

**Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. C. D. Claussen  
Sektion Experimentelle Radiologie  
Leiter: Professor Dr. Dr. F. Schick**

**FAIR-TrueFISP-Perfusionsbildgebung der Leber**

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

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

**vorgelegt von**

**Friederike Nägele**

**aus**

**Tübingen**

**2011**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichtstatter: Professor Dr. Dr. F. Schick

2. Berichtstatter: Professor Dr. U. Klose



## Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- / Tabellenverzeichnis.....	7
Abkürzungen.....	8
1 Einleitung.....	10
2 Grundlagen.....	12
2.1 Gewebepfusion und Perfusionsmessungen	12
2.1.1 Definition von Gewebepfusion	12
2.1.2 Quantitative Messung der Perfusion, Ficksches Prinzip, Indikatorverdünnungsmethode und Kompartimentmodelle	12
2.1.3 Perfusionsmessungen in der Nuklearmedizin	13
2.1.4 Perfusionsmessungen mittels Magnetresonanztomographie	15
2.1.5 Perfusionsmessungen mittels Computertomographie	16
2.1.6 Perfusionsmessungen in der Sonographie	17
2.2 Leberperfusion und Pfortaderfluss	19
2.2.1 Anatomie und Physiologie	19
2.2.2 Regulation der Leberperfusion	20
2.2.3 Methoden zur Messung der Leberperfusion	21
2.3 Magnetresonanztomographie	25
2.3.1 Kernspin und magnetisches Kernmoment	25
2.3.2 Hochfrequenz-Magnetfeld und Resonanzeffekt	26
2.3.3 Relaxation	27
2.3.4 Bildkontrast	27
2.3.5 Selektive Schichtanregung und Ortskodierung	27
2.3.6 K-Raum und MR-Bildrekonstruktion	28
2.3.7 Bildgebungssequenzen	29
2.4 Spinlabeling-Perfusionsmessung	30
2.4.1 Grundlagen des Arterial Spin Labeling	30

---

## Inhaltsverzeichnis

---

2.4.2 Continuous Arterial Spin Labeling	30
2.4.3 Pulsed Arterial Spin Labeling	31
2.4.4 Techniken zur Datenakquisition bei PASL	32
2.4.5 FAIR-TrueFISP Perfusionsbildgebung	33
2.5 Flussmessung mit Phasenkontrastmethoden	34
2.5.1 Grundlagen	34
2.5.2 Sequenzen zur Phasenkontrast-Bildgebung	35
2.5.3 Geschwindigkeitskodierung	35
<b>3 Material und Methodik</b> .....	<b>36</b>
3.1 Probanden	36
3.2 Hardware	36
3.3 Sequenzen	36
3.3.1 Anatomische Bildgebung: T <sub>1</sub> -gewichtete FLASH 2D- Sequenz	36
3.3.2 Perfusionsbildgebung: ASL FAIR-TrueFISP-Sequenz	37
3.3.3 Flussmessung: Phasenkontrast FLASH-Sequenz	39
3.4 Messprotokoll	39
3.5 Auswertung	41
3.5.1 Optimale Inversionszeit für FAIR-TrueFISP- Perfusionsmessungen der Leber	41
3.5.2 Berechnung quantitativer Perfusionskarten	41
3.5.3 Datenanalyse	43
3.5.4 Bildqualität der Perfusionskarten	43
3.5.5 Flussberechnung	43
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>44</b>
4.1 FAIR-TrueFISP Perfusionsbildgebung der Leber	44
4.2 Optimierung der Inversionszeit	46
4.3 Perfusionswerte von sechs Probanden	50
4.4 Fluss in der Vena portae gemessen mit MR-Phasenkontrast-Methoden	50

---

## Inhaltsverzeichnis

---

5 Diskussion.....	52
5.1 Validität der quantitativen Perfusionswerte der Leber	52
5.2 Besondere Schwierigkeiten bei der Durchführung von FAIR-TrueFISP Perfusionsmessungen der Leber	53
5.3 Flussmessung mit MR-Phasenkontrast und Vergleich der erhobenen Perfusions- und Flusswerte	58
5.4 Klinische Anwendbarkeit von FAIR-TrueFISP- Perfusionsbildgebung der Leber und Ausblick	59
6 Zusammenfassung.....	61
7 Literaturverzeichnis.....	63
8 Danksagung.....	72
9 Lebenslauf.....	73

---

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schichtpositionierung auf anatomischen T <sub>1</sub> -gewichteten FLASH-2D-Aufnahmen der Leber .....	37
Abb. 2: Schema der TrueFISP-Sequenz .....	38
Abb. 3: Perfusionsbildgebung der Leber: Korrespondierende anatomische T <sub>1</sub> -gewichtete FLASH-2D-Aufnahmen, farbkodierte Perfusionskarten, Perfusionsaufnahmen zur ROI-Platzierung in sagittaler und koronarer Schnittebene .....	45
Abb. 4: Relative Signalintensitätsänderungen bei unterschiedlichen Inversionszeiten .....	46
Abb. 5, Teil 1: Perfusionskarten der Leber mit TI = 0,8 / 1,2 / 1,6 s in prä- und postprandialem Zustand .....	48
Teil 2: Perfusionskarten der Leber mit TI = 2,0 / 2,4 / 2,8 s in prä- und postprandialem Zustand .....	49
Abb. 6: MR-Phasenkontrastaufnahme der Pfortader (im Querschnitt) .....	51

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Relative Signalintensitäten $\Delta S / S_0$ in % bei unterschiedlichen Inversionszeiten TI, gemessen an zwei Probanden .....	47
Tab. 2: Perfusionsraten in ml / min / 100g an sechs unterschiedlichen Stellen im Lebergewebe, jeweils in prä- und postprandialem Zustand, dem Pfortaderfluss in ml / s gegenübergestellt .....	51

## Abkürzungen

ASL	Arterial Spin Labeling
CASL	Continuous Arterial Spin Labeling
CT	Computertomographie
2D	zweidimensional
EKG	Elektrokardiogramm
EPI	Echo Planar Imaging
FAIR	Flow-Sensitive Alternating Inversion Recovery
FISP	Fast Imaging with Steady Precession
FLASH	Fast Low Angle Shot
FOCI	Frequency Offset Corrected Inversion
FT	Fouriertransformation
GE	Gradient Echo
GRASE	Gradient and Spin Echo
HASTE	Half Fournier Single Shot Turbo Spin Echo
HF	Hochfrequenz
IR	Inversion Recovery
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kontrastmittel
Low-MI	Low Mechanical-Index (Ultraschall)
MRT	Magnetresonanztomographie
PASL	Pulsed Arterial Spin Labeling
PET	Positronenemissionstomographie
PICORE	Proximal Inversion with Control of Off-Resonance Effects
Q2TIPS	QUIPSS2 with Thin-Slice TI 1 Periodic Saturation
QUIPSS	Quantitative Imaging of Perfusion Using a Single Subtraction
RARE	Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement
RF	Radio Frequency / Radiofrequenz
ROI	Region of Interest
SE	Spin Echo

## Abkürzungen

---

SNR	Signal to Noise Ratio / Signal-zu-Rausch-Verhältnis
SPECT	Single-Photon Emissionscomputertomographie
SSFP	Steady State Free Precession
STAR	Signal Targeting with Alternating Radio-Frequency
T <sub>1</sub> w-DCE-MRI	T <sub>1</sub> -weighted Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging
T <sub>2</sub> *-DSC-MRI	T <sub>2</sub> *-weighted Dynamic Susceptibility Contrast Magnetic Resonance Imaging
TE	Echo Time / Echozeit
TGSE	Turbo Gradient Spin Echo
TI	Inversion Time / Inversionszeit
TR	Repetition Time / Repetitionszeit
TrueFISP	True Fast Imaging with Steady Precession
VENC	Velocity Encoding

## 1 Einleitung

Die Perfusion, welche die nutritive Blutversorgung eines Gewebekapillarnetzes gewährleistet, ist lebenswichtig für die Aufrechterhaltung der Homeostase und dadurch für die Vitalität eines Organs. So ermöglicht die Erhebung des Parameters Perfusion dem Untersucher, Aussagen über den aktuellen Funktionszustand des interessierenden Organs zu gewinnen [1].

Viele Lebererkrankungen (wie z. B. die Leberzirrhose) stehen in Zusammenhang mit Veränderungen der Perfusion des Lebergewebes. Hier können Alterationen der Gewebepfusion als Marker zur Erkennung und Schweregradeinschätzung von Leberpathologien oder auch zur Überwachung des Krankheitsverlaufs und Überprüfung eines Therapieansprechens verwendet werden. Die frühe Diagnose abnormer Perfusionswerte kann der Entwicklung schwerwiegender, irreversibler Komplikationen vorbeugen. Dadurch können sowohl die Morbidität des leberkranken Patienten verringert, als auch Kosten im Gesundheitswesen eingespart werden [2].

Bisher wurde die Leberperfusion mit teilweise invasiven Techniken und dem Einsatz von Kontrastmitteln gemessen [3-8]. Es besteht hier der Bedarf eines gleichwertigen, jedoch patientenfreundlicheren Verfahrens zur Leberperfusionsmessung.

Die Arterial Spin Labeling (ASL) Technik FAIR-TrueFISP (FAIR: Flow-Sensitive Alternating Inversion Recovery, TrueFISP: True Fast Imaging with Steady Precession) bietet die Möglichkeit, mittels Magnetresonanztomographie (MRT) Perfusionswerte eines Gewebes gänzlich nichtinvasiv zu erheben: Es können Perfusionskarten erstellt sowie Perfusionsraten in interessierenden Regionen absolut quantifiziert werden. Entwickelt wurde ASL Mitte der 90er Jahre zur Messung der Gehirnperfusion [9-12]. Mittlerweile konnte die FAIR-TrueFISP-Technik zur Perfusionsmessung bereits in einigen anderen Organen (wie z. B. den Nieren) etabliert und gegenüber bisher bestehenden Gold-Standard-Methoden validiert werden [13-15]. Hier konnte gezeigt werden, dass FAIR-TrueFISP-Bildgebung eine verlässliche Alternative zur Darstellung und

Berechnung der Gewebepfusion bietet. Leberperfusionsmessungen wurden mit dieser Technik unseres Wissens noch nicht durchgeführt.

Ziel dieser Arbeit ist es, eine FAIR-TrueFISP ASL-Technik zur Messung der Leberperfusion bei 1,5 Tesla anzuwenden. Es soll eine an die speziellen Anforderungen der Leberperfusion angepasste Optimierung von Messprotokoll und Datenauswertung erfolgen. Außerdem soll die Abhängigkeit der Leberperfusion von der Nahrungsaufnahme geprüft werden und die ermittelten Perfusionswerte mit durch Magnetresonanz(MR)-Phasenkontrastmessungen erhobenen Flussparametern der Pfortader verglichen werden.

## **2 Grundlagen**

### **2.1 Gewebepfusion und Perfusionsmessungen**

#### **2.1.1 Definition von Gewebepfusion**

Die Perfusion eines Gewebes ist definiert als die Blutmenge, welche die Kapillaren eines bestimmten Gewebevolument pro Zeiteinheit durchfließt (Milliliter Blut / 100 Gramm Gewebe / Minute), d.h. sie beschreibt die Mikrozirkulation im Gewebe. Sie ist abzugrenzen vom makroskopischen Fluss, welcher den Blutstrom durch die Gefäße vor und nach der Kapillarpassage darstellt. Die Perfusion ist ein funktioneller Parameter und ermöglicht die Beurteilung der Vitalität und Funktionalität eines Gewebes [16].

#### **2.1.2 Quantitative Messung der Perfusion, Ficksches Prinzip, Indikatorverdünnungsmethode und Kompartimentmodelle**

Um die Gewebepfusion quantifizieren zu können, werden Trägermoleküle, sogenannte Tracer, benötigt. Dies sind Substanzen, die während ihrer Passage durch ein zu untersuchendes Gewebe eindeutig abgrenzbar und detektierbar sind. So können durch die Verfolgung des Tracers Informationen über die Perfusion des Gewebes erhoben werden. Es existieren Methoden zur Bestimmung der Gewebepfusion mittels exogener Trägermoleküle (radioaktiv-markierte Substanzen, Kontrastmittel) sowie mittels endogener (körpereigener) Tracer.

Als Grundlage der Perfusionsquantifizierung wurden mathematische Modelle zur Beschreibung der Kinetik der Tracerverteilung entwickelt, sogenannte Tracer Kinetic Models [17], die auf dem Fickschen Prinzip und der Indikatorverdünnungstheorie [18] beruhen. Ursprünglich wurden diese Modelle in der Nuklearmedizin angewandt [19], jedoch mit Entwicklung neuerer Bildgebungstechniken (CT, MRT) auch auf diese adaptiert [1,20-24].

Das Ficksche Prinzip beschreibt die Erhaltung von Masse innerhalb eines Systems, d. h. die Menge eines Indikators innerhalb eines Organs entspricht der Differenz der Indikatormengen im Zufluss- und Ausflusstrakt des Organs. Das Prinzip erlaubt so, unter Gleichgewichtsbedingungen bei bekannter Einfluss- und Abflusskonzentration die Berechnung des Blutflusses eines

Organs. Bei der Indikatorverdünnungsmethode wird dieses Prinzip weiter modifiziert: Es wird nach Injektion eines Indikators in die Blutbahn an anderer Stelle die Indikatorverdünnung mittels einer Konzentrations-Zeit-Kurve gemessen, wobei sich der Indikator in Abhängigkeit von der Flussgeschwindigkeit des Blutes mit diesem vermischt; der Blutfluss kann nun aus der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve berechnet werden.

Die heutzutage angewandten Tracer Kinetic Models stellen (von Kety [17] eingeführte) Kompartiment-Modelle dar, welche das zu untersuchende Gewebe als ein oder mehrere Kompartiment(e) mit arteriellem und venösem Zu- und Abflussgefäß und definierten Austauschwegen ansehen, worin sich ein Tracer gleichmäßig verteilt.

Durch sequenzielle Bildaufnahme des zu untersuchenden Gewebes kann das Verhalten eines Tracers in dieser interessierenden Region (Region of Interest, ROI) verfolgt werden. Aus den so erhaltenen Aktivitäts-/Intensitäts-Zeit-Verläufen lassen sich Konzentrations-Zeit-Kurven erstellen. Mit zusätzlicher Messung einer arteriellen Input-Funktion (des über einen arteriellen Zufluss in das Gewebe einströmenden Kontrastmittelboluses) können aus diesen Kurven durch Datennachverarbeitung Perfusionsparameter berechnet werden.

### **2.1.3 Perfusionsmessungen in der Nuklearmedizin**

Die Nuklearmedizin bietet wie kein anderes bildgebendes Verfahren die Möglichkeit zu Funktionsuntersuchungen auf molekularer Basis. So wurden die ersten Perfusionsmessungen mit den Techniken der Nuklearmedizin durchgeführt [25-27]. Heute werden sie zum Teil von den kontrastmittelverstärkten Messungen mittels CT und MRT abgelöst, spielen jedoch in einigen Bereichen noch eine wesentliche Rolle in der funktionellen Diagnostik (Lungen-, Myokard-, und Nierenperfusion) [28-30].

Die Szintigraphie beruht auf folgendem Messprinzip: Nach Verabreichung organ- bzw. stoffwechselspezifischer, mittels Radionukliden markierter Substanzen kann die räumliche und zeitliche Verteilung dieser Tracer durch ihre emittierte Gammastrahlung registriert werden. Zur Detektion werden heutzutage meist Single-Photon Emissionscomputertomographen (SPECT) verwendet, die regionale Funktionsprozesse mittels einer Radioaktivitäts-

verteilung in Form von Schnittbildern darstellen können. Aufgrund technischer Grenzen (eine Absorptionskorrektur durch Transmissionsmessung ist nicht möglich) kann jedoch mit SPECT-Messungen lediglich eine relative Quantifizierung durchgeführt werden [31].

Für Perfusionsszintigraphien werden Aktivitäts-Zeit-Verläufe einer bestimmten Region erstellt. Die Anreicherung des Tracers im Gewebe korreliert dabei mit der Perfusion. Durch eine Analyse der Aktivitäts-Zeit-Kurven (Anstiegssteilheit, Kurvengipfel) und den Vergleich von Impulsraten (im Seitenvergleich, mit gesundem Gewebe, in Ruhe und unter Belastung) kann die regionale Perfusion beurteilt werden [32]. Je nach Gewebe, das untersucht werden soll, werden verschiedene Tracer (meist mit  $^{99m}\text{Tc}$ -markierte Substanzen) mit unterschiedlichen Anreicherungsprinzipien verwendet:

So erfolgt die Lungenperfusionsszintigraphie mit  $^{99m}\text{Tc}$ -markierten makroaggregierten Albuminpartikeln oder Mikrosphären, welche sich nach i.v.-Injektion entsprechend der regionalen Durchblutung in den Lungenkapillaren verteilen und diese vorübergehend okkludieren (Prinzip der Kapillarblockade). Die kombinierte Ventilations-Perfusionsszintigraphie ist in der Diagnostik der Lungenembolie eine klinisch etablierte Methode [28].

Häufige Anwendung, vor allem zur KHK-Diagnostik, findet die szintigraphische Untersuchung der myokardialen Perfusion. Hierfür werden  $^{99m}\text{Tc}$ -Isonitrite ( $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI) verwendet, die sich perfusionsabhängig in den Mitochondrien der Myokardzellen anreichern. Es erfolgen Messungen in Belastung und Ruhe. Durch Vergleich der Aktivitätsverteilung verschiedener Myokardareale lassen sich semiquantitative Aussagen zur Perfusion machen [29].

Desweiteren ist mittels SEPCT die Darstellung der regionalen Gehirnperfusion möglich. Dazu stehen die Tracer  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO und  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD zur Verfügung. Sie können als lipophile Substanzen die Blut-Hirn-Schranke passieren und akkumulieren in Abhängigkeit von der Perfusion des Gewebes, welches sie durch Überführung in eine hydrophile Substanz nicht mehr verlassen können [33].

Ein weiteres Anwendungsgebiet nuklearmedizinischer Perfusionsmessung ist die Nieren-Perfusions-Funktionsszintigraphie. Es werden die harnpflichtigen

Substanzen  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA und  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG-3 benutzt und Zeit-Aktivitäts-Kurven ihrer Passage durch die Niere (Perfusion, Sekretion/Filtration, Exkretion) registriert. Die Perfusion des Nierengewebes kann dabei im Seitenvergleich quantifiziert werden (was vor allem zur Überwachung von Transplantatnieren sowie von Kindern mit bekannten Uropathien verwendet wird) [30].

Die Positronenemissionstomographie (PET) ermöglicht die Aufnahme orts aufgelöster Bilder und eine absolute Quantifizierung der detektierten Prozesse. Kurzlebige Positronenstrahler (wie z. B.  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ) emittieren Positronen, die nach Zusammentreffen mit einem Elektron durch Paarvernichtung in zwei Gammaquanten von je 511keV umgewandelt werden. Diese sich diametral entfernenden Photonen werden in einem ringförmig angeordneten Detektor koinzident gemessen. Zur absoluten Perfusionsquantifizierung mittels PET werden die oben beschriebenen Kompartimentmodelle angewendet, um Perfusionsparameter aus Aktivitäts-Zeit-Verläufen von ROIs und aus zusätzlicher Messung der arteriellen Input-Funktion zu berechnen. Es werden hierfür die Tracer  $^{13}\text{N}$ -Ammoniak,  $^{15}\text{O}$ -Wasser oder -Gas und  $^{82}\text{Rb}$  benutzt. PET-Perfusionsmessungen werden vor allem in Gehirn, Myokard und Nieren durchgeführt, beanspruchen jedoch einen hohen organisatorischen Aufwand [31,34-36].

### **2.1.4 Perfusionsmessungen mittels Magnetresonanztomographie**

In der klinischen Routine bietet die dynamische kontrastmittelverstärkte  $T_1$ -gewichtete MRT ( $T_1$ w-DCE-MRI) eine robuste, einfach und schnell durchführbare Möglichkeit der Perfusionsbildgebung. Absolute Perfusions-Quantifizierung ist zwar möglich, jedoch schwierig. Die für quantitative Perfusionsmessungen übliche Technik stellt die dynamische  $T_2^*$ -suszeptibilitätsgewichtete MRT ( $T_2^*$ -DSC-MRI) dar. Beide Methoden sind kontrastmittelunterstützt, d.h. es werden exogene Tracer als Informationsträger der Perfusion verwendet [1,16,23,24].

Die  $T_1$ -gewichtete DCE-MRI beruht auf MR-Signalverstärkung durch den  $T_1$ -verkürzenden Effekt eines verwendeten paramagnetischen Kontrastmittels (Gadolinium-Chelate) während der Kontrastmittelpassage. Es ergeben sich nach Datenakquisition mittels  $T_1$ -gewichteter Gradientenechosequenzen Signal-

Zeit-Kurven, aus denen die Perfusion quantifiziert werden kann. Dies ist allerdings bei Verwendung von Gadolinium-basierten KM aufgrund des nicht-linearen Zusammenhangs zwischen  $T_1$ -Signaländerungen und Kontrastmittelkonzentrationen schwierig.

Bei der  $T_2^*$ -gewichteten DSC-MRI bewirkt das Kontrastmittel durch lokale Magnetfeldinhomogenitäten eine beschleunigte Dephasierung der Spins und so eine  $T_2^*$ -Verkürzung, was zu einer Signalabnahme in  $T_2^*$ -Wichtung führt. Durch Erfassung einer KM-Bolus-Passage innerhalb von Sekunden mittels schneller echoplanarer Sequenzen (mit Gradientenecho- oder Spinechopräparation) können bei einer anschließenden Analyse von Signal-Zeit-Kurven Perfusionsparameter wie Blutvolumen, Blutfluss und mittlere KM-Transitzeit berechnet werden. Dieser Perfusionsquantifizierung liegen die schon für Perfusionmessungen in der Nuklearmedizin angewandten Kompartimentmodelle zugrunde.

Die MRT bietet weiterhin ein elegantes Verfahren, mit dem die Perfusion ohne Verwendung von Kontrastmitteln mittels endogener Tracer bestimmt werden kann. Bei der Arterial-Spin-Labeling-Methode werden Wasserprotonen des Blutes mit einem Radiowellenpuls markiert und dienen so als „intrinsisches Kontrastmittel“ zur Messung der Gewebepfusion [1]. Eine solche nicht-invasive Perfusionsbildgebung wurde schon in verschiedenen Organen wie Gehirn [9-12,37], Nieren [13,14,38] und Muskel [15], sowie Lunge [39], Schilddrüse [40], Parotis [41] und Pankreas [42] durchgeführt. Die ASL-Technik wird in Kapitel 2.4 genauer erläutert.

### **2.1.5 Perfusionmessungen mittels Computertomographie**

Auch die Computertomographie ermöglicht es, durch den Einsatz von Kontrastmitteln die Perfusion zu quantifizieren. Durch die Entwicklung des Spiral- und schließlich des Multidetektorreihen-CT konnte dabei eine hohe zeitliche und räumliche Auflösung erreicht werden. Jodhaltiges Kontrastmittel, welches durch die hohe Ordnungszahl von Jod Röntgenstrahlen stärker absorbiert als natives Gewebe und dadurch dessen Dichtewert proportional zur Kontrastmittel-Konzentration ändert, kann als Indikator für Perfusionmessungen verwendet werden. Durch eine Bildsequenz wird der

Konzentrationsverlauf des Kontrastmittels im interessierenden Gewebe und im zuführenden Gefäß über die Zeit aufgezeichnet. Als Grundlage zur Berechnung von Perfusionsparametern werden bei CT-Messungen drei verschiedene Methoden angewandt: Die Indikatorverdünnungstheorie bei der sogenannten „Moments“-Methode (Berechnung des Blutflusses durch Division von Blutvolumen durch mittlere Transitzeit, sowie Verwendung einer Gamma-Variablen-Analyse), ein Kompartimentmodell bei der sogenannten „Slope“-Methode (Berechnung von Perfusion durch Division der maximalen Steigung der Gewebe-Dichteänderungs-Kurve durch die der arteriellen Dichteänderungs-Kurve) oder ein lineares System bei der sogenannten „Deconvolution“-Methode (Berechnung der Perfusion aus einer Gewebe-Impulsantwort-Funktion welche durch Faltung von Gewebe- und arteriellen Dichteänderungs-Kurven erhalten wird) [22].

### **2.1.6 Perfusionsmessungen in der Sonographie**

Die Sonographie, welche Ultraschallwellen, die an unterschiedlichen Gewebeoberflächen verschieden stark reflektiert werden, zur Bildgebung verwendet, wird durch ihre schnelle, einfache Verfügbarkeit und Risikofreiheit oft als erste diagnostische Maßnahme eingesetzt.

Seit langem klinisch etabliert ist die Farbdoppler-/Duplex-Sonographie zur Flussbestimmung größerer Blutgefäße. Die Gewebepfusion kann mit der Power-Doppler-Methode semiquantitativ bestimmt werden. Die Berechnung von Strömungsgeschwindigkeiten in Gefäßen beruht auf dem sogenannten Dopplereffekt. Dieser beschreibt die Frequenzverschiebung, die eine Schallwelle erfährt, wenn die Grenzfläche, an der sie reflektiert wird (im strömenden Blut sind dies die Erythrozyten) eine Relativbewegung zur Schallquelle ausführt. Diese Frequenzänderung wird durch die Dopplergleichung  $\Delta F = 2 \cdot f_0 \cdot v / c \cdot \cos \alpha$  (wobei  $\Delta F$  die Frequenzdifferenz,  $f_0$  die Sendefrequenz,  $v$  die Flussgeschwindigkeit,  $c$  die Schallgeschwindigkeit und  $\alpha$  der Winkel zwischen Schallstrahl und Blutgefäß sind) beschrieben. Das aufgenommene Dopplersignal, das aus einem Frequenzspektrum besteht, wird durch Fourier-Transformation in seine Frequenzanteile zerlegt. Nach Definition des Einstrahlwinkels  $\alpha$  (erforderlich, da nur Frequenzänderungen gemessen

werden können, die in der Schallstrahlachse liegen) kann nun eine Flussgeschwindigkeit errechnet werden. Der Powerdoppler-Mode, welcher die Intensität von Strömungen anzeigt, ermöglicht eine hohe Nachweisempfindlichkeit für Fluss und eignet sich, um Perfusionsmuster zu erkennen. Ein gutes Signal erhält man jedoch nur in sehr oberflächlichen Strukturen [43].

Mit Einführung der kontrastmittelverstärkten Sonographie stehen nun auch moderne sonographische Methoden für funktionelle Untersuchungen wie der Quantifizierung von Gewebepfusion zur Verfügung. Als Kontrastmittel werden luft- oder gas- (z. B. Schwefelhexafluorid) gefüllte Mikrobläschen mit einer Hülle aus unterschiedlichen biokompatiblen Materialien (Palmitat-Glukosematrix, Phospholipide), sogenannte Microbubbles, eingesetzt. Sie verstärken als zusätzliche Grenzflächen die Reflexion des Ultraschalls und so des gemessenen Signals. Zusätzlich interagieren sie auf eine andere Weise wie Gewebe mit der Schallwelle, was für die Bildgebung genutzt werden kann: Microbubbles werden durch den Schall in Schwingung versetzt und geben dadurch nichtlineare Ober- bzw. Unterschwingungen der eingesandten Frequenzen ab. Bei zu hoher Sendeenergie des Ultraschalls werden die Bläschen zerstört, wobei sie ein nichtlineares Schallsignal abgeben (stimulierte akustische Emission). Spezielle Ultraschalltechniken müssen eingesetzt werden, um dieses Verhalten zur Bildgebung nutzen zu können. Am meisten verwendet wird hierfür die Phasen-/Pulsinversionstechnik (nach Aussendung um  $180^\circ$  phasenversetzter Schallimpulse kommt es bei nichtlinearer Signalarückstreuung der Microbubbles zur Addition der Schallsignale, während die lineare Schallreflektion von Gewebe sich auslöscht). Mit der Kontrastmittelsonographie kann Perfusion semiquantitativ beurteilt werden, indem der zeitliche Verlauf der Signalintensität eines Gewebes nach KM-Injektion und folgendem Anfluten gemessen wird. Aus der so aufgenommenen Kurve können Parameter wie der Zeitpunkt des Beginns des Signalanstiegs, die Steigung und das Signalmaximum entnommen und verglichen werden. Absolute Perfusionsquantifizierung ist durch Analyse von sogenannten Wiederanflutungskinetiken möglich. Hierbei werden die Mikrobläschen in der zu untersuchenden Region zunächst durch einen Ultraschallpuls hoher Energie

zerstört, um anschließend den Einstrom von Mikrobläschen aus angrenzendem Gewebe in die interessierende Region zu messen. Mathematische Modelle ermöglichen es, aus der Signalintensitäts-Zeit-Kurve des Wiederanflutens den mittleren Blutfluss, das Blutvolumen oder die mittlere Blutflussgeschwindigkeit des untersuchten Gewebes zu berechnen. Die Perfusionsquantifizierung mittels KM-Sonographie wird bisher in der Vitalitätsbeurteilung von Myokard, den Nieren und des Gehirns verwendet. Bei Tumoren könnte die Perfusion als Verlaufsgröße dienen [44,45].

## **2.2 Leberperfusion und Pfortaderfluss**

### **2.2.1 Anatomie und Physiologie**

Die Leber ist das zentrale Stoffwechselorgan des menschlichen Körpers. Um diesen speziellen Anforderungen gerecht zu werden, besitzt sie ein besonderes System der doppelten afferenten Blutversorgung, wodurch in Ruhe mit 1500 ml / min (25-30 % des Herzzeitvolumens) die größte absolute Durchblutung aller Organe (abgesehen von der Lunge) erreicht wird. Die durchschnittliche Perfusion des Lebergewebes liegt bei circa 100 ml / 100 g / min. Die Leber erhält Blut aus der Vena portae (75 %), teilweise desoxygeniert und nährstoffreich vom Magen-Darm-Trakt, dem Pankreas, der Milz und der Gallenblase kommend, sowie sauerstoffreiches Blut aus der Arteria hepatica (25 %). Den Sauerstoffbedarf der Leber decken diese beiden Gefäße jeweils etwa zur Hälfte. Die Leber hat aufgrund ihrer einzigartigen Zirkulation einen sehr hohen Blutgehalt (20-25 ml / 100 g) und dient so auch als Blutreservoir [46-48].

Auch die Mikrozirkulation der Leber unterscheidet sich von der anderer Organe. Die kleinste funktionelle Einheit ist der Leberazinus: Blut aus Endästen von Arteria hepatica und Vena portae erreicht die sogenannten Sinusoide, in denen es sich vermischt und unidirektional, die in Balken angeordneten Hepatozyten umspülend, in Richtung einer drainierenden Vene fließt. Die Lebersinusoide sind außergewöhnlich weit und besitzen ein diskontinuierliches Endothel ohne Basallamina [49].

### **2.2.2 Regulation der Leberperfusion**

Die Regulation der Leberperfusion erfolgt größtenteils über den vaskulären Widerstand der Arteria hepatica, welcher über intrinsische und extrinsische Faktoren kontrolliert wird. Wichtigster intrinsischer Regulationsmechanismus ist die über Adenosin regulierte Fähigkeit der Arteria hepatica, bei Alterationen der Pfortaderdurchblutung mit einer Veränderung ihres Widerstands und dadurch ihres Blutflusses zu reagieren und so eine Über-/Unterversorgung des Leberparenchyms auszugleichen. Dieser Mechanismus wurde von Lauth et al. [46] beschrieben und als „Hepatic Arterial Buffer Response“ bezeichnet. Die extrinsische Regulation erfolgt neural über das vegetative Nervensystem sowie über humorale Faktoren. Dabei spielt die vasokonstriktorische Wirkung sympathischer Fasern der Nervi splanchnici über  $\alpha$ -adrenerge Rezeptoren an der Arteria hepatica die entscheidende Rolle. Die Pfortader wird passiv vom Blut der Splanchnikusorgane durchflossen und besitzt einen geringen Gefäßwiderstand. So wird der Pfortaderfluss vor allem vom Blutzustrom aus den präportalen Organen und damit von deren vaskulären Widerstand bestimmt. Auch auf Ebene der Mikrozirkulation (Lebersinusoide) ist eine Perfusionsregulation möglich. Sie erfolgt über vasoaktive Mediatoren wie Endothelin-1, Stickstoffmonoxid und Kohlenmonoxid [46,50].

Nach einer Mahlzeit lässt sich eine physiologische Hyperämie der Leber beobachten. Die genauen Mechanismen und Ursachen, die hinter diesen Änderungen der Hämodynamik stehen, sind bisher nur teilweise verstanden. Während in älterer Literatur ein Anstieg des Blutflusses sowohl in der Pfortader als auch in der Arteria hepatica beschrieben wird [50,51], messen neuere Studien, dass allein der Pfortaderfluss stark ansteigt, während der Fluss in der Arteria hepatica etwas abfällt [52]. Letzteres würde der oben beschriebenen Theorie der Hepatic Arterial Buffer Response von Lauth et al. [46] entsprechen. Die Pfortaderflusssteigerung ist eine Folge der postprandial erhöhten Darmdurchblutung, ausgelöst durch Dehnung der Darmwand, Ausschüttung vasoaktiver intestinaler Hormone und erhöhtem Metabolismus [53]. Maximale hämodynamische Änderungen werden circa 30 min nach dem Verzehr der Mahlzeit erreicht [52,54]. Darüber, ob die Zusammensetzung der Mahlzeit

Auswirkungen auf das Ausmaß der Leberhyperämie hat, existieren in der Literatur unterschiedliche Meinungen: So berichtet eine Studie, dass Fette und Proteine größere Stimuli als Kohlenhydrate seien [55], während andere Autoren beobachtet haben, dass die Zusammensetzung der Mahlzeit nicht das Ausmaß, sondern den Zeitpunkt der Durchblutungsänderung beeinflussen [56].

Auch Lebererkrankungen haben Auswirkungen auf die Hämodynamik des Organs: So kommt es bei der Zirrhose durch Kollageneinlagerung zu Alterationen der sinusoidalen Architektur, wodurch dort ein erhöhter vaskulärer Widerstand entsteht. Aus diesem Grund sinkt der Pfortaderfluss und es bilden sich Umgehungskreisläufe. Um die Versorgung der Leber aufrecht zu erhalten, steigt durch die Hepatic Arterial Buffer Response der Fluss in der Arteria hepatica an. Trotz dieses Ausgleichsmechanismus ist die totale Leberperfusion jedoch reduziert. Studien mit kontrastmittelverstärkten Messtechniken zeigten eine Korrelation der Perfusionsparameter mit dem Schweregrad der diffusen Lebererkrankung [2,57-61].

Die Perfusion ist also eine wichtige Determinante der Leberfunktion. Die Detektion von Perfusionsveränderungen in der Leber bietet die Möglichkeit, die Entwicklung pathologischer Vorgänge früh zu erkennen und zu therapieren, um Folgeschäden (wie z. B. hepatozelluläre Karzinome) zu verhindern.

### **2.2.3 Methoden zur Messung der Leberperfusion**

Perfusionsmessungen in der Leber sind komplexer in ihrer Durchführung als in anderen Organen, da die duale Blutversorgung der Leber berücksichtigt werden muss. Hierfür wird bei kontrastmittelverstärkter Bildgebung (PET, CT, MRT) meist ein mit zwei Einströmwegen modifiziertes Einkompartimentmodell, welches durch die Gleichung  $dC_L(t)/dt = k_{1a}C_a(t) + k_{1p}C_p(t) - k_2C_L(t)$  (wobei  $C_L$ ,  $C_a$ ,  $C_p$  die Tracerkonzentration in Leber, Arteria hepatica und Pfortader und  $k_{1a}$ ,  $k_{1p}$ ,  $k_2$  arterielle, portale Einström- und Leberausströmkonstanten sind) charakterisiert wird, als Grundlage zur Quantifizierung der Perfusion benutzt [2].

#### **Nuklearmedizinische Methoden:**

Erste Messungen der Leberperfusion wurden in der Nuklearmedizin (Ende der 70er Jahre) durchgeführt. Mit der Etablierung von Sonographie, CT und MRT hat sich die Bedeutung nuklearmedizinischer Methoden in der Leberdiagnostik

jedoch geändert. Sie wird durch die Möglichkeit der Darstellung von Funktion und Metabolismus nun vor allem eingesetzt, um bereits detektierte Pathologien differentialdiagnostisch einzugrenzen oder im Verlauf zu beobachten [62].

Die Leberperfusionsszintigraphie bietet die Möglichkeit zur Abschätzung des arterioportalen Durchblutungsverhältnisses, d. h. eine semiquantitative Bestimmung der Leberperfusion. Nach i.v.-Bolusinjektion von  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA werden Aktivitäts-Zeit-Kurven über dem Leberparenchym aufgezeichnet. Aufgrund der doppelten Blutversorgung der Leber resultiert eine biphasische Kurve, deren erster Peak durch den arteriellen und deren zweiter Peak durch den portalen Einstrom bedingt ist. Um beide Komponenten trennen zu können, werden zusätzlich Aktivitäts-Zeit-Kurven über rein arteriell perfundierten Organen (wie der Milz) akquiriert. Der relative Anteil von arterieller und portalvenöser Leberperfusion kann nun durch Kurvenanalyse (Integralberechnung) quantifiziert werden [3,62,63].

Die absolute Quantifizierung der Leberperfusion mittels PET ist schwierig, da auch hier der duale Bluteinstrom in die Leber berücksichtigt werden muss. Zur Perfusionsquantifizierung werden Konzentrations-Zeit-Kurven des Radiotracers vom Lebergewebe sowie vom Blut, das in die Leber einströmt, benötigt. Es ist jedoch sehr aufwendig, hierfür Blut direkt aus der Pfortader zu gewinnen. Taniguchi et al. [4,64,65] (mittels Radioaktivitätsmessung in Blut der Arteria brachialis) und später Kudomi et al. [66] (nichtinvasiv) entwickelten verschiedene Ansätze, um regionalen Leberblutfluss mit  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ -PET zu quantifizieren.

### **Computertomographische Methoden:**

Anfang der 90er Jahre führten Miles et al. die Quantifizierung und funktionelle Bildgebung verschiedener die Leberperfusion charakterisierende Parameter mittels dynamischer Kontrastmittelverstärker Computertomographie ein [21,67]. Dabei wurden nach i.v.-Injektion eines jodhaltigen Kontrastmittels Dichteänderungskurven von ROIs über Leber, Pfortader, Aorta und Milz erstellt. Um den arteriellen und den portalen Anteil der Leberparenchym-Enhancement-Kurve unterscheiden zu können, benutzte er die zusätzliche Dichteänderungskurve der Milz. Zur Berechnung relativer Perfusionsparameter, wie des Hepatic

Perfusion Index (der definiert ist als das Verhältnis von hepatischer arterieller zu totaler (arterieller + portaler) Perfusion), wurden bei Miles Methode die Steigungen der arteriellen bzw. portalvenösen Kurvenanteile zum Peak-Enhancement der Aorta ins Verhältnis gesetzt. Eine Überarbeitung dieses Ansatzes durch Blomley et al. [5] lieferte physiologischere, jedoch wie bei Miles et al. nur relative Perfusionsparameter.

Es wurde dann ein mit zwei Einstromwegen modifiziertes Einkompartimentmodell (wie oben beschrieben) zur Perfusionsmessung mit CT etabliert [6]. Aus ROIs über der Aorta, der Pfortader und dem Leberparenchym wurden Konzentrations-Zeit-Kurven generiert. Verzögerungszeiten, die das Kontrastmittel benötigt, um von der Aorta bzw. der Pfortader in das Leberparenchym zu gelangen, wurden berücksichtigt. Nun konnten totale, arterielle und portalvenöse Perfusion, mittlere Transitzeit und Tracerverteilungsvolumen der Leber ermittelt werden. Mittlerweile wird die Leberperfusion Voxel-by-Voxel berechnet und in Perfusionskarten dargestellt [68].

Als dritte Methode zur Quantifizierung der Leberperfusion mittels CT entwickelte sich die Deconvolution-Technik [69]. Dabei wurden Transferfunktionen für Einstrom- und Ausstromwerte verwendet, und mit diesen dann Perfusionsparameter dem Kompartimentmodell entsprechend berechnet.

Der Einsatz von Multidetektorreihen-CT-Scannern ermöglicht heutzutage Leberperfusionen über große Gewebevolumina mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung.

### **Magnetresonanztomographische Methoden:**

Die Anwendung der dynamischen kontrastmittelverstärkten MRT zur Bestimmung von Leberperfluationsparametern wurde 2002 von Materne et al. an Kaninchen beschrieben und validiert [7]: Es wurden schnelle T<sub>1</sub>-gewichtete Gradientenecho-Sequenzen in einer Schicht nach i.v.-Bolusinjektion des Kontrastmittels Gd-DOTA durchgeführt. Eine vorausgehende Kalibrierung der Signalintensität bezüglich der KM-Konzentration war erforderlich, um die gemessenen Signalintensitäts-Zeit-Verläufe in KM-Konzentrations-Zeit-Kurven umzuwandeln. Mit einem auf zwei Einstromwege modifizierten Einkompartimentmodell konnten dann durch ROI-Analysen aus Konzentrations-

Zeit-Kurven über der Aorta, der Pfortader und dem Leberparenchym der arterielle, der portale und der gesamte Leberblutfluss (in ml / min / 100ml), sowie die mittlere Transitzeit (in Anlehnung an die oben beschriebene Methode der CT-Perfusionsquantifizierung) errechnet werden und gegenüber der Referenzmethode mit radioaktiv markierten Mikrosphären validiert werden. Messungen gleicher Technik wurden anschließend auch am Menschen getestet und der Zusammenhang zwischen Änderungen der Hämodynamik und pathologischen Prozessen der Leber (z. B. zirrhotischer Umbau) anhand von Perfusionswerten aufgezeigt [58]. Noch exaktere Perfusionsparameter konnten gewonnen werden, indem unerwünschte Inflow-Effekte mitberücksichtigt und korrigiert wurden [70]. Stetige Weiterentwicklung führte in letzter Zeit zur Realisierung von 3D-Perfusions-MR-Bildgebung der gesamten Leber [59]. Voxelbasierte parametrische Kartierung mittels des Hepatic Perfusion Index [8] hat das Potential, regionale Perfusionsschwankungen darzustellen und so Bereiche abnormaler Perfusion zu lokalisieren, beschreibt jedoch nur relative Perfusionswerte (bezogen auf den Blutfluss in der Aorta) und benötigt noch einen hohen Aufwand der Nachverarbeitung.

Kontrastmittelfreie MRT-Perfusionsmessungen der Leber mittels Arterial Spin Labeling wurden unseres Wissens noch nicht durchgeführt.

### **Ultraschall-Bildgebung:**

Mit der Duplexsonographie ist nur eine Flussmessung in größeren Lebergefäßen möglich, jedoch keine Quantifizierung der regionalen Gewebepfusion. Es kann eine zeitgemittelte maximale Flussgeschwindigkeit  $V_{\max}$  oder eine über den Gefäßquerschnitt gemittelte Flussgeschwindigkeit  $V_{\text{mean}}$  in Arteria hepatica und Pfortader (in cm / s) berechnet werden. Die Multiplikation von  $V_{\text{mean}}$  mit der Querschnittsfläche des Gefäßlumens ermöglicht die Abschätzung des Blutflusses (in ml / min) [71]. Es kann dann der sogenannte Doppler Perfusion Index, der arteriellen und gesamten Leberblutfluss zueinander ins Verhältnis setzt, erstellt werden. Er ist bei verschiedenen krankhaften Prozessen der Leber charakteristisch verändert [72].

Perfusionsbildgebung mit Kontrastmittel-Ultraschall findet vor allem in der Diagnostik fokaler Läsionen der Leber klinische Anwendung (aufgrund leberspezifischer Anreicherung einiger Kontrastmittel). Das dynamische Verhalten von Läsionen kann mit hoher Auflösung unter „Real-Time“-Bedingungen dargestellt werden, was zur Detektion als auch zur Läsionscharakterisierung verwendet wird [44,73].

Auch die Messung einer sogenannten hepatischen Transitzeit, die ein Kontrastmittel für die Passage von der Arteria hepatica zur Lebervene benötigt, ist sonographisch (durch Analyse der Anflutungskinetiken beider Gefäße) möglich und kann in der Diagnostik von Lebermetastasen eingesetzt werden [74].

Absolute Quantifizierung der Leberperfusion durch KM-Ultraschall ist bisher nicht realisierbar. Es wurden mathematische Modelle (Multivessel Model) entwickelt, um Perfusionsparameter mit Low-MI (Mechanical Index)-Ultraschall zu berechnen. Hierbei können jedoch nur relative Werte, welche proportional zur arteriellen und portalen Perfusion und zum Blutvolumen sind, erhalten werden, da absolute Microbubbles-Konzentrationen im arteriellen bzw. portalen Blut nicht messbar sind. Einzig Blutflussgeschwindigkeiten können mit dieser Methode absolut quantifiziert werden [75].

### **2.3 Magnetresonanztomographie**

#### **2.3.1 Kernspin und magnetisches Kernmoment**

Die Magnetresonanztomographie beruht auf der Tatsache, dass Atomkerne mit ungerader Protonen- oder Neutronenzahl als Grundeigenschaft einen Drehimpuls (Kernspin) besitzen. Durch diese ständige Rotation um die eigene Achse wird die Kernladung bewegt, dabei ein elektrischer Strom erzeugt und so ein Magnetfeld mit Dipolcharakter um den Kern aufgebaut (magnetisches Kernmoment). Der Wasserstoffatomkern, der nur aus einem Proton besteht, besitzt das größte magnetische Kernmoment aller Isotope und ist außerdem im menschlichen Körper am häufigsten vorhanden, was optimale Voraussetzungen zur Bildgebung mit magnetischer Kernresonanz liefert.

In der Summe können die magnetischen Kernmomente mit äußeren Magnetfeldern in Wechselwirkung treten und wie im Folgenden beschrieben in einer Empfangsspule ein Signal erzeugen [76,77].

Bringt man die magnetischen Momente der Atomkerne in ein starkes homogenes statisches Magnetfeld  $B_0$  (in einem MR-Ganzkörpertomographen mit 0,2 – 3 Tesla Feldstärke), richten sie sich entlang des äußeren Magnetfeldes aus. Sie nehmen in einem stabilen Gleichgewichtszustand eine energetisch günstige Ausrichtung ein und addieren sich zu einem makroskopischen Magnetisierungsvektor  $M$  auf, der wegen eines kleinen Überschusses an parallel (im Vergleich zu antiparallel) zu  $B_0$  stehenden Kernen in Richtung  $B_0$  zeigt. Der Magnetisierungsvektor  $M$  kann in eine longitudinale, längs zu  $B_0$  stehende und eine transversale, senkrecht zu  $B_0$  stehende Komponente zerlegt werden. Im Gleichgewichtszustand im statischen Magnetfeld besteht er ausschließlich aus longitudinaler Magnetisierung [78,79].

### **2.3.2 Hochfrequenz-Magnetfeld und Resonanzeffekt**

Da die magnetischen Kernmomente einen Spin besitzen, reagieren sie in einem Magnetfeld mit einer Ausweichbewegung: Sie präzedieren mit einer bestimmten Frequenz, der Larmorfrequenz, um die Richtung des Magnetfeldes. Diese ist proportional zur Feldstärke und abhängig von der Art der Kerne. Ihre transversale Magnetisierung führt dabei eine Rotationsbewegung aus, welche in einer Empfangsspule eine messbare Spannung, das MR-Signal, induziert.

Damit die longitudinale Magnetisierung des Gleichgewichtszustands nun in transversale Magnetisierung übergeht, muss eine Störung von außen erfolgen, und zwar durch ein Hochfrequenz (HF)-Magnetfeld  $B_1$ , das senkrecht zum statischen Feld  $B_0$  mit bestimmter Dauer und Stärke eingestrahlt wird. Entspricht die Hochfrequenz dieses Feldes der Lamorfrequenz der Spins, kippt deren Magnetisierungsvektor von Längs- in Richtung Querebene wobei die transversale Magnetisierung mit der Lamorfrequenz zu rotieren beginnt. Das Spin-System ist angeregt, es ist ein sogenannter Resonanzeffekt entstanden [76,77].

### 2.3.3 Relaxation

Nach einer Hochfrequenzanregung strebt das Spin-System jedoch wieder in den stabilen Ausgangsgleichgewichtszustand zurück. Dieser als Relaxation bezeichnete Prozess wird durch zwei unabhängige, aber gleichzeitig ablaufende Vorgänge bewirkt: der longitudinalen Relaxation der Längsmagnetisierung durch Spin-Gitter-Wechselwirkung und der transversalen Relaxation der Quermagnetisierung durch Spin-Spin-Wechselwirkung. Beide Relaxationsvorgänge verlaufen exponentiell, wobei die Längsmagnetisierung gegen den Gleichgewichtswert mit der Zeitkonstanten  $T_1$  (Zeit in der die Längsmagnetisierung von Null auf 63% des Gleichgewichtswerts angestiegen ist) relaxiert und die Quermagnetisierung gegen 0 mit der Zeitkonstanten  $T_2$  bzw.  $T_2^*$  (Zeit in der die Quermagnetisierung auf 37% der ursprünglichen Quermagnetisierung abgefallen ist) [76,78].

### 2.3.4 Bildkontrast

Relaxationsprozesse laufen in verschiedenen Geweben unterschiedlich schnell ab. Auf dieser starken Gewebeabhängigkeit der Relaxationszeiten  $T_1$  und  $T_2$  (und der Protonendichte eines Gewebes) basiert der Gewebekontrast der MR-Bildgebung. Durch Einstellung spezieller Messparameter wie der Repetitionszeit TR und der Echozeit TE kann die Signalintensität unterschiedlicher Gewebe beeinflusst und so der Bildkontrast variiert werden [79,80].

### 2.3.5 Selektive Schichtanregung und Ortskodierung

Um aus einem MR-Signal Informationen über seinen Entstehungsort zu erhalten, werden kurzzeitig sogenannte Gradientenfelder entlang der drei Raumrichtungen eingestrahlt, durch die das statische Magnetfeld  $B_0$  einen linearen Anstieg der Feldstärke in der jeweiligen Richtung aufweist. An jedem Punkt eines Gradienten besitzen die Spins nun eine andere Larmorfrequenz, da diese sich proportional zur Magnetfeldstärke verhält. Wie bereits in 2.3.2 beschrieben, erfolgt eine Anregung, d.h. Auslenkung der Magnetisierung nur dann, wenn die Anregefrequenz ungefähr gleich der Larmorfrequenz ist. So kann man nun eine Schicht selektiv anregen, indem man eine Hochfrequenz bestimmter Frequenzbreite während Anwesenheit eines Schichtauswahl-

gradienten einstrahlt. Ein in Gegenrichtung geschalteter Gradient sorgt danach wieder für die Rephasierung der Quermagnetisierung in der Schicht.

Bei der anschließenden Ortskodierung werden die beiden Bildachsen innerhalb der Schicht mittels Phasenkodierung und Frequenzkodierung verschlüsselt. Bei der Phasenkodierung wird ein Phasenkodiergradient für eine bestimmte Dauer vor der Signalakquisition eingeschaltet, der bewirkt, dass die bereits angeregten Spins während dieser Zeit abhängig von ihrem Ort unterschiedlich schnell präzedieren. Die Spins sind nun gegeneinander phasenverschoben. Es kann jede Spalte innerhalb der Schicht durch ihre ortsabhängige Phase identifiziert werden. Um dies mittels einer Fourier-Transformation berechnen zu können, muss die Messung mit unterschiedlichen Phasenkodiergradienten wiederholt werden. Informationen über die zweite Bildrichtung erhält man durch die Frequenzkodierung des MR-Signals. Mit der Anschaltung eines Frequenzgradienten während der Detektion des Signals wird erreicht, dass die Spins entlang dieses Gradienten mit unterschiedlichen Larmofrequenzen präzedieren. Bei Signalmessung wird nun ein ganzes Frequenzspektrum empfangen. Jede Bild-Zeile ist dabei durch ihre Frequenz identifizierbar. Eine Fourier-Transformation kann hier alle im Signal einer Messung vorkommenden Frequenzen bestimmen [81,82].

### **2.3.6 K-Raum und MR-Bildrekonstruktion**

Die gemessenen Daten werden zunächst in einem mathematischen Rohdatenraum (K-Raum) abgelegt. Er ist zweidimensional und hat dieselbe Matrixgröße wie das kodierte Bild. Eine Zeile entspricht einer Messung (Folge von Messpunkten bei eingestrahlttem Frequenzgradienten) und für jeden Phasenkodiergradienten wird eine neue Zeile aufgenommen. Ein Messpunkt besitzt jeweils Informationen über Länge und Richtung des Summenvektors der Quermagnetisierung. Zur Rekonstruktion eines MR-Bildes werden so viele Messpunkte benötigt, wie das Bild nachher Pixel aufweist.

Ein Bild wird nun durch zweidimensionale Fouriertransformation (2D-FT) konstruiert. Dabei entsteht eine räumliche Signalverteilung, die im Bild mittels Grauwerten dargestellt wird [81,82].

### 2.3.7 Bildgebungssequenzen

Es existieren mittlerweile eine Vielzahl von Sequenzen zur MR-Bildgebung. Sie lassen sich in zwei große Gruppen aufteilen:

Die Spinecho (SE)-Sequenzen erfolgen nach dem Basisimpulsschema  $90^\circ - \frac{1}{2} TE - 180^\circ - \frac{1}{2} TE - \text{Akquisition}$ . Nach dem  $90^\circ$ -Impuls beginnen einige Anteile der Quermagnetisierung aufgrund statischer Feldinhomogenitäten schneller zu präzedieren, andere wiederum langsamer, wodurch es zur Dephasierung kommt. Durch den  $180^\circ$ -Impuls nach der Hälfte der Echozeit wird die Phase der Spins umgedreht. Dadurch sind die präzedierenden Spins nach Ablauf der gesamten Echozeit wieder in Phase und erzeugen so bei Signalakquisition ein Maximum an Signal, das Spinecho. Mit der SE-Sequenz kann also der Einfluss von statischen Magnetfeldinhomogenitäten ausgeschaltet werden.

Bei den Gradientenecho (GE)-Sequenzen entsteht im Vergleich zu den SE-Sequenzen das Echosignal nur durch Gradientenschaltung: Die durch die Gradienten verursachte Dephasierung wird durch Umpolung des Gradienten kompensiert, so dass ein Gradientenecho entsteht. Außerdem wird zur Anregung des Spinsystems ein Hochfrequenzimpuls mit einem Flipwinkel  $\alpha < 90^\circ$  verwendet, so dass nur ein Teil der Längsmagnetisierung in die Transversalebene geklappt wird. Nach mehreren Sequenzwiederholungen stellt sich ein Gleichgewichtszustand des Spinsystems ein. Da der  $180^\circ$ -Impuls hier wegfällt, ist eine viel schnellere Bildaufnahme möglich. Bei kurzen TR-Zeiten ergibt sich durch die Kleinwinkelanregung ein Signalgewinn gegenüber SE-Sequenzen. Die beiden gebräuchlichsten Vertreter der GE-Sequenz-Arten sind FLASH (Fast Low Angle Shot) und FISP (Fast Imaging with Steady Precession), die sich dadurch unterscheiden, dass bei FLASH ein Spoilergradient nach Signalakquisition zur Zerstörung der Rest-Quermagnetisierung angewendet wird, während bei FISP die Rest-Quermagnetisierung verwertet wird. Schnelle GE-Sequenzen verwenden eine zusätzliche Präparation der Magnetisierung mit einem Inversionspuls zur Kontrastverbesserung. Die echoplanare Bildgebung (EPI) ist trotz einiger Limitationen in der funktionellen MRT anwendbar. Eine Mischung aus SE und

GE stellen die Sequenzen TGSE (Turbo Gradient Spin Echo) und GRASE (Gradient and Spin Echo) dar [79].

### **2.4 Spinlabeling-Perfusionsmessung**

#### **2.4.1 Grundlagen des Arterial Spin Labeling**

Arterial Spin Labeling (ASL) bietet die Möglichkeit einer nichtinvasiven, kontrastmittelfreien Messung der quantitativen Gewebepfusion mit Magnetresonanztomographie. Bei dieser Technik werden magnetisch markierte Wasserprotonen des arteriellen Blutes als endogene Tracer verwendet.

Ein perfusionsgewichtetes Bild wird hierbei in mehreren Schritten erstellt: Als erstes erfolgt die magnetische Sättigung der arteriellen Wasserstoffprotonen mittels eines Inversionspulses. Nach Ablauf einer definierten Inversionszeit (TI) wird nun die mit dem Blutfluss in die Ausleseschicht eingeflossene Magnetisierung mit Hilfe einer Schnellbildtechnik (EPI: Echo Planar Imaging, HASTE: Half Fournier Single Shot Turbo Spin Echo, TrueFISP: True Fast Imaging with Steady Precession) detektiert (Label-Aufnahme). Um zusätzliche Signalkomponenten von Spins im stationären Gewebe, die bei der Einstrahlung des Inversionspulses mitgekennzeichnet wurden, auszuschalten, wird schließlich ein Kontrollbild ohne vorhergehende Blutmarkierung aufgenommen. Durch Subtraktion beider Aufnahmen kann so ein quantitatives Perfusionsbild des untersuchten Gewebes errechnet werden, auf dem das verbleibende Differenzsignal proportional zur Perfusion ist.

Es haben sich mehrere Methoden zur Durchführung von Perfusionsmessungen mittels ASL entwickelt, die in zwei Hauptgruppen unterteilt werden können: Kontinuierliche ASL (Continuous-ASL, CASL) und gepulste ASL (Pulsed-ASL, PASL) [1,9].

#### **2.4.2 Continuous Arterial Spin Labeling**

Bei der CASL-Methode werden die arteriellen Wasserstoffprotonen durch Einstrahlung einer lang andauernden ( $t_{RF}$  1-5 s) Radiofrequenz(RF)welle beim Durchfluss durch eine mittels eines Gradienten selektierte dünne Markierungsschicht kontinuierlich markiert [1,9,83].

Mit dieser Technik lässt sich im Vergleich zur PASL-Perfusionsmessung eine höhere Signalstärke erzielen, jedoch ergeben sich folgende Probleme:

Durch die lange Einstrahlungsdauer der RF-Welle kommt es zum sogenannten Magnetisierungstransfer-Effekt. Die RF-Welle erregt zusätzlich zu den Wasserprotonen des arteriellen Blutes auch stationäre in Makromolekülen gebundene Protonen der Ausleseschicht, da diese ein breiteres Spektrum von Larmfrequenzen besitzen. Sie werden so gesättigt und übertragen einen Teil ihrer Magnetisierung auf in der Umgebung liegende freie Protonen, die schließlich das gemessene Perfusionssignal verfälschen. Mit der zusätzlichen Anfertigung einer Kontrollaufnahme mit vorangegangener Einstrahlung einer RF-Welle, die eine symmetrisch zur Markierungsschicht auf der Gegenseite der Ausleseschicht gelegene Schicht markiert, kann der Magnetisierungstransfer-Effekt teilweise unterdrückt werden. Modifizierte RF-Einstrahlung oder das Verwenden unterschiedlicher Spulen für Markierung und Bildakquisition stellen weitere Ansätze zur Bewältigung dieses Problems dar. Auch der Effekt der arteriellen Transit-Zeit (Zeit, die ein Blutbolus benötigt, um von der Markierungsschicht in die Ausleseschicht zu fließen) muss bei der flussabhängigen CASL-Methode berücksichtigt werden. Da diese Zeit räumlich sehr variabel ist und dadurch das ASL-Signal unabhängig von der Perfusion unterschiedlich stark abgeschwächt wird, werden so ungenaue Messungen hervorgerufen. Hinzu kommt, dass die CASL-Methode auch sensitiver gegenüber Schwankungen der  $T_1$ -Relaxationszeit ist. Patienten/Probanden werden bei Messungen mit CASL außerdem durch die lange andauernde RF-Welle großen RF-Leistungen ausgesetzt. Besonders beim Hochfeld-MRT stößt die Verwendung der CASL an die Sicherheitsgrenzwerte der spezifischen Absorptionsrate [84].

### **2.4.3 Pulsed Arterial Spin Labeling**

Die PASL-Methode verwendet im Gegensatz zur CASL-Methode einen kurzen volumenselektiven Inversionspuls ( $t_{RF}$  10 ms), der ein großes Blutvolumen markiert, welches nicht durch eine Markierungsschicht fließt [1,11].

Es gibt folgende Techniken zur PASL-Perfusionsmessung mit unterschiedlichen Strategien der geometrischen Puls-Anordnungen:

Bei der als erstes entwickelten STAR-Technik (Signal Targeting with Alternating Radio-Frequency) [85] erfolgt bei der Labelaufnahme eine selektive Inversion des Blutes proximal der Ausleseschicht, bei der Kontrollaufnahme wird bei identischer Bildakquisition distal der Ausleseschicht ein Resonanzfrequenzpuls appliziert. So werden im Differenzbild Fehler durch Magnetisierungstransfer heraussubtrahiert. Die PICORE-Technik (Proximal Inversion with Control of Off-Resonance Effects) [86] verwendet bei der Kontrollaufnahme eine HF-Impuls-Einstrahlung mit gleicher Frequenz wie bei der Markierungsaufnahme jedoch ohne gleichzeitige Gradientenschaltung.

Schließlich wurde mit der FAIR-Technik (Flow-Sensitive Alternating Inversion Recovery) [10,11] ein Schema etabliert, bei dem in einem ersten Schritt Spins in der Ausleseschicht mit einem selektiven Inversionspuls präpariert werden, eine Labelaufnahme erstellt wird und anschließend eine Kontrollaufnahme mit vorangegangener Spinpräparation durch globale Inversion aufgenommen wird. Durch Subtraktion entstehen wiederum Aufnahmen mit Perfusionswichtung, da hier bei der Label-Aufnahme nichtmarkiertes Blut in eine Umgebung markierten stationären Gewebes einfließt, bei der Kontrollaufnahme jedoch einfließendes Blut und stationäres Gewebe markiert sind. Mit den Weiterentwicklungen QUIPSS (Quantitative Imaging of Perfusion Using a Single Subtraction) [87] und Q2TIPS (QUIPSS2 with Thin-Slice TI 1 Periodic Saturation) [88] wird versucht, eine genauere absolute Quantifizierung der Perfusion zu erreichen.

PASL ist aufgrund mehrerer Vorteile gegenüber CASL (kleinerer Einfluss von Magnetisierungstransfer und arterieller Transitzeit, weniger Anfälligkeit gegenüber  $T_1$ -Relaxationszeit-Schwankungen, geringere spezifische Absorptionsrate und geringere Hardwareanforderungen) die in Klinik und Forschung gebräuchlichere Methode zur Perfusionsmessung mittels Arterial Spin Labeling [84].

### **2.4.4 Techniken zur Datenakquisition bei PASL**

Prinzipiell können gepulste ASL-Messungen mit vielen Techniken zur Datenakquisition durchgeführt werden. Die am meisten verwendete Methode zur Datenaufnahme ist die echoplanare Bildgebung (EPI) [10,11]. EPI liefert ein hohes Signal-zu-Rausch-Verhältnis bei kurzen Messzeiten, ist jedoch sehr

anfällig gegenüber Suszeptibilitätsartefakten durch Magnetfeldinhomogenitäten (wie sie z. B. im Bauchraum oder an Luft-Gewebeübergängen gehäuft entstehen) und erlaubt außerdem nur lange Echozeiten, was zu einem Signalverlust bei Geweben mit kurzer  $T_2$ -Zeit führt. Es wurden mittlerweile eine Reihe unterschiedlicher Bildgebungsstrategien für PASL eingeführt, die weniger sensitiv auf Magnetfeldinhomogenitäten reagieren, jedoch andere Probleme aufweisen: Schnelle Spin-Echo-Sequenzen wie RARE (Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement) [89] und HASTE (Half Fournier Single Shot Turbo Spin Echo) [90], die lange Aufnahmezeiten benötigen und durch den Abfall der transversalen Magnetisierung während langer Echozüge unscharfe Bilder erzeugen; aus SE und Gradientenecho kombinierte Sequenzen wie GRASE (Gradient and Spin Echo) [91], deren Bildqualität aufgrund von Phasenfehlern eingeschränkt ist; Gradientenecho-Sequenzen wie FLASH (Fast Low Angle Shot) [91], die unter Signalverlust durch Sättigung leidet und die TurboFLASH-Sequenz [92], die eine nur geringe Signalstärke aufweist. Mit Entwicklung der TrueFISP (True Fast Imaging with Steady Precession)-Sequenz [14] wurde ermöglicht, Perfusionsaufnahmen mit ähnlich hohem Signal-zu-Rausch-Verhältnis wie bei EPI in kurzen Messzeiten und zusätzlich mit viel geringerer Anfälligkeit gegenüber Magnetfeldinhomogenitäten zu realisieren.

### **2.4.5 FAIR-trueFISP Perfusionsbildgebung**

Hochwertige Perfusionsbilder ermöglicht die Kombination der PASL-Technik FAIR mit der Datenaufnahme-Strategie TrueFISP. TrueFISP ist eine SSFP (Steady State Free Precession)-Gradientenecho-Sequenz, bei der eine vollständige Refokussierung der transversalen Magnetisierung (in Phasenkodier- und auch in Frequenzkodierichtung) nach Signalauslese durch die völlig symmetrische Anordnung aller Gradienten erfolgt. Bei einer Echozeit von  $TE=TR/2$  kann eine fast komplette maximale Refokussierung erreicht werden und so können Signalverluste durch Magnetfeldinhomogenitäten (wie sie bei normalen GE-Sequenzen vorkommen) stark vermindert werden. Sowohl transversale als auch longitudinale Magnetisierungsanteile erreichen nach einer Anzahl von Anregungen einen Gleichgewichtszustand. So kann durch kurze TR-Zeiten (kürzer als die  $T_2$ -Zeit der darzustellenden Gewebe) ein starkes

Signal bei kurzer Messzeit erreicht werden. Das Problem von Signalschwankungen während der Übergangsphase, in der noch kein Gleichgewichtszustand besteht, kann durch die Einführung eines Präpuls-Schemas behoben werden [14].

Bei der FAIR-Technik werden die Spins abwechselnd durch schichtselektive und globale Inversion präpariert [10,11]. Wie oben bereits beschrieben, entsteht ein Perfusionsbild schließlich durch Subtraktion von zwei Bildern unterschiedlicher Inversion, bei der man eine Magnetisierungsdifferenz durch die aufgrund der Gewebepfusion einfließenden Spins erhält.

## **2.5 Flussmessung mit Phasenkontrastmethoden**

### **2.5.1 Grundlagen**

Mit der MR-Phasenkontrast-Bildgebung kann der Blutfluss nichtinvasiv quantifiziert werden. Die Grundlage hierfür ist, dass transversale Magnetisierung durch verschiedene Einflüsse unterschiedlich schnell präzediert und dadurch unterschiedliche Phasen aufweist. Dies wird für die Flussmessung ausgenutzt, indem Phasendifferenzen benutzt werden, um Flussgeschwindigkeiten zu kodieren. Hierfür wird ein bipolarer Gradientenimpuls zwischen Hochfrequenzanregung und Signalaufnahme eingestrahlt, der eine Phasenveränderung von sich bewegenden Spins bewirkt. Stationäre Spins besitzen nach dem bipolaren Gradientenimpuls, der aus zwei Hälften gleichen Betrags jedoch unterschiedlicher Polarität besteht, die gleiche Phasenlage, da sich die Wirkung der zwei gegenläufigen Impulshälften gegenseitig aufhebt. Die sich bewegenden Spins erfahren stattdessen eine ihrer Geschwindigkeit entlang der Gradientenrichtung proportionale Phasenverschiebung. Um andere Einflüsse, die zu einer zusätzlichen Dephasierung führen (wie z. B. Magnetfeldinhomogenitäten), zu eliminieren, wird anschließend ein zweites Bild ohne Flusskodierung aufgenommen (Referenzbild) und dann werden Phasen- und Referenzbild voneinander subtrahiert. Das so entstandene Bild enthält als Graustufen kodiert die Informationen über Flussgeschwindigkeit und -richtung eines abgebildeten Voxels im Verhältnis zum verwendeten Gradienten [93,94].

### **2.5.2 Sequenzen zur Phasenkontrast-Bildgebung**

Für MR-Phasenkontrast-Aufnahmen werden schnelle Gradientenecho-Sequenzen mit kurzen Echozeiten und kleinen Flipwinkeln verwendet. Diese werden mittels Pulsoxymeter oder EKG getriggert, d.h. die Messungen können dem Herzzyklus zugeordnet werden und erfolgen so immer an gleicher Zyklusstelle, wodurch pulsatile Bewegungseffekte vermieden werden können. Dieses Gating kann pro- oder retrospektiv durchgeführt werden. Die Aufnahme erfolgt in Atemstillstand [93,94].

### **2.5.3 Geschwindigkeitskodierung**

Bei der Flussmessung können nur Phasenwinkel, deren Werte zwischen  $+180^\circ$  und  $-180^\circ$  liegen, korrekt den entsprechenden Flussgeschwindigkeiten zugeordnet werden. Erfahren die Spins jedoch aufgrund ihrer sehr hohen Geschwindigkeit Phasenänderungen, die über diese Werte hinausgehen, werden diese falsch interpretiert und stellen sich im Bild als Flüsse entgegengesetzter Richtung dar. Dieses Phänomen wird als Phasen-Aliasing bezeichnet. Um Phasen-Aliasing zu vermeiden, muss im Vorfeld der Messung ein Geschwindigkeitsbereich, der sogenannte „Velocity Encoding“ (VENC) - Parameter, definiert werden, in dem die zu messende Geschwindigkeit erwartet wird. Dadurch wird die Stärke des bipolaren Gradientenimpulses und damit die Proportionalitätskonstante zwischen Phasendifferenz und Flussgeschwindigkeit festgelegt [93,94].

### **3 Material und Methodik**

#### **3.1 Probanden**

Es wurden sechs gesunde Probanden (2 Männer, 4 Frauen) im Alter von 22 bis 31 Jahren (Durchschnittsalter: 25 Jahre) in die Studie eingeschlossen. Sie nahmen zum Zeitpunkt der Studie keine Medikamente ein. Die Probanden waren zu Studienbeginn seit mindestens 6 Stunden nüchtern.

Alle Probanden gaben Ihre Einverständniserklärung zur MRT-Untersuchung und wissenschaftlichen Auswertung der gewonnenen Daten.

Das Studienprotokoll wurde von der lokalen Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Tübingen genehmigt.

#### **3.2 Hardware**

Die Untersuchungen wurden an einem klinischen 1,5 Tesla Ganzkörper MR-Tomographen (Magnetom Sonata, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) mit der Software-Version VA30A durchgeführt. Das System besitzt einen supraleitenden Magneten (Niobium-Titan-Legierung) zur Erzeugung des statischen Magnetfelds, was eine hohe Feldhomogenität, -stabilität und -stärke gewährleistet. Das Gradientensystem des Gerätes arbeitet mit einer maximalen Gradientenstärke von 40 mT/m und einer Slew-Rate von 200 T/m/s in alle drei Raumrichtungen.

Die Spinanregung durch homogene Hochfrequenzeinstrahlung erfolgte mittels der im Tomographen eingebauten Body-Coil. Zur Signaldetektion wurde eine flexible 6-Kanal-Anterior- sowie eine Posterior-Body-Phased-Array-Spule benutzt.

#### **3.3 Sequenzen**

##### **3.3.1 Anatomische Bildgebung: T<sub>1</sub>-gewichtete FLASH 2D-Sequenz**

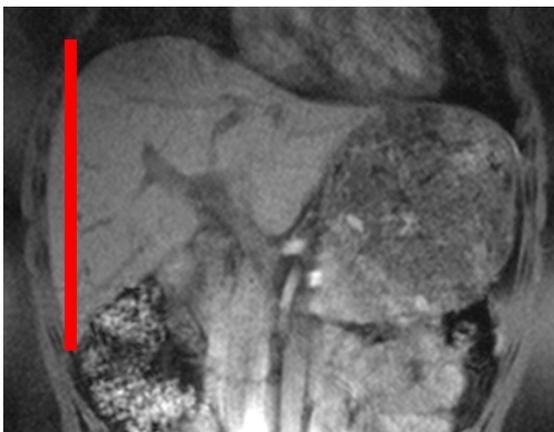
Um sich einen anatomischen Überblick zu verschaffen, sowie zur Schichtpositionierung für die folgende Perfusionmessung wurden morphologische T<sub>1</sub>-gewichtete FLASH 2D Gradientenechosequenzen des oberen Abdomens (mit vollständiger Darstellung der Leber) in transversaler,

koronarer und sagittaler Ausrichtung durchgeführt. Folgende Parameter wurden hierfür gewählt: Repetitionszeit TR = 143 ms, Echozeit TE = 5,1 ms, Auslese-Bandbreite 260 Hz/pixel, Flipwinkel 70°, Bild-Matrix-Größe 256 x 256, Field-of-View 360 (in Lese-Richtung) x 234 (in Phasen-Richtung) mm<sup>2</sup>, Schichtdicke 5 mm, Auflösung (Voxel-Größe) 1,4 x 1,4 x 5 mm<sup>3</sup>, Water-Excitation Präparation. Um Bewegungsartefakte zu verhindern, wurden die Probanden aufgefordert, während der Messung den Atem in endexpiratorischer Lage anzuhalten.

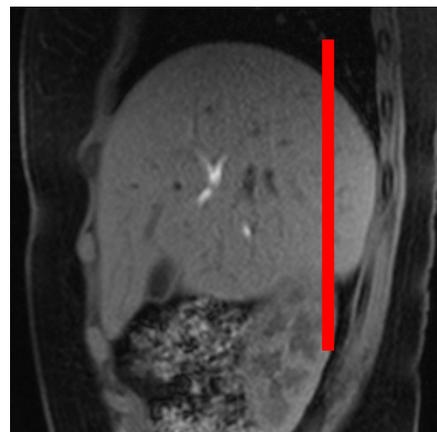
### 3.3.2 Perfusionsbildgebung: ASL FAIR-TrueFISP-Sequenz

Die Grundlagen von ASL [1,9] und der FAIR-TrueFISP-Bildgebung [14] wurden bereits beschrieben.

Es wurden Perfusionsbilder jeweils einer definierten Schicht in sagittaler und koronarer Schnittebene angefertigt. Mit Hilfe der zuvor aufgenommenen anatomischen Localizer-Bilder wurde die Schicht in sagittaler Ausrichtung durch die kaudale Leberspitze gelegt und die Schicht in koronarer Ebene am dorsalen Leberrand orientiert (Abb. 1). Mit dieser Schichtwahl (Schnitt durch periphere Leberanteile) sollte der Bildbeitrag vom Fluss durch größere Lebergefäße möglichst gering gehalten werden und Sättigungseffekte durch einfließendes Blut der großen lebersorgenden Gefäße vermieden werden [95].



1a



1b

Abb. 1: Schichtpositionierung auf anatomischen T<sub>1</sub>-gewichteten FLASH-2D-Aufnahmen der Leber: Positionierung der sagittalen Schicht (a), Positionierung der koronaren Schicht (b)

Die FAIR-Präparation erfolgte durch abwechselnde Einstrahlung eines schichtselektiven und eines unselektiven, globalen Inversionspulses [10,11]. Dabei wurde zur schichtselektiven Inversion ein adiabatischer FOCI-(Frequency Offset Corrected Inversion)Puls verwendet, der mit einem steilen Gradientenanstieg die Verwendung einer dünnen Inversionsschicht ermöglicht [96]. Jeder FAIR-Präparation folgte eine TrueFISP-Datenakquisition der gesamten Schicht (Abb. 2). Auf eine solche FAIR-TrueFISP-Bildgebungs-serie folgte die separate Messung der Gewebe-Gleichgewichts-Magnetisierung  $M_0$ , bei der ein konventionelles TrueFISP-Bild mit gleichen Parametern, jedoch ohne Inversionspuls aufgenommen wurde.

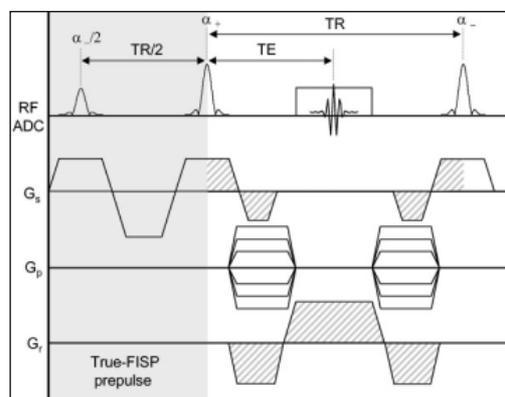


Abb. 2: Schema der TrueFISP-Sequenz [14]

Die Repetitionszeit hierbei war  $TR = 4,0$  ms, die Echozeit  $TE = 2,0$  ms, die Auslese-Bandbreite  $650$  Hz/pixel und der Flipwinkel  $\alpha = 70^\circ$ . Die Bild-Matrix-Größe betrug  $128 \times 128$  bei einem Field-of-View von  $384 \times 384$  mm<sup>2</sup>. Die Schichtdicke maß  $5$  mm mit einer Inversions-Schichtdicke für den schichtselektiven Inversionspuls von  $12$  mm. Die sich daraus ergebende Auflösung war  $3 \times 3 \times 5$  mm<sup>3</sup>. Es wurde eine Fat-Saturation-Präparation gewählt und ein Hamming-k-Raum-Filter verwendet, um durch Gibbs-Ringing verursachte Bildstörungen zu vermeiden. Die k-Raum-Akquisition erfolgte nach dem Centric-Reordered-Schema, mit dem Ziel, einen optimalen Perfusionskontrast zu erzeugen. Es wurden  $4$  FAIR-Präparations-Prescans durchgeführt, um eine stabile Spinpräparation zu erhalten und  $16$  Centric-Reordering-Prescans vor der eigentlichen Datenakquisition, um die Gleichgewichtslage des Spin-Ensembles

zu erreichen und dadurch optimale Bildaufnahmebedingungen zu schaffen. Außerdem wurde zur Unterdrückung von Artefakten durch Signalintensitätssoszillationen aufgrund des anfangs noch nicht erreichten Steady-States ein Präpuls mit Flipwinkel  $\alpha/2$  vor der TrueFISP-Datenakquisition eingestrahlt. [14]

Die Messung einer FAIR-TrueFISP-Bildgebungsserie dauerte 9:48 min. Dabei betrug die Scanzeit der 40 Magnitudenbilder jeweils 7 s und die Pausen zwischen den Bildakquisitionen jeweils 5,5 s. Die Messzeit der  $M_0$ -Bilder war 7s lang. Während der FAIR-TrueFISP-Sequenz erfolgten Atemkommandos zu rhythmischem Atmen zwischen den Aufnahmen der einzelnen Magnitudenbilder, um zu gewährleisten, dass sich die Leber sowohl zum Zeitpunkt der Inversion als auch während des Scanvorgangs immer in gleicher Position befand.

### **3.3.3 Flussmessung: Phasenkontrast FLASH-Sequenz**

Im Anschluss an die Perfusionsmessungen der Leber wurde der Blutfluss in der Vena portae mittels MR-Phasenkontrast-Bildgebung gemessen. Hierfür wurde eine FLASH Phasenkontrast Gradientenechosequenz mit TR = 134 ms, TE = 4,1 ms, Auslese-Bandbreite 201 Hz/pixel, Flipwinkel  $\alpha = 20^\circ$ , Bild-Matrix-Größe 256 x 256, Field-of-View 384 x 384 mm<sup>2</sup>, Schichtdicke 5 mm, Auflösung 1,4 x 1,4 x 5 mm<sup>3</sup>, 10 Phasen und Velocity Encoding (VENC) 150 cm / s verwendet. Die zu messende Schicht wurde mit Hilfe der koronaren Localizer-Bilder senkrecht zur Pfortader (vor deren Eintritt in die Leber) platziert. Die Akquisitionszeit betrug 22 s. Die Messung erfolgte pulsoxymetrisch getriggert in endexpiratorischem Atemstillstand. Es wurde ein retrospektives Gating der Aufnahmen durchgeführt.

### **3.4 Messprotokoll**

Von sechs Probanden wurden Leberperfusionsaufnahmen mittels FAIR-TrueFISP-Technik erstellt. Es wurden zuerst an zwei Probanden sowohl in prä- und als auch in postprandialem Zustand Messungen zur Optimierung der Inversionszeit TI durchgeführt, um eine hochaufgelöste, homogene Perfusionsbildgebung der Leber zu erreichen. Anschließend wurde mit der

ermittelten optimalen TI-Zeit bei vier weiteren Probanden die Leberperfusion nach Nahrungsaufnahme quantifiziert. Den Probanden wurde dazu jeweils eine proteinreiche normokalorische Mahlzeit (3175 kJ / 760 kcal, 80g Proteine) gegeben [55]. Bei allen Messungen wurden an die FAIR-TrueFISP-Sequenzen zusätzliche Phasenkontrast-Flussmessungen der Pfortader angeschlossen, um Vergleiche zwischen Leberperfusion und -fluss anstellen zu können.

Die Probanden wurden zur Untersuchung kopfvoraus in Rückenlage auf der MRT-Liege positioniert.

Eine Messreihe zur Optimierung der Inversionszeit TI lief folgendermaßen ab: Zur Messung der Basisperfusion des Lebergewebes erfolgten die ersten Untersuchungen an einem seit mindestens sechs Stunden nüchternen Probanden. Nach optimaler Lagerung des Probanden wurden anatomische T<sub>1</sub>-gewichtete Bilder des oberen Abdomens in allen drei Schnittebenen erstellt, um dann eine definierte Schicht in sagittaler Ausrichtung über der lateralen Leberperipherie positionieren zu können. Nun wurden sechs Serien mit den Inversionszeiten TI = 0,8 / 1,2 / 1,6 / 2,0 / 2,4 / 2,8 s, bestehend aus jeweils 30 FAIR-TrueFISP Messungen (abwechselnd mit schichtselektiver und globaler Inversion), durchgeführt. Anschließend erfolgte die Aufnahme eines M<sub>0</sub>-Bildes der Gewebe-Gleichgewichts-Magnetisierung mit konventioneller TrueFISP-Technik. Dann nahm der Proband die standardisierte Mahlzeit zu sich. 30 min nach Nahrungsaufnahme erfolgten nochmals die sechs FAIR-TrueFISP-Bildgebungsserien und die M<sub>0</sub>-Bild-Aufnahme in gleichem Ablauf und mit denselben Parametern wie präprandial.

In der zweiten Untersuchungsreihe wurden nun bei weiteren vier Probanden Perfusionsparameter wie folgt erhoben: Die nüchternen Probanden aßen zu Beginn die standardisierte Mahlzeit. Nach einer 30-minütigen Pause wurde mit den MRT-Messungen begonnen. Es erfolgten die wie oben beschriebenen Localizer-Aufnahmen. Nun wurden zwei Perfusionsbildgebungsserien mit optimalem TI = 2,0 s (und ansonsten gleichen Einstellungen wie bei der TI-Optimierung) durchgeführt: Zuerst wieder in der bereits für die TI-Optimierung verwendeten sagittalen Schicht und zusätzlich in einer definierten koronaren

Schicht. Jede Serie bestand aus 40 Messpaaren und wurde von einer  $M_0$ -Bild-Akquisition abgeschlossen.

### 3.5 Auswertung

#### 3.5.1 Optimale Inversionszeit für FAIR-TrueFISP-Perfusionsmessungen der Leber

Abhängig von der Blutflussgeschwindigkeit im zu untersuchenden Gewebe führt die Wahl eines bestimmten Wertes der Inversionszeit TI zur Aufnahme eines maximal starken Perfusionssignals. TI sollte lang genug gewählt werden, um ein komplettes Einfließen des markierten Blutbolus in die Ausleseschicht und den Austausch mit Gewebewasser sicher zu stellen, jedoch auch nicht zu lang sein, da es dann zum Zerfall der Präparation der Magnetisierung kommt. TI wurde definiert als die Zeitspanne von der Mitte des Inversionspulses bis zum Beginn der Datenakquisition, d. h. dem Ausfüllen der mittleren k-Raum-Zeile.

Es wurde derjenige TI-Wert als optimale Inversionszeit ermittelt, bei dem sowohl maximale perfusionsabhängige relative Signaländerungen  $\Delta S / S_0$  ( $\Delta S = S_{\text{sel}} - S_{\text{nonsel}}$ ; wobei  $S_{\text{sel}}$  und  $S_{\text{nonsel}}$  die Signalintensitäten nach selektiver und globaler Inversion sind und  $S_0$  die Signalintensität des  $M_0$ -Bildes ohne Inversion ist) erhalten wurden, als auch die erstellten Karten eine homogene Perfusion in bester Bildqualität darstellten. Zur Berechnung von  $\Delta S / S_0$  wurden pro Messreihe jeweils 30 Werte von  $S_{\text{sel}}$ ,  $S_{\text{nonsel}}$  und  $S_0$  an unterschiedlichen Stellen der Leber sowie auf verschiedenen Bildpaaren erhoben und gemittelt.

#### 3.5.2 Berechnung quantitativer Perfusionskarten

Zur quantitativen Analyse der Perfusion in ASL-Messungen werden die modifizierten Bloch-Gleichungen verwendet [10,11,13]. Ein vereinfachtes Modell kann unter der Voraussetzung, dass die T1-Relaxationszeit des untersuchten Gewebes ähnlich der von Blut ist, angewandt werden, wobei gilt:  $\Delta M(TI) = M_{\text{sel}}(TI) - M_{\text{nonsel}}(TI) = 2M_0 TI f / \lambda e^{TI/T_1}$  [14].  $\Delta M$  ist dabei die Magnetisierungsdifferenz zwischen Messungen mit schichtselektiver und globaler Inversion,  $M_{\text{sel}}$  und  $M_{\text{nonsel}}$  die Magnetisierung bei Messung mit schichtselektiver bzw. globaler Inversion,  $M_0$  die Gewebe-Gleichgewichtsmagnetisierung, TI die Inversionszeit,  $T_1$  die Relaxationszeit der longitudinalen

Magnetisierung des untersuchten Gewebes,  $f$  die Perfusionsrate (in ml / 100g / min) und  $\lambda$  der Blut-Gewebewasser-Verteilungskoeffizient.

Für Perfusionsmessungen in der Leber wurde für  $\lambda$  ein konstanter Wert von 90 ml / 100g angenommen [97]. Für die longitudinale Relaxationszeit des Lebergewebes bei 1,5 Tesla wurde basierend auf mehreren Studien, in welchen  $T_1$  sowohl in vitro [98] als auch in vivo [99,100] ermittelt wurde, der Wert  $T_1 = 600$  ms eingesetzt. Hier muss nun beachtet werden, dass ein Unterschied von circa 600 ms zwischen der  $T_1$ -Zeit von Lebergewebe (600 ms) und Blut (1,2 s) besteht, welcher mitberücksichtigt werden muss, da es sonst zu einer groben Überschätzung der Perfusion kommen würde [11,12]. Für die weiße Substanz von Gehirngewebe, die wie Lebergewebe ein  $T_1$  von circa 600 ms besitzt, wurde von Kwong et al. [11] und Calamante et al. [12] ein relativer Fehler von 0,6 bei Verwendung der vereinfachten Bloch-Gleichung zur Perfusionsberechnung ermittelt. Die von ihnen vorgeschlagene Analyse, welche die Differenz zwischen den  $T_1$ -Werten des untersuchten Gewebes und Blut miteinbezieht, würde jedoch die Aufnahme mehrerer Bildpaare mit unterschiedlichen TI-Zeiten benötigen. Da wegen der ähnlichen  $T_1$ -Werten von Gehirn und Leber der gleiche relative Fehler bei der Perfusionsquantifizierung von Lebergewebe zu erwarten ist, wurde hier zur richtigen Berechnung der Leberperfusion ein Korrekturfaktor von 0,6 eingesetzt.

Mittels im Hause entwickelter Matlab-Routinen (MathWorks, Natick, Massachusetts / USA) wurden die Serien von Magnitudenbilder, die nach schichtselektiver und globaler Inversion von der Leber aufgenommen wurden, an einem PC gemittelt und die entstandenen Bilder voneinander subtrahiert. Schließlich konnten mit diesem Programm quantitative Perfusionskarten pixelweise durch Analyse der Magnetisierungsdifferenz mit folgender Gleichung berechnet werden:  $f = 0,6 \lambda / 2TI \times \Delta M(TI) / M_0 \times e^{TI/T_1}$ . Zur Reduktion von Bildartefakten aufgrund von Gibbs-Ringing wurde ein leichter Gauss-Filter über die berechneten Karten gelegt. Die entstandenen Bilder zeigen die farbkodierte Perfusionsrate der Lebergewebevoxel in ml / 100g / min.

### 3.5.3 Datenanalyse

Um intra- und interindividuelle Vergleiche anstellen und Durchschnittswerte erstellen zu können, wurden ROIs auf den berechneten Perfusionskarten positioniert und analysiert. Circa 1,5 cm<sup>2</sup> (250 Pixel) große ROIs wurden dabei manuell mit Hilfe der anatomischen Bilder so platziert, dass repräsentative Perfusionswerte in Gewebegebieten unter Vermeidung großer Gefäße evaluiert werden konnten. Es wurden Perfusionswerte in sechs peripheren Anteilen der Leber erhoben und gemittelt (Positionierung von ROIs in dorsalen, ventralen, kranialen und kaudalen Anteilen der lateralen Leberperipherie auf sagittalen Schichten und in lateralen und medialen Anteilen der dorsalen Leberperipherie auf koronaren Schichten).

### 3.5.4 Bildqualität der Perfusionskarten

Als Kenngröße der Bildqualität der erstellten Perfusionskarten wurde das mittlere Signal-zu-Rausch-Verhältnis (Signal-to-Noise Ratio, SNR) ermittelt. So kann die Qualität der Bilder neben der subjektiven Bewertung auch objektiv beurteilt werden. Das SNR wurde folgendermaßen berechnet:  $SNR = S_{\text{Leberparenchym}} / SD_{\text{background}}$  (wobei  $S_{\text{Leberparenchym}}$  die Signalintensität der interessierenden Fläche und  $SD_{\text{background}}$  die Standardabweichung der Signalintensität des Hintergrundrauschens außerhalb der interessierenden Fläche ist).

### 3.5.5 Flussberechnung

Die Auswertung der Flussbilder erfolgte direkt an der Syngo-Oberfläche des MRT-Rechners unter Verwendung des Programms Argus Flow (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland). Nach Identifikation der Vena portae wurde von Hand über den Gefäßdurchmesser eine im Mittel 1 cm<sup>2</sup> große ROI gelegt. Durch ROI-Analyse der pulsgetriggerten Aufnahme-Serie konnten so aus den Grauwerten der Bildpixel Fluss-Zeit-Verläufe erstellt sowie Flussgeschwindigkeiten (in ml / s) berechnet werden.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 FAIR-TrueFISP Perfusionsbildgebung der Leber

Die Perfusion des Lebergewebes war bei allen Probanden mit der ASL-Technik FAIR-TrueFISP messbar. Perfusionsbilder in guter, zur Diagnostik verwendbarer Qualität konnten in jeweils circa 10-minütiger Messzeit an unterschiedlichen Stellen der Leber gewonnen werden.

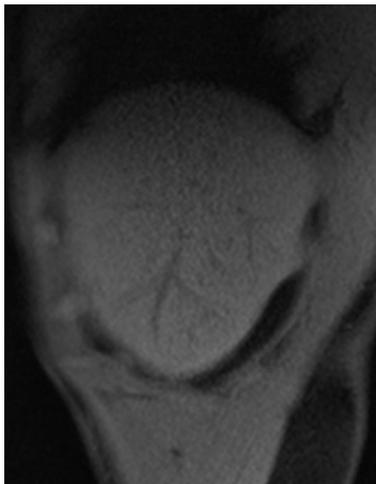
Auf den T<sub>1</sub>-gewichteten anatomischen Übersichtsbildern ließ sich die Leber gut abgrenzen, so dass die Positionierung definierter Schichten für die nachfolgenden Perfusionsmessungen problemlos durchgeführt werden konnte.

Durch Mittelung und Subtraktion der FAIR-TrueFISP-Bilder mit der Software Matlab konnten Perfusionskarten der Leber in korrekter, hoher räumlicher Auflösung und guter Bildqualität mit hohem Signal-zu-Rausch-Verhältnis erstellt werden.

Die berechneten SNR-Werte lagen präprandial durchschnittlich bei 68,0 ( $\pm 19,2$ ) und postprandial bei 72,1 ( $\pm 16,8$ ).

Es stellte sich eine homogene Leberperfusion dar, die von lokal begrenzten Arealen mit sehr hohen Perfusionsraten überlagert wurde. Diese Bereiche konnten dem Blutfluss durch größere Gefäße zugeordnet werden. In kranialen Leberarealen zeigte die Farbcodierung eine leicht höhere Perfusion als in den übrigen Anteilen, welche durch suszeptibilitätsbedingte Artefakte verursacht wurde (Abb. 3.2).

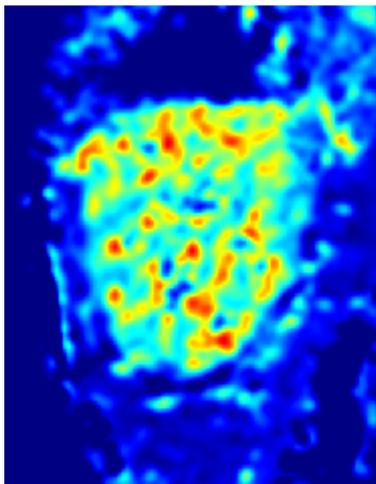
Zur Erhebung repräsentativer Perfusionswerte ließen sich ROIs so über Leberregionen platzieren, dass dabei der Einschluss großer Gefäße vermieden werden konnte (Abb. 3.3).



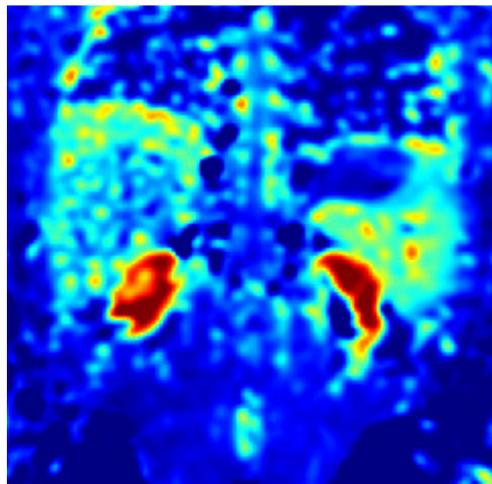
3.1 a



3.1 b

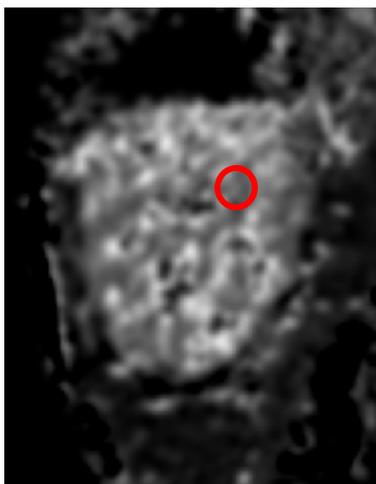
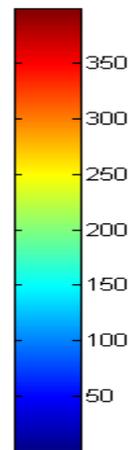


3.2 a

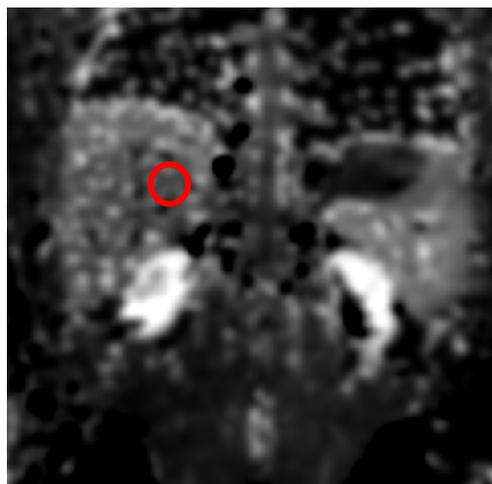


3.2 b

ml/100mg/min



3.3 a



3.3 b

Abb. 3: Perfusionsbildgebung der Leber:  
Korrespondierende anatomische T<sub>1</sub>-gewichtete FLASH-2D-Aufnahmen (3.1),  
farbkodierte Perfusionskarten (3.2), Perfusionsaufnahmen zur ROI-Platzierung  
(3.3, roter Kreis: ROI) in sagittaler (a) und koronarer (b) Schnittebene

## 4.2 Optimierung der Inversionszeit

Bei den mit unterschiedlichen Inversionszeiten ( $TI = 0,8 / 1,2 / 1,6 / 2,0 / 2,4 / 2,8$  s) durchgeführten Perfusionsmessungen ergaben sich sowohl in prä- als auch postprandialem Zustand für  $TI = 2,0$  s maximale Intensitäten der perfusionsabhängigen relativen Signaldifferenz  $\Delta S / S_0$ . Präprandial lagen diese im Durchschnitt bei 3,5% ( $\pm 0,3$ ) und postprandial bei 3,9% ( $\pm 0,3$ ) (Tab. 1 und Abb. 4). Zwischen den Signalintensitäten der Inversionszeiten 1,2 bis 2,0 s waren vor allem postprandial jedoch nur sehr geringe Unterschiede feststellbar. Ein optischer Vergleich der erstellten Perfusionskarten unterstrich  $TI = 2,0$  s als optimale Inversionszeit, da sich hier die Perfusion postprandial am homogensten dargestellt (Abb. 5).

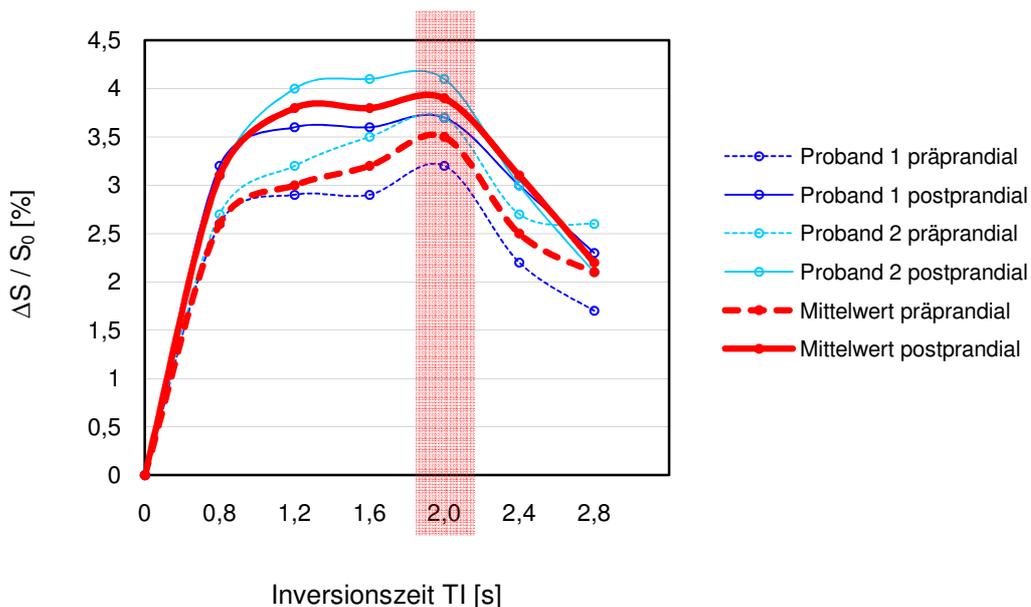
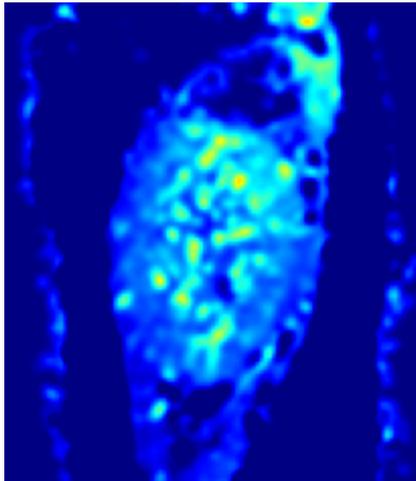


Abb. 4: Relative Signalintensitätsänderungen bei unterschiedlichen Inversionszeiten

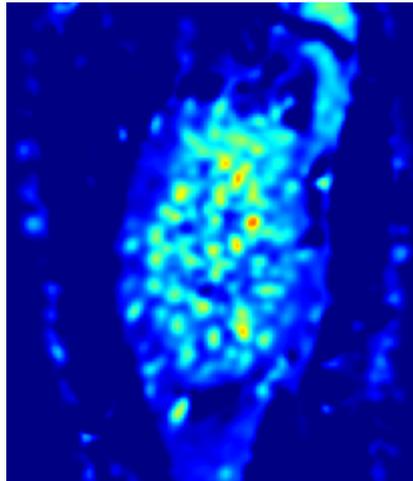
## Ergebnisse

		$\Delta S / S_0$ [%]							
		TI = 0,8 s	TI = 1,2 s	TI = 1,6 s	TI = 2,0 s	TI = 2,4 s	TI = 2,8s		
Proband 1	prä-prandial	1	1,9	2,1	2,8	2,1	1,6	1,7	
		2	1,7	3,1	3,0	2,8	1,9	1,8	
		3	3,0	2,4	3,3	2,8	2,5	1,4	
		4	3,6	3,8	2,4	5,1	2,7	1,9	
		<b>MW</b>	<b>2,6</b>	<b>2,9</b>	<b>2,9</b>	<b>3,2</b>	<b>2,2</b>	<b>1,7</b>	
		SD	±0,9	±0,8	±0,3	±1,3	±0,5	±0,2	
	post-prandial	1	4,1	4,7	3,4	3,2	1,9	1,8	
		2	2,3	3,9	3,1	3,6	2,8	2,2	
		3	3,9	3,2	4,1	3,7	3,1	1,9	
		4	2,5	2,5	3,6	4,2	4,0	3,3	
		<b>MW</b>	<b>3,2</b>	<b>3,6</b>	<b>3,6</b>	<b>3,7</b>	<b>3,0</b>	<b>2,3</b>	
		SD	±0,9	±0,9	±0,4	±0,4	±0,9	±0,7	
	Proband 2	prä-prandial	1	1,9	2,5	2,8	2,7	2,4	2,5
			2	2,0	3,7	4,0	3,5	3,1	1,9
3			3,8	2,8	3,9	4,6	2,9	2,6	
4			2,9	3,6	3,1	4,0	2,5	3,3	
<b>MW</b>			<b>2,7</b>	<b>3,2</b>	<b>3,5</b>	<b>3,7</b>	<b>2,7</b>	<b>2,6</b>	
SD			±0,9	±0,6	±0,6	±0,8	±0,3	±0,5	
post-prandial		1	3,1	3,7	4,4	4,0	2,5	2,1	
		2	2,8	3,5	4,1	3,7	5,1	1,4	
		3	2,8	5,5	4,2	4,8	2,8	2,5	
		4	3,6	3,4	3,7	4,0	2,9	2,2	
		<b>MW</b>	<b>3,1</b>	<b>4,0</b>	<b>4,1</b>	<b>4,1</b>	<b>3,3</b>	<b>2,1</b>	
		SD	±0,3	±1,0	±0,3	±0,4	±1,2	±0,4	
präprandial		<b>MW</b>	<b>2,6</b>	<b>3,0</b>	<b>3,2</b>	<b>3,5</b>	<b>2,5</b>	<b>2,1</b>	
		SD	±0,1	±0,2	±0,4	±0,3	±0,4	±0,6	
postprandial	<b>MW</b>	<b>3,1</b>	<b>3,8</b>	<b>3,8</b>	<b>3,9</b>	<b>3,1</b>	<b>2,2</b>		
	SD	±0,1	±0,3	±0,3	±0,3	±0,3	±0,2		

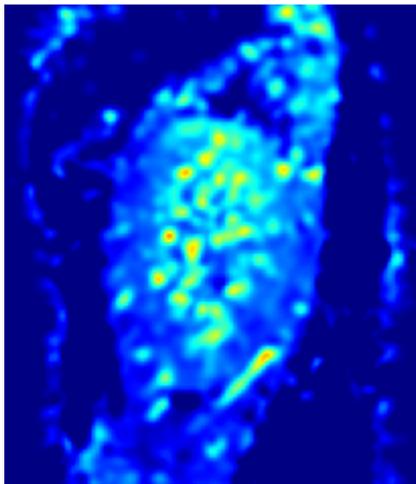
Tab. 1: Relative Signalintensitäten  $\Delta S / S_0$  in % bei unterschiedlichen Inversionszeiten TI, gemessen an zwei Probanden



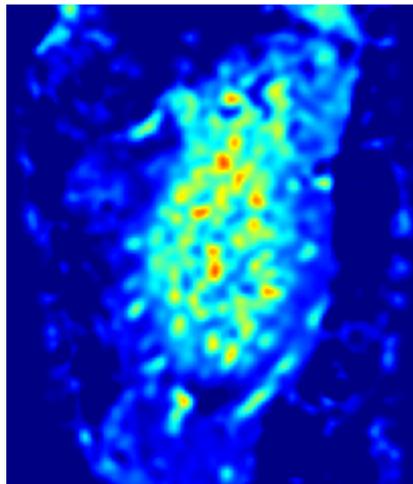
1 a TI = 0,8 s präprandial



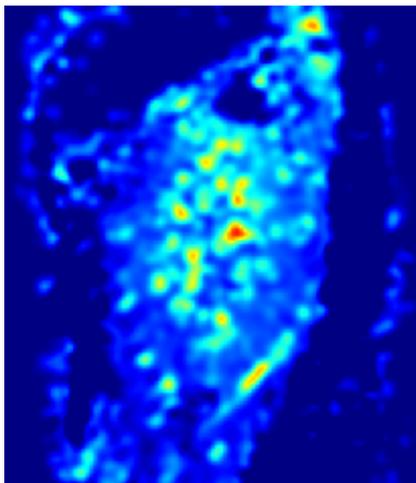
1 b TI = 0,8 s postprandial



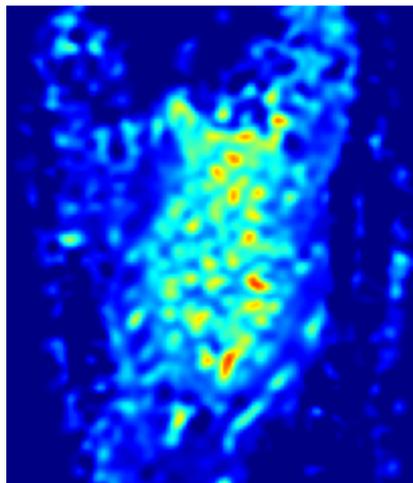
2 a TI = 1,2 s präprandial



2 b TI = 1,2 s postprandial



3 a TI = 1,8 s präprandial



3 b TI = 1,8 s postprandial

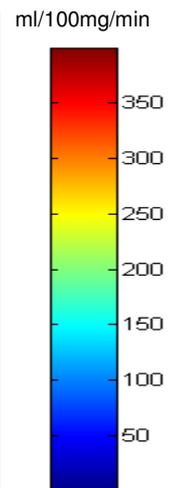
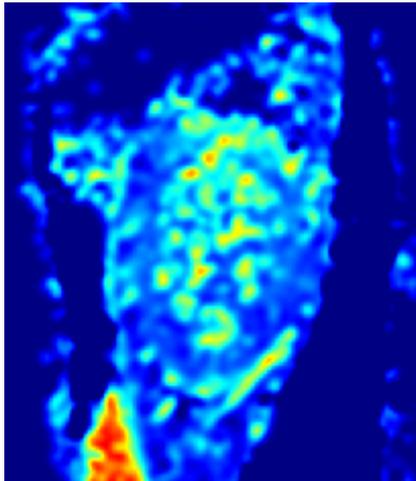
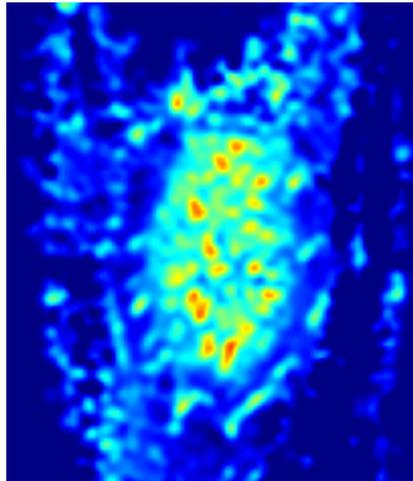


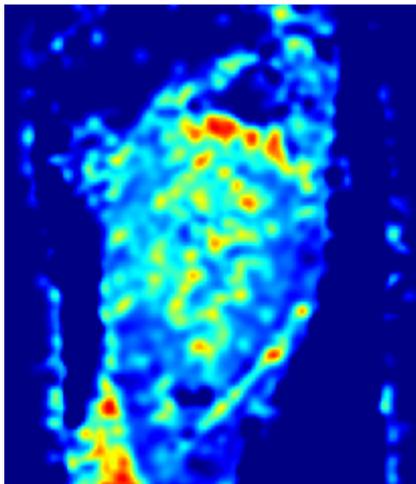
Abb. 5, Teil 1: Perfusionskarten der Leber mit TI = 0,8 (1) / 1,2 (2) / 1,6 (3) s in prä- (a) und postprandialem (b) Zustand



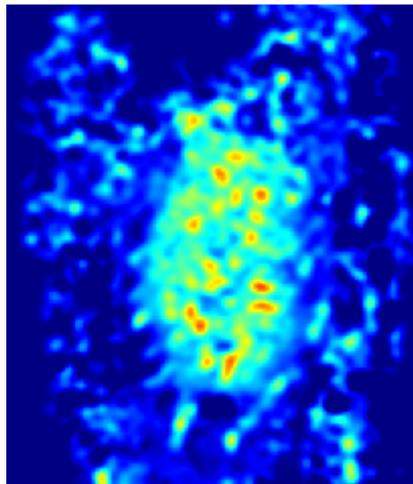
4 a TI = 2,0 s präprandial



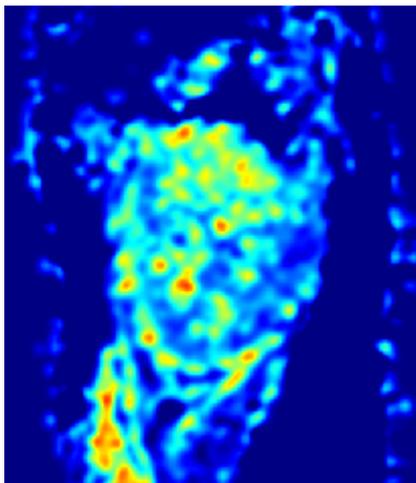
4 b TI = 2,0 s postprandial



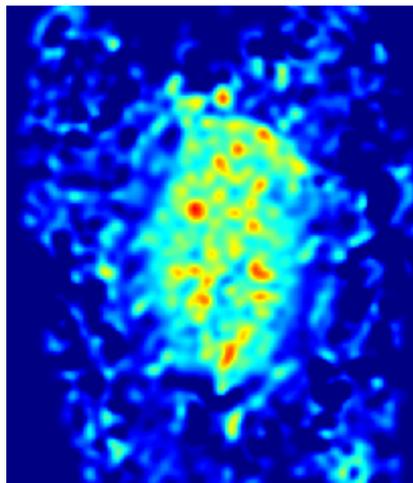
5 a TI = 2,4 s präprandial



5 b TI = 2,4 s postprandial



6 a TI = 2,8 s präprandial



6 b TI = 2,8 s postprandial

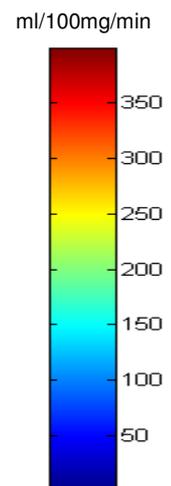


Abb. 5, Teil 2: Perfusionskarten der Leber mit TI = 2,0 (4) / 2,4 (5) / 2,8 (6) s in prä- (a) und postprandialem (b) Zustand

### **4.3 Perfusionswerte von sechs Probanden**

Tabelle 2 zeigt Perfusionsraten an vier bzw. sechs unterschiedlichen Stellen im Lebergewebe von zwei Probanden in prä- und postprandialem Zustand, sowie von vier Probanden in postprandialem Zustand, jeweils dem Pfortaderfluss gegenübergestellt.

Die gemessenen Perfusionsraten lagen präprandial zwischen 230 und 561 ml/min/100g und ergaben folgende Mittelwerte (und Standardabweichungen) in ventralen, dorsalen, kranialen und kaudalen Leberanteilen: 431 ( $\pm 118$ ), 396 ( $\pm 117$ ), 465 ( $\pm 136$ ), 274 ( $\pm 62$ ) ml / min / 100g. Postprandial wurden Werte von 436 bis 893 ml / min / 100g mit Mittelwerten von 547 ( $\pm 94$ ), 536 ( $\pm 85$ ), 630 ( $\pm 133$ ), 525 ( $\pm 57$ ), 495 ( $\pm 21$ ), 498 ( $\pm 25$ ) ml / min / 100g an ventralen, dorsalen, kranialen, kaudalen, lateralen und medialen Stellen erhoben. Die Perfusion stieg durch den Verzehr einer definierten Mahlzeit im Durchschnitt um 70% ( $\pm 25\%$ ) an.

Es zeigten sich regionale Schwankungen zwischen den verschiedenen Anteilen des Lebergewebes: So wurden die höchsten Perfusionsraten in kranialen Segmenten, sowie die niedrigsten in lateralen Segmenten gemessen.

### **4.4 Fluss in der Vena portae gemessen mit MR-Phasenkontrast-Methoden**

Zusätzlich konnte mit MR-Phasenkontrast der Blutfluss in der Vena portae in allen Fällen gemessen werden (Abb. 6). Es ergab sich ein mittlerer Fluss von 9,2 ( $\pm 1,5$ ) ml / s in nüchternem sowie 13,9 ( $\pm 1,5$ ) ml / s in postprandialem Zustand. Diese Werte liegen im Normbereich von circa 600 – 1000 ml / min [71]. Die Höhe des Flussanstiegs unterlag allerdings großen Schwankungen: So betrug sie bei einem Probanden 78% während bei einem zweiten Probanden eine Steigerung von nur 11% gemessen wurde.

## Ergebnisse

Probanden		Perfusionsrate (ml/min/100g)					Fluss (ml/s)	
		ventral	dorsal	kranial	kaudal	lateral	medial	V. portae
1	präpr	347 ± 68	313 ± 47	369 ± 55	230 ± 34			8,1
	postpr	610 ± 94	519 ± 79	625 ± 10	493 ± 124			14,4
	Anstieg (%)	75	66	69	114			78
2	präpr	514 ± 58	479 ± 63	561 ± 97	317 ± 82			10,3
	postpr	701 ± 97	692 ± 106	893 ± 78	612 ± 87			11,4
	Anstieg (%)	36	44	59	93			11
3		512 ± 65	473 ± 82	573 ± 94	542 ± 82	487 ± 88	502 ± 139	15,9
4	postpr	506 ± 96	563 ± 49	540 ± 79	520 ± 126	505 ± 77	531 ± 111	13,9
5		517 ± 63	511 ± 81	616 ± 85	543 ± 49	518 ± 90	478 ± 75	13,5
6		436 ± 60	456 ± 97	537 ± 36	440 ± 37	468 ± 77	479 ± 137	14,4
<b>MW</b>	<b>präpr</b>	<b>431</b>	<b>396</b>	<b>465</b>	<b>274</b>			<b>9,2</b>
SD		± 118	± 117	± 136	± 62			±1,5
<b>MW</b>	<b>postpr</b>	<b>547</b>	<b>536</b>	<b>630</b>	<b>525</b>	<b>495</b>	<b>498</b>	<b>13,9</b>
SD		± 94	± 85	± 133	± 57	± 21	± 25	±1,5

Tab. 2: Perfusionsraten in ml / min / 100g an sechs unterschiedlichen Stellen im Lebergewebe, jeweils in prä- und postprandialem Zustand, dem Pfortaderfluss in ml / s gegenübergestellt

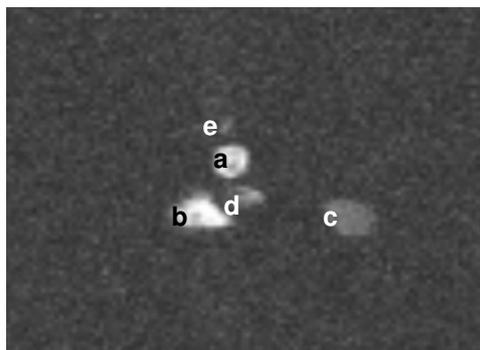


Abb. 6: MR-Phasenkontrastaufnahme der Pfortader (im Querschnitt): Pfortader (a), Vena cava inferior (b), Aorta (c), Arteria hepatica communis (d), Arteria hepatica dextra (e)

## 5 Diskussion

Viele Studien haben erwiesen, dass die Messung der Gewebepfusion als wichtiges diagnostisches Werkzeug eingesetzt werden kann, um pathologische Veränderungen eines Organs erkennen und einstufen sowie eine geeignete Therapie planen und überwachen zu können [16,22,27,35,36,44]. Auch bei der Leber bietet sich der Einsatz dieser Option an, da die Hämodynamik der Leber bei bestimmten Erkrankungen des Organs in charakteristischer Weise verändert ist [2,57-61].

Im Rahmen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, mit der ASL-Technik FAIR-TrueFISP quantitative Messungen der Leberperfusion in nichtinvasiver Form durchzuführen. Hierbei muss weder die Verwendung eines Kontrastmittels noch eine Strahlenbelastung des Probanden/Patienten in Kauf genommen werden. Perfusionskarten hoher Qualität konnten in einer Messzeit von circa 10 Minuten aufgenommen, sowie absolute Perfusionswerte an unterschiedlichen Stellen im Lebergewebe erhoben werden. Multiple Wiederholungen der Messung in kurzer Zeit waren realisierbar. Außerdem ließen sich in einer Untersuchungssitzung sowohl morphologische als auch funktionelle Informationen über die Leber gewinnen.

### 5.1 Validität der quantitativen Perfusionswerte der Leber

Da keine Vorstudien vorhanden sind, ist ein Vergleich der gemessenen Perfusionswerte nicht möglich. Die FAIR-TrueFISP-Technik ist jedoch schon für Perfusionsuntersuchungen an anderen Organen eingeführt worden. Da sie sich dabei als robust und zuverlässig erwiesen hat und die gemessenen Perfusionswerte mit vorhandenen Gold-Standard-Methoden validiert werden konnten [37,38], ist auch hier davon auszugehen, dass realistische Leberperfusionswerte erhoben wurden.

Als für die Perfusionsbildgebung der Leber optimale Inversionszeit konnte  $TI = 2,0$  s ermittelt werden. Die Höhe des Perfusionssignals im Verlauf der Messreihe zur TI-Optimierung (geringes Signal bei niedrigen (0,8 s) und hohen (2,4 – 2,8 s) TI-Zeiten, hohes Perfusionssignal bei TI-Zeiten um 2,0 s) sowie der

Vergleich mit TI-Werten von FAIR-TrueFISP-Perfusions-Messungen an anderen Organen [14,37,38,41,42], zeigt, dass dieses Ergebnis als valide angesehen werden kann.

Ein weiterer Hinweis auf die Validität des gewählten Ansatzes ergibt sich aus der gemessenen Perfusionssteigerung nach Nahrungsaufnahme, welche der bekannten postprandialen Hyperämie entspricht [50-56].

### **5.2 Besondere Schwierigkeiten bei der Durchführung von FAIR-True-FISP-Perfusionsmessungen der Leber**

#### **Blutversorgung von Lebergewebe:**

Im Vergleich zu anderen Perfusionsstudien (z.B. der Nieren [14,38]) erwies es sich als schwieriger, exakte Perfusionsmessungen in Lebergewebe durchzuführen. Aufgrund ihrer speziellen Art der Blutversorgung besitzt die Leber einen langsameren Blutfluss sowie mehr Gefäße [46-49], was die Erfassung der reinen Gewebepfusion erschwert.

#### **Relaxationszeit $T_1$ der Leber:**

Aufgrund der  $T_1$ -Abhängigkeit des ASL-Perfusionssignals sind gute Ergebnisse bei Verwendung der erweiterten Bloch-Gleichungen zur Perfusionsquantifizierung nur dann zu erzielen, wenn die  $T_1$ -Zeit des interessierenden Gewebes ähnlich der von Blut (1,2 s) ist [12]. Zwischen den  $T_1$ -Werten von Leberparenchym (600 ms) und Blut besteht jedoch ein nicht zu vernachlässigender Unterschied. Dies würde zu einer Überschätzung der Perfusion und so zu einer nicht akzeptablen Messungenauigkeit führen [11,12]. Für die von Kwong et al. [11] und Calamante et al. [12] vorgeschlagene Analyse, welche diesen Fehler bei der Perfusionsberechnung mitberücksichtigt, werden jedoch mehrere Messungen mit unterschiedlichen TI-Zeiten benötigt, so dass längere Messzeiten (und dadurch Einschränkungen bei der Durchführung dynamischer Sequenzen) in Kauf genommen werden müssten. Da Lebergewebe vergleichbare  $T_1$ -Werte wie die weiße Substanz des Gehirns, in der Kwong et al. in seiner Studie die auftretenden Messfehler ermittelt hat, besitzt, kann vorausgesetzt werden, dass bei der Berechnung der Leberperfusion ein vergleichbarer Fehler auftreten würde. Mit dieser Annahme

wurde hier ein Korrekturfaktor eingesetzt, um der Problematik Rechnung zu tragen, ohne die Messzeit verlängern zu müssen. Da Kwong et al. jedoch auch eine Abhängigkeit des fraktionellen Messfehlers von der Länge der Inversionszeit beschreiben, müssen hier weitere Messungenauigkeiten in Betracht gezogen werden.

### **Schichtpositionierung:**

Die Messung der Perfusion mit der FAIR-TrueFISP-Technik ist beeinflussbar durch die Ausrichtung der Bildgebungsschicht über dem interessierenden Organ in Abhängigkeit zur Anatomie des Gefäßsystems des Organs. So werden hauptsächlich die Komponenten der Perfusion gemessen, welche senkrecht in die Ausleseschicht einfließen. Je nach Schichtorientierung können kleine Unterschiede bei den berechneten Perfusionswerten entstehen. Auch Sättigungsprozesse können auftreten, wenn die Aufnahmeschicht so positioniert ist, dass große organversorgende Gefäße darin parallel verlaufen [95]. Dies führt zu einer Unterschätzung der Perfusion. Bei der Leber wurden aus diesem Grund die Bildgebungsschichten möglichst fern von Arteria hepatica und Vena portae platziert, d. h. über periphere Anteile des rechten Leberlappens. Auch zur Minimierung von unerwünschten Bildbeiträgen durch makroskopischen Fluss (siehe 4.2.5) trägt diese periphere Schichtposition bei. Desweiteren wurden nur sagittale und koronare Schnittebenen gewählt, um einerseits große Gefäße nicht parallel zu erfassen und andererseits, um Bewegungsartefakte (siehe 4.2.4), die besonders bei transversaler Schichtausrichtung auftreten, möglichst gering zu halten.

Diese limitierte Auswahl von Schichtpositionen für korrekte Perfusionmessungen ist ein großer Nachteil in der diagnostischen Anwendbarkeit der ASL-Technik. So können beispielsweise fokale Läsionen, die in der Nähe der großen Lebergefäße liegen schlecht untersucht werden.

### **Artefakte:**

Aufgrund der Subtraktionstechnik ist die ASL-Bildgebung äußerst sensitiv gegenüber Bewegungsartefakten. Es kommt zu einer Überschätzung der Perfusion, wenn nichtinvertierte Magnetisierung in die Bildgebungsschicht bewegt wird, da so einfließendes Blut vorgetäuscht wird. Solche Artefakte treten

vor allem bei Untersuchung von atemverschieblichen Bauchorganen auf. Die Perfusionskarten der Leber zeigten jedoch kaum Atemartefakte. Dies ist vor allem auf die sehr gute Umsetzung der Atemanweisung durch die Probanden zurückzuführen. So konnte die Leber meist in der exakt selben Position gehalten werden. Bei der Untersuchung von noncomplianten Patienten sind korrekte Perfusionsmessungen jedoch kaum durchführbar. Es wäre dann ein hoher Nachbearbeitungsaufwand erforderlich, indem ROIs auf jedem einzelnen Bild positioniert werden müssten. Neueste Arbeiten schlagen die Einführung einer Navigator-Triggerung der Bildaufnahme für die ASL-Technik vor [101]. Durch die Anpassung an den Atemrhythmus eines Erwachsenen würden aber lange Inversionszeiten entstehen, wodurch das ohnehin schon schwache Perfusionssignal noch mehr an Signalstärke verlieren würde. Auch durch die Ausrichtung der Bildgebungsschichten in sagittaler und koronarer Ebene (wodurch die Atembewegung nicht senkrecht zur Schicht erfolgt) können Bewegungsartefakte relativ gering gehalten werden.

Weitere mögliche Bildstörungen auf den Leberperfusionskarten stellen Bandingartefakte dar: Sie entstehen durch Magnetfeldinhomogenitäten, die durch die benachbarte rechte Lunge mit ihren Luft-Gewebe-Grenzen in den Alveolen hervorgerufen werden, und befinden sich typischerweise am oberen Rand der Leber. Sie haben jedoch keine Auswirkung auf die erhobenen Perfusionswerte, da sie bei der ROI-Positionierung nicht miteingeschlossen wurden.

### **Intravaskulärer makroskopischer Fluss:**

Ein weiteres Problem der FAIR-TrueFISP-Perfusionsbildgebung, das vor allem bei der Untersuchung großer, gefäßreicher Organe wie der Leber auftritt, stellen die Signalbeiträge von intravaskulärem Blut, welches die Schicht durchfließt, um zu anderen Gewebereichen zu gelangen, und von makroskopischem Fluss durch Gefäße größer als Kapillaren (was definitionsgemäß nicht zur Perfusion zählt) dar. Das Signal dieser beiden Komponenten spiegelt nicht die lokale Gewebepfusion wieder, sondern überlagert die eigentlich interessierende Perfusion. Um grobe Verfälschungen durch große Gefäße zu verhindern, wurden die Bildgebungsschichten möglichst lateral über der Leber

positioniert. Hiermit kann jedoch nicht aller intravasaler Fluss ausgeschlossen werden, so dass Perfusionsraten überschätzt werden. Eine erste Überlegung, wie der unerwünschte Signalanteil weiter reduziert werden kann, ist, eine ausreichend lange Inversionszeit zu wählen, damit ungewollt markiertes Blut in Gefäßen mit schnellem Fluss vor der Bildakquisition schon wieder aus der Ausleseschicht hinaus geflossen ist. Dabei kommt es jedoch bei zu langem TI zu einem nicht tragbaren Signalabfall. Im Rahmen dieses Projekts wurde durch eine Nachbearbeitung (Supprimierung von Pixeln, die stark erhöhte, durch makroskopischen Fluss hervorgerufene Perfusionswerte enthalten) versucht, möglichst reine Perfusionsbilder zu generieren. Die Einführung eines bipolaren Crusher-Gradienten [102] für die TrueFISP-Technik, mit dem makroskopische, schnelle Fluss-Signale dephasiert werden, könnte hier noch Verbesserungen bringen.

### **Transit-Zeit-Effekte:**

Bei der ASL-Technik, die auf dem Einfließen eines markierten Blutbolus in eine Ausleseschicht basiert, müssen zwangsläufig Verzerrungen durch Transit-Zeit-Effekte in Betracht gezogen werden. Regionale Unterschiede von Blutfluss-geschwindigkeiten und somit variable Transit-Zeiten resultieren in perfusions-unabhängigen Signalabschwächungen. Der Einfluss der Transitzeit ist jedoch bei Verwendung einer gepulsten ASL Technik (wie FAIR) nicht so groß, da Markierungsschicht und Ausleseschicht eng beieinander liegen und somit der Weg, den markiertes Blut zurücklegen muss, um zum Signal beitragen zu können, klein ist. Die Verwendung sehr dünner Inversionsschichten wird durch den Einsatz eines FOCI-Inversionspulses (mit steilem Gradientenanstieg, hoher Amplitude) ermöglicht. So wurde bei dem hier verwendeten vereinfachten Modell zur Perfusionsquantifizierung die Transit-Zeit des Blutes nicht berücksichtigt. Da die Transit-Zeit jedoch für die Erhebung exakter Perfusionswerte nicht gänzlich vernachlässigt werden darf, kommt es hierbei zu einer Unterschätzung der Perfusion. Neue gepulste ASL-Sequenzen, wie QUIPSSII und Q2TIPS [87,88], welche Transitzeit-Effekte mit berücksichtigen, wurden mittlerweile entwickelt, müssen aber noch weiter etabliert werden: Sie beinhalten vor der Bildakquisition eine Sättigung von markiertem Blut, welches

sich nach Ablauf einer bestimmten Zeit noch in der Markierungsschicht befindet, wodurch nur Blut mit definierter Geschwindigkeit bzw. Transitzeit an der Bildgebung in der Aufnahmeschicht beitragen kann.

### **Signalausbeute:**

Desweiteren ist bei der Anwendung von ASL die durch die Subtraktionstechnik resultierende geringe Signalausbeute zu bemängeln. Das reine Perfusionssignal entspricht der Differenz  $\Delta M$  aus Magnetisierung bei schichtselektiver und globaler Inversion, d.h. nur einem kleinen Bruchteil des gesamten Signals. Die Messung der Perfusion ist dadurch empfindlich gegenüber Störeinflüssen und benötigt optimale Untersuchungsbedingungen (technische Ausstattung, Geräteeinstellungen, Probanden-/Patientenmitarbeit) um eine ausreichende Bildqualität zu erreichen. Eine Verbesserung der geringen Signalausbeute könnte sich durch Verwendung von Hochfeld-MR-Tomographen (mit Feldstärken bis 3 Tesla) erzielen lassen [15].

### **Messzeit:**

Um bei kleiner Signalstärke ein gutes SNR zu erreichen, ist es notwendig, die Messung häufig zu wiederholen. Circa 40 Messpaare mit schichtselektiver und globaler Inversion werden benötigt, damit ein Perfusionsbild, das diagnostischen Ansprüchen gerecht wird, generiert werden kann. Diese Wiederholungen erfordern relativ lange Messzeiten (10 min Messzeit für die Aufnahme einer Perfusionskarte). Hier muss ein Kompromiss zwischen Bildqualität und Messzeit getroffen werden. Mit zunehmender Messzeit können funktionelle Prozesse immer schlechter in sequenziellen Messungen verfolgt werden. So dauerte die Messreihe zur TI-Optimierung 45 min, d.h. eine lange Zeitspanne, in der die postprandiale Perfusion variieren kann. Auch Aspekte wie Rentabilität und Patientenfreundlichkeit müssen in Betracht gezogen werden.

### **Single-Slice-Bildgebung:**

Eine weitere Limitation der FAIR-True-FISP-Technik ist, dass sie bisher nur als Single-Slice-Verfahren zur Verfügung steht. So müssten zur Kartierung der gesamten Leber zahlreiche Messungen mit unterschiedlichen Schichtpositionen durchgeführt werden, was sehr zeitaufwendig ist. Die Einführung der Multi-

Slice-Bildgebung für FAIR-True-FISP mit paralleler Bildgebung und beschleunigter 3D-Datenakquisition könnte hier Abhilfe schaffen. Unterschiedliche Transitzeiten des Blutes würden jedoch verstärkt zu Messungenauigkeiten führen und müssten besonders berücksichtigt werden (z.B. durch die neuen ASL-Techniken QUIPSSII und Q2TIPS, siehe 4.2.6 [87,88]).

### **Probandenkollektiv:**

Die FAIR-True-FISP-Perfusionsmessungen wurden in dieser Studie mit einer nur geringen Probandenzahl (6) durchgeführt. Auch deren Altersverteilung (22 – 31 Jahre) war nicht repräsentativ für die Gesamtbevölkerung. Um exaktere Perfusionswerte erheben zu können, wären weitere Untersuchungen erforderlich.

### **5.3 Flussmessung mit MR-Phasenkontrast und Vergleich der erhobenen Perfusions- und Flusswerte**

Die hier erhobenen Flusswerte der Pfortader korrelieren gut mit den bisher mit MR-Phasenkontrast gemessenen Werten [103]. Wie erwartet konnte ein postprandialer Anstieg des Pfortaderflusses detektiert werden. Allerdings unterlag dieser großen Schwankungen (Proband 1: 78%, Proband 2: 11%). Andere Studien [58,103,104] messen hier Flusstesigerungen zwischen 45 und 79%. Sadek et al. [103] berichtet, dass bei MR-Phasenkontrastmessungen eine unterschiedliche Atemlage während der Untersuchung zu deutlichen Flussänderungen führen kann. Dies könnte eine mögliche Ursache der hier erhaltenen unterschiedlichen Werte sein. Ein Vergleich mit den erhobenen Perfusionsraten fällt dadurch schwer, es lässt sich jedoch feststellen, dass auch die Perfusion bei Proband 1 deutlich stärker durch prandiale Stimulation ansteigt als bei Proband 2 (81% gegenüber 56%). Da Proband 2 insgesamt höhere Basisblutfluss und -perfusionswerte als Proband 2 aufweist, könnte eine weitere Erklärung für den geringeren postprandialen Anstieg sein, dass Proband 2 zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht gänzlich nüchtern war, d. h. seine Leberdurchblutung bereits vorstimuliert war.

#### **5.4 Klinische Anwendbarkeit von FAIR-TrueFISP-Perfusionsbildgebung der Leber und Ausblick**

FAIR-TrueFISP-Perfusionsbildgebung der Leber erreicht eine gute Bildqualität mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung, was den Einsatz in der klinischen Diagnostik ermöglichen würde. Zudem bietet sie den entscheidenden Vorteil der Nichtinvasivität. Sie erlaubt die gefahrlose Untersuchung von Patienten ohne Strahlenbelastung und Bedarf von Kontrastmitteln.

Vor allem beim Vorliegen eines Verdachts auf diffuse Lebererkrankungen (Leberfibrose, -zirrhose) könnten ASL-Perfusionsmessungen zum Einsatz kommen und weitere diagnostische Informationen für Risikoabschätzung, Therapieplanung, Krankheitsverlauf und Therapieansprechen liefern. Konventionelle Bildgebung tut sich auf diesem Feld schwer, da oft keine spezifischen Kennzeichen vorliegen. In vielen Studien wurde beschrieben, dass diffuse Lebererkrankungen mit typischen Perfusionsalterationen einhergehen [2,57-61]. Anhand der Erhebung vermindelter Perfusionswerte kann die ASL-Technik so den pathologischen Umbau des Lebergewebes aufdecken. Gerade solche Erkrankungen, die disseminierte Veränderungen im gesamten Leberparenchym hervorrufen, sind mittels FAIR-TrueFISP-Messungen gut detektierbar. Die messbare Differenz zwischen Basisdurchblutung und Perfusion nach Stimulation könnte hier als funktioneller Parameter des Lebergewebes verwendet werden. Da die physiologische postprandiale Hyperämie der Leber bei Patienten mit Leberzirrhose aufgrund portokollateraler Shunts vermindert zu sein scheint [104], könnten Menschen mit zirrhotischer Leber anhand dieser anormalen Reaktion identifiziert und eingestuft werden. Laut einer Studie von Ludwig et al. [105] korreliert der postprandiale portale Flussanstieg sogar besser mit dem Child-Pugh-Stadium der Leberzirrhose, als der basale Fluss. Die ASL-Technik stellt für hierfür benötigte Untersuchungen ein möglicherweise geeignetes Werkzeug dar: Da keine Tracerkinetiken und Strahlenschutzaspekte beachtet werden müssen, sind multiple Wiederholungen der Messung in kurzer Zeit sowie kontinuierliche Messungen über Beobachtungszeiträume möglich. Größere Studien an Patienten sind jedoch noch erforderlich.

Die Anwendung zur Detektion fokaler Leberläsionen ist mit dem heutigen Entwicklungsstand der FAIR-TrueFISP-Technik noch nicht realisierbar, da hierfür eine Kartierung der gesamten Leber notwendig wäre. Dazu müsste das Multi-slice-Verfahren der FAIR-TrueFISP-Bildgebung eingeführt werden.

Durch Etablierung der FAIR-TrueFISP-Perfusionsbildgebung des Leberparenchyms in Hochfeld-MR-Systemen könnte die Bildqualität noch weiter verbessert werden und so die ASL-Perfusionsmessung der Leber noch interessanter für die klinische Diagnostik werden. Auch die Entwicklung von PET-MRT-Hybrid-Geräten mit dem Ziel, Messungen unterschiedlicher morphologischer, funktioneller und molekularer Parameter in einem Untersuchungsgang durchzuführen und Ergebnisse zu kombinieren, bietet neue Perspektiven in der Leberdiagnostik.

## 5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die Durchführbarkeit von Perfusionsmessungen in Lebergewebe mit der nichtinvasiven Arterial Spin Labeling Technik FAIR-TrueFISP zu untersuchen. Zudem sollte der Einfluss von Nahrungsaufnahme auf die Leberperfusion geprüft werden und die erhaltenen Perfusionswerte mit durch MR-Phasenkontrastmessungen erhobenen Flussparametern der Vena portae verglichen werden.

Die bereits in anderen Organen etablierte FAIR-TrueFISP-Technik wurde in einem 1,5 Tesla MR-Tomographen zur Perfusionsmessung des Leberparenchyms adaptiert: Es wurde eine optimale Inversionszeit  $T_I = 2,0$  s ermittelt, bei der die Leberperfusion die beste Bildqualität aufwies, d.h. die höchsten Signalintensitäten erhalten wurden und die Parenchymperfusion homogen dargestellt werden konnte. Anatomische und perfusionsgewichtete Bilder in sagittaler und koronarer Schnittebene wurden von sechs gesunden Probanden erstellt und Perfusionswerte an unterschiedlichen Stellen im Lebergewebe unter Verwendung der modifizierten Bloch-Gleichung berechnet. Es wurden Messungen sowohl in prä- als auch postprandialem Zustand durchgeführt.

Quantitative Perfusionskarten in diagnostischer Bildqualität konnten von allen Probanden gewonnen werden. In allen Fällen konnten realistische Perfusionsraten des Lebergewebes erhoben werden. Die durchschnittliche Perfusion betrug präprandial 431 ( $\pm 118$ ), 396 ( $\pm 117$ ), 465 ( $\pm 136$ ), 274 ( $\pm 62$ ) ml / min / 100g und postprandial 547 ( $\pm 94$ ), 536 ( $\pm 85$ ), 630 ( $\pm 133$ ), 525 ( $\pm 57$ ) ml / min / 100g in ventralen, dorsalen, kranialen und kaudalen Leberanteilen. Dies entsprach einem mittleren Anstieg von 70 ( $\pm 25$ ) % durch Stimulation mit proteinreicher Kost. Die ermittelten Flussparameter der Pfortader lagen bei 9,2 ( $\pm 1,5$ ) ml / s in nüchternem sowie 13,9 ( $\pm 1,5$ ) ml / s in postprandialem Zustand. Die Untersuchungszeit zur Erstellung einer Perfusionskarte betrug circa 10 min.

Zusammenfassend ermöglicht die Arterial Spin Labeling Perfusionssbildgebung mittels FAIR-TrueFISP die nichtinvasive Messung von Lebergewebeperfusion in guter Bildqualität und akzeptabler Zeitdauer. Die mit dieser Technik durchführbare Detektion von Perfusionalterationen könnte ein hilfreiches Werkzeug zur Erkennung, Schweregradeinschätzung, Therapieplanung und -überwachung von diffusen Lebererkrankungen sein.

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] Giesel FL, Wüstenberg T, Bongers A et al. MR-basierte Methoden der funktionellen Bildgebung des zentralen Nervensystems. Fortschr. Röntgenstr. 2005; 177: 714 – 730
- [2] Pandharipande PV, Krinsky GA, Rusinek H et al. Perfusion imaging of the liver: current challenges and future goals. Radiology 2005; 234: 661 – 673
- [3] Fleming JS, Ackery DM, Walmsley BH et al. Scintigraphic estimation of arterial and portal blood supplies to the liver. J. Nucl. Med. 1983; 24: 1108 – 1113
- [4] Taniguchi H, Oguro A, Takeuchi K et al. Difference in hepatic blood flow in liver segments –non-invasive measurement of regional hepatic arterial and portal blood flow in human by positron emission tomography with H<sub>2</sub><sup>15</sup>O–. Ann. Nucl. Med. 1993; 7: 141 – 145
- [5] Blomley MJK, Coulden R, Dawson P et al. Liver perfusion studied with ultrafast CT. J. Comput. Assist. Tomogr. 1995; 19: 424 – 433
- [6] Materne R, Van Beers BE, Smith AM et al. Non-invasive quantification of liver perfusion with dynamic computed tomography and a dual-input one-compartment model. Clinical Science 2000; 99: 517 – 525
- [7] Materne R, Smith AM, Peeters F et al. Assessment of hepatic perfusion parameters with dynamic MRI. Magn. Reson. Med. 2002; 47: 135 – 142
- [8] White MJ, O’Gorman RL, Charles-Edwards EM et al. Parametric mapping of the hepatic perfusion index with gadolinium-enhanced volumetric MRI. BJR 2007; 80: 113 – 12
- [9] Detre JA, Leigh JS, Williams DS et al. Perfusion imaging. Magn. Reson. Med. 1992; 23: 37 – 45
- [10] Kim SG. Quantification of relative cerebral blood flow change by flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique: application to functional mapping. Magn. Reson. Med. 1995; 34: 293 – 301
- [11] Kwong KK, Chesler DA, Weisskoff RM et al. MR perfusion studies with T1-weighted echo planar imaging. Magn. Reson. Med. 1995; 34: 878 – 887
- [12] Calamante F, Williams SR, Van Bruggen N et al. A model for quantification of perfusion in pulsed labelling techniques. NMR Biomed. 1996; 8: 79 – 83

- [13] Roberts DA, Detre JA, Bolinger L et al. Renal perfusion in humans : MR imaging with spin tagging of arterial water. *Radiology* 1995; 196: 281 – 286
- [14] Martirosian P, Klose U, Mader I et al. FAIR True-FISP perfusion imaging of the kidneys. *Magn. Reson. Med.* 2004; 51: 353 – 361
- [15] Boss A, Martirosian P, Claussen CD. et al. Quantitative ASL muscle perfusion imaging using FAIR True-FISP technique at 3,0 T. *NMR Biomed.* 2006; 19: 125 – 132
- [16] Weber MA, Risse F, Giesel FL et al. Perfusionsmessung mit der T2\*-Kontrastmitteldynamik in der Neuroonkologie. *Physikalische Grundlagen und klinische Anwendungen. Radiologe* 2005; 45: 618 – 632
- [17] Kety SS. The theory and application of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacol. Rev.* 1951; 3: 1 – 41
- [18] Zierler KL. Theoretical basis of indicator dilution methods for measuring flow and volume. *Circ. Res.* 1982; 5: 263 – 281
- [19] Henze E, Kaiser HJ, Knapp GJ et al. Prinzipien der Diagnostik. In: Büll U, Schicha H, Biersack H-J. *Nuklearmedizin.* Thieme Stuttgart New York 1999; S. 115 – 121
- [20] Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: a theoretical analysis. *Radiology* 1980; 137: 679 – 686
- [21] Miles KA. Measurement of tissue perfusion by dynamic computed tomography. *Br. J. Radiol.* 1991; 64: 409 – 412
- [22] Miles KA, Griffiths MR. Perfusion CT: a worthwhile enhancement?. *B.J.R.* 2003; 76: 220 – 231
- [23] Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM et al. Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn. Reson. Med.* 1990; 14: 249 – 265
- [24] Ostergaard L. principles of cerebral perfusion imaging by bolus tracking. *J. Magn. Reson. Imaging* 2005; 22: 710 – 717
- [25] Zaret BL, Strauss HW, Martin ND et al. Noninvasive regional myocardial perfusion with radioactive potassium. Study of patients at rest, with exercise and during angina pectoris. *N. Engl. J. Med.* 1973; 288: 809 – 812
- [26] Frackowiak RS, Lenzi GL, Jones T et al. Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using <sup>15</sup>O and

- positron emission tomography: theory, procedure and normal values. J. Comput. Assist. Tomogr. 1980; 4: 727 – 736
- [27] Fazio F, Wollmer P. Clinical ventilation-perfusion scintigraphy. Clin. Physiol. 1981; 1: 323 – 337
- [28] Schicha H, Schober O. Lunge. In: Schicha H, Schober O. Nuklearmedizin Basiswissen und klinische Anwendung. Schattauer Stuttgart New York, 2007; S. 187 – 193
- [29] Schicha H, Schober O. Herz-Kreislauf-System. In: Schicha H, Schober O. Nuklearmedizin Basiswissen und klinische Anwendung. Schattauer Stuttgart New York, 2007; S. 164 – 176
- [30] Schicha H, Schober O. Nieren und ableitende Harnwege. In: Schicha H, Schober O. Nuklearmedizin Basiswissen und klinische Anwendung. Schattauer Stuttgart New York, 2007; S. 220 – 229
- [31] Schicha H, Schober O. Messtechnik. In: Schicha H, Schober O. Nuklearmedizin Basiswissen und klinische Anwendung. Schattauer Stuttgart New York, 2007; S. 62 – 80
- [32] Schicha H, Schober O. Nuklearmedizinische Untersuchungen. In: Schicha H, Schober O. Nuklearmedizin Basiswissen und klinische Anwendung. Schattauer Stuttgart New York, 2007; S. 87 – 90
- [33] Schicha H, Schober O. Zentralnervensystem. In: Schicha H, Schober O. Nuklearmedizin Basiswissen und klinische Anwendung. Schattauer Stuttgart New York, 2007; S. 196 – 198
- [34] Okazawa H, Yamauchi H, Sugimoto K et al. Quantitative comparison of the bolus and steady-state methods for measurement of cerebral perfusion and oxygen metabolism: positron emission tomography study using  $^{15}\text{O}$ -gas and water. J. Cereb. Blood Flow Metab. 2001; 21: 793 – 803
- [35] Kaufmann PA, Camici PG. Myocardial blood flow measurement by PET: technical aspects and clinical applications. J. Nucl. Med. 2005; 46: 75 – 88
- [36] Alpert NM, Rabito CA, Correia DJ et al. Mapping of local renal blood flow with PET and  $\text{H}_2\text{O}^{15}$ . J. Nucl. Med. 2002; 43: 470 – 475
- [37] Boss A, Martirosian P, Klose U et al. FAIR True-FISP imaging of cerebral perfusion in areas of high magnetic susceptibility differences at 1,5 and 3 tesla. J. Magn. Reson. Imaging 2007; 25: 924 – 931

- [38] Boss A, Martirosian P, Graf H et al. High resolution MR perfusion imaging of the kidneys at 3 tesla without administration of contrast media. *Fortschr. Röntgenstr.* 2005; 177: 1625 – 1630
- [39] Martirosian P, Boss A, Fenchel M et al. Quantitative lung perfusion mapping at 0,2 T using FAIR True-FISP MRI. *Magn. Reson. Med.* 2006; 55:1065 – 1074
- [40] Schraml C, Boss A, Martirosian P et al. FAIR True-FISP perfusion imaging of the thyroid gland. *J. Magn. Reson. Imaging* 2007; 26: 66 – 71
- [41] Schwenger NF, Schraml C, Martirosian P et al. MR measurement of blood flow in the parotid gland without contrast medium: a functional study before and after gustatory stimulation. *NMR Biomed.* 2008; 21 : 598 – 605
- [42] Schraml C, Schwenger NF, Martirosian P et al. Perfusion imaging of the pancreas using an arterial spin labeling technique. *J. Magn. Reson. Imaging J. Magn. Reson. Imaging*
- [43] Radeleff B, Schneider B, Stegn P, Kauffmann GW. *Gerätekunde*. In: Kauffmann GW, Moser E, Sauer R. *Radiologie*. Elsevier Urban & Fischer München Jena, 2006; S. 108 – 115
- [44] Delorme S, Krix M, Albrecht T. Ultraschallkontrastmittel – Grundlagen und klinische Anwendung. *Fortschr. Röntgenstr.* 2006; 178: 155 – 164
- [45] Quaia E. Microbubble ultrasound contrast agents: an update. *Eur. Radiol.* 2007; 17: 1995 – 2008
- [46] Lauth WW, Greenway CV. Conceptual review of the hepatic vascular bed. *Hepatology* 1987; 7: 952 – 963
- [47] Busse R. Kreislauf. In: Schmidt RF, Lang F, Thews G. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2005; S. 604, 625
- [48] Häussinger D. Physiological functions of the liver. In: Greger R, Windhorst U. *Comprehensive human physiology (vol. 2)*. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1996; S. 1369 – 1370
- [49] Drenckhahn D, Fahimi D. Leber und Gallenblase. In: Benninghoff A (Begr.), Drenckhahn D, Zenker W (Hrsg.). *Anatomie (Band 1)*. Urban & Schwarzenberg München Wien Baltimore 2003; S. 697 – 702
- [50] Richardson PDI, Withrington PG. Physiological regulation of the hepatic circulation. *Ann. Rev. Physiol.* 1982; 44: 57 – 69

- [51] Chou CC. Splanchnic and overall cardiovascular haemodynamics during eating and digestion. *Fed. Proc.* 1983; 42: 1658 – 1661
- [52] Dautzat M, Lafortune M, Patriquin H et al. Meal induced changes in hepatic and splanchnic circulation: a noninvasive doppler study in normal humans. *Eur. J. Appl. Physiol.* 1994; 68: 373 – 380
- [53] Granger DN, Richardson PD, Kvietys PR et al. Intestinal blood flow. *Gastroenterology* 1980; 78: 837 – 863
- [54] Iwao T, Toyonaga A, Oho K et al. Postprandial splanchnic hemodynamic response in patients with cirrhosis of the liver: evaluation with “triple-vessel” duplex US. *Radiology* 1996; 201: 711 – 715
- [55] Siregar H, Chou CC. Relative contribution of fat, protein, carbohydrate and ethanol to intestinal hyperemia. *Am. J. Physiol.* 1982; 242: G27 – 31
- [56] Qamar MI, Read AE. Effects of ingestion of carbohydrate, fat, protein, and water on the mesenteric blood flow in man. *Scand. J. Gastroenterol.* 1988; 23: 26 – 30
- [57] Richter S, Mücke I, Menger MD et al. Impact of intrinsic blood flow regulation in cirrhosis: maintenance of hepatic arterial buffer response. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2000; 279: G464 – 462
- [58] Annet L, Materne R, Danse E et al. Hepatic flow parameters measured with MR imaging and doppler US: correlations with degree of cirrhosis and portal hypertension. *Radiology* 2003; 229: 409 – 414
- [59] Hagiwara M, Rusinek H, Lee VS et al. Advanced liver fibrosis: diagnosis with 3D whole-liver perfusion MR imaging – initial experience. *Radiology* 2008; 3: 926 – 934
- [60] Van Beers BE, Leconte I, Materne R et al. Hepatic perfusion parameters in chronic liver disease: dynamic CT measurements correlated with disease severity. *AJR* 2001; 176: 667 – 673
- [61] Hashimoto K, Murakami T, Dono K et al. Assessment of the severity of liver disease and fibrotic change: the usefulness of hepatic CT perfusion imaging. *Oncology Reports* 2006; 16: 677 – 683
- [62] Neumann MC, Schober O. Nuklearmedizinische Diagnostik der Leber. *Radiologe* 2000; 40: 916 – 924
- [63] Schober O. Gastrointestinaltrakt. In: Schicha H, Schober O. *Nuklearmedizin Basiswissen und klinische Anwendung*. Schattauer Stuttgart New York, 2007; 374 – 376

- [64] Taniguchi H, Oguro A, Koyama H et al. Analysis of models for quantification of arterial and portal blood flow in the human liver using PET. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1996; 20: 135 - 144
- [65] Taniguchi H, Yamaguchi A, Kunishima S et al. Using the spleen for time-delay correction of the input function in measuring hepatic blood flow with oxygen-15 water by dynamic PET. *Annals Of Nuclear Medicine* 1999; 13: 215 – 221
- [66] Kudomi N, Slimani L, Järvisalo MJ et al. Non-invasive estimation of hepatic blood perfusion from H<sub>2</sub><sup>15</sup>O PET images using tissue-derived arterial and portal input functions. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2008; 35:1899 – 1911
- [67] Miles KA, Hayball MP, Dixon AK. Functional images of hepatic perfusion obtained with dynamic CT. *Radiology* 1993; 188: 405 – 411
- [68] Cao Y, Alspaugh J, Shen Z et al. A practical approach for quantitative estimates of voxel-by-voxel liver perfusion using DCE imaging and a compartmental model. *Med. Phys.* 2006; 33: 3057 – 3062
- [69] Cuenod CA, Leconte I, Siauve N et al. Deconvolution technique for measuring tissue perfusion by dynamic CT: application to normal and metastatic liver. *Acad. Radiol.* 2002; 9(suppl1): S205 – 211
- [70] Peeters F, Annet L, Hermoye L et al. Inflow correction of hepatic perfusion measurements using T<sub>1</sub>-weighted, fast gradient-echo, contrast-enhanced MRI. *Magn. Reson. Med.* 2004; 51: 710 – 717
- [71] Haag K. Duplexsonographie. In: Gerok W, Blum HE. *Hepatology*. Urban&Schwarzenberg München Wien Baltimore, 1995; S.179 – 181
- [72] Leen E, Goldberg JA, Anderson JR et al. Hepatic perfusion change in patients with liver metastases: comparison with those patients with cirrhosis. *Gut* 1993; 34: 554 – 557
- [73] Klein D, Jenett M, Gassel HJ et al. Quantitative dynamic contrast-enhanced sonography of hepatic tumors. *Eur. Radiol.* 2004; 14: 1082 – 1091
- [74] Bernatik T, Strobel D, Häusler J et al. Hepatische Transitzeit eines Echosignalverstärkers als Indikator einer Lebermetastasierung – erste klinische Ergebnisse. *Fortschr. Röntgenstr.* 2002; 81: 91 – 95
- [75] Krix M, Plathow C, Kiessling F et al. Quantification of perfusion of liver tissue and metastases using a multivessel model for replenishment kinetics of ultrasound contrast agents. *Ultrasound Med. Biol.* 2004; 30: 1355 – 1363

- [76] Brix G. Physikalische Grundlagen. In: Reiser M, Semmler W (Hrsg.). Magnetresonanztomographie. Springer Berlin Heidelberg, 1992; S. 6 – 27
- [77] Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Spins und das MR-Phänomen. In: Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI?. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006; S. 1 – 4
- [78] Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Relaxation. In: Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI?. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006; S. 5 – 6
- [79] Brix G, Kolem H, Nitz WR. Bildkontraste und Bildgebungssequenzen. In: Reiser M, Semmler W (Hrsg.). Magnetresonanztomographie. Springer Berlin Heidelberg, 1992; S. 37 – 75
- [80] Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Bildkontrast. In: Weishaupt D, Köchli V, Marincek B. Wie funktioniert MRI?. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006; S. 9 – 15
- [81] Brix G. Abbildungsverfahren. In: Reiser M, Semmler W (Hrsg.). Magnetresonanztomographie. Springer Berlin Heidelberg, 1992; S. 28 – 37
- [82] Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Schichtwahl und Ortskodierung. In: Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI?. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2006; S. 17 – 22
- [83] Williams DS, Detre JA, Leigh JS et al. Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1992; 89: 212 – 216
- [84] Wong EC, Buxton RB, Frank LR. A theoretical and experimental comparison of continuous and pulsed arterial spin labeling techniques for quantitative perfusion imaging. Magn. Reson. Med. 1998; 40: 348 – 355
- [85] Edelman RR, Siewert B, Adamis J et al. Signal targeting with alternating radio frequency. Magn. Reson. Med. 1994; 31: 233 – 238
- [86] Wong EC, Buxton RB, Frank LR. Implementation of quantitative perfusion imaging techniques for functional brain mapping using pulsed arterial spin labeling. NMR in Biomed. 1997; 10: 237 – 249
- [87] Wong EC, Buxton RB, Frank LR. Quantitative imaging of perfusion using a single subtraction (QUIPSS and QUIPSS II). Magn. Reson. Med. 1996; 39: 702 – 708

- [88] Luh WM, Wong EC, Bandettini PA et al. QUIPSS II with thin-slice  $T_1$  periodic saturation: a method for improving accuracy of quantitative perfusion imaging using pulsed arterial spin labeling. *Magn. Reson. Med.* 1999; 41: 1246 – 1254
- [89] Crelier GR, Hoge RD, Munger P et al. Perfusion-based functional magnetic resonance imaging with single-shot RARE and GRASE acquisitions. *Magn. Reson. Med.* 1999; 41: 132 – 136
- [90] Chen Q, Siewert B, Bly BM et al. STAR-HASTE: perfusion imaging without magnetic susceptibility artifacts. *Magn. Reson. Med.* 1997; 36: 404 – 408
- [91] Tsekos NV, Zhang F, Merkle H et al. Quantitative measurements of cerebral blood flow in rats using FAIR technique: correlation with previous iodoantipyrine autoradiographic studies. *Magn. Reson. Med.* 1998; 39: 564 – 573
- [92] Pell GS, Lewis DP, Ordidge RJ et al. TurboFLASH FAIR imaging with optimized inversion and imaging profiles. *Magn. Reson. Med.* 2004; 51: 46 – 54
- [93] Pelc NJ, Sommer FG, King CP et al. Quantitative magnetic resonance flow imaging. *Magn. Reson. Q.* 1994; 10: 125 – 147
- [94] Gatehouse PD, Keegan J, Crowe LA et al. Applications of phase-contrast flow and velocity imaging in cardiovascular MRI. *Eur. Radiol.* 2005; 15: 2172 – 2184
- [95] Lin YR, Wu MT, Huang TY et al. Comparison of arterial spin labeling and first-pass dynamic-enhanced MR imaging in the assessment of pulmonary perfusion in humans: the inflow spin-tracer saturation effect. *Magn. Reson. Med.* 2004; 52: 1291 – 1301
- [96] Ordidge RJ, Wylezinska M, Hugg JW et al. Frequency offset corrected inversion (FOCI) pulses for use in localized spectroscopy. *Magn. Reson. Med.* 1996; 36: 562 – 566
- [97] Bjornerud A, Johansson LO, Briley-Saebo K et al. Assessment of  $T_1$  and  $T_2^*$  effects in vivo and ex vivo using iron oxide nanoparticles in steady state-dependence on blood volume and water exchange. *Magn. Reson. Med.* 2002; 47: 461 – 471
- [98] Stanisz GJ, Odrobina EE, Pun J et al.  $T_1$ ,  $T_2$  relaxation and magnetization transfer in tissue at 3T. *Magn. Reson. Med.* 2005; 54: 507 – 512
- [99] De Bazelaire CMJ, Duhamel GD, Rofsky NM et al. MR imaging relaxation times of abdominal and pelvic tissues measured in vivo at 3.0 T: preliminary results. *Radiology* 2004; 230: 652 – 659

- [100] De Certaines JD, Henriksen O, Spisni A et al. In vivo measurements of proton relaxation times in human brain, liver and skeletal muscle: a multicenter MRI study. *Magn. Reson. Imaging* 1993; 11: 841 – 850
- [101] Loeffler R et al. Dual-navigator-gated FAIR TrueFISP in renal perfusion imaging. In: *Proceedings of ISMRM 2008*; 3781
- [102] Ye FQ, Mattay VS, Jezzard P et al. Correction for vascular artifacts in cerebral blood flow values measured by using arterial spin tagging techniques. *Magn. Reson. Med.* 1997; 37: 226 – 235
- [103] Sadek AG, Mohamed FB, Outwater EK et al. Respiratory and postprandial changes in portal flow rate: assessment by phase contrast MR imaging. *JMRI* 1996; 1: 90 – 93
- [104] Gaiani S, Bolondi L, LiBassi S et al. Effect of meal on portal hemodynamics in healthy humans and in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1989; 9: 815 – 819
- [105] Ludwig D, Schwarting K, Korbelt CM et al. The postprandial portal flow is related to the severity of portal hypertension and liver cirrhosis. *J. Hepatol.* 1998; 28: 631 – 638

## 8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich danke zuallererst Herrn Prof. Dr. Dr. Fritz Schick für die freundliche Überlassung des interessanten Themas meiner Dissertation und die Betreuung während der Promotion.

Desweiteren möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Sektion für Experimentelle Radiologie und hier ganz besonders bei Herrn Dr. Andreas Boss für die nette und hilfreiche Anleitung bedanken.

Mein Dank gilt außerdem Kathrin Bayer, Alexandra Burger, Natalia Conti, Simone Fingerle, Matthias Maier, Rüdiger Nägele und Veronika Tews für ihre tatkräftige Unterstützung.

Zuletzt möchte ich von ganzem Herzen meiner Familie danken, die mir Studium und Promotion ermöglicht hat und immer für mich da war.

## 9 Lebenslauf

# FRIEDERIKE NÄGELE

### PERSÖNLICHES

---

- Geburtsdatum: 24.05.1981
- Geburtsort: Tübingen
- Staatsangehörigkeit: deutsch

### SCHULAUSBILDUNG

---

1988 – 1992	Grundschule Schillerschule Reutlingen
1992 – 2001	Albert-Einstein-Gymnasium Reutlingen
Juni 2001	Allgemeine Hochschulreife (Abitur)
2001 – 2002	Freiwilliges Ökologisches Jahr Stadt Leinfelden-Echterdingen

### STUDIUM

---

2002 – 2009	Studium der Humanmedizin Eberhard-Karls-Universität Tübingen
15. Mai 2009	Staatsexamen

### FAMULATUREN

---

März 2005	Neurologische Klinik Fulda
Aug. 2005	Kardiologische Praxis Dr. T. Lude Reutlingen
Sept. 2005	Allgemeinmedizinische Praxis Dr. U. Wagner Reutlingen
Sept. 2006	Allgemeinchirurgie CHUS Sherbrooke Canada

### PRAKTISCHES JAHR

---

Aug. – Dez. 2007	Chirurgie Spital Zimmerberg Horgen Schweiz
Dez. 2007 – März 2008	Augenheilkunde Universitäts-Augenklinik Tübingen
März – Juli 2008	Innere Medizin Klinikum am Steinenberg Reutlingen

## Lebenslauf

---

### BERUFSTÄTIGKEIT

---

seit Sept. 2009

Assistenzärztin Innere Medizin  
Klinikum Kirchheim-Nürtingen