeit (rechte Spalte). Zwei Modellfunktionen als Beispiel für die Unterschiede im Konvergenzverhalten sind in (e) und (f) dargestellt. Für die Exponentialfunktion ist für $n = 5$ die Konvergenz nahezu perfekt.

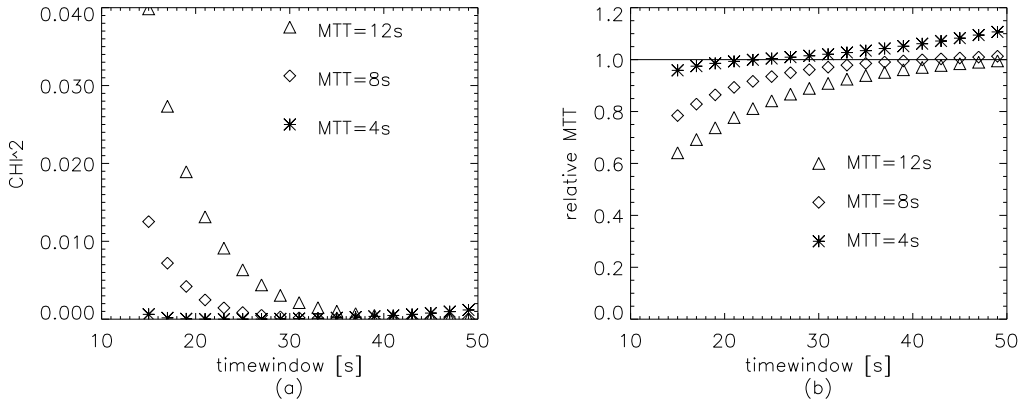

Abbildung 7.3: Simulationsergebnisse der Entfaltung als Funktion des Zeitfensters. Dargestellt ist die mittlere quadratische Abweichung χ^2 von der Modellfunktion (a) sowie die relative *MTT* (b) für die mittlere *AIF (AIF2)* in Kombination mit den drei *LRFs*. Man beachte, daß für $MTT = 4$ s die Kurve gegen einen etwas größeren Wert als 1 konvergiert, da $n = 5$ gewählt wurde (s. Abb. 7.2).

Da der Einfluß der unterschiedlichen *AIFs* sehr gering ist, sind nur die Ergebnisse für die mittlere *AIF* (*AIF2*) gezeigt.

Wird das Zeitfenster zu klein gewählt, wird für lange Transitzeiten im Gewebe die Kurve abgeschnitten. Aus Abb. 7.3 ist ersichtlich, daß etwa das Drei-, besser aber das Vierfache der *MTT* als Breite des Zeitfensters gewählt werden sollte, um den vorgegebenen Wert zu reproduzieren.

Abtastrate

Im MR-Experiment ist die Zeitauflösung des Bilddatensatzes limitiert und liegt im Sekundenbereich. Für schnelle EPI-Sequenzen kann man die Sekundenschwelle unterschreiten, diese sind aber nicht für alle Anwendungen geeignet, wie noch diskutiert wird. Die Abhängigkeit von der Abtastrate ist in Abb. 7.4 für $n = 5$ dargestellt.

Für kleine Abtastraten wird die *MTT* systematisch um rund 20% überschätzt. Der relative Fehler scheint für die kurze *MTT* größer zu sein als für die langen *MTTs*, was sich bei Berechnung mit den beiden anderen *AIFs* bestätigt: die Ergebnisse sind für alle *AIFs* ähnlich. Die Abweichung ist fast ausschließlich auf den Fehler im ersten Datenpunkt der Residuenfunktion zurückzuführen, so daß das Maximum $R(0)$ unterschätzt wird. Dies wird in Abb. 7.4 (d) demonstriert. Auch für höhere Polynomordnungen bleibt die Abweichung im ersten Datenpunkt bestehen, was impliziert, daß eine niedrige Abtastrate das *AIF*-Profil verschmälert. Erhöht man die Zeitauflösung künstlich durch Interpolation der *AIF* und der Gewebekurven, lassen sich die systematischen Fehler stark reduzieren. Dies wird in Kapitel 7.4.3 gezeigt.

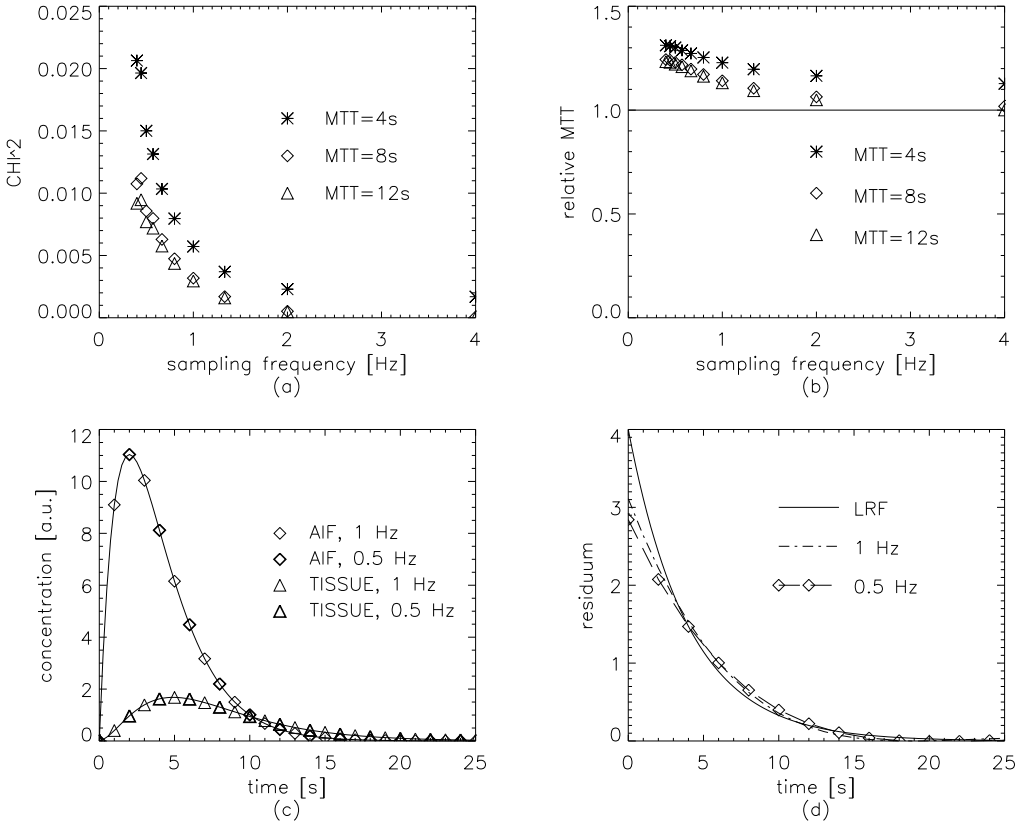

Abbildung 7.4: Simulationsergebnisse der Entfaltung als Funktion der Abtastrate. Dargestellt ist die mittlere quadratische Abweichung χ^2 von der Modellfunktion (a), sowie die relative Transitzeit (b) für die schmale *AIF (AIF1)* in Kombination mit den drei *LRFs* für $n = 5$. Die Originalfunktionen werden durch kleine Abtastfrequenzen verfälscht wie in (c) für die *AIF1* und die mit *LRF1* gefaltete Kurve demonstriert wird. Die daraus resultierende Abweichung der Residuenfunktion (d) von der *LRF* ist besonders im Maximum offensichtlich.

Zeitlicher Versatz

Wird aus den MR-Datensätzen jeweils für die *AIF* und das Gewebe ein identisches Zeitfenster gewählt, spiegelt die Differenz der Bolusstartwerte in beiden Datenreihen gerade die Zeitverzögerung aufgrund des KM-Transports vom Ort der *AIF*-Messung zum betreffenden Gewebevoxel wider. Will man die Randbedingung $R(0) = max(R(t))$ erfüllen, müssen die Zeitfenster exakt zum Bolusstart in beiden Kurven beginnen. In der Praxis wird eine erste Näherung des Bolusstartwertes aus einem Schwellwertkriterium bestimmt, das auf die interpolierten Kurven angewandt wird.

Abbildung 7.5 zeigt die Abhängigkeit von χ^2 und der relativen *MTT* von dem zeitlichen Versatz $\Delta\tau$ zwischen beiden Kurven.

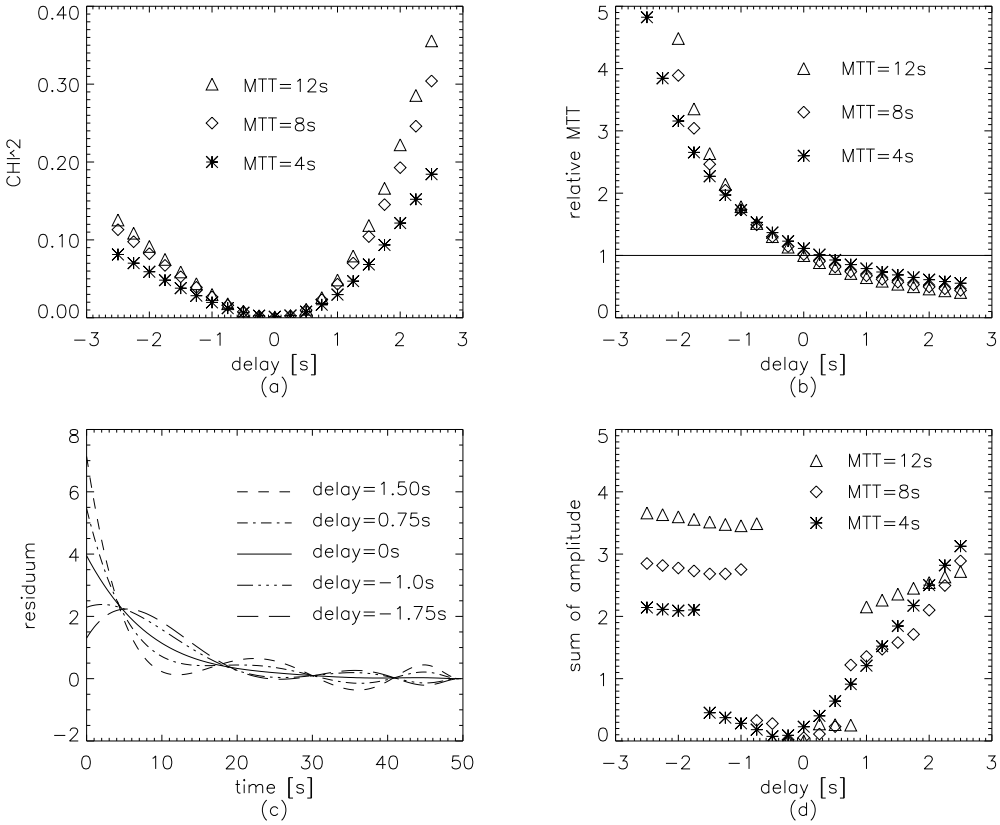

Abbildung 7.5: Simulationsergebnisse der Entfaltung als Funktion des zeitlichen Versatzes zwischen *AIF* und Gewebekurve. Gezeigt ist die mittlere quadratische Abweichung χ^2(a) von der Modellfunktion für *AIF2* und $n = 5$ sowie die daraus resultierende relative Transitzeit (b). Die Beispielfunktion in (c) zeigt, wie sich die Maxima in Abhängigkeit vom zeitlichen Versatz verschieben. Die Summe des Betrages der lokalen Extrema (außer Randextrema) zeigt den Wert für $\Delta\tau$, ab dem $R(0) = max(R(t))$ erfüllt ist.

Die mittlere quadratische Abweichung zeigt als Funktion des zeitlichen Versatzes ein Minimum für $\Delta\tau = 0$, welches für kurze Transitzeiten breiter wird. Für $\Delta\tau = \pm 1$ s treten für die relative MTT bereits Fehler von rund 50% auf. Wie aus Abb. 7.5 (c) ersichtlich wird, verschiebt sich das Maximum der Residuenfunktion für $\Delta\tau < 0$ nach rechts. Mit wachsendem negativen $\Delta\tau$ erhält man Lösungen mit $R(0) \approx 0$, so daß die relative Transitzeit singulär wird. Beim Überschreiten dieser Sigularität wird MTT_r negativ. Für $\Delta\tau > 0$ wird $R(0)$ größer, ebenso erhöhen sich die Oszillationen. Das Verschieben der Maxima ist in Abb. 7.5 (d) verdeutlicht. Dort ist die Summe des Betrages der lokalen Extrema (ausschließlich der Randextrema) aufgetragen. Die steile Kante für $\Delta\tau < 0$ spiegelt gerade den Zeitpunkt wider, ab welchem $R(0) = max(R(t))$ wird, das absolute Maximum auf den ersten Datenpunkt zu liegen

kommt und somit aus der Amplitudensumme verschwindet. Wie noch gezeigt wird, kann man sich diese *Amplitudenfunktion* bei der Detektion des zeitlichen Versatzes zu Hilfe nehmen.

7.4 Entfaltung von verrauschten Daten

Im folgenden werden die im vorigen Kapitel vorgestellten Untersuchungen zur Parameterwahl auf verrauschte Daten ausgeweitet.

7.4.1 Modell zum Rauschen, Monte-Carlo-Simulationen

Da der Entfaltungsalgorithmus auf die Konzentrations-Zeit-Kurven, also die konvertierten MR-Signal-Zeit-Kurven angewandt wird, muß das Rauschen der Signal-Kurven in die Konzentrations-Zeit-Kurven propagiert werden. Wie nachfolgend gezeigt wird, ist das Rauschen der Konzentrations-Zeit Kurven abhängig vom entsprechenden Signalwert.
Die Methode der Fehlerfortpflanzung führt mit der in Kapitel 6.2 vorgestellten Gleichung zur Konvertierung der Signalkurven (s. Gl. 6.3) zur Varianz σ_C^2 der Konzentration C:

$$\sigma_C^2 = \left(\frac{\partial C}{\partial S_0}\right)^2 \cdot \sigma_{S_0}^2 + \left(\frac{\partial C}{\partial S(t)}\right)^2 \cdot \sigma_{S(t)}^2. \tag{7.12}$$

$S(t)$ beschreibt die Signal-Zeit Kurve, S_0 ist der Prä-Kontrast-Signalwert. Gilt für die zeitunabhängige Standardabweichung des Signals $\sigma_{S(t)} = \sigma$, folgt für die Standardabweichung des *baseline* Signals: $\sigma_{S_0} = \sigma/\sqrt{n}$, wenn die *baseline* mit n Bildern berechnet wurde.
Dann folgt mit Gl. 6.3:

$$\sigma_C^2 = \left(\frac{k \cdot \sigma}{TE}\right)^2 \cdot \left(\frac{1}{S(t)^2} + \frac{1}{n \cdot S_0^2}\right). \tag{7.13}$$

Die Standardabweichung $\sigma_C(t)$ ergibt sich daraus zu

$$\begin{aligned} \sigma_C(t) &= \frac{\sigma \cdot k}{S_0 \cdot TE} \cdot \sqrt{\left(\frac{S_0}{S(t)}\right)^2 + \frac{1}{n}} \\ &= \frac{\sigma}{S(t)} \cdot \frac{k}{TE} \qquad \text{für} \quad n \gg 1. \end{aligned} \tag{7.14}$$

Das zeitunabhängige Rauschen der Signalkurve setzt sich somit als zeitabhängiger Fehler in die Konzentrationskurve fort. Die Abhängigkeit der Standardabweichung $\sigma_C(t)$ von $S(t)$ bedeutet, daß zur Abschätzung des Rauschens der Konzentrationskurven in jedem Fall die Signalkurven zugrundegelegt werden müssen.

Um Rauschen in die Konzentrationskurven einzuführen, geht man folgendermaßen vor: Die im vorherigen Kapitel modellierten Konzentrationskurven werden mit Hilfe von Gl. 6.3 in Signalkurven konvertiert:

$$S(t) = S_0 \cdot \exp\left(-\frac{C(t) \cdot TE}{k}\right). \tag{7.15}$$

Entsprechend der experimentell gefundenen Signal-Zeit-Verläufe werden die Variablen S_0 und k angepaßt: $S_0 = 150$, $k = 10$ ms mM. Der daraus resultierende Signalabfall liegt für die vorgegebenen Konzentrationskurven zwischen 40% und 75%.
Das Rauschen im MR-Signal kann als zeitunabhängig und gaußverteilt um die vom Signalwert unabhängige konstante Standardabweichung $\sigma_{S(t)}$ angenommen werden. Zu den Signalkurven wird dann gaußverteiltes Rauschen addiert, wobei die Breite der Verteilung durch den in den Simulationen vorgegebenen *SNR* bestimmt wird:

$$\begin{aligned} S(t)_r &= S(t) + \sigma_{S(t)} \cdot G \\ &= S(t) + \frac{150}{SNR} \cdot G \end{aligned} \tag{7.16}$$

G kennzeichnet die normalverteilte Zufallsgröße mit Mittelwert Null und Varianz eins, die für jede Simulation neu bestimmt wurde. Dem Rauschen im *baseline* Wert wird mit $S_{0r} = S(t)_r/3$ Rechnung getragen (s. o.). Anschließend werden die Signalkurven mit Hilfe von Gl. 6.3 rückkonvertiert und durchlaufen den Entfaltungsalgorithmus.
Die Simulationsrechnungen wurden für $SNR = 10, 20, 30, \ldots, 100$ durchgeführt. Für jeden Wert von *SNR* wurde in 1000 Durchläufen jeweils die mittlere quadratische Abweichung χ^2 (pro Datenpunkt) der Residuenkurve R von der Modellfunktion *LRF* sowie die relative MTT analog zur Berechnung in Kapitel 7.3 bestimmt. Die Ergebnisse werden als Mittelwerte der beiden Größen als Funktion der jeweils untersuchten Parameter dargestellt.

7.4.2 Ergebnisse

Anzahl der Polynome

Die Ergebnisse bei Variation der Polynomzahl sind in Abb. 7.6 für vier verschiedene *SNR* dargestellt. Zwei verschiedene Kombinationen der Ausgangskurven *AIF* und *LRF* wurden ausgewählt (a), (b), um die Bandbreite des Konvergenzverhaltens zu demonstrieren. Bereits für $SNR = 100$ konvergieren die Lösungsfunktionen nicht für $n \to \infty$. χ^2 zeigt ein Minimum in Abhängigkeit von n, welches für abnehmende *SNR* enger wird und sich zu kleineren n verschiebt. Ebenso zeigt die relative MTT Konvergenz bis zu einem optimalen Wert n, der für das gesamte untersuchte *SNR* Intervall zwischen $n = 4$ und $n = 7$ liegt. Da die Standardabweichungen schnell

sehr groß werden, wurde auf die Darstellung aller Fehlerbalken verzichtet. Um einen Überblick zur Reproduzierbarkeit der Lösungen zu erhalten, ist in Abbildung 7.6 (d) der relative Fehler $SD(MTT_r)/mean(MTT_r)$ gesondert gezeigt. Für kleine SNR ist die Reproduzierbarkeit bereits für $n \geq 6$ nicht mehr gegeben. Wählt man $n = 4$, läßt sich die MTT unabhängig vom SNR auf 10% genau bestimmen, für $SNR = 50$ liegt der Fehler nur noch bei wenigen Prozent.

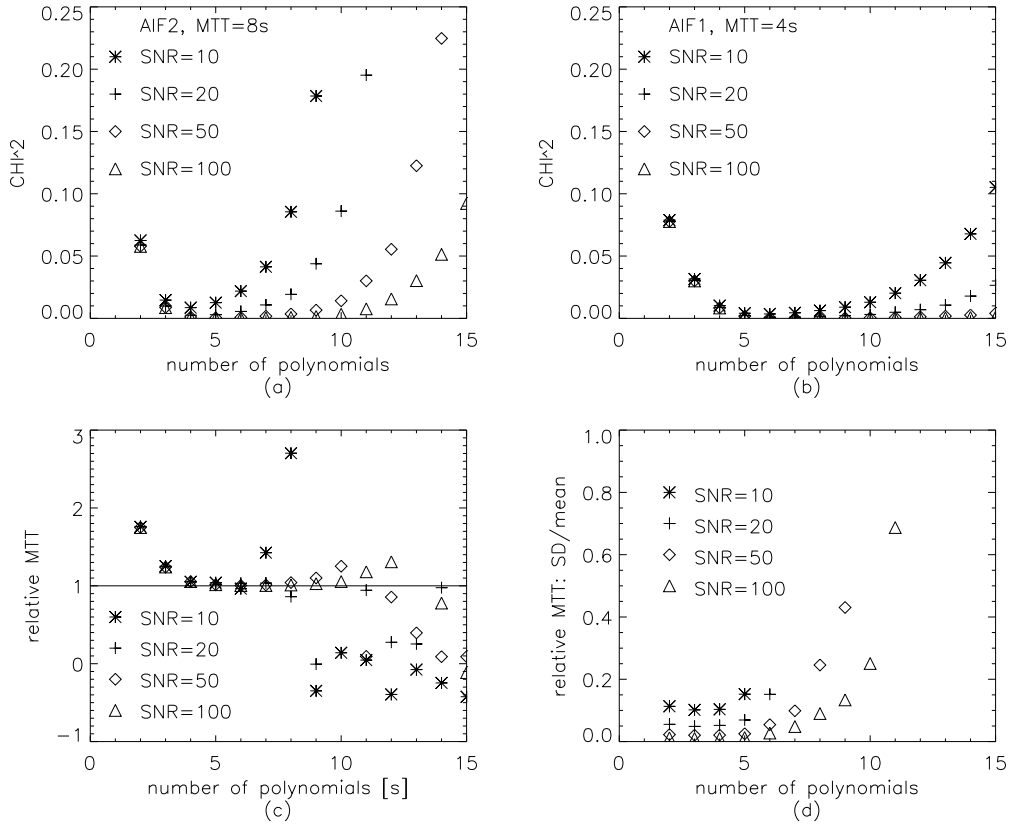

Abbildung 7.6: Simulationsergebnisse der Entfaltung von verrauschten Daten bei Variation der Polynomzahl. Dargestellt sind die mittlere quadratische Abweichung χ^2 zweier Kombinationen von Ausgangsfunktionen ((a), (b)). Für die Kombination aus (a) sind die relativen mittleren Transitzeiten (c) und die relativen Fehler der mittleren Transitzeit (d) für vier verschiedene Werte von SNR gezeigt. Für jedes SNR findet man einen optimalen Wert n, für welchen die Übereinstimmung mit der Modellkurve maximal wird.

Zeitfenster

Da der Einfluß eines festen Zeitfensters auf Gewebekurven mit langer Transitzeit am größten ist, werden nachfolgend nur die Ergebnisse für die *LRF* mit $MTT = 12\,\mathrm{s}$ präsentiert.

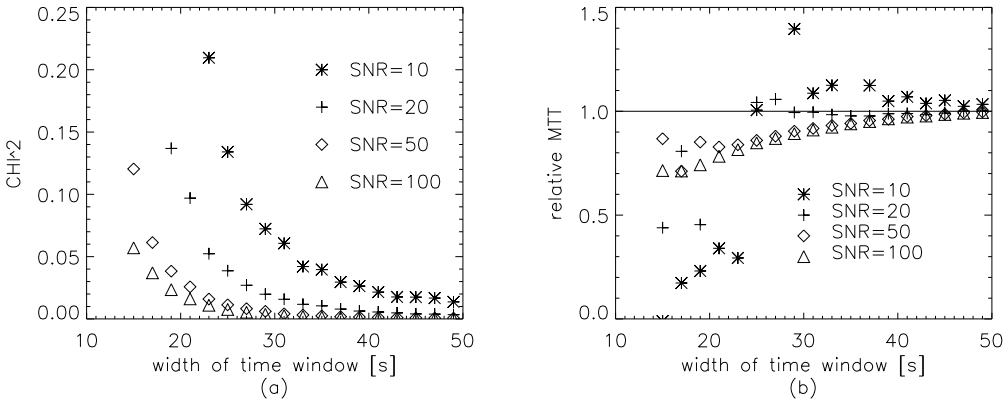

Abbildung 7.7: Simulationsergebnisse der Entfaltung von verrauschten Daten als Funktion des Zeitfensters. Dargestellt ist die mittlere quadratische Abweichung χ^2 von der Modellfunktion (a) sowie die relative *MTT* (b) für die mittlere *AIF (AIF2)* in Kombination mit der längsten *MTT*, $n = 5$ und unterschiedliche *SNR*.

Abbildung 7.7 zeigt, daß die oben gegebene Empfehlung für die Breite des Zeitfensters bis zu $SNR = 20$ Gültigkeit besitzt. Für abnehmendes *SNR* werden die Lösungskurven für zu knapp bemessene Zeitfenster instabil, so daß die systematischen Fehler in zufällige Fehler übergehen. Um dies zu verhindern, muß für $SNR = 10$ das Zeitfenster etwa das Vierfache der *MTT* ausmachen. Bei der Entfaltung von Gewebekurven mit kürzerer Transitzeit bildet χ^2 ein Minimum für ein optimal gewähltes Zeitfenster.

Abtastrate

Die Ergebnisse bei Variation der Abtastrate sind in Abb. 7.8 beispielhaft für vier verschiedene *SNR* dargestellt.
Der Einfluß von Rauschen wird erst für $SNR = 10$ evident. Die systematische Überschätzung der *MTT* bleibt für verrauschte Daten bestehen, wird bis einschließlich $SNR = 20$ aber auch nicht größer. Die Ergebnisse sind für alle *AIFs* ähnlich.
Die Genauigkeit der Entfaltung scheint bislang in erster Linie limitiert durch die zeitliche Auflösung der Datenreihe. Daher wird in Kapitel 7.4.3 der systematische Fehler aufgrund der begrenzten Auflösung in direkter Anlehnung an experimentelle Gegebenheiten quantifiziert bzw. gezeigt, wie er durch Interpolation minimiert werden kann.

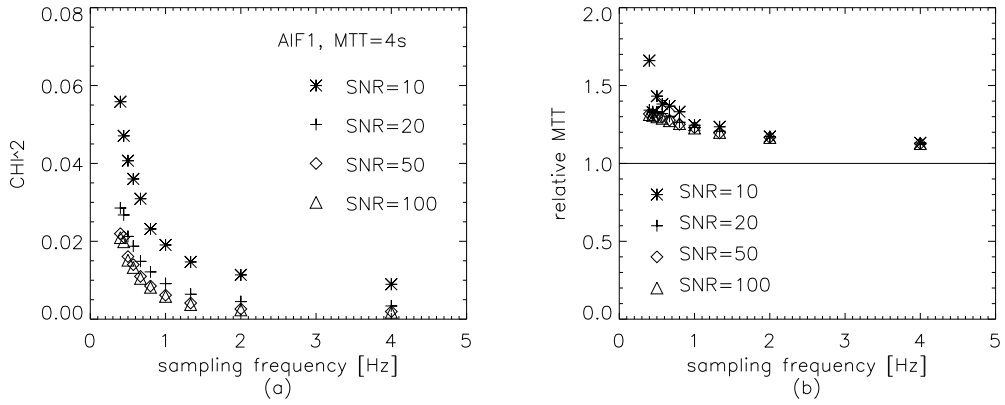

Abbildung 7.8: Simulationsergebnisse der Entfaltung von verrauschten Daten als Funktion der Abtastrate. (a) zeigt die mittlere quadratische Abweichung χ^2 von der Modellfunktion, (b) die relative Transitzeit für die schmale *AIF (AIF1)* in Kombination mit der schmalen *LRF* für $n = 5$. (Man beachte, daß die relative MTT nicht gegen den Wert 1 konvergiert, da $n = 5$ gewählt wurde, s. o.)

Zeitlicher Versatz

Die Ergebnisse für χ^2 und der relativen MTT als Funktion des zeitlichen Versatzes zwischen AIF und Gewebekurve sind in Abb. 7.9 beispielhaft für zwei Kombinationen und vier verschiedene *SNR* gezeigt. Der Einfluß von Rauschen auf den Kurvenverlauf von χ^2 ist minimal, dagegen wird die Bestimmung der relativen MTT für kleine *SNR* und negativ wachsende Zeitverschiebungen instabil. Dies ist darauf zurückzuführen, daß man mit wachsendem negativen Zeitversatz sich der Umgebung einer Singularität von MTT_r nähert, wo für die berechneten Residuenfunktionen gilt: $R(0) \approx 0$.

7.4.3 Optimierungskriterien für die Parameterwahl im Experiment

Anhand der Ergebnisse des letzten Kapitels soll hier die Vorgehensweise bei der Parameterwahl für die Auswertung von dynamischen MR-Datensätzen getroffen werden. Die Bestimmung der Polynomzahl n muß sich am *SNR* der im Experiment gewonnenen Datensätze orientieren. Mit $SNR = 30$ wird eine untere Abschätzung getroffen. Die Stabilität der Lösungen wird durch Festsetzen von $n = 5$ gewährleistet. Der systematische Fehler in der MTT durch diese Reduktion der Dimension des Lösungsfunktionsraumes liegt für die oben untersuchten *LRFs* bei maximal 10%.
Wie oben gezeigt, muß ein zeitlicher Versatz zwischen AIF und Gewebekurve berücksichtigt werden, da sonst die mittlere Transitzeit für $\Delta\tau < 0$ systematisch überschätzt und für $\Delta\tau > 0$ systematisch unterschätzt wird. Daraus ergibt sich die Frage, wie man diesen Parameter möglichst genau bestimmen kann.
Da die Residuenfunktion $R(t)$ die Antwort auf einen instantanen Bolus darstellt, zum

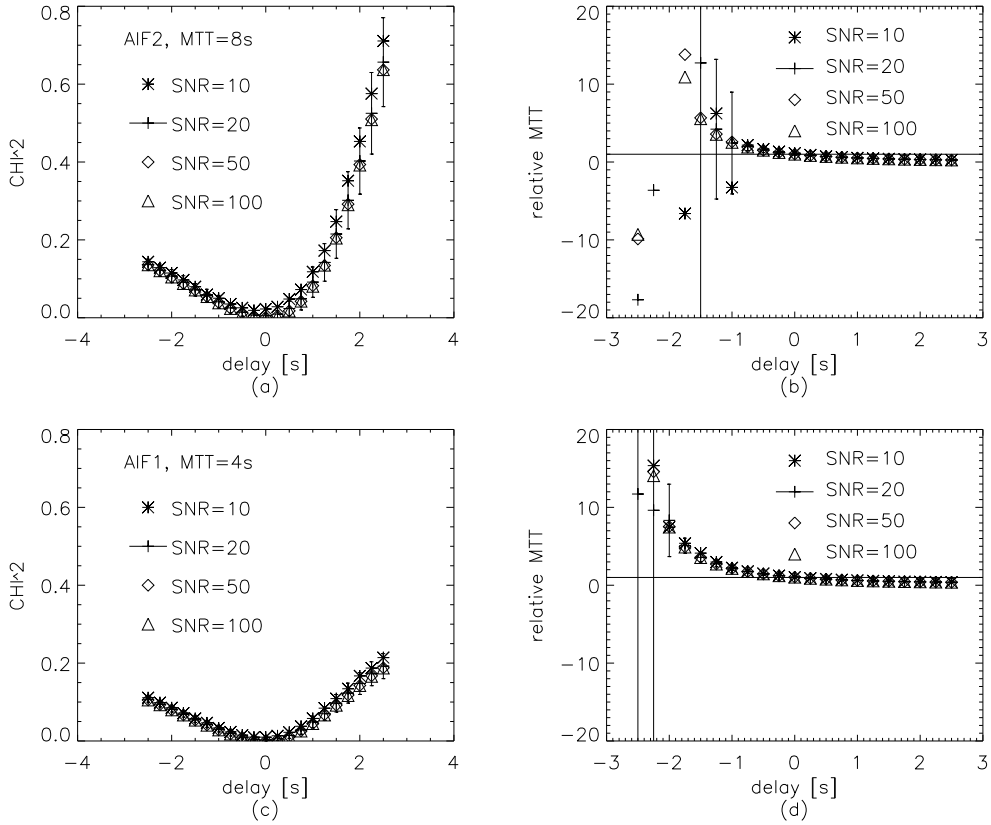

Abbildung 7.9: Simulationsergebnisse der Entfaltung von verrauschten Datensätzen als Funktion des zeitlichen Versatzes zwischen *AIF* und Gewebekurve. Beispielhaft gezeigt ist die mittlere quadratische Abweichung χ^2(a) von der Modellfunktion für *AIF2*, $MTT = 8\,\mathrm{s}$ und $n = 6$ sowie die daraus resultierende relative Transitzeit (b). Für *AIF1*, $MTT = 4\,\mathrm{s}$ und $n = 6$ zeigt (c) ein breiteres Minimum und ein späteres Einsetzen der instabilen Lösungen für negative Zeitversätze (d). In (b) wurde zugunsten der Übersichtlichkeit auf die Darstellung der restlichen Fehlerbalken für $\Delta\tau < 0$ Zeitversätze verzichtet.

Zeitpunkt $t = 0$ also die gesamte KM-Menge im Voxel vorhanden ist, muß $R(t)$ eine monoton fallende Funktion sein mit $R_{max} = R(0)$. Der zeitliche Versatz $\Delta\tau$ wird aus der Bedingung bestimmt, daß $R(t, \Delta\tau)$ möglichst wenig oszilliert. Als Maß für die Monotonie wird die Summe des Betrages der k lokalen Extrema mit Positionen t_k definiert:

$$\sum_{i=0}^{k} |R(t_k, \Delta\tau)| \rightarrow min(\Delta\tau). \tag{7.17}$$

In dieser Summe sind die Randextrema nicht enthalten, so daß die Funktion jenes $\Delta\tau$ sehr gut identifiziert, für welches sich das Randmaximum $R(0)$ nach rechts zu $t_k > 0$ verschiebt. Wie die Simulationsrechnungen zeigten, stimmt die Lage des absoluten

Minimums der Amplitudenfunktion sehr gut mit der (im Experiment nicht ermittelbaren) Lage des absoluten Minimums der χ^2 Funktion überein (s. auch Abb. 7.5 (d)). Die Anzahl der Zeitpunkte N wird aus einem den Daten angepaßten Intervall bestimmt. Wie gezeigt, sollte das Zeitintervall etwa $3-4$ mal größer sein als die erwartete MTT. Da sich für kurze Transitzeiten ein Minimum von χ^2 als Funktion der Breite des Zeitfensters ausbildet (für kleine MTT führt die Verwendung zu vieler Datenpunkte nur zur Erhöhung des Rauschanteils und liefert keine Information über die Residuenfunktion), wird zur Bestimmung des optimalen N aus einem angepaßten Werteintervall das Minimum folgender Funktion gesucht: Die mittlere quadratische Abweichung pro Datenpunkt der mit der AIF rückgefalteten Residuenfunktion $R_N(t)$ von der gemessenen Gewebekurve $C(t)$:

$$\chi^2 = \frac{1}{N}\sum_{i=0}^{N}\left((R_N \otimes AIF)(t_i) - C(t_i)\right)^2 \rightarrow min(N) \tag{7.18}$$

Wie die Simulationsrechnungen zeigten, entsprach die Lage dieses Minimums der des Minimums von χ^2 als Funktion von N, der Abweichung der Modellfunktion LRF von R (Gl. 7.10).

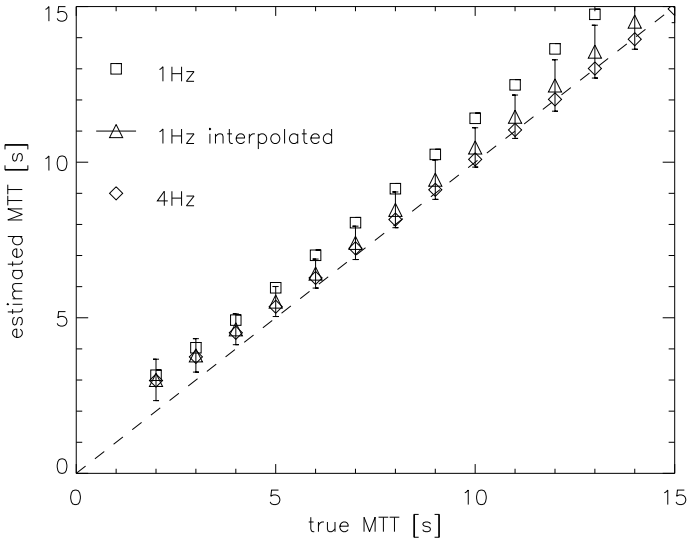

Abbildung 7.10: Simulationsergebnisse der Entfaltung für $SNR = 30$ und $n = 5$ bei festem Zeitfenster. Dargestellt ist die nach der Entfaltung mit der *AIF1* ermittelte MTT als Funktion der wahren MTT für Datenreihen, die mit 1 Hz und 4 Hz akquiriert wurden sowie die auf 2 Hz *spline*-interpolierte 1 Hz-Datenreihe.

Die Abtastrate des MR-Datensatzes ist im Experiment limitiert. Aus den Simulationsrechnungen ergab sich für niedrige Abtastraten ein hoher systematischer Fehler. Werden die Konzentrations-Zeit-Kurven *spline*-interpoliert [47], wird der systemati-

sche Fehler sehr viel geringer. Abbildung 7.10 zeigt bei Vorgabe einer exponentiellen LRF für $SNR = 30$ und $n = 5$ die Genauigkeit der MTT-Bestimmung.
Durch die Interpolation können die Abweichungen reduziert werden, so daß die Ergebnisse ähnlich denen der mit 4 Hz gesampelten Datenreihe sind. Kleine $MTTs$ ($< 4\,\mathrm{s}$) werden überschätzt, was nicht auf eine zu geringe Abtastrate zurückgeführt werden kann (s. Abb. 7.10). Die Überschätzung ist in Einklang mit Abb. 7.2 (a). Tatsächlich können für $n = 6$ auch kleine $MTTs$ reproduziert werden.

Kapitel 8

MR-Meßtechnik

Die suszeptibilitätsgewichtete dynamische MRT soll im Hinblick auf die Anwendung in der Nierendiagnostik untersucht werden. Das folgende Kapitel stellt die MR-Sequenzen vor, die für den Einsatz im Tiermodell und am Patienten entwickelt wurden.

8.1 MR-Meßtechnik am Tiermodell

In Kapitel 6 wurde dargelegt, daß zur quantitativen Bestimmung des RBV und des RBF in der Niere neben dem Konzentrations-Zeit-Verlauf im Nierengewebe auch der Konzentrations-Zeit-Verlauf in einem zuführenden Gefäß, die arterielle Input-Funktion (AIF), bekannt sein muß. Beide Datenreihen werden aus den entsprechenden Signal-Zeit-Kurven zweier Schichten gewonnen, die simultan mit einer FLASH-Sequenz akquiriert werden. Die FLASH-Sequenz erfüllt mit ihrer inherenten Sensitivität auf Suszeptibilitätsänderungen und durch die Echoakquisition mit Hilfe von Gradientenschaltungen die Grundvoraussetzungen einer schnellen T2*-gewichteten Bildgebungssequenz.

8.1.1 Entwicklung der FLASH-Bildgebungssequenz

Da das Blutvolumen in der Niere mit rund 20 ml/100 g Gewebe sehr hoch ist, erhält man auch für die KM-Konzentration im Gewebe relativ hohe Werte, so daß schon bei kurzen Echozeiten aufgrund des starken $T2^*$-Effektes ein signifikanter Signalabfall beobachtet wird. Die Aufnahme der Nierenschicht kann daher mit der gleichen Echozeit erfolgen wie die Aufnahme der Nierenarterie. Dies ist vorteilhaft, da eine kurze Echozeit eine schnelle Bildaufnahme mit kurzer Sequenz-Repetitionszeit TR ermöglicht. Die Echozeit muß so gewählt werden, daß im Nierengewebe ein signifikanter Signalabfall während der Boluspassage des KMs detektiert werden kann. Gleichzeitig darf die Signalintensität der Nierenarterie nicht ins Rauschen abfallen. Die Wahl der Echozeit ist somit auch abhängig von der Dosis und der Injektionsgeschwindigkeit des KM-Bolus, da die *Peak*-Bolus-Konzentration über die maximale Änderung der Querrelaxationsrate den maximalen Signalabfall bestimmt. Mit der

Wahl einer Echozeit von $TE = 6\,\text{ms}$ wird diese Bedingung für die in Kapitel 10 beschriebenen Experimente erfüllt.

Die Meßzeit pro Bild T_A sollte möglichst kurz sein ($< MTT$). Da sich T_A aus dem Produkt der Anzahl der Phasenkodierschritte N_P und der Sequenzrepetitionszeit TR ergibt, stehen sich die Forderungen nach hoher zeitlicher und guter örtlicher Auflösung entgegen. Nach den Ergebnissen aus Kapitel 7 läßt sich für die zeitliche Auflösung ein oberer Grenzwert von zwei Sekunden angeben, für den die systematischen Fehler für kleine MTT noch akzeptabel sind. Vermindert man die Zahl der Phasenkodierschritte N_P, kann die unvollständig aufgenommene Rohdatenmatrix durch Auffüllen von Nullen (sogenanntes *Zerofilling*) auf eine $N \times N$ Matrix vervollständigt werden.

Um eine starke T2*-Wichtung des FLASH-Signals zur erreichen, muß der Einfluß der longitudinalen Relaxationszeit $T1$ auf die Signalintensität möglichst gering gehalten werden. Wie noch gezeigt wird, sind die durch den KM-Bolus induzierten Änderungen in den Relaxationsraten $R1$ und $R2^*$ über einen großen Wertebereich verteilt. Diese Streuung macht eine (für alle $R2^*$ gültige) Optimierung der Sequenzparameter α (Flipwinkel) und TR unmöglich. Im Prinzip wird nach Gl. 3.18 die relative Signaländerung S/S_0 für $TR \to \infty$ und $\alpha \to 0$ unabhängig von $T1$-Änderungen. Lange Repetitionszeiten will man aber gerade vermeiden, und für $\alpha \to 0$ geht natürlich die transversale Magnetisierungskomponente ebenso gegen Null. Der Flipwinkel wird mit $\alpha = 12°$ so klein gewählt, daß noch ausreichend Signal vorhanden ist. Aufgrund der geforderten hohen Zeitauflösung sollte TR möglichst klein sein. Mit einer Echozeit von $TE = 6\,\text{ms}$ kann man – unter den unten aufgeführten Bedingungen – ein minimales TR von $TR = 11,5\,\text{ms}$ erreichen.

Nimmt man die Rohdatensätze beider Schichten nicht einzeln nacheinander, sondern zeilenweise zwischen beiden Schichten wechselnd auf, so erhält man eine effektive Repetitionszeit von $TR_{eff} = 2 \cdot TR$. TR_{eff}, nicht TR bestimmt die Dauer der $T1$-Relaxation zwischen zwei Anregungen. Der Einfluß von $T1$-Effekten kann dadurch verringert werden, ohne die Zeitauflösung zu reduzieren.

Durch den Blutfluß werden die Spins im Blut in der Zeitspanne zwischen Phasenkodierung und Datenakquisition verschoben. Dies bedeutet, daß gradienteninduzierte Phasenverschiebungen durch flußinduzierte Phasenverschiebungen überlagert werden, was zu einer fehlerhaften Ortskodierung führt. Die entwickelte Sequenz ist für beide Schichten flußkompensiert, d. h. die durch eine gerichtete Bewegung der Spins zusätzlich hervorgerufene Dephasierung wird kompensiert.

Dem bipolaren Gradientenpuls sowohl in Schichtselektions- als auch in Ausleserichtung wird ein zusätzlicher bipolarer Puls umgekehrter Polarität nachgestellt. Die beiden mittleren Pulse können zu einem Puls zusammengefaßt werden. Eine solche Gradientenfolge ist flußkompensiert in 1. Ordnung, wenn sich ihr nulltes und erstes Moment jeweils zu Null addieren [55]. Die durch eine konstante Geschwindigkeit

induzierten Phasenverschiebungen werden korrigiert.
Die Berechnung der Gradientenzüge erfolgt unter der Nebenbedingung, daß die Flußkompensation möglichst wenig Zeit in Anspruch nimmt, um die Echozeit nicht zu verlängern. Außerdem müssen die durch den Tomographen gegebenen technischen Randbedingungen von maximaler Gradientenstärke ($G_{max} = 25\,\mathrm{mT/m}$) und maximaler Steilheit der Gradientenrampen (*rise time*: $(dG/dt)_{max} = 25\,\mathrm{mT/(m \cdot 600\,\mu s)}$) berücksichtigt werden. Abbildung 8.1 zeigt das Sequenzschema der implementierten FLASH-Sequenz.

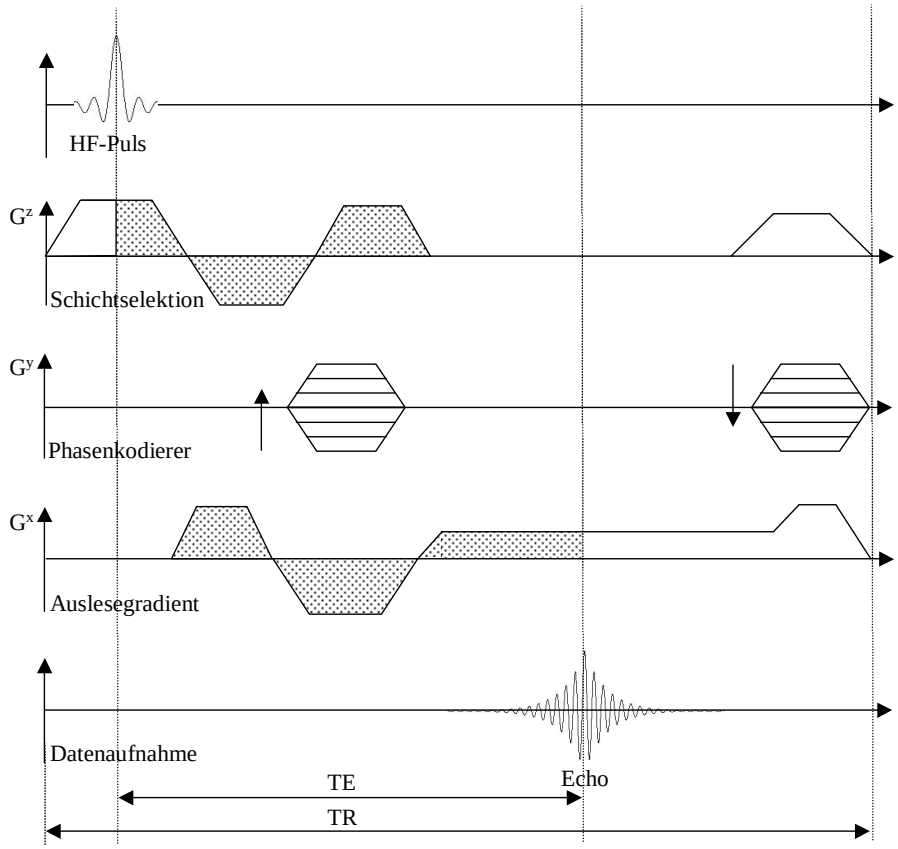

Abbildung 8.1: Sequenzschema der flußkompensierten FLASH-Sequenz. Zum Echozeitpunkt verschwinden für den Gradientenzug sowohl in Schichtselektions- als auch in Ausleserichtung jeweils das nullte und erste Moment (schraffierte Fläche). Für jede Kodierrichtung wird am Sequenzende ein Spoilergradient bzw. Rephasiergradient geschaltet, der die übrige Transversalmagnetisierung vor einer erneuten Kleinwinkelanregung vollständig dephasiert.

Der Aufbau entspricht weitgehend dem in Kap. 3.2 dargestellten prinzipiellen Schema einer Gradientenecho-Sequenz. Hinzu kommen die Gradientenzüge zur Flußkompensation sowie der Rephasiergradient in Phasenkodierrichtung und die Spoiler-

Gradienten am Sequenzende.

Nach Gleichung 3.15 ist das Signal-Rausch-Verhältnis umgekehrt proportional zur Quadratwurzel der Bandbreite der Auslesefrequenz. Die Ursache liegt darin, daß das MR-Signal nach seiner Akquisition einer Filterung mit Tiefpaß unterzogen wird. Die Grenzfrequenz des Tiefpasses sinkt mit abnehmender Bandbreite. Das im Frequenzraum gleichmäßig verteilte Rauschen läßt sich somit durch eine Reduktion der Auslesebandbreite stärker unterdrücken. Die Auslesezeit der hier vorgestellten Sequenz beträgt $5128\,\mu$s, was einer Bandbreite von 195 Hz/Pixel entspricht.

Werden bei einem FOV von $200 \times 200\,\mathrm{cm}^2$ 84 Phasenkodierschritte aufgenommen, erreicht man eine *in-plane*-Ortsauflösung von $2,4 \times 1,6\,\mathrm{mm}^2$ bei einer gewählten Schichtdicke von 5 mm. Die zeitliche Auflösung pro Bild beträgt etwa 2 s. Ein dynamischer MR-Datensatz umfaßt zwei Schichten mit jeweils 60 Bildern.

8.1.2 Messung der Relaxivitäten

Wie in Kapitel 6.2 dargelegt wurde, werden die gemessenen Signal-Zeit-Kurven unter Annahme einer reinen Suszeptibilitätswichtung in Konzentrations-Zeit-Kurven konvertiert (s. Gl. 6.3). In Wirklichkeit werden aber durch das KM auch die Relaxationsraten $R1 = 1/T1$ und $R2 = 1/T2$ des Blutes erhöht. Um eine Abschätzung für den Fehler, der sich aus der Vernachlässigung dieser Änderung ergibt, zu erhalten, wurden die Relaxationsraten in Abhängigkeit von der KM-Konzentration *in vitro* bestimmt.

Plasma- und Blutproben (Vollblut, $HCT = 55\%$) wurden mit NC100150 titriert und jeweils zwei Verdünnungsreihen durch iteratives Verdünnen hergestellt. Der Wertebereich sowohl für die Blutproben als auch für die Plasmaproben reichte von $0 - 3,5$ mM Fe. Für die zu erwartenden weit streuenden Wertebereiche der Relaxivitäten $R1$ und $R2$ liefert die Relaxometrie am Kernspintomographen erste Abschätzungen. Sehr genau lassen sich die Relaxationsraten mit Hilfe eines MR Spektrometers bestimmen. Da die longitudinale Relaxationszeit $T1$ eine Funktion des äußeren B-Feldes ist, muß die Grundfeldstärke mit der am Tomographen von $B_0 = 1,5$ T übereinstimmen.

In der MR-Spektroskopie mißt man das Spektrum des MR-Signals. Die Fouriertransformierte einer Exponentialfunktion ergibt eine Lorentzbande, deren Halbwertsbreite durch die Zeitkonstante des Signalabfalls gegeben ist. Die Linienbreite des nach Anregung des Spinsystems aufgenommenen FID (*free induction decay*) ist daher durch die Querrelaxationszeit $T2^*$ gegeben. Will man $T2$ bestimmen, muß die Anregung des Spinsystems derart erfolgen, daß der detektierte Signalabfall ausschließlich von der Spin-Spin-Wechselwirkung herrührt. Dies kann durch die im Spin-Echo-Experiment in Kapitel 2.5.2 beschriebene Pulsfolge erreicht werden.

Die Bestimmung von $T1$ kann z. B. mit Hilfe der *Inversion-recovery-Technik* erfolgen.

Durch Einstrahlen eines 180°-Pulses wird die Magnetisierung invertiert. Nach einer *Inversionszeit* TI klappt ein 90°-Puls die aktuelle Längsmagnetisierung in die Transversalebene und der FID wird akquiriert. Wiederholt man diese Sequenz mehrmals mit unterschiedlichen Inversionszeiten, so kann der zeitliche Verlauf der Längsmagnetisierung abgetastet werden, da die Höhe der spektralen *Peaks* der Längsmagnetisierung zur Zeit TI proportional ist.
Die Messungen zur Bestimmung der Relaxivitäten wurden von Herrn Prof. M.E. Bellemann an der FH Jena, FB Medizintechnik, an einem 1,5-Tesla MR-Spektrometer (Minispec; Bruker, Ettlingen) durchgeführt.
Aus den konzentrationsabhängig gemessenen $T1$- und $T2$-Zeiten wurden die Relaxivitäten α und β von NC100150 in Blut und Plasma entsprechend den Relationen

$$\begin{aligned} R1 &= R1_0 + \alpha \cdot Conc \\ R2 &= R2_0 + \beta \cdot Conc \end{aligned} \tag{8.1}$$

bestimmt. $R1_0$ und $R2_0$ geben die nativen Relaxationsraten von Blut bzw. Plasma, $Conc$ ist der entsprechende Wert der KM-Konzentration in mM Fe.

8.1.3 Ergebnisse

Beispiel eines dynamischen MRT-Datensatzes

Eine typische, mit der oben beschriebenen Sequenz aufgenommene Bildfolge aus den Tierexperimenten ist in Abb. 8.2 gezeigt. Man sieht den Längsschnitt der linken Niere, der visuell eine gute Differenzierung von Nierenmark und Nierenrinde erlaubt. Der Kontrastmittelbolus erreicht zunächst die Rinde – erkennbar am starken Signalverlust – und induziert anschließend auch im Mark signifikante Signaländerungen.

Relaxivitäten

Die in Blut und in Plasma gemessenen Relaxivitäten $R1$ und $R2$ sind in Abb. 8.3 als Funktion der KM-Konzentration aufgetragen. Der Meßfehler ist extrem klein und nicht darstellbar. Der aus der Probenherstellung resultierende relative Fehler kann für die erste Probe jeder Verdünnungreihe mit etwa 5% abgeschätzt werden und pflanzt sich als systematischer Fehler fort.
Für alle vier Probenserien zeigte sich eine lineare Korrelation. Tabelle 8.1.3 gibt die ermittelten Relaxivitäten sowie die entsprechenden linearen Korrelationskoeffizienten an.
Mit Hilfe des Hämatokrit (HCT) lassen sich Plasmakonzentrationen durch Division mit $(1 - HCT)$ in Blutkonzentrationen umrechnen. Interessanterweise erhält man keine übereinstimmenden Relaxivitäten. Vielmehr liegen die beiden longitudinalen und die beiden transversalen Relaxivitäten für Blut und Plasma in der gleichen Größenordnung. Daraus kann man schließen, daß der Wasseraustausch zwischen den

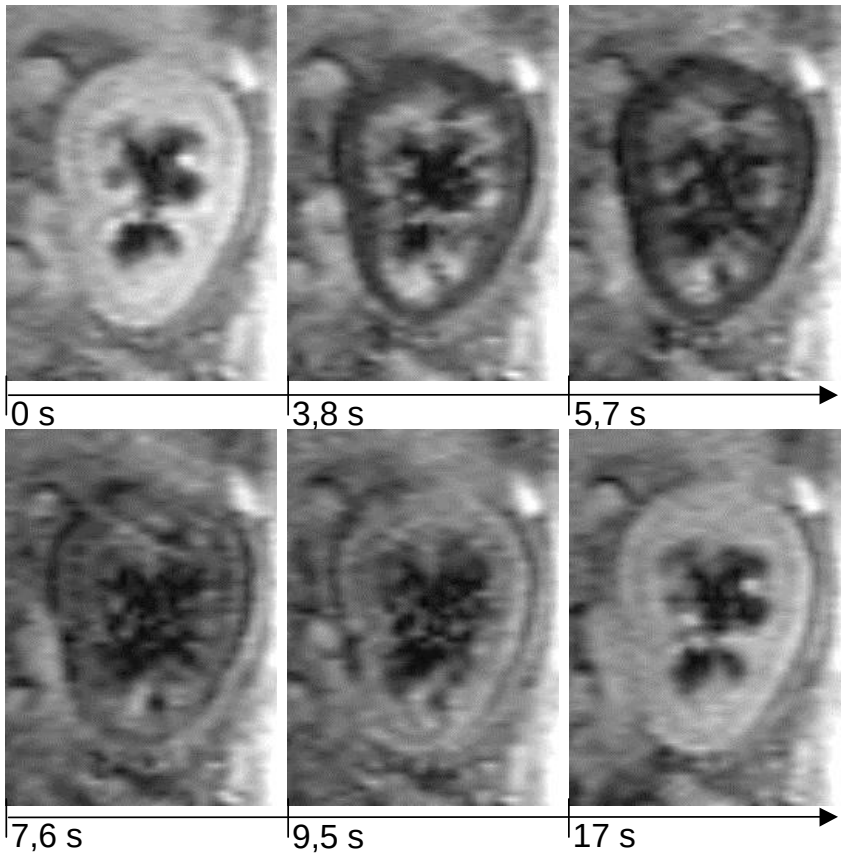

Abbildung 8.2: Dynamischer MR-Datensatz der linken Hundeniere. Gezeigt ist ein Ausschnitt der Serie, um den Verlauf der KM-induzierten Signaländerungen zu verfolgen. Das Signal erreicht anschließend wieder den Prä-KM-Wert.

Kompartimenten zur Angleichung der intravasalen und intrazellulären $T1-$ bzw. $T2$-Zeiten führt. Die Wassermoleküle im Blutplasma befinden sich mit denen der Zellen im *fast exchange regime*: die durchschnittliche Verweildauer eines Wassermoleküls in einem Erythrozyten beträgt $\tau = 17\,\text{ms}$ [56] und ist damit wesentlich kleiner als die Inversionszeit TI bei der $T1$-Bestimmung.

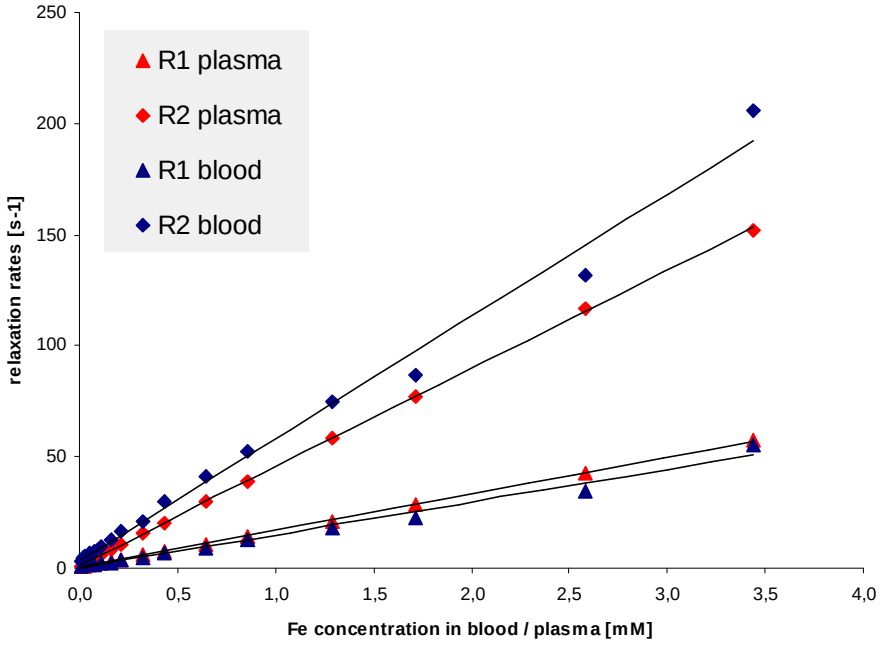

Abbildung 8.3: Die Relaxationsraten R1 und R2 von Vollblut und Plasma zeigen eine lineare Abhängigkeit von der Fe-Konzentration (KM: NC100150, Nycomed).

Tabelle 8.1: Ergebnisse der Relaxivitäten α und β von NC100150 in Vollblut und Plasma

		Relaxivität in in $mM^{-1}s^{-1}$	r^2 (lineare Korrelation)
Plasma	α	16,46	0,99
	β	44,29	0,99
Blut	α	14,73	0,98
	β	55,01	0,99

8.2 Meßtechnik am Patienten

8.2.1 Entwicklung einer FLASH-Sequenz mit Doppelecho

Wie bereits dargelegt, wird die Genauigkeit der Messung der Boluspassage auch bei superparamagnetischen Kontrastmitteln mit starkem $T2^*$-Effekt durch die auf die Signalintensität entgegengesetzt wirkende Verkürzung der $T1$-Zeit beeinflußt. Daher ist eine Methode zur Elimination von $T1$-Effekten wünschenswert. Durch Aufnahme der dynamischen Bildserie mit zwei verschiedenen Echo-Zeiten können $T1$-kompensierte Bilder berechnet werden (s. Kap. 9.2.1). Nach jedem Phasenkodierschritt werden zwei Gradientenechos akquiriert.
Damit durch die Aufnahme des zweiten Echos die Zeitauflösung nicht um den Faktor zwei reduziert wird, verlegt man das erste Echo zeitlich nach vorne. Aufgrund des $T2^*$-Zerfalls ist das *SNR* für das zweite Echo bereits wesentlich kleiner als für das erste Echo. Die Berechnung der kompensierten Bilder erfolgt durch Division der Einzelbilder (s. u.). Dadurch addiert sich der relative Rauschanteil aus den beiden Einzelbildern. Die zweite Echozeit darf deshalb nicht zu groß gewählt werden, sie sollte kleiner als das kleinstmögliche $T2^*$ während der KM-Passage sein. Andererseits wird die $T2^*$-induzierte Signaländerung im kompensierten Bild S_{T2^*} (s. Gl. 9.3) nach

$$\frac{dS_{T2^*}}{dT2^*} = -\frac{(TE2 - TE1)}{(T2^*)^2} \cdot e^{-\frac{(TE2-TE1)}{T2^*}} = -\frac{TE_{eff}}{(T2^*)^2} \cdot e^{-\frac{TE_{eff}}{T2^*}} \tag{8.2}$$

für $T2^* \gg TE_{eff}$ immer geringer und ein optimaler Echoabstand TE_{eff} würde im Bereich von $T2^*$ liegen. Diesen beiden gegenläufigen Bedingungen wurde mit einem Kompromiß durch die Wahl von $TE1 = 4,5\,\mathrm{ms}$ und $TE2 = 9,0\,\mathrm{ms}$ entsprochen. Der Flipwinkel wird bei $\alpha = 12°$ belassen, kann aber aufgrund der Kompensationsmöglichkeit auch größer gewählt werden, um ein höheres *SNR* zu erhalten.
Mit diesen Echozeiten bietet sich außerdem die Möglichkeit, wahlweise nur mit *TE1* oder *TE2* zu rechnen. Die Bilder der kurzen Echozeit können zur Bestimmung der arteriellen Inputfunktion zugrundegelegt werden, da hier das Signalminimum nicht im Rauschen liegt. Mit den Bildern der langen Echozeit kann die Gewebekurve berechnet werden, da die KM-induzierten Signaländerungen ausgeprägter sind als mit kurzer Echozeit.
Die Festlegung auf diese beiden Echozeiten hat den zusätzlichen Vorteil, daß für beide Aufnahmen das Protonensignal von Fett und Wasser in Phase ist: Bei einer chemischen Verschiebung von $3,5\,\mathrm{ppm}$ gilt für den Abstand ΔTE zweier *in-phase*-Bedingungen: $\Delta TE = 1/(3,5\,\mathrm{ppm} \cdot \gamma \mathrm{B}_0) = 6,7\,\mathrm{ms}/B_0$ (in T). Für Grenzschichten des Gewebes zwischen Fett und Wasser interferiert das H-Signal aus Fett und aus Wasser somit für Vielfache der Echozeit $TE = 6,7\,\mathrm{ms}/1,5\,\mathrm{T} \approx 4,5\,\mathrm{ms}$ konstruktiv.
Um Phasenfehler aufgrund des Offsets zu vermeiden, sollten die Auslesegradienten von gleicher Polarität sein, d.h. die Echoaufnahme erfolgt symmetrisch.

Wie schon in der *single-echo*-Sequenz sind die Gradientenzüge in Schichtselektions- und Ausleserichtung flußkompensiert. In Ausleserichtung müssen jetzt zwei Auslesegradienten flußkompensiert werden, was für die oben angegebenen Echozeiten und Randbedingungen noch möglich ist.
Die Auslesezeit beider Echos der hier vorgestellten Sequenz beträgt $2564\,\mu$s, daraus folgt eine Bandbreite von 390 Hz/Pixel. Die Flußkompensation beider Auslesegradienten erfordert also eine Verkürzung der Auslesezeit und damit eine Verminderung des *SNR*.
Die minimale Sequenzrepetitionszeit liegt bei $TR = 12\,\mathrm{s}$. Um die Zeitauflösung des Datensatzes zu erhöhen, wird nur eine Schicht akquiriert. Die Positionierung dieser Schicht muß die gleichzeitige Bestimmung der *AIF* und der Gewebekurven ermöglichen und wird in Kap. 11 gezeigt.
Werden bei einem FOV von $350 \times 350\,\mathrm{mm}^2$ 86 Phasenkodierschritte aufgenommen und interpoliert man anschließend die Rohdatenmatrix auf 128×128, erreicht man eine *in-plane*-Ortsauflösung von $2,7 \times 2,7\,\mathrm{mm}^2$ bei einer Schichtdicke von 6 mm. Die zeitliche Auflösung pro Bild beträgt 1 s. Ein dynamischer MR-Datensatz umfaßt eine Schicht mit 120 Bildern.

8.2.2 Ergebnisse

Beispiel eines dynamischen MRT-Datensatzes mit Doppelecho

Eine typische mit der oben beschriebenen Sequenz aufgenommene Bildfolge eines Patienten ist in Abb. 8.4 für beide Echozeiten gezeigt (linke Spalte: $TE = 4,5\,\mathrm{ms}$, rechte Spalte: $TE = 9\,\mathrm{ms}$). Das Schnittbild zeigt beide Nieren sowie einen Anschnitt der Aorta (oben Mitte), aus dem die *AIF* bestimmt wird. Das KM induziert zunächst in der Aorta einen Signalabfall und strömt anschließend in die rechte Niere (im Bild links), dann — etwas verzögert — in die linke Niere. Deutlich erkennbar ist das unterschiedliche Kontrastverhalten beider Datensätze. Das Signal erreicht anschließend den Prä-KM-Wert.
Wie erwartet, zeigt die Bildfolge der kurzen Echozeit für den Signalverlauf in der Niere deutlich weniger Kontrast als die Bildserie der langen Echozeit. Dagegen ist der Signalabfall in der Aorta auch für die kurze Echozeit ausgeprägt.

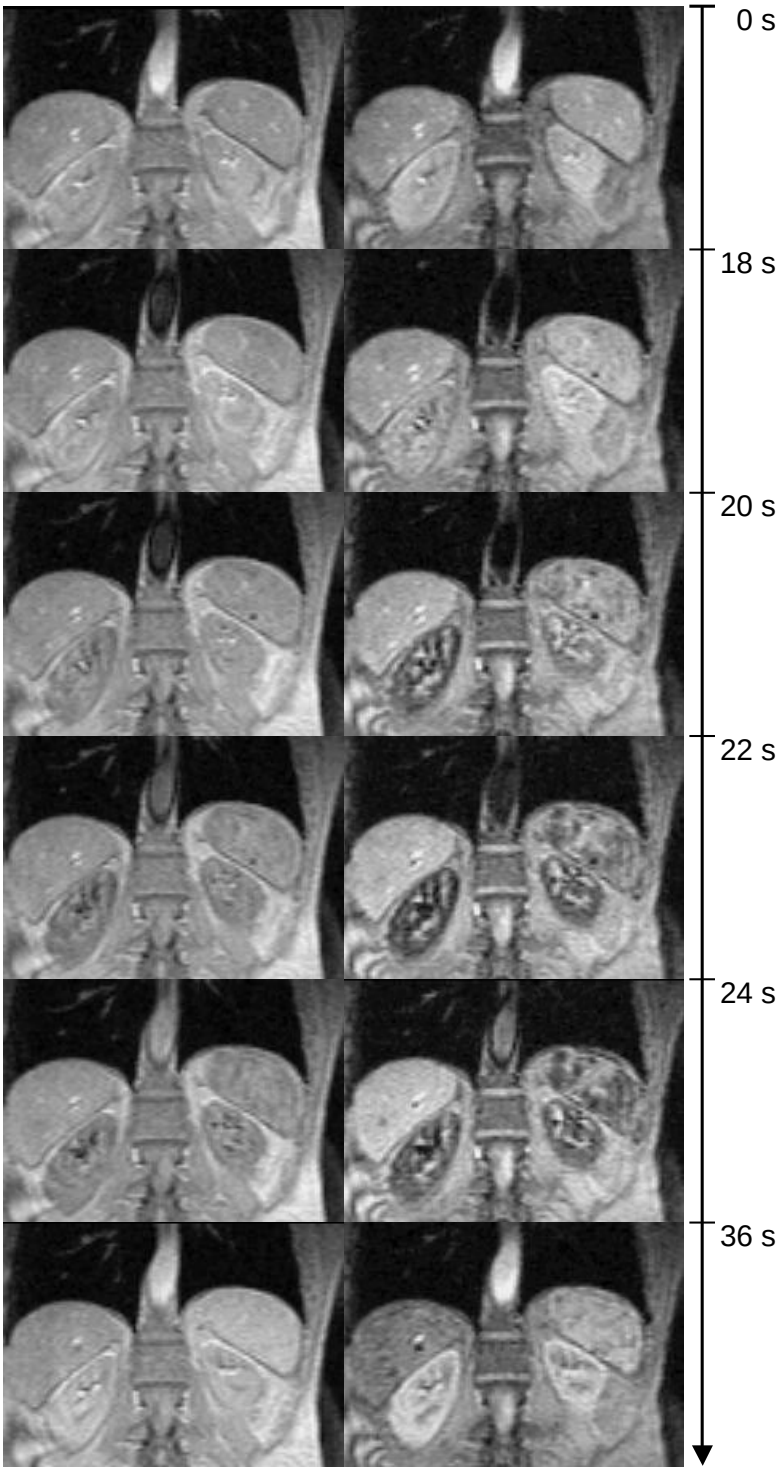

Abbildung 8.4: Dynamischer MR-Datensatz eines Patienten (linke Spalte: $TE = 4,5\,\text{ms}$, rechte Spalte: $TE = 9,0\,\text{ms}$). Gezeigt ist ein zeitlicher Ausschnitt, der die Boluspassage des KM verfolgt.

Kapitel 9

Datenanalyse

Dieses Kapitel beschreibt, wie aus den aufgenommenen MR-Datensätzen Parameterbilder (*maps*) berechnet werden, welche bildpunktweise eine Darstellung der hämodynamischen Parameter ergeben.
Mit Hilfe der in Kapitel 8.1.3 berechneten Relaxivitäten wird außerdem ein Modell zur Abschätzung des Fehlers aufgrund der Vernachlässigung von Relaxationseffekten vorgestellt.

9.1 Datenanalyse im Tiermodell

9.1.1 Parameterbestimmung

Die aufgenommenen MR-Bildserien wurden über Ethernet vom MR-Host-Rechner zur Weiterverarbeitung auf einen PC gespielt. Die Software zur Bildverarbeitung wurde vollständig in der betriebssystemunabhängigen Programmiersprache IDL (Research Systems, Inc.) implementiert.
Für jeden Bildpunkt der beiden Schichten (Arterie und Niere) wird aus der Signal-Zeit-Kurve die entsprechende Konzentrations-Zeit-Kurve nach Gl. 6.3 berechnet. Der Proportionalitätsfaktor k zwischen KM-Konzentration und induzierter Relaxationserhöhung $\Delta R2^*$ wird für beide Schichten als identisch angenommen. Diese Annahme wird in Kap. 12 diskutiert.
Die Bestimmung der *AIF* erfolgt aus Pixeln des Querschnitts der Nierenarterie. Bei einem Durchmesser von maximal 1 cm liegen im Schnitt höchstens neun Pixel vollständig im Querschnitt. Um die Bestimmung zu standardisieren, werden zunächst folgende Parameter einer diesen Querschnitt umfassenden ROI (*region of interest*) berechnet: der Zeitpunkt des Bolusmaximums sowie der zeitliche Schwerpunkt der Konzentrations-Zeit-Kurve. Diese Parameter eignen sich, um die Arterie von umliegenden Gewebe zu trennen. Aus dieser Vorselektion werden dann die Voxel mit den höchsten Maximalwerten als jene mit dem höchsten Blutgehalt identifiziert, so daß Teilvolumeneffekte minimiert werden [57].
Das regionale Blutvolumen wird nach Gleichung 6.12 berechnet. Da feste Integrationsgrenzen aufgrund der zu erwartenden Streuung der MTT nicht sinnvoll sind, wird

die Ableitung einer *gamma*-Funktion an die Konzentrations-Zeit-Kurven angepaßt. Dadurch werden (außer für extrem lange MTT) Rezirkulationsbeiträge eliminiert.
Die Entfaltung der Gewebekurven mit der AIF erfolgt pixelweise und nach der in Kap. 7 beschriebenen Methode. Für die Größe des Zeitfensters wird ein an die Daten angepasstes Intervall vorgegeben: die Anzahl der Datenpunkte liegt zwischen 13 und 19. Bei einer zeitlichen Auflösung von knapp zwei Sekunden pro Bild erhält man ein Zeitfenster von ungefähr 25 bis 37 Sekunden. Die Anzahl der Polynome wird konstant gehalten: $n = 5$. Die Gewebekurve wird *spline*-interpoliert [47], um den zeitlichen Versatz gegenüber der AIF zu bestimmen und den systematischen Fehler durch die Entfaltung zu minimieren (s. Kap. 7.4.3). Aus den Residuenfunktionen erhält man nach Gl. 6.14 die mittlere Transitzeit und aus dem Zentralen Volumen Theorem folgt der regionale Blutfluß.
In die berechneten hämodynamischen Karten lassen sich ROIs einzeichnen. Für diese können dann Mittelwerte und Standardabweichungen der drei Parameter (RBV, RBF und MTT) bestimmt werden.

9.1.2 Einfluß der Relaxivitäten in *single-echo*-Bildern

Um den durch die Verwendung von Gl. 6.3 eingeführten Fehler abzuschätzen, wurde folgende Simulation durchgeführt: Für den KM-Bolus im arteriellen Blut wurde ein Konzentrations-Zeit-Profil definiert. Hierzu wurde als Funktion die Ableitung der γ-Funktion mit einem Offset nach Bolusdurchgang verwendet. Für die *Peak*-Bolus-Konzentration und die Gleichgewichts-Konzentration nach dem Bolusdurchgang wurden Werte von $3,0\,\mathrm{mM}$ und $0,28\,\mathrm{mM}$ abgeschätzt. Der Wert der Konzentration im *steady state* entsprach dem mittleren Wert aus der tierexperimentellen Studie, so wie er fünf Minuten nach der Bolusinjektion durch Blutentnahme ermittelt wurde (ICP-Analyse). Der Wert der *Peak*-Bolus-Konzentration wurde als rund 10 mal höher als der Gleichgewichts-Wert abgeschätzt. Basierend auf den simulierten Konzentrations-Zeit-Kurven und der experimentell bestimmten Relation zwischen den Relaxationsraten $R1$ und $R2$ und der KM-Konzentration im Blut wurden Signal-Zeit-Verläufe nach der Signal-Gleichung der FLASH Pulssequenz berechnet:

$$\begin{aligned} S_{Blut}(t) &\propto \frac{1-E_1(C)}{1-\cos\alpha\cdot E_1(C)}\cdot E_2(C)\cdot\exp\left(-\frac{TE\cdot C}{k}\right) \quad \text{mit} \\ E_1(C) &= \exp(-R1\cdot TR), \\ E_2(C) &= \exp(-R2\cdot TE). \end{aligned} \tag{9.1}$$

C gibt die KM-Konzentration an, α den Flipwinkel. Die ersten beiden Faktoren der Gleichung beschreiben die Signaländerung, die durch eine Verkürzung der Relaxationszeiten $T1$ und $T2$ induziert wird. Der dritte Faktor beschreibt die Signaländerung durch den langreichweitigen Suszeptibilitätseffekt. Zur Berechnung wurden für

k Werte von 10 mM ms, 5 mM ms und 3 mM ms angenommen. Diese Werte sind den beobachteten Signaländerungen im Experiment angepaßt. Der größte Wert repräsentiert den schwächsten Suszeptibilitätseffekt und gibt daher eine obere Grenze für die aus $T1$- und $T2$-Effekten resultierenden Fehler an [58]. Für TR, TE sowie α werden die Werte der in Kap. 8.1.1 beschriebenen Sequenz verwendet.
Aus den simulierten Signal-Zeit-Kurven wurden nach Gl. 6.3 Konzentrations-Zeit-Kurven berechnet und mit dem Ausgangsprofil verglichen.
Für die Gewebekurven wurde ebenfalls ein Konzentrations-Profil definiert. Die Kurve errechnete sich analog zum Simulationsschema von Kap. 7 aus Faltung der AIF mit einer exponentiellen Antwortfunktion. Bolusmaximum und AUC wurden so angepaßt, daß die Berechnung von RBV nach Gl. 6.12 einen Wert von etwa $RBV = 20\,\mathrm{ml}/100\,\mathrm{g}$ Gewebe lieferte. Die Konzentrationskurve spiegelt somit die Voxelkonzentration wider und nicht die KM-Konzentration in den Gefäßen, für die obige Blutkonzentration zugrundegelegt wird. Das Signal des Organgewebes wird in zwei Anteile separiert, den intravasalen Anteil S_{iv} und den extravasalen Anteil S_{ev}. Der relative Anteil des Blutvolumens am Organgewebe wird mit $f = 20\%$ abgeschätzt [32]:

$$S_{Gewebe} \propto f \cdot S_{iv} + (1 - f) \cdot S_{ev}. \tag{9.2}$$

Der intravaskuläre Anteil S_{iv} errechnet sich nach dem in Gl. 9.1 angegebenen Term. Der extravasale Anteil S_{ev} dagegen enthält nur die Beschreibung des Suszeptibilitätseffektes: $S_{ev} = \exp(-TE \cdot C/k)$. Für C wird das simulierte Gewebeprofil eingesetzt. Voraussetzung für die Gültigkeit der Abschätzungen ist, daß sich die KM-induzierte Änderung der Relaxationsraten $R1$ und $R2$ – im Unterschied zum Suszeptibilitätseffekt – auf das Verteilungsvolumen des KMs (den Intravasalraum) beschränkt. In Wirklichkeit findet ein Wasseraustausch zwischen den Kompartimenten statt, der die Relaxationsraten der Kompartimente angleicht. Da die Echozeit der verwendeten Sequenz sehr kurz ist, scheint die obige Näherung gerechtfertigt. Donahue et al. [59] haben außerdem gezeigt, daß für den Austausch von Wasser zwischen intravaskulären und interstitiellen Kompartimenten ein sogenannter *slow exchange* angenommen werden kann.

9.1.3 Ergebnisse und Diskussion

Parameterbestimmung

Abbildung 9.1 (a) zeigt repräsentativ die Signal-Zeit-Kurven in der Nierenarterie und in zwei ROIs im Nierengewebe (Kortex und Medulla). Die entsprechenden Konzentrations-Zeit-Kurven sind in (b) dargestellt. Aus der Entfaltung mit der AIF resultieren die in Abb. 9.2 gezeigten Residuenfunktionen. Die mittleren Transitzeiten dieser Kurven berechnen sich nach Gl. 6.14 zu $MTT = 5,2\,\mathrm{s}$ für den Kortex und $MTT = 9,2\,\mathrm{s}$ für die Medulla.

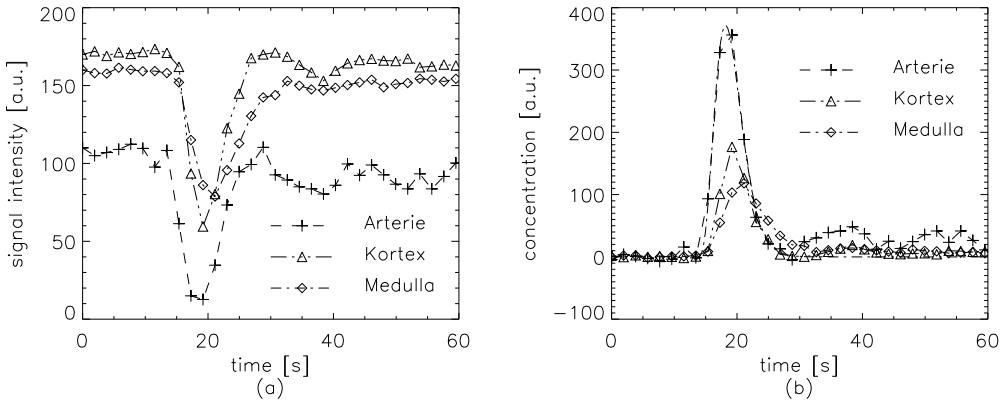

Abbildung 9.1: Signal- und Konzentrations-Zeit-Kurven in Kortex und Medulla einer Hundeniere sowie Signalkurve in der Nierenarterie und entsprechende *AIF*.

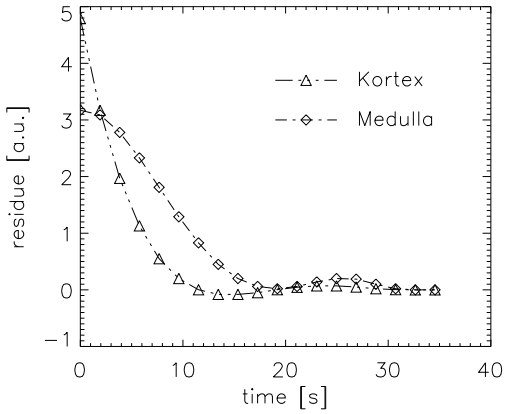

Abbildung 9.2: Residuenkurven in Nierenkortex und -medulla, berechnet aus den Konzentrations-Zeit-Kurven aus Abb. 9.1. Resultierende MTT: $5,2\,\mathrm{s}$ im Kortex, $9,2\,\mathrm{s}$ in der Medulla.

Die nach pixelweiser Berechnung der hämodynamischen Parameter erhaltenen Karten sind in Abb. 9.3 beispielhaft für einen Hund gezeigt.
Im Bereich des Nierenbeckens befinden sich neben den Sammelrohren größere Arteriolen, so daß im Inneren des gezeigten Schnittbildes entweder keine signifikante Signaländerung detektiert wird oder aber die sehr starke Signaländerung der großen Gefäße. Das Blutvolumen von Kortex und Medulla scheint sehr ähnlich zu sein. Dagegen weist die mittlere Transitzeit des Kortex einen deutlich geringeren Wert auf als die der Medulla. Im RBF-Parameterbild erkennt man die pyramidenförmigen Säulen des Kortex, die sich in den Markbereich einsenken. Der Blutfluß im Kortex liegt deutlich über dem Wert im inneren Markbereich der Niere.

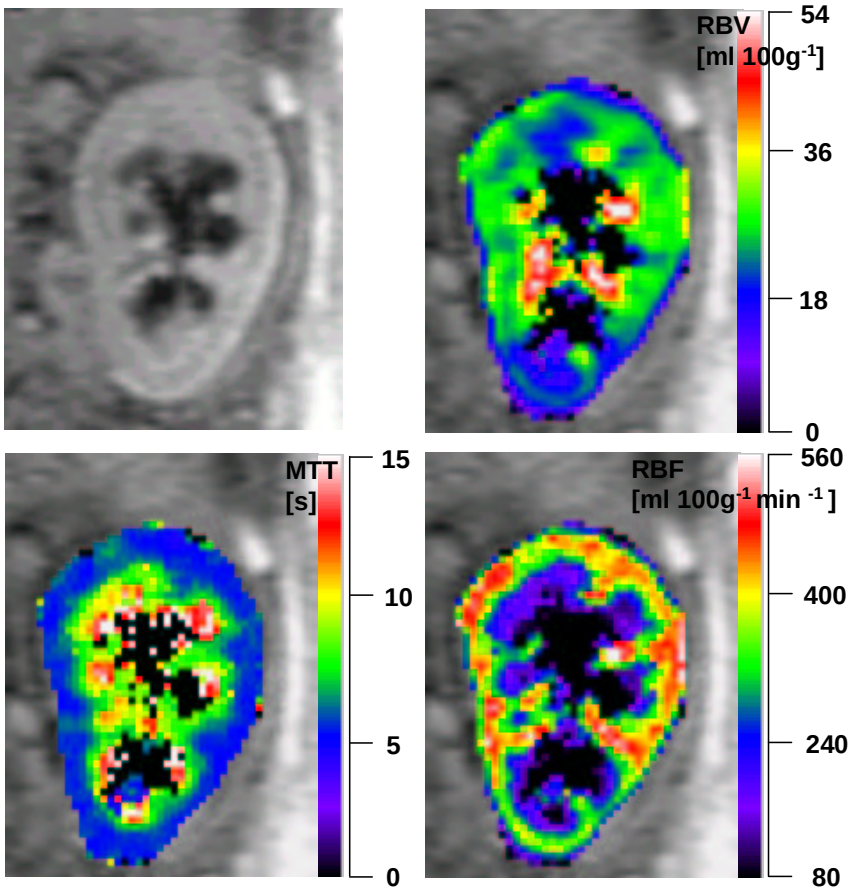

Abbildung 9.3: Karten der hämodynamischen Parameter der linken Hundeniere.

Einfluß der Relaxivitäten in *single-echo* Bildern

Abbildung 9.4 zeigt die nach Gl. 6.3 geschätzten Konzentrationswerte als Funktion der tatsächlichen Konzentration. Die Ergebnisse sind für drei verschiedene Werte von k dargestellt, um die Abweichungen in Relation zur Stärke des Suszeptibilitätseffektes zu demonstrieren. Für $k = 10\,\mathrm{mM\,ms}$ (kleinster Effekt) erhält man für niedrige KM-Konzentrationen große Abweichungen vom tatsächlichen Fe-Gehalt. Je dominierender der Suszeptibilitätseffekt, umso geringer zeigt sich der Einfluß der Relaxationsänderungen auf die Bestimmung der KM-Konzentration.

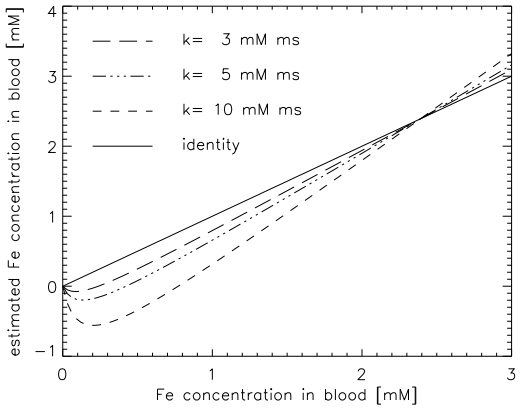

Abbildung 9.4: Nach Gl. 6.3 für drei k-Werte (Stärke des Suszeptibilitätseffektes) berechnete KM-Konzentration als Funktion der wirklichen KM-Konzentration.

Abbildung 9.5 demonstriert, wie die zugrundegelegten Bolusprofile in Gewebe und Arterie durch die fehlerbehaftete Konzentrationsbestimmung verändert werden. Um eine obere Fehlergrenze zu erhalten, wurde der Vergleich mit $k = 10\,\mathrm{mM\,ms}$ durchgeführt. Die relativen Signalanteile sind in (a) dargestellt. Das Signalprofil ist dem des reinen Suszeptibiltätseffektes ähnlich. Die *Peak*-Bolus-Konzentration (b) wird nur wenig verändert, da sich bei einem Wert von rund 3 mM Fe die Wirkung von $R1$ und $R2$ gerade aufheben (Schnittpunkt mit der *line of identity* in Abb. 9.4). Die Wirkung von $R1$ besteht darin, das Bolusprofil zu verschmälern, d.h. $T1$-Effekte führen zu einer Unterschätzung der AUC wie auch der MTT im Vergleich zur Originalkurve. Dieser Fehler kann mit etwa 10% angegeben werden, wird aber für kleine KM-Dosen und damit verbundenen niedrigen *Peak*-Bolus-Konzentrationen größer. Bei einem Maximum von nur 2 mM wird die AUC der AIF bereits um rund 25% unterschätzt.

Unter der obigen Annahme, daß aufgrund der Intravaskularität des KMs und der kurzen Echozeit nur das Blutvolumen von der Relaxationserhöhung betroffen ist, ergibt sich für die Gewebekonzentration nur ein geringer Fehler für die AUC. Die MTT wird um etwa 10% unterschätzt.

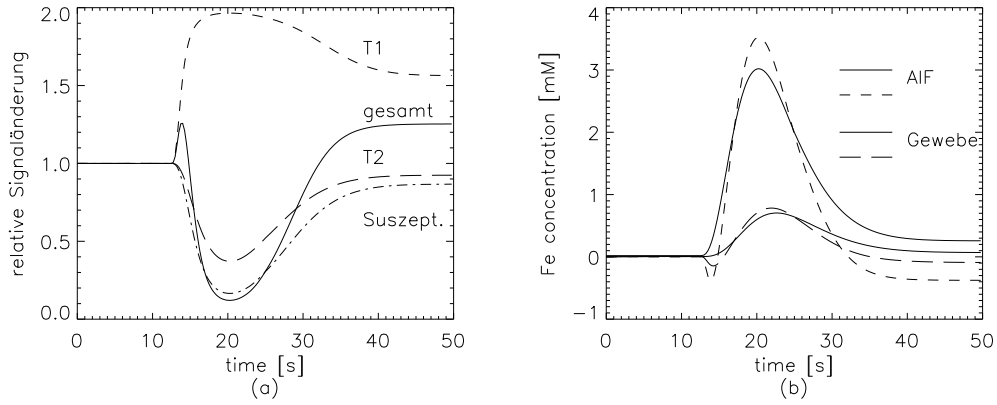

Abbildung 9.5: (a) Relative Signaländerungen aufgeschlüsselt nach Komponenten ($R1$, $R2$ und Suszeptibilitätseffekt, gestrichelte Linien) und das resultierende Gesamtsignal der FLASH-Sequenz (durchgezogene Linie). (b) Der Berechnung zugrundegelegte Ausgangskurve (durchgezogene Linie) und unter Vernachlässigung der Relaxationserhöhung resultierendes Profil (gestrichelt) für die arterielle Kurve sowie die Gewebekurve.

Für die verwendeten Sequenzparameter und die applizierte KM-Dosis kann in guter Näherung von einer reinen Suszeptibilitätswichtung ausgegangen werden. In diesem Fall werden die RBV- und RBF-Werte durch die KM-induzierte Erhöhung der Relaxationsraten des Blutes nicht wesentlich überschätzt. Kleinere KM-Dosen bzw. niedrige Injektionsgeschwindigkeiten dagegen lassen eine $T1$-Korrektur notwendig erscheinen.

9.2 Analyse der Patientendaten

9.2.1 Bestimmung von $T1$-kompensierten Bildern

Zur Berechnung von $T1$-kompensierten Bildern legt man die Signalgleichung der FLASH-Sequenz (s. Gl. 3.18) zugrunde, d.h. es wird ein exponentieller Signalabfall, der durch die lokale effektive Querrelaxationszeit $T2^*$ vorgegeben ist, angenommen. Unter dieser Voraussetzung erhält man ein $T1$-kompensiertes Bild S_{T2^*} aus der Aufnahme des ersten Echos S_{TE1} und der des zweiten Echos S_{TE2} [60], [61] durch

$$S_{T2^*} = \frac{S_{TE1}}{S_{TE2}} = \exp\left(\frac{TE2 - TE1}{T2^*}\right). \tag{9.3}$$

Gleichung 9.3 stellt für Signaländerungen eine exakte Lösung der Bloch-Gleichungen dar, vorausgesetzt, daß $TR \gg T1$ oder $\alpha \ll 90°$ und $TE_{eff} = (TE1 - TE2)$. Für ein gegebenes TE_{eff} wird S_{T2^*} nur durch Änderungen von $T2^*$ beeinflußt.
Andererseits kann man aus den Doppelecho-Bildern auch $T2^*$-kompensierte Aufnahmen berechnen, um die Änderungen in der longitudinalen Relaxationszeit $T1$

darzustellen [62]. Ein $T2^*$-kompensiertes Bild S_{T1} erhält man durch

$$\begin{aligned} S_{T1} &= S_{TE1} \cdot (\frac{S_{TE1}}{S_{TE2}})^{\beta} \\ &= M_0 \cdot \sin\alpha \cdot \left(\frac{1 - \exp(-TR/T1)}{1 - \cos\alpha \cdot \exp(-TR/T1)} \right), \end{aligned} \tag{9.4}$$

mit $\beta = TE1/(TE2 - TE1)$. Die zweite Zeile von Gl. 9.4 ist eine exakte Lösung der Bloch-Gleichungen für den Fall, daß $T2^* \gg TE$, also $\exp(-TE/T2^*) \approx 1$. Für ein gegebenes TR wird S_{T1} nur durch Änderungen von $T1$ beeinflusst.
Aus den beiden Möglichkeiten, entweder den Einfluß von $T1$ oder $T2^*$ aus der Signalgleichung zu eliminieren, ergibt sich die Möglichkeit $\Delta R2^*$ direkt zu berechnen. Dagegen kann Gl. 9.4 nicht explizit nach $\Delta R1$ aufgelöst werden, es sei denn $R1(0)$ ist bekannt. Die Berechnung von kompensierten Bildern aus experimentell gewonnenen Daten wird in erster Linie durch das *SNR* beschränkt. Aufgrund des mit $T2^*$ erfolgten Signalabfalls ist das *SNR* für das zweite Echo bereits kleiner als für das erste Echo.
Für $T1$-kompensierte Bilder addiert sich durch die Division der Einzelbilder der relative Rauschanteil der Einzelbilder, d.h. das *SNR* wird ungefähr halbiert.
Bei der Berechnung von $T2^*$-kompensierten Bildern nach Gl. 9.4 wird das *SNR* um den Faktor $1/(2\beta + 1)$ verringert. Für $TE1 = 4,5\,\text{ms}$ und $TE2 = 9\,\text{ms}$ ergibt sich dann ein Faktor von drei.
Die Bilder sollten daher vor den Rechenoperationen in jedem Fall mit einem Tiefpaß (z. B. *Boxcar*) gefiltert werden.

9.2.2 Parameterbestimmung

Da nach Gl. 9.3 $\Delta R2^*$ direkt berechnet werden kann, erfolgt die Bestimmung der Konzentrations-Zeit-Kurven vollkommen analog zu der in Kap. 9.1.1 beschriebenen Vorgehensweise.
Die *AIF* wird aus Pixeln, die innerhalb des Aortenquerschnittes liegen, berechnet. Auch hier erfolgt eine automatisierte Selektion nach Einzeichnen der ROI. Aufgrund des größeren Querschnitts im Vergleich zur Nierenarterie kann der Mittelwert aus etwa sieben bis neun Pixeln gebildet werden.
Die Entfaltung der Gewebekurven mit der *AIF* erfolgt pixelweise und nach der in Kap. 7 beschriebenen Methode. Für die Größe des Zeitfensters wird ein an die Daten angepasstes Intervall vorgegeben: die Anzahl der Datenpunkte liegt zwischen 25 und 35. Bei einer zeitlichen Auflösung von etwa einer Sekunde entspricht dies der Breite des Zeitfensters in Sekunden. Die Anzahl der Polynome wird konstant gehalten: $n = 5$. Die Gewebekurve wird *spline*-interpoliert [47], um den zeitlichen Versatz gegenüber der *AIF* zu bestimmen und den systematischen Fehler durch die Entfaltung

zu minimieren (s. Kap. 7.4.3). Aus den Residuenfunktionen erhält man nach Gl. 6.14 die mittlere Transitzeit und aus dem Zentralen Volumen Theorem folgt der regionale Blutfluß.

9.2.3 Ergebnisse und Diskussion

T1-kompensierte Bilder

Abbildung 9.6 zeigt den Bolusdurchgang in der Aorta und in einer ROI im Nierenkortex für zwei unterschiedliche KM-Dosen. Dargestellt sind die Konzentrations-Zeit-Verläufe, die als Näherung für beide Echozeiten einzeln berechnet wurden sowie die nach $T1$-Kompensation bestimmte Kurve.

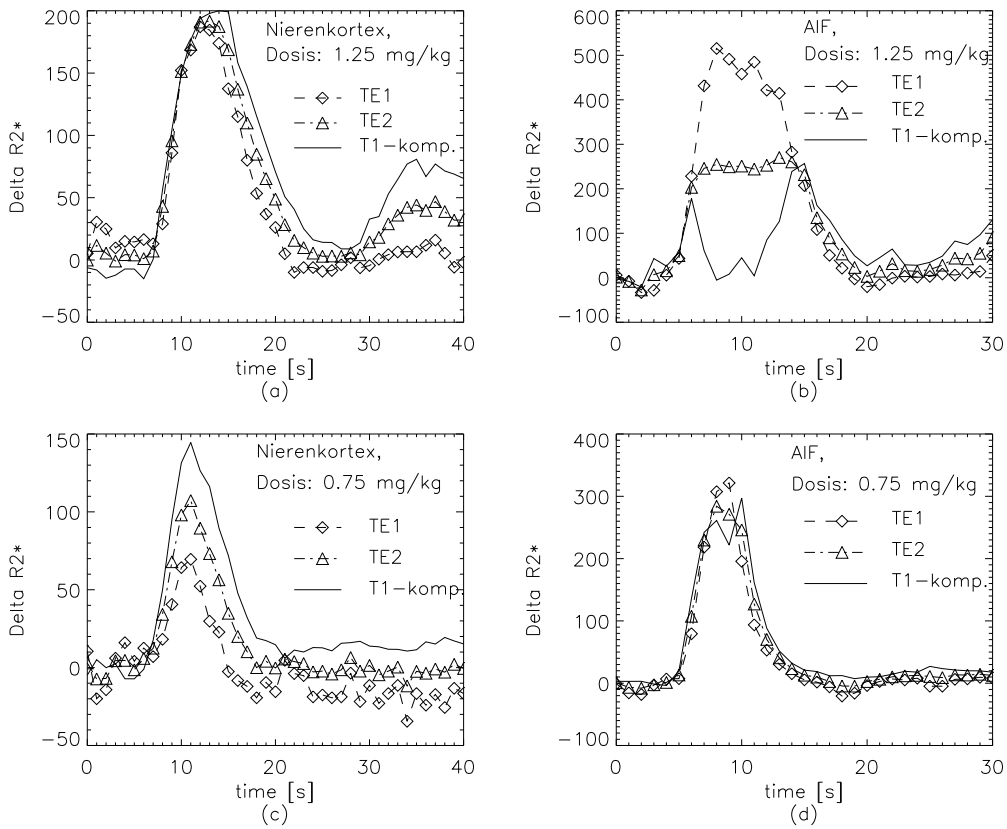

Abbildung 9.6: Konzentrations-Zeit-Verläufe im Nierenkortex (a, c) und in der Arterie (b, d) für zwei unterschiedliche KM-Dosen (1,25 mg/kg bw vs. 0,75 mg/kg bw). Gezeigt sind die Konzentrations-Kurven für die Bildserien des ersten Echos ($TE = 4,5\,\text{ms}$), des zweiten Echos ($TE = 9\,\text{ms}$) sowie für die daraus berechnete $T1$-kompensierte Kurve.

Die 2. Echozeit von $TE2 = 9\,\text{ms}$ erweist sich als zu lang für eine Bestimmung des Konzentrations-Zeit-Verlaufes in der Arterie. Die Signalwerte liegen in der Nähe des Bolusmaximums im Rauschen. Daher können keine $T1$-kompensierten Kurven für die

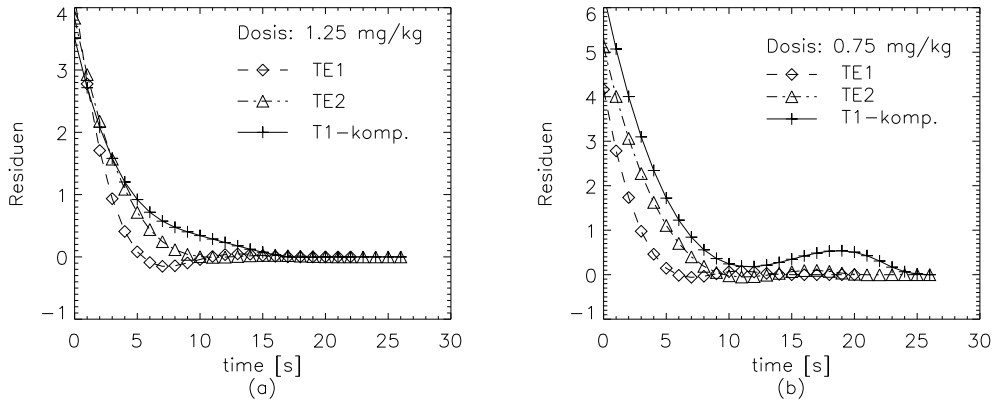

Abbildung 9.7: Residuenfunktionen, die für die in Abb. 9.6 gezeigten Konzentrations-Zeit-Verläufe berechnet wurden. Die arterielle Inputfunktion wurde aus dem Datensatz des 1. Echos bestimmt und mit einer *gamma-variate*-Funktion gefittet. (a) zeigt die Ergebnisse für die $1,25\,\mathrm{mg/kg}$ bw-Dosis, in (b) sind die Residuenfunktionen für die $0,75\,\mathrm{mg/kg}$ bw-Dosis dargestellt.

AIF berechnet werden. Die Berechnung nach Gl. 9.3 führt zu einer Einfaltung des oberen Bolusprofils. Wie sich aber aus Abb. 9.6 erkennen läßt, weichen die Flanken des Bolusprofils wenig voneinander ab, d.h. bereits für $TE = 4,5\,\mathrm{ms}$ sind nur geringe $T1$-Effekte sichtbar. Der Grund liegt im schlanken Bolusprofil und der hohen KM-Konzentration.

Die Gewebekurven zeigen deutlich eine Abhängigkeit von der Dosis. Für $0,75\,\mathrm{mg/kg}$ bw ist der Einfluß der $R1$-Relaxation auf die Genauigkeit der Konzentrations-Zeit-Kurven evident. Selbst die Bestimmung aus dem zweiten mit $TE2$ aufgenommenen Datensatz führt zu einer Unterbestimmung der AUC und der MTT. Suszeptibilitätseffekte im Gewebe erfahren eine signifikante Abschwächung durch die Änderungen der longitudinalen Relaxation. Der Effekt ist um so größer, je niedriger die Dosis ist. In Abb. 9.7 sind für die drei Konzentrationskurven beider Dosen die aus der Entfaltung resultierenden Residuenfunktionen gezeigt. Die Entfaltung wurde mit der aus dem Datensatz der kurzen Echozeit $TE1$ ermittelten AIF durchgeführt. Anhand der berechneten MTT läßt sich der Einfluß der $T1$-Relaxation beispielhaft quantifizieren. Mit der kurzen Echozeit kann keine sinnvolle Quantifizierung erfolgen. Die systematischen Fehler liegen für die MTT der langen Echozeit bei rund 25%. Mit $TE2 = 9\,\mathrm{ms}$ kann für die höhere Dosis die MTT recht gut bestimmt werden. Sie wird systematisch um 10-15% unterschätzt.

Durch die Wahl der Echozeiten ($TE_{eff} = TE1$) ergibt sich die Möglichkeit, die relative Signalkurve der kurzen Echozeit in die Anteile der $T1$-Relaxation und der $T2^*$-Relaxation aufzuspalten. Dies ist instruktiv, um den Kurvenverlauf mit den theoretischen Überlegungen nach Kap. 9.1.3 zu vergleichen. Gleichung 9.3 entspricht

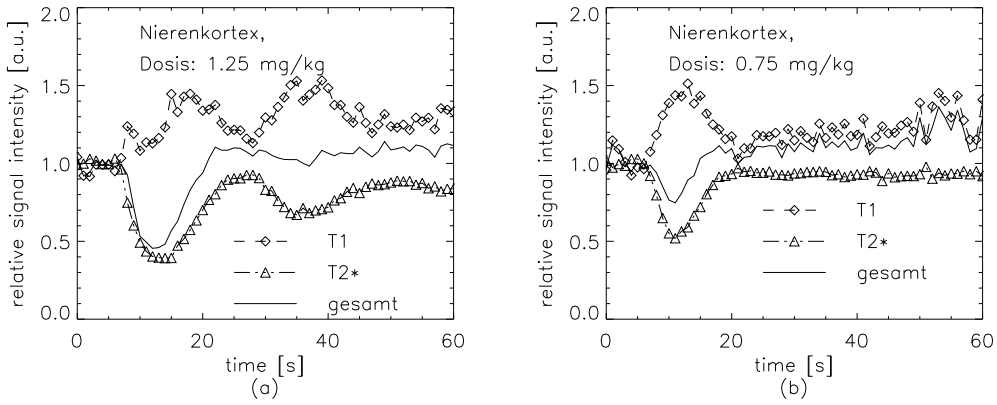

Abbildung 9.8: Relative Signaländerungen aufgeschlüsselt nach den Komponenten $R1$ und $R2^*$ sowie das resultierende Gesamtsignal (durchgezogene Linie) für eine KM-Dosis von (a) $1,25\,\mathrm{mg/kg\,bw}$ bzw. (b) $0,75\,\mathrm{mg/kg\,bw}$.

gerade dem $T1$-Faktor der Signalgleichung, Gl. 9.4 dem $T2^*$-Faktor. Zu beachten ist, daß für diese Kurven die Sequenzparameter $TR = 11,5\,\mathrm{ms}$ und $TE = 4,5\,\mathrm{ms}$ gelten. Das Ergebnis zeigt Abb. 9.8 für beide KM-Dosen.
Für die geringe KM-Dosis kann die $T2^*$-Wichtung nicht mehr als dominant bezeichnet werden. Nach Bolusdurchgang wird die Signalintensität vorwiegend durch die $R1$-Relaxation bestimmt. Die Signalkurven der höheren Dosis verlaufen ähnlich den simulierten Signalkurven, die $T2^*$-Wichtung ist aufgrund der Sequenzparameter aber geringer. Im Rezirkulationspeak gleichen sich die durch $T2^*$ und $T1$ induzierten Signaländerungen gerade aus. Die Sichtbarkeit der Rezirkulation in den Konzentrations-Zeit-Kurven könnte somit ein Anhaltspunkt für die Stärke des $T1$-Effektes sein.

Parameterbestimmung

Die nach pixelweiser Berechnung der hämodynamischen Parameter erhaltenen Karten sind in Abb. 9.9 beispielhaft für einen Patienten gezeigt.
Das Schnittbild zeigt im Innern der Niere sehr hohe $MTTs$. Offensichtlich erlaubt die Positionierung in diesem Fall eine Parameterbestimmung für die innere Medulla. Das Blutvolumen von Kortex und Medulla scheint ähnlich zu sein, das der inneren Medulla weist einen höheren Wert auf. Im RBF-Parameterbild erkennt man — besonders für die linke Niere (im Bild rechts) — die pyramidenförmigen Säulen des Kortex, die sich in den Markbereich einsenken. Der Blutfluß im Kortex liegt deutlich über dem Wert des Markgewebes. Zwischen beiden Nieren lassen sich keine signifikanten Unterschiede in der Durchblutung ausmachen.

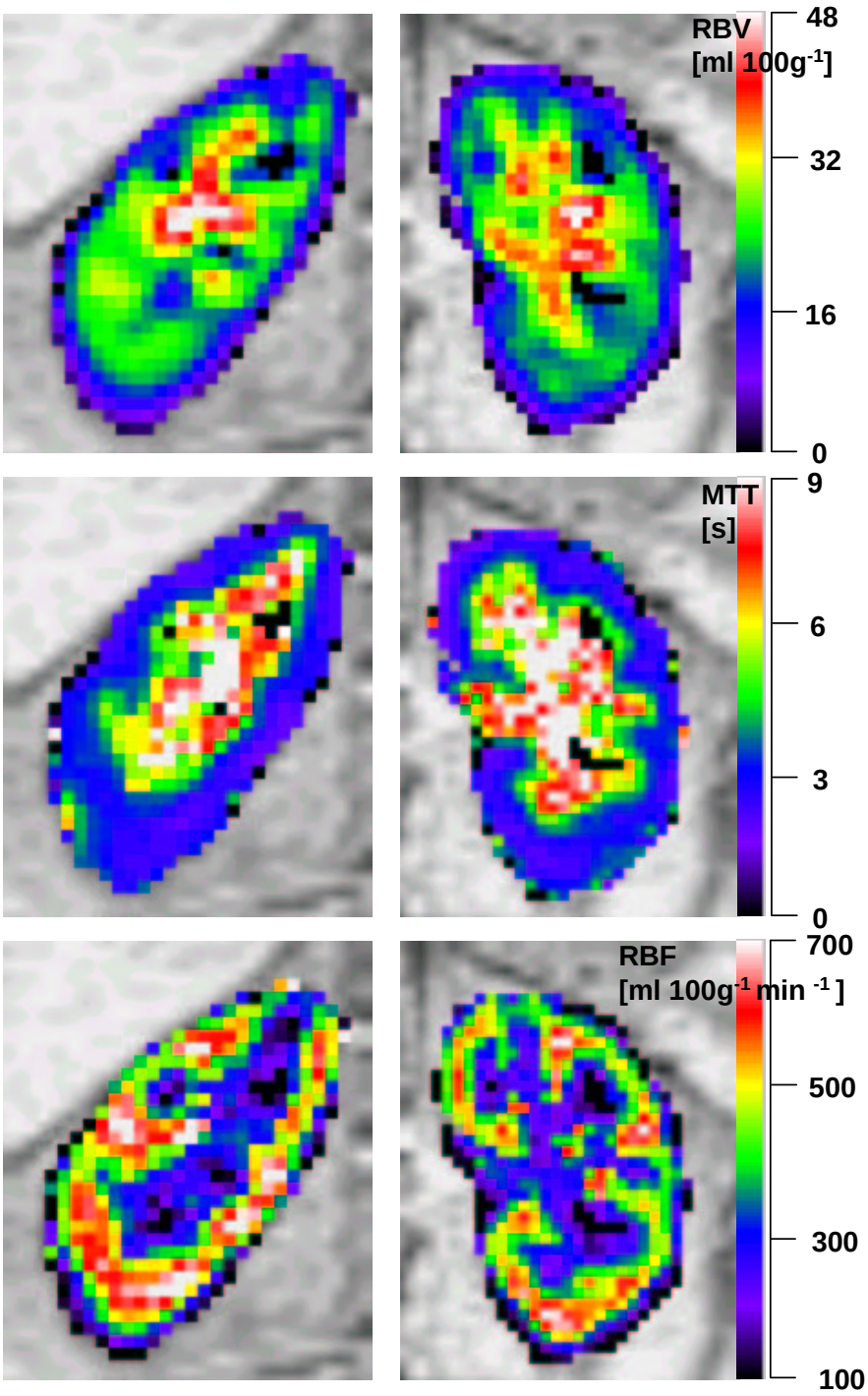

Abbildung 9.9: Karten der hämodynamischen Parameter beider Nieren eines Patienten.

Teil III

Validierung und Anwendung

Kapitel 10

Validierung im Tiermodell

Im Rahmen einer tierexperimentellen Studie wurde die in den vorangegangenen Kapiteln vorgestellte Methodik evaluiert. Dieses Kapitel beschreibt im ersten Teil die Ergebnisse der Messungen an der normalperfundierten Niere [63], [64]. Im zweiten Teil wird der Blutfluß im Gewebe in Abhängigkeit von einer induzierten Stenose der Nierenarterie ermittelt [65]. Eine solche Versuchsanordnung motiviert sich durch die Beobachtung, daß renale Arterienstenosen zu einer Verminderung der Gewebeperfusion führen und daher Nierenschädigungen zur Folge haben können.
Alle Experimente wurden in Einklang mit den nationalen Richtlinien zum Schutz von Versuchstieren durchgeführt (Lizenznummer 37–9185.81/156/96).

10.1 Messungen an der normalperfundierten Niere

10.1.1 Material und Methode

An acht Foxhunden (Gewicht, 30 – 32 kg) wurden dynamische T2*-gewichtete MR-Messungen durchgeführt. Zur invasiven Validierung des Blutflusses wurde ein MR-kompatibler Ultraschall-Flußsensor (Transonic systems®) an der linken Nierenarterie implantiert. Zwischen den MR-Messungen wurde dieser Sensor mit einem *Flowmeter* verbunden, so daß der mittlere renale Blutfluß der Nierenarterie gemessen werden konnte [66]. Zum Zeitpunkt der MR-Untersuchung waren die Tiere narkotisiert, atmeten aber spontan.
Die MR-Messungen wurden an einem klinischen 1,5-Tesla MR-Gerät (Magnetom VISION, Siemens, Erlangen) am DKFZ Heidelberg unter Verwendung einer *Standard 4-element phased-array* Spule durchgeführt. Die Tiere wurden auf dem Rücken positioniert. Mit Hilfe einer konventionellen 2D time-of-flight MR Angiographie* wurde die Nierenarterie lokalisiert.
Anschließend erfolgte die Schichtpositionierung für die dynamische MR-Messung. Mit der in Kapitel 8.1.1 beschriebenen Bildgebungstechnik konnten Bilder aus zwei Schichten gleichzeitig mit einer Zeitauflösung von knapp 2 s akquiriert werden. Die er-

*Darstellung der Blutgefäße nach Injektion eines Kontrastmittels unter Ausnutzung von Flußeffekten.

ste Schicht wurde als Längsschnitt in die Niere gelegt, die zweite Schicht wurde senkrecht durch die Nierenarterie und distal zum Flußsensor positioniert (s. Abb. 10.3). Die Datenaufnahme erfolgte unter Gabe des Kontrastmittels NC100150 (s. Kap. 4.3), das mit einer Dosis von $1,5\,\mathrm{mg\,Fe/(kg\,bw)}$ von Hand als Bolus injiziert und mit NaCl nachgespült wurde. Etwa zehn Prä-Kontrast-Bilder wurden akquiriert.
Bei zwei Hunden erfolgte die Schichtpositionierung derart, daß die Schicht durch die Niere gleichzeitig einen Anschnitt der Abdominalaorta† enthielt, so daß eine alternative Bestimmung der *AIF* möglich war.
Die Ultraschall-Messungen wurden unmittelbar nach der MR-Bildgebung durchgeführt und waren innerhalb weniger Minuten abgeschlossen. Eine synchrone Aufnahme beider Datensätze war aufgrund der Radiofrequenzabstrahlung während der MRT nicht möglich.
Die bildpunktweise Berechnung der hämodynamischen Parameter aus den Signal-Zeit-Kurven wurde in Kap. 9.1.1 beschrieben. Für verschiedene ROIs im Nierenkortex und in der Medulla wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen von *RBV*, *RBF* und *MTT* berechnet. Für jedes Tier wurden insgesamt etwa 150 Bildpunkte im Nierenkortex und etwa 80 Bildpunkte in der Medulla ausgewertet.
Aus den Daten des invasiven Flußsensors wurde der mittlere arterielle Blutfluß (*BF*) pro Niere bestimmt. Um daraus eine mit den RBF-Werten der MR-Technik vergleichbare Größe abzuleiten, muß eine Umrechnung mit Hilfe folgender Daten erfolgen:

- Die Gesamtmasse m der Niere,
- der Gewichtsanteil f_w des Kortex bzw. der Medulla am Gesamt-Organgewicht,
- der Durchblutungsanteil f_b des Kortex bzw. der Medulla an der Gesamt-Organdurchblutung.

Die Masse jeder Niere wurde *post mortem* bestimmt. Die übrigen Daten sind in Tab. 5.1 aufgeführt und wurden für jedes Tier als identisch angenommen. Aus den Flußwerten *BF* des Ultraschallsensors wurde der regionale Blutfluß (RBF_{US} in $\mathrm{ml/(100\,g\,min)}$) gemäß

$$RBF_{US} = BF \cdot \frac{100 \cdot f_b}{f_w \cdot m} \tag{10.1}$$

abgeschätzt.

10.1.2 Ergebnisse

Bewegungsartefakte

Durch die Narkose war die Atemfrequenz der Tiere reduziert, so daß nur geringe Bewegungsartefakte innerhalb eines Datensatzes sichtbar wurden. Im Schnitt musste

† *abdominal*: zum Bauch, Unterleib gehörig

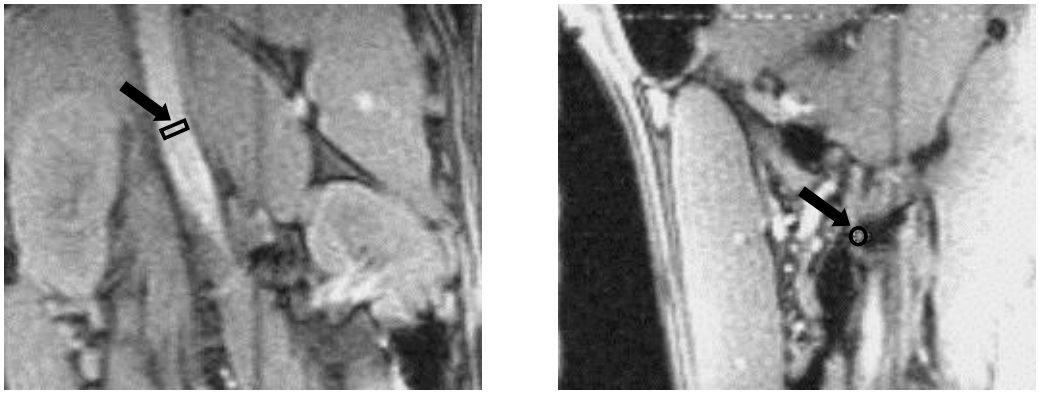

Abbildung 10.1: ROIs in der Abdominalaorta (a) und im Querschnitt der Nierenarterie (b), aus denen die Bestimmung der *AIF* erfolgte.

etwa jedes 10. Bild durch Interpolation der benachbarten Bilder ersetzt werden.

Signal-Zeit-Kurven

Die größten KM-induzierten Änderungen der Signalintensität wurden in der Arterie beobachtet. Mit einer Ausnahme lag die Signalintensität im Bolusmaximum immer über dem Rauschlevel. In der Nierenarterie konnten maximale Signal-Änderungen von 75%–90% beobachtet werden, im Nierenkortex von 47%–75% und in der Medulla von 25%–65%. Die entsprechenden maximalen Änderungen der Querrelaxationsrate $\Delta R2^*$ ergaben sich daraus nach Gl. 6.1 zu $334\,\mathrm{s}^{-1}, 153\,\mathrm{s}^{-1}$ und $104\,\mathrm{s}^{-1}$. Typische Signal-Zeit-Verläufe wurden bereits in Abb. 9.1 gezeigt.

Bestimmung der *AIF*

Die Bestimmung der *AIF* erfolgte in der Nierenarterie und in zwei Tieren zusätzlich in der Abdominalaorta. Abbildung 10.1 zeigt die zur Vorselektion der Pixel markierten ROIs für beide Ansätze.
Die aus den ausgewählten Pixeln berechneten Signal-Zeit-Verläufe sind in Abb. 10.2 (a) dargestellt. Die Aortenkurve zeigt die höhere Signalintensität. Zusätzlich kann über mehr Pixel gemittelt werden, so daß sich das *SNR* um den Faktor 2-3 erhöht. Die Bestimmung der Konzentrations-Zeit-Kurven zeigt, daß die *AIF* in der Nierenarterie trotz des kleinen Querschnitts relativ gut der Aortenkurve entspricht. Abweichungen der *AUC* und *MTT* zwischen beiden Kurven lagen bei 10-15%. Allerdings ist im allgemeinen eine Unterschätzung der *AUC* der Nierenarterienkurve aufgrund von Teilvolumeneffekten wahrscheinlich.

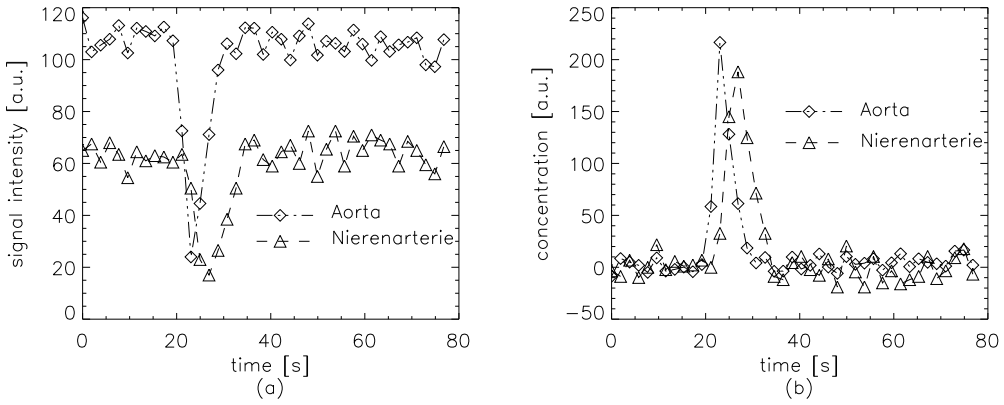

Abbildung 10.2: Vergleich der AIF aus der Aorta und der Nierenarterie. Signal-Zeit-Kurven (a) und entsprechende Konzentrations-Zeit-Kurven (b) wurden aus den in Abb. 10.1 eingezeichneten ROIs bestimmt.

Hämodynamische Parameter

Die ROI-Analyse im Nierenkortex der einzelnen Hunde ergab die in Tab. 10.1 aufgeführten Werte. Die Mittelwerte der hämodynamischen Parameter aller Tiere ($n = 8$) berechneten sich zu: $RBV = 28 \pm 4\,\mathrm{ml}/100\,\mathrm{g}$, $MTT = 3,4 \pm 0,3\,\mathrm{s}$ und $RBF = 524 \pm 47\,\mathrm{ml}/(100\,\mathrm{g\,min})$. Die entsprechenden Mittelwerte für die Medulla ergaben $RBV = 29 \pm 4\,\mathrm{ml}/100\,\mathrm{g}$, $MTT = 7,6 \pm 1,4\,\mathrm{s}$ und $RBF = 271 \pm 76\,\mathrm{ml}/(100\,\mathrm{g\,min})$.

Wie die Ergebnisse zeigen, stimmen das Blutvolumen im Kortex und in der Medulla innerhalb der Standardabweichungen überein. Im RBV-Parameterbild wird dies anschaulich dargestellt (s. Abb. 9.3). Im Inneren der Niere sind je nach Schichtpositionierung Teile des inneren Marks und größere Gefäße zu erkennen. Die innere Medulla zeigt höhere RBV-Werte als äußeres Mark und Rinde. Die mittlere Transitzeit nimmt von Rinde zu Mark kontinuierlich zu. Im Nierenmark findet man für die MTT einen mindestens doppelt so hohen Wert wie im Kortex. Bei annähernd identischem RBV resultiert daraus für den regionalen Blutfluß von Kortex und Medulla ein Verhältnis von 2:1. Die Ergebnisse sind repräsentativ für alle Tiere.

In der letzten Spalte von Tab. 10.1 sind die mit Hilfe des US-Sensors gemessenen und nach Gl. 10.1 auf gewebebezogene Größen umgerechneten Blutflußwerte für den Nierenkortex aufgeführt. Der Mittelwert für alle Tiere liegt etwa 20% unter dem MR-tomographisch bestimmten Wert. Die Werte der invasiven Validierung und der MR-methodisch bestimmte Blutfluß stimmen innerhalb der Standardabweichungen überein und zeigen eine signifikante Korrelation ($r < 0.05$, Spearman's rank test, $r_s = 0,72$).

Tabelle 10.1: Korrelation der mit der dynamischen MRT bestimmten Flußwerte im Nierenkortex und der invasiv mit dem Ultraschallsensor ermittelten Werte.

	Dynamische MRT						**Ultraschall**	
Hund	*RBV* *ml/100g*	*SD*	*MTT* *s*	*SD*	*RBF* *ml/100g/min*	*SD*	*RBF* *ml/100g/min*	*SD*
1	28,8	5,4	3,5	0,6	542	147	401	
2	32,1	6,5	3,7	0,7	550	152	446	
3	27,9	4,7	3,5	0,5	482	82	311	
4	23,7	5,4	2,7	0,6	562	150	377	
5	25,1	4,6	3,5	0,4	438	74	295	
6	33,6	5,0	3,6	0,5	575	93	498	
7	24,5	6,0	2,8	0,4	544	147	457	
7[a]	23,4	4,9	3,1	0,3	451	104	457	
8	28,1	7,1	3,6	0,8	499	152	440	
8[a]	22,7	5,5	3,5	0,7	415	142	440	
gesamt[b]	27,9	3,6	3,4	0,3	524	47	403	72

[a]Berechnung mit der Abdominalaorta als AIF
[b]Mittelwert ohne die mit [a] markierten Werte

10.1.3 Diskussion

Die Parameterkarten der Nieren und die ROI-Analyse der Bilder zeigen, daß mit der dynamischen MRT die hämodynamische Differenzierung des Nierengewebes nachgewiesen werden kann. Beispielsweise können im RBF-Parameterbild die ins Mark eingebetteten Rindensäulen sehr gut identifiziert werden.
Die Unterschiede in *MTT* und *RBF* für Nierenmark und Nierenrinde sind signifikant. Nach Gl. 10.1 müßte der Blutfluß im Mark allerdings etwa viermal kleiner sein als in der Rinde, während die MR-Methode einen um den Faktor zwei geringeren Blutfluß detektiert. Mögliche Ursachen werden abschließend in Kap. 12 diskutiert.
Trotz der geringen Gewichtsunterschiede der Tiere zeigt sich eine recht breite Streuung der Blutflußwerte der invasiven Methode. Auch die Organgewichte streuen breit (70 g-130 g), so daß für die Nierendurchblutung offensichtlich größere individuelle Unterschiede bestehen.
Die Blutflußwerte beider Methoden zeigen eine signifikante Korrelation, wenngleich die Absolutwerte der MR-Methode höher liegen. Differenzen für einzelne Hunde lassen sich möglicherweise dadurch erklären, daß die US-Methode individuelle Unterschiede der intrarenalen Durchblutungsverteilung nicht berücksichtigen kann. Zudem kann die dynamische MRT nur die Parameterwerte einer Schicht widergeben.

Die in der Literatur für die Hundeniere vorgeschlagenen Werte sind in Tab. 10.2 aufgeführt. Die Werte stammen von Messungen der Farbstoffpassagezeiten in der Hundeniere und haben über Jahrzehnte nicht an Gültigkeit verloren. Die Aufteilung des renalen Blutflusses auf Kortex und Medulla geht aus Tab. 5.1 hervor. Diese Werte werden auch für den Menschen als gültig angesehen.

Tabelle 10.2: Regionale Durchblutung der Hundeniere. (Nach [34]).

	RBV *ml/100g*	*RBF* *ml/100g/min*
Rinde	19,2	458
äußeres Mark	19,2	112
inneres Mark	22,0	29

Die MR-tomographische Bestimmung liefert – verglichen mit diesen Angaben – um etwa 25% zu hohe RBV-Werte (s. Tab. 10.1), was zu gleichen relativen Abweichungen für die RBF-Werte führt. Die kleineren RBV-Werte, die mit der *AIF* aus der Abdominalaorta erzielt wurden, können als Indiz für das Auftreten von Teilvolumeneffekten bei Messung in der Nierenarterie angesehen werden.

10.2 Messungen an der Niere bei induzierter Stenose

Um die Beziehung zwischen dem morphologischen Grad einer Stenose der Nierenarterie und Änderungen der parenchymalen Perfusion zu untersuchen, wurden die MR-Messungen in Abhängigkeit von künstlich induzierten Stenosen durchgeführt. Der Grad der Stenose gibt dabei die relative Reduktion des Gefäßdurchmessers an.

10.2.1 Material und Methode

In sieben Foxhunden wurden mit einer implantierten Klemme verschiedene Grade einer Gefäßverengung induziert. Die Positionierung der mit Kochsalzlösung gefüllten Klemme an der Nierenarterie zeigt Abb. 10.3. Der Klemmendruck wurde durch Druckluft kontrolliert [66].
Der Grad der Stenose wurde aus den Ultraschall-Flußprofilen bestimmt [67] und im Anschluß an die MR-Messungen mittels einer coronalen 3D-MR-Angiographie verifiziert. Die eingestellten Stenosegrade konnten in folgende Bereiche eingeteilt werden: 0%, 50%, 80% und > 90%. Die oben beschriebenen Messungen wurden viermal bei unterschiedlichen Stenosegraden wiederholt. Die Reihenfolge wurde randomisiert. Wie frühere Resultate gezeigt haben, können für identische Klemmendrücke nahezu identische Werte des transstenotischen Druckgradienten hervorgerufen werden [67], d. h. der Stenosegrad kann mit dieser Methode sehr gut reproduziert werden.

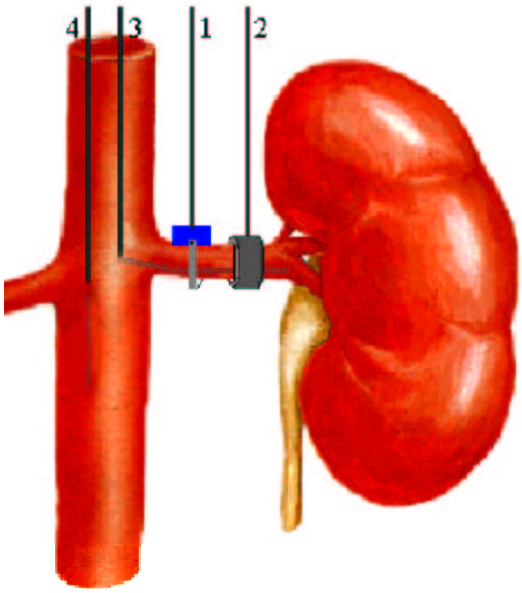

Abbildung 10.3: Lage der Ultraschallsensoren und der Manschette zur Einstellung des Stenosegrades. 1 = Transit-Zeit-Ultraschall-Flußsensor (Transonic systems®), 2 = Gummimanschette, 3 = Katheter zur Druckaufnahme (post-stenotic), 4 = Katheter zur Druckaufnahme (Aorta).

Für jeden Stenosegrad wurden Datensätze entsprechend der Beschreibung aus Kap. 10.1 mit der dynamischen MRT akquiriert und analysiert. Durch die wiederholten KM-Gaben in etwa halbstündigem Abstand reicherte sich das KM in der Niere an. Die RBV-Werte wurden daher nur aus dem ersten und für vier Tiere auch aus dem zweiten Bolus bestimmt. Die RBV-Werte wurden für die folgenden KM-Injektionen für jedes Tier als konstant angenommen. Die quantitative ROI-Analyse beschränkte sich auf den Nierenkortex.

10.2.2 Ergebnisse

Bei sechs der sieben Hunde konnten drei verschiedene Stenosegrade eingestellt und die MR-Datensätze ausgewertet werden. In einem Fall einer hochgradigen Stenose konnte in der Signal-Zeit-Kurve kein signifikanter Signalabfall detektiert werden aufgrund der geringen Durchblutung und der extrem langen Transitzeit im Gewebe. Das Signalminimum lag für alle Untersuchungen über dem Rauschlevel. Insgesamt konnten 26 Perfusionsmessungen (davon sieben für eine 0%ige Stenose) ausgewertet

werden.

Signal-Zeit-Kurven

Abbildung 10.4 zeigt den charakteristischen Signalverlauf in der Niere bei Vorliegen einer hochgradigen Stenose im Vergleich zum Signalverlauf in der normalperfundierten Niere auf der Gegenseite. Die mittlere Transitzeit im Kortex der beeinträchtigten Niere ist erhöht. Die MTT läßt sich für die Medulla nicht ermitteln, da die Boluspassage des KMs extrem verzögert und verbreitert ist. Statt des erwarteten Signalabfalls steigt die Signalintensität über das gesamte Meßintervall leicht an.

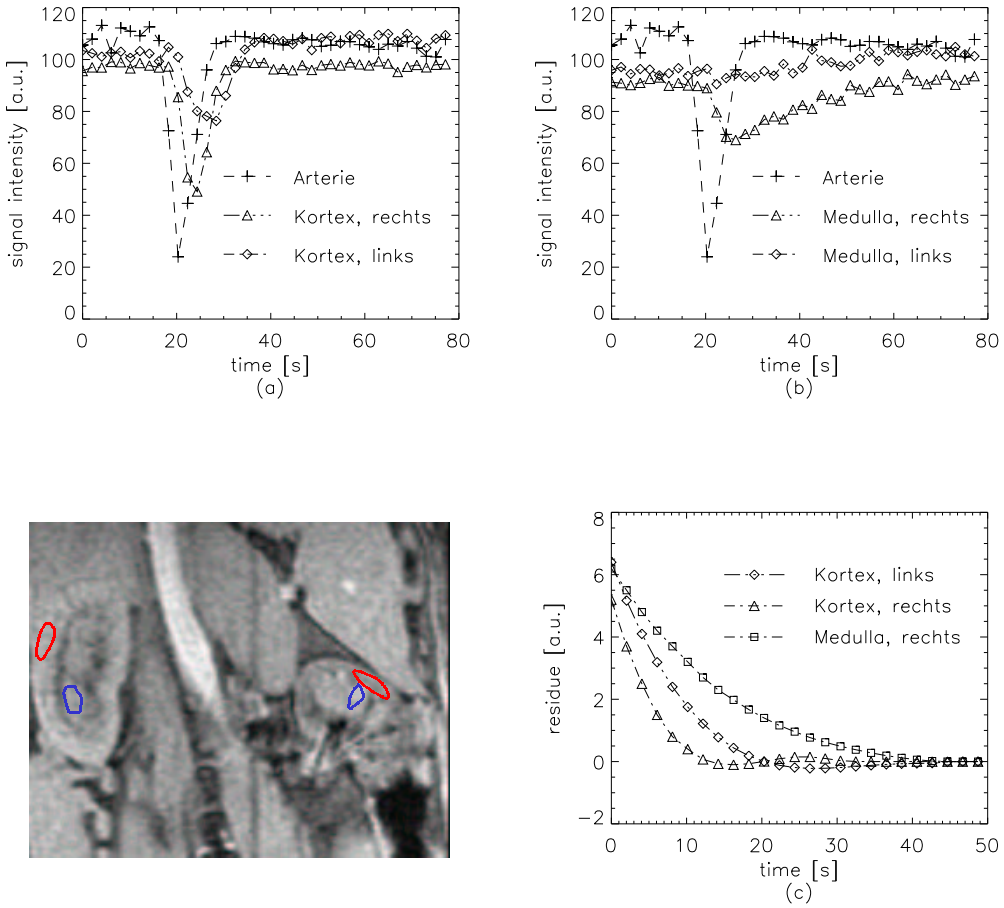

Abbildung 10.4: Vergleich der Signal-Zeit-Kurven bei einer hochgradigen Stenose (linke Niere, in der Abbildung rechts dargestellt) mit denen der normalperfundierten Gegenseite. (a) zeigt die Verläufe in den rot gezeichneten ROIs (Kortex), in (b) sind die Verläufe der blau markierten ROIs (Medulla) dargestellt. Für die linke Niere wird in der Medulla keine Boluspassage detektiert. Die resultierenden Residuenfunktionen sind in (c) dargestellt. Die Berechnung der MTT ergab: $MTT = 6,9\,\mathrm{s}$ (Diamant), $MTT = 4,5\,\mathrm{s}$ (Dreieck) und $MTT = 12,9\,\mathrm{s}$ (Quadrat).

Sättigungseffekte

Die wiederholten MR-Messungen führten durch die wachsende KM-Konzentration im Blut zu starken Sättigungseffekten. Damit ist gemeint, daß die Signalintensitäten nach der KM-Passage deutlich unter den Prä-KM-Werten lagen. In den Konzentrations-Zeit-Kurven blieben dadurch erhöhte Konzentrationen nach dem Bolus-Durchgang bestehen. Diese Effekte waren für das Nierenmark am ausgeprägtesten.
Eine sehr schnelle Abfolge der MR-Messungen erschwert daher eine sinnvolle Auswertung der Signal-Zeit-Kurven. Abbildung 10.5 zeigt einen extremen Fall, für den drei Boli in 15 minütigem Abstand injiziert wurden. Repräsentativ sind die Konzentrations-Zeit-Kurven in der Nierenarterie sowie für zwei ROIs im Rinden- und Markgewebe gezeigt.

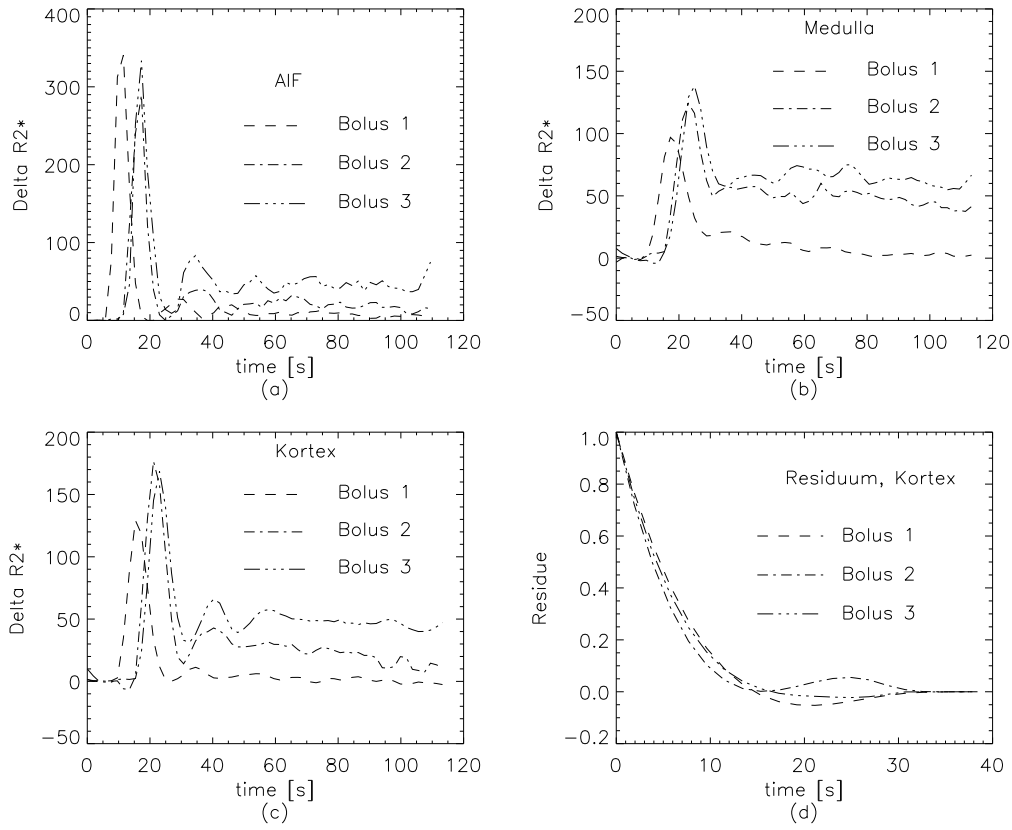

Abbildung 10.5: Sättigungseffekte bei drei kurz hintereinander folgenden Bolusinjektionen in der Nierenarterie (a), der Medulla (b) und dem Kortex (c). Trotz der Aufsättigung werden die Residuenfunktionen des Kortex reproduziert (d).

Wie aus den Abbildungen hervorgeht, kann für die wiederholten KM-Messungen keine sinnvolle RBV-Bestimmung nach dem automatisierten Standard-Verfahren erfolgen. Die Berechnung der KM-Transitzeit im Kortex ergab in diesem Beispiel: $MTT = 4,8\,\mathrm{s}$ (1. Bolus), $MTT = 5,0\,\mathrm{s}$ (2. Bolus) und $MTT = 4,9\,\mathrm{s}$ (3. Bolus),

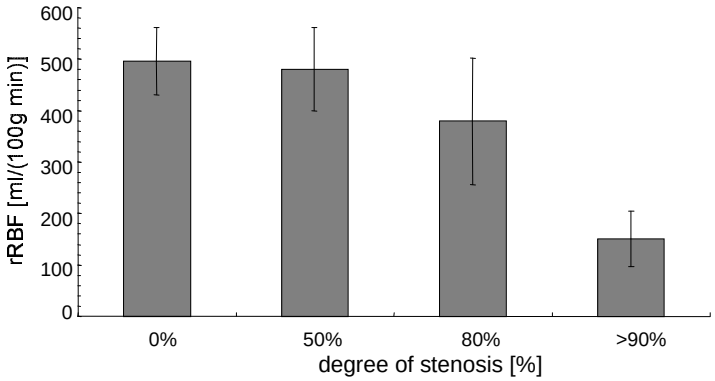

Abbildung 10.6: Mittlerer parenchymaler Blutfluß ($n = 7$) als Funktion des Stenosegrades. Aufgrund der autoregulatorischen Kapazität der Niere bleibt der regionale Blutfluß der Niere bis zu einem Stenosegrad von rund 80% nahezu unbeeinflußt.

d. h. trotz der erhöhten Post-KM-Konzentrationen konnten die mittleren Transitzeiten reproduziert werden. Für verschiedene ROIs der Nierenrinde ergaben sich ähnliche Ergebnisse.
Bei Ausdehnung der Pausen zwischen den MR-Messungen konnte beobachtet werden, daß sich die Sättigungseffekte erheblich reduzieren ließen. Für diese Fälle ($\approx$ 30 min zwischen zwei Injektionen) konnten aus der 2. KM-Passage noch RBV-Werte bestimmt werden.

Hämodynamische Parameter

Die RBV-Werte aus dem ersten bzw. den ersten beiden Boli zeigten keine Abhängigkeit vom Stenosegrad. Es ergab sich ein Mittelwert von $RBV = 26,9 \pm 4,4\,\mathrm{ml}/100\,\mathrm{g}$.
Die RBF-Werte wiesen einen charakteristischen Verlauf für die verschiedenen Stenosegrade auf. Der renale Blutfluß blieb bis zu einer Reduktion des Nierenarteriendurchmessers um etwa 80% nahezu konstant. Für Stenosegrade über 90% wurde eine signifikante Reduktion des Blutflusses auf Werte unter $200\,\mathrm{ml}/(100\,\mathrm{g\,min})$ beobachtet ($p = 0.005$), s. Abb. 10.6.
Die Ergebnisse für die einzelnen Tiere sind in Tabelle 10.3 zusammengefaßt. Der mittlere parenchymale Blutfluß ergab $RBF = 513 \pm 76\,\mathrm{ml}/(100\,\mathrm{g\,min})$ für eine 0% Stenose und $RBF = 379 \pm 123\,\mathrm{ml}/(100\,\mathrm{g\,min})$ für eine 80% Stenose. Für Stenosen $> 90\%$ verringerte sich der regionale Blutfluß auf durchschnittlich $RBF = 151 \pm 54\,\mathrm{ml}/(100\,\mathrm{g\,min})$.
Die Reduktion der Blutflußwerte resultiert im wesentlichen aus einer Erhöhung der mittleren Transitzeiten für hochgradige Stenosen. Abbildung 10.7 zeigt beispielhaft die MTT-Parameterkarten für den nichtstenotischen Fall und die beiden höchsten Stenosegrade. Wie in Abb. 10.4 (b) demonstriert wurde, kann für hochgradige Ste-

Tabelle 10.3: Blutflußwerte im Nierenkortex nach dynamischer MRT in Abhängigkeit vom Stenosegrad.

Parenchymaler Blutfluß RBF [ml/100g/min] ± SD								
Stenosegrad								
Hund	*0%*		*30-50%*		*80%*		*>90%*	
1	550	152	535	176	496	92	n.b.[a]	
2	482	82	496	89	511	140	98	11
3	562	150	422	92	447	102	155	44
4	438	74	404	96	393	74	120	25
5	575	93	609	160	363	142	246	59
6	451	104	418	88	266	68	171	50
7	415	142	n.b.[a]		175	53	114	36
gesamt	496	65	481	81	379	123	151	54

[a]nicht bestimmt

nosen in der inneren Medulla keine Signaländerung detektiert werden. Die im Inneren der Niere liegenden Bildpunkte sind daher schwarz dargestellt.

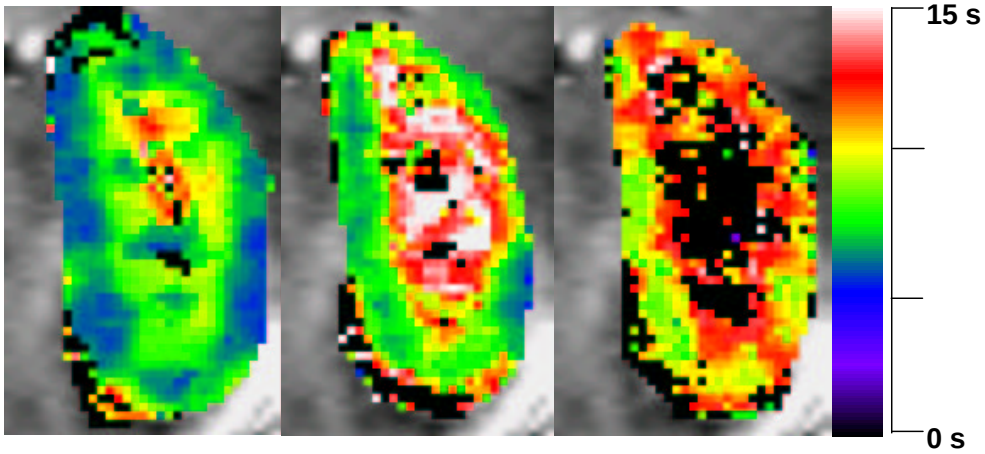

Abbildung 10.7: Farbkodierte Karten der mittleren Transitzeit in der linken Hundeniere für Stenosegrade von 0% (links), 80% (Mitte) und >90% (rechts).

10.2.3 Diskussion

Die im stenotischen Fall ermittelten RBV-Werte der ersten beiden MR-Datensätze stimmen mit denen der normalperfundierten Niere gut überein. Die Annahme eines konstanten Blutvolumens unter den gegebenen Versuchsbedingungen (kurzzeitig induzierte Stenose) scheint daher gerechtfertigt. Im Fall einer chronischen hochgradigen Nierenarterienstenose ist dagegen zu erwarten, daß die minderperfundierte Niere langfristig mit einer Erhöhung des Blutvolumens reagiert.
Die RBF-Werte zeigen bis zu einem Stenosegrad von 80% wenig Veränderung und werden erst für den höchsten Stenosegrad ($> 90\%$) drastisch reduziert. Diese Beobachtung entspricht der aus der Physiologie bekannten autoregulatorischen Kapazität der Niere. Diese befähigt die Niere, die Organdurchblutung über einen weiten Bereich unabhängig vom arteriellen Blutdruck konstant zu halten.
Für hochgradige Stenosen wurden in der inneren Medulla keine signifikanten Signal-Änderungen detektiert. Die extrem langen Transitzeiten verhindern, daß der erste Bolusdurchgang des KMs identifiziert werden kann. Die das gesamte Meßintervall andauernde langsame Konzentrationserhöhung führt dazu, daß $T1$-Effekte das Signalverhalten dominieren. Somit wird eine leichte positive Signaländerung beobachtet.
Für wiederholte KM-Gaben sind starke Sättigungseffekte im Nierenmark zu beobachten, mäßige im Nierenkortex und geringe in der Nierenarterie. Die Differenzen von Post-KM- und Prä-KM-Werten in der Nierenarterie lassen sich in einfacher Weise durch die erhöhte Gleichgewichtskonzentration des KMs im Blut erklären. Die Effekte in der Niere weisen auf eine Anreicherung des KMs hin, die umso stärker zu sein scheint, je geringer der regionale Blutfluß ist. Durch die lange Transitzeit im Nierenmark erhält man durch schnell hintereinander folgende Bolusinjektionen immer höhere KM-Konzentrationen. Ein Teil der Gefäße in der Medulla bildet die sogenannten *Vasa recta* aus, welche bis ins innere Nierenmark reichen und denen aufgrund ihrer Länge hohe Strömungswiderstände und somit sehr lange Transitzeiten zugeschrieben werden können. Die KM-Konzentration in diesen Gefäßen bleibt aufgrund des geringen Blutflusses sehr lange erhalten. Es ist wahrscheinlich, daß sich dieser Anteil in den Signal-Zeit-Kurven des Nierenmarkes besonders in den Signalwerten nach Boluspassage widerspiegelt. Die Verdünnung der KM-Konzentration in diesen Gefäßen erfolgt extrem langsam.
Im Fall von wiederholten KM-Gaben kann der Einfluß der beschriebenen KM-Anreicherung eine Bestimmung der Transitzeiten im Nierenmark unmöglich machen. Ein *First-pass* des KMs kann nicht identifiziert werden. Für die Nierenrinde lassen sich ähnliche Schwierigkeiten nur dann erwarten, wenn eine verminderte Perfusion vorliegt. Wiederholte Messungen sind daher nur sinnvoll, wenn zwischen ihnen ausreichend Zeit liegt (wenigstens eine halbe Stunde).

Kapitel 11

Klinische Anwendungen

Die Anwendung der entwickelten Methode am Patienten soll in diesem Kapitel kurz beschrieben werden. Im ersten Teil werden die Ergebnisse von fünf Patienten als Teil einer Phase 2-Studie vorgestellt, die mit dem Protokoll der Zweischichttechnik gemessen wurden. Der zweite Teil zeigt für acht Patienten die Ergebnisse, die mit der Doppelecho-Sequenz-Technik gewonnen wurden.

11.1 Untersuchungen mit der *Single*-Echo-Technik

11.1.1 Material und Methode

Fünf Patienten (männlich, Durchschnittsalter 59 ± 11 a) wurden im Rahmen einer Phase 2-Studie evaluiert. Bei allen Patienten lag eine mehr als 70%ige Stenose der Nierenarterie vor. Drei der Patienten wurde bereits eine Niere entfernt. Für die Patienten wurde das gleiche Protokoll, wie unter Kap. 10 beschrieben, verwendet, d. h. es wurden zwei Schichten akquiriert – eine Schicht durch die Nierenarterie, eine Schicht durch die Niere. Das KM wurde mit einer Dosis zwischen $1,0$ und $2,0\,\mathrm{mg/(kg\,bw)}$ als Bolus appliziert. Während der Boluspassage des KMs wurden die Patienten angehalten, nicht zu atmen. Die hämodynamischen Parameter der Nieren wurden analog der Auswertung in Kap. 10 berechnet.

Entsprechend der bereits abgeschlossenen medizinischen Diagnose konnten die Nieren in zwei Gruppen eingeteilt werden: unauffällige Niere und Niere mit parenchymalen Schaden. Die Selektion in die Gruppe der Nieren mit parenchymalen Schaden erfolgte nach folgenden Kriterien: Vorliegen einer unilateralen renalen Arterienstenose $> 70\%$ bei gleichzeitigem erhöhten Kreatinin-Wert* *oder* eine substantiell verminderte Funktion von weniger als 30%, die mit der $^{99\mathrm{m}}\mathrm{Tc} - MAG3$ Szintigraphie nachgewiesen wurde.

*Der Kreatinin-Wert erlaubt die Einschätzung der Filtrationsleistung der Niere. Ein niedriger Wert ist ein Hinweis auf eine mögliche funktionelle Störung.

11.1.2 Ergebnisse

Für die gesunden Nieren ($n = 2$) wurde ein parenchymaler Blutfluß von $RBF = 379 \pm 54\,\mathrm{ml/(100\,g\,min)}$ berechnet. Der Mittelwert für die Nieren mit parenchymalen Schaden ($n = 5$) betrug $RBF = 166 \pm 38\,\mathrm{ml/(100\,g\,min)}$.

Die einzelnen Ergebnisse sind in Tab. 11.1 zusammengefaßt.

Tabelle 11.1: Hämodynamische Parameter von Patienten mit parenchymalen Nierenschädigungen.

	Hämodynamische Parameter					
Niere	normale Niere			Niere mit parenchymalem Schaden		
	RBV *ml/100g*	*MTT* *s*	*RBF* *ml/100g/min*	*RBV* *ml/100g*	*MTT* *s*	*RBF* *ml/100g/min*
#1	27	4,0	417			
#2				22	7,0	188
#3				27	13,5	120
#4				22	9,8	135
#5				23	9,2	180
#6	27	4,8	340			
#7				22	6,5	210
gesamt	27	$4,4 \pm 0,6$	379 ± 54	23 ± 2	$9,2 \pm 2,8$	166 ± 38

Der Blutfluß im geschädigten Nierenkortex ist gegenüber den Werten der gesunden Niere um mehr als die Hälfte reduziert. Wie der Tabelle zu entnehmen ist, resultieren die niedrigen RBF-Werte aus einer signifikanten Erhöhung der mittleren Transitzeiten. Eine Erhöhung des Blutvolumens konnte nicht festgestellt werden.

11.2 Untersuchungen mit der Doppelecho-Technik

Im Rahmen einer von Nycomed Amersham Imaging (Oslo, Norwegen) organisierten vorklinischen Multi-Center Phase 2-Studie unter wurden bisher acht Patienten mit der dynamischen MRT untersucht. Einschlußkriterium war das Vorhandensein einer unilateralen signifikanten Stenose der Nierenarterie von mindestens 70%. Ziel war der Nachweis, funktionelle Unterschiede der kranken und der gesunden Niere mit der suszeptibilitätsgewichteten MRT detektieren zu können. Die Ergebnisse wurden mit den Resultaten aus der funktionellen Szintigraphie (s. Kap. 12) verglichen.

11.2.1 Material und Methode

Die MR-Sequenz wurde in Kap. 8.2.1 vorgestellt. Es wurde somit der Datensatz aus nur einer Schicht akquiriert. Die Schichtpositionierung erfolgte derart, daß beide Nieren sowie ein Anschnitt der Abdominalaorta in einer Schicht aufgenommen werden konnten. Die als Bolus applizierte Dosis betrug im Wechsel $1,25$ und $2,0\,\mathrm{mg/(kg\,bw)}$. Während der Boluspassage wurden die Patienten angehalten, nicht zu atmen. Die Datenanalyse beschränkte sich auf die Nierenrinde.

11.2.2 Ergebnisse

Bei allen Patienten konnte der Signal-Verlauf während der Boluspassage ohne Bewegungsartefakte aufgenommen werden. Für die höhere Dosis ($2,0\,\mathrm{mg/(kg\,bw)}$) kam es in der Aorta zu Signalabfällen auf Rauschniveau. Eine Anpassung einer *variate-gamma* Funktion war noch möglich.

Tabelle 11.2 zeigt die Ergebnisse für die einzelnen Patienten.

Tabelle 11.2: Hämodynamische Parameter beider Nieren im Patienten.

	Hämodynamische Parameter					
Patient	linke Niere			rechte Niere		
	RBV	*MTT*	*RBF*	*RBV*	*MTT*	*RBF*
	ml/100g	*s*	*ml/100g/min*	*ml/100g*	*s*	*ml/100g/min*
#1	21 ± 6	$5,7 \pm 1,7$	232 ± 76	24 ± 5	$5,9 \pm 1,8$	271 ± 117
#2	19 ± 5	$5,9 \pm 1,8$	210 ± 84	19 ± 5	$5,9 \pm 1,7$	206 ± 73
#3	26 ± 6	$8,0 \pm 2,2$	211 ± 85	26 ± 7	$10,1 \pm 3,1$	173 ± 87
#4	25 ± 6	$9,6 \pm 3,8$	190 ± 109	25 ± 5	$9,4 \pm 1,8$	173 ± 82
#5	28 ± 7	$6,5 \pm 1,2$	267 ± 78	36 ± 8	$9,9 \pm 1,8$	222 ± 48
#6	18 ± 4	$4,5 \pm 0,9$	238 ± 68	21 ± 5	$4,5 \pm 1,2$	295 ± 89
#7	24 ± 7	$6,6 \pm 1,9$	232 ± 83	29 ± 9	$4,7 \pm 1,1$	378 ± 85
#8	26 ± 6	$10,1 \pm 2,5$	168 ± 64	23 ± 6	$10,4 \pm 2,0$	140 ± 50

Die berechneten RBV-Werte lagen bis auf einen Fall (#5) im normalen Bereich. Für die ermittelten MTT-Werte zeigte sich eine breite Streuung im Bereich von $4,5 - 10,4\,\mathrm{s}$, für den regionalen Blutfluß resultierten Werte von $140 - 378\,\mathrm{ml/(100\,g\,min)}$. Da mit der Szintigraphie keine Absolutwerte des regionalen Blutflusses ermittelt werden können, konnte nur die Übereinstimmung des Quotienten aus beiden Nieren überprüft werden. Tabelle 11.3 zeigt die berechneten Werte.

Tabelle 11.3: Vergleich der MR-tomographisch bestimmten RBF-Werte aus Tab. 11.2 mit den Ergebnissen aus der funktionellen Szintigraphie.

	Dynamische MRT	**Szintigraphie**
Patient	*RBF li : re*	*li : re*
#1	46 : 54	45 : 55
#2	50 : 50	38 : 62
#3	55 : 45	50 : 50
#4	52 : 48	56 : 44
#5	55 : 45	67 : 33
#6	45 : 55	44 : 56
#7	38 : 62	23 : 77
#8	55 : 45	64 : 36

Bis auf einen Fall (#2) liegen die MR-tomographisch bestimmten Verhältnisse (RBF der linken Niere zu RBF der rechten Niere) nahe an den szintigraphischen Ergebnissen. Berücksichtigt man, daß mit der dynamischen MRT nur eine Schicht akquiriert wurde, wird die tendenzielle Aufteilung des regionalen Blutflusses auf beide Nieren sehr gut wiedergegeben.

Darüberhinaus erlauben die Parameterkarten eine sehr anschauliche Darstellung des Durchblutungszustandes. Dies wird am Beispiel der Ergebnisse für einen 30jährigen Patienten in Abb. 11.1 demonstriert.

Die Parameterkarten zeigen ein erhöhtes regionales Blutvolumen in der rechten Niere. Doch auch durch eine Erhöhung von RBV kann der regionale Blutfluß nicht vollständig auf die Werte der linken Niere angeglichen werden, da die mittleren Transitzeiten stark erhöht sind. Dieses Beispiel demonstriert, daß für eine diagnostische Fragestellung alle drei hämodynamischen Parameter relevant sind.

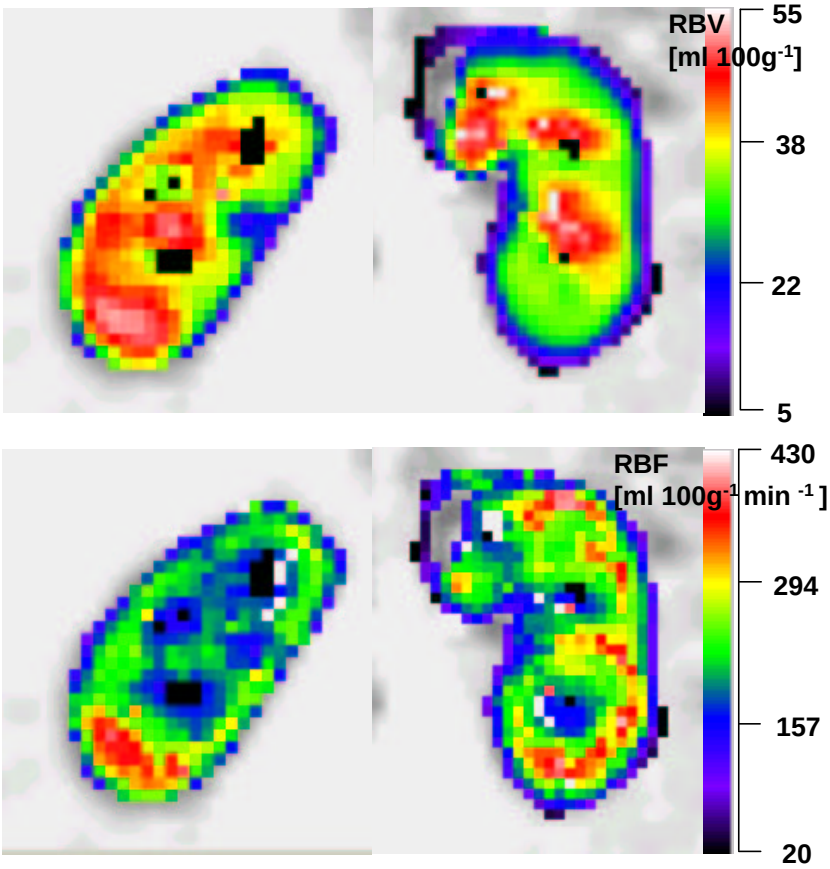

Abbildung 11.1: RBV-Karten (oben) und RBF-Karten (unten) der rechten und linken Niere eines Patienten. Das hohe regionale Blutvolumen in der rechten Niere kann das Perfusionsdefizit nicht ausgleichen.

Für einen 62jährigen Patienten zeigt die MR-Angiographie in Abbildung 11.2 (a) eine hochgradige Nierenarterienstenose. In den farbig kodierten Darstellungen der regionalen Perfusion (b) erkennt man die deutlich reduzierte kortikale Durchblutung. Die Szintigraphie (Abb. 11.3) bestätigt die seitendifferente renale Funktion bei einem Rechts-Links-Verhältnis von 77% zu 23%. Die vorliegende Nierenarterienstenose ist somit hämodynamisch und funktionell signifikant und hat eine parenchymale ischämische† Nierenschädigung zur Folge.

†Ischämie: Verminderung der Organ-Durchblutung infolge mangelnder arterieller Blutzufuhr

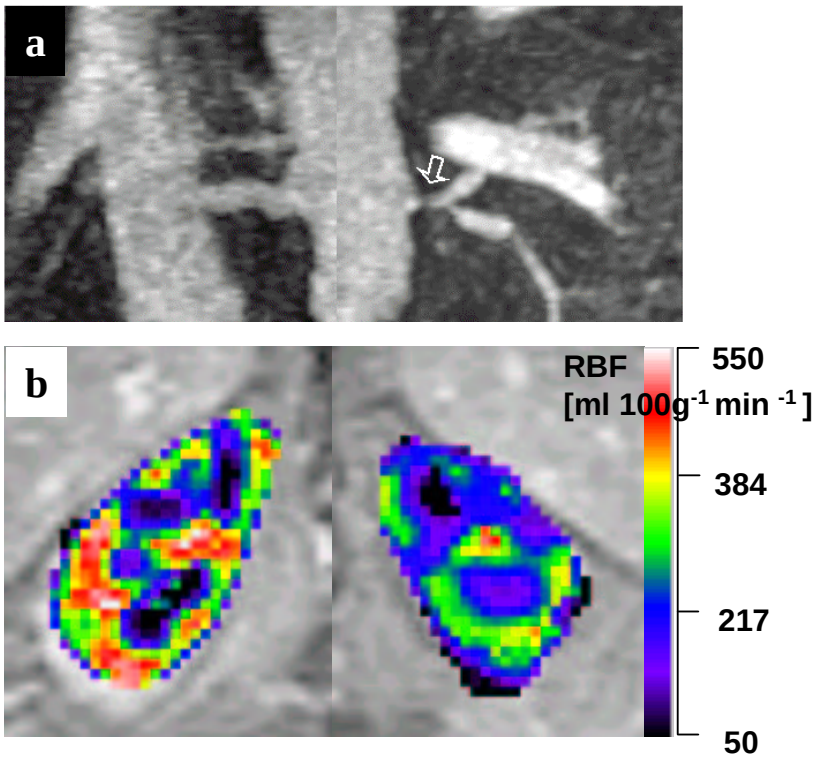

Abbildung 11.2: Die MR-Angiographie eines Patienten zeigt die hochgradige Nierenarterienstenose (a). In den RBF-Parameterbildern erkennt man die reduzierte Durchblutung der linken Nierenrinde (b).

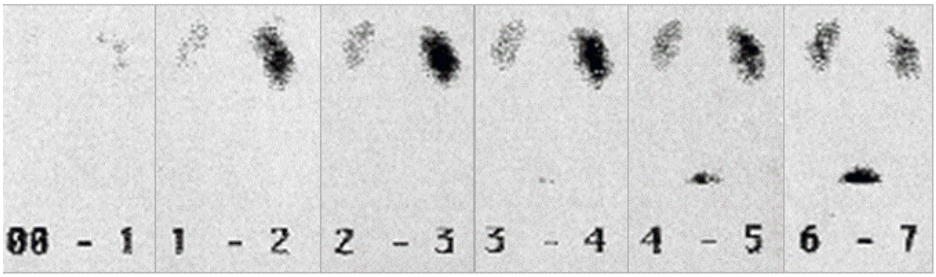

Abbildung 11.3: Die funktionelle Szintigraphie bestätigt die seitendifferente renale Funktion des Patienten aus Abb. 11.2

Teil IV

Diskussion und Zusammenfassung

Kapitel 12

Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine MR-tomographische Methode entwickelt, um die hämodynamische Funktionalität der Niere zu charakterisieren. Das regionale Blutvolumen, der regionale Blutfluß sowie die mittlere Transitzeit des KMs konnten bildpunktweise für ein Schnittbild der Niere berechnet werden.

Die Untersuchungen am Tier und am Patienten wurden mit zwei verschiedenen MR-Sequenzen durchgeführt. Die FLASH-Sequenz mit einer Echo-Akquisition zeigte aufgrund der Sequenzparameter TE/TR_{eff} eine stärkere T2*-Wichtung, bot allerdings nicht die Möglichkeit, Änderungen der longitudinalen Relaxationsrate zu kompensieren. Für diese Messungen muß daher ein systematischer Fehler aufgrund der inherenten T1-Relaxation angenommen werden. Die Abschätzung ergab, daß für die gegebenen Sequenzparameter und Dosierung des KMs das RBV um etwa 15% überschätzt wird. Die Fehler für die AUC der Gewebekurve wurden als vernachlässigbar klein beurteilt. Für die Bestimmung der MTT ist dagegen zu erwarten, daß sich T1-Effekte umso kritischer auswirken, je größer die Dispersion des Bolus im Gewebe ist. Bei starker Dispersion verbreitert sich der Bolus erheblich, die maximale Konzentration nimmt mit wachsender MTT ab und erreicht Werte, bei denen Suszeptibilitätseffekte nicht mehr dominieren. Dies könnte erklären, warum die Blutflusswerte des Markes systematisch überschätzt werden.

Im allgemeinen können daher T1-Effekte nicht vernachlässigt werden, was an dem – verglichen mit anderen Organen – hohen relativen Blutvolumen der Niere liegt. Für hohe KM-Dosen ($> 1,5\,\mathrm{mg/kg\,bw}$) und bei Bolusinjektion scheint eine Vernachlässigung der T1-Relaxation akzeptabel. In jedem Fall kann eine qualitative Bestimmung der hämodynamischen Parameter erfolgen.

Eine Weiterentwicklung der MR-Aufnahme-Technik stellt die FLASH-Sequenz mit zwei Echo-Akquisitionen dar, die in einer Patientenstudie zum Einsatz kam. Sie bietet den Vorteil, T1-Effekte kompensieren zu können und damit den exakten Verlauf von $\Delta R2^*$ wiederzugeben. Unter der Voraussetzung, daß das Signal auch für die

lange Echozeit nicht unter die Rauschgrenze fiel, konnten für jeden Bildpunkt kompensierte Kurven berechnet werden. Der Nachteil dieser Technik liegt darin, daß eine automatisierte Auswertung nur mit Vorsicht erfolgen kann. Aufgrund des verminderten *SNR* durch die Division der Einzelbilder, kann für Gebiete mit ohnehin kleiner Signalintensität der Einfluß des Rauschens auf die Signal-Zeit-Verläufe sehr groß werden. Für Areale mit *shunts** kann – ähnlich wie in der Arterie – aufgrund der starken KM-induzierten Signalauslöschung im zweiten Echobild kein Kompensationsfaktor berechnet werden.

Neben T1-Effekten, die für die FLASH-Sequenz mit einer Echoakquisition berücksichtigt werden müssen, können durch die Datenanalyse andere systematische Fehler eingeführt werden.

Die Berechnung des RBV erfolgte unter der Annahme, daß die KM-induzierte Änderung der Querrelaxationsrate $\Delta R2^*$ proportional zur KM-Konzentration ist und die Proportionalitätskonstante k für Gewebe und Blut identisch ist. Johnson et. al [68] haben kürzlich in einem Ratten-Tiermodell und unter Verwendung von roten Blutkörperchen, die mit Dysprosium DTPA-BMA geladen waren und sich somit wie ein intravaskuläres KM verhielten, die Abhängigkeit von k für verschiedene Gewebe demonstriert. Sie konnten zeigen, daß die Linearität im allgemeinen gewährleistet ist, daß aber für verschiedene Gewebe unterschiedliche k-Werte angenommen werden müssen. Der Wert von k hängt somit nicht nur vom verwendeten KM, sondern auch von der vaskulären Struktur des Gewebes ab. Für die Niere ergab sich: $k = 68,1\,\mathrm{mM^{-1}s^{-1}}$. Die molare Suszeptibilität von Dysprosium beträgt $4,8 \cdot 10^{-2}$ cgs/mol [29]. Für die entsprechende Magnetisierung bei $1,5\,\mathrm{T}$ ergibt sich damit ein Wert von $0,71\,\mathrm{A/(m\,mM\,Dy)}$. Vergleicht man diesen Wert mit der Magnetisierung von NC100150 ($4,5\,\mathrm{A/m\,mM\,Fe}$) würde man – unter der Annahme, daß die Steigung k proportional zur Magnetisierung des verwendeten KMs ist – einen etwa 6 mal größeren k-Wert für NC100150 erwarten. Man erhält demnach $k \approx 400\,\mathrm{mM^{-1}s^{-1}}$ für das Nierengewebe. Dies ist in recht guter Übereinstimmung mit den Abschätzungen von k aus den Gleichgewichtswerten. Für Blut konnte durch *in vitro* Messungen ein k-Wert abgeschätzt werden, der ebenfalls in dieser Größenordnung liegt ($k \approx 350\,\mathrm{mM^{-1}s^{-1}}$). Tatsächlich scheint die Annahme gleicher k-Werte somit recht gut erfüllt zu sein. Das bestätigen auch Messungen von Bjørnerud et al., die für den Proportionalitätsfaktor in Blut einen Wert von $k_{Blut} = 340\,\mathrm{mM^{-1}\,s^{-1}}$ und für den entsprechenden Wert im Nierenkortex $k_{Niere} = 350\,\mathrm{mM^{-1}\,s^{-1}}$ angeben (*schriftliche Mitteilung*).

Da sich das Verteilungsvolumen des KMs auf das Blutplasma beschränkt, muß für

*Kurzschlüsse zwischen arteriellen und venösen Gefäßen

die Abschätzung des RBV nach Gl. 6.12 eine Korrektur mit Hilfe des Hämatokrit erfolgen. Die in dieser Arbeit getroffenen Annahmen sahen einen einheitlichen Hämatokriten für die Niere vor, dessen Wert mit rund 55% des arteriellen Hämatokriten abgeschätzt wurde. Da die Niere – grob gesagt – in die funktionellen Einheiten Kortex und Medulla gegliedert ist, liegt die Annahme nahe, für beide Einheiten unterschiedliche Werte zugrundezulegen. Es ist wahrscheinlich, daß aufgrund der physiologischen Gegebenheiten der Hämatokrit im Kortex eher dem arteriellen Wert ähnelt. Für die Medulla kann dagegen ein eher kleinerer Wert angenommen werden, der sich durch die ständige Wasseraufnahme (jenes Wasser, das dem Primärharn in den Henleschen Schleifen entzogen wird, s. a. Kap. 5.2) rechtfertigt. Die fehlende Differenzierung zwischen beiden Einheiten bei der Berechnung könnte die Erklärung für die Überschätzung des medullären Blutflusses liefern. Obschon die hämodynamische Differenzierung der Niere auch ohne diese Korrekturen mit der dynamischen MRT nachvollzogen werden konnte.

Teilvolumeneffekte können bei der Bestimmung der arteriellen Inputfunktion in der Nierenarterie auftreten. Die Bestimmung der AIF aus der Aorta ergibt gegenüber einer Berechnung aus der Nierenarterie Kurven mit höheren SNR, da aufgrund des größeren Querschnitts mehr Pixel verwendet werden können. Wie der Vergleich der beiden Methoden ergeben hat, waren die Abweichungen im vorgestellten Fall gering. Trotz des kleinen Querschnitts wird die AIF in der Nierenarterie relativ genau bestimmt, da die langreichweitigen Suszeptibilitätseffekte über die Gefäßwände hinausreichen. Dennoch sind Teilvolumeneffekte aufgrund von Bewegung des Patienten sehr wahrscheinlich. Um Dispersionseffekte zu minimieren, sollte die AIF möglichst nahe am zu untersuchenden Gewebe bestimmt werden (Nierenarterie). Dieser Anspruch steht der Forderung nach einer möglichst robusten Methode (Aorta) entgegen. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, daß beide Ansätze praktikabel sind. In Zukunft muß geklärt werden, ob bei Vorliegen von hochgradigen Stenosen eine Bestimmung der AIF in der Aorta signifikant unterschiedliche Ergebnisse liefert im Vergleich zu einer Berechnung in der Nierenarterie. Die vorliegenden Daten sind nicht umfangreich genug, um eine Entscheidung zu treffen.

Die Entfaltung der Gewebekurven mit der AIF erfolgte mit Hilfe eines weiterentwickelten Algorithmus, der die Residuenkurven als Linearkombination von orthogonalen Polynomen beschreibt. Durch Simulationsrechnungen konnte gezeigt werden, daß mit diesem Ansatz eine stabile und genaue Bestimmung der MTT erfolgen kann. Bei kleinem SNR (10-20) sollte sich der Grad der Polynome auf $n = 5$ beschränken, da sonst der Einfluß des Rauschens auf die Residuenkurven zu groß wird. Als limitierend für eine genaue Bestimmung der MTT erwies sich in erster Linie die begrenzte Zeitauflösung der Bildserien. Als Lösung für dieses Problem wurde gezeigt, daß

durch *spline*-Interpolation der Konzentrations-Zeit-Kurven der systematische Fehler stark reduziert werden kann. Mit der Einführung eines Kriteriums zur Detektion des zeitlichen Versatzes zwischen Gewebekurve und AIF konnte die Stabilität und Reproduzierbarkeit der Lösungsfunktionen nachgewiesen werden.

Die Atemanhaltetechnik während der Boluspassage hat sich als praktikabel erwiesen. Im Patienten konnte der Bolusverlauf ohne Bewegungsartefakte verfolgt werden. Erst nach Abfluten des KMs kam es im Post-KM-Signal zu Atemartefakten, die für die Auswertung aber keine Rolle spielen.

Die mit der entwickelten Methode erzielten Ergebnisse sind vielversprechend. Im Rahmen einer tierexperimentellen Studie konnte eine recht gute Übereinstimmung zwischen MR-tomographisch und invasiv durch Ultraschalltechnik bestimmten RBF-Werten gezeigt werden. Die Vergleichbarkeit der beiden Methoden ist kritisch zu beurteilen, da durch die Skalierung der mit dem Flußsensor erhaltenen Werte individuelle Unterschiede der renalen Durchblutung unberücksichtigt bleiben.

Im Mittel werden regionales Blutvolumen und Blutfluß mit der *Single*-Echo-Technik um etwa 20% überschätzt. Dies scheint auf eine Kombination der oben aufgeführten systematischen Fehler zurückzuführen zu sein.

Durch die künstliche Induktion einer Stenose der Nierenarterie konnte die Autoregulation der Nierendurchblutung nachvollzogen werden. Es konnte nachgewiesen werden, daß die Detektion von Perfusionsänderungen mit der dynamischen MRT möglich ist. Diese Ergebnisse werden von den Daten der ersten Patientenstudie unterstützt. Wenn auch die Anzahl der untersuchten Nieren gering war ($n = 7$), ergab sich für parenchymal geschädigte Nieren ein signifikant geringerer Blutfluß.

In der MRT sind sogenannte *arterial spin-labeling* Techniken vorgeschlagen worden, um die Nierenperfusion zu quantifizieren. Diese Technik beruht auf der Bestimmung der Signaldifferenz nach einem selektiven und einem nicht-selektiven Anregungspuls [69], [70]. Sie wird beschränkt durch sehr geringe SNR bei kleinen Signaldifferenzen ($\approx 3\%$), so daß eine Quantifizierung der renalen Perfusion bislang nur in tierexperimentellen Tomographen mit hoher Grundfeldstärke möglich war [71].

Die als *Gold-Standard* akzeptierte Methode zur Bestimmung der renalen Funktionalität stellt die funktionelle Szintigraphie, ein nuklearmedizinisches Verfahren, dar. Die Anflutung und Clearance eines radioaktiven Tracers (meist ^{99m}Tc – $MAG3$) wird als Serie von Szintigrammen – zweidimensionalen Schnittbildern, welche die Aktivitätsverteilung der emittierten Strahlung widergeben – sichtbar gemacht. Diese

Methode liefert allerdings keine absoluten quantitativen Parameter, da nur das Verhältnis der Funktionalität von rechter zu linker Niere festgestellt werden kann.

Die Ergebnisse der zweiten Patientenstudie stimmen recht gut mit den Ergebnissen der Szintigraphie überein. Darüberhinaus bietet die entwickelte MR-tomographische Methode die Möglichkeit, die lokale Mikrozirkulation als farbkodierte Karten sehr anschaulich darzustellen. Aus den berechneten Karten lassen sich die Gewebe differenzieren und hämodynamische Veränderungen erkennen.

Die vorgestellte MR-Technik bietet die Möglichkeit einer quantitativen Bestimmung hämodynamischer Parameter, die für die klinische Routine zur Evaluierung renaler Arterienstenosen und parenchymaler Schäden von Bedeutung sein kann. Besonders hervorzuheben ist hierbei, daß die vorgestellte Methode ohne ionisierende Strahlung oder nephrotoxische KM auskommt.

Kapitel 13

Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Methode entwickelt, die Mikrozirkulation der Niere zu quantifizieren. Ein vielversprechender diagnostischer Einsatz der Methode liegt in der Beurteilung der hämodynamischen Signifikanz nierenarterieller Stenosen.

Zunächst wurde eine Bildgebungstechnik entwickelt, die eine sequentielle Aufnahme der Boluspassage eines intravasalen Kontrastmittels in der Niere mit guter Zeitauflösung und ausreichender Ortsauflösung erlaubt. Zur quantitativen Bestimmung des renalen Blutflusses muß der Konzentrations-Zeit-Verlauf in einem zuführenden Gefäß bekannt sein. Zwei Alternativen wurden in dieser Arbeit aufgezeigt: die Bestimmung in der Aorta und in der Nierenarterie. Beide Möglichkeiten erwiesen sich als praktikabel.

Der Einfluß von Relaxationsänderungen auf die Genauigkeit der Parameterbestimmung wurde umfassend durch Phantommessungen und Simulationsrechnungen untersucht. Es zeigte sich, daß T1-Effekte im Bereich niedriger Konzentrationen ($< 0,5\,\mathrm{mg/kg}$) für die Sequenz mit nur einer Echoakquisition zur fehlerhaften Bestimmung des Konzentrations-Zeit-Verlaufes während der KM-Boluspassage führt. Für hohe KM-Dosen ist der Fehler allerdings vernachlässigbar klein. Um dennoch die T1-induzierten Änderungen kompensieren zu können, wurde eine Doppelechosequenz implementiert, die den exakten Verlauf von $\Delta R2^*$ wiedergibt.

Die Berechnung der Gewebeantwort auf einen idealen Bolus erfordert die Entfaltung des Konzentrations-Zeit-Verlaufes mit der arteriellen Inputfunktion. Ein Entfaltungsalgorithmus wurde vorgestellt und auf seine Anwendbarkeit auf MR-Datensätze überprüft. Um den Einfluß des Rauschens auf die Stabilität der Entfaltung abschätzen zu können, wurden umfangreiche Simulationsrechnungen durchgeführt. Es wurden Lösungen aufgezeigt, um optimale Entfaltungsparameter zu wählen und stabile, reproduzierbare Residuenfunktionen zu berechnen.

Im Rahmen einer tierexperimentellen Studie konnte eine gute Übereinstimmung von

MR-tomographisch bestimmten RBF-Werten mit den invasiv durch Ultraschalltechnik bestimmten RBF-Werten gezeigt werden. Mit einer künstlichen Induktion von Stenosen der Nierenarterie durch eine Klemme konnte die Autoregulation der Nierendurchblutung nachvollzogen werden. Dieser Mechanismus sorgt dafür, daß die Nierendurchblutung über einen weiten arteriellen Druckbereich aufrechterhalten wird.

Anhand zweier klinischer Studien konnte die Relevanz der Technik für die Nierendiagnostik aufgezeigt werden. Erstmals konnte die Nierendurchblutung als bildpunktweise aufgelöste Parameterkarte visualisiert werden. Die Absolutwerte der berechneten hämodynamischen Parameter liegen im Bereich der Literaturwerte.

Interessante Möglichkeiten ergeben sich durch die Intravaskularität des verwendeten KMs. Die Bestimmung des RBV anhand von Prä- und Post-Kontrastbildern im Gleichgewichtszustand der KM-Verteilung wäre eine sinnvolle Ergänzung der dynamischen Methode. Zugleich wäre eine Mehrschichttechnik wünschenswert. Aufgrund der angesprochenen Schwierigkeiten bei Verwendung von langen Echozeiten könnte ein Ansatz in der Entwicklung von segmentierten EPI-Sequenzen liegen. Eine Anwendung der Methode zur quantitativen Beurteilung der Mikrozirkulation anderer Organe (z. B. Herz oder Leber) wäre ebenfalls eine interessante Option.

Teil V

Anhang

Anhang A

Herleitung der Entfaltungsgleichung

Nachfolgend wird die Gültigkeit von Gl. 7.7 bewiesen:
In Dirac-Notation läßt sich AIF als Operator interpretieren, der auf den ket-Vektor $|R\rangle$ wirkt und den ket-Vektor $|C\rangle$ erzeugt:

$$|C\rangle = \mathcal{AIF}|R\rangle \tag{A.1}$$

Da $\mathcal{AIF}$ ein linearer Operator ist, gilt allgemein:

$$\mathcal{AIF}|g\rangle = \int_0^t AIF(t-t') \cdot g(t')\, dt' \tag{A.2}$$

Die Wirkung des zu $\mathcal{AIF}$ adjungierten Operators $\mathcal{AIF}^+$ ist dann gegeben durch

$$\mathcal{AIF}^+|g\rangle = \int_0^T AIF(t') \cdot g(t'+t)\, dt', \tag{A.3}$$

wenn $\mathcal{AIF}$ und g im Intervall $0 \leq t \leq T$ definiert sind.
Die Gleichungen 7.4, 7.5 und 7.6 werden in Dirac-Notation wie folgt notiert:

$$|a_k\rangle = \mathcal{AIF}^+|p_k\rangle \tag{A.4}$$

$$|\alpha_k\rangle = \sum_{i=1}^{k} \tau_{ki}|a_i\rangle \tag{A.5}$$

$$|\beta_k\rangle = \sum_{i=1}^{k} \tau_{ki}|p_i\rangle. \tag{A.6}$$

Unter der Voraussetzung, daß die Residuenfunktion R im Z-dimensionalen Raum liegt, gilt:

$$\begin{aligned} |R\rangle &= \sum_{m=1}^{Z} |\alpha_m\rangle\langle\alpha_m|R\rangle \\ &= \sum_{m=1}^{Z} |\alpha_m\rangle \cdot \sum_{i=1}^{m} \tau_{mi}\langle a_i|R\rangle \end{aligned}$$

$$
\begin{aligned}
&= \sum_{m=1}^{Z} |\alpha_m\rangle \cdot \sum_{i=1}^{m} \tau_{mi} \langle p_i | \mathcal{AIF} | R \rangle && \text{(A.7)} \\
&= \sum_{m=1}^{Z} |\alpha_m\rangle \langle \beta_m | \mathcal{AIF} | R \rangle \\
&= \sum_{m=1}^{Z} |\alpha_m\rangle \langle \beta_m | C \rangle. \quad \text{q.e.d.}
\end{aligned}
$$

Literaturverzeichnis

[1] F. Bloch. Nuclear induction. *Phys. Rev. 70*, pages 460–474, 1946.

[2] E. M. Purcell, H. C. Torrey, and R. V. Pound. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys. Rev. 69*, pages 37–48, 1946.

[3] R. Damadian. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science 171*, pages 1151–1173, 1971.

[4] P. C. Lauterbur. Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature 242*, pages 190–191, 1973.

[5] R. Damadian, M. Goldsmith, and L. Minkoff. Fonar image of live human body. *Physiol. Chemic. Phys.*, pages 97–100, 1977.

[6] G. N. Stewart. Researches on the circulation time and on influences which affect it. *J. Physiol. (London) 15*, page 1, 1894.

[7] L. Axel. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography. *Radiology 137*, pages 679–686, 1980.

[8] W. R. Bauer and K. Schulten. Theory of contrast agents in magnetic resonance imaging: Coupling of spin relaxation and transport. *Magn. Reson. Med. 26*, pages 16–39, 1992.

[9] B. R. Rosen, J. W. Belliveau, and D. Chien. Perfusion imaging by nuclear magnetic resonance. *Magn. Reson. Quart. 5, 4*, pages 263–281, 1989.

[10] C. Z. Simonsen, L. Østergaard, P. Vestergaard-Poulsen, L. Røhl, A. Bjørnerud, and C. Gyldensted. CBF and CBV Measurements by USPIO bolus tracking: Reproducibility and comparison with Gd-based values. *J. Magn. Reson. Imag. 9*, pages 342–347, 1999.

[11] G. Brix. *Magnetresonanztomographie*, chapter : Grundlagen der MRT und MRS, Bildgebungssequenzen und Bildkontraste. M. Reiser, W. Semmler, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1990.

[12] A. Abragam. *Principles of Nuclear Magnetism.* Oxford University Press, London New York, 1979.

[13] C. P. Slichter. *Principles of Magnetic Resonance.* Solid-State Sciences 1. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1990.

[14] F. Bloch, W. Hansen, and M. Packard. The nuclear induction experiment. *Phys. Rev. 70*, pages 474–485, 1946.

[15] E. Krestel. *Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik.* Siemens AG, 1988.

[16] D. Yablonskiy and E. M. Haacke. Theory of NMR signal behavior in magnetically inhomogeneous tissues: The static dephasing regime. *Magn. Reson. Med. 32*, pages 749–763, 1994.

[17] E. L. Hahn. Spin echos. *Phys. Rev. 80*, pages 580–594, 1950.

[18] A. Haase, J. Frahm, D. Matthaei, W. Haenicke, and K.-D. Merboldt. FLASH imaging. Rapid NMR imaging using low flip-angle pulses. *Magn. Reson. Med. 67*, pages 258–266, 1986.

[19] P. T. Callaghan. *Principles of Nuclear Magnetic Resonance Microscopy.* Clarendon Press, Oxford, 1993.

[20] F. W. Wehrli. *Fast-Scan Magnetic Resonance. Principles and Applications.* Raven Press, New York, 1991.

[21] S. H. Koenig and K. E. Kellar. Blood-pool contrast agents for MRI: A critical evaluation. *Acad. Radiol. 5 (suppl. 1)*, pages S200–S205, 1998.

[22] I. Solomon. Relaxation processes in a system of two spins. *Phys. Rev. 99*, pages 559–565, 1955.

[23] N. Bloembergen. Proton relaxation in paramagnetic solutions. *J. Chem. Phys. 27*, pages 572–573, 1957.

[24] P. Gillis and S. H. Koenig. Transverse relaxation of solvent protons induced by magnetized spheres: Application ferritin, erythrocytes, and magnetite. *Magn. Reson. Med. 5*, pages 323–345, 1987.

[25] S. Majumdar and J. C. Gore. Studies of diffusion in random fields produced by variations in susceptibility. *J. Magn. Reson. 78*, pages 41–55, 1988.

[26] C. R. Fisel, J. L. Ackerman, R. B. Buxton, L. Garrido, J. W. Belliveau, B. R. Rosen, and T. J. Brady. MR contrast due to microscopically heterogenous magnetic susceptibility: Numerical simulations and applications to cerebral physiology. *Magn. Reson. Med. 17*, pages 336–347, 1991.

[27] R. P. Kennan, J. Zhong, and J. C. Gore. Intravascular susceptibility contrast mechanisms in tissues. *Magn. Reson. Med. 31*, pages 9–21, 1994.

[28] J. L. Boxerman, L. M. Hamberg, B. R. Rosen, and R. M. Weisskoff. MR contrast due to intravascular magnetic susceptibility pertubations. *Magn. Reson. Med. 34*, pages 555–566, 1995.

[29] R. M. Weisskoff, C. S. Zuo, J. L. Boxerman, and B. R. Rosen. Microscopic susceptibility variation and transverse relaxation: Theory and experiment. *Magn. Reson. Med. 31*, pages 601–610, 1994.

[30] K. E. Kellar, D. K. Fujii, W. H. H. Gunther, K. Briley-Sæbø, A. Bjørnerud, M. Spiller, and S. H. Koenig. NC100150 injection, a preparation of optimized iron oxide nanoparticles for positive-contrast MR angiography. *J. Magn. Reson. Imag. 11*, pages 488–494, 2000.

[31] J. E. Wagenseil, L. O. M. Johansson, and C. H. Lorenz. Characterization of T1 relaxation and blood-myocardial contrast enhancement of NC100150 injection in cardiac MRI. *J. Magn. Reson. Imag. 10*, pages 784–789, 1999.

[32] K. Hierholzer and M. Fromm. *Physiologie des Menschen*, chapter : Funktionen der Nieren. Schmidt and Thews, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1997.

[33] P. Deetjen. *Nierenphysiologie.* 1964.

[34] P. Deetjen, H. Brechtelsbauer, and K. Kramer. Haemodynamik des Nierenmarks. *Pfluegers Arch. ges. Physiol. 279*, pages 281–293, 1964.

[35] N. A. Lassen and W. Perl. *Tracer Kinetic Methods in Medical Physiology.* Raven Press New York, 1979.

[36] P. Meier and K. Zierler. On the theory of the indicator-dilution method for assessment of blood flow and volume. *J. Appl. Physiol. 6*, pages 731–744, 1954.

[37] B. R. Rosen, J. W. Belliveau, H. J. Aronen, D. Kennedy, B. Buchbinder, A. Fischman, M. Gruber, J. Glas, R. Weisskoff, M. Cohen, F. Hochberg, and T. Brady. Susceptibility contrast imaging of cerebral blood volume: Human experience. *Magn. Reson. Med. 22*, pages 293–299, 1992.

[38] F. Gueuckel, G. Brix, K. Rempp, M. Deimling, J. Roether, and M. Georgi. Assessment of cerebral blood volume with dynamic susceptibility contrast enhanced gradient-echo imaging. *J. Comput. Assist. Tomogr. 18*, pages 344–357, 1994.

[39] S. Warach, W. Li, M. Ronthal, and R. Edelman. Acute cerebral ischemia: Evaluation with dynamic contrast-enhanced MR imaging and MR angiography. *Radiology 182*, pages 41–47, 1992.

[40] H.J. Aronen, I. E. Gazit, and D. N. Louis. Cerebral blood volume maps of gliomas: Comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology 191*, pages 41–51, 1994.

[41] K. A. Rempp, G. Brix, F. W. Wenz, C. R. Becker, F. Gueckel, and W. J. Lorenz. Quantification of regional cerebral blood flow and volume with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *Radiology 193*, pages 637–641, 1994.

[42] W. G. Schreiber, F. Gueckel, P. Stritzke, P. Schmiedek, A. Schwartz, and G. Brix. Cerebral blood flow and cerebrovascular reserve capacity: Estimation by dynamic magnetic resonance imaging. *J. Cereb. Blood Flow Metab. 18*, pages 1143–1156, 1998.

[43] K. L. Zierler. Theoretical basis of indicator-dilution methods for measuring flow and volume. *Circ. Res. 16*, pages 393–407, 1965.

[44] O. A. Larsen and N. A. Lassen. Cerebral hematocrit in normal man. *J. Appl. Physiol. 19 (4)*, pages 571–574, 1964.

[45] L. Østergaard, R. M. Weisskoff, D. A. Chesler, C. Gyldensted, and B. R. Rosen. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis. *Magn. Res. Med. 36*, pages 715–725, 1996.

[46] R. M. Weisskoff, D. Chesler, J. L. Boxerman, and B. R. Rosen. Pitfalls in MR measurements of tissue blood flow with intravascular tracers: Which mean transit time? *Magn. Reson. Med. 29*, pages 553–559, 1993.

[47] W. H. Press, S. A. Teukolsky, W. T. Vetterling, and B. P. Flannery. *Numerical Recipes. The Art of Scientific Computing.* Cambridge University Press, Cambridge New York, 1999.

[48] A. M. Smith, C. B. Grandin, T. Duprez, F. Mataigne, and G. Cosnard. Whole brain quantitative CBF and CBV measurements using MRI bolus tracking: Comparison of methodologies. *Magn. Reson. Med. 43*, pages 559–564, 2000.

[49] H.-L. Liu, Y. Pu, Y. Liu, L. Nickerson, T. Andrews, P. T. Fox, and J.-H. Gao. Cerebral blood flow measurement by dynamic contrast MRI using singular value decomposition with an adaptive threshold. *Magn. Reson. Med. 42*, pages 167–172, 1999.

[50] R. Wirestam, L. Andersson, L. Østergaard, M. Bolling, J.-P. Aunola, A. Lindgren, B. Geijer, S. Holtås, and F. Ståahlberg. Assessment of regional cerebral blood flow by dynamic susceptibility contrast MRI using different deconvolution techniques. *Magn. Res. Med. 43*, pages 691–700, 2000.

[51] F. Calamante, D. G. Gadian, and A. Connelly. Delay and dispersion effects in dynamic susceptibility contrast MRI: Simulations using singular value decomposition. *Magn. Reson. Med. 44*, pages 466–473, 2000.

[52] L. Østergaard, A. G. Sorensen, K. K. Kwong, R. M. Weisskoff, C. Gyldensted, and B. R. Rosen. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II: Experimental comparison and prelimary results. *Magn. Res. Med. 36*, pages 726–736, 1996.

[53] P. Stritzke, M. A. King, R. Vaknine, and S. J. Goldsmith. Deconvolution using orthogonal polynomials in nuclear medicine: A method for forming quantitative functional images from kinetic studies. *IEEE Transactions on Medical Imaging 9*, pages 11–23, 1990.

[54] J. Knop, E. Kroeger, P. Stritzke, C. Schneider, and H. P. Kruse. Deconvolution analysis of ^{99m}Tc-methylene diphosphonate kinetics in metabolic bone disease. *Eur. J. Nucl. Med. 6*, pages 63–67, 1981.

[55] Michael Bock. *Geschwindigkeitsmessungen mit Hilfe der Magnetresonanztomographie.* PhD thesis, Universitaet Heidelberg, 1995.

[56] J. Andrasko. Water diffusion permeability of human erythrocytes studied by a pulsed gradient NMR technique. *Biochem. Biophys. Acta 428*, pages 304–311, 1976.

[57] Katrin Rempp. *Entwicklung einer MR-tomographischen Methode zur Quantifizierung der Mikrozirkulation im Gehirn.* PhD thesis, Universität Karlsruhe, 1995.

[58] A. Bjørnerud, L. O. Johansson, and H. Ahlstroem. T2* renal perfusion using NC100150 injection. Influence of T1-shortening on the first-pass response. *Proc. Int. Soc. Magn. Reson. Med. 8*, page 731, 2000.

[59] K. M. Donahue, D. Burstein, W. J. Manning, and M. L. Gray. Studies of Gd-DTPA relaxivity and proton exchange rates in tissue. *Magn. Reson. Med. 32*, pages 66–76, 1994.

[60] V. Y. Kuperman, G. S. Karczmar, M. J. K. Blomley, M. Z. Lewis, L. M. Lubich, and M. J. Lipton. Differentiating between T1 and T2* changes caused

by Gadopentetate Dimeglumine in the kidney using a double-echo dynamic MR imaging sequence. *J. Magn. Reson. Imag. 6*, pages 764–768, 1996.

[61] S. Heiland, T. Benner, J. Debus, K. Rempp, W. Reith, and K. Sartor. Simultaneous assessment of cerebral hemodynamics and contrast agent uptake in lesions with disrupted blood-brain-barrier. *Magn. Reson. Imag. 17*, pages 21–27, 1999.

[62] V. Y. Kuperman and M. T. Alley. Differentiation between the effects of T1 and T2* shortening in contrast-enhanced MRI of the breast. *J. Magn. Reson. Imag. 9*, pages 172–176, 1999.

[63] S. Aumann, S. O. Schoenberg, A. Just, K. Briley-Sæbø, M. Knopp, and G. Brix. Quantification of renal perfusion: Results of an experimental animal study. *Proc. Int. Soc. Magn. Reson. Med. 7*, page 1857, 1999.

[64] S. Aumann, S. O. Schoenberg, A. Just, K. Briley-Sæbø, A. Bjørnerud, M. Bock, and G. Brix. Quantification of renal perfusion using an intravascular contrast agent (Part 1): Results in a canine model. *Magn. Reson. Med.*, accepted after revision.

[65] S. O. Schoenberg, S. Aumann, A. Just, M. Bock, M. V. Knopp, L. O. Johansson, and H. Ahlstroem. Quantification of renal perfusion abnormalities using an intravascular contrast agent (Part 2): Results in animals and patients with renal artery stenosis. *Magn. Reson. Med.*, accepted after revision.

[66] A. Just, U. Wittmann, H. Ehmke, and H. R. Kirchheim. Autoregulation of renal blood flow in the conscious dog and the contribution of the tubuloglomerular feedback. *J. Physiol. 506*, pages 275–290, 1998.

[67] S. O. Schoenberg, M. Bock, F. Kallinowski, and A. Just. Correlation of hemodynamic impact and morphologic degree of renal artery stenosis in a canine model. *J. Am. Soc. Nephrology 11*, pages 2190–2198, 2000.

[68] K. M. Johnson, J. Z. Tao, R. P. Kennan, and J. C. Gore. Intravascular susceptibility agent effects on tissue transverse relaxation rates in vivo. *Magn. Reson. Med. 44*, pages 909–914, 2000.

[69] D. S. Williams, W. Zhang, A. P. Koretsky, and S. Adler. Perfusion imaging of the rat kidney with MR. *Radiology 190*, pages 813–818, 1994.

[70] P. V. Prasad, D. Kim, D. Chavez, S. Gladstone, W. Li, R. B. Buxtion, and R. R. Edelman. Noninvasive comprehensive characterization of renal artery stenosis by combination of STAR angiography and EPISTAR perfusion imaging. *Magn. Reson. Med. 38*, pages 776–787, 1997.

[71] J. J. Wang, K. S. Hendrich, E. K. Jackson, S. T. Ildstad, D. S. Williams, and C. Ho. Perfusion quantitation in transplanted rat kidney by MRI with arterial spin labeling. *Kidney Int. 53*, pages 1783–1791, 1998.

Abbildungsverzeichnis

2.1 (a) Bewegung des Kernspinvektors im ruhenden Koordinatensystem. (b) Effektives B-Feld im rotierenden Koordinatensystem. 11
2.2 Spinecho nach Hahn 15
2.3 Entstehung des Gradientenechos. 16

3.1 Puls- und Gradientenschema einer FLASH-Sequenz 25
3.2 Abhängigkeit des FLASH-Signals vom Pulswinkel α und dem Quotienten $TR/T1$ 26

4.1 Schematische Darstellung der Gewebekompartmente. 29
4.2 Verlauf der magnetischen Induktion. 30

5.1 Längsschnitt durch die Niere. 34
5.2 Ein Nephron - die funktionelle Einheit der Nieren. 34

6.1 Signal-Zeit-Verlauf im Nierenparenchym 40
6.2 Schematische Darstellung eines Ein-Kompartment-Modells 42

7.1 Modellierte *AIFs* und *LRFs* sowie die aus der Faltung beider Funktionen resultierenden Antwortfunktionen 51
7.2 Simulationsergebnisse des Entfaltungsalgorithmus. Variation der Polynomzahl 53
7.3 Variation des Zeitfensters 54
7.4 Variation der Abtastfrequenz 55
7.5 Variation des zeitlichen Versatzes 56
7.6 Simulationsergebnisse der Entfaltung mit verrauschten Daten. Variation der Polynomzahl 59
7.7 Variation des Zeitfensters 60
7.8 Variation der Abtastfrequenz 61
7.9 Variation des zeitlichen Versatzes 62
7.10 Simulationsergebnisse für $SNR = 30$ und $n = 5$. Variation der MTT 63

8.1 Sequenzschema der verwendeten FLASH-Sequenz 67
8.2 Bildfolge eines dynamischen MR-Datensatzes der Hundeniere 70

8.3 Relaxationsraten von Vollblut und Plasma in Abhängigkeit der NC100150 Konzentration 71
8.4 Bildfolge eines dynamischen MR-Datensatzes im Patienten 74

9.1 Signal- und Konzentrations-Zeit-Kurven im Nierengewebe eines Hundes 78
9.2 Residuenkurven der Konzentrationskurven aus Abb. 9.1 78
9.3 Karten der hämodynamischen Parameter im Hund 79
9.4 Nach Gl. 6.3 berechnete KM-Konzentration als Funktion der wirklichen KM-Konzentration 80
9.5 Durch Relaxationseffekte induzierte Änderungen des Bolusprofils im Gewebe und im Gefäß 81
9.6 Vergleich des $T1$-kompensierten Konzentration-Zeit-Verlaufs mit den Einzelecho-Bildern 83
9.7 Vergleich der mit und ohne $T1$-Kompensation berechneten Residuenfunktionen. 84
9.8 Nach Komponenten aufgeschlüsselte relative Signaländerungen. . . . 85
9.9 Karten der hämodynamischen Parameter im Patienten 86

10.1 ROIs in der Aorta und der Nierenarterie zur Bestimmung der AIF . 91
10.2 Vergleich der AIF aus der Aorta und der Nierenarterie 92
10.3 Lage der Ultraschallsensoren und der Klemme zur Einstellung des Stenosegrades 95
10.4 Charakteristische Signal-Zeit-Kurven in der stenotischen Niere im Vergleich mit der normalperfundierten Gegenseite 96
10.5 Sättigungseffekte bei wiederholten Messungen 97
10.6 Mittlerer parenchymaler Blutfluß als Funktion des Stenosegrades. . . 98
10.7 Farbkodierte Karten von MTT für verschiedene Stenosegrade in der Hundeniere 99

11.1 RBV- und RBF-Parameterkarten im Rechts-Links-Vergleich 105
11.2 MR-Angiographie und RBF-Parameterkarten bei hochgradiger Nierenarterienstenose eines Patienten 106
11.3 Funktionelle Szintigraphie des Patienten aus Abb. 11.2 106

Tabellenverzeichnis

4.1 Physiko-chemische Daten von NC100150. 32

5.1 Regionale Durchblutung des Nierengewebes. (Nach [33]). 35

8.1 Ergebnisse der Relaxivitäten α und β von NC100150 in Vollblut und Plasma 71

10.1 Blutflußwerte im Nierenkortex nach dynamischer MRT und nach Ultraschall 93
10.2 Regionale Durchblutung der Hundeniere. (Nach [34]). 94
10.3 Blutflußwerte der Nieren nach dynamischer MRT in Abhängigkeit vom Stenosegrad 99

11.1 Hämodynamische Parameter in der funktionsgestörten Niere 102
11.2 Hämodynamische Parameter beider Nieren im Vergleich. 103
11.3 Vergleich der MR-Werte mit den Ergebnissen aus der funktionellen Szintigraphie 104

Danksagung

Bei allen, die in irgendeiner Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich mich herzlich bedanken.

Ganz besonders bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. G. Brix für die Auswahl des interessanten Themas und seine Unterstützung bei allen auftretenden Problemen. Seine wertvollen Anregungen und seine positive Kritik waren die wichtigsten Stützen dieser Arbeit.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. C. Cremer für sein Interesse an der Arbeit, für die wissenschaftliche Vertretung an der Fakultät für Physik und Astronomie und die Anfertigung des Gutachtens.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. Dr. W. Semmler für sein Interesse an der Arbeit und seine Unterstützung bedanken.

Herrn Dr. S. O. Schönberg und Herrn PD Dr. A. Just gilt mein Dank für ihr Engagement und ihre Energie, die sie bei den aufwändigen experimentellen Untersuchungen unter Beweis stellen konnten. Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. H. R. Kirchheim vom I. Physiologischen Institut der Universität Heidelberg für die erfolgreiche Kooperation.

Bei Herrn Prof. Dr. M. E. Bellemann von der FH Jena bedanke ich mich für die spektroskopische Vermessung der Proben.

Für seine Hilfsbereitschaft, seine wertvollen Ideen und Ratschläge möchte ich mich herzlich bei Herrn Dr. M. Bock bedanken. Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. K. Baudendistel, der bei Problemen stets zur Stelle war.

Für die reibungslose Eingewöhnung im DKFZ bin ich den Kollegen der *alten* Arbeitsgruppe dankbar. Besonders danken möchte ich meinem ehemaligen Zimmerkollegen Herrn Dr. C. Bohris sowie Herrn Dr. R. Lucht. Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. T. Wilhelm für die unkomplizierte Zimmer-Genossenschaft und die stete Hilfsbereitschaft.

Ohne jeden einzelnen namentlich zu nennen, bedanke ich mich bei allen Mitgliedern der MR-Arbeitsgruppen für die freundschaftliche Atmosphäre, für die Offenheit und für so manche lustige Stunde.

Der gesamten medizinischen Abteilung möchte ich danken für die Durchführung der Patientenuntersuchungen sowie für die Hilfe bei medizinischen Fragestellungen.

Nicht zuletzt gilt mein Dank all jenen, die mir privat hilfreich zur Seite standen. Meiner Tochter Leonie danke ich dafür, daß mit ihr eine tolle Zusammen-Arbeit möglich war. Meinem Sohn Linus verdanke ich so manche auferlegte Arbeitspause, die mir die nötige Abwechslung und Distanz zur Arbeit beschert hat. Meinem Mann Stefan danke ich für seine uneingeschränkte Unterstützung. Ebenso waren mir meine Eltern eine unabkömmliche Stütze, ohne die ich diese Arbeit nicht hätte anfertigen können. Ihnen gilt mein ganzer Dank.