

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie

Klinikum der Universität München

Direktor: Univ. Prof. Dr. med. Jens Ricke

**Moderne funktionelle Lungenbildgebung:
Dual-Energy-Computertomographie,
dynamische Perfusions-Magnetresonanztomographie und
sauerstoffverstärkte Magnetresonanztomographie**

Kumulative Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia Legendi

für das Fach Radiologie

der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Dr. med. Daniel Anton Maxien

2022

1. Motivation

1.1. Hintergrund Lungenbildgebung

1.2. Zielsetzung

2. Lungenbildgebung mittels DECT

2.1. Technischer Hintergrund

2.1.1. DECT

2.1.2. Lungenperfusions-DECT

2.1.3. Lungenventilations-DECT

2.2. Implementierung und Anwendung

2.2.1. Machbarkeitsstudie pulmonale Ventilations- und Perfusionsuntersuchung mittels DECT

2.2.2. Korrelation von DECT-Lungenperfusionsuntersuchungen mit SPECT/CT-Untersuchungen als Goldstandard

2.2.3. Einteilung des Schweregrades von Lungenembolien anhand einer Lungenperfusions-DECT

3. Lungenbildgebung mittels MRT

3.1. Technischer Hintergrund

3.1.1. Morphologische Lungenbildgebung

3.1.2. Untersuchung der Lungenperfusion

3.1.3. Untersuchung der Lungenventilation

3.2. Implementierung und Anwendung

3.2.1. Lungenperfusionsuntersuchung mittels MRT

3.2.1.1. Machbarkeitsstudie Lungenperfusionsmessungen unter freier Atmung im Vergleich mit Messungen in Atemanhaltetechnik

3.2.1.2. Reproduzierbarkeit von Lungenperfusionsmessungen unter freier Atmung im Vergleich mit Messungen in Atemanhaltetechnik

3.2.1.3. Lungenperfusionsdarstellung unter freier Atmung in Patienten mit Lungenembolie

3.2.2. Lungen ventilationsuntersuchung mittels MRT

3.2.2.1. Analyse der Signaldynamik und Optimierung der Auswertung bei sauerstoffverstärkter MRT der Lunge

3.2.2.2. Vergleich der sauerstoffverstärkten Lungen-MRT in Abhängigkeit von der Feldstärke

3.2.2.3. Sauerstoffverstärkte Lungen-MRT in Patienten mit pulmonaler Hypertonie

4. Zusammenfassung und Ausblick

5. Literaturverzeichnis

6. Abkürzungen

7. Danksagungen

8. Publikationsverzeichnis

8.1. Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

8.2. Originalarbeiten als Koautor

8.3. Kasuistiken

8.4. Übersichtsartikel

8.5. Sonstige Veröffentlichungen

1. Motivation

1.1. Hintergrund Lungenbildgebung

Lungen sind einer Vielzahl von chemischen und mikrobiologischen Noxen ausgesetzt. Lungenerkrankungen treten dementsprechend weltweit häufig auf und sind von signifikanter sozioökonomischer Bedeutung (1).

Bei der Diagnostik und Verlaufskontrolle von Lungenerkrankungen ist die Bildgebung ein elementarer Bestandteil. Die Radiographie des Thorax ist hierbei eine sehr häufig durchgeführte Untersuchung in der Radiologie und von Relevanz in vielen medizinischen Fachbereichen (2). Sie ermöglicht eine morphologische Beurteilung der Lungen und kann beispielsweise größere Infiltrate, höhergradige pulmonalvenöse Stauungen oder schwerere Lungengerüstveränderungen sichtbar machen. Ergänzt wird die Radiographie des Thorax durch die Bildgebung im Computertomographen (CT). In diesem Schnittbildverfahren ist die Aussagekraft bezüglich morphologischer Veränderungen der Lungen gegenüber der Radiographie des Thorax deutlich gesteigert. Mittels CT-Bildgebung können auch sehr kleine Lungenstrukturen verlässlich dargestellt und beurteilt werden.

Beide Untersuchungen beinhalten jedoch lediglich morphologische Informationen, während die Funktion der Lunge nicht beurteilbar ist. Es führen jedoch weder alle die Lungenfunktion einschränkenden Erkrankungen unmittelbar zu sichtbaren morphologischen Veränderungen, noch haben alle sichtbaren Veränderungen zwingenden Einfluss auf die messbare Lungenfunktion (3). So kann z.B. für den Fall einer Lungenembolie, neben dem reinen Nachweis eines Embolus, das Ausmaß der Perfusionseinschränkung entscheidend für das Patienten-Outcome sein (4-6). Dementsprechend ist auch die Darstellung der Lungenfunktion von Interesse. Insbesondere richtet sich auf die Hauptaufgabe der Lunge – dem Gasaustausch zwischen Luft und Blut – ein Augenmerk. Hierfür sind die Ventilation, der eigentliche Gasaustausch in den Alveolen und die Lungenperfusion von entscheidender Wichtigkeit.

Die funktionelle Bildgebung der Lunge war bislang eine Domäne der Nuklearmedizin. Ventilation und Perfusion der Lunge können z.B. mittels der nuklearmedizinischen Ventilations- / Perfusionsszintigraphie dargestellt werden. Allerdings sind hier unter anderem die Ortsauflösung relativ eingeschränkt und der Umgang mit den notwendigen Radiopharmaka vergleichsweise aufwendig. Durch die Entwicklung neuer Techniken entstanden mittlerweile neue Möglichkeiten der Lungenbildgebung, bei der die Vorteile der radiologisch-morphologischen und nuklearmedizinisch-funktionellen Bildgebung kombiniert werden können.

1.2. Zielsetzung

Im Rahmen dieser kumulativen Habilitationsschrift sollen Möglichkeiten moderner funktioneller Lungenbildgebung mittels Dual-Energy-Computertomographie (DECT) sowie mittels Magnetresonanztomographie (MRT) aufgezeigt und hinsichtlich ihrer technischen Durchführbarkeit und klinischen Anwendungsmöglichkeiten eruiert werden.

2. Lungenbildgebung mittels DECT

2.1. Technischer Hintergrund

2.1.1. DECT

Während bei der herkömmlichen CT nur ein Photonenenergiespektrum zur Bilderzeugung genutzt wird, werden bei der DECT gleichzeitig zwei Bilddatensätze mit unterschiedlichen Photonenenergiespektren akquiriert (Abb. 1). Da, wie nachfolgend erläutert, Materialien bei unterschiedlichen Photonenenergien unterschiedliche Abschwächungsprofile besitzen, kann so aus den Unterschieden der beiden akquirierten Datensätze ein Material näher differenziert und eingeordnet werden.

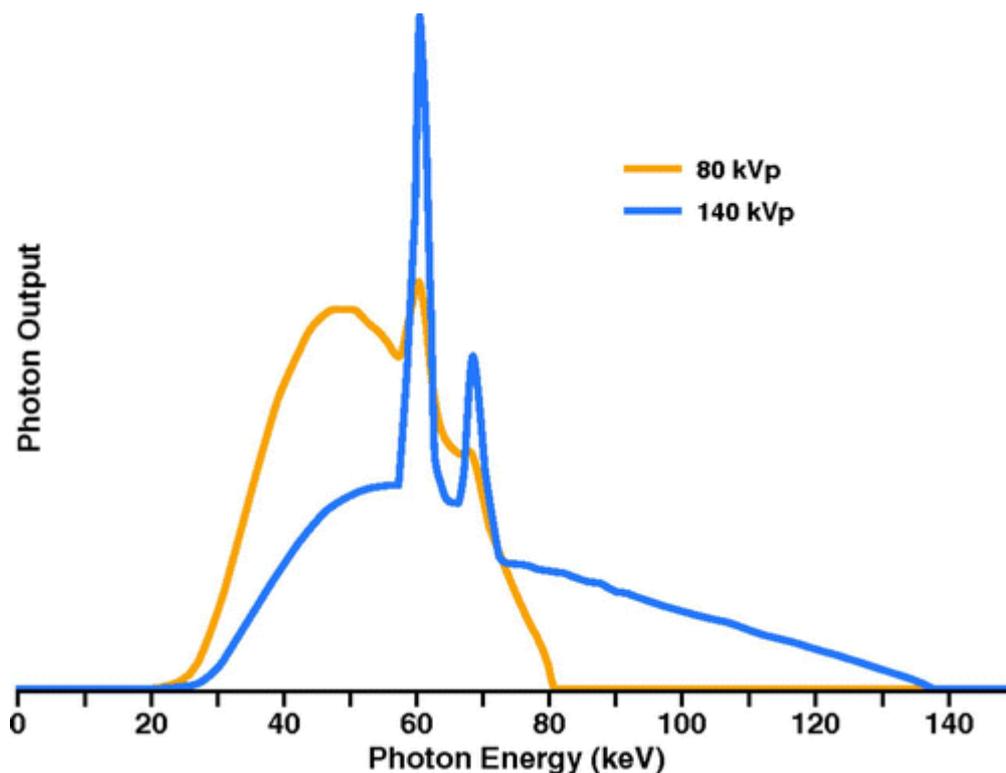


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Röntgenenergiespektren bei 80 kV und bei 140 kV, zusammengesetzt aus dem Linienspektrum der charakteristischen Strahlung und dem kontinuierlichen Spektrum der Bremsstrahlung (aus (7)).

Beim Röntgen und bei der CT entsteht das Bild durch die unterschiedliche Abschwächung der in den Körper eingestrahlten Röntgenstrahlung. Die Abschwächung ist bedingt durch den

Compton-Effekt und den photoelektrischen Effekt (genauer: äußerer photoelektrischer Effekt bzw. Hallwachs-Effekt). Diese Effekte wiederum sind abhängig von der Ordnungszahl und der Photonenenergie. Der Compton-Effekt ist bei medizinischen Anwendungen weniger abhängig von der Ordnungszahl und bei hohen Photonenenergien zu beobachten, während der photoelektrische Effekt abhängig von der Ordnungszahl ist und vor allem bei niedrigen und mittleren Photonenenergien auftritt (7-10). Der Compton-Effekt ist insbesondere für die Streustrahlung in radiologischen Untersuchungen ursächlich und trägt nicht relevant zur eigentlichen Bilderzeugung bei. Im Hinblick auf die in der Radiologie eingesetzten Photonenenergien ist für die bilderzeugende Absorption von Röntgenstrahlen im Gewebe vor allem der photoelektrische Effekt verantwortlich.

Der photoelektrische Effekt beschreibt das Herauslösen eines Elektrons aus der nach dem Bohr'schen Atommodell innersten Schale eines Atoms, im Modell k-Schale genannt, durch das Auftreffen eines Photons. Das Photon muss hierfür genug Energie besitzen, um die Bindungsenergie des k-Schalen-Elektrons zu überwinden. Die höchste Wahrscheinlichkeit für ein Auftreten dieses Effekts besteht bei einer Photonenenergie, die knapp oberhalb der Bindungsenergie des k-Schalen-Elektrons liegt. Die hierdurch hervorgerufene Spitze im Energieabsorptionsspektrum wird k-Kante (englisch „k edge“) genannt. Die Bindungsenergie ist dabei abhängig von der Ordnungszahl des Elements, wobei der Effekt bei Cäsium mit einer Ordnungszahl von 55 am ausgeprägtesten ist, während er bei Elementen mit einer höheren Ordnungszahl aufgrund des zunehmenden Einflusses der zweiten Schale (l-Schale) wieder abnimmt (7). Dadurch entstehen unterschiedliche Absorptionsspektren von Röntgenstrahlung, die im Idealfall eine suffiziente Unterscheidung unterschiedlicher Materialien ermöglichen (Abb. 2).

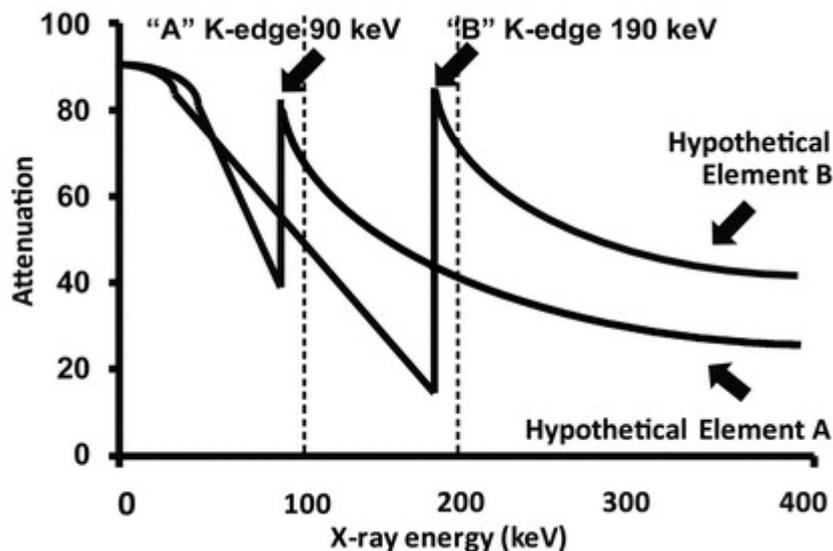


Abbildung 2: Illustration der Differenzierung unterschiedlicher Materialien mittels DECT (gekürzt nach (11))

Absorptionskurven zweier fiktiver Elemente A (niedrigere Ordnungszahl) und B (höhere Ordnungszahl) mit unterschiedlichen k Kanten bei 90 keV bzw. 190 keV. Eine überwiegend aus Element A bestehende Substanz würde aufgrund der Nähe zur k Kante bei 100 keV (linke gestrichelte Linie) eine stärkere Absorption als bei 200 keV (rechte gestrichelte Linie) besitzen. Demgegenüber würde eine überwiegend aus Element B bestehende Substanz eine schwächere Absorption bei 100 keV aufweisen.

Im Gegensatz zu den ansonsten hauptsächlich im menschlichen Körper vorkommenden Elementen weisen sowohl das in Röntgenkontrastmitteln enthaltene Iod (Ordnungszahl 53), als auch das inhalierbare, chemisch inerte Xenongas (Ordnungszahl 54), hohe Ordnungszahlen und somit einen vergleichsweise hohen photoelektrischen Effekt im niederenergetischen Photonenspektrum auf. Die hierdurch bedingte Röntgenstrahlenabschwächung kann genutzt werden, um die Iodverteilung im Blut nach intravenöser Gabe eines Röntgenkontrastmittel bzw. eine Xenongasverteilung in der Lunge nach entsprechender Xenongasbeatmung mittels DECT selektiv darzustellen.

Die technologische Implementierung des DECT kann auf unterschiedliche Arten erfolgen. Bei den im Weiteren behandelten Studien, wurde ein sogenannter Dual-Source-Computertomograph benutzt. Hier sind zwei Röntgenröhren und zwei Detektoren im 90°-Winkel zueinander angeordnet und arbeiten gleichzeitig mit unterschiedlichen Röhrenspannungen (Abb. 3A). Es gibt jedoch auch Systeme, in denen nur eine Röntgenröhre und ein Detektor betrieben werden. In diesen Computertomographen wird beispielsweise in

schnellem Wechsel während der Bildakquisition die Röhrenspannung gewechselt („rapid kV switching“; Abb. 3B).

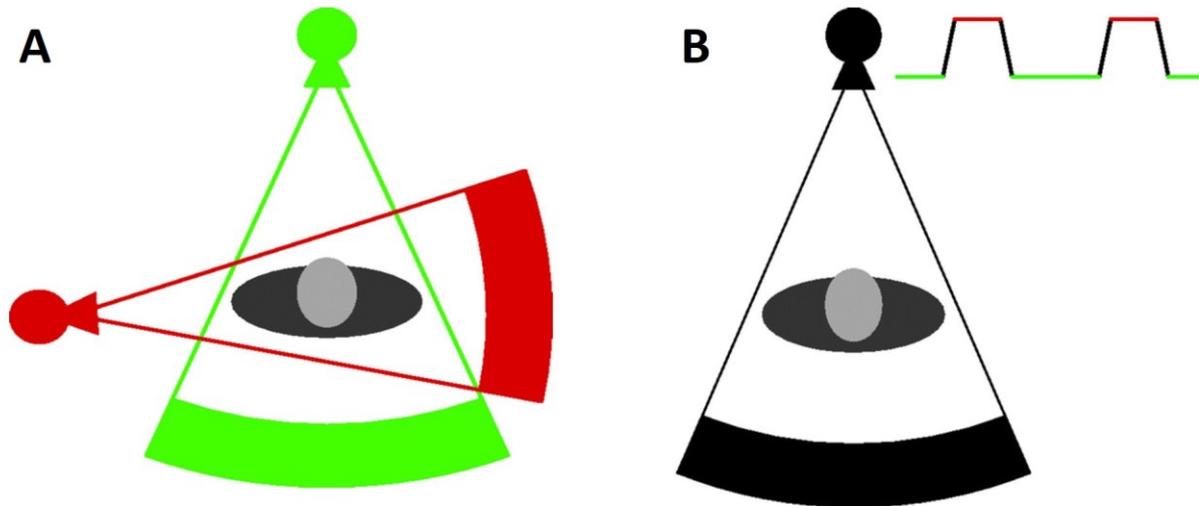


Abbildung 3: Möglichkeiten der DECT (aus (7))

A) Schemazeichnung eines Dual-Source-Computertomographen mit zwei Röntgenröhren und zwei Detektoren, die orthogonal angebracht sind. Jede Röntgenröhre wird mit einer festen Spannung betrieben.

B) Schemazeichnung eines Computertomographen mit einer Röntgenröhre sowie einem Detektor und mit ständigem schnellem Wechsel der Röhrenspannung („rapid kV switching“).

2.1.2. Lungenperfusions-DECT

Die kontrastmittelgestützte Darstellung der Pulmonalarterien mittels CT, die sogenannte CT-Pulmonalisangiographie, ist in westlichen Ländern die am häufigsten verwendete bildgebende Methode in der Lungenemboliediagnostik. Hierbei können durch die sehr gute räumliche Auflösung auch kleine Emboli in Segment- und Subsegmentarterien durch die nachweisbaren Kontrastmittelaussparungen identifiziert werden. Wenn eine kontrastmittelgestützte Darstellung der Pulmonalarterien mittels DECT durchgeführt wird, kann darüber hinaus mit speziellen Nachverarbeitungsprogrammen die Iodverteilung im Lungenparenchym zu einem festgelegten Zeitpunkt visualisiert werden. Dadurch können Perfusionsänderungen oder Perfusionsdefekte detektiert werden (12-14). Obwohl dabei keine dynamischen Perfusionsdaten erhoben werden, ergab der Vergleich mit (teils dynamischen) Messungen in Tiermodellen, dass die parenchymale Iodverteilung als valides Surrogat für die Lungenperfusion anzusehen ist (15-17).

2.1.3. Lungenventilations-DECT

Xenon weist aufgrund seiner Ordnungszahl ähnliche Absorptionscharakteristiken wie Iod auf. Da Xenon als Edelgas chemisch unter normalen physiologischen Bedingungen inert ist, kann es in entsprechender Konzentration gefahrlos der Atemluft bzw. Sauerstoff beigemischt und inhaliert werden. Wird ein Patient mit einem Sauerstoff-Xenon-Gemisch beatmet, kann, analog zur iodgestützten Lungenperfusion, mittels DECT die Verteilung des Xenongases in den Lungen ermittelt werden. Dies erlaubt die Identifizierung minderbelüfteter Abschnitte (9, 12).

2.2. Implementierung und Anwendung

Zielsetzung in diesem Teil des Habitationsprojektes ist es, die technische Umsetzung einer kombinierten Ventilations- und Perfusionsbildgebung der Lunge mittels DECT zu überprüfen, den Vergleich mit einem Goldstandard zu suchen und eine klinische Nutzung, in diesem Fall die Erstellung eines Schemas zur Schweregradeinteilung bei Lungenembolien, zu etablieren.

2.2.1. Machbarkeitsstudie pulmonale Ventilations- und Perfusionsuntersuchung mittels DECT (18)

Bildgebend werden morphologische und funktionelle Informationen zumeist getrennt erfasst, so beispielsweise auch in der Lungenbildgebung mittels CT und Szintigraphie. Ziel der Studie ist es, die Umsetzbarkeit einer Ventilationsbildgebung mit Xenongas in Kombination mit einer iodgestützten Perfusionsdarstellung zu überprüfen. Hierdurch sollte eine umfassende Beurteilung von Belüftung, Perfusion, Morphologie und Struktur des Lungenparenchyms ermöglicht werden.

Bei 10 intensivpflichtigen, langzeitsedierten und mittels Intubation künstlich beatmeten PatientInnen wurde eine CT-Bildgebung veranlasst, um entweder das Lungenparenchym zu beurteilen, das Vorhandensein oder Fortschreiten einer Pneumonie beziehungsweise eines acute respiratory distress syndrom (ARDS) zu evaluieren oder um Lungenembolien

auszuschließen. Bei diesen PatientInnen wurden im Beisein der Anästhesie die zwei oben genannten DECT-Untersuchungen durchgeführt. Für die Ventilationsbildgebung wurden die PatientInnen mit einem Gemisch aus 50 % Sauerstoff und 50 % Xenon beatmet. Für die Perfusionsbildgebung wurde herkömmliches iodhaltiges Röntgenkontrastmittel verwendet. In der Nachbearbeitung wurden sowohl Ventilations-, als auch Perfusionskarten erstellt und ausgewertet.

Alle Untersuchungen konnten erfolgreich, ohne das Auftreten von Komplikationen durchgeführt und ausgewertet werden. Die Auffälligkeiten der Xenon- und Iodverteilungskarten zeigten hierbei eine gute Übereinstimmung mit den morphologischen Veränderungen und den diagnostizierten Lungenerkrankungen (Abb. 4).

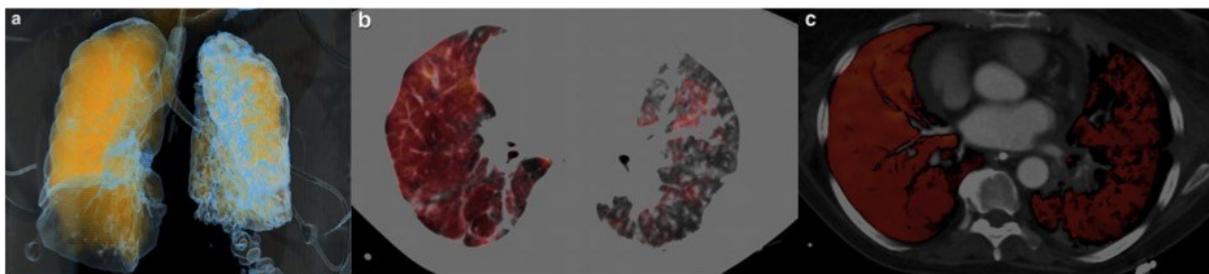


Abbildung 4: 67-jährige Patientin mit idiopathischer pulmonaler Fibrose nach Transplantation der rechten Lunge.

- a) Volume Rendering-Technik mit Darstellung der Xenonverteilung in gelb.
- b) Axiales Fusionsbild des herkömmlichen Lungenfensters mit einer farbcodierten Xenonkarte, das eine überwiegend homogene Ventilation der rechten Lunge zeigt bei einer sichtbaren Volumenreduktion mit fleckig imponierender Hypoventilation der fibrotischen linken Lunge.
- c) Fusionsbild des Weichteilfensters mit der Iodverteilungskarte auf derselben Höhe wie in b), das eine homogene Perfusion des Transplantats sowie eine verminderte Perfusion mit mehreren kleinen Defekten der linken Lunge aufzeigt.

Die Darstellung der regionalen Iodkontrastmittel- und Xenongasverteilung mittels DECT ist somit technisch durchführbar und ermöglicht es die lokale Perfusion und Ventilation zu beurteilen. Durch die Kombination aus funktioneller und morphologischer Information kann die Untersuchung eine Alternative sein für die herkömmliche, rein morphologische oder funktionelle Bildgebung mittels CT oder Szintigraphie.

Allerdings sind auch Einschränkungen vorhanden und weitere Verbesserungen notwendig. In hohen Konzentrationen (> 50-60%) kann Xenongas anästhetisch wirken. Bei unseren invasiv beatmeten PatientInnen war dies zwar nicht von Relevanz, für eine breitere Anwendbarkeit sollte allerdings der Xenonanteil auf $\leq 30\%$ Prozent erniedrigt werden, da auch bei diesen Konzentrationen eine suffiziente Bildgebung erreicht werden kann, während die Rate der Nebenwirkungen gering ist (19, 20).

Zudem überschritt die applizierte Strahlendosis zwar sowohl in der Perfusionsuntersuchung als auch in der Ventilationsuntersuchung nicht die Dosis einer herkömmlichen CT des Thorax, da aber zwei Untersuchungen notwendig sind, ist die Strahlenbelastung der PatientInnen insgesamt höher. Mit der zurzeit verfügbaren Technik ist keine Einzeluntersuchung mit simultaner Gabe von Xenon und Iodkontrastmittel möglich, da hier der geringe Unterschied im photoelektrischen Effekt nicht ausreicht, um Xenon von Iod zu differenzieren.

2.2.2. Korrelation von DECT-Lungenperfusionsuntersuchungen mit SPECT/CT-Untersuchungen als Goldstandard (21)

In der nuklearmedizinischen Bildgebung konnte die Beurteilung der pulmonalen Ventilation und Perfusion durch die Einführung von sogenannten SPECT/CT-Hybridsystemen entscheidend verbessert werden (13, 22-24). Hierbei wird ein single photon-emission computed tomography-System (SPECT) mit einem herkömmlichen CT kombiniert, wodurch sowohl Aussagen bezüglich der Funktion als auch der Morphologie eines Organs ermöglicht werden. Diese Untersuchung kann somit als ein Goldstandard für die Kombination aus morphologischer mit funktioneller Lungenbildgebung angesehen werden.

Die pulmonale Perfusionsbildgebung mittels DECT zeigte eine gute Korrelation zur herkömmlichen planaren Ventilationsszintigraphie, war jedoch zum Zeitpunkt der Studie noch nicht mit dem der Szintigraphie überlegenem SPECT/CT verglichen worden. Ziel der nachfolgend dargestellten Arbeit ist es dementsprechend, im DECT durchgeführte

Lungenperfusionsuntersuchungen mit Ergebnissen aus entsprechenden SPECT/CT-Untersuchungen zu vergleichen.

In die Studie eingeschlossen wurden 15 PatientInnen, bei denen der Verdacht auf eine Lungenembolie und/oder eine pulmonale arterielle Hypertonie bestand. Bei jeder Patientin und jedem Patienten wurden sowohl eine Perfusions-SPECT/CT in Kombination mit einer planaren Ventilations-/Perfusionsszintigraphie als auch eine Perfusions-DECT durchgeführt.

Alle Untersuchungen konnten erfolgreich, ohne das Auftreten von Komplikationen durchgeführt und ausgewertet werden. In 15 PatientInnen konnten so 282 Lungensegmente im Hinblick auf Perfusionsdefekte und das Vorhandensein von akuten Embolien untersucht werden. Dabei wurden in der DECT-Untersuchung 218 von 222 Lungensegmenten ohne Perfusionsdefekt erfolgreich diagnostiziert (richtig negativ). In zwei Patienten mit fulminanter Lungenembolie wurden in vier Lungensegmenten Perfusionseinschränkungen in der DECT gesehen, die kein Korrelat in der SPECT/CT aufwiesen (falsch positiv). Die Sensitivität und Spezifität der DECT für Lungenareale mit eingeschränkter Perfusion lag bei 76,7% beziehungsweise 98,2%.

Insgesamt zeigte sich somit eine gute Übereinstimmung der Perfusions-DECT-Untersuchung mit dem SPECT/CT-Standard (Abb. 5). Vorteilhaft ist hier bei der DECT, dass eine perfekte Übereinstimmung der Iodverteilungskarte mit dem herkömmlichen CT-Bild vorliegt, da beide aus dem gleichen Datensatz bei hoher Ortsauflösung errechnet werden. Bei der SPECT/CT hingegen können unterschiedliche Inspirationsgrade bei der SPECT- und CT-Akquisition sowie eine im Vergleich etwas eingeschränkte räumliche Auflösung der SPECT-Bilder diagnostische Unsicherheiten bei der Lokalisierung von pathologischen Befunden hervorrufen.

Einschränkend muss jedoch unter anderem erwähnt werden, dass im Zeitraum zwischen den Untersuchungen Änderungen der Lungenperfusion aufgrund eines Therapieansprechens bzw. neu aufgetretener Thromben denkbar sind.

Zudem konnte keine histopathologische Korrelation erhoben werden.

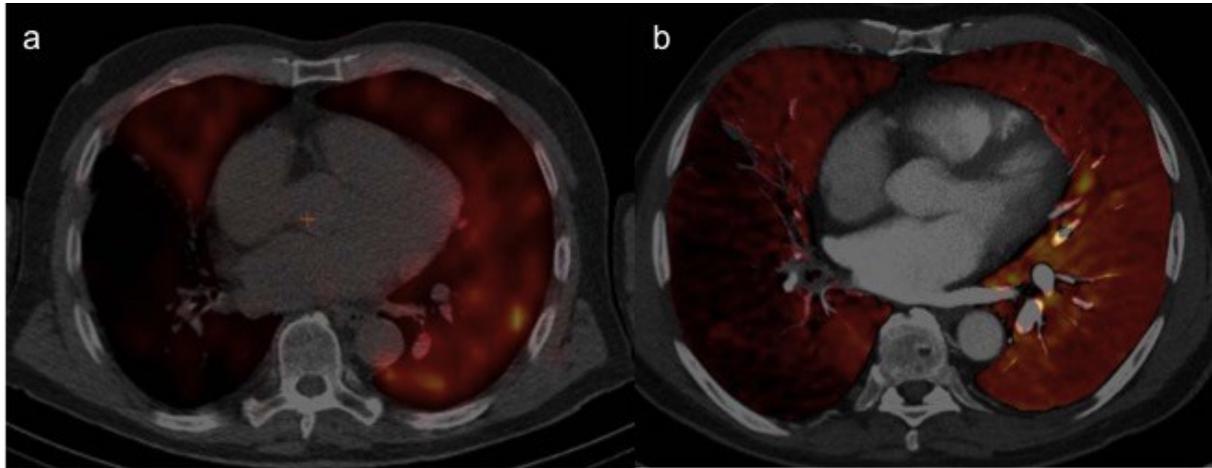


Abbildung 5: Fusioniertes SPECT/CT Perfusionsbild (a) und fusioniertes DECT-Angiographiebild / Iodverteilungskarte (b) eines 73-jährigen Patienten. Übereinstimmender Befund eines ausgedehnten Perfusionsdefekts im rechten Unterlappen.

2.2.3. Einteilung des Schweregrades von Lungenembolien anhand einer Lungenperfusions-DECT (5)

Lungenembolien sind potentiell lebensbedrohliche Erkrankungen, bei denen eine Einschätzung der Schwere der Erkrankung hilfreich sein kann zur Planung des therapeutischen Prozederes. Ziel dieser Studie ist es ein System zur Einteilung des Schweregrades von Lungenembolien mittels visuell erhobener Perfusionsdefekte in einer Perfusions-DECT zu erstellen und zu vergleichen mit diesbezüglich etablierten CT-basierten und klinischen / laborchemischen Parametern.

Zur Erstellung einer Schweregradeinteilung von Lungenembolien wurden 435 aufeinanderfolgende PatientInnen mit dem Verdacht auf Lungenembolie einer Perfusions-DECT-Untersuchung unterzogen. In 65 PatientInnen ließ sich hierbei morphologisch eine Lungenembolie nachweisen. Für diese 65 PatientInnen wurden zur Beurteilung von Perfusionsdefekten anschließend Iodverteilungskarten erstellt. 63 der Iodverteilungskarten waren ohne schwere Artefaktbildungen und konnten weiter ausgewertet werden. Bei der Auswertung wurden die Lungen in 6 Bereiche entsprechend der anatomischen

Lappenstruktur eingeteilt (Oberlappen rechts und links, Mittellappen, Lingula sowie Unterlappen rechts und links). In diesen 6 Lappen wurde das Ausmaß der Perfusionsdefekte entsprechend des prozentualen Volumenanteils der nicht oder vermindert perfundierten Areale im jeweiligen Lappen in 6 Grade eingeteilt:

- Grad 0: 0 % (kein Perfusionsdefekt)
- Grad 1: 1 bis 25 % (geringer Perfusionsdefekt)
- Grad 2: 26 bis 50 % (moderater Perfusionsdefekt)
- Grad 3: 51 bis 75 % (schwerer Perfusionsdefekt)
- Grad 4: 76 bis 99 % (subtotaler Perfusionsdefekt)
- Grad 5: 100 % (kompletter Perfusionsdefekt)

Diese Grade wurden dann mit einem Wichtungsfaktor, der abhängig war von der Anzahl der Lungensegmente pro Lappen, multipliziert (Oberlappen x 3; Mittellappen und Lingula x 2, Unterlappen x 5). Die Addition der Einzelwerte führte dann zu einem „perfusion defect score“ (P-score; Spannweite von 0 bis 100 Punkten; Abb. 6). Ergänzend wurde die Zeit zur Erstellung des P-score gemessen.

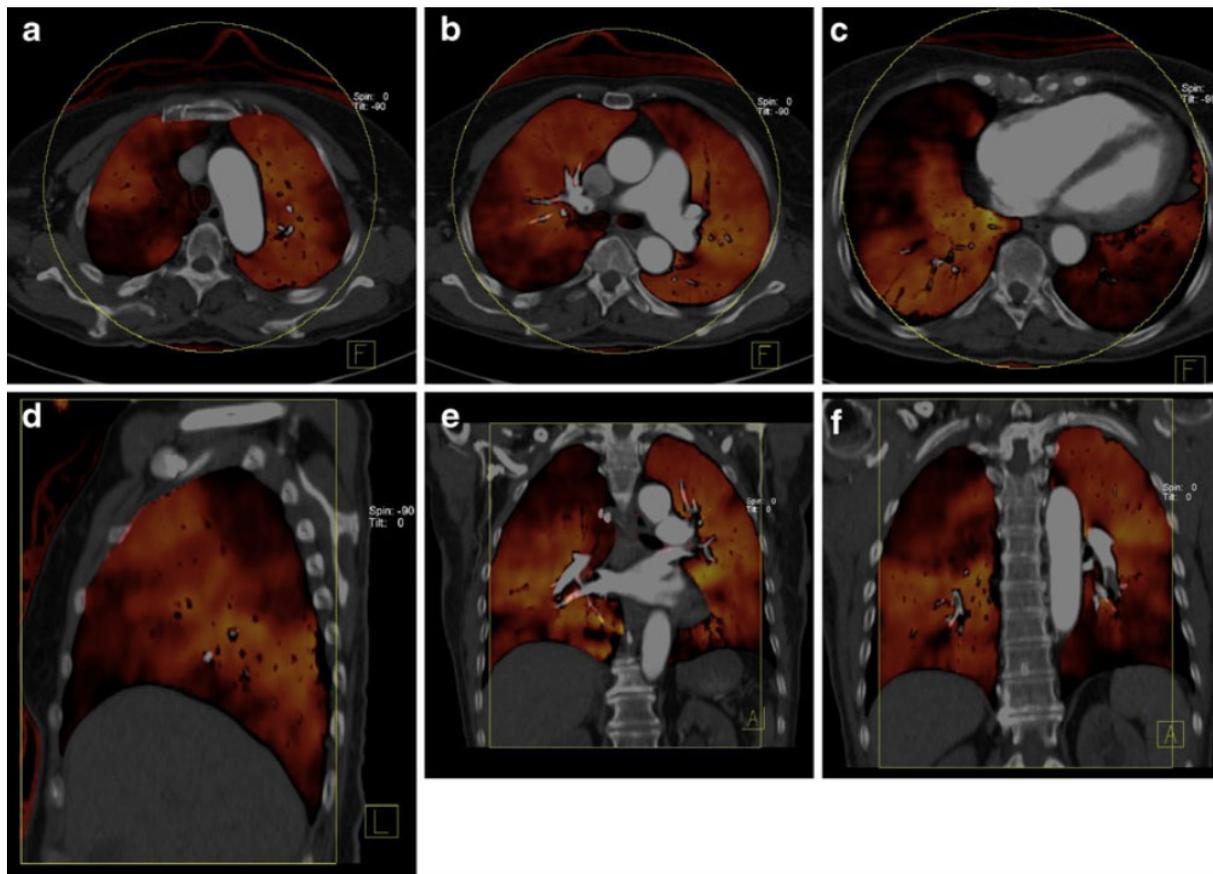


Abbildung 6: Fusionierte DECT-Angiographiebilder / Iodverteilungskarten einer 73-jährigen Patientin mit schwerer Lungenembolie und rechtsventrikulärer Dilatation

Exemplarische axiale (a, b, c), sagittale (d, rechte Lunge) und coronare (e, f) Perfusionskarten zeigen eine Perfusionseinschränkung in jedem Lungenlappen.

Die Lungenlappen wurden wie folgt bezüglich Perfusionsdefekten bewertet: rechter Unterlappen Grad 3 (51 – 71 %, schwerer Perfusionsdefekt); rechter Mittellappen Grad 3; rechter Oberlappen Grad 2 (26 - 50 %, moderater Perfusionsdefekt); linker Unterlappen Grad 1 (1 - 25 %, geringe Perfusionsdefekte); Lingula Grad 1; linker Oberlappen Grad 4 (76 – 99 %; subtotaler Perfusionsdefekt). Dementsprechend betrug der P-Score (Spannweite 0 – 100) 50.

In (b), (e) und (f) ist diese ausgedehnten Perfusionsdefekte verursachendes, embolisches Material in den Lungengefäßen zu sehen.

Desweiteren wurde eine Schweregradeinteilung anhand eines bisher gebräuchlichen CT-Einteilungsverfahrens durchgeführt, das auf der visuellen Obstruktion von Blutgefäßen durch Emboli basiert („Mastora score“). Auch hier wurde die notwendige Zeit zur Erstellung des Scores gemessen.

Für den P-score wurde für mehrere Werte, die herkömmlicherweise zur Schweregradeinschätzung einer Lungenembolie genutzt werden, eine signifikante Korrelation gefunden (Tab. 1).

Beim Mastora score waren ähnliche Korrelationen wie beim P-score zu beobachten (Tab. 1), allerdings war die aufgewendete Zeit zur Erstellung des P-score signifikant geringer (P-score 140 +/-72 s vs. Mastora score 252 +/-108 s; $p < 0.0001$).

Tabelle 1: Ergebnisse der Korrelationsanalyse

	P-score			Mastora score		
	<i>r</i>	<i>p</i>	95% confidence interval	<i>r</i>	<i>p</i>	95% confidence interval
RV/LV ratio	0.47	0.0002	0.250 to 0.642	0.36	0.004	0.127 to 0.560
LV diameter	-0.36	0.0044	-0.559 to -0.125	n.s.		
Width of pulmonary artery	0.26	0.0382	0.017 to 0.480	0.27	0.04	0.018 to 0.481
Troponin I	0.43	0.005	0.149 to 0.642	0.37	0.016	0.077 to 0.598
PaO ₂	-0.50	0.013	-0.742 to -0.138	-0.41	0.04	-0.686 to -0.023
Oxygen saturation	n.s.			n.s.		
Oxygen demand	n.s.			n.s.		
Heart rate	n.s.			n.s.		
Systolic blood pressure	n.s.			n.s.		
Diastolic blood pressure	n.s.			n.s.		
Shock Index	n.s.			n.s.		

n.s.: statistisch nicht signifikant

Im Hinblick auf die erhaltenen Ergebnisse kann der mittels Perfusions-DECT-Untersuchung erhobene P-Score als (ergänzendes) Instrument für die Schwereinschätzung einer Lungenembolie genutzt werden. Gegenüber rein morphologischen Einteilungssystemen besteht der Vorteil, dass auch durch eine Hypoxämie vermittelte, vasokonstriktionsbedingte Perfusionsminderungen berücksichtigt werden, bei denen kein Embolus in der versorgenden Pulmonalarterie sichtbar ist. Dies könnte die im Vergleich zum Mastora score etwas bessere Korrelation des P-score mit den restlichen Parametern erklären.

Einschränkend ist jedoch zu berücksichtigen, dass keine signifikante Korrelation zu den hämodynamischen Parametern beobachtet werden konnte. Dies trifft jedoch auch auf andere erhobene CT-Parameter zur Einschätzung des Schweregrades einer Lungenembolie zu.

Zudem besteht die Möglichkeit, dass das Patientengut an einer Uniklinik mit tendenziell schwereren Erkrankungen und Komorbiditäten Einfluss auf die Ergebnisse hat.

Des Weiteren konnte auch keine belastbare Aussage über eine gegebenenfalls vorhandene Korrelation zur Überlebensrate getroffen werden, da nur zwei Patienten im Zeitraum von 30 Tagen verstarben, wobei diese überdies an einer Tumorerkrankung im Endstadium litten und die Todesursache nicht eindeutig in Zusammenhang mit der Lungenembolie stand.

3. Lungenbildung mittels MRT

3.1. Technischer Hintergrund

3.1.1. Morphologische Lungenbildung

Eine Vielzahl von Lungenerkrankungen, so beispielsweise die chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie oder die zystische Fibrose, sind chronisch verlaufend und erfordern wiederholte Bildgebungen der Lungen. Die wiederholte Bildgebung mittels Röntgen und CT ist jedoch aufgrund der verwendeten ionisierenden Strahlung kritisch zu sehen. Dementsprechend rückt die MRT-Bildgebung für diese Lungenerkrankungen in den Fokus. Allerdings ist die MRT der oben genannten herkömmlichen, morphologischen Lungenbildung mittels Röntgenstrahlen, insbesondere der CT, deutlich unterlegen (Abb. 7).

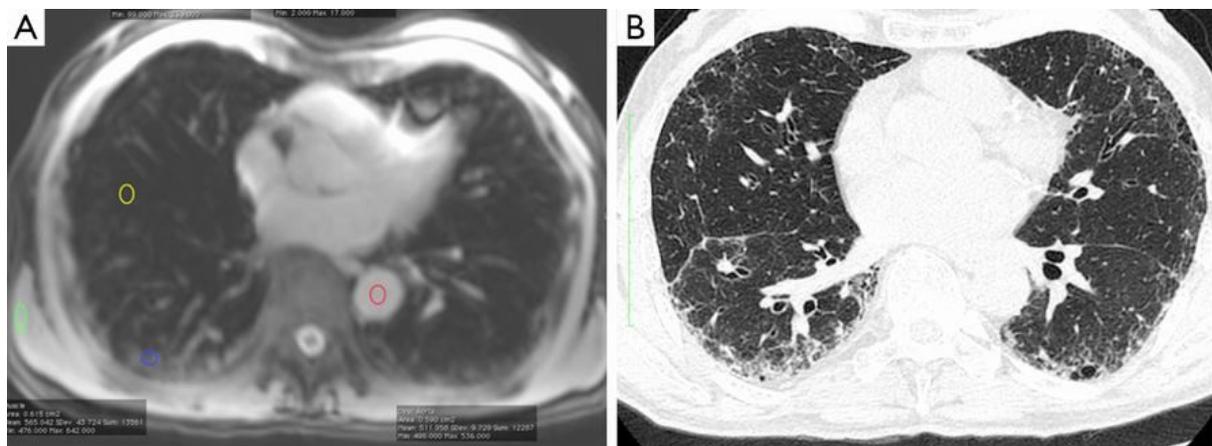


Abbildung 7: MRT des Thorax (A) mit korrespondierender Schicht der CT des Thorax (B) (aus (25))

Dies ist methodisch bedingt dadurch, dass das MRT für die ausreichende Signalerzeugung relativ viele signalerzeugende Protonen beziehungsweise dichtes Gewebe braucht und gleichzeitig in diesem Gewebe wenig suszeptibilitätsartefaktauslösende Grenzflächen vorhanden sein dürfen (26, 27). Durch ihren funktionsbedingt schwammartigen Aufbau besitzt die Lunge relativ wenige signalgebende Protonen pro Volumeneinheit, während sie zahlreiche Luft-Gewebe-Grenzflächen aufweist.

Darüber hinaus benötigt die Akquisition von MRT-Bildern meistens deutlich mehr Zeit als entsprechende CT-Aufnahmen. Dadurch entstehen Bewegungsartefakte durch die Atmung und das schlagende Herz.

Die oben genannten Voraussetzungen führen im MRT der Lunge zu einer geringen Signalausbeute bei gleichzeitig starker Artefaktbildung. Durch die im Folgenden erläuterten Entwicklungen ist jedoch eine funktionelle Lungenbildgebung im MRT möglich, da hier nicht die im MRT vergleichsweise schlecht darstellbare Lungenparenchymstruktur als solche, sondern deren Perfusion und Ventilation im Vordergrund steht. Da im MRT keine ionisierende Strahlung zum Einsatz kommt, sind im Gegensatz zu den herkömmlichen Untersuchungen mit Röntgenstrahlen auch dynamische Untersuchungen möglich.

3.1.2. Untersuchung der Lungenperfusion

Die zeitaufgelöste („dynamische“) kontrastmittelverstärkte Bildgebung der Lunge zur Perfusionsbeurteilung ist heutzutage eine etablierte Technik (28, 29). Die Möglichkeit einer dynamischen Bildgebung ist hierbei insofern von Interesse, da nicht wie bei der Erstellung von Iodverteilungskarten im Lungenparenchym mittels DECT ein einzelner Zeitpunkt als Surrogat für die Lungenperfusion dient, sondern der dynamische Perfusionsprozess als solches beobachtet werden kann.

Allerdings benötigt bereits die Abbildung der Lungen im MRT zu einem einzelnen Zeitpunkt je nach Sequenztechnik mehr Zeit als die Darstellung mittels CT. Durch eine dynamische Untersuchung zu mehreren Zeitpunkten wird diese Zeit gegebenenfalls noch deutlich erhöht. Hierbei sind die atembedingten Volumenänderungen der Lunge mit entsprechenden Parenchymverschiebungen ein Problem.

Da die Möglichkeiten die Akquisitionszeit im MRT zu verkürzen technisch bedingt begrenzt sind, werden häufig entsprechende Untersuchungen in Atemanhaltetechnik durchgeführt.

Typische benötigte Zeiten für einen Atemanhalt betragen hier ca. 20 – 30 Sekunden (30). Eine entsprechend lange Atempause ist für die meisten gesunden Menschen problemlos möglich. Im Rahmen einer Lungenerkrankung stellt eine Atemanhaltephase in dieser Länge jedoch mitunter ein unüberwindbares Hindernis dar. Dementsprechend ist es von Interesse eine Untersuchung unter freier Atmung zu etablieren, da diese längere dynamische Beobachtungszeiträume erlaubt bzw. die Durchführung der Untersuchung bei einigen PatientInnen überhaupt erst ermöglicht.

3.1.3. Untersuchung der Lungenventilation

Die Darstellung von Gasen ist im MRT aufgrund ihrer geringen Dichte deutlich erschwert (z.B. ^1H in Wasser ca. 100 mol/l vs. ^{129}Xe in Gasform 0,01 mol/l)(31). Ein etablierter Weg, um Gase im MRT sichtbar zu machen, ist die sogenannte Hyperpolarisation (31-33). Bei diesem Verfahren wird die Magnetisierung des hyperpolarisierten Gases stark erhöht (ca. 10^5 -fach), wodurch der Nachteil der geringen Dichte mehr als ausgeglichen wird (31). Es gibt unterschiedliche Wege diese Hyperpolarisation zu erreichen. Im zumeist genutzten Verfahren des „optischen Pumpens“ werden die Hüllenelektronen eines gasförmigen Alkalimetalls (meist Rubidium) mittels Laser angeregt und ihre magnetischen Momente dadurch ausgerichtet. Das anzuregende Gas wird dann beigemischt und durch Zusammenstöße richten die ausgerichteten Elektronenspins des Alkalimetalls die Kernspins des zugemischten Gases neu aus. Nachdem das nun angeregte Gas wieder isoliert wurde, kann es für die MRT-Bildgebung verwendet werden (Abb. 8).

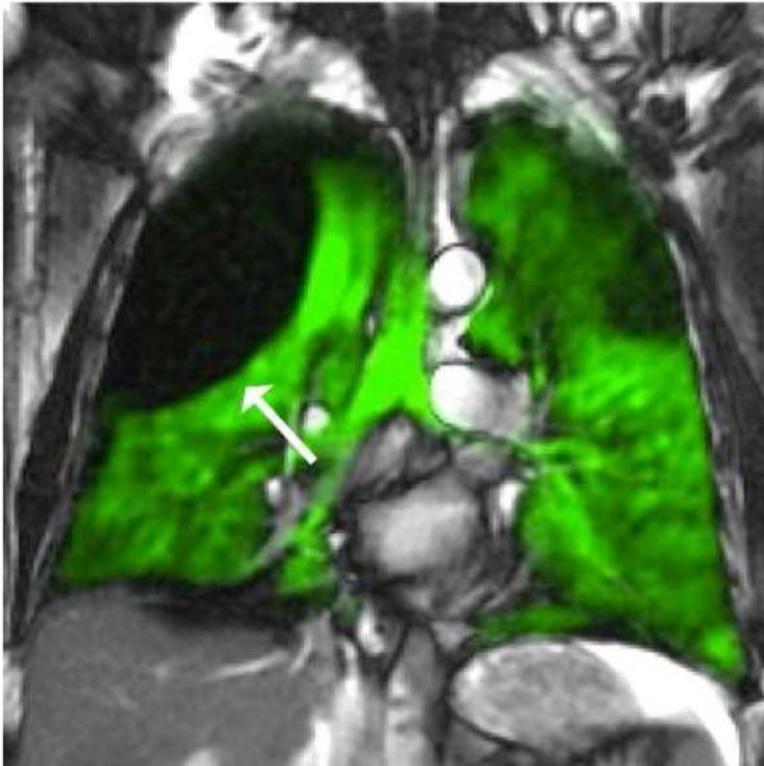


Abbildung 8: MRT-Bild der Lungen nach Ventilation mit hyperpolarisiertem ^{129}Xe -Gas (grün farbcodiert) mit Ventilationsdefekt im rechten Oberlappen im Rahmen einer Bulla (Pfeil) (aus (31))

Die Hyperpolarisation von Edelgasen ist jedoch technisch komplex und teuer. Als Alternative rückte ein einfacheres Verfahren, die Lungenventilationsdarstellung mittels inhalierten, unbehandelten Sauerstoffs, in den Fokus (34-37).

Sauerstoffmoleküle weisen zwei ungepaarte Elektronen auf und sind deswegen paramagnetisch. Stoffe mit Paramagnetismus folgen bezüglich ihrer Magnetisierung einem externen Magnetfeld, allerdings verschwindet im Gegensatz zu ferromagnetischen Stoffen diese Magnetisierung wieder, wenn das äußere Magnetfeld nicht mehr vorhanden ist. Das Ausmaß der Magnetisierbarkeit, die sogenannte magnetische Suszeptibilität, ist bei paramagnetischen Stoffen im Allgemeinen deutlich geringer (weniger als 0,1 % der magnetischen Suszeptibilität von ferromagnetischen Stoffen). Aufgrund seines Paramagnetismus wirkt Sauerstoff im MRT als schwaches Kontrastmittel und verkürzt die T1-Relaxationszeit, wenn er in Blut gelöst wird. Dadurch wird die T1-Relaxationszeit des Lungenparenchyms um ca. 7 – 14 % vermindert (38). Wird reiner Sauerstoff inhaliert und in

der Lunge im Blut gelöst, kann dieses schwache Signal genutzt werden, um eine Bildgebung der Lunge durchzuführen.

Da der Sauerstoff in Blut gelöst werden muss, wird hierbei streng genommen nicht die alleinige Ventilation der Lunge, sondern eine Kombination aus Ventilation und Gasaustausch in der Lunge dargestellt (39, 40). Somit könnte prinzipiell auch eine gestörte Perfusion zu einem Signalverlust führen, auch wenn der betreffende Lungenabschnitt noch ventiliert ist. Aus mehreren Studien ist jedoch bekannt, dass es auch in nicht blutperfundierten Abschnitten zu einem Signalanstieg kommt (34, 38, 41). Es wird angenommen, dass das in diesen Lungenabschnitten befindliche Restblut ausreicht, um den Sauerstoff zu lösen und somit ein Signal hervorzurufen. Dementsprechend darf zumindest näherungsweise von einer Ventilationsdarstellung gesprochen werden.

3.2. Implementierung und Anwendung

3.2.1. Lungenperfusionsuntersuchung mittels MRT

Die Zielsetzung in diesem Teil des Habilitationsprojektes ist, für die dynamische kontrastmittelgestützte Lungenperfusionsbildgebung mittels MRT, eine Möglichkeit der Untersuchungsdurchführung unter freier Atmung zu evaluieren sowie die daraus gewonnenen Daten zu quantifizieren und mit herkömmlichen Untersuchungen in Atemanhaltetechnik zu vergleichen. Ferner wird die Untersuchung in freier Atmung in einer klinischen Studie an PatientInnen mit Lungenembolie auf seine Praxistauglichkeit hin zu überprüft.

3.2.1.1. Machbarkeitsstudie Lungenperfusionsmessungen unter freier Atmung im Vergleich mit Messungen in Atemanhaltetechnik (30)

Wie bereits oben beschrieben, ist eine verlässliche Darstellung der Lungenperfusion unter freier Atmung von großem Interesse. Die Zielsetzung bei dieser Studie ist folglich zu

überprüfen, ob eine Quantifizierung der Lungenperfusion unter freier Atmung möglich ist. In einem zweiten Schritt sollten die gewonnen Perfusionsparameter mit den akquirierten Daten aus einer herkömmlichen Untersuchung in Atemanhaltetechnik verglichen werden.

Bei dieser Studie wurden 10 gesunde Probanden sowohl einer dynamischen kontrastmittelgestützten Lungenperfusions-MRT unter flacher freier Atmung als auch in Atemanhaltetechnik unterzogen. In den akquirierten Bildern wurde eine Kreuzkorrelation zur automatischen Lungensegmentation durchgeführt, wodurch die zentralen Lungengefäße und die basalen Lungenabschnitte mit Zwerchfellbewegungen entfernt wurden (42). Im Anschluss daran wurden Perfusionskarten erstellt, in denen der pulmonale Plasmafluss (PPF) und das pulmonale Plasmavolumen (PPV) pixelweise quantifiziert und verglichen wurden (Abb. 9).

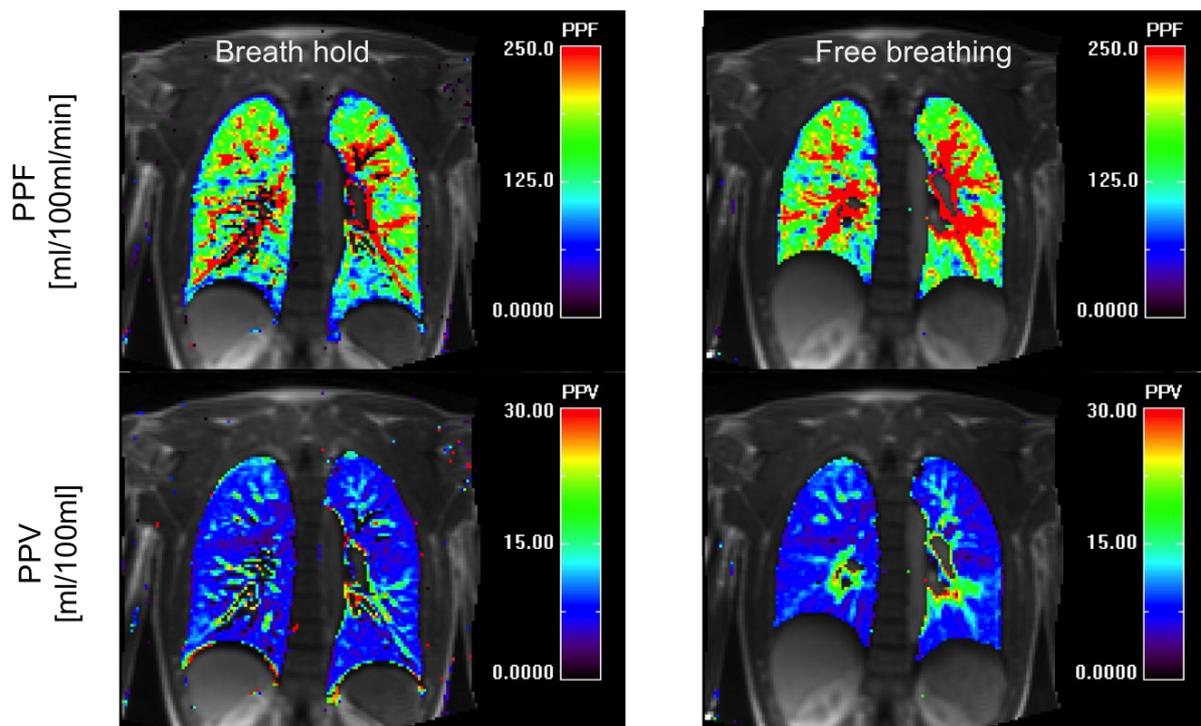


Abbildung 9: Die Abbildung zeigt eine Schicht einer repräsentativen Parameterkarte des pulmonalen Plasmaflusses bzw. des pulmonalen Plasmavolumens eines Probanden und demonstriert die Möglichkeit einer dynamischen kontrastmittelgestützten Perfusions-MRT unter freier Atmung ohne größere Artefakte. Zu beachten ist auch das insgesamt erhöhte Lungenvolumen bei angehaltenem Atem.

Alle Untersuchungen wurden erfolgreich und ohne nachweisbare Komplikationen durchgeführt. Zudem zeigten alle Untersuchungen keine höhergradigen Artefakte und konnten zur weiteren Auswertung genutzt werden.

Sowohl der durchschnittliche PPF als auch das durchschnittliche PPV waren signifikant höher bei den Untersuchungen unter freier Atmung. Dies war in Einklang mit den aus anderen Studien bekannten Auswirkungen der Inspirationstiefe auf die Perfusionsparameter (43-45): Unter Atemanhalt ist das Lungenvolumen durchschnittlich höher als unter freier Atmung. Dadurch kommt es zu einem höheren pulmonalen Gefäßwiderstand mit reduziertem Blutfluss. Wohl deutlich entscheidender ist jedoch, dass die Perfusionsparameter jeweils auf ein vorgegebenes Volumen normiert sind (PPF: ml/100ml/min; PPV: ml/100ml). Wenn das Lungenvolumen unter freier Atmung geringer ist, enthält ein gegebener Volumenanteil der Lunge weniger Luft bei einem höheren Anteil von Blut und Gewebe. Dadurch steigt z.B. das PPV, da sich insgesamt die gleiche Menge Blut bzw. Kontrastmittel in einem insgesamt geringeren Volumen verteilen.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine Lungenperfusionsuntersuchung im MRT unter freier Atmung möglich ist und quantitative Ergebnisse liefert, die im Hinblick auf bisheriges Wissen valide erscheinen. Eine prospektive Triggerung mit einer Bildakquisition nur in der gleichen Atemphase oder ein retrospektives Gating, bei dem Bilder anderer Atemphasen im Nachhinein verworfen werden, waren dabei nicht erforderlich, wodurch eine engmaschige zeitliche Auflösung erreicht werden konnte. Ebenso wenig waren hierfür komplexere Nachverarbeitungsalgorithmen, wie z.B. eine komplexe elastische Registrierung, bei der die Bilder im Nachhinein an ein Referenzbild angepasst werden, notwendig.

Einschränkend muss jedoch unter anderem erwähnt werden, dass die Tiefe der freien Atmung und die Atemfrequenz nur visuell kontrolliert wurden. Auch wenn sich kein entsprechender Hinweis zeigte, sind diesbezügliche Abweichungen mit einem entsprechenden Einfluss auf die erhobenen Werte nicht auszuschließen.

Des Weiteren können keine Aussagen bezüglich einer Reproduzierbarkeit getroffen werden.

3.2.1.2. Reproduzierbarkeit von Lungenperfusionsmessungen unter freier Atmung im Vergleich mit Messungen in Atemanhalte-technik (46)

Für Therapieentscheidungen ist häufig der Krankheitsverlauf von großer Wichtigkeit. Quantitativ objektivierbare Parameter helfen dabei, einen Krankheitsverlauf einzuschätzen. Bei quantitativen Lungenperfusionswerten ist eine große intraindividuelle Variabilität bekannt, so dass für die Beurteilung „krank / gesund“ keine absoluten, allgemeingültigen Schwellenwerte bestimmt werden können. Somit muss hier zur Verlaufsbeurteilung einer Krankheit der intraindividuelle Verlauf herangezogen werden. Dementsprechend wichtig ist es, die Reproduzierbarkeit der erhobenen quantitativen Messungen bei einer Lungenperfusionsuntersuchung einschätzen zu können. Ziel der nachfolgenden Studie war es zu eruieren, ob die quantitativen Messungen der Lungenperfusion unter freier Atmung oder in Atemanhalte-technik eine bessere Reproduzierbarkeit liefern.

Hierfür wurden 10 Probanden zu zwei Zeitpunkten im Abstand von einer Woche (+/- 1 Tag) untersucht. Zu beiden Zeitpunkten wurden sowohl eine dynamische kontrastmittelgestützte Lungenperfusions-MRT unter freier Atmung als auch in Atemanhalte-technik durchgeführt. Da die Untersuchung unter freier Atmung nicht durch die maximal mögliche Dauer des Atemanhalts begrenzt war, wurde die Akquisitionszeit gegenüber der Untersuchung in Atemanhalt verlängert. Aus den hier gewonnen Datensätzen wurden je zwei Datensätze generiert: Ein Datensatz über die gesamte Dauer der Untersuchung und ein beschnittener Datensatz, bei dem die Dauer den Untersuchungen unter Atemanhalt angepasst wurde. Mittels Kreuzkorrelation wurde eine automatische Lungensegmentation durchgeführt (42). Nach der Segmentierung wurden Perfusionskarten erstellt, in denen pixelweise der PPF und das PPV quantitativ bestimmt wurden.

Alle Untersuchungen wurden erfolgreich und ohne erkennbare Komplikationen durchgeführt. Größere Artefakte, die eine Auswertung verhinderten, traten nicht auf.

Der durchschnittliche PPF und das durchschnittliche PPV waren in den Untersuchungen unter Atemanhalt signifikant niedriger als in den Untersuchungen unter freier Atmung (man beachte bitte die entsprechenden Erläuterungen in Punkt 3.2.1.1. bezüglich des Einflusses des Lungenvolumens). Ein signifikanter Unterschied der durchschnittlichen Parameter zwischen der ersten und zweiten Untersuchung zeigte sich weder bei den Untersuchungen unter freier Atmung noch bei den Untersuchungen unter Atemanhalt.

Die Intraklassenkorrelation des PPV zwischen der ersten Untersuchung und der Verlaufskontrolle war signifikant für die Untersuchungen unter freier Atmung und unter Atemanhalt. Die Intraklassenkorrelation des PPF war jedoch nur für die Messungen unter freier Atmung signifikant und nicht für die Messungen unter Atemanhalt (Abb. 10).

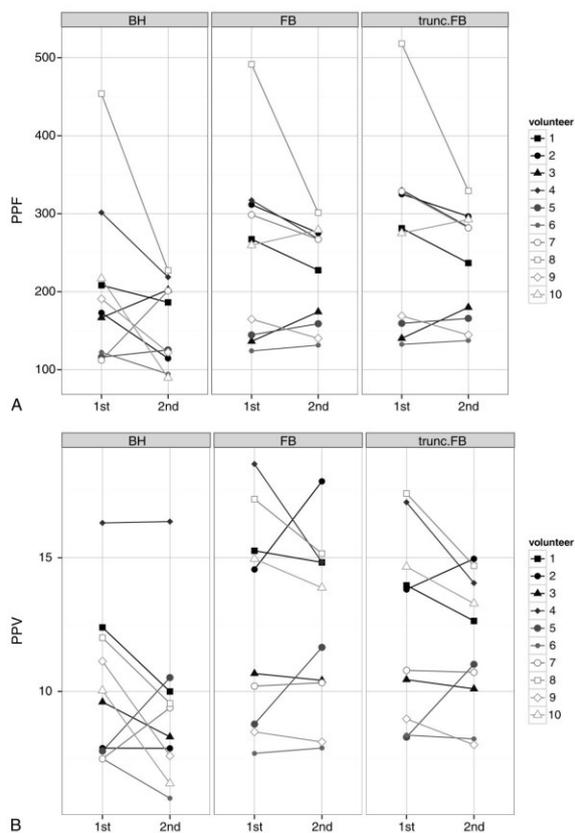


Abbildung 10: Überblick der quantitativen Messwerte.

A) Quantitative Werte des PPF für die Untersuchungen unter Atemanhalt (breath-hold; BH), freier Atmung (free breathing; FB) und beschnittener freier Atmung (truncated free breathing; trunc. FB). Die ersten und zweiten Messwerte sind für jeden Probanden verbunden.

B) Entsprechende Werte für das PPV.

Somit erwiesen sich die quantitativen Werte des PPF und des PPV als reproduzierbar, wobei die Reproduzierbarkeit in den Untersuchungen unter freier Atmung den Untersuchungen unter Atemanhalt überlegen war.

Als Limitation ist allerdings insbesondere auf das nur kleine und gesunde Probandenkollektiv hinzuweisen. Beispielsweise könnten sowohl Lungen- als auch andere Erkrankungen einen Einfluss auf die Reproduzierbarkeit der Perfusionsparameter besitzen.

3.2.1.3. Lungenperfusionsdarstellung unter freier Atmung in Patienten mit Lungenembolie (47)

Wie beschrieben sind MRT-Untersuchungen der Lungenperfusion unter freier Atmung bei gesunden Probanden möglich. Dies lässt jedoch nur begrenzte Rückschlüsse auf die Durchführbarkeit und ihren Nutzen in erkrankten Personen zu. Die nachfolgend aufgeführte Studie hat zwei Zielsetzungen. Es soll überprüft werden, ob eine MRT-Lungenperfusionsuntersuchung unter freier Atmung prinzipiell auch in PatientInnen und nicht nur in gesunden Probanden erfolgreich durchgeführt werden kann. Überdies sollen die diagnostischen Möglichkeiten der Untersuchung bezüglich einer Lungenembolie eruiert werden.

Bei insgesamt 18 Personen wurde hierzu eine MRT-Lungenperfusionsuntersuchung unter freier Atmung durchgeführt. Bei 8 dieser Personen war eine Lungenembolie aus einer im Vorfeld erhobenen CT-Pulmonalisangiographie bekannt. Aus den Daten wurden für jede Untersuchung Lungenperfusionskarten zum Zeitpunkt der höchsten relativen Kontrastmittelanreicherung erstellt (Abb. 11). Diese Lungenperfusionskarten wurden von zwei verblindeten Untersuchern im Hinblick auf Areale mit erniedrigter oder fehlender Perfusion ausgewertet. Außerdem wurden in einem weiteren Schritt die CT-Pulmonalisangiographien der PatientInnen bezüglich vorhandener Emboli in den Lungenarterien beurteilt.

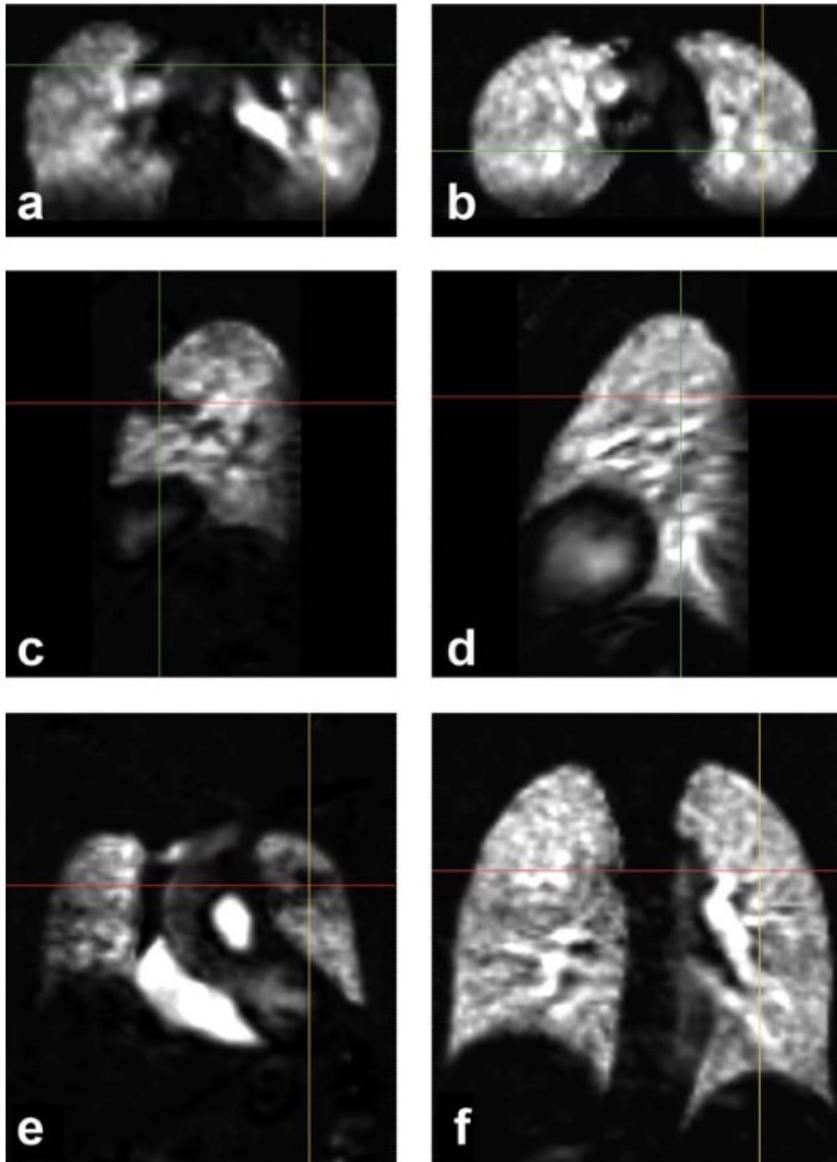


Abbildung 11: Karten des relativen Signalanstiegs in Person Nr. 10 (Patient, linke Säule, (a), (c), (e)) und Person Nr. 8 (gesunder Proband, rechte Säule, (b), (d), (f)).

Dargestellt sind axiale, sagittale und coronare Schnittbilder an der Position des Fadenkreuzes. In den Patientenbildern ist an der Position des Fadenkreuzes ein Perfusionsdefekt sichtbar, am auffälligsten ist dieser in dem sagittalen Schnittbild.

Alle Untersuchungen wurden erfolgreich und ohne Nachweis von periprozeduralen Komplikationen durchgeführt. Größere Artefakte, die eine suffiziente Auswertung der Untersuchungen verhindert hätten, traten bei keiner Untersuchung auf.

Es zeigten sich bei beiden Untersuchern hohe Sensitivitäten und Spezifitäten bezüglich der Detektion von Lungenembolien bzw. der dadurch verursachten Perfusionsdefekte bei einer guten Übereinstimmung der Beurteiler (Untersucher 1: Sensitivität 93 % und Spezifität 95 %; Untersucher 2: Sensitivität 87 % und Spezifität 90 %; Kappa = 0,72 (95%-Konfidenzintervall: 0.38–1.0)).

Zudem bestätigte der Exakte Fisher-Test eine deutliche Übereinstimmung zwischen den Auffälligkeiten in der Lungenperfusions-MRT und in der CT-Pulmonalisangiographie ($p < 0,001$).

Die Studie zeigt auf, dass eine Darstellung der Lungenperfusion unter freier Atmung im MRT auch in PatientInnen mit akuter Lungenembolie erfolgreich durchführbar ist. Auch war eine zuverlässige Lungenemboliediagnostik möglich.

Nichtsdestotrotz sind auch Einschränkungen der Studie zu benennen. Die CT- und MRT-Untersuchungen der PatientInnen wurden zu verschiedenen Zeitpunkten durchgeführt (1 bis 5 Tage zwischen den Untersuchungen). Zwischenzeitlich wäre sowohl eine Verschlechterung durch neue Emboli als auch eine Besserung durch ein Therapieansprechen denkbar, auch wenn unsere Studie trotzdem eine exzellente intermodale Übereinstimmung der pathologischen Auffälligkeiten aufwies.

Außerdem ist zu beachten, dass nur eine kleine Patientengruppe eingeschlossen wurde, was statisch zwangsläufig zu hohen Konfidenzintervallen führt.

3.2.2. Lungen ventilationsuntersuchung mittels MRT

Das durch inhalierten Sauerstoff hervorgerufene Signal im MRT ist relativ schwach. Für eine suffiziente Darstellung der Ventilation ist deswegen eine technische Optimierung der Signalausbeute notwendig. Die Zielsetzung der folgenden Studien ist dementsprechend

Möglichkeiten zu finden, um diese Signalausbeute zu verbessern, sowie diese Optimierungen in Untersuchungen an PatientInnen auf ihre Anwendbarkeit hin zu überprüfen.

3.2.2.1. Analyse der Signaldynamik und Optimierung der Auswertung bei sauerstoffverstärkter MRT der Lunge (48)

Da inhalierter Sauerstoff nur wenig Signal liefert, ist das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (signal to noise ratio, SNR) in sauerstoffverstärkten MRT-Untersuchungen relativ gering. Zur Verbesserung des SNR wird deswegen zumeist nicht während der gesamten Untersuchungszeit reiner Sauerstoff geatmet, sondern immer nur blockweise, unterbrochen von der Atmung von normaler Raumluft. Dies bedingt bei jedem Wechsel Signalschwankungen bis sich der Gleichgewichtszustand an gelöstem Sauerstoff im Blut eingestellt hat. Es gibt nun die Möglichkeit zu warten bis der Gleichgewichtszustand erreicht ist und dann Bilder zu akquirieren oder kontinuierlich zu messen. Vorteil des ersten Ansatzes ist eine maximale Signaldifferenz zwischen den Messungen. Der kontinuierliche Ansatz hat jedoch den Vorteil, dass auch Informationen über das Anfluten und Auswaschen des Sauerstoffs gewonnen werden, wobei diese Informationen wichtige Hinweise auf Lungenpathologien liefern können (40, 49).

Um die gewonnenen Informationen aus den erfassten Daten des letztgenannten Ansatzes maximal auszuschöpfen, sollte eine mathematische Modelfunktion gefunden werden, die bestmöglich den Signalverlauf des Sauerstoffs, u.a. mit den entsprechenden Anflutungs- und Auswaschzeiten, berücksichtigt. Darüber hinaus sollte auf Basis dieser Erkenntnisse ein entsprechender Ansatz für eine Nachverarbeitung mittels Kreuzkorrelation für Datensätze mit Anflutung- und Auswaschperioden erarbeitet werden.

Hierfür wurden 11 Probanden einer sauerstoffverstärkten MRT der Lunge unterzogen. Dem kontinuierlich pixelweise gemessenem Signalverlauf wurden dann 6 verschiedene Modelfunktionen pixelweise angepasst und mittels des Akaike-Informationskriteriums (ein statistisches Kriterium zur Modellauswahl) bewertet (Abb. 12). Unter anderem wurde dabei

ein in bisherigen Studien nicht berücksichtigter Parameter Δt eingeführt, der die Zeitverzögerung zwischen dem Anschalten der Sauerstoffversorgung und dem Signalanstieg berücksichtigt.

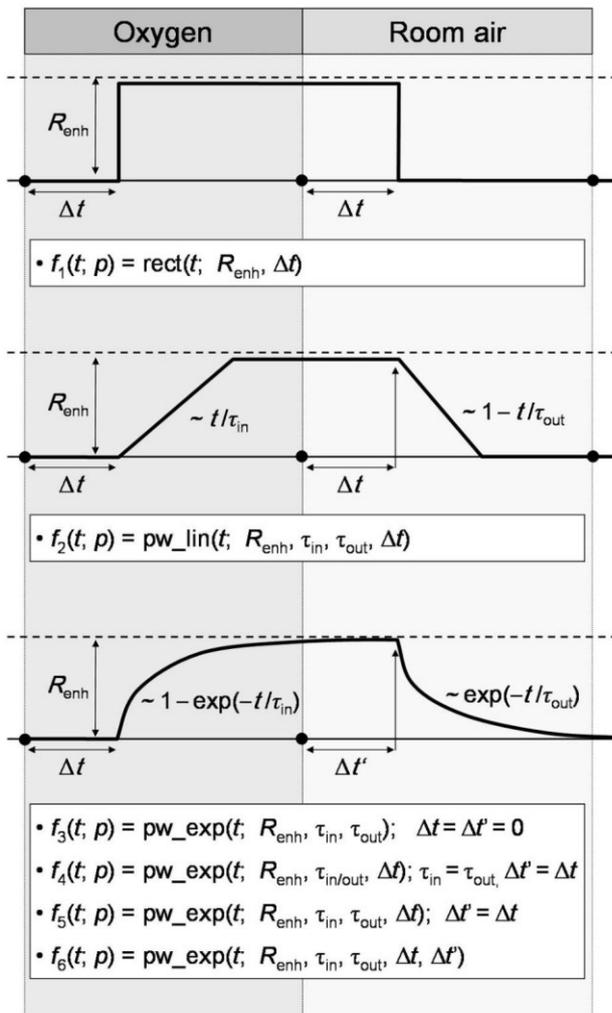


Abbildung 12: Sechs verschiedene Modellfunktionen $f_m(t; p)$ mit einem Satz p von 2 bis 5 freien Parametern (relativer Signalanstieg; Zeitverzögerungen Δt , $\Delta t'$; Anflutungs- und Auswaschzeiten τ_{in} , τ_{out}) für eine pixelweise Anpassung der Daten einer sauerstoffverstärkten MRT.

„rect“: Rechteckfunktion, „pw_lin“: stückweise lineare Funktion, „pw_exp“ stückweise exponentielle Funktion

Außerdem wurden 4 Referenzfunktionen für die Kreuzkorrelationsanalyse verglichen indem der Anteil der sauerstoffaktivierten Pixel (fraction of oxygen-activated pixels, f_{OAP}), bestimmt wurde, wobei ein Pixel mit einem Kreuzkorrelationskoeffizienten von $> 0,5$ als sauerstoffaktiviert galt (50) (Abb. 13).

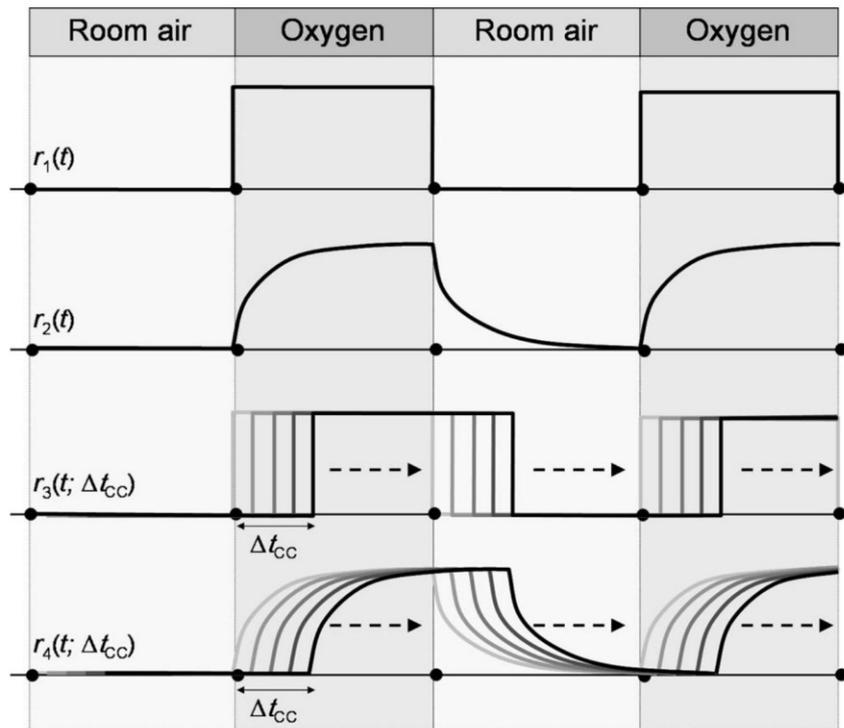


Abbildung 13: Vier Referenzfunktionen für die Kreuzkorrelationsanalyse.

$r_1(t)$: Rechteckfunktion („box-car waveform“); $r_2(t)$ stückweise exponentielle Funktion. Die Funktionen $r_{3,4}(t; \Delta t_{cc})$ sind analog definiert, aber mit einem zusätzlichen Verzögerungsparameter Δt_{cc} , der eine zeitliche Verschiebung der Funktion erlaubt, bis die maximale Korrelation erreicht ist.

In Hinblick auf das Akaike-Informationskriterium erwies sich als optimale Modellfunktion eine stückweise exponentielle Modellfunktion mit verschiedenen Zeitkonstanten für die Anflutungs- und die Auswaschzeit.

Die stückweise exponentielle Referenzfunktion mit zeitlichem Versatz zur Maximierung der Korrelation wies insgesamt die höchste f_{OAP} auf, wobei dieser Unterschied im Vergleich zu der bislang gebräuchlichen Rechteckfunktion signifikant war (Abb. 14).

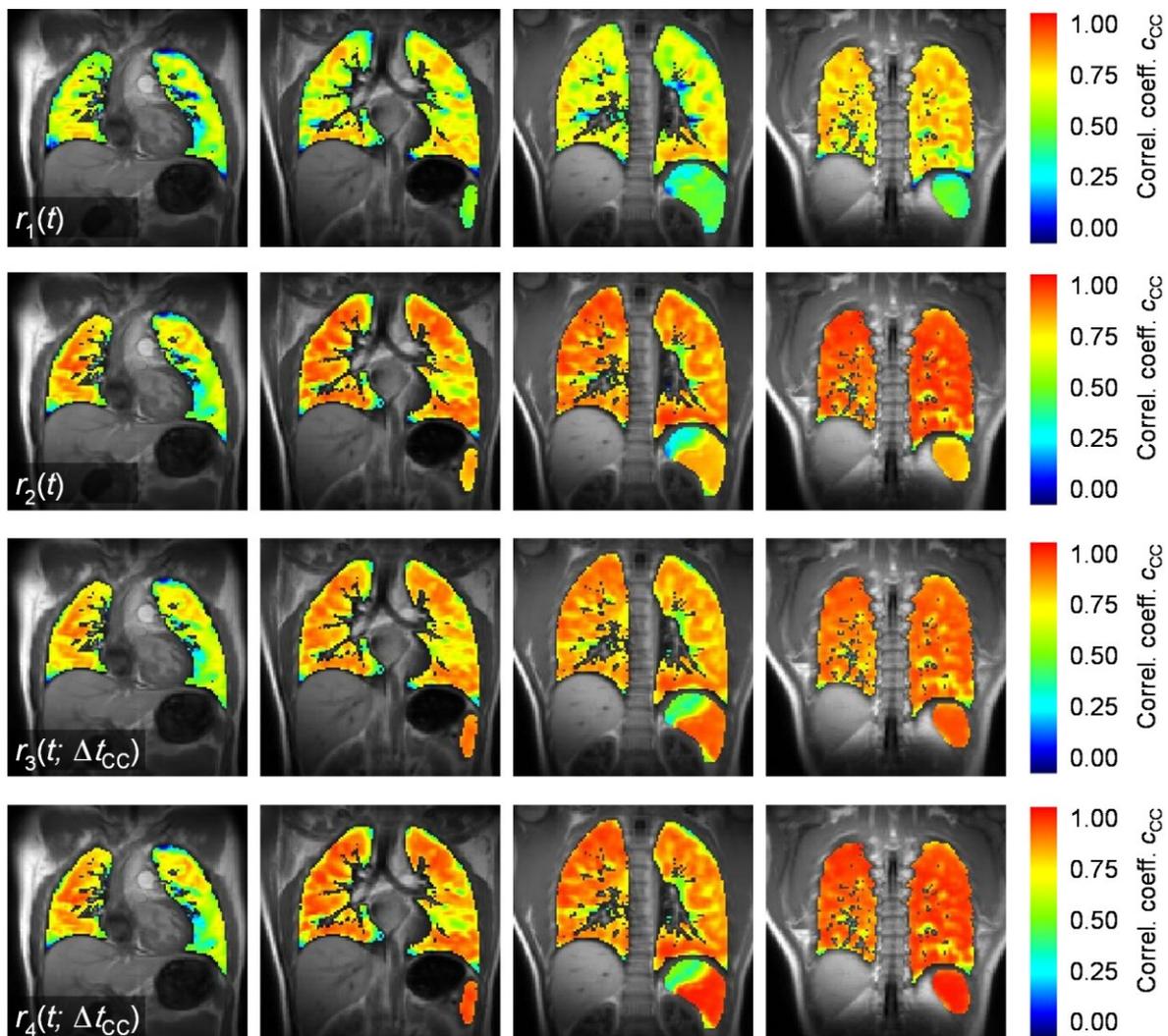


Abbildung 14: Durch Kreuzkorrelationsanalyse gewonnene Karten der Korrelationskoeffizienten C_{cc} in einer mehrschichtigen sauerstoffverstärkten MRT im gleichen gesunden Probanden.

$r_1(t)$: Rechteckfunktion; $r_2(t)$ stückweise exponentielle Funktion; $r_3(t; \Delta t_{cc})$: Rechteckfunktion mit Zeitversatz zur Maximierung der Korrelation; $r_4(t; \Delta t_{cc})$: stückweise exponentielle Funktion mit Zeitversatz zur Maximierung der Korrelation.

(Die teilweise inhomogene Verteilung der Korrelationskoeffizienten in der Milz ist ein Ausdruck von Partialvolumeneffekten durch das überlagernde Signal des Magens.)

3.2.2.2. Vergleich der sauerstoffverstärkten Lungen-MRT in Abhängigkeit von der Feldstärke (27)

Sauerstoff liefert wie bereits mehrfach beschrieben nur ein schwaches Signal in MRT-Untersuchungen was zu einem schlechten SNR führt. Durch die Erhöhung der Feldstärke kann üblicherweise das SNR deutlich verbessert werden. Dies trifft auch für viele Untersuchungen,

beispielsweise bei Untersuchungen am Gehirn oder den Gelenken zu. Dementsprechend erscheint es zunächst sinnvoll die sauerstoffverstärkten Lungenuntersuchungen an einem MRT-Gerät mit hoher Feldstärke (beispielsweise 3 Tesla) durchzuführen. Allerdings erhöht sich mit zunehmender Feldstärke auch die Anfälligkeit für Artefakte an Grenzflächen, den sogenannten Suszeptibilitätsartefakten. Da die Lunge sehr viele Grenzflächen aufweist, ist hier der Einfluss einer Feldstärkenerhöhung auf das SNR schwer vorhersehbar (51, 52). Zur weiteren diesbezüglichen Klärung wurden in der aufgeführten Studie sauerstoffverstärkte MRT-Untersuchungen an einem 1,5 Tesla-Gerät mit den an einem 3 Tesla-Gerät erstellten Untersuchungen verglichen.

13 ProbandInnen wurden einer sauerstoffverstärkten MRT-Untersuchung an einem 1,5 Tesla- und einem 3 Tesla-Gerät unterzogen. Hierbei wurden jeweils 40 Einzelmessungen unter Raumluft und unter Sauerstoffatmung in einer coronaren Ebene auf Höhe der Aorta descendens durchgeführt. Das jeweilige SNR wurde im Anschluss daran mit einem Differenzbildverfahren ermittelt. Darüber hinaus wurden der Mittelwert des relativen Signalanstiegs und der regionale Variationskoeffizient des relativen Signalanstiegs berechnet. Zudem wurden farbcodierte Parameterkarten des Signalanstiegs erstellt und bezüglich der Verteilung und Heterogenität visuell beurteilt.

Alle Untersuchungen konnten bei durchweg akzeptabler Bildqualität und ohne Komplikationen durchgeführt werden. Hierbei zeigte sich an einem 3 Tesla-MRT wider Erwarten ein geringerer mittlerer Signalanstieg (9 % 3T-MRT vs. 13 % 1,5T-MRT; nicht signifikant) bei einem signifikant erhöhten regionalen Variationskoeffizienten des relativen Signalanstiegs. Dies spiegelte sich in einer deutlich höheren visuell ermittelten Signalheterogenität in den Untersuchungen bei einer Magnetfeldstärke von 3 Tesla wider (Abb. 15). Der gemessene SNR-Unterschied von + 10 % am 3 Tesla-MRT war nicht signifikant.

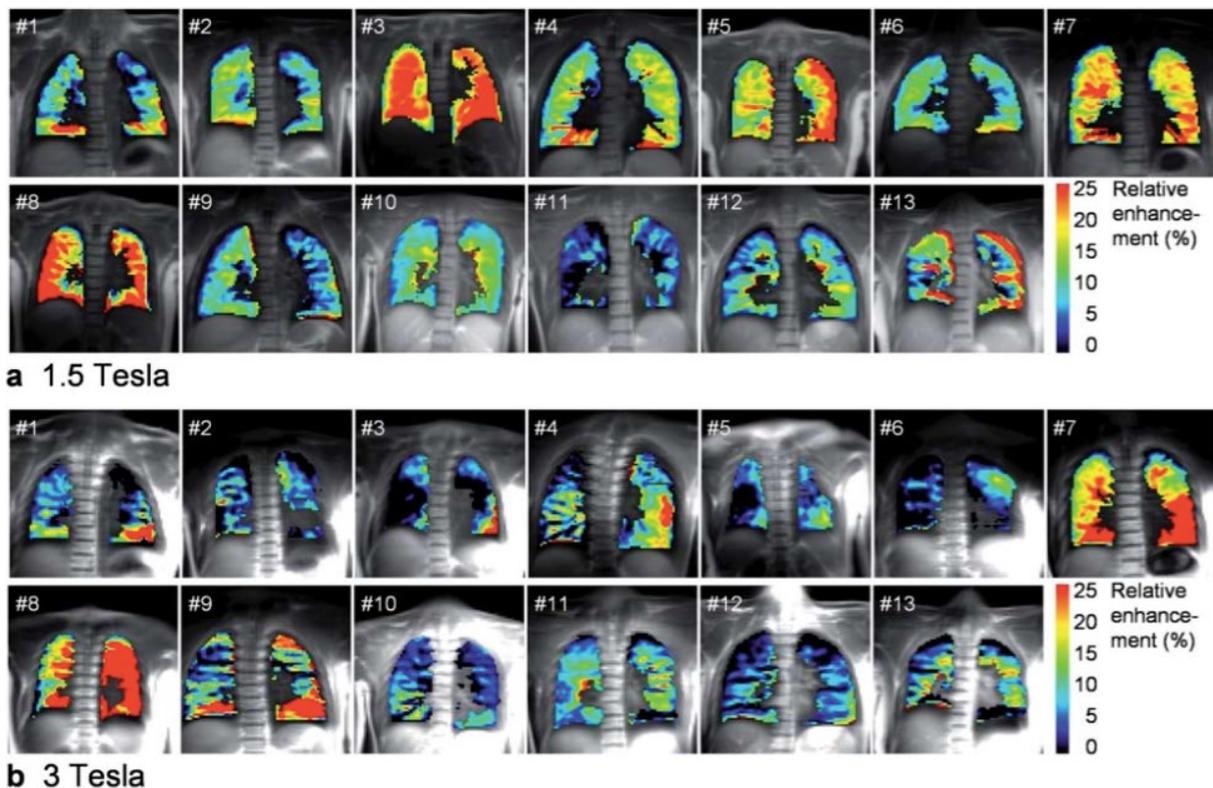


Abbildung 15: Farbcodierte Karten des Signalanstiegs bei allen 13 Probanden, jeweils bei (a) 1,5 Tesla und (b) 3 Tesla.

Der sauerstoffvermittelte Signalanstieg fällt bei 3 T etwas geringer aus und imponiert verglichen mit 1,5 T inhomogener.

Im durchgeführten intraindividuellen Vergleich konnte also gezeigt werden, dass eine sauerstoffverstärkte Lungenbildgebung an einem 3 Tesla-MRT zwar möglich ist, jedoch aufgrund der höheren Heterogenität des Signalanstiegs zumindest nicht ohne weitere Verbesserungen zu einer höheren Bildqualität führt.

3.2.2.3. Sauerstoffverstärkte Lungen-MRT in Patienten mit pulmonaler Hypertonie (38)

Die oben genannten Erkenntnisse bestätigen die Machbarkeit einer sauerstoffverstärkten MRT in gesunden Probanden, bedürfen jedoch zur Beurteilung ihrer Wertigkeit in PatientInnen einer entsprechenden Überprüfung. In folgender Studie sollte daher der klinische Nutzen einer sauerstoffverstärkten MRT der Lungen bei PatientInnen mit pulmonaler arterieller Hypertonie im Vergleich zu einer herkömmlichen Ventilations-

/Perfusionsszintigraphie überprüft werden. Im Rahmen dessen wurden verschiedene Rekonstruktionsalgorithmen und erhobene quantitative Parameter verglichen.

33 Patienten mit bekannter pulmonaler arterieller Hypertonie unterzogen sich einer sauerstoffverstärkten Lungen-MRT-Bildgebung sowie einer Ventilations- und Perfusionsszintigraphie. Aus den gewonnenen Daten wurden in der Nachverarbeitung sowohl die üblichen Karten des relativen Signalanstiegs (relative signal enhancement; RSE) als auch Karten basierend auf den Kreuzkorrelationskoeffizienten der Pixel (cross-correlation coefficient; C_{CC}) erstellt. Zudem wurden der durchschnittliche Signalanstieg ($mRSE$), der Anteil der sauerstoffaktivierten Pixel (f_{OAP}) und der durchschnittliche Kreuzkorrelationskoeffizient (mC_{CC}) errechnet. Im Anschluss daran wurde sowohl eine qualitative visuelle Auswertung als auch eine quantitative Analyse durchgeführt. Für die visuelle Auswertung wurde jede Lunge in drei Bereiche eingeteilt und von zwei verblindeten Untersuchern bezüglich vorhandener Defekte überprüft.

Alle Untersuchungen verliefen frei von Komplikationen. 26 der 33 sauerstoffverstärkten MRT-Untersuchungen waren als diagnostisch zu werten (79 %).

Sensitivitäten und Spezifitäten der sauerstoffverstärkten MRT waren wie folgt:

- RSE vs. Ventilationsszintigraphie 92% bzw. 73 %
- RSE vs. Perfusionsszintigraphie 60 % bzw. 87 %
- C_{CC} vs. Ventilationsszintigraphie 89 % bzw. 81 %
- C_{CC} vs. Perfusionsszintigraphie 50 % bzw. 87 %

Die Anzahl der als „erkrankt“ bewerteten Lungenareale in den RSE und C_{CC} -Karten korrelierte signifikant im Vergleich zwischen den Karten, mit den o.g. quantitativen Parametern und mit der Anzahl der erkrankten Areale in der Ventilations- und Perfusionsszintigraphie (Abb. 16).

Von den quantitativen Parametern korrelierte lediglich der mRSE signifikant mit der Anzahl der gesehenen Lungendefekte in der Ventilationsszintigraphie.

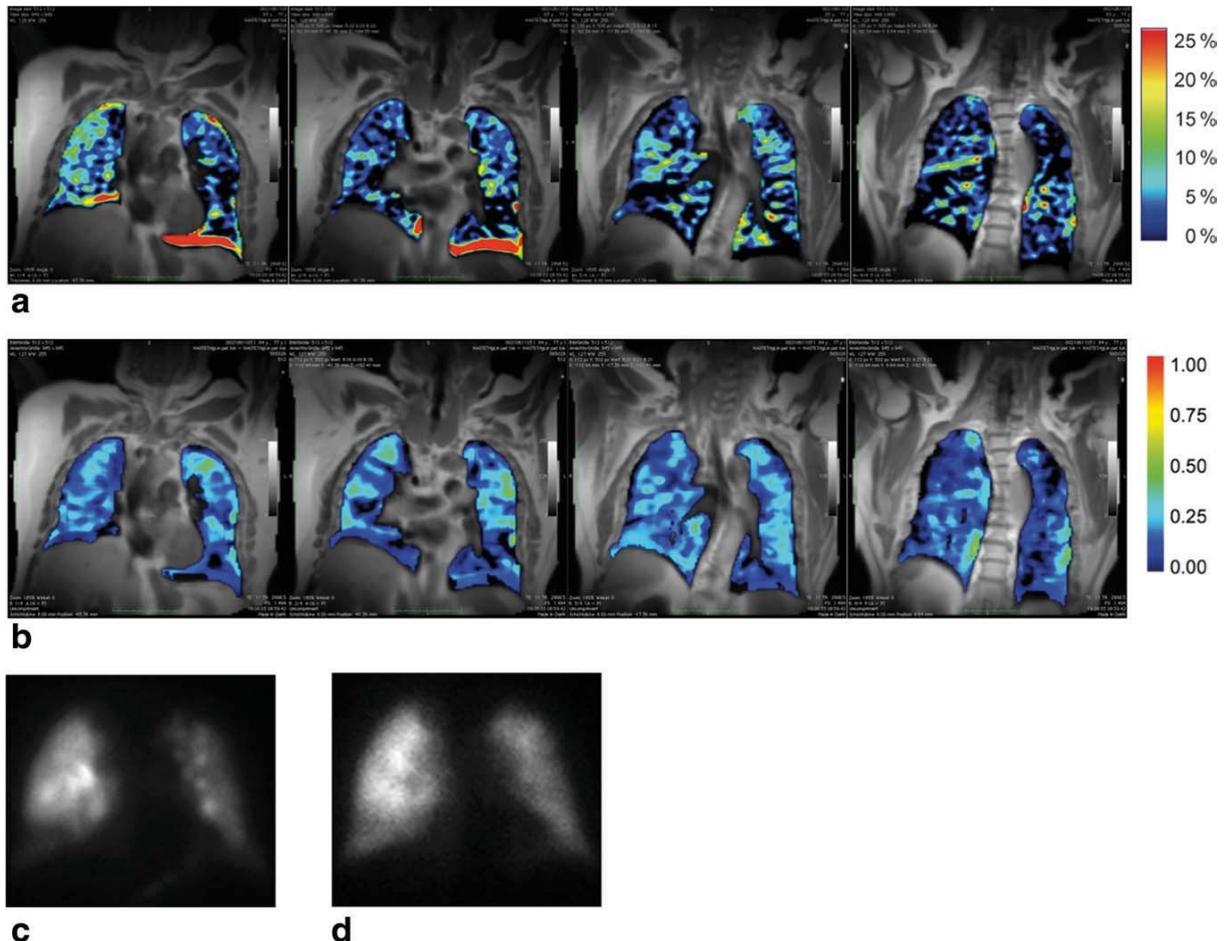


Abbildung 16: 78-jähriger Patient.

- a) Karten des relativen Signalanstiegs mit einem insgesamt geringeren Signalanstieg in der linken Lunge und einem inhomogenen Signal akzentuiert in den unteren Abschnitten der rechten Lunge.
 b) Kreuzkorrelationskoeffizientkarten mit einem relativ ähnlichem insgesamt jedoch etwas homogenerem Bildeindruck im Vergleich zu den Karten des relativen Signalanstieg.
 c) Ventilationsszintigraphie mit erniedrigter Ventilation in der linken Lunge und den unteren Anteilen der rechten Lunge.
 d) Perfusionsszintigraphie mit Perfusionsdefekten wie in der Ventilationsszintigraphie.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die sauerstoffverstärkte Lungen-MRT in Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie anwendbar ist. Hierbei zeigte sich eine gute Übereinstimmung im Hinblick auf die Sensitivität und Spezifität zu der Ventilationsszintigraphie bei nur eingeschränkter Spezifität im Vergleich zu der Perfusionsszintigraphie. Diese eingeschränkte Spezifität ist in Einklang mit dem in Punkt 3.1.3. beschriebenen Signalverhalten von inhaliertem Sauerstoff in nicht blutperfundierten

Abschnitten, da sich hier Sauerstoff im vorhandenen Restblut des Parenchyms löst und dadurch ein Signal erzeugt.

Zudem wurde aufgezeigt, dass der schnelle Nachverarbeitungsansatz mittels Kreuzkorrelation verlässlich ist und quantitative Parameter ein zusätzliches Werkzeug zur Bestimmung des Schweregrades von Lungenerkrankungen sein können.

Als Limitation muss jedoch insbesondere beachtet werden, dass in der Studie nur ein kleines Patientenkollektiv vorhanden war. Es sind zahlreiche Ursachen für eine pulmonale arteriellen Hypertonie bekannt. Dementsprechend könnte es in einer größeren Kohorte Abweichungen von den oben genannten Ergebnissen geben.

Auch kann keine abschließende Aussage bezüglich des Nutzens der Untersuchungstechnik für andere Lungenerkrankungen getroffen werden.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Diese kumulative Habilitation befasst sich mit der modernen funktionellen Lungenbildgebung mittels CT und MRT. Im Rahmen dieses Projektes gab es drei Teilbereiche:

- Die Perfusionsbildgebung der Lunge mittels DECT.
- Die Perfusionsbildgebung der Lunge mittels dynamischer kontrastmittelgestützter MRT.
- Die Ventilationsbildgebung der Lunge mittels sauerstoffverstärkter MRT

In jedem dieser Teilbereiche wurden sowohl Studien zur prinzipiellen technischen Machbarkeit bzw. Optimierung von Untersuchungsabläufen als auch Studien zur klinischen Anwendbarkeit durchgeführt.

Es konnte gezeigt werden, dass sowohl die Ventilations- als auch die Perfusionsbildgebung mittels DECT durchführbar ist und eine gute Korrelation zu den im CT sichtbaren krankheitsbedingten morphologischen Veränderungen zeigt.

Für die Perfusionsbildgebung der Lunge mittels DECT wurde eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen des Goldstandards SPECT/CT beobachtet. Bei der DECT ist hier insbesondere von Vorteil, dass kein radioaktives Material zum Einsatz kommt, was die Handhabung und Verfügbarkeit im klinischen Alltag erleichtert.

Zudem wurde ein Schema zur Einteilung des Schweregrades von Lungenembolien erarbeitet, dass schneller anwendbar ist als eine bisher gebräuchliche morphologische Einteilung mittels CT und eine gute Korrelation mit bisher zur Schwereeinschätzung gebräuchlichen CT- und klinisch/laborchemischen Parametern aufweist.

Für die Darstellung der Lungenperfusion mittels MRT wurde ein für die Patientinnen und Patienten vorteilhafter Untersuchungsablauf unter freier Atmung etabliert und bezüglich

seiner Reproduzierbarkeit überprüft. Dabei ist es nicht nur so, dass die Untersuchung unter freier Atmung die Durchführung der Lungenperfusionsmessung im MRT bei Patienten und Patientinnen mit Schwierigkeiten bezüglich eines prolongierten Atemanhalts erst ermöglicht, sondern sich zumindest im Probandenversuch bezüglich der Reproduzierbarkeit sogar als verlässlicher im Vergleich zur herkömmlichen Untersuchung unter Atemanhalt herausstellte.

Neben den Untersuchungen an Probanden konnte auch gezeigt werden, dass die Lungenperfusionsdarstellung mittels MRT bei Patientinnen und Patienten mit akuter Lungenembolie eine verlässliche Lungenemboliediagnostik erlaubt. Dies ist zwar weniger entscheidend für die Akutdiagnostik, da hier die Pulmonalisangiographie mittels CT als Goldstandard eine schnelle, zuverlässige und breit verfügbare Erstdiagnostik ermöglicht, aber aufgrund der fehlenden ionisierenden Strahlung von Interesse bei Verlaufskontrollen.

In Bezug auf die Darstellung der Lungenventilation mittels sauerstoffverstärkter MRT wurde aufgezeigt, dass diese Untersuchungsmethode eine gute Alternative zur Darstellung der Ventilation mittels hyperpolarisierter Edelgase darstellt. Der technische Aufwand zur Darstellung der Ventilation mittels Sauerstoff bedingt zwar einen gewissen technischen Aufwand bezüglich der Verabreichung des Sauerstoffs und der Nachverarbeitung der Daten, dieser ist jedoch weit geringer als der technische Aufwand, der zur Hyperpolarisation notwendig ist. Dasselbe gilt für den monetären Aufwand der Untersuchungen. Die Bildgebung mittels Sauerstoffs hat allerdings weitere Nachteile. So wird aufgrund physikalisch-technischer Begrenzungen nicht die Ventilation als solche, sondern die Lösung von Sauerstoff im Blut als Surrogat der Ventilation dargestellt. Von größerer Bedeutung ist jedoch die deutlich geringere Signalstärke bei der Inhalation von Sauerstoff im Vergleich zur Inhalation von Edelgasen.

In den dargelegten Studien konnte die Ausbeute der Signalstärke jedoch verbessert werden. Dazu wurden neue Analysemodelle und Nachverarbeitungsverfahren etabliert, die den bislang gebräuchlichen Verfahren überlegen sind, ohne die technische Komplexität deutlich zu erhöhen und dadurch ihre Verlässlichkeit einzuschränken.

Eine weitere Optimierung konnte dadurch erreicht werden, dass aufgezeigt wurde, dass die Bildgebung in einem 1,5 Tesla-MRT-Gerät wider Erwarten bessere Ergebnisse liefert als die sauerstoffverstärkte Bildgebung in einem MRT mit 3 Tesla-Magnetfeldstärke. Dies hat auch Auswirkungen auf die prinzipielle Verfügbarkeit der Untersuchung, da 1,5 Tesla-MRT-Systeme günstiger und verbreiteter sind als entsprechende 3 Tesla-Geräte.

Abschließend konnte als praktisches Anwendungsbeispiel noch dargelegt werden, dass die sauerstoffverstärkte MRT der Lunge bei Patienten und Patientinnen mit pulmonaler arterieller Hypertonie eine Diagnostik von erkrankten Lungenabschnitten erlaubt, die bezüglich der Sensitivität und Spezifität eine gute Vergleichbarkeit insbesondere mit der Ventilationsszintigraphie zeigt. Als Vorteil ist hier abermals zu betonen, dass kein Einsatz von radioaktiven Stoffen und auch kein Einsatz sonstiger ionisierender Strahlung erfolgt, was insbesondere bei chronischen Erkrankungen mit notwendigen Verlaufskontrollen von Interesse ist.

Die oben aufgeführten Untersuchungstechniken zeigen somit vielversprechende Ergebnisse in den vorgestellten Studien, auch wenn sie wegen ihres teils höheren technologischen Aufwands überwiegend noch nicht in die klinische Routine eingedrungen sind. Mit weiteren Verbesserungen, beispielsweise ähnlich der oben genannten Implementierung einer für die Patientinnen und Patienten deutlich angenehmer durchführbaren Untersuchung unter freier Atmung, haben sie jedoch das Potenzial in Zukunft die bislang vorherrschend durchgeführte morphologische Lungenbildgebung sinnvoll im klinischen Alltag ergänzen. Blickt man beispielhaft auf die aktuelle Diskussion bezüglich der möglichen Langzeitschäden bei Patientinnen und Patienten mit COVID-19 könnten solche Lungenuntersuchungen, insbesondere die strahlenhygienisch unbedenklichen MRT-Untersuchungen, in Zukunft von gesteigertem Interesse sein und zunehmend gebräuchlicher im klinischen Alltag werden.

5. Literaturverzeichnis

1. Wisnivesky J, De-Torres JP. The Global Burden of Pulmonary Diseases: Most Prevalent Problems and Opportunities for Improvement. *Ann Glob Health*. 2019;85(1).
2. Wirth S, Mueck F, Berndt MT, Berndt M, Fischer M, Maxien D. [Quality of findings, interpretation, and self-assessment of readers of chest x-rays acquired in one plane depending on the use of an anatomical viewing scheme and reader expertise]. *Radiologe*. 2020;60(9):850-62.
3. Oelsner EC, Hoffman EA, R. FA, al. e. Association Between Emphysema-like Lung on Cardiac Computed Tomography and Mortality in Persons Without Airflow Obstruction. *Annals of Internal Medicine*. 2014;161(12):863-73.
4. Meinel FG, Graef A, Bamberg F, Thieme SF, Schwarz F, Sommer WH, et al. Effectiveness of automated quantification of pulmonary perfused blood volume using dual-energy CTPA for the severity assessment of acute pulmonary embolism. *Invest Radiol*. 2013;48(8):563-9.
5. Thieme SF, Ashoori N, Bamberg F, Sommer WH, Johnson TR, Leuchte H, et al. Severity assessment of pulmonary embolism using dual energy CT - correlation of a pulmonary perfusion defect score with clinical and morphological parameters of blood oxygenation and right ventricular failure. *Eur Radiol*. 2012;22(2):269-78.
6. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-69, 69a-69k.
7. Johnson TR. Dual-energy CT: general principles. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(5 Suppl):S3-8.
8. Johnson TR, Krauss B, Sedlmair M, Grasruck M, Bruder H, Morhard D, et al. Material differentiation by dual energy CT: initial experience. *Eur Radiol*. 2007;17(6):1510-7.
9. Thieme SF, Johnson TR, Lee C, McWilliams J, Becker CR, Reiser MF, et al. Dual-energy CT for the assessment of contrast material distribution in the pulmonary parenchyma. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(1):144-9.
10. Sedlmair M. Dual-Energy CT: physikalische Modelle und Anwendungen.: Ludwig Maximilian University Munich

2009.

11. Coursey CA, Nelson RC, Boll DT, Paulson EK, Ho LM, Neville AM, et al. Dual-energy multidetector CT: how does it work, what can it tell us, and when can we use it in abdominopelvic imaging? *Radiographics*. 2010;30(4):1037-55.
12. Fink C, Johnson TR, Michaely HJ, Morhard D, Becker C, Reiser M, et al. Dual-energy CT angiography of the lung in patients with suspected pulmonary embolism: initial results. *Rofo*. 2008;180(10):879-83.
13. Thieme SF, Becker CR, Hacker M, Nikolaou K, Reiser MF, Johnson TR. Dual energy CT for the assessment of lung perfusion--correlation to scintigraphy. *Eur J Radiol*. 2008;68(3):369-74.
14. Pansini V, Remy-Jardin M, Faivre JB, Schmidt B, Dejardin-Bothelo A, Perez T, et al. Assessment of lobar perfusion in smokers according to the presence and severity of emphysema: preliminary experience with dual-energy CT angiography. *Eur Radiol*. 2009;19(12):2834-43.
15. Fuld MK, Halaweish AF, Haynes SE, Divekar AA, Guo J, Hoffman EA. Pulmonary perfused blood volume with dual-energy CT as surrogate for pulmonary perfusion assessed with dynamic multidetector CT. *Radiology*. 2013;267(3):747-56.
16. Tang CX, Zhou CS, Zhao YE, Schoepf UJ, Mangold S, Ball BD, et al. Detection of pulmonary fat embolism with dual-energy CT: an experimental study in rabbits. *Eur Radiol*. 2017;27(4):1377-85.
17. Zhang LJ, Chai X, Wu SY, Zhao YE, Hu XB, Hu YX, et al. Detection of pulmonary embolism by dual energy CT: correlation with perfusion scintigraphy and histopathological findings in rabbits. *Eur Radiol*. 2009;19(12):2844-54.
18. Thieme SF, Hoegl S, Nikolaou K, Fisahn J, Irlbeck M, Maxien D, et al. Pulmonary ventilation and perfusion imaging with dual-energy CT. *Eur Radiol*. 2010;20(12):2882-9.
19. Latchaw RE, Yonas H, Pentheny SL, Gur D. Adverse reactions to xenon-enhanced CT cerebral blood flow determination. *Radiology*. 1987;163(1):251-4.
20. Chae EJ, Seo JB, Goo HW, Kim N, Song KS, Lee SD, et al. Xenon ventilation CT with a dual-energy technique of dual-source CT: initial experience. *Radiology*. 2008;248(2):615-24.

21. Thieme SF, Graute V, Nikolaou K, Maxien D, Reiser MF, Hacker M, et al. Dual Energy CT lung perfusion imaging--correlation with SPECT/CT. *Eur J Radiol.* 2012;81(2):360-5.
22. Bajc M, Olsson CG, Olsson B, Palmer J, Jonson B. Diagnostic evaluation of planar and tomographic ventilation/perfusion lung images in patients with suspected pulmonary emboli. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2004;24(5):249-56.
23. Roach PJ, Bailey DL, Harris BE. Enhancing lung scintigraphy with single-photon emission computed tomography. *Semin Nucl Med.* 2008;38(6):441-9.
24. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, von der Recke P, Petersen CL, Kristoffersen US, et al. Comparison of V/Q SPECT and planar V/Q lung scintigraphy in diagnosing acute pulmonary embolism. *Nucl Med Commun.* 2010;31(1):82-6.
25. Mirsadraee S, Tse M, Kershaw L, Semple S, Schembri N, Chin C, et al. T1 characteristics of interstitial pulmonary fibrosis on 3T MRI-a predictor of early interstitial change? *Quant Imaging Med Surg.* 2016;6(1):42-9.
26. Hopkins SR, Prisk GK. Lung perfusion measured using magnetic resonance imaging: New tools for physiological insights into the pulmonary circulation. *J Magn Reson Imaging.* 2010;32(6):1287-301.
27. Thieme SF, Dietrich O, Maxien D, Nikolaou K, Schoenberg SO, Reiser M, et al. Oxygen-enhanced MRI of the lungs: intraindividual comparison between 1.5 and 3 tesla. *Rofo.* 2011;183(4):358-64.
28. Henzler T, Schmid-Bindert G, Schoenberg SO, Fink C. Diffusion and perfusion MRI of the lung and mediastinum. *Eur J Radiol.* 2010;76(3):329-36.
29. Ohno Y, Hatabu H, Murase K, Higashino T, Nogami M, Yoshikawa T, et al. Primary pulmonary hypertension: 3D dynamic perfusion MRI for quantitative analysis of regional pulmonary perfusion. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(1):48-56.
30. Maxien D, Ingrisch M, Meinel FG, Reiser M, Dietrich O, Nikolaou K. Quantification of pulmonary perfusion with free-breathing dynamic contrast-enhanced MRI--a pilot study in healthy volunteers. *Rofo.* 2013;185(12):1175-81.
31. Roos JE, McAdams HP, Kaushik SS, Driehuys B. Hyperpolarized Gas MR Imaging: Technique and Applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2015;23(2):217-29.

32. Bachert P, Schad LR, Bock M, Knopp MV, Ebert M, Grossmann T, et al. Nuclear magnetic resonance imaging of airways in humans with use of hyperpolarized ^3He . *Magn Reson Med*. 1996;36(2):192-6.
33. Black RD, Middleton HL, Cates GD, Cofer GP, Driehuys B, Happer W, et al. In vivo ^3He MR images of guinea pig lungs. *Radiology*. 1996;199(3):867-70.
34. Edelman RR, Hatabu H, Tadamura E, Li W, Prasad PV. Noninvasive assessment of regional ventilation in the human lung using oxygen-enhanced magnetic resonance imaging. *Nat Med*. 1996;2(11):1236-9.
35. Mai VM, Tutton S, Prasad PV, Chen Q, Li W, Chen C, et al. Computing oxygen-enhanced ventilation maps using correlation analysis. *Magn Reson Med*. 2003;49(3):591-4.
36. Hatabu H, Tadamura E, Chen Q, Stock KW, Li W, Prasad PV, et al. Pulmonary ventilation: dynamic MRI with inhalation of molecular oxygen. *Eur J Radiol*. 2001;37(3):172-8.
37. Ohno Y, Hatabu H. Basics concepts and clinical applications of oxygen-enhanced MR imaging. *Eur J Radiol*. 2007;64(3):320-8.
38. Maxien D, Dietrich O, Thieme SF, Forster S, Behr J, Reiser MF, et al. Value of oxygen-enhanced MRI of the lungs in patients with pulmonary hypertension: a qualitative and quantitative approach. *J Magn Reson Imaging*. 2012;35(1):86-94.
39. Loffler R, Muller CJ, Peller M, Penzkofer H, Deimling M, Schwaiblmair M, et al. Optimization and evaluation of the signal intensity change in multisection oxygen-enhanced MR lung imaging. *Magn Reson Med*. 2000;43(6):860-6.
40. Muller CJ, Schwaiblmair M, Scheidler J, Deimling M, Weber J, Loffler RB, et al. Pulmonary diffusing capacity: assessment with oxygen-enhanced lung MR imaging preliminary findings. *Radiology*. 2002;222(2):499-506.
41. Chen Q, Levin DL, Kim D, David V, McNicholas M, Chen V, et al. Pulmonary disorders: ventilation-perfusion MR imaging with animal models. *Radiology*. 1999;213(3):871-9.
42. Ingrisich M, Dietrich O, Attenberger UI, Nikolaou K, Sourbron S, Reiser MF, et al. Quantitative pulmonary perfusion magnetic resonance imaging: influence of temporal resolution and signal-to-noise ratio. *Invest Radiol*. 2010;45(1):7-14.

43. Ley-Zaporozhan J, Molinari F, Risse F, Puderbach M, Schenk JP, Kopp-Schneider A, et al. Repeatability and reproducibility of quantitative whole-lung perfusion magnetic resonance imaging. *J Thorac Imaging*. 2011;26(3):230-9.
44. Fink C, Ley S, Risse F, Eichinger M, Zaporozhan J, Buhmann R, et al. Effect of inspiratory and expiratory breathhold on pulmonary perfusion: assessment by pulmonary perfusion magnetic resonance imaging. *Invest Radiol*. 2005;40(2):72-9.
45. Ley S, Fink C, Puderbach M, Zaporozhan J, Plathow C, Eichinger M, et al. MRI Measurement of the hemodynamics of the pulmonary and systemic arterial circulation: influence of breathing maneuvers. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187(2):439-44.
46. Ingrisch M, Maxien D, Schwab F, Reiser MF, Nikolaou K, Dietrich O. Assessment of pulmonary perfusion with breath-hold and free-breathing dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: quantification and reproducibility. *Invest Radiol*. 2014;49(6):382-9.
47. Ingrisch M, Maxien D, Meinel FG, Reiser MF, Nikolaou K, Dietrich O. Detection of pulmonary embolism with free-breathing dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2016;43(4):887-93.
48. Dietrich O, Attenberger UI, Ingrisch M, Maxien D, Peller M, Nikolaou K, et al. Analysis of signal dynamics in oxygen-enhanced magnetic resonance imaging. *Invest Radiol*. 2010;45(4):165-73.
49. Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D, Adachi S, Van Cauteren M, Sugimura K. Oxygen-enhanced MR ventilation imaging of the lung: preliminary clinical experience in 25 subjects. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;177(1):185-94.
50. Molinari F, Gaudino S, Fink C, Corbo GM, Valente S, Pirroni T, et al. Simultaneous cardiac and respiratory synchronization in oxygen-enhanced magnetic resonance imaging of the lung using a pneumotachograph for respiratory monitoring. *Invest Radiol*. 2006;41(5):476-85.
51. Bergin CJ, Glover GH, Pauly JM. Lung parenchyma: magnetic susceptibility in MR imaging. *Radiology*. 1991;180(3):845-8.

52. Fink C, Puderbach M, Biederer J, Fabel M, Dietrich O, Kauczor HU, et al. Lung MRI at 1.5 and 3 Tesla: observer preference study and lesion contrast using five different pulse sequences. *Invest Radiol.* 2007;42(6):377-83.

6. Abkürzungsverzeichnis

C _{CC}	Kreuzkorrelationskoeffizient
CT	Computertomographie bzw. Computertomograph
DCE-MRI	dynamische kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie
DECT	Dual-Energy-Computertomographie
f _{OAP}	Fraktion der sauerstoffaktivierten Pixel, entsprechend den Pixeln mit einem Kreuzkorrelationskoeffizienten von > 0,5
mC _{CC}	durchschnittlicher Kreuzkorrelationskoeffizient
mRSE	durchschnittlicher relativer Signalanstieg
MRT	Magnetresonanztomographie bzw. Magnetresonanztomograph
PPF	Pulmonaler Plasmafluss
PPV	Pulmonales Plasmavolumen
RSE	relativer Signalanstieg
SNR	Signal-zu-Rausch-Verhältnis
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SPECT/CT	Kombination aus SPECT und CT

7. Danksagungen

Bei Herrn Prof. Maximilian Reiser möchte ich mich dafür bedanken, dass er mir die wissenschaftliche Arbeit am Institut ermöglichte sowie stets hilfreich und beratend zur Seite stand. Ebenfalls dankbar bin ich seinem Nachfolger am Institut Herrn Prof. Jens Ricke, dass er mir die Möglichkeit gab meine Arbeiten fortzuführen.

Bei Herrn Prof. Stefan Wirth möchte ich mich für die langjährige Unterstützung und seine Freundschaft bedanken. Er hat mich stets motiviert diese Arbeit voranzutreiben und trug entscheidend zu ihrem Entstehen bei.

Bei den Kollegen aus der Physik möchte ich mich insbesondere bei Herrn PD Michael Ingrisch und Herrn Prof. Oliver Dietrich für die langjährige vertrauensvolle Zusammenarbeit bedanken, die ausschlaggebend für viele Projekte war.

Dank gebührt auch meinen Kolleginnen und Kollegen aus der Radiologie. Besonders möchte ich hier Herrn Prof. Konstantin Nikolaou und Herrn PD Sven Thieme hervorheben, die mir die Chance gaben, mit ihnen wissenschaftlich zu arbeiten und von ihnen zu lernen.

Von den zahlreichen Kollegen aus den restlichen Fachgruppen, die mich bei meiner bisherigen Arbeit unterstützt haben, gilt ein besonderer Dank den Kolleginnen und Kollegen aus der Nuklearmedizin und der Rechtsmedizin. Besonders dankbar bin ich Herrn Prof. Oliver Peschel, der diese Arbeit als einer der Fachmentoren unterstützt hat.

Meinen Eltern und Geschwistern danke ich für die sowohl private als auch berufliche Begleitung und Unterstützung.

Meiner Frau Christiane und meiner Tochter Lea möchte ich von ganzem Herzen für ihre allumfassende Unterstützung und den stets liebevollen Halt danken.

8. Publikationsverzeichnis

8.1. Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

- Ingrisch M*, **Maxien D***, Meinel FG, Reiser MF, Nikolaou K, Dietrich O.
Detection of pulmonary embolism with free-breathing dynamic contrast-enhanced MRI.
J Magn Reson Imaging. 2016 Apr;43(4):887-93. doi: 10.1002/jmri.25050. (IF 2015 3,250) ***shared first authorship**
- **Maxien D**, Ingrisch M, Meinel FG, Reiser M, Dietrich O, Nikolaou K.
Quantification of pulmonary perfusion with free-breathing dynamic contrast-enhanced MRI--a pilot study in healthy volunteers.
Rofo. 2013 Dec;185(12):1175-81. doi: 10.1055/s-0033-1350128. (IF 1.961)
- **Maxien D**, Behrends B, Eberhardt KM, Saam T, Thieme SF, Reiser MF, Treitl M.
Evaluation of the 6-F ExoSeal vascular closure device in antegrade femoral artery punctures.
J Endovasc Ther. 2012 Dec;19(6):836-43. doi: 10.1583/JEVT-12-3922R.1. (IF 2,699)
- **Maxien D**, Dietrich O, Thieme SF, Förster S, Behr J, Reiser MF, Nikolaou K.
Value of oxygen-enhanced MRI of the lungs in patients with pulmonary hypertension: a qualitative and quantitative approach.
J Magn Reson Imaging. 2012 Jan;35(1):86-94. doi: 10.1002/jmri.22740 (IF 2,566)
- **Maxien D**, Wirth S, Peschel O, Sterzik A, Kirchhoff S, Kreimeier U, Reiser MF, Mück FG.
Intraosseous needles in pediatric cadavers: Rate of malposition.
Resuscitation. 2019 Dec; 145:1-7. doi: 10.1016/j.resuscitation.2019.09.028. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31585187. (IF 4,215)
- Sterzik A, Mueck F, Wirth S, Baumbach SF, Polzer H, Reiser M, **Maxien D**.
Evaluation of ankle ligaments with CT: A feasibility study.
Eur J Radiol. 2020 Nov 30;134:109446. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109446. Epub ahead of print. PMID: 33310554. (IF 2,687)
- Wirth S, Mueck F, Berndt MT, Berndt M, Fischer M, **Maxien D**.
Qualität von Befunderstellung, Beurteilung und Selbsteinschätzung bei der Auswertung von Radiographien des Thorax in einer Ebene in Abhängigkeit von der Verwendung eines anatomischen Betrachtungsschemas und der Auswerterexpertise [Quality of findings, interpretation, and self-assessment of readers of chest x-rays acquired in one plane depending on the use of an anatomical viewing scheme and reader expertise].
Radiologe. 2020 Sep;60(9):850-862. German. doi: 10.1007/s00117-020-00673-7. PMID: 32248250. (IF 0,462)

8.2. Originalarbeiten als Koautor

- Mück F, Wirth K, Muggenthaler M, Kanz KG, Kreimeier U, **Maxien D**, Linsenmeier U, Mutschler W, Wirth S.
Prätherapeutische Ablaufanalyse bei einem Massenanfall von Verletzten: Vergleich von zwei Traumazentren der höchsten Versorgungsstufe [Pretreatment mass casualty incident workflow analysis : Comparison of two level 1 trauma centers.]
Unfallchirurg. 2016 Aug;119(8):632-41. doi: 10.1007/s00113-016-0200-6. German. (IF 2015 0,581)
- Mueck FG, Roesch S, Scherr M, Fischer F, Geyer L, Peschel O, **Maxien D**, Grabherr S, Wirth S.
How low can we go in contrast-enhanced CT imaging of the chest?: A dose-finding cadaver study using the model-based iterative image reconstruction approach.
Acad Radiol. 2015 Mar;22(3):345-56. doi: 10.1016/j.acra.2014.10.008. (IF 1,966)
- Treitl KM, Scherr M, Förth M, Braun F, **Maxien D**, Treitl M.
Reduction of CT beam hardening artefacts of ethylene vinyl alcohol copolymer by variation of the tantalum content: evaluation in a standardized aortic endoleak phantom.
Eur Radiol. 2015 Mar;25(3):597-605. doi: 10.1007/s00330-014-3438-9. (IF 3,640)
- Ingrisch M, **Maxien D**, Schwab F, Reiser MF, Nikolaou K, Dietrich O.
Assessment of pulmonary perfusion with breath-hold and free-breathing dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: quantification and reproducibility.
Invest Radiol. 2014 Jun;49(6):382-9. doi: 10.1097/RLI.000000000000020. (IF 4,437)
- Eberhardt KM, Treitl M, Boesenecker K, **Maxien D**, Reiser M, Rieger J.
Prospective evaluation of optical coherence tomography in lower limb arteries compared with intravascular ultrasound.
J Vasc Interv Radiol. 2013 Oct;24(10):1499-508. doi: 10.1016/j.jvir.2013.06.015. (IF 2,149)
- Mueck FG, Michael L, Deak Z, Scherr MK, **Maxien D**, Geyer LL, Reiser M, Wirth S.
Upgrade to iterative image reconstruction (IR) in MDCT imaging: a clinical study for detailed parameter optimization beyond vendor recommendations using the adaptive statistical iterative reconstruction environment (ASIR) Part2: The chest.
Rof. 2013 Jul;185(7):644-54. doi: 10.1055/s-0033-1335152. (IF 1.961)
- Thieme SF, Ashoori N, Bamberg F, Sommer WH, Johnson TR, Leuchte H, Becker A, **Maxien D**, Helck AD, Behr J, Reiser MF, Nikolaou K.
Severity assessment of pulmonary embolism using dual energy CT - correlation of a pulmonary perfusion defect score with clinical and morphological parameters of

- blood oxygenation and right ventricular failure.
Eur Radiol. 2012 Feb;22(2):269-78. doi: 10.1007/s00330-011-2267-3. (IF 3,548)
- Thieme SF, Dietrich O, **Maxien D**, Nikolaou K, Schoenberg SO, Reiser M, Fink C. Oxygen-enhanced MRI of the lungs: intraindividual comparison between 1.5 and 3 tesla.
Rofo. 2011 Apr;183(4):358-64. doi: 10.1055/s-0029-1245808. (IF 2,758)
 - Thieme SF, Graute V, Nikolaou K, **Maxien D**, Reiser MF, Hacker M, Johnson TR. Dual Energy CT lung perfusion imaging--correlation with SPECT/CT.
Eur J Radiol. 2012 Feb;81(2):360-5. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.11.037. (IF 2,512)
 - Thieme SF, Hoegl S, Nikolaou K, Fisahn J, Irlbeck M, **Maxien D**, Reiser MF, Becker CR, Johnson TR. Pulmonary ventilation and perfusion imaging with dual-energy CT.
Eur Radiol. 2010 Dec;20(12):2882-9. doi: 10.1007/s00330-010-1866-8. (IF 3,594)
 - Dietrich O, Attenberger UI, Ingrisich M, **Maxien D**, Peller M, Nikolaou K, Reiser MF. Analysis of signal dynamics in oxygen-enhanced magnetic resonance imaging.
Invest Radiol. 2010 Apr;45(4):165-73. doi: 10.1097/RLI.0b013e3181cd74e2. (IF 4,670)
 - Wirth S, William YA, Paolini M, Wirth K, **Maxien D**, Reiser M, Fischer MR. Improvement of Radiological Teaching - Effects of Focusing of Learning Targets and Increased Consideration of Learning Theory Knowledge.
Rofo. 2018 Feb;190(2):161-174. English. doi: 10.1055/s-0043-119037. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28931174. (IF 1,867)
 - Notohamiprodjo S, Roeper KM, Treitl KM, Hoberg B, Wanninger F, Verstreepen L, Mueck FG, **Maxien D**, Fischer F, Peschel O, Wirth S. Image quality is resilient against tube voltage variations in post-mortem skeletal radiography with a digital flat-panel detector.
Sci Rep. 2021 Apr 8;11(1):7701. doi: 10.1038/s41598-021-87294-9. PMID: 33833315; PMCID: PMC8032833. (IF 4,379)
 - Notohamiprodjo S, Roeper KM, Mueck FG, **Maxien D**, Wanninger F, Hoberg B, Verstreepen L, Treitl KM, Fischer F, Peschel O, Wirth S. Advances in multiscale image processing and its effects on image quality in skeletal radiography.
Sci Rep. 2022 Mar 18;12(1):4726. doi: 10.1038/s41598-022-08699-8. PMID: 35304544; PMCID: PMC8933435. (IF 4,379)

8.3. Kasuistiken

- **Maxien D**, Behrends B, Eberhardt KM, Saam T, Thieme SF, Reiser MF, Treitl M. Endovascular treatment of acute limb ischemia caused by an intravascularly deployed bioabsorbable plug of a vascular closure device. *Vasa*. 2013 Mar;42(2):144-8. doi: 10.1024/0301-1526/a000260. (IF 1,213)
- **Maxien D**, Reiser MF, Wirth S. Oberbauchschmerzen bei rezidivierenden Cholangitiden und Pyelonephritiden [Upper abdominal pain with recurrent cholangitis and pyelonephritis]. *Radiologe*. 2010 Apr;50(4):372-6. doi: 10.1007/s00117-010-1982-0. German. (IF 0,523)

8.4. Übersichtsartikel

- Treitl M, Eberhardt KM, **Maxien D**, Behrends B, Reiser MF. Arterielle Verschlussysteme. Welches wofür? [Arterial closure devices. What device for which clinical situation?]. *Radiologe*. 2013 Mar;53(3):230-45. doi: 10.1007/s00117-012-2423-z. German. (IF 0,414)

8.5. Sonstige Veröffentlichungen

- **Maxien, D**, Bürger T, Linsenmaier U, Pohlemann T, Schwab R, Wessel LM, Wirth S. S3-Leitlinie Polytrauma / Schwerstverletzten-Behandlung, Aktualisierung 2016, Kapitel „Interventionelle Blutungskontrolle“
- **Maxien D**, Wirth S. Reply to: Intraosseous devices in small children: The need for a clearly defined strategy. *Resuscitation*. 2020 Jan 1; 146:283-284. doi: 10.1016/j.resuscitation.2019.11.025. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31812664. (IF 4,215)