

**Pilotstudie zur nicht invasiven Perfusionsmessung
unter Raumluft und Sauerstoffinhalation mit der
Magnetresonanztomographie (MRT)- Bildgebung**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen
vorgelegt von**

Tietze, Nicola Kirsten

2016

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Schäfer

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Nieß

A	Abkürzungsverzeichnis	3
1.	Einleitung	5
1.1	Einsatz von Bildgebung in der Lungendiagnostik.....	5
1.2	Lungenphysiologie	6
1.3	Epidemiologie von Lungenerkrankungen	8
1.4	Grundlagen der MRT und methodische Vorarbeiten.....	9
1.4.1	Spinechosequenzen (SE)	10
1.4.1.1	Turbo-Spinecho-Sequenzen (TSE).....	10
1.4.1.2	Half-Fourier-Turbo-Spin-Echo-Bildgebung (HASTE).....	10
1.4.1.3	Inversion Recovery (IR).....	11
1.4.2	Gradientenechosequenzen (GRE).....	11
1.4.2.1	T1 gewichtete Sequenzen.....	12
1.4.2.2	T2* gewichtete Sequenzen	12
1.4.2.3	Protonengewichtete (PD) Sequenzen	13
1.4.3	Entwicklungen bei der Darstellung des Lungenparenchyms im MRT 13	
1.4.4	Funktionelle Bildgebung.....	15
1.4.4.1	Lungenvolumen.....	15
1.4.4.2	Ventilationsbildgebung	15
1.4.4.3	Perfusionsdarstellung im MRT	19
1.4.4.4	Neuere Methoden der Lungenfunktionsmessung im MRT	22
1.5	Ziele der Pilotstudie.....	22
2.	Material und Methoden.....	24
2.1	Studiendesign	24
2.1.1	Ethikantrag und Drittmittel.....	24
2.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	24
2.1.3	Patienten.....	25
2.1.4	Probanden	25
2.1.5	Ablauf der MRT-Untersuchung	25
2.2	Magnetresonanztomograph	25
2.3	Atemmaske und Atemgurt.....	26
2.4	MRT- Sequenzen	27
2.4.1	Inspirations- und Expirationsuntersuchungen	27
2.4.2	Sauerstoffaufsättigung und Perfusionsmessungen.....	28

2.5	Auswertung der Messungen.....	32
2.5.1	Inspirations- und Expirationsuntersuchungen	32
2.5.2	Auswertung der Signalzunahme unter O ₂ -Gabe	34
2.5.3	Auswertung der Sauerstoffaufsättigung und des Sauerstoffabfalls..	34
2.5.4	Auswertung der Perfusionsmessungen.....	36
2.6	Bilddokumentation und Umgang mit Daten	43
2.7	Statistik.....	43
3.	Ergebnisse	44
3.1	Inspirations- und Expirationsuntersuchungen.....	44
3.2	Sauerstoffaufsättigung und -abflutung.....	46
3.3	Perfusionsmessungen.....	52
3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	64
4.	Diskussion.....	66
4.1	Allgemeine Diskussion	66
4.2	Inspirations- und Expirationsuntersuchungen.....	67
4.3	Signalzunahme unter O ₂ -Gabe	69
4.4	Sauerstoffaufsättigung und -abflutung als Ventilationsparameter	70
4.5	Perfusionsbildgebung.....	72
4.5.1	ASL	72
4.5.2	ASL unter Sauerstoffgabe.....	75
5.	Zusammenfassung.....	80
6.	Literaturverzeichnis	82
6.1	Abbildungsverzeichnis.....	90
6.2	Tabellenverzeichnis.....	92
6.3	Formelverzeichnis	92
7.	Erklärung zum Eigenanteil	93
7.1	Wertetabelle Probanden.....	94
	Danksagung	102
	Lebenslauf.....	103

A Abkürzungsverzeichnis

2D	2-dimensional
3D	3-dimensional
Abb.	Abbildung
ASL	Arterial Spin Labeling Technik
AZV	Atemzugvolumen
CASL	Continuous Arterial Spin Labeling
CE-MRI	first-pass dynamic contrast-enhanced MR imaging
CF	Zystische Fibrose / Mukoviszidose
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
ΔM	Magnetisierungsdifferenz
Diff.	Differenz
EKG	Elektrokardiogramm
Exsp/ Ex	Expiration/ expiratorisch
f	Perfusionsrate
FAIR	Flow sensitive Alternating Inversion Recovery
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
FLASH	Fast Low Angle Shot
geometr.	geometrisch
GRE	Gradientenechosequenz
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (COPD Einteilungsempfehlung)
HASTE	Half fourier acquired single shot turbo spin echo
He-3	Helium 3 als Isotop von Helium
Insp	Inspiration/ inspiratorisch
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IR	Inversion Recovery
λ	Blut-Gewebe-Verteilungs-Koeffizient
LFP	Lungenfunktionsprüfung
M_0	Gewebe-Equilibrium-Magnetisierung
min	Minute
MRE	H-basierte Magnetresonanzelastographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
O ₂	molekularer Sauerstoff
oeMRI	Sauerstoff unterstützte MRT-Bildgebung
OFT	Sauerstofftransferfunktion
PAO ₂	Partialdruck von Sauerstoff
PASL	Pulsed Arterial Spin Labeling

Pix	Protonendichte
Pd	Pixel
Q1-Q3	Quantilsabstand
r (ρ /rho)	Pearson-Korrelationskoeffizient
rel.	relative/r
ROI	Region of Interest
RV	Residualvolumen
SAR	spezifische Absorptionsrate
SD	Standardabweichung
SE	Spinechosequenz
SI	Signalintensität
SNR	Signal- Noise- Ratio = Signal-Rausch-Verhältnis
STAR	Signal Targeting with Alternating Radio frequency
STIR	Short TI Inversion Recovery
SW	Schwellenwert
SZ	Signalzunahme
T1	Longitudinale Relaxationszeit
T2	Transversale Relaxationszeit
T2*	Transversale Relaxationszeit bei Magnetfeldinhomogenität
TC	Totalkapazität
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
TR	Wiederholungszeit
TRUE FISP	inversion recovery true fast imaging with steady precession
TSE	Turbo Spinecho
VC	Vitalkapazität
VIBE	Volumetric interpolated breath-hold examination
V/Q	Ventilations-Perfusions-Quotient
w/ gew	gewichtet

1. Einleitung

1.1 Einsatz von Bildgebung in der Lungendiagnostik

Bis heute dient die Röntgen-Thorax-Aufnahme als Grundlage für viele weitere therapeutische und diagnostische Entscheidungen. Die Untersuchung kann in den meisten Fällen zeitnah und kostengünstig durchgeführt werden. Die Strahlendosis ist durch die Verbesserung der Technik und Geräte gesunken. Deshalb spielt die Röntgenaufnahme immer noch eine berechtigte große Rolle bei der Lungenbildgebung.

Die hochauflösende Computertomographie (HR-CT) stellt eine sehr wertvolle Methode in der Notfalldiagnostik und auch bei der Erfassung von Lungenparenchymerkrankungen wie Bronchiektasien, interstitieller Fibrose, Panbronchiolitis und Emphysem dar. Sie hat sich heute zum anerkannten Goldstandard der bildgebenden Lungendiagnostik durchgesetzt [1, 2].

Daten für den Zeitraum von 1996 bis 2004 belegen einen Anstieg der dosisintensiven CT-Untersuchungen um 65 Prozent. Zusätzlich wurde festgestellt, dass die CT mehr als 50% der gesamten Strahlendosis durch röntgendiagnostische Maßnahmen in der Bevölkerung ausmacht. Umfragen unter Klinikärzten (Nicht-Radiologen) ergaben, dass 72 % die Strahlendosis der CT im Vergleich zur konventionellen Röntgenaufnahme unterschätzten [3].

Ogleich auch im Bereich des Strahlenschutzes Fortschritte gemacht wurden, sind die Indikationen für eine CT-Bildgebung der Lunge streng zu stellen, trotz der Tatsache, dass die CT für viele Fragestellungen sehr viel sensitiver und spezifischer als konventionelle Röntgenaufnahmen ist.

Wegen der sich erhöhenden Lebenserwartung von chronisch erkrankten Patienten und dem deutlich gestiegenen Einsatz des HR-CT in der gesamten Bildgebung während der letzten Jahrzehnte sollte intensiv nach Möglichkeiten gesucht werden, wie die Strahlungs-dosis reduziert oder sogar gänzlich auf eine strahlenbelastende Untersuchung verzichtet werden kann. Hier stellt die Magnetresonanztomographie (MRT) eine realistische Alternative dar. Die MRT-Untersuchung bietet zusätzliche Möglichkeiten neben morphologischer auch

funktionelle Diagnostik zu betreiben. Im Resultat können Erkrankungen schon detektiert werden, bevor sich durch pathologische Vorgänge das Lungenparenchym irreversibel verändert hat. Der Verdacht oder das schon diagnostizierte Anfangsstadium einer chronischen Lungenerkrankung könnten so besser verifiziert und im Verlauf verfolgt werden.

1.2 Lungenphysiologie

Die Lunge ist bedingt durch ihre Funktion eines der am besten perfundierten Organe des gesamten Körpers, da sie vom gesamten Herzzeitvolumen durchströmt wird. Die Hämodynamik der pulmonalen Strombahn, welche zum Niederdrucksystem des Blutkreislaufes zählt, wird durch mehrere Faktoren bestimmt. Es zeigt sich eine starke Abhängigkeit vom intraalveolären Druck, vom hauptsächlich passiven Strömungswiderstand und vom geringgradigen Tonus der Gefäßmuskulatur. Die Regulation der pulmonalen Strombahn erfolgt in Ruhe überwiegend druckpassiv, obwohl sowohl die arteriellen als auch die venösen Gefäße efferent innerviert sind. Eine Zunahme des pulmonalen Widerstands wird durch aktive Gefäßkonstruktion bei alveolärer Hypoxie ausgelöst. Dieser als Euler-Liljestrand-Effekt bezeichnete Vorgang greift bei Unterschreitung des alveolären Partialdruck von Sauerstoff (P_{AO_2}) von etwa 60-70 mmHg. Die Lungenperfusion ist gekennzeichnet durch eine Inhomogenität und Lageabhängigkeit, welche beide von der wirkenden Schwerkraft beeinflusst werden. Im Stehen oder Sitzen findet sich deshalb im Lungenapex ein sehr geringer hydrostatischer Druck, welcher die Perfusion hauptsächlich bei niedrigem alveolärem Druck sowie in der systolischen Druckspitze zulässt. Im Kontrast dazu lässt sich in der Lungenbasis immer ein höherer kapillärer als alveolärer Druck nachweisen und das Gewebe wird zu jeder Zeit perfundiert. Es findet sich also ein starker vertikaler Durchblutungsgradient in der aufrechten Lunge, der durch horizontale Körperlage reduziert, jedoch nicht aufgehoben wird.

Die Ventilation wird beeinflusst durch die auf die Lunge wirkende Schwerkraft und durch ihr Eigengewicht. So kommt es zu einem erhöhten pleuralen Druck

an der Lungenbasis und folglich zu einer Verminderung des alveolaren Volumens. Das kleinere Alveolarvolumen resultiert in einer besseren Compliance und lässt so einen optimaleren Sauerstoffaustausch zu. Obwohl der Lungenapex einen höheren Sauerstoffpartialdruck hat, wird er effektiv schlechter ventilert und so wird hier auch weniger Sauerstoff ausgetauscht.

In der Atmungsphysiologie wird der Ventilations-Perfusions-Quotient (V/Q) verwendet, um die Effizienz und Adäquanz dieser beiden Variablen in der Lunge zu bestimmen. Per Definition ist der V/Q die Menge an Luft, welche die Alveolen erreicht in Relation zu der Menge an Blut, welche diese durchströmt. Diese zwei Variablen bestimmen die Hauptdeterminanten der Sauerstoffkonzentration im Blut. Im Idealfall würde also gerade so viel Sauerstoff über die Ventilation bereitgestellt werden, um das Blut vollständig zu oxygenieren. Bekannterweise nehmen aufgrund der Schwerkraft die Ventilation und die Perfusion von oben nach unten in der Lunge zu. Insgesamt ist der vertikale Gradient der Ventilation jedoch weniger ausgeprägt als derjenige für die Perfusion. So kommt es, dass V/Q in den oberen Lungenabschnitten höher ist als in den unteren. Es findet sich durch verschiedenen Faktoren bedingt schon physiologisch eine V/Q -Inhomogenität, welche bei krankhaften Lungenveränderungen weiter zunimmt. Regionen, in denen sich ein höherer V/Q -Gradient findet als der gesamte Mittelwert der Lunge, werden als hyperventilierte Bezirke bezeichnet, wie es physiologisch in den oberen Lungenabschnitten vorkommt. Andererseits werden Regionen, wie die Lungenbasis, mit niedrigerem V/Q als hypoventiliert bezeichnet. Diese regionale V/Q -Inhomogenität mindert die Gasaustauschleistung der Lunge und es ergibt sich ein physiologischer Gesamtwert des V/Q von etwa 0,8. Die regionalen Unterschiede wären noch deutlicher ausgeprägter, wenn keine hypoxische Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Effekt) zum Tragen käme und die hypoventilierten (und hyperperfundierten) Lungenareale durch Vasokonstriktion verringert durchblutet werden würden, um das Shuntvolumen gering zu halten. Als Resultat steigt der V/Q wieder. Eine Region ohne Ventilation ($V/Q = 0$) wird als Shunt bezeichnet, während eine Region ohne irgendeine Perfusion ($V/Q \rightarrow \infty$) als Totraum betitelt wird. Ein Beispiel hierfür ist

eine vorliegende Lungenembolie, wo die Blutzirkulation durch einen Embolus beeinträchtigt ist und die Ventilation nicht zu einer Oxygenierung führt. Hier findet sich typischer Weise ein hoher V/Q. Eine zunehmend inhomogene Verteilung von Ventilation und Perfusion kann bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD: chronic obstructive pulmonary disease) beobachtet werden, wo es durch regional unterschiedliche Atemwegwiderstände und Gefäßrarefizierung zu vermehrten Arealen mit niedrigem V/Q und gleichzeitig zu einer Zunahme der Totraumventilation kommt.

1.3 Epidemiologie von Lungenerkrankungen

Erkrankungen der Lunge sind eine der häufigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität. Besonders chronische Lungenerkrankungen stellen sowohl Diagnostik, Therapie und auch Krankenkassen vor eine große Aufgabe. Nach einer internationalen Erhebung gehört die COPD zu den Erkrankungen mit den höchsten Zuwachsraten und Berechnungen zufolge wird sie im Jahre 2020 die dritthäufigste Todesursache weltweit sein [4]. Rund 13 % der über 40-jährigen leiden an einer COPD, bei Rauchern und Patienten über dem 70. Lebensjahr liegt die Prävalenz sogar noch wesentlich höher. Schätzungen zufolge wird die mittlere Lebenserwartung von COPD-Patienten um rund neun Jahre verkürzt, aber trotzdem sind die Belastungen für das Gesundheitswesen enorm, denn „die COPD gehört zu den teuersten Erkrankungen für die Gesundheitssysteme weltweit“ [5]. Eine andere große Gruppe der Lungenpathologien wird unter dem Begriff "Interstitielle Lungenerkrankung" (ILD: interstitial lung disease) zusammengefasst, welche über 100 verschiedene Erkrankungsbilder umfasst. Angaben zur Prävalenz schwanken zwischen 5-25 auf 100.000 Personen. Der Krankheitsverlauf einer ILD ist abhängig von der zugrunde liegenden Diagnose durchaus unterschiedlich. Bei den meisten Formen überwiegt ein langsam progredientes Voranschreiten, welches letztendlich mit einer restriktiven Lungenveränderung einhergeht und das zu rezidivierenden, oft vital bedrohlichen, bronchopulmonalen Infekten führt. In der Diagnostik fest etabliert sind die HR-CT und Lungengewebsbiopsie.

Im Bereich der Pädiatrie repräsentiert die Mukoviszidose (CF: Cystische Fibrose) eine der schwerwiegendsten und als häufigste autosomal rezessiv vererbte Erkrankung auch eine der häufigsten chronischen Erkrankungen im Kindesalter. Die Abwägung zwischen möglichst optimalen Therapie- und Verlaufskontrollen und der möglichst geringen Strahlenbelastung, besonders im Kindesalter, stellt in der bildgebenden und funktionellen Diagnostik eine große Herausforderung dar.

Gerade in Bezug auf oben genannte chronischen Atemwegserkrankungen mit weitreichenden Veränderungen und Folgen für den Patienten und das ganze Gesundheitssystem sollte die Möglichkeit vorangetrieben werden, eine nichtinvasive und nebenwirkungsarme Bildgebung weiterzuentwickeln. Um dieses Ziel zu realisieren, wird es immer notwendig sein sich auch mit den Grundlagen der MRT, der Entstehung eines Signals und seiner Verarbeitung auseinanderzusetzen.

1.4 Grundlagen der MRT und methodische Vorarbeiten

Die Grundlagen der MRT-Bildgebung wurden hauptsächlich aus drei Quellen entnommen [6-8].

Der Kernspin-Resonanz-Effekt, worauf die Grundlagen der MRT beruhen, wurde von F. Bloch und E. Purcell unabhängig voneinander 1948 entdeckt. So können Protonen in einem starken Magnetfeld mit identischer Präzessionsfrequenz ausgerichtet und durch einen Hochfrequenzimpuls mit adäquater Larmorfrequenz angeregt werden. Nach Impulsaufhebung geben sie ihre gewonnene Energie in Form eines magnetischen Impulses wieder frei, welcher dann für die Erstellung der Bildgebung genutzt werden kann. P. Lauterbur gilt als Hauptentwickler, da er ab 1973 die Bildgebung auf der Grundlage der MRT erst möglich machte. Ihm gelang es mit Einführung von magnetischen Gradientenfeldern, einer räumliche Zuordnung der NMR-Signale den Weg zu ebnen und er fand ein Verfahren, bei dem unterschiedliche Ortskodierungen des Untersuchungsobjektes erzielt werden konnten. Jedoch wurde erst Anfang der 80er Jahre die MRT für klinische Untersuchungen verwendet. Zuerst vor

allein bei der Darstellung des zentralen Nervensystems eingesetzt, konnte sich die MRT im Laufe der Zeit auf vielen Gebieten als gleichwertige oder auch überlegene Methode gegenüber anderen bildgebenden Verfahren wie der CT oder auch Sonographie etablieren. Die grundsätzlichen Vorteile liegen im Gegensatz zur CT in der überlegenen Darstellung von Weichteilkontrasten, der Strahlungsfreiheit und Erzeugung von Schnittbildern in frei wählbaren Ebenen sowie im Vergleich zur Ultraschallbildgebung in der dauerhaften Nachvollziehbarkeit.

Seine multiplen Einsatzmöglichkeiten erhält das MRT durch den Einsatz von verschiedenen Sequenzen und nachfolgender Berechnung der Rohdaten. Einzelne Sequenzen zeigen ganz verschiedene Charakteristika und somit entstehende Vor- und Nachteile. Es erfolgt eine Vorstellung der in der Studie verwendeten Sequenzen und der Sequenzen, auf denen diese aufbauen:

1.4.1 Spinechosequenzen (SE)

Es gibt verschiedene Arten von Pulssequenzen. Bei den meisten wird durch Umpolung des Magnetfeldes während des Signalempfangs ein Signalecho erzeugt. Die SE-Sequenz liefert die besten Gewebekontraste und ist relativ resistent gegenüber Magnetfeldinhomogenitäten, jedoch auf Kosten von relativ langen Messzeiten, besonders in T2-Gewichtung.

1.4.1.1 Turbo-Spinecho-Sequenzen (TSE)

Turbo-Spinecho-Sequenzen führen zu einer Reduktion der Messzeiten durch Verwendung von multiplen phasenkodierten Echos. Charakteristisch ist hierbei, dass jedes Echo eines Pulszuges eine andere Phasenkodierung erhält und infolgedessen innerhalb der Repetitionszeit so viele Zeilen der Rohdatenmatrix übernommen werden können, wie der Pulszug Echos beinhaltet.

1.4.1.2 Half-Fourier-Turbo-Spin-Echo-Bildgebung (HASTE)

Diese Sequenz kombiniert die Half-Fourier-Technik mit der schnellen Spin-Echo-Bildgebung. Der größte Vorteil dieser Sequenz ist, dass alle Rohdaten,

die für die Bildberechnung einer Schicht benötigt werden, in einem Echozug akquiriert werden können und somit eine Schicht in weniger als 2 Sekunden gemessen werden kann. Bei der Half-Fourier-Technik wird die Symmetrie des K-Raums ausgenutzt, indem etwas mehr als die Hälfte des K-Raums gemessen werden muss, dann aber die Daten für die andere, nicht gemessene Hälfte berechnet werden können. Indem die Messung der Zeilen reduziert wird, ändert sich zwar das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR: Signal-Noise-Ratio), die räumliche Auflösung bleibt hingegen identisch.

Die HASTE wird typischerweise bei der stark T2 gewichteten Bildgebung eingesetzt, indem eine hohe Bandbreite zu einem kleinem Echo zu Echo Abstand führt und somit kein zu starker T2-Zerfall stattfindet.

1.4.1.3 Inversion Recovery (IR)

IR-Sequenzen können zur Akquirierung von stark T1 gewichteten Bildern eingesetzt werden. Zusätzlich kann eine STIR (Short TI Inversion Recovery) Sequenz für die Fettunterdrückung genutzt werden. Mit Hilfe eines 180° Pulses werden die Spins invertiert, sodass sie während der Inversionszeit (TI) relaxieren. Falls der 90° Anregungsimpuls gerade zum Zeitpunkt gesendet wird, wenn die Relaxationskurve einen Nulldurchgang hat, wird das Signal dieses bestimmten Gewebes unterdrückt. Dieser Effekt wird auch bei der „Arterial Spin Labeling“ Technik (ASL) verwendet, um eine direkte Darstellung des Blutflusses beziehungsweise der Perfusion in verschiedensten Blutgefäßen darzustellen.

1.4.2 Gradientenechosequenzen (GRE)

Die Gradientenechotechnik ermöglicht eine Akquirierung mit kürzeren Aufnahmezeiten als konventionelle Spinecho-Sequenzen. Bei diesen Sequenzen wird mit einer Kleinwinkelanregung (Winkel $\alpha < 90^\circ$) gearbeitet und 180° Rephasierungspulse fehlen.

Seit 1985 gibt es eine GRE mit Spoiling, die unter dem Begriff FLASH (Fast Low Angle Shot) bekannt wurde. Hier wird ebenfalls nur ein kleiner Anregungswinkel verwendet und die nach der Datenakquisition verbleibende transversale Magnetisierung wird mit einem Magnetfeldgradienten, einem

sogenannten Spoiler dephasiert, um die verbleibende Anregung von der vorhergehenden Messung zu zerstören. Unter Verwendung dieser Methode kann bei T1 gewichtetem Kontrast die Messzeit stark verkürzt werden. Bei gespoilten GRE-Sequenzen kann noch zwischen 2D- und 3D-Sequenzen unterschieden werden, wobei die 3D-gespoilte GRE-Sequenz eine Aufnahme eines Dünnschichtdatensatzes ohne Zwischenschichtabstand akquiriert. Das ermöglicht eine Wiederherstellung in beliebiger Schnittebene.

1.4.2.1 T1 gewichtete Sequenzen

Eine T1 gewichtete Sequenz ist durch kurze Wiederholungszeiten (TR) und kurze Echozeiten (TE) gekennzeichnet. Die kurze TE unterdrückt den T2-Einfluss und deshalb kontrolliert primär die TR die Größenordnung der T1-Gewichtung. Vorteilhaft ist auch, dass je kürzer die Echozeit ist, desto besser gestaltet sich das SNR. Durch Injektion von paramagnetischem Kontrastmittel wie Gadolinium-DTPA verkürzt sich in erster Linie die T1 Zeit in Abhängigkeit zur Konzentration im Gewebe und führt so zu einer Verstärkung der T1-Gewichtung. Hierdurch können pathologische Raumforderungen wie Entzündungen oder Tumoren besser detektiert und klassifiziert werden.

1.4.2.2 T2* gewichtete Sequenzen

Die T2 gewichteten sind durch längere TR und TE charakterisiert, da lange Wiederholungszeiten den T1-Einfluss unterdrücken. Also ist vorrangig die TE für die T2-Wichtung im MRT-Bild verantwortlich. Da bei GRE-Sequenzen der 180°-Impuls wegfällt, können statische Feldinhomogenitäten nicht ausgeglichen werden und das Signal zerfällt mit T2* anstatt T2. Wenn ein T2*-Kontrast gewünscht wird, sollte bei GRE die TE erhöht werden. Die spezifische Absorptionsrate (SAR) ist kleiner als bei T1-Messungen und somit können mehr Schichten pro Messung erfasst werden. Da aber die Messdauer von der TR abhängt, ist diese bei SE grundsätzlich länger als bei T1-gewichteten Sequenzen. Insgesamt kann eine sehr viel größere Sensitivität bei pathologischen Läsionen erreicht werden, wenn das Kontrastverhalten von T1 zu T2* verglichen wird.

1.4.2.3 Protonengewichtete (PD) Sequenzen

Eine protonengewichtete Aufnahme entsteht durch eine kurze Anregungszeit und eine unmittelbar danach erfolgende Auslesung. Je länger die T2-Relaxationszeit ist, desto mehr Signal wird registriert. Gewebe mit einer hohen Protonendichte, z.B. Hirngewebe, erzeugen durch ihre große Quermagnetisierung ein starkes Signal und erscheinen auf diesen Aufnahmen hell, Gewebe geringerer Protonendichte stellen sich dunkel dar.

1.4.3 Entwicklungen bei der Darstellung des Lungenparenchyms im MRT

Während die MRT für die meisten Körperregionen validiert und für verschiedenste Erkrankungen indiziert ist, fand die Methode bis heute im Bereich der Lungendiagnostik aus mehreren Gründen relativ wenig Beachtung. Zum einen, da die Methode lange Messzeiten aufweist, zum anderen kommt es durch den hohen Luftgehalt der Lunge und der damit verbundenen geringen Spindichte zu einer sehr niedrigen Signalintensität (SI). Zusätzlich wird das Signal noch durch Suszeptibilitätseffekte, welche durch Luft-Gewebe-Grenzflächen hervorgerufen werden, gestört [9]. Hierdurch entstehen extrem kurze T2*-Relaxationszeiten, mit konsekutivem Signalzerfall im Millisekundenbereich. Dieser Effekt ist proportional zur Magnetfeldstärke des Gerätes. Weitere Probleme bereitet die Verschlechterung der Bildqualität im Rahmen von Pulsations- und Respirationsartefakten.

Durch Änderung der Untersuchungsstrategien, wie z.B. durch neue Atemanhaltetechniken, Atem- und/oder EKG-getriggerte Untersuchungsprotokolle und mit der Einführung von Turbo-Spinecho-Sequenzen und auch Gradientenecho-Sequenzen gelang es akzeptable Bilder zu generieren, wobei kurze Repetition und Echozeiten im Vordergrund stehen.

Lungenparenchympdarstellungen wurden in verschiedenen Protokollen unter anderem von Biederer et al. mit einer T1w GRE- Sequenz erfolgreich durchgeführt, welche sich besonders bei der Bildgebung der allgemeinen Lungenanatomie als überlegen erwies, während eine T2w TSE-Sequenz mit

Atemtriggerung durchgeführte eine höhere Auflösung in der Peripherie und im Mediastinum gewährleisten konnte [10]. Weitere Lungengewebsdarstellungen erfolgten von Hatabu et al. unter Anwendung einer PDw GRE-Sequenz mit ultra kurzer TE (<1ms) [11] und von Kauczor et al. mit einer T1w FLASH GRE-Sequenz [12]. Mai et al. benutzten IR-HASTE- und IR-TSE-Sequenzen [13] und Schäfer et al. verwendeten bei ihren Messungen PDw GRE-Sequenzen [14].

Zusätzliche Studien an Kleintieren unterstützen die Entwicklung weiterer Sequenzen für die optimierte Abbildung des Lungenparenchyms [15].

In vergleichenden Studien konnte aufgezeigt werden, dass gerade akute Erkrankungen wie Pneumonien und Lungenabszesse, bei denen lufthaltige Alveolen mit Flüssigkeit infiltriert werden und es durch Zunahme der Protonendichte zu einem Signalanstieg kommt, gleich gut oder besser mit der MRT als mit einer CT dargestellt und befundet werden konnten [16, 17]. Zusätzlich konnte bewiesen werden, dass strukturelle Informationen von Infiltraten in der MRT auch gut mit den histologischen Befunden korrelieren [18]. Größere Probleme stellen Veränderungen der Lunge dar, die mit erhöhtem Luftgehalt einhergehen, wie Bullae oder Emphyseme, die sich meist als chronische Prozesse manifestieren. Hier hat die CT-Bildgebung immer noch Vorteile [19, 20]. Iwasawa et al. konnten zeigen, dass bei COPD-Patienten Signaländerungen im MRT mit der Atemwegsobstruktion korrelierten, nicht aber mit dem im CT gemessenen Emphysemvolumen [21]. Jedoch kann die MRT durchaus mit der CT konkurrieren, wenn es um die Differenzierung von Fibrosierungen mit Kontrastmittel geht [22, 23].

Im Gegensatz zur CT sollte bei der MRT-Darstellung von Lungenpathologien auf verschiedene Sequenzen zurückgegriffen werden und auch die Magnetfeldstärke kann eine Rolle bei der Sensitivität spielen. Zum Beispiel haben Fink et al. in einer Studie für die Darstellung von Raumforderungen mit einer T1w-3D-GRE, bekannt als VIBE-Sequenz (volumetric interpolated breath-hold examination) optimale Detektionsraten erreicht, während sie für die Abgrenzung von Lungeninfiltraten mit einer HASTE- Sequenz bessere Ergebnisse erhielten [24]. Die Darstellung des Lungenparenchyms im MRT gewinnt zunehmend an Relevanz, da für das Staging verschiedenster

Erkrankungen mittlerweile Ganzkörper-MRTs eingesetzt werden und im Rahmen vieler dieser Erkrankungen auch ein Schwerpunkt auf die Fragestellung einer Lungenbeteiligung gelegt wird [25, 26]. Wang et al. gingen in einer Pilotstudie sogar soweit, in der MRT mit einer diffusionsgewichteten Sequenz erfolgreich nach pathologischen Raumforderungen der Lunge zu screenen [27].

1.4.4 Funktionelle Bildgebung

Das große Potenzial der MRT-Darstellung der Lunge liegt im Gegensatz zur CT jedoch nicht in der detaillierten Darstellung des Lungenparenchyms, sondern in der funktionellen Beurteilung. Von MRT-Untersuchungen in anderen Körperabschnitten, beispielsweise des Gehirns oder des Herzens, ist bekannt, dass mittels der MRT neben der rein morphologischen Abbildung auch zusätzlich zahlreiche funktionelle Messgrößen, die bevorzugt auf Messungen der Ventilation und der Perfusion beruhen, quantitativ erfasst werden können.

1.4.4.1 Lungenvolumen

Lungenvolumina werden in der klinischen Routine unter Anwendung der Bodyplethysmographie ermittelt, doch schon früh kam in der Erforschung der pulmonalen MR-Bildgebung die Idee auf, diese auch im MRT zu bestimmen [28]. Die fortlaufende Entwicklung neuer Sequenzen mit hoher zeitlicher und örtlicher Auflösung macht es möglich, Brustwand- und Zwerchfellbewegungen während des Atemzyklus bildlich darzustellen und somit Lungenvolumina (wie Vitalkapazität oder Residualkapazität) mit hoher Korrelation zur Spirometrie zu bestimmen [29]. In Studien zu diesem Forschungsfeld wurde das Lungenvolumen häufig mit hochaufgelösten 3D-Datensätzen aus schnellen GRE-Sequenzen berechnet [30, 31].

1.4.4.2 Ventilationsbildgebung

Die Darstellung und Quantifizierung der Ventilation war lange nur mit der Szintigraphie möglich. Eine viel versprechende Methode der Ventilationsbildgebung stellt mittlerweile jedoch die hochauflösende MRT dar. In den letzten

Jahrzehnten wurden 2 Methoden als vielversprechend weiterentwickelt. Sowohl die sauerstoff (O_2)-verstärkte MRT als auch die mit polarisiertem Helium-3-Gas erstellte MRT erzeugen exzellente morphologische und funktionelle Aussagen ohne irgendeine Strahlenbelastung, so dass sie sehr gut als ein Parameter im Rahmen von Verlaufskontrollen bei verschiedenen Lungenerkrankungen wie zum Beispiel chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD), Emphysem oder Bronchiolitis obliterans im Rahmen von Lungentransplantationen dienen könnten [32]. Grundsätzlich werden hierbei Bildpaare während der Atmung von Raumluft und bei Atmung von kontrastverstärkenden Gasen über eine Inhalationsmaske akquiriert und die Bildserien voneinander subtrahiert.

Insgesamt liegen mehr Erfahrungsberichte im Bereich der Anwendung von polarisierten Edelgasen vor. Schon 1996 gelang es Kauczor und Ebert mit hochpolarisiertem $^3\text{Helium}$ (He-3) die Ventilation darzustellen [33, 34]. In weiteren Studien wurden neben dem hochpolarisierten He-3 , welches nicht pulmonal absorbiert wird, das hochpolarisierte $^{129}\text{Xenon}$ (^{129}Xe) eingesetzt, das gut in Blut und fetthaltigen Geweben löslich ist [35]. Als zugrunde liegende Technik erhöht sich bei Verwendung dieser Edelgase die Anzahl der Spins künstlich, indem diese polarisiert werden, so dass das Edelgas als direktes Kontrastmittel wirkt. Trotz seiner niedrigen physikalischen Dichte ergibt He-3 ein hohes MRT-Signal, welches bei der Visualisierung der Verteilung von inhalierten Gasen behilflich sein kann und somit dynamische Ventilationsmessungen, aber auch die Ermittlung des regionalen Sauerstoffpartialdrucks oder der alveolären Oberfläche ermöglichen kann [36-39]. Die Diagnostik wurde ebenfalls schon in verschiedensten Studien zur Feststellung und Quantifizierung von regionalen Ventilationsdefekten angewendet [40, 41]. Diese eigentlich vielversprechende Methode scheitert in der Routine jedoch an Problemen organisatorischer Art, da die Technik aufgrund der geringen Verfügbarkeit des hyperpolarisierten He-3 und der notwendigen Umstellung des MRT-Systems auf die Resonanzfrequenz des Edelgases nur begrenzt anwendbar ist.

Hier bietet die O_2 -verstärkte Magnetresonanztomographie Vorteile aufgrund ihres deutlich geringeren Untersuchungsaufwandes und der niedrigeren Kosten

sowie ihrer leichteren Verfügbarkeit. Des Weiteren muss keine Neujustierung des MRT-System für die Sauerstoff-Bildgebung stattfinden, da die Bildgebung mit Hilfe konventioneller protonendichtegewichteter Sequenzen erfolgen kann. Im Gegensatz zu den oben genannten Verfahren weist die O₂-verstärkte MRT jedoch ein schlechteres Signalrauschverhältnis auf.

In den letzten Jahren hat eine deutliche Zunahme an Studien in diesem Themengebiet zu einer Ausweitung experimenteller und klinischer Erfahrungen geführt. In klinischen Studien an Patienten mit unterschiedlichen Lungenerkrankungen zeigte die O₂-verstärkte MRT der Lunge eine hohe Korrelation mit etablierten Methoden zur Beurteilung der Lungenventilation (zum Beispiel der Szintigraphie) und mit klinischen Lungenfunktionsparametern [42-44].

Der Ansatz zur Erfassung der Ventilation unter Inhalation von 100 % Sauerstoff beruht auf einer pulmonalen pO₂-Erhöhung, welche als Signaländerung gemessen werden kann. Die gemessene Signalzunahme resultiert hauptsächlich aus paramagnetischen Effekten des gelösten Sauerstoffs, welche letztendlich zu einer Verkürzung der T1-Zeit in Parenchym und Blut führen und folglich zur Signalanhebung in T1-gewichteten MR-Bildern [45]. Detaillierter betrachtet liegt ein größerer Anteil des eingeatmeten O₂ zwar an das Hämoglobin der Erythrozyten gebunden vor, während nur ein geringerer Anteil im Blut gelöst wird. Für die Bildgebung relevant ist jedoch, dass hämoglobingebundenes O₂ als gebundenes Protonen nicht an der Spin-Gitter-Interaktion teilnehmen kann, was sich in einer T1-Relaxation niederschlägt [46]. Die T1-Relaxationszeit kann näherungsweise als monoton wachsende Exponentialgleichung erster Ordnung dargestellt werden, welche sich als erheblich abhängig vom Wassergehalt eines Gewebes erweist. Je größer der Wassergehalt im Gewebe ist, desto kürzer wird die T1-Zeit [47]. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die T1-Zeit sich unter O₂-Gabe um 100 bis 200ms verkürzt, was als dominierender Mechanismus in der O₂-Bildgebung anzunehmen ist [48, 49]. Damit liegt die durchschnittliche Verkürzungszeit der T1-Relaxation des Lungenparenchyms nach O₂-Gabe zwischen 7 bis 14 % [12, 48, 49]. In weiteren Studien konnte auch in anderen

Organen wie Milz oder Niere [50, 51] oder auch im Liquor [52] sowie im Skelettmuskel [53] eine Signalzunahme unter O_2 -Gabe gemessen werden. Als zusätzlicher Faktor führt eine Zunahme der Sauerstoffkonzentration zu einer Beeinflussung der $T2^*$ -Zeit, denn durch die höhere O_2 -Konzentration sinkt der Gehalt an Desoxyhämoglobin im Blut, und damit seine Suszeptibilität [54]. Die Zunahme der Signalintensität parallel zur Abnahme des paramagnetischen Desoxyhämoglobins wurde als Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) Effekt beschrieben [55]. Signalveränderungen, welche aus dem BOLD-Effekt resultieren, werden in dieser Studie aber als vernachlässigbar angenommen, da TSE-Sequenzen grundsätzlich relativ unempfindlich gegenüber Suszeptibilitätseffekten sind [54]. Bei Messung mit einer Inversion-Recovery-Sequenz (siehe 1.4.1.3), welche $T1$ gewichtet wird, findet sich eine Abhängigkeit der Signalintensität unter 100 % O_2 von der Inversionszeit (siehe 2.4.2).

Die $T1$ -Relaxationszeit variiert dementsprechend je nach O_2 -Konzentration oder je nach Atemstellung. Um diese regional und zeitlich zu definieren, können $T1$ -Maps erstellt werden.

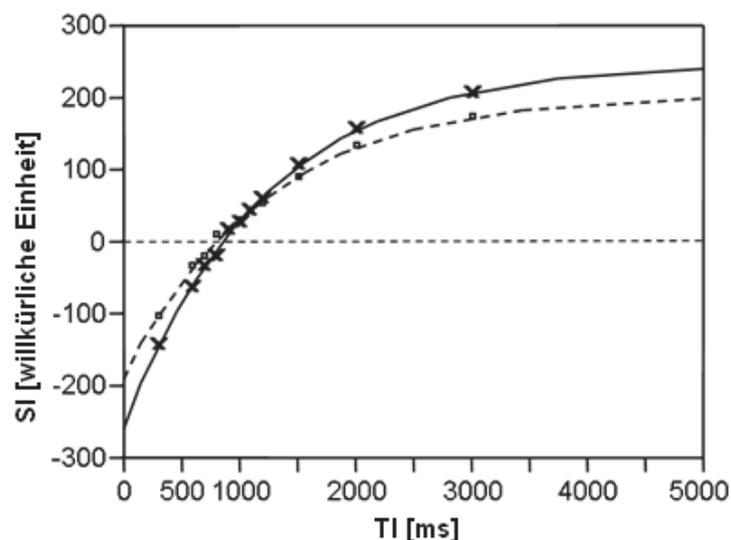


Abb. 1: Relaxation der Längsmagnetisierung am Beispiel der Lunge bei 1,5 Tesla (x dorsal □ ventral) [mit freundlicher Erlaubnis von Prof. Dr. J. Schäfer]

Stadler et al. konnten zeigen, dass T1-Maps, welche in Inspiration akquiriert werden, sich signifikant von T1-Maps in Expiration unterscheiden [56]. Zusätzlich wurden T1-Maps mit FLASH-Sequenzen bei verschiedenen O₂-Konzentrationen der Atemluft gemessen. Hierbei ist der Anstieg der Relaxivität ein Maß für den Sauerstofftransfer von der Atemluft ins Blut. Patienten mit verschiedenen Lungenpathologien, wie beispielweise einem Lungenemphysem oder CF, zeigten insgesamt pathologisch verkürzte T1-Werte gegenüber gesunden Probanden oder gegenüber nicht betroffenen Lungenanteilen [57, 58].

1.4.4.3 Perfusionssdarstellung im MRT

In der Lunge können mit der MR-Perfusion Durchblutungsstörungen bei Lungenembolien [59], Atemwegserkrankungen [60] und bei pulmonaler Hypertonie [61] visualisiert und durch Kontrolluntersuchungen überwacht werden. Hierfür kann einerseits eine kontrastmittelunterstützte Untersuchung mit Gadoliniumchelatkomplexen angewendet werden. Andererseits ist die Darstellung der Lungenperfusion auch ohne Kontrastmittel möglich und ist gegenwärtig noch Ziel von Studien. Eine viel verwendete Technik ist die ASL, welche schon bei verschiedensten Geweben dafür genutzt wurde durchblutungsbedingte Signaländerungen aufzuzeigen. Typischerweise wird sie zur Bildgebung des zerebralen Blutflusses angewandt, um pathologische Veränderungen wie beim Schlaganfall aufzudecken. In der Lungenbildgebung wurde sie beispielweise erfolgreich von Mai et al. [62, 63] sowie Martirosian et al. [64] verwendet. Mittlerweile ist sie auch hier für ihre relativ einfache Durchführbarkeit und ihre konstanten Ergebnisse bekannt [63-66]. Im Speziellen bietet diese Technik trotz der Herausforderungen durch die niedrige Protonendichte und der kurzen T2*-Zeit des Lungengewebes eine gute Möglichkeit Messungen der pulmonalen Perfusion ohne Verwendung von Kontrastmitteln mit großer Reliabilität zu gewährleisten. Zusätzlich lassen sich wiederholte Messungen unter relativ physiologischen Bedingungen akquirieren [67].

Die Methode nutzt das Wasser im Blut als körpereigenen und freibeweglichen Signalgeber. Die Spins des arteriellen Blutes werden in Schichten außerhalb der zu messenden Schicht magnetisch invertiert (gelabelt), bevor das Blut in die zu messende Schicht eintritt. Diese Vorsättigung kann als 90° oder 180° Impuls erfolgen. Die Inversionszeit stellt die Zeit dar, in der Blut aus der invertierten Umgebung in die gemessene Schicht einströmt und damit Kontrast erzeugt. Die Intensität des T1-Kontrasts kann also durch den Abstand des 180° Inversionspulses zum Anregungspuls bestimmt werden. Die Auswahl der TI ist somit sehr entscheidend. Wenn die TI zu kurz gewählt wird, findet in der Zwischenzeit zu wenig Blutfluss in die zu messende Schicht statt, wird sie jedoch zu lang gewählt, sind die angeregten Spins im Blut der gewählten Schicht schon vor der Messung relaxiert. TI wird grundsätzlich so gewählt, dass die T1-Zeit der Lunge nicht mehr im Nulldurchgang ist. Die T1-Zeit der Lunge variiert jedoch (siehe 1.4.4.2). Dementsprechend variiert für eine optimale Bildgebung auch die TI von Gewebe zu Gewebe und verändert sich zusätzlich unter Sauerstoffanreicherung des Gewebes. Nach Veränderung der Längsmagnetisierung kommt es in der zu messenden Schicht während der TI wieder zum Aufbau einer Grundmagnetisierung. Die Signalabschwächung, welche sich bei der Messung in der Zielschicht findet, liegt im Prozentbereich und kann erst durch Subtraktion zweier Bilder als Perfusion des Gewebes berechnet werden. Ein Subtraktionsbild wird erstellt, indem man ein nicht selektives Bild, bei welchem die Spins der entsprechenden Schicht nicht invertiert wurden, von einem schichtselektiven Bild, das in ASL-Technik aufgenommen wurde, in der gleichen Schnittebene subtrahiert.

Eigene Messungen mit Erstellung von T1-Karten und der Vergleich mit anderen Studien zeigten, dass sich eine Signalzunahme der Lunge unter O_2 optimalerweise bei einer TI von 900 ms bis 1200 ms messen lässt. Gerade der Vergleich mit neueren Studien lassen eine TI von 1200ms angemessen erscheinen [68-70].

Die ASL kann in kontinuierliche (CASL) und gepulste ASL (PASL) unterschieden werden. Die CASL führt zu einer deutlicheren Signaländerung verglichen zwischen den Bildern mit und ohne Invertierung des Blutstroms,

jedoch muss dagegen die höhere SAR aufgewogen werden. Dagegen verwendet die PASL sehr kurze Radiofrequenzimpulse. Beispiele hierfür sind die STAR (Signal Targeting with Alternating Radio Frequency) und die FAIR (Flow sensitive Alternating Inversion Recovery).

Vor Erstellung dieser Pilotstudie wurden Messungen an Probanden durchgeführt, welche verdeutlichten, dass es möglich ist auch unter Belastung im MRT mit einer HASTE eine verstärkte Perfusion der Lunge darzustellen. Der Versuchsaufbau beinhaltete den im MRT liegenden Probanden mit fixiertem Oberkörper. Durch hauptsächlich statische Kraftübungen von Bauch- und Handmuskulatur konnte eine betont lokale Belastung erzeugt werden, welche jedoch wegen baldiger Erschöpfung nicht ausreichend lange für einen Effekt auf die Herzkreislauffunktion aufrecht erhalten werden konnte. Unter dieser Belastung konnte eine Perfusionszunahme erzeugt werden, welche in diesem Probandenbeispiel deutlich wird:

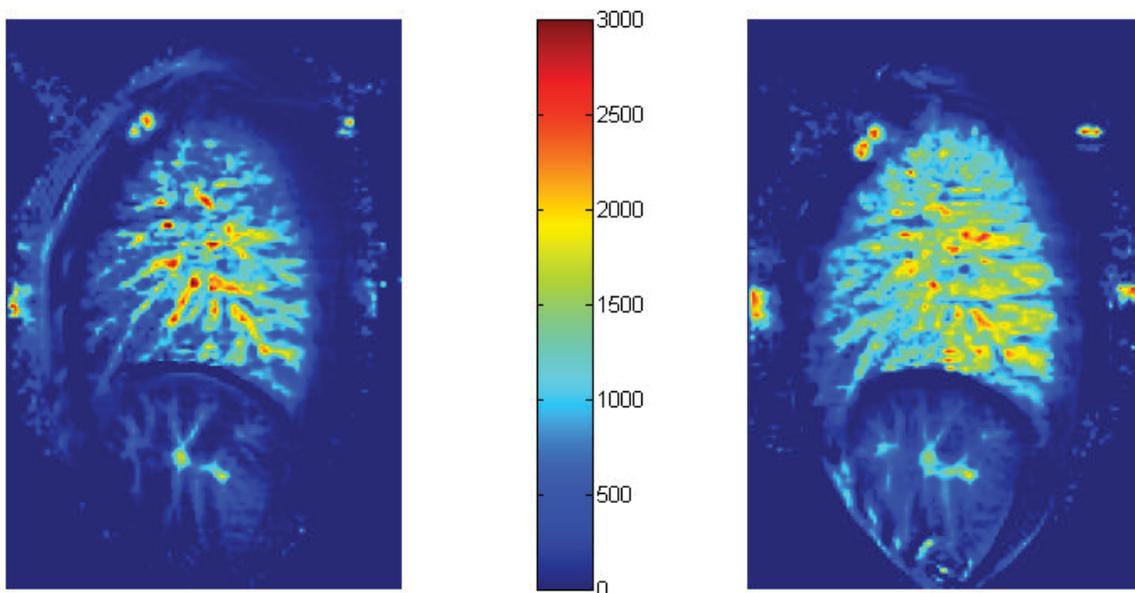


Abb. 2: Perfusionsdarstellung in ml/min/100g eines Probanden vor und nach Belastung

Diese Perfusionszunahme konnte jedoch nicht reliabel im MRT wiederholt werden und aus diesem Grund wurde dieses Studiendesign nicht weiter verfolgt.

1.4.4.4 Neuere Methoden der Lungenfunktionsmessung im MRT

In einer Studie stellen Mariappan et al. [71] die neue Methode der H-basierten Magnetresonanzelastographie (MRE) am Lungenparenchym vor, welches ein nichtinvasives Schersteifheitsmess-Verfahren darstellt. Das Prinzip der MRE besteht darin, Gewebedeformationen aufgrund extern induzierter Scherwellen mittels bewegungssensitiver MR-Bildgebung zu veranschaulichen und über die Art der Deformation auf die Elastizität des Gewebes zu schließen. Diese Methode könnte nach ihrer Weiterentwicklung die Voraussetzungen schaffen, elastische Eigenschaften des Lungengewebes zu visualisieren und zu quantifizieren [72].

1.5 Ziele der Pilotstudie

Mit den Möglichkeiten der vorher genannten Techniken rückt das Ziel einer Etablierung der MRT in der Lungenbildgebung in erreichbare Nähe und damit die Implementierung von Messungen neuer Parameter, wie zum Beispiel die Homogenität der Lungenventilation, Volumetrie von verschiedenen Lungenlappen sowie eine Darstellung von dynamischen Ventilationsverteilungen oder auch Ventilations- zu Perfusionsverhältnissen [9].

Mit dieser Arbeit soll ein weiterer Beitrag geleistet werden, um die MRT der Lunge zu etablieren, da diese Methode eine quantifizierbare Funktionsanalyse mit gleichzeitiger räumlicher Zuordnung bei relativ geringem Aufwand vereint.

Die Arbeitsgruppe der Tübinger Uniklinik für Radiologie hat bei der Darstellung der Lunge im MRT und insbesondere bei der nicht invasiven Lungenperfusionsmessung (ohne i.v.-Kontrastmittel) erfolgreiche Vorarbeit bei der Erstellung und Testung von optimierten Protokollen geleistet. Diese Adaptierung von Sequenzen an das inhomogene Lungengewebe sind nötig, da es durch seine Eigenschaften hohe Ansprüche an die MRT-Bildgebung stellt [65].

Durch eine erhöhte pulmonale Sauerstoffkonzentration nach O₂-Gabe können insbesondere drei physiologische Parameter beeinflusst werden: Zum einen ändert sich die Ventilation der verschiedenen Lungenareale, zum anderen wird

vermehrt O₂-ungesättigtes Blut in die besser ventilerten Areale umverteilt und schließlich damit die Perfusion verbessert, was letztendlich eine verstärkte Sauerstoffdiffusion zur Folge hat [73].

Primäres Studienziel war es die Frage zu klären, ob eine reliabele Darstellung von Effekten der Änderung sowie Umverteilung der Lungenperfusion unter O₂-Gabe bei gesunden Probanden messtechnisch mit der MRT mittels ASL zu erfassen ist. Die Ergebnisse dieser Arbeit könnten dann die Grundlage für die Bildgebung mit Hilfe von ASL bei Patienten mit respiratorischer Partialinsuffizienz bilden.

Hierzu wurde ein Messprotokoll evaluiert, welches die Lungenfunktionen hinsichtlich Vitalkapazität, O₂-Effekt und Perfusion umfassend bildgebend darstellen kann und welches gleichzeitig praktikabel und zeiteffektiv ist.

Als Zielkriterien in der MRT sollten funktionelle Parameter, wie inspiratorisches und expiratorisches Volumen, ein daraus abzuleitendes Atemzugvolumen (AZV), Signalanstieg und -abfall nach O₂-Inhalation sowie die pulmonale Perfusion in ml/min/100g unter Raumluft und nach O₂-Gabe dargestellt werden. Die MRT-Verfahren zur Messung der funktionellen Lungenparameter sollten mit etablierten pulmonalen Funktionsparametern korreliert und mit publizierten Studien sowie Daten aus dem Themenbereich verglichen werden.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

2.1.1 Ethikantrag und Drittmittel

Die Pilotstudie wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Eberhardt-Karls-Universität genehmigt (Projektnummer 431/2009BO2).

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden folgende Voraussetzungen für die Teilnahme an der Pilotstudie definiert:

Einschlusskriterien:

- Probanden/Patienten in gutem Allgemeinzustand mit Berücksichtigung der Erkrankungssymptomatik
- Probanden ohne bekannte Lungenerkrankung
- Patienten mit partieller Respirationsinsuffizienz $pO_2 > 55$ mmHg
- Probanden/Patienten zwischen 18 und 65 Jahren
- Schriftliche Einwilligung des Probanden/ Patienten nach vorangegangener schriftlicher und persönlicher Aufklärung

Ausschlusskriterien:

- Keine schriftliche Einwilligung
- Absolute oder relative Kontraindikationen gegen eine MRT (inkorporierte metallische Fremdkörper, Herzschrittmacher, Schwangerschaft*)
- Klaustrophobie
- Anstieg des pCO_2 unter 100% O_2 über 5 min in der Bodyplethysmographie > 10 mmHg und pH -Abfall unter 7,3

* Schwangerschaft wird durch schriftliche Einverständniserklärung der Probanden/Patienten ausgeschlossen

2.1.3 Patienten

Im Rahmen dieses Projektes wurden noch keine Patienten untersucht. Nach erfolgreichem Abschluss dieser Phase ist in Kooperation mit der Abteilung der Pulmologie vorgesehen, Patienten mit Lungenparenchymveränderungen und den genannten Ein- und Ausschlusskriterien in die Pilotstudie einzuschließen.

2.1.4 Probanden

In die Studiauswertung wurden 10 Probanden (7 männlich, 3 weiblich) eingeschlossen. Das Alter betrug im Median 24 Jahre (Spanne: 21-28 Jahre).

Die Probanden wurden in einem Zeitraum von einem Jahr (eine Probandin noch ein Jahr später) gemessen.

2.1.5 Ablauf der MRT-Untersuchung

Die Probanden wurden aufgeklärt und die Ausschlusskriterien abgeklärt. Danach hatten sie über mehrere Tage Zeit ihre Teilnahme an der Studie zu überdenken.

Insgesamt dauerten die Messtermine durchschnittlich eine Stunde mit Positionierung und Anbringung der nötigen Gurte und Kabel. Die Untersuchungszeit belief sich auf etwa 45 Minuten. Um die Messungen der Sauerstoffan- und -abflutung in der Lunge und die Perfusionsmessungen möglichst kurz zu gestalten, wurde ein spezieller Algorithmus etabliert (siehe 2.4.2). Bei den ersten Messungen wurden zuerst die Sequenzen für die Auswertung des Lungenvolumens akquiriert, in späteren Messungen wurde die Reihenfolge aus Probandenkomfortgründen umgestellt. Grundsätzlich wurden alle Messungen seitengetrent durchgeführt, das heißt jedes Versuchsprotokoll wurde für die andere Lungenseite wiederholt.

2.2 Magnetresonanztomograph

Die MRT-Sequenzen wurden an einem 1,5 Tesla System (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen) unter Verwendung einer Mehrkanal-Phased- Array Sende-

und Empfangsspule gemessen. Dazu wurden die Probanden zunächst in bequemer Position in Rückenlage auf dem Untersuchungstisch positioniert und der Atemgurt angelegt. Die Phased-Array-Spule wurde so auf den Thorax platziert, dass sie die gesamte Lunge abdeckte, (Spulenrand knapp unterhalb der Schultern) und zusätzlich wurde sie mit Gurten befestigt. Zuletzt wurde die Atemmaske, wie unten beschrieben, angepasst und die Position des Probanden mit Laserkreuz in Spulenmitte eingestellt.

2.3 Atemmaske und Atemgurt

Für die Messungen der Sauerstoffanflutung wurde eine Atemmaske der Firma Vital Signs[®] mit anpassbarem Luftkissen verwendet. Über das Sauerstoffreservoir der Firma Ambu[®] wurde über Schläuche mit mehreren Adaptern 100 prozentiger Sauerstoff mit einer Flussrate von 15l/min verabreicht. Das Reservoir gewährleistete hierbei eine regelmäßige und tiefe Atmung, das Rückschlagventil verhinderte eine Rückatmung der Ausatemungsluft. Die verwendete Flussrate wurde in vorhergehenden Studien bereits für die O₂ verstärkte MRT der Lunge validiert [74]. Die Atemmaske wurde mit zwei Gummizügen hinter dem Kopf sehr dicht an das Gesicht des Probanden angepasst, damit bei der Inspiration unter Sauerstoffgabe möglichst keine zusätzliche Raumluft inspiriert wurde. Ebenfalls erhielten die Probanden einen Atemgurt (Fa. Siemens), der unterhalb des Rippenbogens angelegt wurde wodurch eine Atemtriggerung verschiedener Sequenzen möglich wurde sowie die Respiration anhand einer Atemkurve beobachtet werden konnte. Dadurch konnten die Atemkommandos für die In- und Expiration der Lungenkapazität besser abgestimmt und verifiziert werden.

2.4 MRT- Sequenzen

2.4.1 Inspirations- und Expirationsuntersuchungen

Die Probanden hatten den in 2.3 beschriebenen Atemgurt umgelegt und wurden mit einer protonengewichteten FLASH 2D GRE zweimalig seitengetrennt in Atemstopp nach In- und Expiration gemessen. Dafür mussten die Probanden nach passendem Kommando die Luft für etwa acht Sekunden anhalten. Die Parameter der GRE-Sequenz wurden anhand von vorgehenden Studien so gewählt, dass trotz kurzer TR von 2,19 ms noch ein ausreichendes Signal zur Verfügung stand. Dies wurde durch einen niedrigen Flip-Winkel, eine extrem kurze TE sowie eine relativ große Schichtdicke erreicht. Die Lungenseiten wurden dadurch in sechs sagittalen Schichten a 15mm mit jeweils 18,75mm Inkrement gemessen.

Tabelle 1: Sequenzparameter für Lungenvolumenmessung

Verwendete Sequenz	PDw FLASH 2D GRE
Field of View	360 mm
Matrix	256x256
Pixelgröße	2,3x1,9 mm
Schichtdicke	15 mm
Schichtanzahl	6
Repetitionszeit (TR)	2,19 ms
Echozeit (TE)	0,8 ms
Flip Winkel	6°
Schnittebene	sagittal
Scanzeit	ca. 8 sek / Scan
Akquisitionstechnik	In Inspiration/Expiration Atemanhalten

2.4.2 Sauerstoffaufsättigung und Perfusionsmessungen

Dieser Hauptanteil der Studie beinhaltete zwei getrennte Studienanteile, welche auf Grund zeitlicher Vorteile in einem gemeinsamen Protokollaufbau akquiriert wurden.

Anhand von axialen und koronaren Lokalisersequenzen wurde eine repräsentative sagittal orientierte Schicht in beiden Lungenflügeln platziert. Durch eine Angulation bis etwa 20° in der Sagittalebene wurde versucht einen möglichst zentralen und damit großen sowie Artefakt unempfindlichen Lungenanschnitt zu erhalten, indem der Anschnitt des Herzens (linker Ventrikel) vermieden oder reduziert wurde.

Die verwendeten Sequenzen (siehe Tabelle 2) bauen auf dem Grundprinzip einer IR HASTE auf, welche in verschiedenen Studien als geeignet für die funktionelle Lungenbildgebung befunden wurde [63, 70, 75].

Tabelle 2: Sequenzparameter der HASTE- Messungen

Verwendete Sequenz	HASTE
Field of Fiew	384 mm
Matrix	256x256
Pixelgröße	3x3 mm
Schichtdicke	20 mm
Schichtanzahl	1
Repetitionszeit (TR)	7000 ms
Echozeit (TE)	24 ms
Flip Winkel	180°
Schnittebene	Sagittal (tw. anguliert)*
Scanzeit	7 sek
Akquisitionstechnik	Expiration

*Die Angulation wurde so gewählt, dass ein möglichst maximaler craniocaudaler Diameter erzielt wurde, jedoch das Herz möglichst nicht in der Messung akquiriert wurde.

Für die Messungen der Lunge unter Raumluft und unter Sauerstoffgabe wurde den Probanden während der Sauerstoffmessung 100 prozentiger Sauerstoff mit einer Flussmenge von 15L/min verabreicht. Durch einen in einer koronaren Lokalisersequenz platzierten Navigator im Zwerchfellbereich wurden die Bildmessungen im Atemzyklus getriggert. Die Akquisitionszeiten variierten zwischen den Probanden auf Grund von unterschiedlichen Atemfrequenzen.

Für den ersten Anteil der Studie wurde eine dynamische Bildgebung unter Sauerstoffgabe mittels nicht selektiver HASTE mit einem Messblock aus 30 Wiederholungen durchgeführt. Nach 10 Bildern unter Raumluftbedingungen wurde purer Sauerstoff appliziert und hierunter 20 weitere Bilder akquiriert. Im Durchschnitt wurde dafür eine Aufsättigungszeit von ungefähr eineinhalb Minuten benötigt. Einen Überblick zum Sequenzaufbau für die O₂-Bildgebung gibt Abbildung 3.

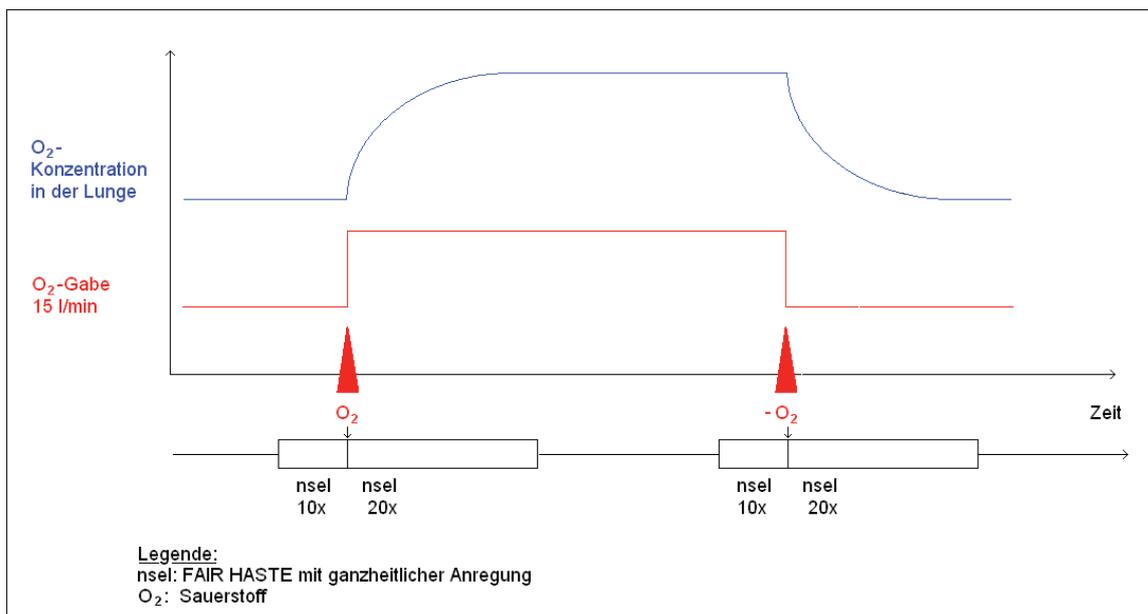


Abb. 3: Sequenzaufbau zur O₂-Bildgebung

Für den zweiten Studienanteil, welcher die Perfusionsbildgebung abdeckte, wurde die oben beschriebene ASL-Technik (siehe 1.4.4.3) verwendet, um die Lungenperfusion zu messen.

Um ein realisierbares Protokoll zu erhalten, wurden die Lungenflügel seitengetreunt gemessen. Für jede Seite wurde ein Protokoll mit je einer M_0 -Sequenz, und nacheinander 10 Bilder in selektiver Technik und 10 Bilder in nichtselektiver Technik unter Raumluft gemessen. Die M_0 -Sequenz entspricht einer HASTE ohne vorhergehende magnetische Impulsgebung, welche das Gleichgewicht der Gewebsmagnetisierung wiedergibt (siehe 2.5.4).

Die weiteren Bilder wurden mit einer modifizierten FAIR HASTE akquiriert, einmal nach schichtselektiver Anregung, ein zweites Mal mit ganzheitlicher Anregung. Die verwendeten Parameter sind in der Tabelle 3 und in der Tabelle 4 angegeben.

Tabelle 3: zusätzliche Sequenzparameter bei selektiver FAIR HASTE

TI	1200 ms
Navigatorposition	Coronar
Anzahl der Messungen	10
Scanzeit	atemzeitabhängig, ca. 100 sek
Akquisitionstechnik	Atemfrequenz getriggert über Navigator im Zwerchfellbereich

Tabelle 4: zusätzliche Sequenzparameter bei nichtselektiver FAIR HASTE

TI	1200 ms
Navigatorposition	Coronar
Anzahl der Messungen	30
Scanzeit	atemzeitabhängig, ca. 4 min
Akquisitionstechnik	Atemfrequenz getriggert über Navigator im Zwerchfellbereich

Während der nichtselektiven Sequenz wurde (wie weiter oben erwähnt) nach 10 Bildern purer Sauerstoff appliziert und darunter 20 weitere Bilder akquiriert. Unter kontinuierlicher Sauerstoffzufuhr wurden eine weitere M_0 -Sequenz, 10 Bilder in selektiver Technik und 10 Bilder in nichtselektiver Technik gemessen, dann die Sauerstoffgabe gestoppt und die verbleibenden 20 Messungen fortgeführt. Das Protokoll wurde identisch für die andere Lungenseite wiederholt. Zur Veranschaulichung dient die Abbildung 4.

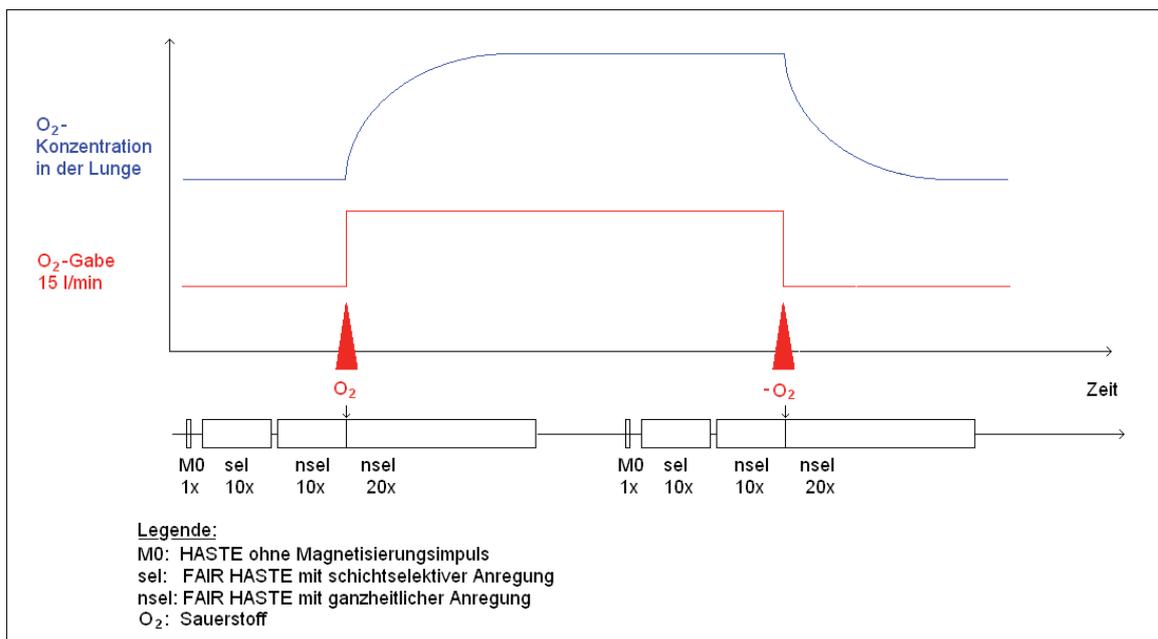


Abb. 4: Protokoll für die Perfusionsdarstellung mit ASL

Abhängig von der Atemfrequenz dauerte die gesamte Akquisition einer Lungenseite 10-15 Minuten, um letztendlich 60 Bilder (Bildrate 1/9-10 Sek) zu messen.

2.5 Auswertung der Messungen

2.5.1 Inspirations- und Expirationsuntersuchungen

Die Probanden wurden zweimalig seitengetrent unter Atemanhalten in In- und Expiration gemessen. Die Lungenflügel wurden repräsentativ in einem Paket von sechs Schichten (Schichtdicke 15mm) pro Seite mit 18,75mm Inkrement dargestellt und in Matlab[®] durch ein in der Forschungsgruppe entwickeltes Programm (Autor M.Fenchel) vermessen.

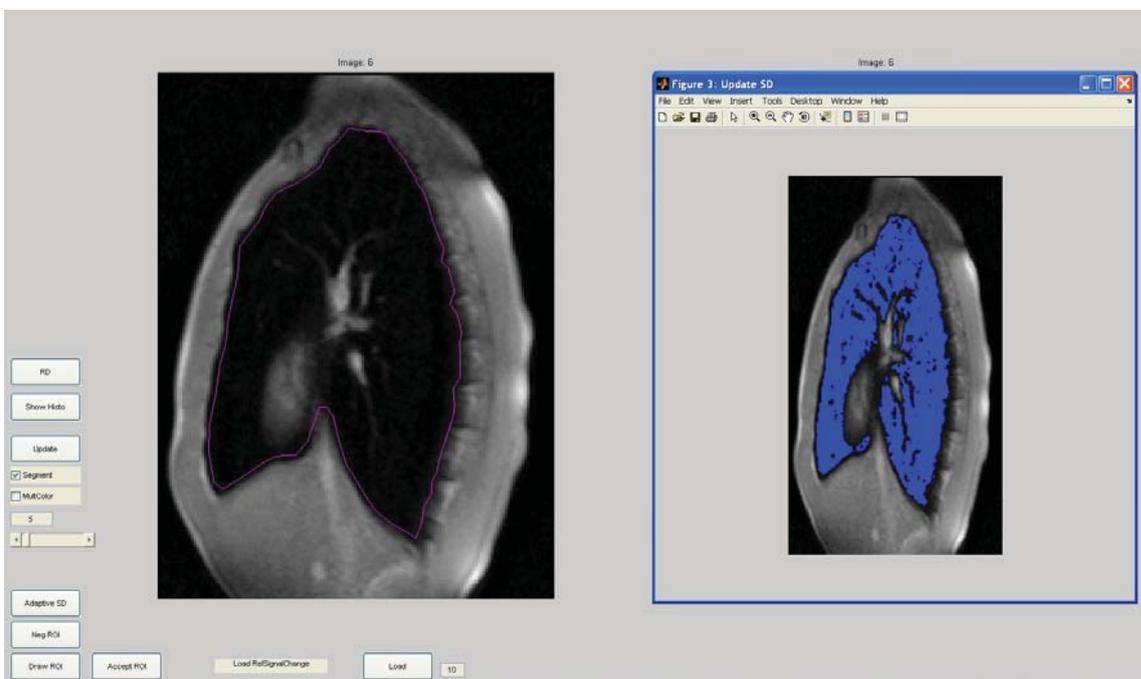


Abb. 5 : Bestimmung einer ROI bei Inspiration

In jeder Schicht konnte in diesem Programm visuell durch das Legen einer ROIs zuerst die Größe der gesamten Lunge bestimmt werden (siehe Abb. 5). Die ROI wurde mit circa zwei Millimeter Abstand zum sichtbaren umgebenden Gewebe gelegt, da davon auszugehen ist, dass es durch Suszeptibilitätsartefakte zu einer Vergrößerung des sichtbaren Lungengewebes kommt. Durch eine Schwellenwert basierte Segmentation wurden Herz und Gefäße von der Volumetrie ausgeschlossen (siehe Abb. 6). Da für die

Atemvolumina nach zweimaliger Messung zwei Werte vorlagen, wurde in Inspiration mit dem größtmöglichen Wert, in Expiration mit dem kleineren Wert mit der Annahme weitergerechnet, dass dieses die maximalen bzw. minimalen Volumina darstellt.

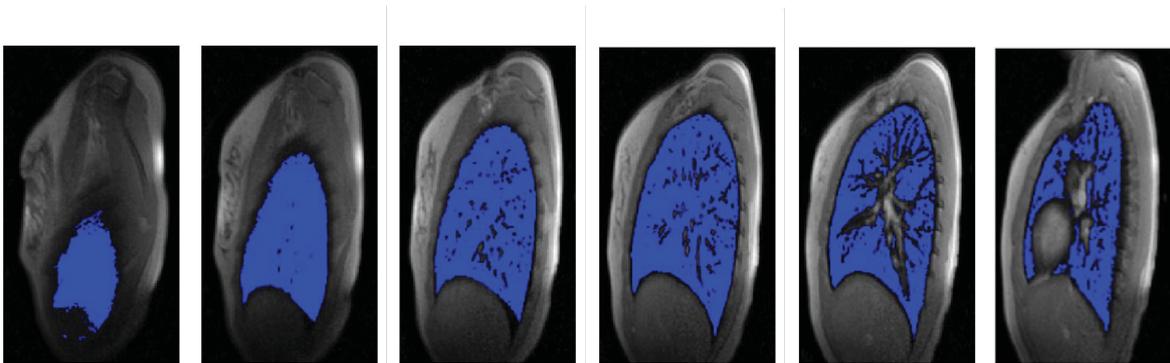


Abb. 6: Volumenauswertung in Inspiration, rechte Lunge

Auf diese Weise konnte, in Expiration, ein annäherndes Residualvolumen (RV) und in Inspiration eine orientierende Totalkapazität bestimmt werden. Durch die Subtraktion des expiratorischen vom inspiratorischen Volumen erhält man eine ungefähre Vitalkapazität. Mit Hilfe dieser Werte konnten weitere Vitalparameter berechnet werden. Bestimmt wurde die Signalintensität des Lungengewebes, welche unter Inspiration kleine Werte und unter Expiration große Werte annimmt. Anhand dieser konnte mit folgender Formel (siehe Formel 1) die relative Signalintensitätsänderung zwischen In- und Expiration bestimmt werden:

$$\frac{SI_{exsp} - SI_{insp}}{SI_{insp}} \times 100$$

Formel 1: Berechnung der relativen Signalintensitätsänderung

Des Weiteren konnte neben der absoluten Vitalkapazität eine relative Vitalkapazität berechnet werden (Formel 2):

$$\frac{LV\ insp - LV\ exp}{LV\ insp} \times 100$$

Formel 2: Berechnung der relativen Vitalkapazität

Anatomiebedingt besteht eine Differenz des Volumens von beiden Lungenseiten zueinander, da die linke Lunge aufgrund der Lage des Herzens eine geringere Größe hat, nimmt sie mit durchschnittlich circa 45 Prozent an der Diffusion der Gase teil, wohingegen der rechte Lobus etwa einen 55 prozentigen Anteil hat. Mit Hilfe der seitendifferenzierten Messungen konnten auch diese physiologischen Gegebenheiten detaillierter bildgebend dargestellt und eine Gewichtung vorgenommen werden.

2.5.2 Auswertung der Signalzunahme unter O₂-Gabe

Um die Sauerstoffanflutung zu quantifizieren, wurden zuerst je drei ROIs links und rechts in die gemittelten 10 nichtselektiven IR Bilder unter Raumluft und Sauerstoffgabe gelegt. Die erste Lungen-ROI sollte einen Großteil der Lungenseite erfassen, eine zweite ROI wurde außerhalb des Rauschbandes zur Kontrolle gelegt und die dritte in den angeschnittenen Musculus subclavicularis. Die Mittelwerte der sauerstoffbedingten Signalzunahme in der Lunge wurden prozentual mit Formel 3 berechnet:

$$\text{Signalzunahme in \%} = \frac{\text{Mittelwert O}_2 - \text{Mittelwert Raumluft}}{\text{Mittelwert Raumluft}} \cdot 100$$

Formel 3: Signalzunahme unter O₂-Gabe

2.5.3 Auswertung der Sauerstoffaufsättigung und des Sauerstoffabfalls

Des Weiteren erfolgte eine Darstellung der An- und Abflutungszeit des Sauerstoffs in der Lunge. Aufgrund vorhergehender Studien wurde für die

Sauerstoffaufsättigung und den Sauerstoffabfall die Kurvenform einer gebrochenrationalen Funktion mit einer exponentiellen Annäherung angenommen und folgende Formeln für eine Anflutung (siehe Formel 4) und eine Abflutung (siehe Formel 5) des Sauerstoffs gewählt [45, 76]:

$$F = z(1) \times \left(1 - e^{-\frac{x}{z(2)}}\right) + z(3)$$

Formel 4: O₂-Anflutung

$$F = z(1) \times e^{-\frac{x}{z(2)}} + z(3)$$

Formel 5: O₂-Abflutung

Eine in Excel erstellte Tabelle, welche die Messzeitpunkte den Signalintensitäten zuordnet, wurde angelegt. Einzelne stark von der Kurve abweichende Messwerte wurden aus der Tabelle herausgenommen in der Annahme, dass es sich um Messfehler handelte. In fast allen Fällen konnte die Funktion anhand von mindestens 15 Messpunkten angepasst werden. Die Exceltabellen wurden in Matlab unter Anwendung der vorher genannten Formeln berechnet und es ergaben sich Diagramme mit den Zeitpunkten für den Sauerstoffanstieg und -abfall. Diese sind in der Abbildung 7 dargestellt.

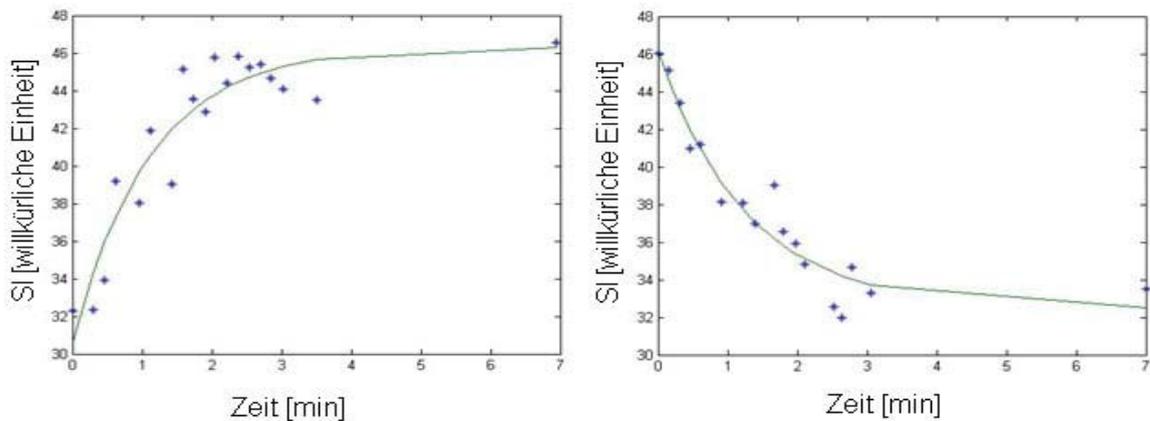


Abb. 7: Anstieg und Abfall der Signalintensität unter O₂-Gabe

Um die Signaländerungen unter O_2 -Anflutung darzustellen, wurde je nach Atemfrequenz etwa drei bis vier Minuten gemessen und auch die 20 Bilder, mit denen die O_2 -Auswaschzeit visualisiert werden konnte, bewegten sich in diesem Zeitfenster. Ein einfaches Qualitätskriterium, dass diese Messfenster ausreichend gewählt waren, stellte der Fakt dar, dass die gemessenen Signalwerte, welche während der kontinuierlichen O_2 -Gabe nach sieben bis acht Minuten gemessen wurden, grundsätzlich nicht von den Werten nach drei Minuten O_2 -Gabe divergierten.

2.5.4 Auswertung der Perfusionsmessungen

Durch ein schon von der Arbeitsgruppe um P. Martirosian [64] konzipiertes und angewendetes Matlab[®]-Script war es möglich die Perfusion auf Pixelbasis zu berechnen. Die Bilder wurden gemittelt, nichtselektive FAIR-Bilder von selektiven FAIR-Bildern subtrahiert und unter Definition einer ROI im Rauschbereich eine Perfusionskarte des Lungenparenchyms erstellt (siehe Abb. 8).



Abb. 8 Legen der ROIs im Rauschbereich

Eine Möglichkeit die Perfusion auf einer Pixelbasis zu berechnen, stellt die modifizierte Bloch-Gleichung dar. Diese geht von dem relativ einfachem Prinzip aus, dass die T1 Zeiten von Blut und Gewebe ähnlich und die Durchflusszeit sowie die Austauschzeit zu vernachlässigen sind [65]. Diese

Berechnungsmethode hat sowohl schon in Geweben wie beispielsweise des Gehirns [77] oder der Niere [78] Verwendung gefunden, als auch in der Lungenperfusion [79, 80].

Die Magnetisierungsdifferenz zwischen schichtselektiven und nicht selektiven IR-HASTE-Sequenzen, welche als Perfusion definiert ist, wurde anhand der Formel 6 auf Basis einer modifizierten Bloch-Gleichung [81] berechnet:

$$\Delta M(TI) = M_{\text{sel}}(TI) - M_{\text{nonsel}}(TI) = 2 M_0 TI \frac{f}{\lambda} e^{-\frac{TI}{T_1}}$$

Formel 6: Berechnung der Perfusionskarte

Die Bloch-Gleichung wird dazu verwendet, um die nukleare Magnetisierung M (M_x , M_y , M_z) als eine Funktion abhängig von der Zeit darzustellen. M_0 stellt das Gewebsmagnetisierungsgleichgewicht dar, welches durch eine HASTE ohne Magnetisierungsimpuls gemessen wurde. f ist die Perfusionsrate und λ ist der Blut/Gewebe- Verteilungskoeffizient für Wasser, für welchen der konstante Wert 0,95ml/100g angenommen wird [82]. TI ist die Inversionszeit, in der Blut aus der invertierten Umgebung in die gemessene Schicht einströmt und damit Kontrast erzeugt und die T_1 -Zeit ist die longitudinale Relaxationszeit der Lunge, welche sich unter verschiedenen Bedingungen verändert (siehe 2.4.2; 4.3 und 4.4). Verschiedenste Studien beschreiben T_1 -Zeiten des Lungenparenchyms von 700 bis 1300 ms [65, 80, 83]. Für die vereinfachte Berechnung wurde in diesem Fall für T_1 1000ms angenommen.

Die weiter unten gezeigte Graphik (Abb. 9: Berechnung einer Perfusionskarte mittels ASL-Technik) veranschaulicht die Zusammenhänge zwischen der ASL-Bildgebung, der Bloch-Gleichung sowie der gewählten Parameter zur Berechnung einer Perfusionskarte.

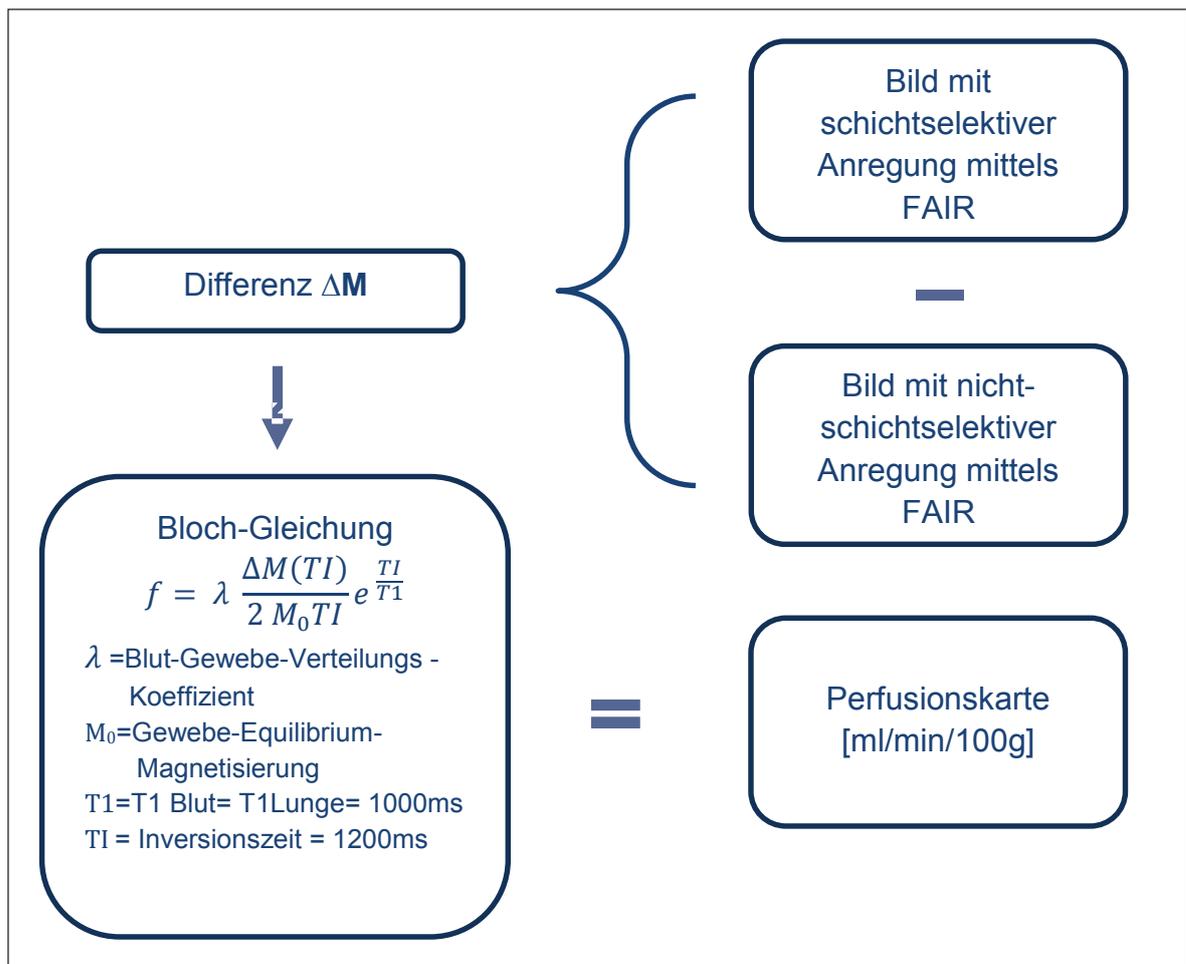


Abb. 9: Berechnung einer Perfusionskarte mittels ASL-Technik

Im Allgemeinen ist ein Unterschied zwischen dem schichtselektiven und dem nicht selektiven Bild erkennbar, jedoch erst das subtrahierte Bild lässt eine Beurteilung der Perfusion zu. Hierbei befindet sich die Signalintensität des Subtraktionsbildes (ΔM) im Prozentbereich des nichtselektiven Kontrollbildes (vergleiche hierzu Abb. 10: nichtselektives, selektives und ΔM - Bild unter Raumluft sowie Abb. 11: nichtselektives, selektives und ΔM - Bild unter O_2).

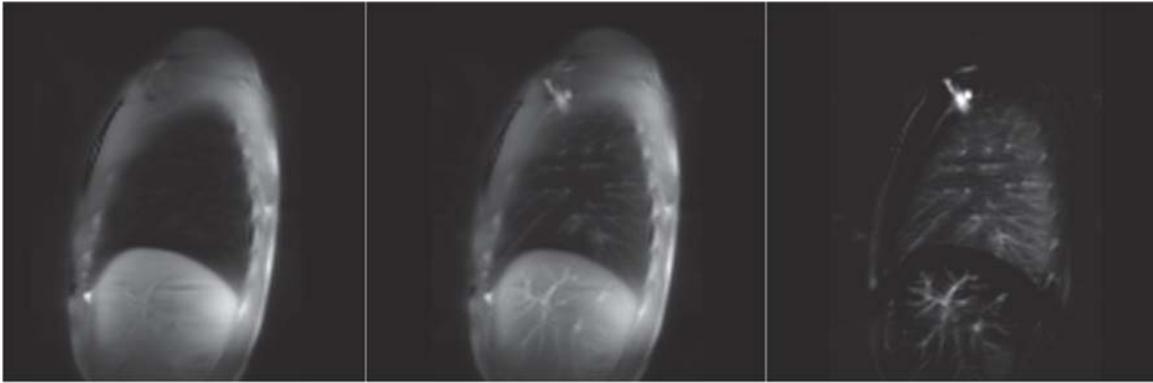
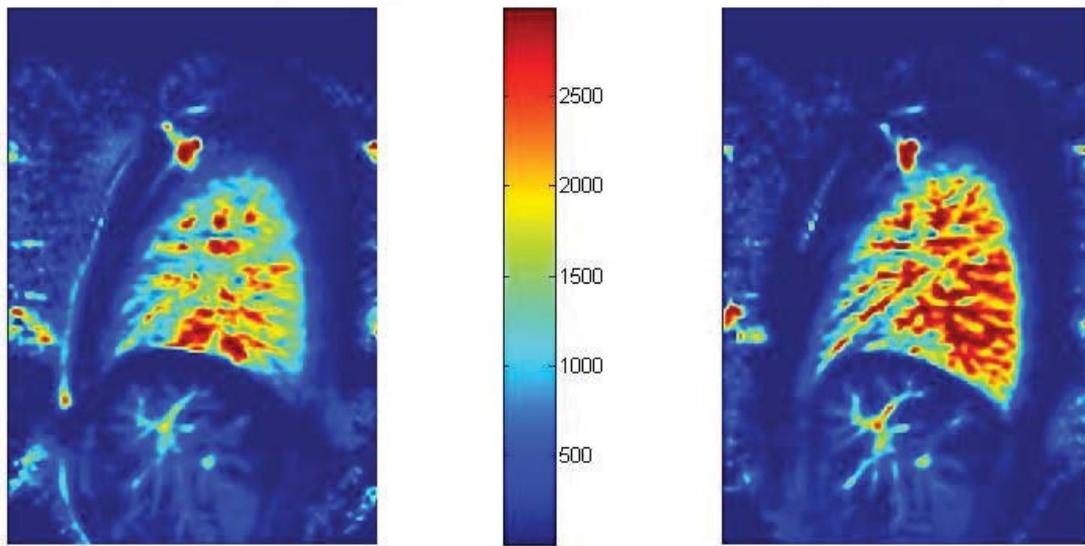


Abb. 10: nichtselektives, selektives und ΔM - Bild unter Raumluft



Abb. 11: nichtselektives, selektives und ΔM - Bild unter 100% O₂

Um die Perfusion besser darzustellen, werden in der klinischen Routine farbkodierte Perfusionskarten verwendet. Diese variieren je nach Einsetzen der Schwellenwerte (vergleiche hierzu Abb. 12 und Abb. 13).



Perfusion Map, threshold =3000 [ml/min/100g]

Abb. 12: Vergleich von Perfusionskarten unter Raumluft u. O₂, rechte Lunge

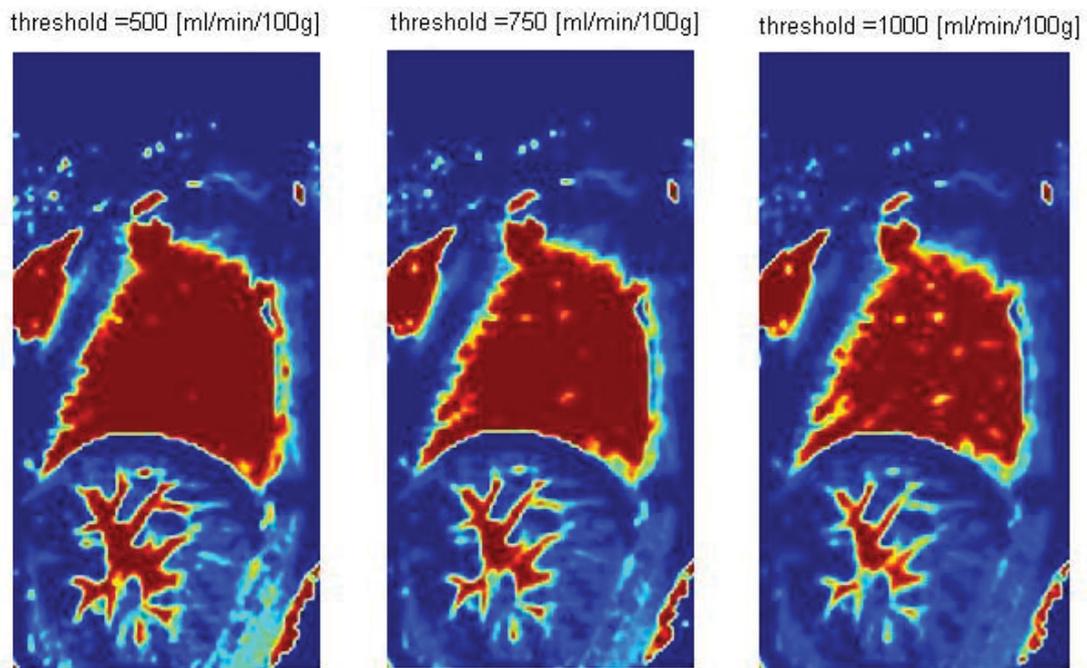


Abb. 13: Vergleich von Perfusionskarten unter Anwendung von Schwellenwerten 500, 750 und 1000 ml/min/100g

Um die Lappenanatomie zu berücksichtigen, wurden in die linke Lunge zwei ROIs in apikaler und dorsaler Lage gelegt, während in der rechten Lunge zusätzlich eine ventrale ROI platziert wurde (vergleiche Abb. 14). Links befindet sich an dieser Stelle das Herz oder die Region wäre durch Pulsationsartefakte bedingt nicht auswertbar. Für diese ventrale ROI ergaben sich sowohl in der Messung unter Raumluft wie auch unter O₂-Gabe höhere Perfusionswerte, welche gerade im Seitenvergleich zu verschiedenen Auswertungsansätzen der Lungenperfusion führten (siehe Ergebnisse 3.3 und Diskussion 4.5).

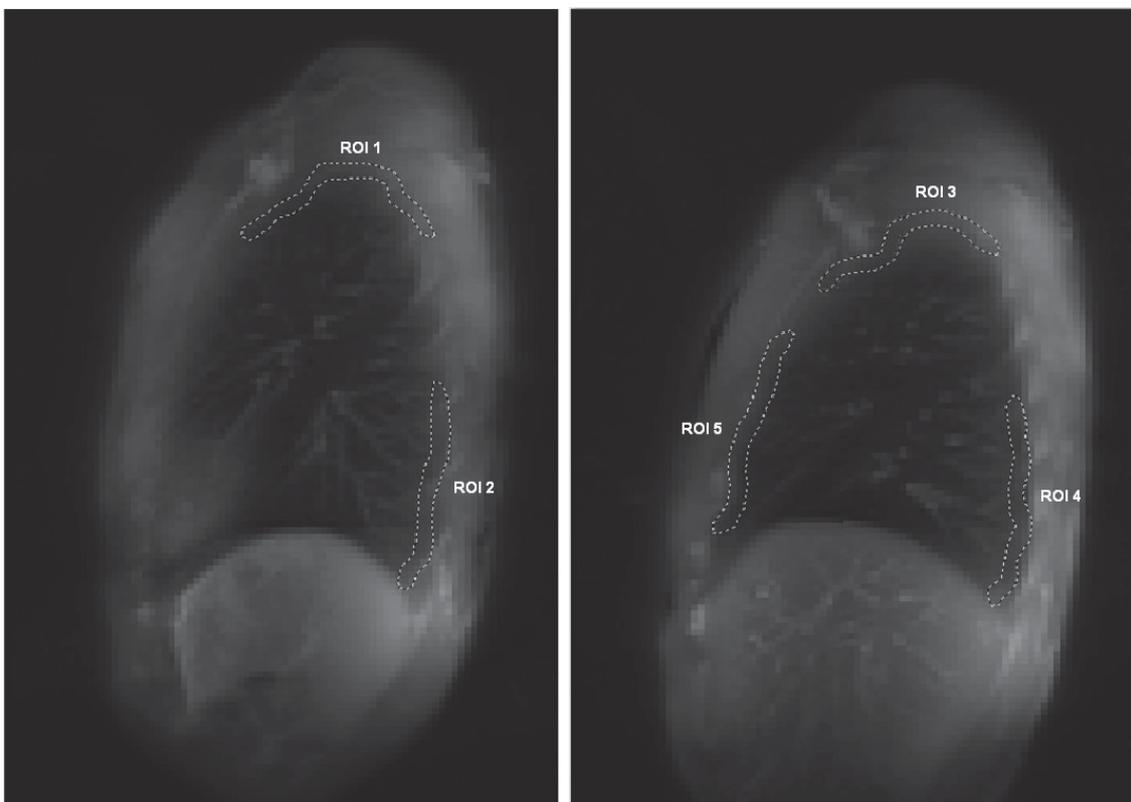


Abb. 14: Legen der ROIs im Lungenbild

Die ROIs wurden so gewählt, dass sie minimal 71 Pixel (639 Voxel) maximal 90 Pixel (810 Voxel) und im optimalen Fall nahe an 80 Pixel (720 Voxel) umfassten, so dass damit eine gute Vergleichbarkeit aller ROIs gewährleistet wurde. Des Weiteren wurden die ROIs so peripher wie möglich im Lungengewebe platziert. Die Lungengrenzen wurden durch Verwendung eines

Schwellenwertes von 50 ml/min/100g bestimmt, wobei sich das Lungengewebe bei einem Wert von 20 ml/min/100g noch gut vom nicht durchbluteten Pleuraspalt unterscheiden ließ. Zuerst wurde die Verwendung einer Schablone für die Erstellung der ROIs in den mit und ohne Sauerstoff gemessenen Bilder angedacht. Das war auf Grund der veränderten Lungenmorphologie unter Sauerstoffgabe in vielen Fällen jedoch nicht möglich. Es zeigte sich, dass die meisten Probanden unter O₂-Gabe anamnestisch und objektiv in der Atmungskurve eine entspanntere und weniger forcierte Atmung zeigten als bei der Atmung von Raumluft über das Rückschlagventil. Gründe hierfür liegen vermutlich darin, dass die Probanden die Raumluft durch die dicht anliegende Maske atmen mussten, der Sauerstoff wurde über hohen Fluss (15L/min) zugeführt. Zusätzlich kann ein verminderter Atemanreiz unter 100%er Sauerstoffgabe resultieren. Die Bilder zeigten nach O₂-Gabe eine flachere Inspirationslage und somit ein verkleinertes Volumen, was u.a. eine kraniale Verschiebung des Diaphragmas als Resultat zeigte. Deshalb mussten für viele Probanden zwei Schablonen angepasst werden. Zusätzlich wurden in manchen Fällen durch die Triggerung nicht optimal akquirierte Bilder von der Mittelung ausgenommen. Es wurden jedoch immer minimal sechs Bilder gemittelt, in den meisten Fällen alle 10.

Die ROIs wurden mit den Schwellenwerten 1000 ml/min/100g, 750 ml/min/100g und 500 ml/min/100g bestimmt. Aufgrund der Programmvoraussetzungen konnte eine ROI nicht unter Anwendung aller 3 Schwellenwerte gemessen werden, sondern es musste für jeden Schwellenwert eine eigene ROI gelegt werden. Auch bei Verwendung der Schablone kam es zu kleineren Abweichungen der ROI-Werte und so wurden Unterschiede von bis 20 ml/min/100g Perfusion in der primären Berechnung der Werte vor der Anwendung eines Schwellenwerts zwischen den eigentlich identischen ROIs als vernachlässigbar angesehen und die ROI akzeptiert.

2.6 Bilddokumentation und Umgang mit Daten

Für die Auswertung wurden die MRT-Bilder permanent auf Compact Disc Recordable (CD-R80) gespeichert. Sämtliche Daten wurden in eine selbst erstellte Microsoft Excel® 2007 Datenbank anonymisiert eingegeben und nicht an Dritte weitergegeben.

2.7 Statistik

Die statistische Auswertung der Ergebnisse wurde durch Herrn Dr. Gunnar Blumenstock vom Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen unterstützt. Alle Berechnungen wurden mit der Software JMP® Version 9.0.0 (SAS Institute Inc.) durchgeführt. Die Anwendung von statistischen Verfahren und Tests erfolgten nach den Grundsätzen für biometrische Auswertungen. Da in dieser Studie die Stichprobenzahl klein war, dafür aber eine Normalverteilung der Ergebnisse vorlag, wurden der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD) angegeben. Auf Empfehlung von Dr. Blumenstock wurden teilweise Bland-Altman-Diagramme zur Darstellung verwendet. Bei dieser Sonderform eines Punktdiagramms werden die Differenzen $S_1 - S_2$ der beiden Messwerte gegen den Mittelwert der Ergebnisse aufgetragen. Das Diagramm bietet eine optische Beurteilung, wie hoch die Schwankungsbreite der Übereinstimmung ist, ob systematische Messfehler gemacht wurden und ob die Abweichung der Methoden oder die Streuung der Abweichungen von der Höhe der Werte abhängig ist.

Als weitere Graphiken wurden, wenn die Werte nicht normalverteilt waren oder zur übersichtlicheren Darstellung, Boxplots verwendet und Mediane mit Quantilsabständen angegeben.

3. Ergebnisse

3.1 Inspirations- und Expirationsuntersuchungen

Mit dem unter 2.5 vorgestellten Skript wurde in Matlab bei allen Probanden in Ex- und Inspiration ein Lungenvolumen bestimmt. Durch die zweimalige Messung ergab sich die Möglichkeit die Werte zu mitteln, letztendlich erschien es jedoch sinnvoller in Inspiration mit dem größeren Wert, in Expiration mit dem kleineren Wert weiterzurechnen, in der Annahme, dass diese die aussagekräftigeren Werte der Probanden darstellen.

Insgesamt ergaben sich inspiratorische Volumen von 2140 bis 4432ml (MW: 3119 +/- 647 ml) und expiratorische Volumen von 571 bis 1143 ml (MW: 859 +/- 189 ml), wodurch sich eine durchschnittliche in der MRT berechnete Vitalkapazität von 1412 bis 3407 ml (MW: 2269 +/- 589 ml) errechnen ließ.

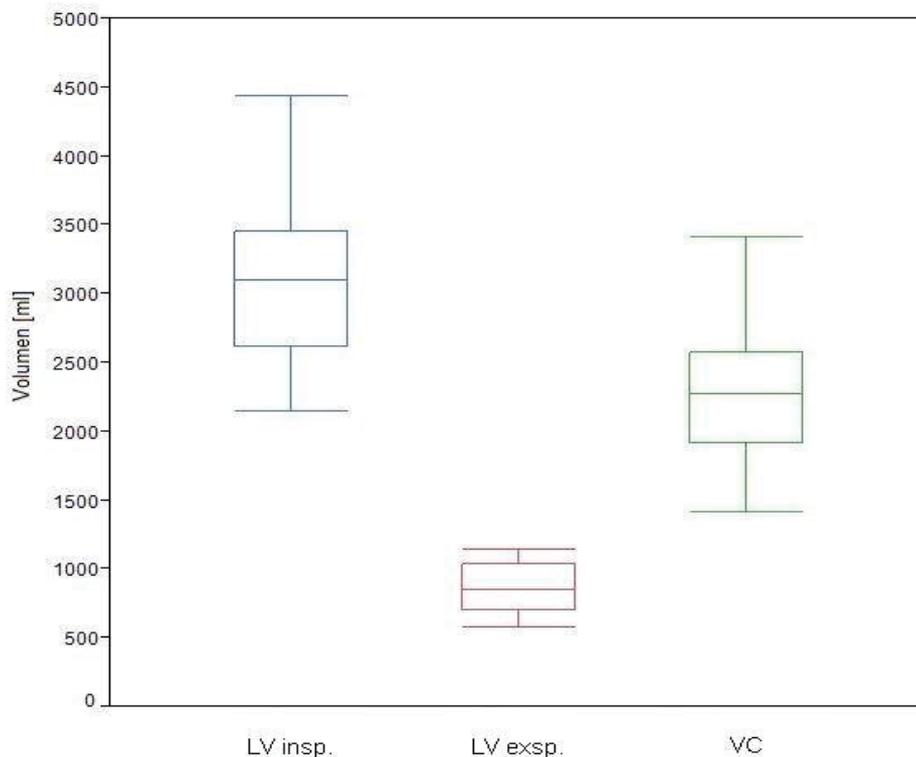


Abb. 15: Vergleich von inspiratorischen und expiratorischem MRT-Lungenvolumen und Vitalkapazität im Box-Plot-Diagramm

Je größer die relative Vitalkapazität der Probanden war, desto größer war der gemessene Signalunterschied zwischen In- und Expiration, welcher mit der Lungendichte in Zusammenhang steht. Die Abbildung 16 zeigte deutlich, dass bei den Probanden eine große relative Vitalkapazität mit einer großen prozentualen Signalintensitätsänderung unter Expiration im Lungengewebe korreliert (Pearson-Korrelationskoeffizient $r: 0,9$, p -Wert $< 0,01$).

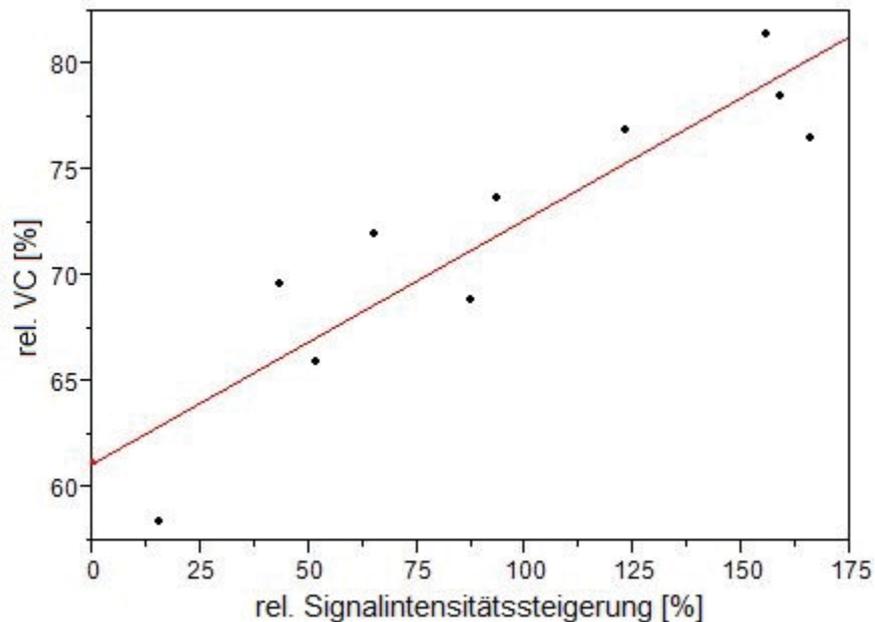


Abb. 16: Korrelation von relativer Vitalkapazität [%] zur relativen Signalintensitätsänderung [%]

In Inspiration zeigte sich gemittelt bei allen Probanden eine prozentuale Lungenvolumenseitendifferenz von $8,6 \pm 1,6$ % von rechter zu linker Seite mit Mittelwerten von $45,7 \pm 0,8$ % links und $54,3 \pm 0,8$ % rechts. Die Expiration ergab Werte einer mittleren Differenz von $12,4 \pm 1,7$ % und Mittelwerte von $43,8 \pm 0,8$ % links und $56,2 \pm 0,8$ % rechts. Die Differenzen der Werte zwischen Inspiration und Expiration waren statistisch signifikant ($p < 0,01$).

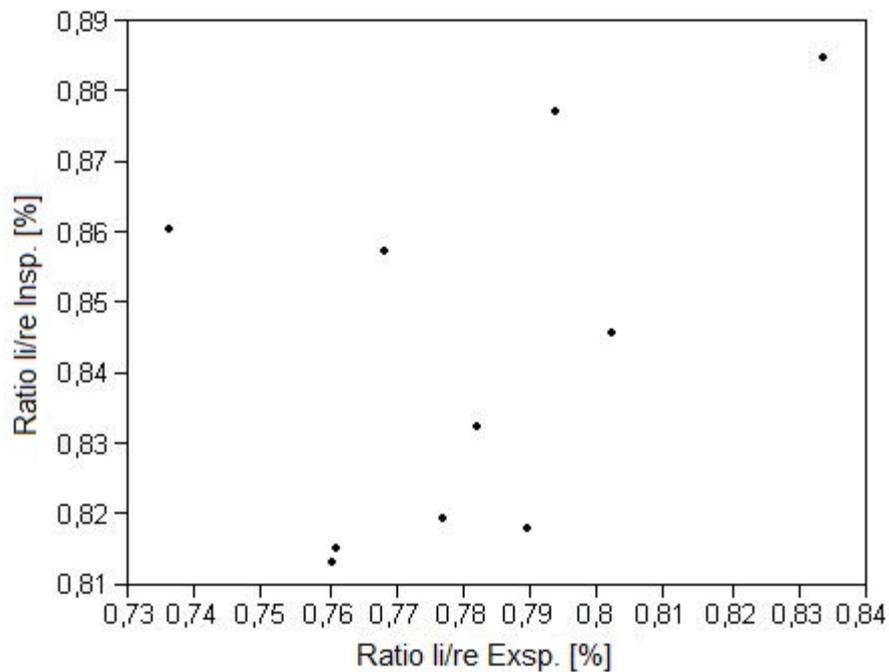


Abb. 17: Verhältnis linke/rechte Seite bei Inspiration und Expiration

Beim Aufstellen eines linearen Zusammenhangs des Inspirations- zu Expirationsverhältnisses (siehe Abb. 17) war eine Korrelation nachvollziehbar ($r = 0,65$; $p = 0,04$).

3.2 Sauerstoffaufsättigung und -abflutung

Die durchschnittlich gemessene Signalzunahme in Prozent bei 10 gemittelten nicht-selektiven HASTE Bildern unter O_2 -Gabe variierte bei den verschiedenen Probanden von 20,5 bis 29,5 % (MW: 23,7 +/- 3,0 %), zeigte im Seitenvergleich jedoch sehr ähnliche Werte mit einer mittleren Differenz von 0,1 +/- 1,9 % wie in Abbildung 18 dargestellt.

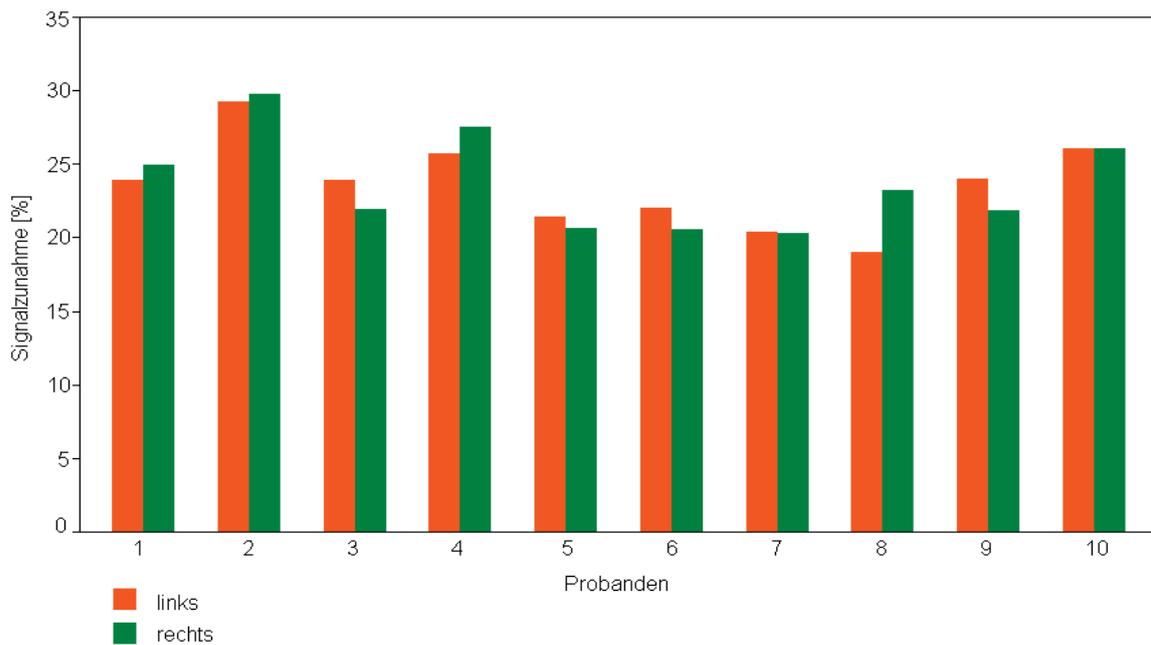


Abb. 18: Vergleich Signalzunahme [%] unter O₂-Gabe links zu rechts

Die mittlere Differenz beim absoluten Anstieg lag bei 7,1 +/- 1,9 SI, der Mittelwert unter Raumluft bei 28,6 +/- 5,0 SI und durchschnittlich bei 35,7 +/- 6,5 SI nach O₂-Gabe. Abgesehen von einem Probanden (Proband 2) zeigt die Signaländerung einen sehr ähnlichen Anstieg bei allen Probanden unter O₂-Gabe (siehe Abbildung 19).

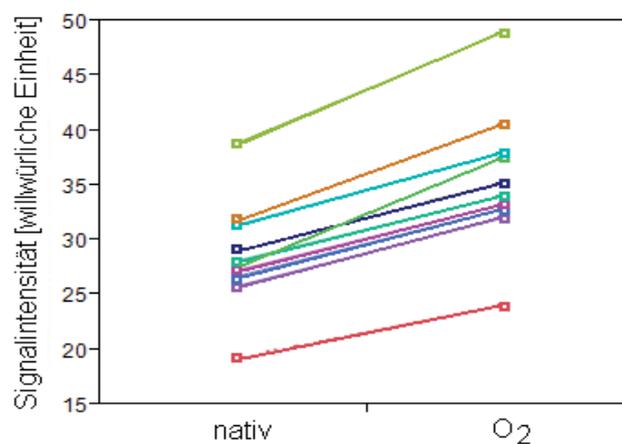


Abb. 19: Signalintensität [willkürliche Einheit] unter Raumluft und unter O₂-Gabe im Vergleich

Die Tabellenwerte von Signalzunahme und Signalabfall unter O₂-Gabe wurden unter Anwendung einer Funktion für beschränktes Wachstum berechnet und ergaben für alle Probanden sinnvolle O₂-Anflutungszeiten für Sauerstoff in der Lunge, bei drei Probanden konnten einseitig keine realistischen O₂-Abflutungswerte durch einen Kurvenfit berechnet werden.

Bei der Messung der Sauerstoffanflutungszeit ergab sich ein Mittelwert von 51,6 +/- 6,7 Sek, bei der Messung der Sauerstoffabflutung eine durchschnittliche Zeit von 46,7 +/- 5,3 Sek mit einer signifikanten mittleren Differenz von 4,9 +/- 3,5 Sek (p < 0,01). Die Werte variierten zwischen fast gleicher An- und Abflutungszeit mit einer Differenz von 1,4 Sekunden bis zu Differenzen von 11,4 Sekunden als maximalem Wert. Bei keinem Probanden überstieg die seitengemittelte O₂-Abflutungszeit die O₂-Anflutungszeit, wie auch in Abbildung 20 abzulesen ist.

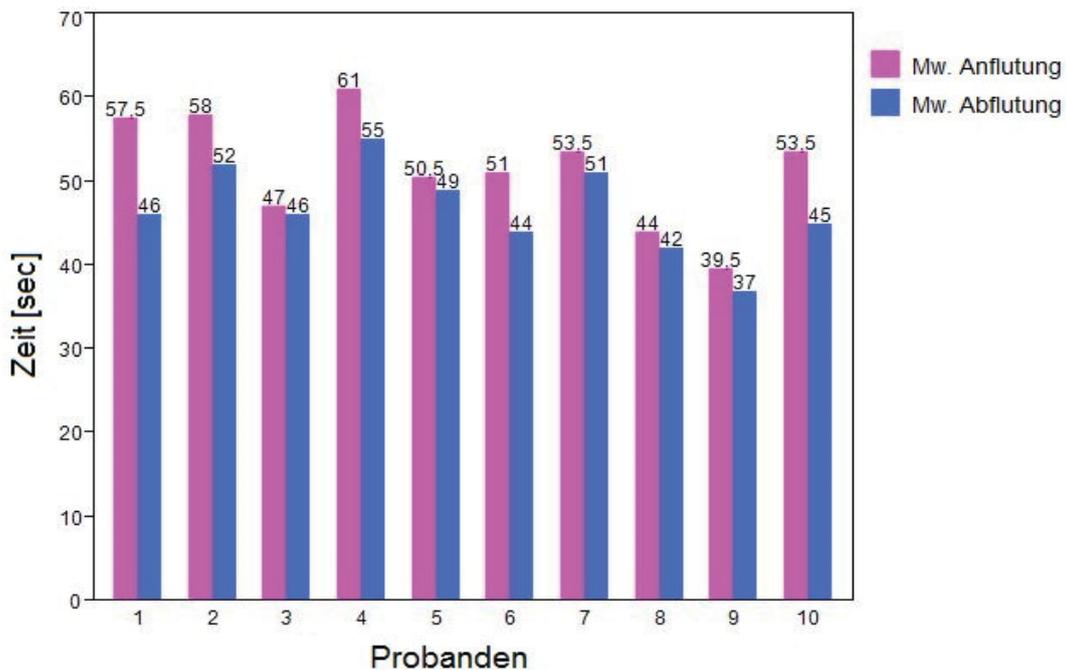


Abb. 20: Balken-Diagramm zum geometr. Mittelwert der O₂- An- und Abflutungszeit aller einzelnen Probanden

Die gemittelten Werte der dynamischen O₂-Messungen (welche auch in Abb. 21 abgebildet sind) differierten im Seitenvergleich nicht signifikant in der Auswertung. Die rechte Seite zeigte mit mittleren Werten von 52,5 +/- 7,5

Sekunden keine signifikante Differenz ($p = 0,35$) zur linken Seite mit $50,8 \pm 7,0$ Sekunden, um einen vollständigen T1-Signalanstieg zu erreichen. Die O₂-Abflutungszeiten stellten sich mit links $46,7 \pm 6,2$ Sekunden zu rechts mit $46,8 \pm 6,8$ Sekunden nahezu identisch dar ($p = 0,66$). Alle Werte der einzelnen Probanden sind in der nachfolgenden Abbildung 22 dargestellt.

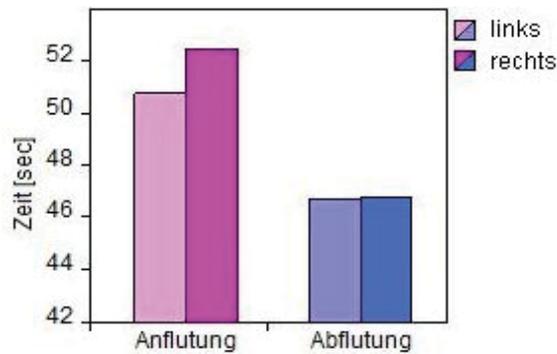


Abb. 21: Balken-Diagramm der Mittelwerte von O₂-An- und Abflutungszeit im Seitenvergleich

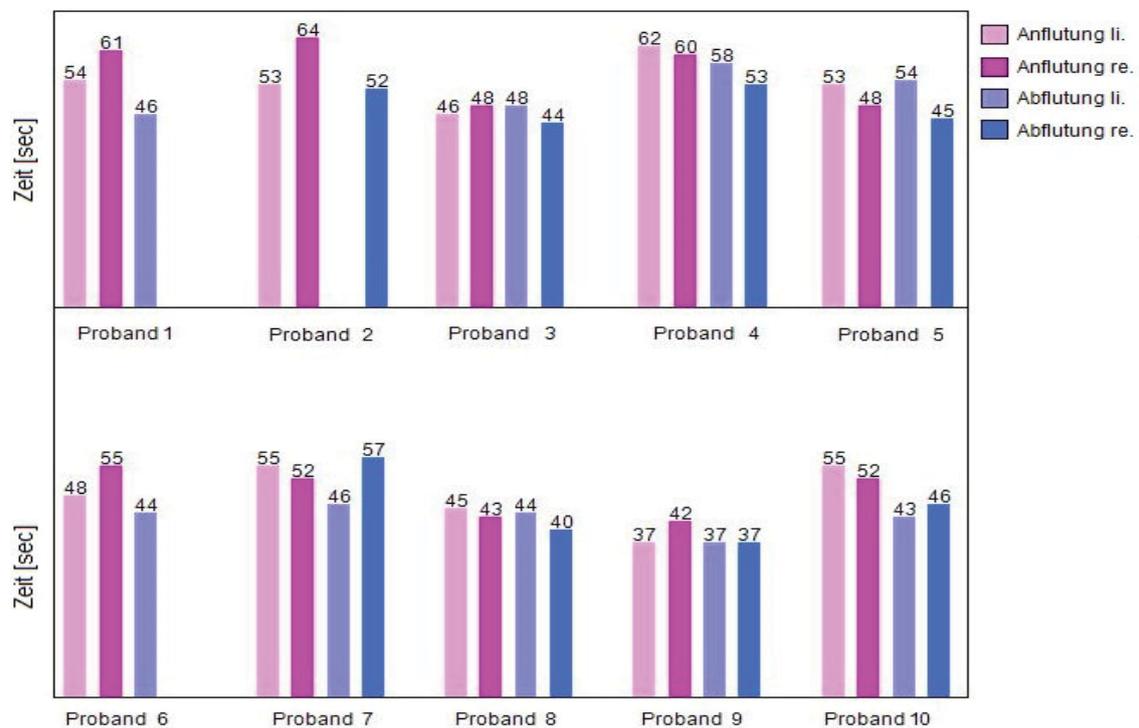


Abb. 22: Balken-Diagramm zur O₂-An- und Abflutungszeit im Seitenvergleich bei allen einzelnen Probanden

Bei den Probanden fanden sich insgesamt stabile Sauerstoffanflutungskurven und auf mindestens einer Lungenseite realistische Abflutungskurven. Ein Beispiel wird in Abbildung 23 und Abbildung 24 dargestellt.

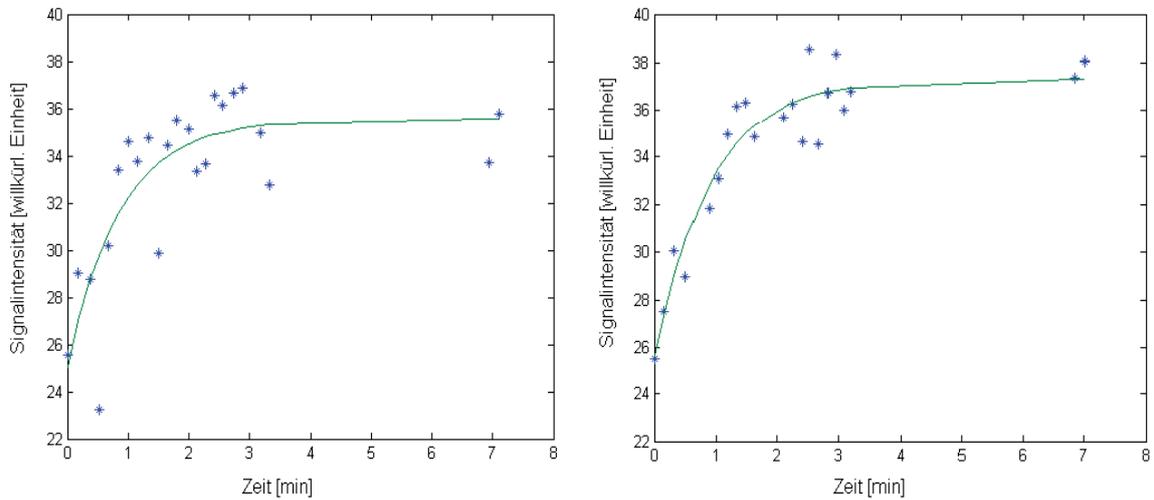


Abb. 23: Probandenbeispiel O₂-Aufsättigung [min] linke und rechte Seite

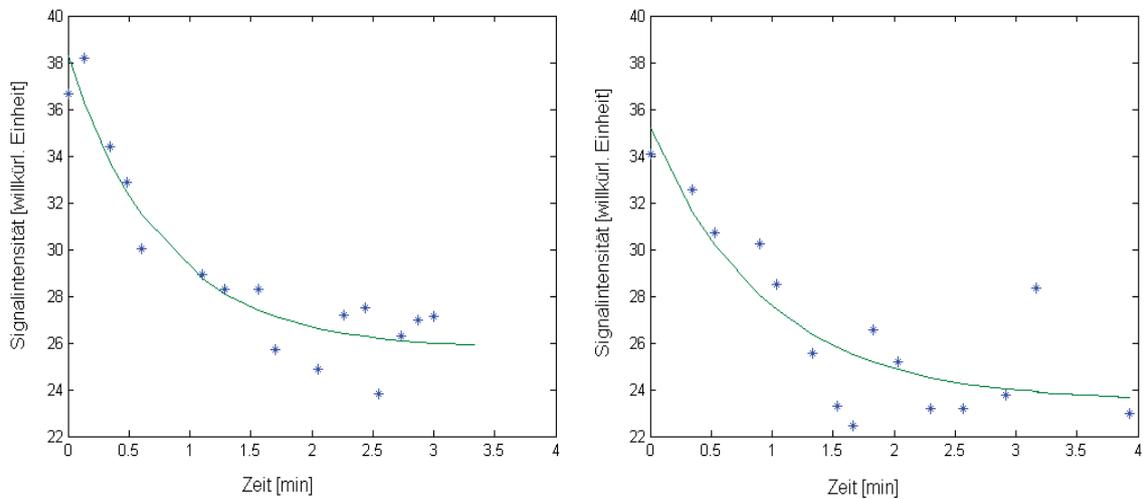


Abb. 24: Probandenbeispiel O₂-Abflutung [min] linke und rechte Lungenseite

Es fand sich eine lineare Korrelation zwischen relativer Vitalkapazität und der Dauer der O₂-Anflutungszeit ($r = 0,76$; p -Wert = $0,01$). Dies verdeutlicht Abbildung 25.

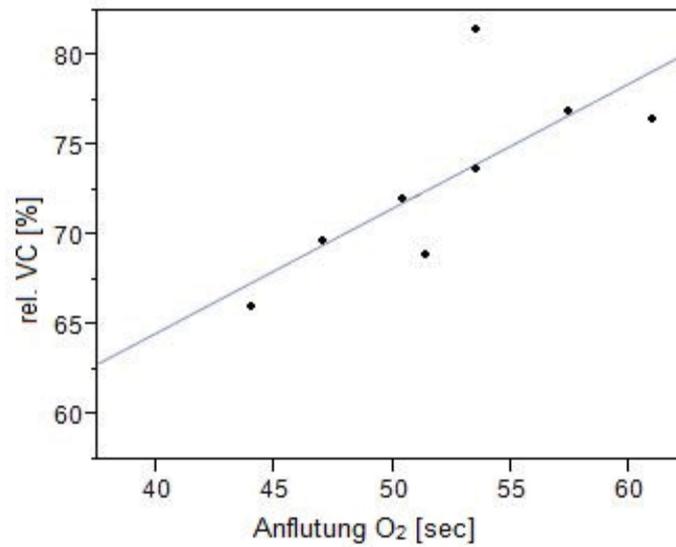


Abb. 25: Lineare Korrelation zwischen relativer Vitalkapazität [%] und O₂-Anflutungszeit [sec]

3.3 Perfusionsmessungen

Nach Subtraktion und Mittelung von Bildern in selektiver und nicht selektiver Inversion ergaben sich unter Anwendung der modifizierten Bloch Gleichung für die Probanden Perfusionswerte [in ml/min/100g] der Lunge, die in Tabelle 5 gezeigt sind.

Tabelle 5: Perfusion unter Raumluft [ml/min/100g] aller Probanden unter Anwendung der Schwellenwerte 1000, 750 und 500

Proband	SW 1000	SW 750	SW 500
1	266	249	217
2	230	237	225
3	177	176	165
4	202	198	196
5	172	174	166
6	259	256	236
7	198	194	183
8	293	280	244
9	194	190	179
10	263	232	220
Geom. MW	219	216	201

Durch das Legen verschiedener Schwellenwerte bei 1000, 750 und 500 ml/min/100g wurde der Versuch unternommen die großen arteriellen Gefäße aus der Perfusionsberechnung zu exkludieren.

Zwischen den Schwellenwerten 1000 und 750 ml/min/100g fand sich unter nativen Verhältnissen keine signifikante Änderung der Perfusionswerte bei einem MW 750 von 219 +/- 37 zu einem MW 1000 von 223 +/- 41 ml/min /100g ($p = 0,11$). Der Schwellenwert von 500 zeigte mit 203 +/- 29 ml/min/100g sowohl zum MW 1000 sowie MW 750 signifikante Differenzen ($p < 0,01$).

Es fand sich bei allen Probanden und allen Schwellenwerten eine signifikante Perfusionszunahme unter O₂-Gabe ($p < 0,01$). Die Analyse aller Perfusionswerte im Bland-Altman-Verfahren zeigte, dass alle innerhalb des 95%-Konfidenz-Intervalls liegen. Bei Anwendung eines Schwellenbereiches unter 1000ml/min/100g ergab sich ein mittlerer Anstieg von 66 +/- 20,4 ml/min/100g unter O₂-Gabe (siehe Abb. 26).

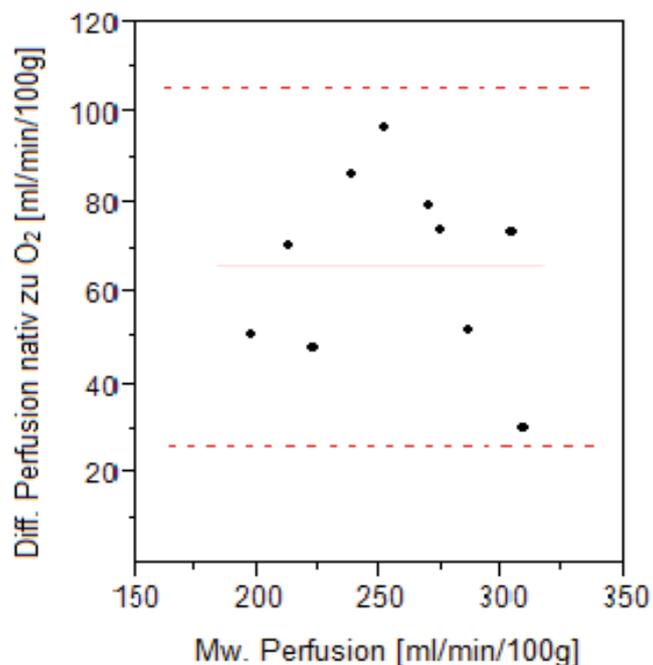


Abb. 26: Bland-Altman-Verfahren zur Perfusionsdifferenz zwischen nativ und O₂-Gabe unter dem Schwellenwert 1000 ml/min/100g (die gestrichelten Linien entsprechen der doppelten SD)

Wurde der Schwellenwert auf 750 verringert, reduzierte sich die Perfusionsdifferenz auf einen MW von $59,0 \pm 19,3$ ml/min/100g (siehe hierfür Abb. 27), was einen signifikanten Unterschied zum MW 1000 bedeutete ($p = 0,03$).

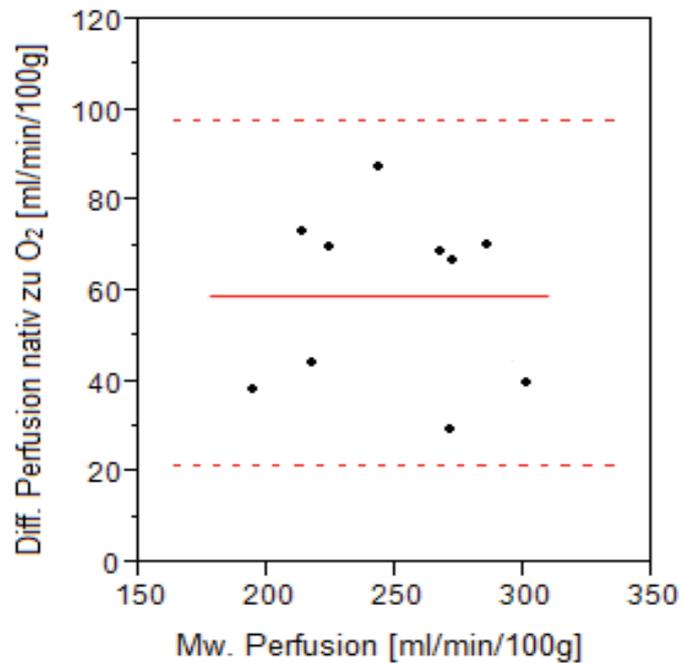


Abb. 27: Bland-Altman-Verfahren zur Perfusionsdifferenz zwischen nativ und O₂-Gabe unter dem Schwellenwert 750 ml/min/100g

Unter Anwendung des Schwellenwerts 500 ml/min/100g (in der Abb. 28) fiel die Perfusionsdifferenz auf einen Mittelwert von 50 +/- 19,4 ml/min/100g. Hier zeigte sich sowohl ein signifikanter Unterschied zum MW 1000 als auch zum MW 750 ($p < 0,01$).

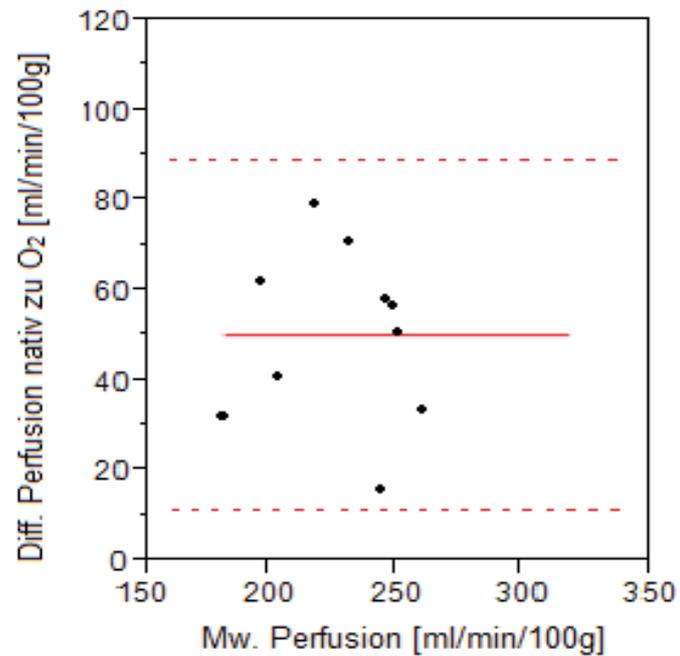


Abb. 28: Bland-Altman-Verfahren zur Perfusionsdifferenz zwischen nativ und O₂-Gabe unter dem Schwellenwert 500 ml/min/100g

Eine getrennte Auswertung der Perfusionsdaten für den linken und rechten Lungenflügel unter Raumluft ergab einen größeren geometrischen Mittelwert für die rechte Lungenseite im Vergleich zur linken (vergleiche Abb. 29), welcher jedoch unter Anwendung sämtlicher Schwellenwerte nicht statistisch signifikant war ($p > 0,05$). Auch die Perfusionswerte nach O_2 -Gabe zeigten eine Seitendifferenz zugunsten der rechten Seite, eine statistische Signifikanz ließ sich auch hier nicht nachweisen ($p > 0,05$).

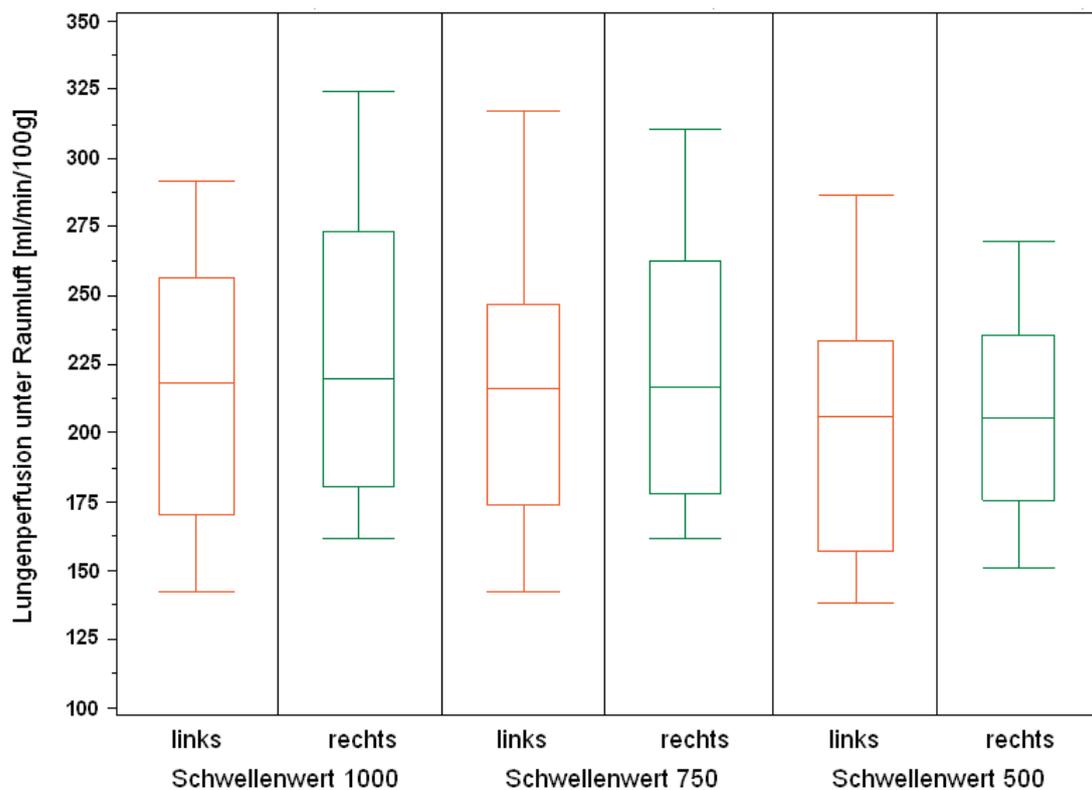


Abb. 29: Lungenperfusion unter Raumluft [ml/min/100g] im Seitenvergleich unter Anwendung der verschiedenen SW

Die Auswertung der einzelnen ROIs zeigte, dass die beidseits gelegten apikalen (ROI 1 links und ROI 3 rechts) und posterioren ROIs (ROI 2 links und ROI 4 rechts) vergleichbare Werte unter Raumluft und beim Anstieg unter O_2 -Gabe aufwiesen. Die nur rechts platzierte ventrale ROI (ROI 5) zeigte schon unter Raumluftbedingungen eine höhere Perfusion. Im Vergleich der Perfusionswerte zeigte sich ein signifikanter Unterschied von ROI 4 zu ROI 5.

Die Abbildungen 30- 32 zeigen die verschiedenen Mittelwerte der pulmonalen Perfusion der einzelnen ROIs unter Anwendung der Schwellenwerte.

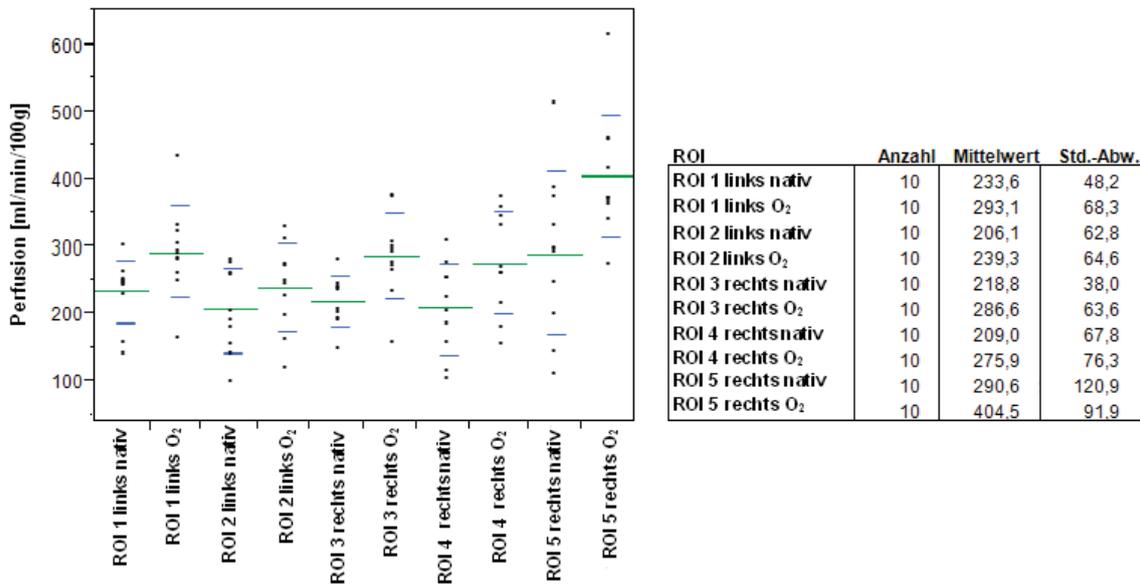


Abb. 30: Perfusion [ml/min/100g] der einzelnen ROIs nativ und O₂ unter dem Schwellenwert 1000

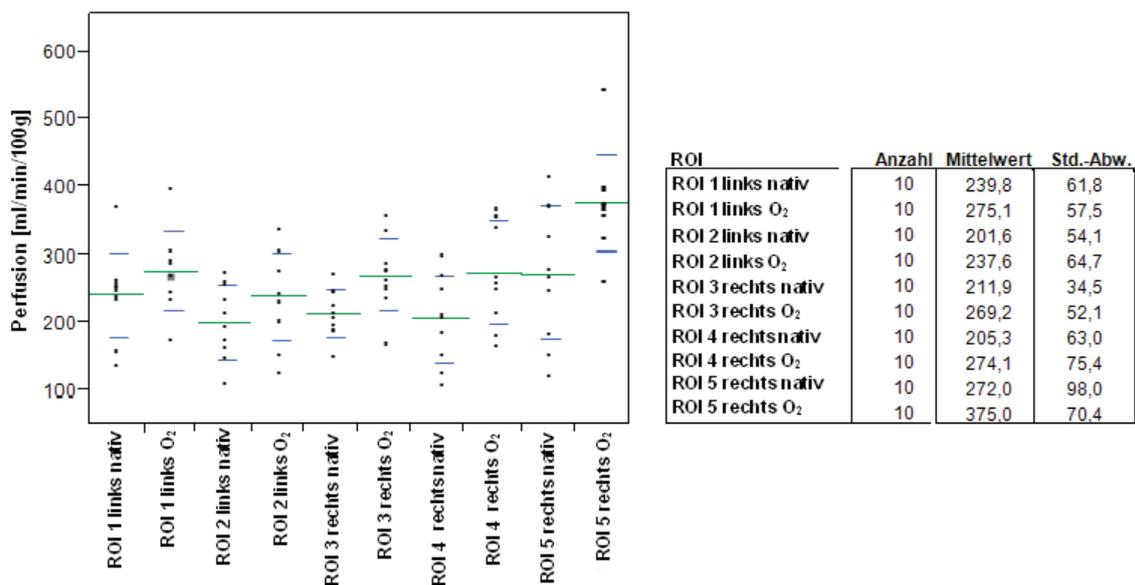


Abb. 31: Perfusion [ml/min/ 100g] der einzelnen ROIs nativ und O₂ unter dem Schwellenwert 750

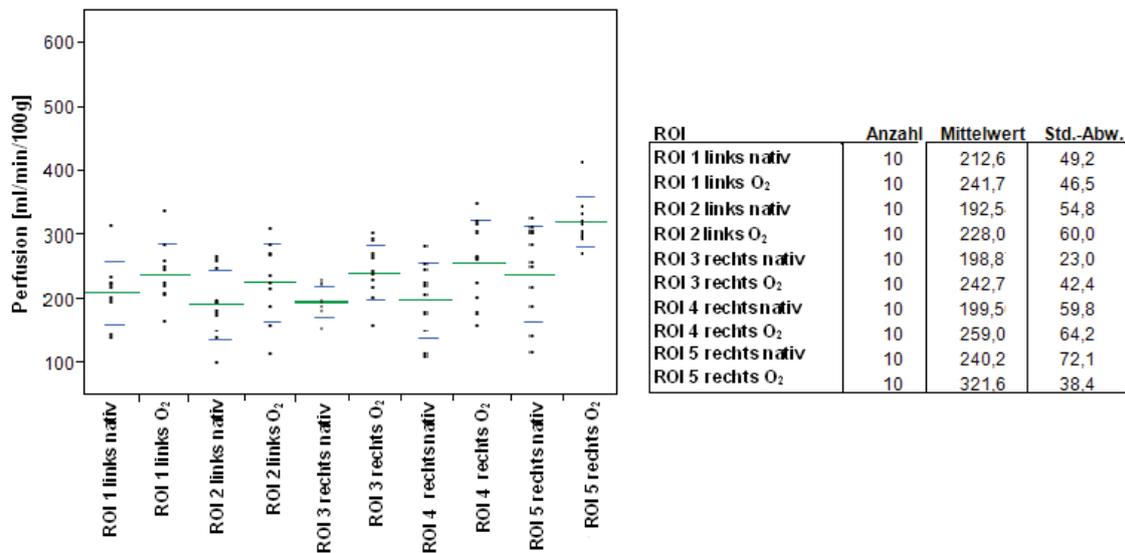


Abb. 32: Perfusion [ml/min/ 100g] der einzelnen ROIs nativ und O₂ unter dem Schwellenwert 500

Der Vergleich der Perfusionsanstiege in Prozent zwischen Raumluft und O₂ der einzelnen ROIs untereinander zeigte bis auf eine Ausnahme bei ROI 2 gegenüber ROI 5 ($p = 0,04$) keine signifikanten Werte (siehe Abb. 33 und Tabelle 6: Mediane und Quantilsabstände in Prozent der Perfusionszunahme unter O₂-Gabe).

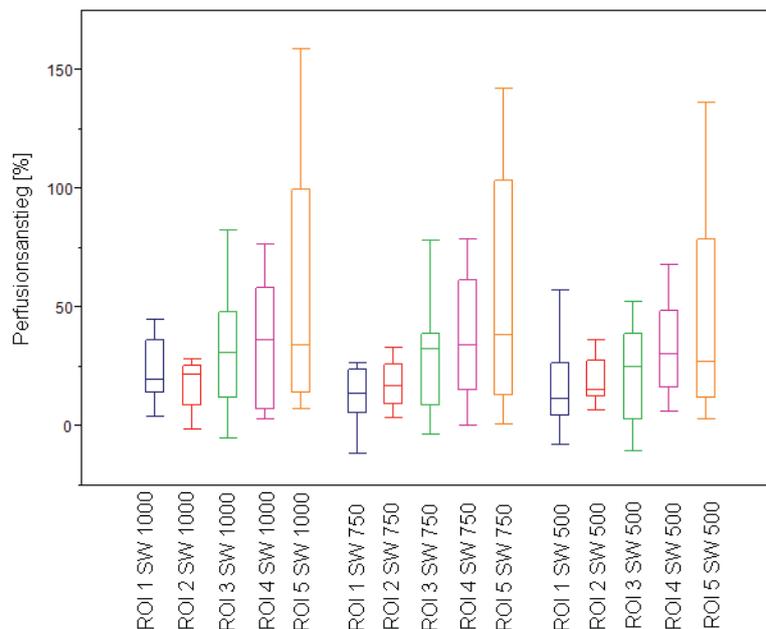


Abb. 33: Perfusionsanstieg [%] zwischen Raumluft und 100% O₂

Tabelle 6: Mediane und Quantilsabstände in Prozent der Perfusionszunahme unter O₂-Gabe

	Schwellenwert 1000 ml/min/100g	Schwellenwert 750 ml/min/100g	Schwellenwert 500 ml/min/100g
ROI 1	MED: 19,9% Q3-Q1:22%	MED: 13,6% Q3-Q1:18,5%	MED: 11,7% Q3-Q1:22%
ROI 2	MED: 21,7% Q3-Q1:16,7%	MED: 17,0% Q3-Q1:16,5%	MED: 15,5% Q3-Q1:14,7%
ROI 3	MED: 30,7% Q3-Q1:35,5%	MED: 32,7% Q3-Q1:30,6%	MED: 25,3% Q3-Q1:36,3%
ROI 4	MED: 36,1% Q3-Q1:52,2%	MED: 34,4% Q3-Q1:46,1%	MED: 30,3% Q3-Q1:32,2%
ROI 5	MED: 33,9% Q3-Q1:85,4%	MED: 38,3% Q3-Q1:90,6%	MED: 26,9% Q3-Q1:66,9%

Eine mögliche Auswertungsmethode ist die Gewichtung der gemessenen Perfusionsbereiche im Vergleich zum berechneten Lungenvolumen. Durch die angewendete Atemtriggerung fand eine Bildakquirierung in Expiration statt. Wenn von dem berechneten Seitenverhältnis in Expiration ausgegangen wird, ergaben sich bei den Probanden die in Tabelle 7 aufgeführten Perfusionsdifferenzen.

Tabelle 7: Unterschiede zwischen geometrisch gemittelter und lungenvolumen-gewichteter Perfusionsdifferenz (alle Werte in ml/min/100g)

	Geometr. MW	LV-gew. MW	Differenz
SW 1000	66,3 +/- 20,4	66,0 +/- 19,1	0,3 +/- 2,4
SW 750	59,0 +/- 19,3	58,5 +/- 18,4	0,5 +/- 2,8
SW 500	49,8 +/- 19,4	48,9 +/- 18,1	0,9 +/- 2,5

Bei der Auswertung zeigte sich, dass die Abweichungen von geometrischem Mittelwert zur lungenvolumen-gewichteten Perfusionsdifferenz gering und somit nicht signifikant waren (SW 1000 $p=0,73$; SW 750 $p=0,57$; SW 500 $p=0,28$)
 Zum Großteil lagen die Differenzen unter 1 ml/min/100g, wobei die lungenvolumen-gewichtete Perfusionsdifferenz geringere Werte aufwies.

Die gemessenen Perfusionswerte korrelierten weder unter Raumluft noch unter 100% O₂-Gabe mit der relativen Vitalkapazität ($r=-0,2$ und $-0,04$, p -Wert = 0,57 und 0,92) oder der relativen Signalintensität des Lungengewebes ($r=-0,06$ und 0,21; $p=0,87$ und 0,56). Jedoch konnte ein Zusammenhang zwischen der gemessenen Signalzunahme des Lungengewebes nach O₂-Gabe (in Prozent) und der berechneten Perfusionszunahme unter O₂ (in ml/min/100g) festgestellt werden ($r=0,74$, $p=0,02$), welche in Abbildung 34 dargestellt ist.

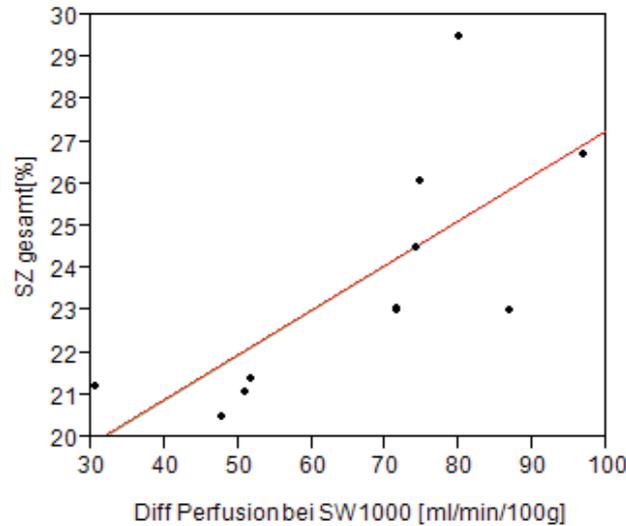


Abb. 34: lineare Korrelation zwischen Signalzunahme [%] und Perfusionsdifferenz [ml/min/100g] unter O₂-Gabe bei SW 1000

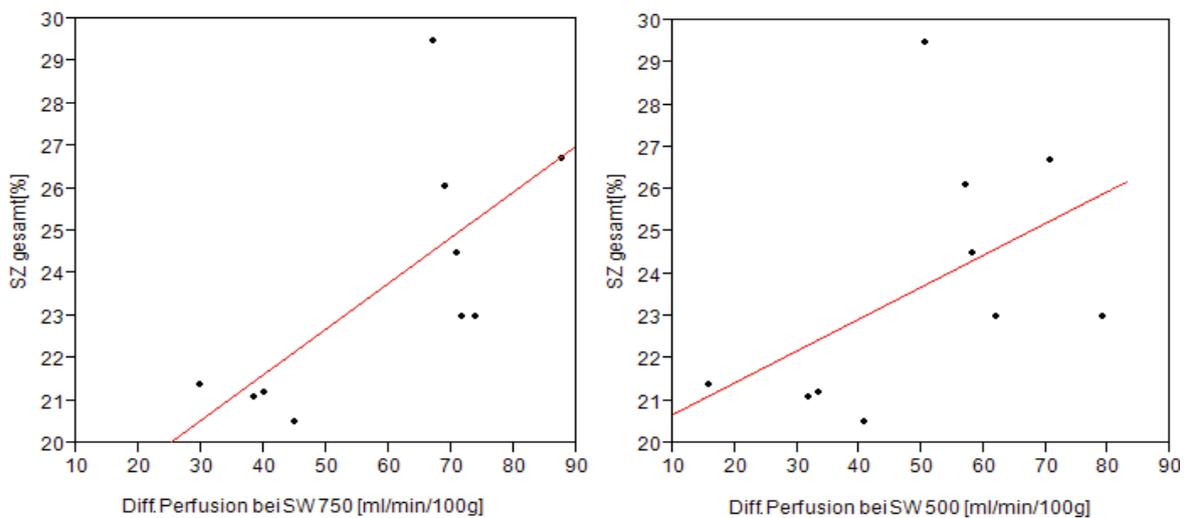


Abb. 35: lineare Korrelation zwischen Signalzunahme [%] und Perfusionsdifferenz [ml/min/100g] unter O₂-Gabe in bei SW 750 und 500

Die Perfusionsdifferenzen bei SW 750 und 500 korrelierten schwächer mit der Signalzunahme unter O₂-Gabe ($r = 0,70$ und $p = 0,02$ bei SW 750 und $r = 0,49$ und $p = 0,14$ bei SW 500), vergleiche Abbildung 35.

Im Vergleich ließ sich keine signifikante lineare Korrelation zwischen Signalzunahme im Lungenparenchym in Prozent zum absoluten Perfusionswert unter Raumluft ($r = 0,04$; $p = 0,9$) oder nach O_2 -Gabe ($r = 0,44$; $p = 0,2$) darstellen, wie in Abbildung 36 veranschaulicht.

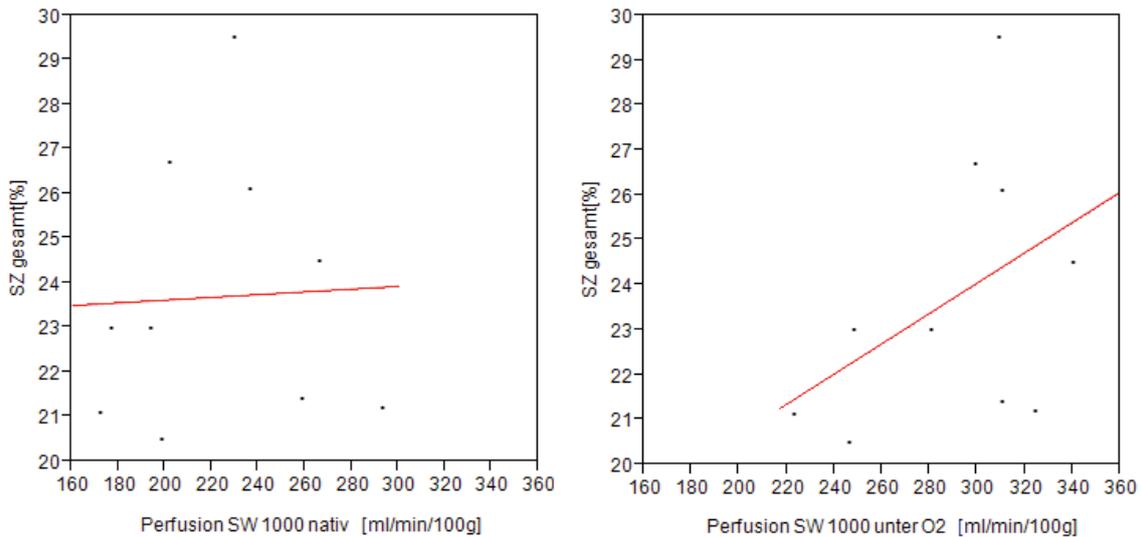


Abb. 36: lineare Korrelation zwischen Signalzunahme der Lunge [%] unter O_2 -Gabe zur Perfusion unter Raumluft und O_2 -Gabe [ml/min/100g] bei SW 1000

Ebenfalls konnte eine Korrelation ($r = 0,52$; $p = 0,13$) zwischen der Differenz der Perfusion unter Raumluft und O_2 und der relativen Signalintensitätsänderung in den protonengewichteten Sequenzen (in Prozent) unter Atmung festgestellt werden. Diese wird signifikant, wenn 2 Probanden von der Auswertung herausgenommen werden ($r = 0,95$; p -Wert $< 0,01$). Die Korrelation ist in der nachfolgenden Abbildung 37 dargestellt.

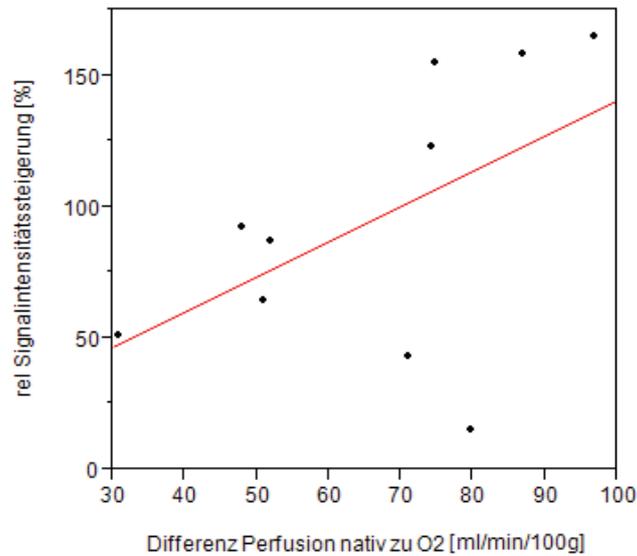


Abb. 37: Korrelation relative Signalintensitätsänderung [%] bei Atmung zur Differenz der Perfusion nativ und unter O₂ bei SW 1000 [ml/min/100g]

Ein Zusammenhang zwischen den nativen Perfusionswerten sowie den Perfusionswerten nach O₂-Gabe mit der relativen Signalintensitätsänderung ließ sich, wie auch in Abbildung 38 gezeigt, nicht nachweisen ($r = -0,06$ und $0,21$; $p = 0,87$ und $0,56$):

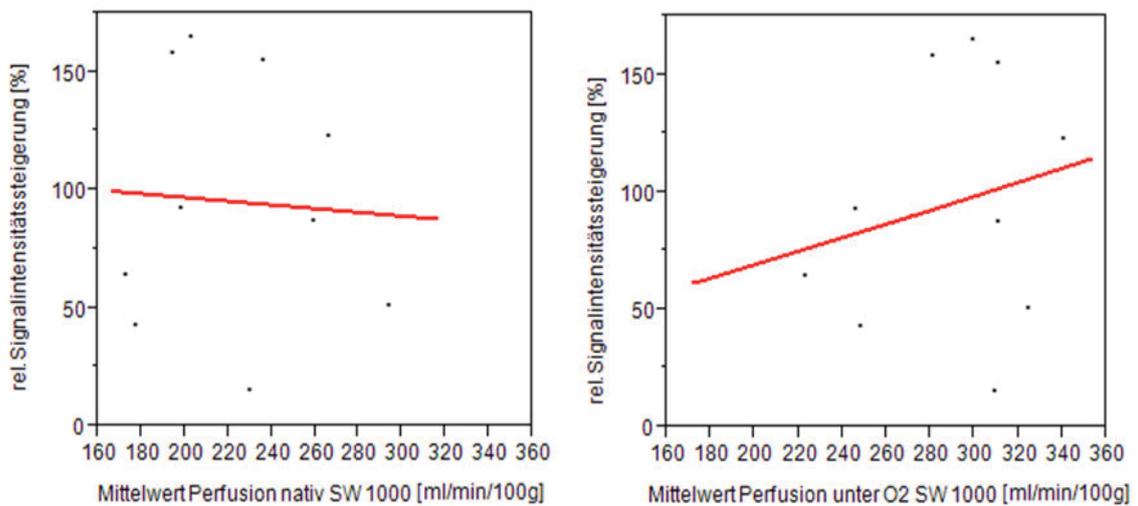


Abb. 38: Korrelation relative Signalintensitätsänderung [%] bei Atmung zur Perfusion nativ und unter O₂ bei SW 1000 [ml/min/100g]

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Auswertung verschiedener Sequenzen zur Messung funktioneller Lungeneigenschaften bei den Probanden ergab folgende Ergebnisse:

Mit den In- und Expirationsuntersuchungen konnten Lungenvolumen der Probanden berechnet werden. Hier fand sich eine enge Korrelation von in der MRT berechneten relativen Vitalkapazität zum prozentualen Signalanstieg des Lungengewebes nach Expiration ($r = 0,9$; p -Wert $< 0,01$).

In Inspiration zeigte sich gemittelt bei allen Probanden eine mittlere Differenz von $8,6 \pm 1,6\%$ von rechter zu linker Lungenseite mit Mittelwerten von $45,7 \pm 0,8\%$ links und $54,3 \pm 0,8\%$ rechts. Diese Werte divergierten mit der Auswertung in Expiration ($p < 0,01$): Hier ließen sich eine mittlere Differenz von $12,4 \pm 1,7\%$ und Mittelwerte von $43,8 \pm 0,8\%$ links und $56,2 \pm 0,8\%$ rechts ermitteln.

Die prozentuale Signalintensitätszunahme unter O_2 ergab Werte mit einer Spanne von $20,5$ bis $29,5\%$ und einem Mittelwert von $23,7 \pm 3,0\%$. Im Seitenvergleich von links zu rechts zeigten sich sehr homogene Werte mit $0,1 \pm 1,9\%$ mittlerer Differenz.

Weiterführend fanden sich für die Sauerstoffanflutungszeit Mittelwerte von $51,6 \pm 6,7$ Sekunden und für die Sauerstoffabflutung $46,7 \pm 5,3$ Sekunden.

Für die seitengetrennte Auswertung der O_2 -Anflutungszeiten ergab sich eine geringe Differenz ($p = 0,35$) von circa zwei Sekunden (rechts: $52,5 \pm 7,5$ Sek; links: $50,8 \pm 7,0$ Sek). Die O_2 -Abfallzeiten stellten sich mit links $46,7 \pm 6,2$ Sekunden zu rechts mit $46,8 \pm 6,8$ Sekunden nahezu identisch dar.

Insgesamt ließen sich stabile Sauerstoffan- und abflutungskurven erstellen.

Es zeigte sich eine lineare Korrelation zwischen relativer Vitalkapazität in der MRT und der Dauer der O_2 -Anflutungszeit ($r = 0,76$; $p = 0,01$).

In den Perfusionsauswertungen fand sich bei Anwendung der Schwellenwerte 1000 und 750 ml/min/100g unter nativen Verhältnissen keine signifikante Änderung ($p = 0,11$). Der Schwellenwert von 500 zeigte sowohl zum MW 1000 sowie MW 750 signifikante Differenzen ($p > 0,01$).

Insgesamt war bei jedem Probanden unter Verwendung aller Schwellenwerte ein signifikanter Perfusionsanstieg nach O_2 -Gabe zu verzeichnen ($p < 0,01$).

Beim Schwellenbereich von 1000ml/min/100g ergab sich ein mittlerer Anstieg von $66 \pm 20,4$ ml/min/100g unter O₂-Gabe. Wurde der Schwellenwert auf 750 ml/min/100g verringert, verringerte sich die Perfusionsdifferenz auf einen Mittelwert von $59 \pm 19,3$ ml/min/100g, was einen signifikanten Unterschied zum MW 1000 bedeutete ($p = 0,03$). Unter Anwendung des Schwellenwerts 500 ml/min/100g fiel die Perfusionsdifferenz auf einen Mittelwert von $50 \pm 19,4$ ml/min/100g. Hier zeigte sich sowohl ein signifikanter Unterschied zum MW 1000 als auch zum MW 750 ($p < 0,01$).

Eine getrennte Auswertung der Perfusionsdaten für den linken und rechten Lungenflügel ergab eine Seitendifferenz der Lungenflügel (rechts>links), welcher jedoch unter Anwendung sämtlicher Schwellenwerte nicht statistisch signifikant war. Auch die seitengetrennten Perfusionswerte nach O₂-Gabe zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Ebenfalls konnte ein Zusammenhang zwischen der gemessenen Signalzunahme des Lungengewebes nach O₂-Gabe in Prozent und der berechneten Perfusionszunahme unter O₂ festgestellt werden ($r = 0,74$; $p = 0,02$).

Des Weiteren fand sich ebenfalls eine Korrelation ($r = 0,52$; $p = 0,13$) zwischen der Perfusionsdifferenz von Raumluft zu O₂ und der relativen Signalintensitätsänderung unter Atmung.

4. Diskussion

4.1 Allgemeine Diskussion

Der Ethikantrag und das Konzept der gesamten Studie sind als Vergleich von Probanden zu ausgewählten Patienten mit chronischen Lungenveränderungen, insbesondere mit Schwerpunkt auf COPD ausgelegt. In dieser Arbeit wurden die Grundlagen erarbeitet und es wurde mit den Probandenmessungen begonnen. In der Pilotstudie zur nicht invasiven Messung von Vitalparametern mittels MRT-Bildgebung wurde der Schwerpunkt auf die Darstellung der Lungenperfusion unter Raumluft und Sauerstoffinhalation gelegt, indem Möglichkeiten zum Versuchsaufbau, zur Messung mit geeigneten Sequenzen und zur optimalen Auswertung der Daten getestet wurden. Zur Erarbeitung und Verifizierung der Ergebnisse wurde die Studie in verschiedene Bereiche unterteilt.

Es zeigte sich, dass unter O₂-Gabe ein relevanter Anstieg der Lungendurchblutung gemessen werden konnte. Die Perfusionszunahme variierte je nach Einsetzen unterschiedlicher Schwellenwerte und Gewichtung der Seitenanteile. In unserem Fall von 48,9 bis 66,3 ml/min/100g, diese Daten korrelieren mit Ergebnissen aus ähnlich konzipierten Studien. Beispielsweise legten Ley et al. eine ROI in die Pulmonalarterien und konnten nach O₂-Gabe eine Steigerung des pulmonalen Blutflusses von 181 vs. 257 ml/min/100ml nachweisen [84].

In der vorliegenden Studie konnte ebenfalls demonstriert werden, dass eine Signalzunahme der T1 gewichteten mit einer HASTE-Sequenz akquirierten Bilder unter O₂-Gabe erfolgt, welche mit einer Funktion des beschränkten Wachstums beschrieben werden kann und die bei den gesunden Probanden ein durchweg übereinstimmendes Verhalten zeigt.

Die hier vorgestellte Arbeit zeigte zusätzlich eine Korrelation von Signalzunahme der Lunge nach O₂-Gabe in Prozent und der Perfusionszunahme unter O₂-Gabe als einen Hinweis auf Zusammenhänge

zwischen pulmonaler Ventilation und Perfusion. Die möglichen Gründe dieser Korrelation werden im späteren Verlauf (siehe 4.5) näher diskutiert.

Die Ergebnisse der Arbeit zeigen, dass eine Kombination von morphologischer und funktioneller MRT-Darstellung möglich ist, wovon gerade die Diagnostik chronisch-progredienter Lungenerkrankungen profitieren könnte. Die vorliegende Arbeit soll einen weiteren Schritt bei der Etablierung der Lungen-MRT in der Standarddiagnostik liefern. Allerdings sind Entwicklungen von optimierten Sequenzen und Auswertungsprogrammen wünschenswert.

4.2 Inspirations- und Expirationsuntersuchungen

Die Verwendung einer schnellen PDw FLASH 2D- GRE-Sequenz mit Messungsdauer von acht Sekunden ermöglichte es die Messungen des Lungenvolumens in Inspiration oder Expiration durchzuführen. Technisch bedingt gab es außer der visuellen Kontrolle der Atemkurve über den Atemgurt keinen direkten Nachweis, ob alle Teilnehmer wirklich submaximal geatmet haben. Insgesamt wiesen die Werte jedoch auf eine gute Kooperation hin, da diese beispielweise eine Normalverteilung aufweisen.

Plathow et al. [29] verglichen in einer Studie die im MRT gemessenen Lungenvolumina mit Werten einer in Rückenlage und im Sitzen durchgeführten Lungenfunktionsprüfung (LFP), welche als Goldstandard angesehen wird. Dabei zeigte sich, dass die LFP im Sitzen in dieser Studie signifikant höhere Werte für VC und FEV1 ergab als in Rückenlage. Als Schlussfolgerung kann hieraus angenommen werden, dass in Rückenlage, im Vergleich zur aufrechten Position, nur submaximal ein- und ausgeatmet werden und es konsekutiv zu einer reduzierten VC und erhöhten RV-Werten kommen kann. Bei der Berechnung der im MRT gemessenen Lungenvolumina ergaben sich zusätzliche Fehlerquellen, da es im Auswertungsprogramm nicht möglich war die feinen Alveolarsepten der Lunge zu erfassen, beziehungsweise die Relation zwischen Lungenparenchym und Gefäßen exakt zu bestimmen.

Wie oben beschrieben (2.5.1) wurden die Lungenvolumen-ROIs mit circa zwei mm Sicherheitsabstand zum sichtbaren Lungenrand gelegt, um Suszeptibilitäts-

artefakten weniger Gewichtung zu schenken. Die dadurch entstehende Ungenauigkeit scheint bei der Messung des Lungenvolumens eine Rolle zu spielen. Aus den anatomischen Gegebenheiten der Lunge ergeben sich grundsätzlich Ventilationsverteilungsunterschiede zwischen dem rechten und linken Lungenflügel, die in der Literatur mit etwa 55% für die rechte Seite und 45 % für die linke Seite angegeben werden. In Inspiration kann davon ausgegangen werden, dass diese Randunschärfe nicht höher ins Gewicht fällt. Dagegen konnte bei der Messung des Lungenvolumens in Expiration ein, in Relation gesehen, größerer Anteil nicht mit erfasst werden, so dass es zu einer signifikanten Seitendifferenz des Lungenvolumens zwischen Inspiration und Expiration kam. Das Aufstellen eines linearen Zusammenhangs zwischen Inspirations- zu Expirationsverhältnis zeigt eine signifikante Korrelation von 0,65, welche jedoch im Idealfall bei gesunden Probanden einen Wert um 1,0 (0,82/0,82) verzeichnen sollte. Somit wurden die Problemstellen des manuellen Auswertens offensichtlich. Ziel der Lungenvolumenberechnung war jedoch in erster Linie die Verifizierung der Frage, ob eine volumengewichtete Seitenauswertung sinnvoll ist (siehe 3.3 und 4.5).

In aktuelleren Studien [85-87] konnte ebenfalls gezeigt werden, dass sich bei guter Messqualität mit geeigneten Sequenzen die Messwerte in MRT und Spirometrie bis zu Unterschieden von weniger als 5% des Lungenvolumens annähern können und die MRT es möglich machen könnte, auch verschiedene Lungenfunktionswerte bei Bedarf seitentrennt zu bestimmen, beispielweise im Rahmen von Pneumektomien bei Lungentumoren. Messungen der rechten Lunge zeigten besonders deckungsgleiche Werte. Ebenso fanden sich bei der Lungenvolumenberechnungen von sagittalen Schnittbildern, wie auch in unserer Studie verwendet, geringere Differenzen zur Spirometrie als Berechnungen aus koronarer Schnittführung [85].

Die Auswertungen in unserer Studie ergaben, dass je mehr relativ gemessene Vitalkapazität die Probanden hatten, desto größer war der gemessene Signalunterschied zwischen In- und Expiration, welcher wiederum mit der Lungendichte in Zusammenhang steht. Das Lungengewebe besteht aus vielen elastischen Anteilen und kann bei Inspiration stark gedehnt werden, während es

bei Expiration eine Volumenreduktion mit Dichteanstieg zeigt. Bei den Probandendaten verdeutlichte sich, dass eine große relative Vitalkapazität mit einem großen prozentualen Signalanstieg bei Expiration im Lungengewebe korreliert.

4.3 Signalzunahme unter O₂-Gabe

Unter Anwendung der IR-TSE-Sequenz war es möglich, den Effekt von molekularem Sauerstoff sichtbar zu machen. Es ist bekannt, dass die Menge des im Blut gelösten Sauerstoffs vom Ventilations-Perfusions-Verhältnis und von der Diffusionskapazität der Lunge abhängt [76, 88]. Der Ansatz zur Erfassung der Ventilation beruht, wie in 1.4.4 erwähnt, auf der Messung der Signaländerung nach Sauerstoffinhalation, die aus einer pO₂-Erhöhung der Lunge resultiert. Als Konsequenz kommt es zu einer Verkürzung der T1-Zeit im Parenchym und Blut und folglich zu einer Signalanhebung in T1-gewichteten MR-Bildern. Bei allen eingeschlossenen Probanden wurde unter 100 % O₂-Gabe eine Zunahme der Signalintensität in der HASTE beobachtet. Ein Proband zeigte nach Sauerstoffgabe keinen Anstieg der Signalintensität, wobei dabei in diesem Fall auf Probleme bei der O₂-Zufuhr rückgeschlossen wurde und die Daten daher ausgeschlossen wurden.

Die Probanden zeigten eine prozentuale Signalzunahme in den mittels HASTE akquirierten Sequenzen mit einem Mittelwert von 23,7± 3,0 %, was gut mit einem anderen Studienergebnis übereinstimmt, welche O₂-verstärkte Anstiege von 25,7 ± 5,6 % mit einer MIR-HASTE (TR 4,5 sek; TE 38ms sowie 2 vorbereitende nichtselektive Inversionspulse mit TI von 800 ms und 150 ms) erreichten [63]. Im Gegensatz dazu zeigte eine Studie an einem 0.2 T MRT unter Anwendung einer inversion recovery true fast imaging mit steady precession (TRUE FISP) nur einen Signalanstieg bei Sauerstoffgabe von 11.7% ± 3.8 [89], da das MR-Signal quadratisch mit der Magnetfeldstärke wächst.

In einer Studie von Stadler et al. [83] wurde der regionale Sauerstoffaustausch unter verschiedenen O₂-Konzentrationen gemessen und es wurden kürzere T1-Werte bei Inspiration (1199±117ms) als bei der Expiration(1333±167ms)

gesunder Probanden ermittelt, wohingegen die T1-Werte bei Patienten mit Lungenemphysem oder Lungenfibrose deutlich abweichende Werte zeigten. Es kann also von Relevanz sein, in welcher Atemphase die Triggerung zur Bildakquirierung führt. Unsere Studie verwendete TI-Werte von 1200ms und akquirierte in Expiration. Des Weiteren ergibt sich hieraus die Frage, ob die Parameter für Lungenmessungen bei Patienten mit Lungenerkrankungen anders gewählt werden sollten, um eine optimale Bildgebung zu erzielen.

Maxien et al. widmeten sich in einer Studie O₂-unterstützten MR (oeMRI) bei Patienten mit pulmonaler Hypertension im Vergleich zur Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie, indem verschiedene funktionelle Indices erhoben wurden [90]. Hier fand sich eine gute Sensivität für die Detektion von Ventilationsdefekten, da die Anzahl der betroffenen Lungenareale in der oeMRI durch Berechnung eines relativen Signalanstiegs und einer Cross-Korrelations-Koeffizientenkarte signifikant mit der Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie korrelierten.

4.4 Sauerstoffaufsättigung und -abflutung als Ventilationsparameter

Zusätzlich zur Darstellung der regionalen Sauerstoffverteilung können dynamische Messungen als Maß der Sauerstoffdiffusionskapazität und Kartierungen der Relaxationszeit erstellt werden [43]. Ohno et al. [91] verwendeten zur Messung des Signalanstiegs die absoluten Beträge, während Müller et al. [76] die Steilheit des Anstiegs berechneten. Müller et al. konnten in ihrer Studie zusätzlich zeigen, dass die Steilheit des Anstiegs mit pathologischen Veränderungen im Lungenparenchym korrelieren und damit Änderungen der pulmonalen Diffusionskapazität detektiert werden können. In unserer Studie wurden sowohl die absoluten Werte verglichen sowie auch die O₂-An- und Abflutungszeit mit einer Funktion des beschränkten Wachstums berechnet. Durch Anwendung beider Verfahren ist insgesamt von einer höheren Sensitivität für Pathologien auszugehen. Die Messwerte der Probanden zeigten hier relativ homogene Ergebnisse. Grundsätzlich führen die genutzten

atemgetriggerten HASTE-Sequenzen zu relativ langen Messzeiten und sind somit für die klinische Routine nicht optimal einsetzbar.

Wie schon diskutiert (siehe 4.3), variieren T1-Relaxationszeiten der Lunge unter verschiedenen Bedingungen, beispielsweise unter veränderten O₂-Konzentration oder je nach Atemstellung: Stadler et al. konnte zeigen, dass in T1-Karten die T1 um ca. 190ms im Atemzyklus variieren kann [56]. Um diese regionalen und zeitlichen Unterschiede aufzuzeigen, wäre es sinnvoll gewesen, parallel zur Bildgebung noch T1-Maps zu erstellen, um die aktuelle T1-Relaxationszeit in den Berechnungen zu verwenden. Diese Sequenzen konnten jedoch aufgrund des zeitlichen Aufwandes nicht mehr umgesetzt werden. So wurde vereinfacht in den verwendeten Formeln von einer T1 von 1000 ms ausgegangen.

Um in T1-Maps den dargestellten Sauerstofftransport zu charakterisieren, wurde die Sauerstofftransferfunktion(OFT) definiert [58]. Hierbei werden T1-Karten unter ansteigenden O₂-Konzentrationen der Atemluft akquiriert und über die Relaxivität wird das Ausmaß des Sauerstofftransfers ins Blut beschrieben. Der OFT bildet also das Zusammenwirken von Sauerstoffdiffusion, Ventilation sowie Diffusion ab [83]. In diesen T1-Maps kann nach Sauerstoffgabe jedoch nicht sicher zwischen Ventilation und Perfusion unterschieden werden.

Bei der Messung der Sauerstoffanflutungszeit ergab sich ein Mittelwert von 51,6 +/- 6,7 Sekunden, bei der Messung der Sauerstoffabflutung eine Zeit von 46,7 +/- 5,3 Sekunden mit einer signifikanten mittleren Differenz von 4,9 Sekunden. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit Dietrich et al. [73] und Arnold et al. [45]. Arnold et al. ermittelten in ihrer Studie eine O₂-Anflutungszeit von ca. 51,2 Sekunden für die rechte Lungenseite. Die Abflutungszeit war mit 43,9 Sekunden ebenfalls schneller. Insgesamt zeigten diese Studien jedoch Standardabweichungen von bis zu 15,5 Sekunden.

Die dynamischen Anflutungs- und Abflutungswerte von O₂ im Lungengewebe zeigten bei gesunden Probanden im Seitenvergleich keine signifikante Differenz.

Die Anflutungszeit korrelierte bei Arnold et al. [45] deutlich mit dem FEV1 %VC. In dieser Arbeit konnte, an diese Studie angelehnt, gleichfalls eine lineare

Korrelation von relativer, in der MRT gemessener, Vitalkapazität zur Dauer der Signalzunahme bei O₂-Gabe nachgewiesen werden ($r = 0,76$). Diese Korrelation ist nachvollziehbar: je mehr Vitalkapazität der Proband besitzt, desto mehr Raumluft muss in den Alveolen gegen reinen Sauerstoff ausgetauscht werden und flutet dann signalreich in den MR-Bildern an.

Zu den methodischen Problemen gehören einerseits die Erzeugung von Magnetfeldinhomogenitäten, beispielsweise beim Betreten und Verlassen des Raumes, um den Sauerstoff an- oder abzuschalten, welche sich in Messfehlern niederschlagen. Gerade Werte direkt nach Beginn der O₂-Gabe beziehungsweise O₂-Abschaltung mussten überdurchschnittlich häufig aus den Aufsättigungs- und Abfallkurven ausgenommen werden, da sie keine realistischen Werte darstellten. In anderen Studien wurden diese Randwerte deshalb grundsätzlich exkludiert [92]. Andererseits scheint es den Patienten einfacher zu fallen durch die Maske mit Rückschlagventil zu atmen, wenn der Sauerstoff angedreht ist, was sich in einer Veränderung der Atemfrequenz und Atemtiefe zeigt, welche dann zu Problemen bei der Atemtriggerung und der Bildauswertung führen können. In einer Studie von Molinari et al. konnte gezeigt werden, dass die Maske, über welche O₂ verabreicht wird, keinen so großen Effekt auf die O₂-Anflutung hat wie angenommen und auch nichtfestsitzende Masken aus der klinischen Routine zu keiner messbaren Veränderung führen [93]. Das kann zu einer Vereinfachung bei der Anwendung dieser Methode und zur Fehlerreduktion führen.

4.5 Perfusionsbildgebung

Den wichtigsten Teil dieser Studie stellt die in das Protokoll integrierte und damit parallel zur O₂-Signalmessung stattfindende Perfusionsbildgebung nativ unter Raumluftbedingungen sowie unter 100% O₂-Gabe dar.

4.5.1 ASL

Die Darstellung der Lungenperfusion ohne Kontrastmittel mit ASL im MRT gehört noch zu den neueren Errungenschaften in der MR-Bildgebung und ist

gegenwärtig in vielen Studien in der Anwendung. Mai [62, 63, 66, 94], Martirosian [64, 65] sowie Pracht et al. [95] verwendeten in ihren Arbeiten ebenfalls diese Technik, welche sich durch relativ einfache Durchführbarkeit und konstanten Ergebnisse bewährt hat. Die Mehrzahl der Studien zu dieser Methode fanden bis jetzt nur an gesunden Probanden statt, einzelne Studien bestätigen jedoch, dass auch in der MRT ein Unterschied in der Perfusion zwischen gesundem und pathologisch verändertem Lungengewebe darstellbar ist [79].

Grundsätzlich ist ein Unterschied zwischen schichtselektivem und nicht selektivem Bild erkennbar, doch erst das subtrahierte Bild lässt eine Beurteilung der Perfusion zu. Hierbei befindet sich die Signalintensität des Subtraktionsbildes im Prozentbereich. Deshalb ist einer der größten Nachteile bei der Verwendung der ASL-Technik zur Darstellung der quantitativen Perfusion, dass möglichst 2 morphologisch identische Bilder akquiriert werden müssen, um sie dann miteinander verrechnet werden können. Der Studie vorhergehende Messungen lassen vermuten, dass die Bilder in interleaved-Technik noch eine reliabelere Vergleichbarkeit ergeben hätten, was aufgrund des veränderten Messprotokolls jedoch zu unzumutbar langen Messzeiten für die Probanden und damit auch für geplante Patienten geführt hätte. Die Subtraktion kann potentiell zu Artefakten und damit zu Messfehlern führen. Gerade das Lungenparenchym zeigt sich hierfür anfällig, da es durch Akquirierung in verschiedenen Atmungsstadien und Herzzyklen zu unterschiedlicher Lungenbelüftung und Perfusion kommen kann [95]. Um dieser Problematik vorzubeugen, wurden jeweils zehn schichtselektive und nichtschichtselektive Bilder aufgenommen und gemittelt sowie die Messung unter Atemtriggerung durchgeführt. Eine nachfolgende Studie der Tübinger Arbeitsgruppe zeigte, dass Bilder guter Qualität in einem pädiatrischen Patientenkollektiv auch mit Atemkommando akquiriert werden können [79]. Als anderen Lösungsansatz verwendeten Mai et al. eine EKG-Triggerung in der Diastole und in Atemanhalte-Technik, um Artefakte gering zu halten [63]. Die Verwendung einer Atemtriggerung ist prinzipiell besser im Messprotokoll einsetzbar, jedoch sollte dafür die Atmung langsam und gleichmäßig sein, was

gerade bei Patienten mit schwergradigen Lungenerkrankungen nicht sicher vorzusetzen ist.

Zur quantitativen Auswertung der Perfusion wurden ROIs in die Peripherie aller Lungenlappen gelegt, um die relativ konstante Kapillarperfusion zu messen. Der Herzzyklus sollte hierbei keine messrelevante Auswirkung auf die Kapillarperfusion haben, da das Blut in der Peripherie durch Regulationsmechanismen stetig fließt. Die gemessene absolute Perfusion ist nicht als zuverlässiger Wert anzusehen, da Unterschiede bei der ROI-Platzierung zwischen den verschiedenen Probanden auftraten und die gemessenen Perfusionswerte durch ein ungenormtes Programm errechnet wurden.

Eine weitere Fragestellung der Studie war, bei welchen Schwellenwerten optimale Auswertungsergebnisse realisierbar sind. Deshalb wurden alle Perfusionsergebnisse mit 3 Schwellenwerten von 500, 750 und 1000 ml/min/100g ausgewertet. Wie oben (siehe 2.5.4) schon erwähnt, mussten dabei Abweichungen von 20 ml/min/100g aus methodischen Gründen in Kauf genommen werden. Die Auswertung zeigte jedoch keine Anzeichen dafür, dass es deswegen zu grundlegenden Abweichungen kam. Für das gesamte Lungengewebe von gesunden Probanden sind Durchblutungswerte von etwa 790-830 ml/min/100g von anderen Studien bekannt [96, 97]. Die Tatsache, dass die Perfusionswerte bei Raumluft besonders nach Einsetzen des Schwellenwerts von 500 ml/min/100g signifikant abfielen (siehe 3.3), lässt sich damit erklären, dass die ROIs trotz ihrer peripheren Lage noch einige wenige größere Gefäße beinhalteten oder aber die Perfusion den Schwellenwert von 500 ml/min/100g in Bereichen der kapillären Perfusion noch überschritt. Die geringen, nicht signifikanten Perfusionsabweichungen zwischen dem SW 1000 und SW 750 sind als Nachweis auslegbar, dass die ROIs gut platziert wurden. Insgesamt kann aus dieser Studie geschlossen werden, dass Schwellenwerte unterhalb von 750 nicht für die Perfusionsberechnung der Lunge geeignet sind.

4.5.2 ASL unter Sauerstoffgabe

Alle Perfusionsergebnisse nach Sauerstoffgabe wurden ebenfalls mit den drei Schwellenwerten von 500, 750 und 1000 ml/min/100g ausgewertet. Die Auswertungsmethode zeigte einen signifikanten Unterschied in der quantitativen Perfusion zwischen Raumluft und nach O₂-Gabe unter Anwendung aller Schwellenwerte in sämtlichen Lungenlappen.

Die Berechnung der Perfusion unter Sauerstoffzufuhr erfolgte ebenfalls anhand der modifizierten Bloch-Gleichung sowie identisch gewählter Parameter wie für die Perfusionsmessung unter Raumluft und 100% O₂-Gabe. Wie oben schon erwähnt, verkürzt sich die T1-Relaxationszeit nach Sauerstoffgabe und deshalb wäre unter optimierten Bedingungen der Parameter in der Berechnung dahingehend angepasst worden. Durch verkürzte T1-Zeiten ergeben sich schon in der Bloch-Gleichung erhöhte Perfusionswerte. Die Perfusion wurde jedoch näherungsweise mit konstanten T1-Werten (1000ms) berechnet, konsekutiv wäre daher von einem noch ausgeprägterem Perfusionsanstieg durch die O₂-Gabe nach Korrektur der T1-Zeit auszugehen.

Ein weiteres zu diskutierendes Ergebnis ist die rechts erhöhte Perfusion, welche auch nach O₂-Gabe persistiert, die sich letztendlich im Seitenvergleich aber nicht als signifikant erweist. Diese Durchblutungsvermehrung resultiert hauptsächlich aus der rechts ventral platzierten ROI 5. Durch die menschliche Anatomie bedingt ist links das ventrale Lungenareal sehr begrenzt und durch Pulsationsartefakte nicht auswertbar. Die beidseits gelegten apikalen ROIs (ROI 1 links und ROI 3 rechts) und posterioren ROIs (ROI 2 links und ROI 4 rechts) wiesen vergleichbare Werte unter Raumluft und beim Anstieg unter O₂-Gabe auf. Diese nur rechts platzierte ROI zeigte schon unter Raumluftbedingungen eine höhere Perfusion (vgl. ROI 5 rechts bei SW 1000: 291ml/100mg/min zu ROI 3 rechts mit 219 und zu ROI 4 rechts mit 209), welche unter O₂-Gabe persistierte. Die ROI 5 rechts zeigte einen mittleren Perfusionsanstieg von 33,9% unter O₂-Gabe, jedoch Maximalwerte von bis zu 159%. Aus der Lungenphysiologie ist bekannt, dass das Ventilations-Perfusions-Verhältnis von der Spitze zur Basis stark abnimmt und sich auf Höhe der Pulmonalklappe ein V/Q von etwa 0,93 finden lässt. Hopkins et al.

[98] konnten in einer Studie nachweisen, dass in Rückenlage der Einfluss der Schwerkraft, welche in den tief liegenden Lungenpartien zu einer Dichteerhöhung des Gewebes und damit zu Veränderung der Perfusion führt, im Liegen in den meisten Lungenbezirken einen annähernd gleichbleibenden Einfluss zeigt und die Veränderungen unabhängig vom Lungenvolumen der Probanden sind. Das deckt sich mit den anatomischen Gegebenheiten, dass die Ebene der Pulmonalklappe in Rückenlage ein größeres Gebiet abdeckt und sich die Höhenunterschiede in horizontaler Position vermindern. Die gesamte Lunge nähert sich mit ihren V/Q- Werten dem Durchschnittswert von 0,93 an [99]. Diese Verhältnisse schaffen gute Voraussetzungen für das Greifen des Euler-Liljestrand-Mechanismus, welcher eine Anpassung der Perfusion an die Ventilation bewirkt. Gerade in Rücklage können so ventrale Gebiete, welche besonders gut ventiliert werden, auch gut perfundiert werden. Somit ist anzunehmen, dass die Messungen in gewisser Weise auch die Physiologie im Liegen widerspiegeln. Trotzdem muss zusätzlich von Artefakten ausgegangen werden, gerade bei einem maximal gemessenen Perfusionsanstieg von 159%. Bei Fan et al. [100] ergaben sich bei Messungen des regionalen pulmonalen Blutflusses unter Anwendung einer FAIR Technik in gleicher Weise Probleme. Es fanden sich in der Studie glaubhafte Werte in den posterioren Schnitten, bei jedoch fraglichen Werten in mittleren Schnitten, was Fan auf Unterschiede bei der Sättigung der Spins zurückführte, trotzdem erwies sich diese FAIR-Sequenz als sensitiv beim Nachweis von Heterogenitäten bei der Lungenperfusion aufgrund der Schwerkraft. Auch bei einem Vergleich von FAIR und first-pass dynamic contrast-enhanced MR Imaging (CE-MRI) Technik zeigte die FAIR bis zu 43% niedrigere relative pulmonale Blutflusswerte bei mittleren koronaren Schnitten verglichen mit der CE-MRI. Die gebietsabhängige Diskrepanz zwischen den Methoden wird auch hier Spinsättigungseffekten beim arteriellen Einfluss zugerechnet [101].

Bei der Gewichtung der ROIs von rechter zu linker Lunge kamen verschiedene Ansätze in Frage. Ley et al. fanden in einer Studie mit kontrastmittelverstärkter 3D MRT-Bildgebung ein Verhältnis des Blutflusses von linker Lunge (2.2 L/min) zu rechter Lunge (2.7 L/min) von 0.84 (21/25) bei gesunden Probanden [102].

Das entspricht in etwa auch dem bekannten Verhältnis der Ventilation von linker (45%) zu rechter Lunge (55%), welches mit 0,82 anzugeben ist. Eine Auswertungsmethode orientierte sich an der Gewichtung der gemessenen Perfusionsbereiche im Vergleich zum berechneten Lungenvolumen. Die angewendete Atemtriggerung führte zu einer Bildakquirierung in Expiration, als Resultat wurde auch mit dem gemessenen Seitenverhältnis in Expiration gerechnet. Bei den Ergebnissen wird offensichtlich, dass bei Gesunden eine Gewichtung nach Lungenvolumen kaum eine Rolle spielt, da beide Seiten im Verhältnis zur Masse gleich gut durchblutet sind. Die Abweichungen von geometrischem Mittelwert der ROIs zur lungenvolumen-gewichteten Perfusionsdifferenz sind bei den gesunden Probanden gering und somit nicht signifikant.

Interpretationsansätze bietet auch die gute Korrelation von Lungensignalzunahme unter O_2 in Prozent zur Perfusionsdifferenz zwischen Raumluft und O_2 -Gabe. Wie oben schon erwähnt (1.4.4.2 und 4.3) führt nur der im Blut gelöste Sauerstoff zur T1-Signalzunahme. O_2 wirkt hier als paramagnetisches Kontrastmittel und hat als Resultat, dass nur Areale, welche gut perfundiert und ventiliert sind, zu einer starken Signalzunahme führen können. So kann es folglich zu Problemen bei der exakten Messung und Berechnung der Perfusion kommen. Fraglich ist, ob eine Korrelation der beiden Parameter nur eine konsequente Bedingung für die unter O_2 -Gabe stattfindenden Veränderungen darstellt. In verschiedenen Studien wurden die Signalzunahmen unter O_2 -Gabe als Ventilation interpretiert [49, 103, 104], sie könnten aber auch anhand von in dieser Studie erhobener Ergebnisse eine simultane Messung von Ventilation und gesteigerter Perfusion unter O_2 -Gabe abbilden. Dagegen spricht erstens, dass es keine signifikanten Korrelationen zwischen den absoluten Perfusionswerten unter Raumluft und O_2 -Gabe mit der relativen Signalzunahme beim Schwellenwert 1000 gibt. Als weiteres Argument gegen diese These findet sich keine Korrelation zwischen relativer Vitalkapazität und der Perfusionsdifferenz zwischen Raumluft und O_2 -Gabe, jedoch zwischen relativer Vitalkapazität und gemessenem O_2 -Anflutung. Als

Schlussfolgerung ist daraus zu ziehen, dass die grundsätzliche Perfusion unabhängig von der Ventilation gemessen werden kann.

Hierfür spricht auch die festgestellte Korrelation zwischen der Differenz der Perfusion unter Raumluft und O₂ und der relativen Signalintensitätsänderung unter Atmung. Probanden, welche eine deutliche Signalintensitätsspanne des Lungengewebes unter Atmung aufwiesen, was - wie oben gezeigt (siehe 3.1) - auch mit einer größeren Vitalkapazität einherging, schienen anatomiebedingt zu höheren Perfusionssteigerungen nach O₂-Gabe fähig zu sein.

Aufgrund einer angedachten Fortführung dieser Studie mit Messungen an Patienten mit Lungenerkrankungen, stellt sich die Frage, welche Werte bei Patienten mit einer schlechteren Oxygenierung des Blutes nach der zusätzlichen O₂-Gabe erhoben werden können. Wie schon in Studien mit gesunden Probanden gezeigt wurde, führt Hyperoxie zu einem signifikanten Anstieg und zusätzlich zur Umverteilung der Lungenperfusion [84, 97]. In einer Studie von Arai et al. [97] wurde unter anderem auch die Änderungen der Perfusion unter Hyper- und Hypoxie mit einer ASL-FAIRER-Sequenz gemessen und im Vergleich zur Normoxie (826 ml/min/100g) ergaben sich Werte von 886 ml/min/100g während Hypoxie und 846 ml/min/100g in Hyperoxie, was letztendlich eine noch stärkere Perfusionszunahme unter O₂-Mangel beweist. Gerade in Hypoxie zeigte sich bei der genannten Studie zusätzlich eine vergrößerte Perfusionsinhomogenität, was natürlich von weiterem Interesse bei folgenden Studien sein könnte. Unser Versuch bei Messungen vor der Erstellung der Pilotstudie im MRT eine vermehrte Perfusion durch Hypoxie im Rahmen physischer Belastung nachzuweisen, konnte nicht reliabel wiederholt werden. In gleicher Weise ergaben sich bei Burnham et al. [96] Schwierigkeiten bei der Darstellung von Perfusionssteigerungen unter Belastung. Hier verstärkte sich die Perfusion in den sagittalen Schnitten ($p = 0.01$), nicht jedoch in den koronaren. Es gelang hingegen nach Belastung verstärkte räumliche Perfusionsinhomogenitäten und V/Q- Inhomogenitäten in der MRT- Bildgebung nachzuweisen.

Ob aber eine Sauerstoffgabe die Effekte auf die gemessene Perfusion in der MRT-Bildgebung bei Lungenkranken verstärkt oder sogar verändert, wurde

aktuell noch in keiner der gefundenen Studien untersucht. Somit ist eine Ausdehnung der Studie auf Patienten mit Lungenerkrankungen als durchaus sinnvoll und erstrebenswert anzusehen.

Zusammenfassend sind noch weitere Studien mit größeren Probanden- und Patientenzahlen notwendig, um eine sauerstoffverstärkte funktionelle MRT-Bildgebung für chronische Lungenerkrankungen in der klinischen Routine zu etablieren. Die standardisierte Verwendung der MRT in der Lungendiagnostik ist ein erstrebenswertes Ziel für die Zukunft.

5. Zusammenfassung

Die MRT wird bisher nicht oder nur in sehr speziellen Fällen routinemäßig zur Lungendiagnostik eingesetzt, aber die kontinuierlichen Fortschritte auf diesem Gebiet sind nicht zu übersehen. Die morphologische Darstellung des MRT erreicht trotz neuerer Entwicklungen noch nicht die qualitative Genauigkeit der CT. Das größere Potential der MRT der Lunge liegt jedoch in der Messung von verschiedensten funktionellen Lungenparametern. Um diese Entwicklung weiter voranzutreiben, wurde die Pilotstudie zur nicht invasiven Perfusionsmessung unter Raumluft und Sauerstoffinhalation mittels MRT-Bildgebung angesetzt.

Letztendlich gingen die Ergebnisse von zehn gesunden Probanden in diese Studie ein. Bei ihnen umfasste die funktionelle MRT-Untersuchung eine PDw FLASH 2D GRE- Sequenz zur Lungenvolumenbeurteilung sowie atemgetriggerte HASTE-Sequenzen (TI 1200ms) in sagittaler Schnittführung, welche unter Zugabe von Sauerstoff als nicht selektive IR-TSE zur Ventilationsbildgebung und für die Perfusionsbildgebung zusätzlich als schichtselektive FAIR HASTE in ASL Technik gemessen und mit einer modifizierten Bloch-Gleichung berechnet wurden.

Die im MRT bestimmten Lungenvolumina wurden in dieser Studie dazu verwendet, um Verhältnisse in weiteren Untersuchungen zu berechnen. Um sich auf einem Niveau mit der Bodyplethysmographie wiederzufinden, welche hierfür als Goldstandard gilt, müssen für die MRT noch validere Möglichkeiten zur standardisierten Auswertung entwickelt werden.

Die Ergebnisse der Studie demonstrierten, dass sich sowohl bei der Ventilations- als auch bei der Perfusionsbildgebung unter O₂-Gabe signifikante Unterschiede in der Signalintensität und in der berechneten Perfusion für die gesunden Probanden ergaben.

Für alle Probanden war es mindestens einseitig möglich, eine Sauerstoffanflutung- und -abflutung in Form einer Kurve mit exponentieller Annäherung darzustellen und daraus Zeitwerte zu berechnen, welche gut mit ähnlich konzipierten Studien vergleichbar sind.

In der Arbeit konnte ein signifikanter Unterschied ($p < 0,01$) in der quantitativen Perfusion unter Raumluft und nach O_2 -Gabe in den gewählten ROIs, welche sämtliche Lungenlappen abdeckten, aufgezeigt werden. Die Auswertung der Perfusion mit verschiedenen Schwellenwerten von 1000, 750 und 500 ml/min/100g, lässt Werte zwischen 1000 und 750 als optimal veranschlagen, Schwellenwerte unter diesem Bereich erscheinen nicht sinnvoll.

Durch die vereinfachte Berechnung der Perfusion unter O_2 -Gabe anhand der modifizierten Bloch-Gleichung mit einer festgelegten T1 von 1000 ms könnten die Perfusionswerte durch die Anpassung der T1 noch höher ausfallen als hier errechnet.

In der Studie konnte auch ein Zusammenhang zwischen der Differenz der Perfusion unter Raumluft und O_2 und der relativen Signalintensität der Lunge unter Atmung festgestellt werden.

Eine weitere signifikante Korrelation wurde zwischen der Signalzunahme des Lungengewebes und der Perfusionszunahme unter O_2 festgestellt. Hier stellte sich die Frage, ob die Korrelation der beiden Parameter nur eine simultane Messung von Ventilation und gesteigerter Perfusion unter O_2 -Gabe darstellt. Die Ergebnisse dieser Studie deuten jedoch auf die Möglichkeit einer Trennung der Parameter hin.

Insgesamt ist festzuhalten, dass eine HASTE-Sequenz (TR:7 sek; TE:24 ms; Flip Winkel:180°; Schichtdicke 20mm) geeignet ist, Perfusion und O_2 -bedingte physiologische Veränderungen im Lungenparenchym abzubilden. Mit der Weiterentwicklung von selektiven Therapieprinzipien wird auch die genaue Bestimmung von Perfusionsstörungen an Relevanz gewinnen.

Zusammenfassend gesagt sind noch weitere Studien mit größeren Probanden- und Patientenzahlen notwendig, um eine sauerstoffverstärkte funktionelle MRT-Bildgebung für chronische Lungenerkrankungen in der klinischen Routine zu etablieren. Die standardisierte Verwendung der MRT in der Lungendiagnostik wäre für die Zukunft ein erstrebenswertes Ziel, denn nur mit dieser Methode ist es bis jetzt möglich, notwendige Untersuchungen ohne Strahlenbelastung, auch beliebig repetitiv, durchzuführen und dabei sowohl morphologische als auch funktionelle Lungenparameter mit einer Untersuchungsmodalität zu erfassen.

6. Literaturverzeichnis

1. Akira, M., Kitatani, F., Lee, Y.S., Kita, N., Yamamoto, S., Higashihara, T., Morimoto, S., Ikezoe, J. and Kozuka, T., (1988), *Diffuse panbronchiolitis: evaluation with high-resolution CT*. Radiology. 168(2): 433-8.
2. Grenier, P., Maurice, F., Musset, D., Menu, Y. and Nahum, H., (1986), *Bronchiectasis: assessment by thin-section CT*. Radiology. 161(1): 95-9.
3. Bernhard-Ströl C., H.C., Trugenberger-Schnabel, A., Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung Jahresbericht 2007 [online], Bonn, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU), (2008), URN: <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0221-20100331975> [Zugriff: 22.02.15]
4. Murray, C.J. and Lopez, A.D., (1997), *Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study*. Lancet. 349(9064): 1498-504.
5. Geldmacher, H., Biller, H., Herbst, A., Urbanski, K., Allison, M., Buist, A.S., Hohlfeld, J.M. and Welte, T., (2008), *[The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Germany. Results of the BOLD study]*. Dtsch Med Wochenschr. 133(50): 2609-14.
6. Dominik Weishaupt, V.D.K., Borut Marincek, (2001), *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, Springer, Berlin
7. *Vision und Sonata Gebrauchsanweisung Handbuch auf CD*. (2001), Siemens AG.
8. Reiser, M., Kuhn, F.P., Debus J., (2006), *Radiologie*, 83-88, Duale Reihe, Thieme, Stuttgart
9. Kauczor, H.U., Heussel, C.P., Schreiber, W.G. and Kreitner, K.F., (2001), *[New developments in MRI of the thorax]*. Radiologe. 41(3): 279-87.
10. Biederer, J., Reuter, M., Both, M., Muhle, C., Grimm, J., Graessner, J. and Heller, M., (2002), *Analysis of artefacts and detail resolution of lung MRI with breath-hold T1-weighted gradient-echo and T2-weighted fast spin-echo sequences with respiratory triggering*. Eur Radiol. 12(2): 378-84.
11. Hatabu, H., Alsop, D.C., Listerud, J., Bonnet, M. and Geffer, W.B., (1999), *T2* and proton density measurement of normal human lung parenchyma using submillisecond echo time gradient echo magnetic resonance imaging*. Eur J Radiol. 29(3): 245-52.
12. Kauczor, H.U. and Kreitner, K.F., (1999), *MRI of the pulmonary parenchyma*. Eur Radiol. 9(9): 1755-64.
13. Mai, V.M., Knight-Scott, J., Edelman, R.R., Chen, Q., Keilholz-George, S. and Berr, S.S., (2000), *1H magnetic resonance imaging of human lung using inversion recovery turbo spin echo*. J Magn Reson Imaging. 11(6): 616-21.
14. Schaefer, J.F., Vollmar, J., Wiskirchen, J., Erdtmann, B., D, V.R., Vonthein, R., Schick, F., Claussen, C.D. and Seemann, M.D., (2006), *Differentiation between malignant and benign solitary pulmonary nodules*

- with proton density weighted and ECG-gated magnetic resonance imaging.* Eur J Med Res. 11(12): 527-33.
15. Togao, O., Tsuji, R., Ohno, Y., Dimitrov, I. and Takahashi, M., (2010), *Ultrashort echo time (UTE) MRI of the lung: assessment of tissue density in the lung parenchyma.* Magn Reson Med. 64(5): 1491-8.
 16. Leutner, C., Gieseke, J., Lutterbey, G., Kuhl, C.K., Flacke, S., Glasmacher, A., Theisen, A., Wardelmann, E., Grohe, C. and Schild, H.H., (1999), *[MRT versus CT in the diagnosis of pneumonias: an evaluation of a T2-weighted ultrafast turbo-spin-echo sequence (UTSE)].* Rofo. 170(5): 449-56.
 17. Leutner, C.C., Gieseke, J., Lutterbey, G., Kuhl, C.K., Glasmacher, A., Wardelmann, E., Theisen, A. and Schild, H.H., (2000), *MR imaging of pneumonia in immunocompromised patients: comparison with helical CT.* AJR Am J Roentgenol. 175(2): 391-7.
 18. Primack, S.L., Mayo, J.R., Hartman, T.E., Miller, R.R. and Muller, N.L., (1994), *MRI of infiltrative lung disease: comparison with pathologic findings.* J Comput Assist Tomogr. 18(2): 233-8.
 19. Muller, N.L., Mayo, J.R. and Zwirwich, C.V., (1992), *Value of MR imaging in the evaluation of chronic infiltrative lung diseases: comparison with CT.* AJR Am J Roentgenol. 158(6): 1205-9.
 20. Failo, R., Wielopolski, P.A., Tiddens, H.A., Hop, W.C., Mucelli, R.P. and Lequin, M.H., (2009), *Lung morphology assessment using MRI: a robust ultra-short TR/TE 2D steady state free precession sequence used in cystic fibrosis patients.* Magn Reson Med. 61(2): 299-306.
 21. Iwasawa, T., Takahashi, H., Ogura, T., Asakura, A., Gotoh, T., Kagei, S., Nishimura, J., Obara, M. and Inoue, T., (2007), *Correlation of lung parenchymal MR signal intensity with pulmonary function tests and quantitative computed tomography (CT) evaluation: a pilot study.* J Magn Reson Imaging. 26(6): 1530-6.
 22. Yi, C.A., Lee, K.S., Han, J., Chung, M.P., Chung, M.J. and Shin, K.M., (2008), *3-T MRI for differentiating inflammation- and fibrosis-predominant lesions of usual and nonspecific interstitial pneumonia: comparison study with pathologic correlation.* AJR Am J Roentgenol. 190(4): 878-85.
 23. Hekimoglu, K., Sancak, T., Tor, M., Besir, H., Kalaycioglu, B. and Gundogdu, S., (2010), *Fast MRI evaluation of pulmonary progressive massive fibrosis with VIBE and HASTE sequences: comparison with CT.* Diagn Interv Radiol. 16(1): 30-7.
 24. Fink, C., Puderbach, M., Biederer, J., Fabel, M., Dietrich, O., Kauczor, H.U., Reiser, M.F. and Schonberg, S.O., (2007), *Lung MRI at 1.5 and 3 Tesla: observer preference study and lesion contrast using five different pulse sequences.* Invest Radiol. 42(6): 377-83.
 25. Schaefer, J.F. and Kramer, U., (2011), *[Whole-body MRI in children and juveniles].* Rofo. 183(1): 24-36.
 26. Platzek, I., Zastrow, S., Deppe, P.E., Grimm, M.O., Wirth, M., Laniado, M. and Stroszczynski, C., (2010), *Whole-body MRI in follow-up of patients with renal cell carcinoma.* Acta Radiol. 51(5): 581-9.
 27. Wang, J.W., Zhao, S., Liu, Y., Li, J. and Xu, L.M., (2010), *[Preliminary study on the validity of whole body diffusion-weighted imaging for the*

- detection of malignant lesions*]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 32(4): 304-8.
28. O'Callaghan, C., Small, P., Chapman, B., Coxon, R., Glover, P., Turner, R., Jaroszkiewicz, G., Howseman, A., Mansfield, P., Coupland, R. and et al., (1987), *Determination of individual and total lung volumes using nuclear magnetic resonance echo-planar imaging*. Ann Radiol (Paris). 30(7): 470-2.
 29. Plathow, C., Ley, S., Fink, C., Puderbach, M., Heilmann, M., Zuna, I. and Kauczor, H.U., (2004), *Evaluation of chest motion and volumetry during the breathing cycle by dynamic MRI in healthy subjects: comparison with pulmonary function tests*. Invest Radiol. 39(4): 202-9.
 30. Plathow, C., Schoebinger, M., Fink, C., Ley, S., Puderbach, M., Eichinger, M., Bock, M., Meinzer, H.P. and Kauczor, H.U., (2005), *Evaluation of lung volumetry using dynamic three-dimensional magnetic resonance imaging*. Invest Radiol. 40(3): 173-9.
 31. Tokuda, J., Schmitt, M., Sun, Y., Patz, S., Tang, Y., Mountford, C.E., Hata, N., Wald, L.L. and Hatabu, H., (2009), *Lung motion and volume measurement by dynamic 3D MRI using a 128-channel receiver coil*. Acad Radiol. 16(1): 22-7.
 32. Matsuoka, S., Patz, S., Albert, M.S., Sun, Y., Rizi, R.R., Geffer, W.B. and Hatabu, H., (2009), *Hyperpolarized gas MR Imaging of the lung: current status as a research tool*. J Thorac Imaging. 24(3): 181-8.
 33. Ebert, M., Grossmann, T., Heil, W., Otten, W.E., Surkau, R., Leduc, M., Bachert, P., Knopp, M.V., Schad, L.R. and Thelen, M., (1996), *Nuclear magnetic resonance imaging with hyperpolarised helium-3*. Lancet. 347(9011): 1297-9.
 34. Kauczor, H.U., Hofmann, D., Kreitner, K.F., Nilgens, H., Surkau, R., Heil, W., Potthast, A., Knopp, M.V., Otten, E.W. and Thelen, M., (1996), *Normal and abnormal pulmonary ventilation: visualization at hyperpolarized He-3 MR imaging*. Radiology. 201(2): 564-8.
 35. Guenther, D., Hanisch, G. and Kauczor, H.U., (2000), *Functional MR imaging of pulmonary ventilation using hyperpolarized noble gases*. Acta Radiol. 41(6): 519-28.
 36. Deninger, A.J., Eberle, B., Ebert, M., Grossmann, T., Heil, W., Kauczor, H., Lauer, L., Markstaller, K., Otten, E., Schmiedeskamp, J., Schreiber, W., Surkau, R., Thelen, M. and Weiler, N., (1999), *Quantification of regional intrapulmonary oxygen partial pressure evolution during apnea by (3)He MRI*. J Magn Reson. 141(2): 207-16.
 37. Deninger, A.J., Mansson, S., Petersson, J.S., Pettersson, G., Magnusson, P., Svensson, J., Fridlund, B., Hansson, G., Erjefeldt, I., Wollmer, P. and Golman, K., (2002), *Quantitative measurement of regional lung ventilation using 3He MRI*. Magn Reson Med. 48(2): 223-32.
 38. Yu, J., Ishii, M., Law, M., Woodburn, J.M., Emami, K., Kadlecsek, S., Vahdat, V., Guyer, R.A. and Rizi, R.R., (2008), *Optimization of scan parameters in pulmonary partial pressure oxygen measurement by hyperpolarized 3He MRI*. Magn Reson Med. 59(1): 124-31.

39. Sukstanskii, A.L., Conradi, M.S. and Yablonskiy, D.A., (2010), *(3)He lung morphometry technique: accuracy analysis and pulse sequence optimization*. J Magn Reson. 207(2): 234-41.
40. Aysola, R., de Lange, E.E., Castro, M. and Altes, T.A., (2010), *Demonstration of the heterogeneous distribution of asthma in the lungs using CT and hyperpolarized helium-3 MRI*. J Magn Reson Imaging. 32(6): 1379-87.
41. de Lange, E.E., Altes, T.A., Patrie, J.T., Battiston, J.J., Juersivich, A.P., Mugler, J.P., 3rd and Platts-Mills, T.A., (2009), *Changes in regional airflow obstruction over time in the lungs of patients with asthma: evaluation with 3He MR imaging*. Radiology. 250(2): 567-75.
42. Molinari, F., Eichinger, M., Risse, F., Plathow, C., Puderbach, M., Ley, S., Herth, F., Bonomo, L., Kauczor, H.U. and Fink, C., (2007), *Navigator-triggered oxygen-enhanced MRI with simultaneous cardiac and respiratory synchronization for the assessment of interstitial lung disease*. J Magn Reson Imaging. 26(6): 1523-9.
43. Ohno, Y., Koyama, H., Nogami, M., Takenaka, D., Matsumoto, S., Obara, M. and Sugimura, K., (2008), *Dynamic oxygen-enhanced MRI versus quantitative CT: pulmonary functional loss assessment and clinical stage classification of smoking-related COPD*. AJR Am J Roentgenol. 190(2): W93-9.
44. Ohno, Y., Koyama, H., Matsumoto, K., Onishi, Y., Nogami, M., Takenaka, D., Matsumoto, S. and Sugimura, K., (2011), *Oxygen-enhanced MRI vs. quantitatively assessed thin-section CT: pulmonary functional loss assessment and clinical stage classification of asthmatics*. Eur J Radiol. 77(1): 85-91.
45. Arnold, J.F., Fidler, F., Wang, T., Pracht, E.D., Schmidt, M. and Jakob, P.M., (2004), *Imaging lung function using rapid dynamic acquisition of T1-maps during oxygen enhancement*. MAGMA. 16(5): 246-53.
46. Brooks, R.A. and Di Chiro, G., (1987), *Magnetic resonance imaging of stationary blood: a review*. Med Phys. 14(6): 903-13.
47. Bottomley, P.A., Hardy, C.J., Argersinger, R.E. and Allen-Moore, G., (1987), *A review of 1H nuclear magnetic resonance relaxation in pathology: are T1 and T2 diagnostic?* Med Phys. 14(1): 1-37.
48. Edelman, R.R., Hatabu, H., Tadamura, E., Li, W. and Prasad, P.V., (1996), *Noninvasive assessment of regional ventilation in the human lung using oxygen-enhanced magnetic resonance imaging*. Nat Med. 2(11): 1236-9.
49. Stock, K.W., Chen, Q., Morrin, M., Hatabu, H. and Edelman, R.R., (1999), *Oxygen-enhanced magnetic resonance ventilation imaging of the human lung at 0.2 and 1.5 T*. J Magn Reson Imaging. 9(6): 838-41.
50. Jones, R.A., Ries, M., Moonen, C.T. and Grenier, N., (2002), *Imaging the changes in renal T1 induced by the inhalation of pure oxygen: a feasibility study*. Magn Reson Med. 47(4): 728-35.
51. Tadamura, E., Hatabu, H., Li, W., Prasad, P.V. and Edelman, R.R., (1997), *Effect of oxygen inhalation on relaxation times in various tissues*. J Magn Reson Imaging. 7(1): 220-5.

52. Anzai, Y., Ishikawa, M., Shaw, D.W., Artru, A., Yarnykh, V. and Maravilla, K.R., (2004), *Paramagnetic effect of supplemental oxygen on CSF hyperintensity on fluid-attenuated inversion recovery MR images*. AJNR Am J Neuroradiol. 25(2): 274-9.
53. McGrath, D.M., Naish, J.H., O'Connor, J.P., Hutchinson, C.E., Waterton, J.C., Taylor, C.J. and Parker, G.J., (2008), *Oxygen-induced changes in longitudinal relaxation times in skeletal muscle*. Magn Reson Imaging. 26(2): 221-7.
54. Mai, V.M., Chen, Q., Bankier, A.A. and Edelman, R.R., (2000), *Multiple inversion recovery MR subtraction imaging of human ventilation from inhalation of room air and pure oxygen*. Magn Reson Med. 43(6): 913-6.
55. Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R. and Tank, D.W., (1990), *Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation*. Proc Natl Acad Sci U S A. 87(24): 9868-72.
56. Stadler, A., Jakob, P.M., Griswold, M., Barth, M. and Bankier, A.A., (2005), *T1 mapping of the entire lung parenchyma: Influence of the respiratory phase in healthy individuals*. J Magn Reson Imaging. 21(6): 759-64.
57. Stadler A., S.L., Jakob PM., (2005), *T1 mapping of the entire lung in patients with emphysema and fibrosis compared to normal individuals*. RSNA 2005, Book of Abstracts. RSNA, Oak Brook, : 242.
58. Jakob, P.M., Wang, T., Schultz, G., Hebestreit, H., Hebestreit, A. and Hahn, D., (2004), *Assessment of human pulmonary function using oxygen-enhanced T(1) imaging in patients with cystic fibrosis*. Magn Reson Med. 51(5): 1009-16.
59. Kluge, A., Luboldt, W. and Bachmann, G., (2006), *Acute pulmonary embolism to the subsegmental level: diagnostic accuracy of three MRI techniques compared with 16-MDCT*. AJR Am J Roentgenol. 187(1): W7-14.
60. Ogasawara, N., Suga, K., Zaki, M., Okada, M., Kawakami, Y. and Matsunaga, N., (2004), *Assessment of lung perfusion impairment in patients with pulmonary artery-occlusive and chronic obstructive pulmonary diseases with noncontrast electrocardiogram-gated fast-spin-echo perfusion MR imaging*. J Magn Reson Imaging. 20(4): 601-11.
61. Ohno, Y., Hatabu, H., Murase, K., Higashino, T., Nogami, M., Yoshikawa, T. and Sugimura, K., (2007), *Primary pulmonary hypertension: 3D dynamic perfusion MRI for quantitative analysis of regional pulmonary perfusion*. AJR Am J Roentgenol. 188(1): 48-56.
62. Mai, V.M., Hagspiel, K.D., Christopher, J.M., Do, H.M., Altes, T., Knight-Scott, J., Stith, A.L., Maier, T. and Berr, S.S., (1999), *Perfusion imaging of the human lung using flow-sensitive alternating inversion recovery with an extra radiofrequency pulse (FAIRER)*. Magn Reson Imaging. 17(3): 355-61.
63. Mai, V.M., Bankier, A.A., Prasad, P.V., Li, W., Storey, P., Edelman, R.R. and Chen, Q., (2001), *MR ventilation-perfusion imaging of human lung using oxygen-enhanced and arterial spin labeling techniques*. J Magn Reson Imaging. 14(5): 574-9.

64. Martirosian, P., Boss, A., Schraml, C., Schwenger, N.F., Graf, H., Claussen, C.D. and Schick, F., (2010), *Magnetic resonance perfusion imaging without contrast media*. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 37 Suppl 1: S52-64.
65. Martirosian, P., Boss, A., Fenchel, M., Deimling, M., Schafer, J., Claussen, C.D. and Schick, F., (2006), *Quantitative lung perfusion mapping at 0.2 T using FAIR True-FISP MRI*. Magn Reson Med. 55(5): 1065-74.
66. Mai, V.M. and Berr, S.S., (1999), *MR perfusion imaging of pulmonary parenchyma using pulsed arterial spin labeling techniques: FAIRER and FAIR*. J Magn Reson Imaging. 9(3): 483-7.
67. Hopkins, S.R. and Prisk, G.K., (2010), *Lung perfusion measured using magnetic resonance imaging: New tools for physiological insights into the pulmonary circulation*. J Magn Reson Imaging. 32(6): 1287-301.
68. Takenaka, D., Puderbach, M., Ohno, Y., Risse, F., Ley, S., Sugimura, K. and Kauczor, H.U., (2011), *Oxygen-enhanced lung magnetic resonance imaging: influence of inversion pulse slice selectivity on inversion recovery half-Fourier single-shot turbo spin-echo signal*. Jpn J Radiol. 29(4): 244-50.
69. Arnold, J.F., Kotas, M., Fidler, F., Pracht, E.D., Flentje, M. and Jakob, P.M., (2007), *Quantitative regional oxygen transfer imaging of the human lung*. J Magn Reson Imaging. 26(3): 637-45.
70. Molinari, F., Bauman, G., Paolantonio, G., Geisler, T., Geiger, B., Bonomo, L., Kauczor, H.U. and Puderbach, M., (2012), *Improvement of multislice oxygen-enhanced MRI of the lung by fully automatic non-rigid image registration*. Eur J Radiol. 81(10): 2900-6.
71. Mariappan, Y.K., Glaser, K.J., Hubmayr, R.D., Manduca, A., Ehman, R.L. and McGee, K.P., (2011), *MR elastography of human lung parenchyma: Technical development, theoretical modeling and in vivo validation*. J Magn Reson Imaging. 33(6): 1351-61.
72. Rump, J., (2008), *Fraktionierte Magnetresonanzelastographie am menschlichen Herzen*, Medizinische Dissertationsschrift, Humboldt-Universität zu Berlin, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät
73. Dietrich, O., Losert, C., Attenberger, U., Reuter, C., Fasol, U., Peller, M., Nikolaou, K., Reiser, M.F. and Schoenberg, S.O., (2006), *[Oxygen-enhanced MRI of the lung: optimized calculation of difference images]*. Radiologe. 46(4): 300-2, 304-8.
74. Mai, V.M., Liu, B., Li, W., Polzin, J., Kurucay, S., Chen, Q. and Edelman, R.R., (2002), *Influence of oxygen flow rate on signal and T(1) changes in oxygen-enhanced ventilation imaging*. J Magn Reson Imaging. 16(1): 37-41.
75. Puderbach, M., Ohno, Y., Kawamitsu, H., Koyama, H., Takenaka, D., Nogami, M., Obara, M., Van Cauteren, M., Kauczor, H.U. and Sugimura, K., (2007), *Influence of inversion pulse type in assessing lung-oxygen-enhancement by centrally-reordered non-slice-selective inversion-recovery half-Fourier single-shot turbo spin-echo (HASTE) sequence*. J Magn Reson Imaging. 26(4): 1133-8.

76. Muller, C.J., Schwaiblmair, M., Scheidler, J., Deimling, M., Weber, J., Loffler, R.B. and Reiser, M.F., (2002), *Pulmonary diffusing capacity: assessment with oxygen-enhanced lung MR imaging preliminary findings*. Radiology. 222(2): 499-506.
77. Williams, D.S., Detre, J.A., Leigh, J.S. and Koretsky, A.P., (1992), *Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water*. Proc Natl Acad Sci U S A. 89(1): 212-6.
78. Martirosian, P., Klose, U., Mader, I. and Schick, F., (2004), *FAIR true-FISP perfusion imaging of the kidneys*. Magn Reson Med. 51(2): 353-61.
79. Schraml, C., Schwenzer, N.F., Martirosian, P., Boss, A., Schick, F., Schafer, S., Stern, M., Claussen, C.D. and Schafer, J.F., (2011), *Non-invasive pulmonary perfusion assessment in young patients with cystic fibrosis using an arterial spin labeling MR technique at 1.5 T*. (0968-5243 (Electronic)).
80. Roberts, D.A., Geffer, W.B., Hirsch, J.A., Rizi, R.R., Dougherty, L., Lenkinski, R.E., Leigh, J.S., Jr. and Schnall, M.D., (1999), *Pulmonary perfusion: respiratory-triggered three-dimensional MR imaging with arterial spin tagging--preliminary results in healthy volunteers*. Radiology. 212(3): 890-5.
81. Detre, J.A., Leigh, J.S., Williams, D.S. and Koretsky, A.P., (1992), *Perfusion imaging*. Magn Reson Med. 23(1): 37-45.
82. Wang, T., Schultz, G., Hebestreit, H., Hebestreit, A., Hahn, D. and Jakob, P.M., (2003), *Quantitative perfusion mapping of the human lung using 1H spin labeling*. J Magn Reson Imaging. 18(2): 260-5.
83. Stadler, A., Stiebellehner, L., Jakob, P.M., Arnold, J.F. and Bankier, A.A., (2006), *[T1 maps and O2-enhanced MRT of the diseased lung. Emphysema, fibrosis, mucoviscidosis]*. Radiologe. 46(4): 282, 284-9.
84. Ley, S., Puderbach, M., Risse, F., Ley-Zaporozhan, J., Eichinger, M., Takenaka, D., Kauczor, H.U. and Bock, M., (2007), *Impact of oxygen inhalation on the pulmonary circulation: assessment by magnetic resonance (MR)-perfusion and MR-flow measurements*. Invest Radiol. 42(5): 283-90.
85. Tetzlaff, R., Schwarz, T., Kauczor, H.U., Meinzer, H.P., Puderbach, M. and Eichinger, M., (2010), *Lung function measurement of single lungs by lung area segmentation on 2D dynamic MRI*. Acad Radiol. 17(4): 496-503.
86. Plathow, C., Fink, C., Sandner, A., Ley, S., Puderbach, M., Eichinger, M., Schmahl, A. and Kauczor, H.U., (2005), *Comparison of relative forced expiratory volume of one second with dynamic magnetic resonance imaging parameters in healthy subjects and patients with lung cancer*. J Magn Reson Imaging. 21(3): 212-8.
87. Tetzlaff, R., Eichinger, M., Schobinger, M., Puderbach, M., Meinzer, H.P. and Kauczor, H.U., (2008), *Semiautomatic assessment of respiratory motion in dynamic MRI--comparison with simultaneously acquired spirometry*. Rofo. 180(11): 961-7.
88. Driehuys, B., Cofer, G.P., Pollaro, J., Mackel, J.B., Hedlund, L.W. and Johnson, G.A., (2006), *Imaging alveolar-capillary gas transfer using*

- hyperpolarized ^{129}Xe MRI*. Proc Natl Acad Sci U S A. 103(48): 18278-83.
89. Muller, C.J., Loffler, R., Deimling, M., Peller, M. and Reiser, M., (2001), *MR lung imaging at 0.2 T with T1-weighted true FISP: native and oxygen-enhanced*. J Magn Reson Imaging. 14(2): 164-8.
 90. Maxien, D., Dietrich, O., Thieme, S.F., Forster, S., Behr, J., Reiser, M.F. and Nikolaou, K., (2012), *Value of oxygen-enhanced MRI of the lungs in patients with pulmonary hypertension: A qualitative and quantitative approach*. J Magn Reson Imaging. 35(1): 86-94.
 91. Ohno, Y., Hatabu, H., Takenaka, D., Van Cauteren, M., Fujii, M. and Sugimura, K., (2002), *Dynamic oxygen-enhanced MRI reflects diffusing capacity of the lung*. Magn Reson Med. 47(6): 1139-44.
 92. Zenneck, F., (2008), *Die Möglichkeiten der MRT mit Perfusions- und Ventilationsmessungen bei der Lungendiagnostik jugendlicher Mukoviszidose-Patienten*, Medizinische Dissertationsschrift, Universität Tübingen
 93. Molinari, F., Puderbach, M., Eichinger, M., Ley, S., Fink, C., Bonomo, L., Kauczor, H.U. and Bock, M., (2008), *Oxygen-enhanced magnetic resonance imaging: influence of different gas delivery methods on the T1-changes of the lungs*. Invest Radiol. 43(6): 427-32.
 94. Mai, V.M., Liu, B., Polzin, J.A., Li, W., Kurucay, S., Bankier, A.A., Knight-Scott, J., Madhav, P., Edelman, R.R. and Chen, Q., (2002), *Ventilation-perfusion ratio of signal intensity in human lung using oxygen-enhanced and arterial spin labeling techniques*. Magn Reson Med. 48(2): 341-50.
 95. Pracht, E.D., Fischer, A., Arnold, J.F., Kotas, M., Flentje, M. and Jakob, P.M., (2006), *Single-shot quantitative perfusion imaging of the human lung*. Magn Reson Med. 56(6): 1347-51.
 96. Burnham, K.J., Arai, T.J., Dubowitz, D.J., Henderson, A.C., Holverda, S., Buxton, R.B., Prisk, G.K. and Hopkins, S.R., (2009), *Pulmonary perfusion heterogeneity is increased by sustained, heavy exercise in humans*. J Appl Physiol. 107(5): 1559-68.
 97. Arai, T.J., Prisk, G.K., Holverda, S., S, R.C., Theilmann, R.J., Henderson, A.C., Cronin, M.V., Buxton, R.B. and Hopkins, S.R., (2011), *Magnetic Resonance Imaging Quantification of Pulmonary Perfusion using Calibrated Arterial Spin Labeling*. J Vis Exp(51).
 98. Hopkins, S.R., Arai, T.J., Henderson, A.C., Levin, D.L., Buxton, R.B. and Kim Prisk, G., (2010), *Lung volume does not alter the distribution of pulmonary perfusion in dependent lung in supine humans*. J Physiol. 588(Pt 23): 4759-68.
 99. Silbernagel, S., Despopoulos, A., (2003), *Taschenatlas der Physiologie*, 122-123, Taschenatlas, Thieme, Stuttgart
 100. Fan, L., Liu, S.Y., Xiao, X.S. and Dong, W.H., (2007), *[Study of pulmonary parenchyma MRI with flow sensitive alternating inversion recovery]*. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 87(48): 3418-20.
 101. Lin, Y.R., Wu, M.T., Huang, T.Y., Tsai, S.Y., Chung, H.W., Mai, V.M., Chen, C.Y. and Pan, H.B., (2004), *Comparison of arterial spin labeling and first-pass dynamic contrast-enhanced MR imaging in the*

- assessment of pulmonary perfusion in humans: the inflow spin-tracer saturation effect.* Magn Reson Med. 52(6): 1291-301.
102. Ley, S., Fink, C., Puderbach, M., Plathow, C., Risse, F., Kreitner, K.F. and Kauczor, H.U., (2004), *[Contrast-enhanced 3D MR perfusion of the lung: application of parallel imaging technique in healthy subjects]*. Rofo. 176(3): 330-4.
103. Chen, Q., Jakob, P.M., Griswold, M.A., Levin, D.L., Hatabu, H. and Edelman, R.R., (1998), *Oxygen enhanced MR ventilation imaging of the lung.* MAGMA. 7(3): 153-61.
104. Loffler, R., Muller, C.J., Peller, M., Penzkofer, H., Deimling, M., Schwaiblmair, M., Scheidler, J. and Reiser, M., (2000), *Optimization and evaluation of the signal intensity change in multisection oxygen-enhanced MR lung imaging.* Magn Reson Med. 43(6): 860-6.

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Relaxation der Längsmagnetisierung am Beispiel der Lunge bei 1,5 Tesla (x dorsal ■ ventral) [mit freundlicher Erlaubnis von Prof. Dr. J. Schäfer] 18

Abb. 2: Perfusionsdarstellung in ml/min/100g eines Probanden vor und nach Belastung 21

Abb. 3: Sequenzaufbau zur O₂-Bildgebung..... 29

Abb. 4: Protokoll für die Perfusionsdarstellung mit ASL 31

Abb. 5 : Bestimmung einer ROI bei Inspiration..... 32

Abb. 6: Volumenauswertung in Inspiration, rechte Lunge 33

Abb. 7: Anstieg und Abfall der Signalintensität unter O₂-Gabe 35

Abb. 8 Legen der ROIs im Rauschbereich 36

Abb. 9: Berechnung einer Perfusionskarte mittels ASL-Technik 38

Abb. 10: nichtselektives, selektives und ΔM - Bild unter Raumluft 39

Abb. 11: nichtselektives, selektives und ΔM - Bild unter 100% O₂ 39

Abb. 12: Vergleich von Perfusionskarten unter Raumluft u. O₂, rechte Lunge 40

Abb. 13: Vergleich von Perfusionskarten unter Anwendung von Schwellenwerten 500, 750 und 1000 ml/min/100g 40

Abb. 14: Legen der ROIs im Lungenbild 41

Abb. 15: Vergleich von inspiratorischen und expiratorischem MRT-Lungenvolumen und Vitalkapazität im Box-Plot-Diagramm..... 44

Abb. 16: Korrelation von relativer Vitalkapazität [%] zur relativen Signalintensitätsänderung [%] 45

Abb. 17: Verhältnis linke/rechte Seite bei Inspiration und Expiration..... 46

Abb. 18: Vergleich Signalzunahme [%] unter O₂-Gabe links zu rechts..... 47

Abb. 19: Signalintensität [willkürliche Einheit] unter Raumluft und unter O₂-Gabe im Vergleich..... 47

Abb. 20: Balken-Diagramm zum geometr. Mittelwert der O ₂ - An- und Abflutungszeit aller einzelnen Probanden	48
Abb. 21: Balken-Diagramm der Mittelwerte von O ₂ -An- und Abflutungszeit im Seitenvergleich.....	49
Abb. 22: Balken-Diagramm zur O ₂ -An- und Abflutungszeit im Seitenvergleich bei allen einzelnen Probanden	49
Abb. 23: Probandenbeispiel O ₂ -Aufsättigung [min] linke und rechte Seite	50
Abb. 24: Probandenbeispiel O ₂ -Abflutung [min] linke und rechte Lungenseite.	50
Abb. 25: Lineare Korrelation zwischen relativer Vitalkapazität [%] und O ₂ -Anflutungszeit [sec]	51
Abb. 26: Bland-Altman-Verfahren zur Perfusionsdifferenz zwischen nativ und O ₂ -Gabe unter dem Schwellenwert 1000 ml/min/100g (die gestrichelten Linien entsprechen der doppelten SD).....	53
Abb. 27: Bland-Altman-Verfahren zur Perfusionsdifferenz zwischen nativ und O ₂ -Gabe unter dem Schwellenwert 750 ml/min/100g.....	54
Abb. 28: Bland-Altman-Verfahren zur Perfusionsdifferenz zwischen nativ und O ₂ -Gabe unter dem Schwellenwert 500 ml/min/100g	55
Abb. 29: Lungenperfusion unter Raumluft [ml/min/100g] im Seitenvergleich unter Anwendung der verschiedenen SW	56
Abb. 30: Perfusion [ml/min/100g] der einzelnen ROIs nativ und O ₂ unter dem Schwellenwert 1000	57
Abb. 31: Perfusion [ml/min/ 100g] der einzelnen ROIs nativ und O ₂ unter dem Schwellenwert 750	57
Abb. 32: Perfusion [ml/min/ 100g] der einzelnen ROIs nativ und O ₂ unter dem Schwellenwert 500	58
Abb. 33: Perfusionsanstieg [%] zwischen Raumluft und 100% O ₂	58
Abb. 34: lineare Korrelation zwischen Signalzunahme [%] und Perfusionsdifferenz [ml/min/100g] unter O ₂ -Gabe bei SW 1000	61
Abb. 35: lineare Korrelation zwischen Signalzunahme [%] und Perfusionsdifferenz [ml/min/100g] unter O ₂ -Gabe in bei SW 750 und 500	61
Abb. 36: lineare Korrelation zwischen Signalzunahme der Lunge [%] unter O ₂ -Gabe zur Perfusion unter Raumluft und O ₂ -Gabe [ml/min/100g] bei SW 1000	62
Abb. 37: Korrelation relative Signalintensitätsänderung [%] bei Atmung zur Differenz der Perfusion nativ und unter O ₂ bei SW 1000 [ml/min/100g]	63
Abb. 38: Korrelation relative Signalintensitätsänderung [%] bei Atmung zur Perfusion nativ und unter O ₂ bei SW 1000 [ml/min/100g].....	63

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Sequenzparameter für Lungenvolumenmessung	27
Tabelle 2: Sequenzparameter der HASTE- Messungen	28
Tabelle 3: zusätzliche Sequenzparameter bei selektiver FAIR HASTE.....	30
Tabelle 4: zusätzliche Sequenzparameter bei nichtselektiver FAIR HASTE	30
Tabelle 5: Perfusion unter Raumluft [ml/min/100g] aller Probanden unter Anwendung der Schwellenwerte 1000, 750 und 500	52
Tabelle 6: Mediane und Quantilsabstände in Prozent der Perfusionszunahme unter O ₂ -Gabe	59
Tabelle 7: Unterschiede zwischen geometrisch gemittelter und lungenvolumen- gewichteter Perfusionsdifferenz (alle Werte in ml/min/100g).....	60

6.3 Formelverzeichnis

Formel 1: Berechnung der relativen Signalintensitätsänderung	33
Formel 2: Berechnung der relativen Vitalkapazität	34
Formel 3: Signalzunahme unter O ₂ -Gabe	34
Formel 4: O ₂ -Anflutung.....	35
Formel 5: O ₂ -Abflutung.....	35
Formel 6: Berechnung der Perfusionskarte	37

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Prof. Dr. J. Schäfer, Leiter der Kinderradiologie.

Die MR-Untersuchungen mit den Probanden wurden nach Einarbeitung und unter ständiger Supervision von Frau Susanne Schäfer von mir eigenständig durchgeführt.

Die erhobenen Daten wurden nach Einarbeitung in die Auswertungsprogramme durch verschiedene Mitarbeiter der Radiologie durch mich selbstständig ausgewertet.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie (Dr. G. Blumenstock) sowie nach Anleitung von Prof. Dr. Schäfer durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 30.05.2015

Nicola Tietze

7.1 Wertetabelle Probanden

Probandennr	1	2	3	4	5
Alter	24	24	24	25	25
Geschl	m	m	m	m	m
U-Datum	03.26.2009	04.21.2009	05.07.2009	05.19.2009	10.06.2009
LV_li_insp	2030,6	1134,1	1382,7	1499,3	1318,075
Mean li Insp	1,88	4,07	2,96	2,7	3,95
Std	0,69	1,15	1,16	1	1,41
LV_re_Insp	2401,3	1394,8	1607,1	1709,95	1537,8
Mean re Insp	1,72	4,11	3,36	2,72	3,74
Std 2	0,7	1,24	1,26	1	1,42
LV_li-Exsp	456,23	452,10	391,05	333,85	347,88
Mean li Ex	4,12	5,06	5,22	7,27	6,24
Std 3	0,95	1,06	1,12	1,62	1,44
LV_re-Exsp	568,975	602,8	519,2	420,75	453,42
Mean re Ex	3,91	4,49	4,18	7,11	6,41
Std 4	1,04	1,16	1,14	1,58	1,34
Rel VC	76,92	58,44	69,68	76,55	72,04
rel Si	123,17	15,00	43,17	165,28	64,33
LV Insp ges	4431,9	2528,9	2989,8	3209,25	2855,875
LV exsp ges	1025,2	1054,9	910,25	754,6	801,295
AZV	3406,7	1474	2079,55	2454,65	2054,58
LV_links_insp%	45,8	44,9	46,2	46,7	46,1
LV_links_exsp%	44,5	42,9	43	44,3	43,4
LV_rechts_insp%	54,2	55,1	53,8	53,3	53,9
LV_rechts_exsp%	55,5	57,1	57	55,7	56,6
Perf_1000_ROI1_Pix	74	78	76	85	75
Perf_1000_ROI1_Vox	666	702	684	765	675
Perf_1000_ROI1_Val	258,10	302,67	157,94	243,89	255,39
Perf_1000_ROI1_SW	249,06	300,87	157,81	243,89	253,26
Perf_1000_ROI2_Pix	77	79	80	75	63
Perf_1000_ROI2_Vox	693	711	720	675	567
Perf_1000_ROI2_Val	156,95	282,12	191,20	181,63	100,85
Perf_1000_ROI2_SW	156,95	282,12	191,20	181,63	100,85
Perf_750_ROI1_Pix	77	87	72	81	86
Perf_750_ROI1_Vox	693	783	648	729	774
Perf_750_ROI1_Val	272,94	419,66	162,62	250,47	275,04
Perf_750_ROI1_SW	252,91	367,16	159,00	249,63	260,60
Perf_750_ROI2_Pix	79	77	86	77	77
Perf_750_ROI2_Vox	711	693	774	693	693
Perf_750_ROI2_Val	162,39	274,59	193,22	172,26	109,04
Perf_750_ROI2_SW	162,39	273,74	193,22	172,26	109,04

Perf_500_ROI1_Pix	82	89	76	78	86
Perf_500_ROI1_Vox	738	801	684	702	774
Perf_500_ROI1_Val	263,10	419,32	154,44	241,46	249,19
Perf_500_ROI1_SW	203,81	313,48	143,32	226,05	224,33
Perf_500_ROI2_Pix	76	78	89	71	75
Perf_500_ROI2_Vox	684	702	801	639	675
Perf_500_ROI2_Val	151,55	267,81	183,19	183,66	100,07
Perf_500_ROI2_SW	151,55	261,30	177,81	182,63	100,07
Perf_o2_1000_ROI1_Pix	77	86	82	83	77
Perf_o2_1000_ROI1_Vox	693	774	738	747	693
Perf_o2_1000_ROI1_Val	340,07	447,64	285,93	282,88	288,46
Perf_o2_1000_ROI1_SW	332,03	436,19	284,64	282,88	263,00
Perf_o2_1000_ROI2_Pix	73	75	87	77	77
Perf_o2_1000_ROI2_Vox	657	675	783	693	693
Perf_o2_1000_ROI2_Val	197,15	311,05	245,17	228,05	121,04
Perf_o2_1000_ROI2_SW	197,15	311,05	245,17	228,05	121,04
Perf_o2_750_ROI1_Pix	76	84	82	77	82
Perf_o2_750_ROI1_Vox	684	756	738	693	738
Perf_o2_750_ROI1_Val	336,52	434,21	296,23	273,25	275,13
Perf_o2_750_ROI1_SW	304,39	395,76	287,18	269,32	230,06
Perf_o2_750_ROI2_Pix	76	76	86	83	78
Perf_o2_750_ROI2_Vox	684	684	774	747	702
Perf_o2_750_ROI2_Val	200,44	304,75	249,84	229,19	125,48
Perf_o2_750_ROI2_SW	200,44	303,73	240,28	229,19	125,48
Perf_o2_500_ROI1_Pix	82	83	87	79	79
Perf_o2_500_ROI1_Vox	738	747	783	711	711
Perf_o2_500_ROI1_Val	333,25	445,40	297,99	287,60	286,96
Perf_o2_500_ROI1_SW	285,08	336,31	225,30	260,70	206,77
Perf_o2_500_ROI2_Pix	78	75	88	80	74
Perf_o2_500_ROI2_Vox	702	675	792	720	666
Perf_o2_500_ROI2_Val	190,16	300,87	255,39	236,03	114,02
Perf_o2_500_ROI2_SW	189,67	285,55	239,19	217,85	114,02
Perf_1000_ROI3_Pix	83	84	79	87	76
Perf_1000_ROI3_Vox	747	756	711	783	684
Perf_1000_ROI3_Val	247,32	148,12	246,84	207,33	189,87
Perf_1000_ROI3_SW	238,38	148,12	246,84	207,33	189,87
Perf_1000_ROI4_Pix	71	85	80	77	75
Perf_1000_ROI4_Vox	639	765	720	693	675
Perf_1000_ROI4_Val	277,70	203,77	117,27	254,99	105,15
Perf_1000_ROI4_SW	277,70	203,77	117,27	254,99	105,15
Perf_1000_ROI5_Pix	71	71	73	84	75
Perf_1000_ROI5_Vox	639	639	657	756	675
Perf_1000_ROI5_Val	700,77	250,30	199,03	144,38	299,06
Perf_1000_ROI5_SW	514,61	248,73	199,03	144,38	297,19

Perf_750_ROI3_Pix	80	88	73	82	76
Perf_750_ROI3_Vox	720	792	657	738	684
Perf_750_ROI3_Val	236,76	150,25	244,92	186,67	189,70
Perf_750_ROI3_SW	211,83	150,25	241,91	186,67	189,70
Perf_750_ROI4_Pix	74	83	82	76	81
Perf_750_ROI4_Vox	666	747	738	684	729
Perf_750_ROI4_Val	269,32	204,78	125,72	248,33	107,20
Perf_750_ROI4_SW	269,32	204,78	125,53	248,33	107,20
Perf_750_ROI5_Pix	74	72	74	80	72
Perf_750_ROI5_Vox	666	648	666	720	648
Perf_750_ROI5_Val	679,04	252,06	182,28	154,25	279,76
Perf_750_ROI5_SW	412,48	244,30	182,28	154,25	277,52
Perf_500_ROI3_Pix	80	87	79	82	79
Perf_500_ROI3_Vox	720	783	711	738	711
Perf_500_ROI3_Val	248,80	156,30	251,16	199,44	201,96
Perf_500_ROI3_SW	187,86	155,01	230,01	198,21	198,10
Perf_500_ROI4_Pix	71	77	85	79	85
Perf_500_ROI4_Vox	639	693	765	711	765
Perf_500_ROI4_Val	261,22	207,76	118,96	251,16	108,93
Perf_500_ROI4_SW	257,34	207,09	112,60	248,62	108,93
Perf_500_ROI5_Pix	72	72	77	81	78
Perf_500_ROI5_Vox	648	648	693	729	702
Perf_500_ROI5_Val	692,88	254,39	193,16	142,83	306,23
Perf_500_ROI5_SW	324,29	220,35	188,97	142,83	259,56
Perf_o2_1000_ROI3_Pix	77	86	86	79	80
Perf_o2_1000_ROI3_Vox	693	774	774	711	720
Perf_o2_1000_ROI3_Val	318,28	159,03	233,84	381,49	279,44
Perf_o2_1000_ROI3_SW	299,99	159,03	233,84	378,26	279,44
Perf_o2_1000_ROI4_Pix	78	89	80	81	76
Perf_o2_1000_ROI4_Vox	702	801	720	729	684
Perf_o2_1000_ROI4_Val	375,74	360,01	156,08	261,93	180,59
Perf_o2_1000_ROI4_SW	375,74	360,01	156,08	261,93	180,59
Perf_o2_1000_ROI5_Pix	72	80	89	84	76
Perf_o2_1000_ROI5_Vox	648	720	801	756	684
Perf_o2_1000_ROI5_Val	790,37	369,63	384,04	373,71	370,28
Perf_o2_1000_ROI5_SW	615,78	363,42	368,87	373,71	341,73
Perf_o2_750_ROI3_Pix	80	77	86	88	83
Perf_o2_750_ROI3_Vox	720	693	774	792	747
Perf_o2_750_ROI3_Val	324,41	166,58	234,15	369,62	269,24
Perf_o2_750_ROI3_SW	286,56	166,58	233,19	332,62	261,78
Perf_o2_750_ROI4_Pix	79	85	70	76	81
Perf_o2_750_ROI4_Vox	711	765	630	684	729
Perf_o2_750_ROI4_Val	362,53	368,66	165,48	248,58	178,78
Perf_o2_750_ROI4_SW	355,57	365,69	165,48	248,58	178,78

Perf_o2_750_ROI5_Pix	72,00	79,00	82,00	82,00	81,00
Perf_o2_750_ROI5_Vox	648	711	738	738	729
Perf_o2_750_ROI5_Val	800,73	388,35	407,74	375,88	374,85
Perf_o2_750_ROI5_SW	539,70	356,31	364,56	373,52	320,89
Perf_o2_500_ROI3_Pix	77	84	85	80	84
Perf_o2_500_ROI3_Vox	693	756	765	720	756
Perf_o2_500_ROI3_Val	315,96	160,34	234,20	375,28	270,45
Perf_o2_500_ROI3_SW	218,99	160,34	231,10	271,08	240,28
Perf_o2_500_ROI4_Pix	72	83	83	83	81
Perf_o2_500_ROI4_Vox	648	747	747	747	729
Perf_o2_500_ROI4_Val	366,54	368,85	160,98	270,92	182,52
Perf_o2_500_ROI4_SW	321,14	347,94	160,98	263,77	179,99
Perf_o2_500_ROI5_Pix	72,00	73,00	76,00	82,00	74,00
Perf_o2_500_ROI5_Vox	648	657	684	738	666
Perf_o2_500_ROI5_Val	784,55	374,98	401,34	367,40	374,98
Perf_o2_500_ROI5_SW	414,37	296,98	303,98	332,22	295,77
Lunge_li_nativ_Mean	25,3	25,9	28,9	31	26,5
Lunge_re_nativ_Mean	14,8	29	24,7	33,3	29,9
geo_MW_nativ	19,35	27,41	26,72	32,13	28,15
Lunge_li_O2_Mean	31,4	33,5	35,9	39	32,2
Lunge_re_O2_Mean	18,5	42,2	30,2	42,5	36,1
geo_MW_O2	24,10	37,60	32,93	40,71	34,09
Diff_nat/O2	4,75	10,19	6,21	8,58	5,95
SZ links%	24	29,3	24	25,8	21,5
SZ rechts%	25	29,8	22	27,6	20,7
SZ gesamt%	24,5	29,5	23	26,7	21,1
Wash in_li sec	54	53	46	62	53
Wash out_li sec	46		48	58	54
Wash in_re sec	61	64	48	60	48
Wash out_re sec		52	44	53	45
Diff_washin- outsec	11,5	6	1	6	1,5

Probandennr	6	7	8	9	10
Alter	24	25	28	21	22
Geschl	m	m	w	w	w
U-Datum	09.22.2009	09.29.2009	02.11.2010	03.18.2010	04.14.2011
LV_li_insp	1667,6	1521,85	1004,685	1192,95	1496
Mean li Insp	2,37	3,27	3,54	3,25	3
Std	1,35	1,29	1,51	1,23	1,3
LV_re_Insp	2004,2	1860,65	1135,75	1455,85	1835,9
Mean re Insp	2,24	3,02	3,69	3,31	3,04
Std 2	0,92	1,22	1,45	1,2	1,33
LV_li-Exsp	501,60	393,25	331,32	244,75	267,85
Mean li Ex	4,56	6,45	5,28	8,95	7,91
Std 3	1,14	1,51	1,37	1,99	1,7
LV_re-Exsp	641,3	498,3	397,1	326,15	352
Mean re Ex	4,09	5,69	5,64	8,03	7,52
Std 4	1,16	1,34	1,68	1,77	1,65
Rel VC	68,95	73,69	66,02	78,53	81,46
rel Si	87,36	92,72	50,97	158,14	155,30
LV Insp ges	3671,8	3382,5	2140,435	2648,8	3331,9
LV exsp ges	1142,9	891,55	728,42	570,9	619,85
AZV	2528,9	2490,95	1412,015	2077,9	2712,05
LV_links_insp%	45,4	45	47	45	44,9
LV_links_exsp%	43,9	44,1	45,5	42,9	43,2
LV_rechts_insp%	54,6	55	53	55	55,1
LV_rechts_exsp%	56,1	55,9	54,5	57,1	56,8
Perf_1000_ROI1_Pix	80	77	83	76	81
Perf_1000_ROI1_Vox	720	693	747	684	729
Perf_1000_ROI1_Val	265,59	141,16	229,47	248,61	250,01
Perf_1000_ROI1_SW	264,37	141,16	229,47	246,27	249,96
Perf_1000_ROI2_Pix	87	76	77	73	78
Perf_1000_ROI2_Vox	783	684	693	657	702
Perf_1000_ROI2_Val	260,15	143,04	278,82	262,87	203,64
Perf_1000_ROI2_SW	260,15	143,04	278,82	262,87	203,64
Perf_750_ROI1_Pix	81	79	83	82	81
Perf_750_ROI1_Vox	729	711	747	738	729
Perf_750_ROI1_Val	267,02	136,76	255,10	246,52	241,82
Perf_750_ROI1_SW	257,22	136,76	246,35	232,23	236,84
Perf_750_ROI2_Pix	88	73	78	71	73
Perf_750_ROI2_Vox	792	657	702	639	657
Perf_750_ROI2_Val	260,29	147,67	238,36	253,94	212,38
Perf_750_ROI2_SW	260,29	147,67	231,87	253,94	212,38
Perf_500_ROI1_Pix	71	78	81	81	81
Perf_500_ROI1_Vox	639	702	729	729	729
Perf_500_ROI1_Val	280,39	138,31	256,60	241,46	244,77

Perf_500_ROI1_SW	235,43	138,31	219,88	198,18	223,74
Perf_500_ROI2_Pix	87	76	78	73	74
Perf_500_ROI2_Vox	783	684	702	657	666
Perf_500_ROI2_Val	259,10	139,44	226,14	270,57	197,09
Perf_500_ROI2_SW	250,96	139,44	198,97	266,96	195,72
Perf_o2_1000_ROI1_Pix	77	83	87	75	86
Perf_o2_1000_ROI1_Vox	693	747	783	675	774
Perf_o2_1000_ROI1_Val	334,18	165,66	250,80	297,13	307,21
Perf_o2_1000_ROI1_SW	321,17	165,66	250,80	291,27	303,51
Perf_o2_1000_ROI2_Pix	84	81	71	76	74
Perf_o2_1000_ROI2_Vox	756	729	639	684	666
Perf_o2_1000_ROI2_Val	273,09	162,72	275,24	329,08	251,17
Perf_o2_1000_ROI2_SW	273,09	162,72	275,24	329,08	251,17
Perf_o2_750_ROI1_Pix	81	76	87	72	81
Perf_o2_750_ROI1_Vox	729	684	783	648	729
Perf_o2_750_ROI1_Val	333,57	172,97	249,11	284,37	313,40
Perf_o2_750_ROI1_SW	292,24	172,97	243,30	263,89	291,94
Perf_o2_750_ROI2_Pix	86	81	77	72	84
Perf_o2_750_ROI2_Vox	774	729	693	648	756
Perf_o2_750_ROI2_Val	275,03	152,53	275,70	333,73	245,17
Perf_o2_750_ROI2_SW	275,03	152,53	275,70	333,73	240,21
Perf_o2_500_ROI1_Pix	80	74	80	76	84
Perf_o2_500_ROI1_Vox	720	666	720	684	756
Perf_o2_500_ROI1_Val	354,61	168,66	247,63	284,94	302,07
Perf_o2_500_ROI1_SW	252,77	168,66	210,44	222,77	248,23
Perf_o2_500_ROI2_Pix	88	83	77	74	74
Perf_o2_500_ROI2_Vox	792	747	693	666	666
Perf_o2_500_ROI2_Val	272,82	160,62	277,88	329,40	254,00
Perf_o2_500_ROI2_SW	268,42	160,58	271,42	308,02	226,13
Perf_1000_ROI3_Pix	77	76	84	82	83
Perf_1000_ROI3_Vox	693	684	756	738	747
Perf_1000_ROI3_Val	243,91	202,27	299,70	245,60	206,14
Perf_1000_ROI3_SW	241,36	202,27	283,13	236,80	193,94
Perf_1000_ROI4_Pix	79	76	77	81	81
Perf_1000_ROI4_Vox	711	684	693	729	729
Perf_1000_ROI4_Val	186,05	254,75	308,34	157,38	224,63
Perf_1000_ROI4_SW	186,05	254,75	308,34	157,38	224,63
Perf_1000_ROI5_Pix	76	80	79	89	77
Perf_1000_ROI5_Vox	684	720	711	801	693
Perf_1000_ROI5_Val	385,26	294,76	397,63	113,30	330,52
Perf_1000_ROI5_SW	376,03	294,03	388,61	113,30	330,52
Perf_750_ROI3_Pix	87	80	82	84	81
Perf_750_ROI3_Vox	783	720	738	756	729
Perf_750_ROI3_Val	249,39	210,51	297,74	239,73	215,44

Perf_750_ROI3_SW	244,26	205,35	270,26	224,06	195,50
Perf_750_ROI4_Pix	79	72	71	86	81
Perf_750_ROI4_Vox	711	648	639	774	729
Perf_750_ROI4_Val	184,48	248,61	299,75	154,58	210,67
Perf_750_ROI4_SW	184,48	248,61	299,75	154,58	210,67
Perf_750_ROI5_Pix	72	85	82	89	79
Perf_750_ROI5_Vox	648	765	738	801	711
Perf_750_ROI5_Val	400,33	275,02	383,92	121,26	337,89
Perf_750_ROI5_SW	366,98	267,41	370,15	121,26	323,60
Perf_500_ROI3_Pix	81	73	81	84	84
Perf_500_ROI3_Vox	729	657	729	756	756
Perf_500_ROI3_Val	245,16	201,60	286,14	243,04	199,78
Perf_500_ROI3_SW	226,95	189,02	223,46	197,48	182,68
Perf_500_ROI4_Pix	77	73	77	84	76
Perf_500_ROI4_Vox	693	657	693	756	684
Perf_500_ROI4_Val	185,09	234,28	297,82	151,60	228,80
Perf_500_ROI4_SW	179,27	222,67	281,82	151,60	225,74
Perf_500_ROI5_Pix	73	79	78	86	81
Perf_500_ROI5_Vox	657	711	702	774	729
Perf_500_ROI5_Val	391,91	286,41	395,12	114,84	329,52
Perf_500_ROI5_SW	303,38	251,42	311,52	114,84	284,87
Perf_o2_1000_ROI3_Pix	90	79	86	80	81
Perf_o2_1000_ROI3_Vox	810	711	774	720	729
Perf_o2_1000_ROI3_Val	310,96	274,17	412,54	305,66	301,29
Perf_o2_1000_ROI3_SW	273,50	267,59	374,79	305,66	294,28
Perf_o2_1000_ROI4_Pix	75	78	77	78	80
Perf_o2_1000_ROI4_Vox	675	702	693	702	720
Perf_o2_1000_ROI4_Val	266,15	270,73	336,57	215,46	345,57
Perf_o2_1000_ROI4_SW	262,57	270,73	331,14	215,46	345,57
Perf_o2_1000_ROI5_Pix	75	75	74	77	78
Perf_o2_1000_ROI5_Vox	675	675	666	693	702
Perf_o2_1000_ROI5_Val	266,15	483,65	446,47	275,55	373,18
Perf_o2_1000_ROI5_SW	457,63	459,88	416,18	275,55	372,38
Perf_o2_750_ROI3_Pix	77	78	87	86	80
Perf_o2_750_ROI3_Vox	693	702	783	774	720
Perf_o2_750_ROI3_Val	309,89	300,36	424,21	307,25	290,51
Perf_o2_750_ROI3_SW	248,72	275,01	355,37	253,18	279,12
Perf_o2_750_ROI4_Pix	74	66	78	78	79
Perf_o2_750_ROI4_Vox	666	594	702	702	711
Perf_o2_750_ROI4_Val	270,82	267,44	371,61	211,38	336,92
Perf_o2_750_ROI4_SW	256,97	267,44	354,27	211,38	336,92
Perf_o2_750_ROI5_Pix	80,00	76,00	80,00	79,00	80,00
Perf_o2_750_ROI5_Vox	720	684	720	711	720
Perf_o2_750_ROI5_Val	575,26	475,56	472,78	273,46	377,32

Perf_o2_750_ROI5_SW	370,81	398,53	393,23	259,75	372,92
Perf_o2_500_ROI3_Pix	76	85	87	89	85
Perf_o2_500_ROI3_Vox	684	765	783	801	765
Perf_o2_500_ROI3_Val	312,67	288,47	404,92	307,45	310,91
Perf_o2_500_ROI3_SW	202,84	244,24	292,13	300,62	265,99
Perf_o2_500_ROI4_Pix	80	76	79	80	86
Perf_o2_500_ROI4_Vox	720	684	711	720	774
Perf_o2_500_ROI4_Val	275,24	273,02	349,29	202,72	330,59
Perf_o2_500_ROI4_SW	227,47	265,54	303,80	202,72	316,86
Perf_o2_500_ROI5_Pix	86,00	77,00	71,00	80,00	77,00
Perf_o2_500_ROI5_Vox	774	693	639	720	693
Perf_o2_500_ROI5_Val	570,65	463,29	464,98	273,35	361,79
Perf_o2_500_ROI5_SW	320,72	316,98	320,72	271,26	343,30
Lunge_li_nativ_Mean	24,9	30,8	29,9	31,9	39,4
Lunge_re_nativ_Mean	26,8	27,9	33	23,3	38,3
geo_MW_nativ	25,83	29,31	31,41	27,26	38,85
Lunge_li_O2_Mean	30,4	37,1	35,6	39,1	49,7
Lunge_re_O2_Mean	33,8	33,6	40,7	28,4	48,3
geo_MW_O2	32,05	35,31	38,06	33,32	48,99
Diff_nat/O2	6,22	5,99	6,65	6,06	10,15
SZ links%	22,1	20,5	19,1	24,1	26,1
SZ rechts%	20,6	20,4	23,3	21,9	26,1
SZ gesamt%	21,4	20,5	21,2	23	26,1
Wash in_li sec	48	55	45	37	55
Wash out_li sec	44	46	44	37	43
Wash in_re sec	55	52	43	42	52
Wash out_re sec		57	40	37	46
Diff_washin- outsec	7	2,5	2	2,5	8,5

Danksagung

Diese Dissertationsarbeit entstand während der Zeit von Herrn Prof. Dr. Claus D. Claussen im Lehrstuhl der Abteilung für Radiologische Diagnostik der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen. Eingereicht wurde sie unter Prof. Dr. K. Nikolaou als ärztlicher Direktor. Für diese Möglichkeit möchte ich mich bedanken.

Prof. Claussen gilt mein Dank für die Vorstellung bei meinem Doktorvater und für sein stets offenes Ohr bei den Fortschritten meiner Doktorarbeit.

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Jürgen Schäfer, ohne den diese Studie und Doktorarbeit nicht entstanden wäre. Seine immer neuen Ideen und die exzellente Betreuung haben mich immer wieder motiviert mein Bestmöglichstes bei der Erstellung dieser Arbeit zu geben.

Besonderen Dank möchte ich auch an Frau Susanne Schäfer richten, die durch Ihre Organisation, Ihr Engagement und ihre große Kompetenz sehr wesentlich zur Durchführung der Studie beigetragen hat.

Großen Dank schulde ich auch Herrn PD. Dr. Andreas Boss, der bei meinen Fragen immer eine gute Lösung parat hatte und das Programm zur Berechnung der Sauerstoffanflutung für diese Studie entworfen hat.

Bei Herrn Dr. Gunnar Blumenstock vom Institut für Medizinische Biometrie möchte ich mich für die freundliche Beratung und die Hilfe bei statistischen Belangen bedanken.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Petros Martirosian, Herrn Prof. Dr. Fenchel und Frau PD. Dr. Schraml, welche am Erstellen verschiedener Programme beteiligt waren und meine Doktorarbeit durch zusätzliche Informationen verbesserten.

Mein letzter Dank gilt meinem Freund Frank Hermann für die mentale Unterstützung, und die Hilfe bei allen computertechnischen Fragen, seiner Familie, meiner zuverlässigen Freundin Dr. Stefanie Lerche sowie meinen Eltern und meinem Onkel Walter Tietze für die Korrekturlesung.