

Aus dem Institut für Klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-
Universität München

Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACP, FRCR

**Weiterentwicklung der Elektrischen Impedanztomographie für den
Einsatz bei obstruktiven Lungenerkrankungen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Benjamin Schullcke
aus
Villingen-Schwenningen

Jahr
2017

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ullrich G. Mueller-Lisse, M.B.A.

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. univ. Dr. biol. hum. Nikolaus Kneidinger
Priv. Doz. Dr. med. Dieter Jenne

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: -

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 12.05.2017

Eidesstattliche Versicherung

Schullcke , Benjamin

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Weiterentwicklung der Elektrischen Impedanztomographie für den Einsatz bei obstruktiven Lungenerkrankungen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter der Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

VS-Schwenningen, 30.05.2017

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	5
Publikationsliste	6
Einleitung.....	7
Zusammenfassung.....	13
Abstract	14
Veröffentlichte Journalpublikationen	15
Literaturverzeichnis.....	16
Danksagung	18

Abkürzungsverzeichnis

AAM:	Artifact Amplitude Measure
CF:	Cystic Fibrosis
COPD:	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CT:	X-ray Computed Tomography
DCT:	Discrete Cosine Transformation
EIT:	Electrical Impedance Tomography
FEM:	Finite Element Method
FRC:	Functional Residual Capacity
ICS:	Intercostal Space
ICU:	Intensive Care Unit
MRI:	Magnetic Resonance Imaging
NF:	Noise Figure
PEEP:	Positive End-Expiratory Pressure
PET:	Positron Emission Tomography
RV:	Residual Volume
SDC:	Summed Difference in Conductivity
SMM:	Shape Mismatch Measure
SPECT:	Single-photon Emission Computed Tomography
SVD:	Singular Value Decomposition
TLC:	Total Lung Capacity
TSVD:	Truncated Singular Value Decomposition
VC:	Vital Capacity
VILI:	Ventilator Induced Lung Injury

Publikationsliste

Konferenzbeiträge als Erstautor (Auswahl):

SCHULLCKE B., JAVAHERIAN A. & MOELLER K. (2014) "Using Principal Component Analysis and IIR-Filtering for Detecting the Position of the Heart in Electrical Impedance Tomography at different Stimulation Frequencies", *BIOMEDICAL ENGINEERING-BIOMEDIZINISCHE TECHNIK*, 59, pp. 585-S587.

SCHULLCKE B., GONG B., KRUEGER-ZIOLEK S. & MOELLER K. (2015) "Improving image quality in EIT imaging by measurement of thorax excursion", *Current Directions in Biomedical Engineering*, 1(1), pp. 274-277.

SCHULLCKE B., GONG B., KRUEGER-ZIOLEK S., REDMOND D., CHASE J.G. & MOELLER K. (2015) "Impact of Thorax Excursion on Boundary Voltages in EIT Imaging", *IFAC-PapersOnLine*, 48(20), pp. 130-134.

SCHULLCKE B., GONG B. & MOELLER K. (2015) "Steps towards 3D Electrical Impedance Tomography", *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, pp. 5323-5326.

SCHULLCKE B., GONG B., KRUEGER-ZIOLEK S. & MOELLER K. (2016) "EIT Image Reconstruction with Discrete Cosine Transform", *XIV Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing 2016*, pp. 1270-1273

Journalpublikationen als Erstautor:

SCHULLCKE B., KRUEGER-ZIOLEK S., GONG B., MUELLER-LISSE U. & MOELLER K. (2016) "Simultaneous application of two independent EIT devices for real-time multi-plane imaging", *Physiological Measurement*, 37(9), pp. 1541-1555.

SCHULLCKE B., KRUEGER-ZIOLEK S., GONG B., MUELLER-LISSE U. & MOELLER K. (2016) "Compensation for large thorax excursions in EIT imaging", *Physiological Measurement*, 37(9), pp. 1605-1623.

SCHULLCKE B., GONG B., KRUEGER-ZIOLEK S., SOLEIMANI M., MUELLER-LISSE U. & MOELLER K. (2016) "Structural-functional lung imaging using a combined CT-EIT and a Discrete Cosine Transformation reconstruction method", *Scientific reports*, 6, 25951.

Einleitung

Bildgebende Verfahren werden in der medizinischen Diagnostik genutzt, um eine nichtinvasive Darstellung von Organen und Gewebe zu erhalten. Neben der Abbildung der Anatomie, erlauben Verfahren der medizinischen Bildgebung auch die Darstellung der physiologischen Aktivität der untersuchten Körperregionen. Folglich können die Verfahren in solche der morphologischen und der funktionellen Bildgebung klassifiziert werden. Darüber hinaus ist eine Unterscheidung in Verfahren mit ionisierender Strahlung (z.B. Computertomographie) und ohne ionisierende Strahlung (z.B. Ultraschall) sowie eine Einteilung in Projektionsverfahren (z.B. Szintigraphie) und Schnittbildverfahren (z.B. Magnetresonanztomographie) möglich (Tillman et al., 2010).

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Elektrische Impedanztomographie (EIT), ein relativ neues bildgebendes Verfahren, welches auf der Messung der Impedanz bzw. der elektrischen Leitfähigkeit von Gewebe basiert. Neben dem Einsatz von EIT in neurowissenschaftlichen Anwendungen, in der Brustkrebsdiagnostik oder zur Messung des Volumens der Urinblase, liegt das Haupteinsatzgebiet von EIT in der Darstellung der Lungenfunktion, wofür seit wenigen Jahren auch erste kommerziell verfügbare und klinisch zugelassene EIT-Systeme erhältlich sind. Auch der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt im Bereich 'Lungen-EIT', wenngleich einige der gewonnenen Erkenntnisse grundsätzliche Fragestellungen aus dem Bereich EIT angehen. Bei 'Lungen-EIT' werden über am Thorax angeordnete Elektroden kleine Wechselströme in den Brustkorb geleitet. Typische Systeme verwenden 16 oder 32 auf einer Ebene angeordnete Elektroden, wobei üblicherweise zwei Elektroden zur Strom einspeisung genutzt werden. Nachdem die elektrische Spannung zwischen den verbleibenden Elektroden gemessen wurde wechselt die Strom einspeisung zum nächsten Elektrodenpaar. Für ein 16-Elektroden System ergeben sich somit 208 Spannungsmessungen. Da sich während der Atmung der Durchmesser der luftgefüllten Alveolen verändert, wird das die Alveolen umgebende Lungengewebe während der In- bzw. Expiration gedehnt bzw. gestaucht. Dies führt zu einer Veränderung der elektrischen Leitfähigkeit desselben und resultiert in Änderungen der gemessenen Spannungen zwischen den Elektroden. Mittels Rekonstruktionsalgorithmen können aus diesen Spannungsänderungen die relativen Veränderungen der elektrischen Leitfähigkeit innerhalb des Brustkorbs berechnet werden und somit direkte Folgerungen über die regionale Ventilationsverteilung abgeleitet werden. Dies wurde in Vergleichsstudien gegenüber Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) (Kunst et al., 1998), Positronen-Emissions-Tomographie (PET) (Richard et al., 2009) und Computertomographie (CT) (Frerichs et al., 2002, Victorino et al., 2004) validiert. Nach der oben genannten Systematik stellt EIT somit ein bildgebendes Verfahren ohne ionisierende Strahlung dar, wobei EIT zur Darstellung der physiologischen Aktivität verschiedener Organe genutzt wird, was es zu einem funktionellen bildgebenden Verfahren macht.

Obwohl die Namensgebung ein Schnittbildverfahren impliziert, unterscheidet sich EIT hinsichtlich des abgebildeten Bereichs entscheidend von klassischen tomographischen Verfahren, wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT). Wie oben erwähnt, wird die Änderung der elektrischen Leitfähigkeit innerhalb des Thorax durch Einspeisung von kleinen Wechselströmen und Messung von elektrischen Spannungen an der Thoraxoberfläche ermittelt. Im Gegensatz zu der bei CT eingesetzten Röntgenstrahlung breitet sich bei EIT das elektrische Feld, und damit der eingespeiste Strom in alle Raumrichtungen innerhalb des Brustkorbs aus, wobei Richtung und Größe von den (unbekannten) elektrischen Eigenschaften des Gewebes bestimmt werden. Elektroden zur Stromeinspeisung und Spannungsmessung werden üblicherweise äquidistant in einer Thoraxebene angeordnet. Die dreidimensionale Stromausbreitung führt daher zu einem 'linsenförmigen' Messvolumen, dessen crano-caudale Ausbreitung in der Körpermitte am größten ist und in Richtung der Elektroden abnimmt. Die in EIT-Bildern typischerweise dargestellte Ventilationsverteilung stellt daher eine Projektion dieses 'linsenförmigen' Messvolumens unbekannter Größe auf eine zweidimensionale Querschnittsebene dar.

Obwohl hierdurch die räumliche Auflösung von EIT deutlich geringer ist als beispielsweise bei CT, ergeben sich zahlreiche Vorteile von EIT gegenüber etablierten Verfahren zur Lungenbildgebung. So ist der apparative Aufwand bei EIT sehr gering. Kommerziell verfügbare EIT-Geräte bestehen aus einem Elektrodengurt mit 16-32 Elektroden, sowie je einer Einheit zur Stromeinspeisung, Datenverarbeitung und Darstellung der Ventilationsverteilung, was zusammen in etwa der Größe eines PCs entspricht. Das Fehlen von ionisierender Strahlung, gepaart mit der geringen Baugröße macht EIT zum bisher einzigen Instrument, welches für eine bettseitige Langzeit-Patientenüberwachung geeignet ist (Grychtol et al., 2012). Zudem erlauben effiziente Rekonstruktionsalgorithmen eine Darstellung der Ventilationsverteilung in Echtzeit. Bei mechanisch beatmeten Patienten können behandelnde Ärzte somit direkt die Auswirkungen von veränderten Beatmungsparametern erkennen, was erklärt, warum EIT bisher hauptsächlich zum Monitoring und zur Steuerung einer lungenprotektiven Beatmung im Bereich der Intensivstation eingesetzt wird. Ein weiterer hervorzuhebender Vorteil von EIT besteht in der hohen zeitlichen Auflösung. Kommerzielle Systeme erreichen Bildraten von 50 Bildern/sec, in experimentellen Systemen werden bis zu 1000 Bilder/sec erreicht (Wilkinson et al., 2005). Hierdurch können auch sehr schnelle bzw. kurze Vorgänge in der Lunge beobachtet werden, deren Erfassung mittels CT oder MRT bisher nicht möglich ist.

Die der EIT zugrunde liegende Problematik, d.h. die Rekonstruktion von Änderungen interner Leitfähigkeitsverteilungen aus Stromeinspeisungen und Spannungsmessungen an der Oberfläche, stellt mathematisch ein 'schlecht gestelltes' inverses Problem (englisch: ill-posed inverse problem) dar. Hierbei ist einerseits die Anzahl der Spannungsmessungen deutlich geringer als die Anzahl der Pixel in den Bildern, welche den internen Ventilationszustand darstellen, d.h. das Problem ist mathematisch unterbestimmt. Andererseits ergeben sich starke Sensitivitäts-Unterschiede zwischen Leitfähigkeitsänderungen am Randbereich und in der Mitte des untersuchten Bereichs. So ist die Spannungsänderung, welche durch eine

Änderung der Leitfähigkeit im Randbereich hervorgerufen wird, deutlich größer als die Spannungsänderung durch dieselbe Leitfähigkeitsänderung in weiter zentral liegenden Bereichen. Ohne weitere Annahmen ist eine stabile Lösung des Problems nicht möglich. Diesem Sachverhalt wird typischerweise durch Einbinden von A-priori-Wissen begegnet, d.h. die Lösung wird in eine bestimmte, physiologisch plausible Richtung gelenkt. Typische Annahmen für A-priori-Wissen sind beispielsweise, dass extrem große Leitwertänderungen in realen Lungen nicht vorkommen. Weiter werden häufig Lösungen mit scharfen Kanten in den rekonstruierten Leitwertverteilungen auch aufgrund der oben beschriebenen dreidimensionalen Stromausbreitung ausgeschlossen. Diese Arten der 'Regularisierung', d.h. das Einbinden zusätzlicher Information in die Lösung, gehen von allgemeinen und unspezifischen Annahmen bezüglich der Ventilationsverteilung der Lunge aus. Patientenspezifische Daten, wie beispielsweise Informationen über die Thoraxkontur oder Lungenform, werden hierbei üblicherweise nicht genutzt.

Im Gegensatz zum klassischen Anwendungsgebiet von EIT, dem Lungenmonitoring von beatmeten Patienten auf der Intensivstation, bezwecken die in dieser Arbeit erarbeiteten Ansätze primär die Darstellung der regionalen Ventilationsverteilung von spontan atmenden Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankheiten, wie beispielsweise zystische Fibrose (CF) oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD). Da sich diese Art der Ventilationsstörung in einer Abnahme der maximalen Atemstromstärken äußert, erfolgt die Diagnose und Verlaufskontrolle typischerweise mittels Spirometrie (Bösch and Criée, 2013). Gründe für den hohen Stellenwert dieser Art der Lungenfunktionsprüfung sind unter anderem der relativ geringe apparative und zeitliche Aufwand, wenngleich das Fehlen von regionalen Informationen die Interpretierbarkeit und damit die therapeutische Beeinflussbarkeit einschränkt. Aus ersten Arbeiten zur Anwendbarkeit von EIT bei Patienten mit COPD (Vogt et al., 2012) und CF (Zhao et al., 2012, Zhao et al., 2013) lässt sich ableiten, dass die Darstellung der regionalen Ventilationsverteilung wertvolle Informationen für die Diagnostik enthält, welche in den globalen Parametern der klassischen Lungenfunktionsprüfung nicht offenbart werden.

Für eine verbreitete klinische Anwendung von EIT als ergänzendes Verfahren zur Diagnostik bei Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankheiten ist eine Erweiterung bzw. Anpassung von etablierten Methoden der EIT notwendig, indem die Besonderheiten von obstruktiven Lungenerkrankungen berücksichtigt werden. So ergibt sich bei diesen Patientengruppen auf Grund der Obstruktion eine Heterogenität der Ventilationsverteilung, welche auch in craniocaudaler Richtung ausgebreitet ist. Eine Heterogenität in dieser Richtung wird bei der klassischen Anwendung von EIT nicht berücksichtigt, da bei liegenden Patienten ohne obstruktive Lungenerkrankung der Ventilationsgradient üblicherweise in anterior-posteriorer Richtung ausgeprägt ist. Dies erklärt auch, warum für die Anwendung von EIT in der Intensivstation die Betrachtung einer einzelnen Thoraxebene bisher als ausreichend erachtet wird.

Ein weiterer Unterschied der betrachteten spontanatmenden Patientengruppen zu beatmeten Patienten besteht in der Größe der in- und exspirierten Volumina und der damit zusammenhängen Verformung des Brustkorbs. Bei beatmeten Patienten sind die verwendeten Tidalvolumina so klein, dass die Änderung der Thoraxform einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die rekonstruierten Bilddaten hat (Biguri et al., 2015). Bei spontan atmenden Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen hingegen wirkt sich die Ventilationsstörung in einer Abnahme der maximalen Atemstromstärke aus, was durch ein forcierter Exspirationsmanöver (Tiffeneau-Manöver) ermittelt wird. Hierfür ist eine maximale In- und Expiration erforderlich, wobei sich die Thoraxform und damit die Abstände der Elektroden zueinander deutlich verändern. Diese sich ändernden Elektrodenpositionen haben einen erheblichen Einfluss auf die Spannungsmessung und resultieren in deutlich ausgeprägten Artefakten in den rekonstruierten EIT-Bildern.

Ein zusätzlicher Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit besteht in der Integration von Daten aus morphologischen bildgebenden Verfahren, im speziellen CT und MRT-Daten, in den Bildrekonstruktionsprozess von EIT. Hierdurch soll (a) eine verbesserte Bildqualität der Rekonstruktion von Ventilationsverteilungen erreicht werden und (b) eine Überlagerung von morphologischen Daten mit funktionellen Daten der Ventilationsverteilung ermöglicht werden. In beiden Fällen wird die Interpretierbarkeit der EIT-Daten vereinfacht. Ähnlich wie bei der Kombination von PET und CT zu PET/CT ermöglicht die Überlagerung funktioneller EIT-Daten mit strukturellen Bildern der Lunge einen umfassenderen Einblick in die Pathophysiologie der Lunge, indem funktionelle Auffälligkeiten aus EIT-Daten direkt den entsprechenden strukturellen Anomalien zugeordnet werden können. Dies ist gerade bei Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen von besonderem Interesse (Milne and King, 2014).

Aus den oben genannten Merkmalen und Besonderheiten der betrachteten Patientengruppen sowie der Fragestellung zur Nutzung von patientenspezifischem Vorwissen im Bildrekonstruktionsprozess der EIT ergeben sich folgende drei Teilaufgaben, welche im Rahmen der Promotion bearbeitet wurden.

- Entwicklung eines Verfahrens zur echtzeitfähigen Mehrschicht-Bildgebung in der Elektrischen Impedanztomographie
- Kompensation der Einflüsse großer Thoraxausdehnungen in der EIT-Bildrekonstruktion
- Einbinden patientenspezifischer morphologischer Daten in den EIT-Rekonstruktionsprozess

Neben zahlreichen Publikationen auf internationalen Konferenzen wurden die Themen in drei Fachartikeln in international anerkannten Fachzeitschriften behandelt. Im Folgenden wird dargestellt, welche Aspekte der einzelnen Teilaufgaben durch die jeweiligen Fachartikel abgedeckt werden:

1. SCHULLCKE B., KRUEGER-ZIOLEK S., GONG B., MUELLER-LISSE U. & MOELLER K. (2016) "Simultaneous application of two independent EIT devices for real-time multi-plane imaging", *Physiological Measurement*, 37(9), pp. 1541-1555.

Wie oben erwähnt, erfordert eine vollständige Betrachtung der Lungenventilation eine Erweiterung der klassischen zweidimensionalen EIT-Bildgebung, welche nur eine einzelne Thoraxschicht abbildet. Mehrschicht-EIT stellt eine Möglichkeit dar, um die cranio-caudale Heterogenität bei Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen zu erfassen. Im Gegensatz zu bestehenden Arbeiten, welche EIT-Daten sequentiell in verschiedenen Thoraxebenen erheben (Krueger-Ziolek et al., 2015, Bikker et al., 2011, Karsten et al., 2016), wird in diesem Artikel der Einfluss einer gleichzeitigen Stromeinspeisung und Spannungsmessung in zwei Thoraxebenen untersucht. Hierdurch wird eine höhere Bildrate als bei der sequentiellen Datenerhebung erreicht und eine gleichzeitige Betrachtung der Ventilation in zwei Thoraxebenen ermöglicht. Neben Simulationen an FEM-Modellen wurden in der Arbeit EIT-Messungen an einem Phantomkörper und an einem freiwilligen Lungengesunden durchgeführt. Hierbei konnte gezeigt werden, dass trotz der dreidimensionalen Stromausbreitung im Körper eine gleichzeitige Datenerhebung in mehreren Thoraxschichten möglich ist. Die parallele Anwendung von mehreren EIT-Systemen stellt eine einfache Möglichkeit dar, um die Ventilationsverteilung nicht nur innerhalb der Transversalebene, sondern zusätzlich auch in cranio-caudaler Richtung darstellen zu können. Darüber hinaus sind die in der Arbeit gewonnenen Erkenntnisse für die zukünftige Entwicklung von dreidimensionalen EIT-Systemen förderlich, da durch gleichzeitige Stromeinspeisung in mehreren Ebenen die Bildrate deutlich erhöht werden kann.

2. SCHULLCKE B., KRUEGER-ZIOLEK S., GONG B., MUELLER-LISSE U. & MOELLER K. (2016) "Compensation for large thorax excursions in EIT imaging", *Physiological Measurement*, 37(9), pp. 1605-1623.

Die Thoraxausdehnung während spezieller Atemmanöver, welche typischerweise zur Diagnose und zur Überwachung des Krankheitsverlaufs von Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen eingesetzt werden, beeinflusst die gemessenen Spannungen an den Elektroden des EIT-Systems und damit die Bildqualität der rekonstruierten Ventilationsverteilungen. Bestehende Ansätze zur Kompensation von durch Bewegung und Positionsänderungen der Elektroden hervorgerufenen Bildartefakten (Soleimani et al., 2006) sind nur für kleinere Thoraxausdehnungen geeignet, wie sie beispielsweise bei beatmeten Patienten vorkommen. In der vorliegenden Arbeit wurde systematisch untersucht, wie Kenntnisse über die Veränderung des Thoraxquerschnitts während der In- und Exspiration genutzt werden können, um die Bildqualität in rekonstruierten EIT-Bildern zu erhöhen. Neben Simulationsstudien mit unterschiedlichen Thoraxausdehnungen wurden außerdem Messungen an Lungengesunden durchgeführt,

wobei ein optisches 'Motion-Tracking-System' zur Erfassung der Thoraxkontur während der Atmung genutzt wurde. Im Rahmen der Arbeit wurde eine Strategie zur Kompensation der durch die Thoraxausdehnung hervorgerufenen Spannungsänderungen entwickelt. Die Ergebnisse bestätigen, dass hierdurch Bildartefakte reduziert werden und die tatsächliche Lungenkontur in den rekonstruierten Bildern besser wiedergespiegelt wird als ohne Kompensation der Thoraxausdehnung. Diese Verbesserung der Bildqualität ermöglicht eine einfache Interpretation der EIT-Daten während spezieller Atemmanöver und unterstützt den Einsatz von EIT als zusätzliches diagnostisches Verfahren neben der klassischen Spirometrie für die Lungenfunktionsprüfung bei Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen.

3. SCHULLCKE B., GONG B., KRUEGER-ZIOLEK S., SOLEIMANI M., MUELLER-LISSE U. & MOELLER K. (2016) "**Structural-functional lung imaging using a combined CT-EIT and a Discrete Cosine Transformation reconstruction method**", *Scientific reports*, 6, 25951.

Beim Einbinden von A-priori-Vorwissen zur stabilen Lösung des EIT-Problems werden patientenspezifische Informationen über die Lungenstruktur üblicherweise nicht genutzt. Der in dieser Arbeit entwickelte Ansatz nutzt patientenspezifische morphologische Daten im EIT-Bildrekonstruktionsprozess, indem aus diesen die Basisfunktionen einer 'Diskreten Kosinustransformation' erstellt werden. Hierdurch wird zum einen die Dimension des Rekonstruktionsproblems reduziert, wodurch zukünftig auch echtzeitfähige 3D-Bildrekonstruktionen in hohen Auflösungen ermöglicht werden. Andererseits gestattet die in dieser Arbeit entwickelte Rekonstruktionsmethode eine Überlagerung von funktionellen EIT-Daten mit struktureller Information aus CT- oder MRT-Datensätzen. Das für EIT typische Verschmieren der rekonstruierten Ventilationsverteilungen in Bereiche außerhalb der Lunge wird verringert und die Bildqualität wird, im Vergleich zu klassischen EIT-Rekonstruktionsverfahren, erhöht. Eine direkte Betrachtung und Korrelation von strukturellen Anomalien der Lunge mit den resultierenden funktionellen Auswirkungen wird hierdurch ermöglicht, was gerade für die umfassende Betrachtung der Lunge bei Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankheiten von Bedeutung ist.

Durch Anwendung der in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse und erarbeiteten Methoden kann das große Potential von EIT als ergänzendes Verfahren zur Diagnose und zur Kontrolle des Krankheitsverlaufs bei Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen genutzt werden. Eine Verbreitung dieser für den Patienten unbedenklichen Technologie über die Intensivstation hinaus, hin zu spontan atmenden Patienten, kann für die genannten Patientengruppen zu einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse und damit zu einer Erhöhung der Lebensqualität beitragen.

Zusammenfassung

Elektrische Impedanztomographie (EIT) ist ein strahlungsfreies Verfahren zur funktionellen medizinischen Bildgebung, welches bisher hauptsächlich im Bereich der Intensivmedizin zur Überwachung der regionalen Ventilationsverteilung bei beatmeten Patienten eingesetzt wird. Das Potential von EIT zeigt sich jedoch auch in aktuellen Studien mit spontan atmenden Patienten, die unter obstruktiven Lungenerkrankungen leiden. Neben den typischerweise mittels Spirometrie durchgeführten Lungenfunktionstests kann der regionale Informationsgehalt von EIT diagnostisch relevante Hinweise zum Krankheitszustand und -verlauf liefern. Bei der Anwendung von EIT als ergänzendes Verfahren zu klassischen Lungenfunktionstests bei Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen müssen die Besonderheiten dieser Patientengruppe berücksichtigt werden. Die ausgeprägte Heterogenität der Ventilationsverteilung in crano-caudaler Richtung wird durch die typischerweise in einer einzelnen Thoraxebene durchgeführten EIT-Messung nicht abgebildet. Ebenso entstehen durch starke Thoraxausdehnungen während der Lungenfunktionstests erhebliche Artefakte in den rekonstruierten Bildern der Ventilationsverteilung. Darüber hinaus erfordert eine umfassende Untersuchung der Pathophysiologie der Lunge eine Betrachtung von morphologischen Anomalien und den daraus resultierenden funktionellen Veränderungen, wofür eine Überlagerung morphologischer Bilder mit funktionellen EIT-Bildern notwendig ist. In der vorliegenden Arbeit werden drei Verfahren präsentiert, welche die genannten Eigenschaften obstruktiver Lungen berücksichtigen und die Anforderungen an die Bildrekonstruktion einbeziehen. So wird eine Möglichkeit zur gleichzeitigen Datenerhebung in mehreren Thoraxschichten vorgestellt, wodurch auch Ventilationsunterschiede in crano-caudaler Richtung ermittelt werden können. Zudem wird ein Verfahren zur Kompensation der durch Thoraxausdehnung hervorgerufenen Bildartefakte entwickelt, was zu besser interpretierbaren EIT-Bildern führt. Das Einbinden von patientenspezifischem Vorwissen in den EIT-Bildrekonstruktionsprozess wird mittels einer 'Diskreten Kosinustransformation' erreicht. Die mittels dieser Methode rekonstruierten EIT-Bilder der Ventilationsverteilung lassen sich direkt mit morphologischen Daten überlagern und erlauben eine umfassende Betrachtung morphologischer und funktioneller Anomalien der Lunge.

Abstract

Electrical Impedance Tomography (EIT) is a radiation-free method for functional medical imaging, which is currently mainly used in the intensive care unit to monitor the regional ventilation distribution in mechanically ventilated patients. The potential of EIT has been shown in recent studies with spontaneously breathing patients suffering from obstructive lung diseases. Besides the typically executed lung function tests utilizing spirometry, the regional data of EIT is able to provide diagnostically valuable information regarding the disease state and progression. When EIT is utilized as an additional method to conventional lung function tests in patients with obstructive lungs disease, the peculiarities of this group of patients needs to be considered. The distinct ventilation heterogeneity in the crano-caudal direction is not identifiable with EIT measurements, which are usually only examined at a single thorax level. As well the large thorax excursion during lung function tests leads to considerable artifacts in reconstructed images of ventilation distribution. Furthermore, a comprehensive insight into the pathophysiology of the lung needs to consider morphologic anomalies and the resulting functional changes, which requires a superposition of morphological images with functional EIT images. In this work three methods are presented, which address the mentioned lung characteristics and requirements for image reconstruction. A possibility for simultaneous data acquisition at different thorax levels is introduced, enabling to determine changes in ventilation in the crano-caudal direction. Moreover, a procedure to compensate for images artifacts induced by thorax excursion is developed, leading to easier interpretability of EIT images. Incorporation of patient specific prior-knowledge into the EIT image reconstruction process is realized utilizing 'discrete cosine transformation'. EIT images of ventilation distribution reconstructed with this method can directly be superimposed with morphological data and allow a comprehensive view on morphological and functional anomalies of the lung.

Veröffentlichte Journalpublikationen

- SCHULLCKE B., KRUEGER-ZIOLEK S., GONG B., MUELLER-LISSE U. & MOELLER K. (2016) "**Simultaneous application of two independent EIT devices for real-time multi-plane imaging**", *Physiological Measurement*, 37(9), pp. 1541-1555.
- SCHULLCKE B., KRUEGER-ZIOLEK S., GONG B., MUELLER-LISSE U. & MOELLER K. (2016) "**Compensation for large thorax excursions in EIT imaging**", *Physiological Measurement*, 37(9), pp. 1605-1623.
- SCHULLCKE B., GONG B., KRUEGER-ZIOLEK S., SOLEIMANI M., MUELLER-LISSE U. & MOELLER K. (2016) "**Structural-functional lung imaging using a combined CT-EIT and a Discrete Cosine Transformation reconstruction method**", *Scientific reports*, 6, 25951.

Literaturverzeichnis

- BIGURI A., GRYCHTOL B., ADLER A. & SOLEIMANI M. (2015) "Tracking boundary movement and exterior shape modelling in lung EIT imaging." *Physiological measurement*, 36(6), pp. 1119-1135.
- BIKKER I. G., PREIS C., EGAL M., BAKKER J. & GOMMERS D. (2011) "Electrical impedance tomography measured at two thoracic levels can visualize the ventilation distribution changes at the bedside during a decremental positive end-expiratory lung pressure trial." *Critical Care*, 15(4), R193.
- BÖSCH D. & CRIÉE C.-P. (2013). "Spirometrie" *Lungenfunktionsprüfung: Durchführung – Interpretation – Befundung*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- FRERICHS I., HINZ J., HERRMANN P., WEISSER G., HAHN G., DUDYKEVYCH T., QUINTEL M. & HELLIGE G. (2002) "Detection of local lung air content by electrical impedance tomography compared with electron beam CT." *Journal of Applied Physiology*, 93(2), pp. 660-666.
- GRYCHTOL B., LIONHEART W. R., BODENSTEIN M., WOLF G. K. & ADLER A. (2012) "Impact of model shape mismatch on reconstruction quality in electrical impedance tomography." *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 31(9), pp. 1754-1760.
- KARSTEN J., STUEBER T., VOIGT N., TESCHNER E. & HEINZE H. (2016) "Influence of different electrode belt positions on electrical impedance tomography imaging of regional ventilation: a prospective observational study." *Critical Care*, 20, pp. 1-10.
- KRUEGER-ZIOLEK S., SCHULLCKE B., KRETSCHMER J., MÜLLER-LISSE U., MÖLLER K. & ZHAO Z. (2015) "Positioning of electrode plane systematically influences EIT imaging." *Physiological measurement*, 36(6), pp. 1109-1118.
- KUNST P., NOORDEGRAAF A. V., HOEKSTRA O., POSTMUS P. & DE VRIES P. (1998) "Ventilation and perfusion imaging by electrical impedance tomography: a comparison with radionuclide scanning." *Physiological measurement*, 19(4), pp. 481-490.
- MILNE S. & KING G. G. (2014) "Advanced imaging in COPD: insights into pulmonary pathophysiology." *Journal of thoracic disease*, 6(11), 1570-1585.
- RICHARD J., POUZOT C., GROS A., TOUREVIEILLE C., LEBARS D., LAVENNE F., FRERICHS I. & GUERIN C. (2009) "Electrical impedance tomography compared to positron emission tomography for the measurement of regional lung ventilation: an experimental study." *Critical Care*, 13(3), R82.
- SOLEIMANI M., GOMEZ-LABERGE C. & ADLER A. (2006) "Imaging of conductivity changes and electrode movement in EIT." *Physiological measurement*, 27(5), pp. S103-113.
- TILLMAN B. N., ZILLES K. & BOLTE H. (2010) "Einführung in die Anatomie und bildgebende Verfahren." *Anatomie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

- VICTORINO J. A., BORGES J. B., OKAMOTO V. N., MATOS G. F., TUCCI M. R., CARAMEZ M. P., TANAKA H., SIPMANN F. S., SANTOS D. C. & BARBAS C. S. (2004) "Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 169(7), pp. 791-800.
- VOGT B., PULLETZ S., ELKE G., ZHAO Z., ZABEL P., WEILER N. & FRERICHS I. (2012) "Spatial and temporal heterogeneity of regional lung ventilation determined by electrical impedance tomography during pulmonary function testing." *Journal of Applied Physiology*, 113(7), pp. 1154-1161.
- WILKINSON A. J., RANDALL E., CILLIERS J., DURRETT D., NAIDOO T. & LONG T. (2005) "A 1000-measurement frames/second ERT data capture system with real-time visualization." *IEEE Sensors Journal*, 5(2), pp. 300-307.
- ZHAO Z., FISCHER R., FRERICHS I., MÜLLER-LISSE U. & MÖLLER K. (2012) "Regional ventilation in cystic fibrosis measured by electrical impedance tomography." *Journal of Cystic Fibrosis*, 11(5), pp. 412-418.
- ZHAO Z., MÜLLER-LISSE U., FRERICHS I., FISCHER R. & MÖLLER K. (2013) "Regional airway obstruction in cystic fibrosis determined by electrical impedance tomography in comparison with high resolution CT." *Physiological measurement*, 34(11), pp. N107-114.

Danksagung

Mein besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. Knut Möller und Herrn Prof. Dr. Ullrich Müller-Lisse. Danke für die Betreuung meiner Arbeit, die inspirierenden Diskussionen, die hilfreich Kritik und den wohlgemeinten Zuspruch innerhalb der letzten drei Jahre.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR, für die Möglichkeit zur Arbeit am Institut für Klinische Radiologie des Klinikums der Universität München. Ebenso bedanke ich mich bei Frau Dr. Susanne Nährig und Schwester Maria Kerscher aus der Medizinischen Klinik V (Pneumologie) und Herrn Priv.-Doz. Dr. Rudolf Jörres aus dem Institut für Arbeitsmedizin des Klinikums der Universität München, für wertvolle Hilfestellungen und Hinweise zum Verständnis Lungen-physiologischer Untersuchungen und verschiedener Krankheitsbilder bei obstruktiven Lungenerkrankungen.

Weiter danke ich meinen Kollegen am Institut für Technische Medizin der Hochschule Furtwangen, für die tolle Arbeitsatmosphäre und die freundschaftliche Zusammenarbeit. Besonders bedanke ich mich bei Sabine Krüger-Ziolek und Bo Gong für die wertvollen Diskussionen und den hilfreichen Meinungsaustausch beim erstellen zahlreicher Publikationen. Ebenso danke ich Herrn Dr. Manuchehr Soleimani von der University of Bath (UK) für die hilfreiche Kritik und die fruchtbare Zusammenarbeit.

Besonderer Dank geht an meine Eltern und an meine Frau Sina. Eure Bestärkung und Unterstützung hat wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.