

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Radiologie

**Evaluation der 3D Arterial Spin Labeling Technik zur
Perfusionsmessung der menschlichen Niere an
Probanden und Patienten mittels einer
Turbo Gradient Spin Echo Sequenz**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Zhang, Cecilia Elisabeth

2021

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Prof. Dr. M. Notohamiprodjo

2. Berichterstatter: Prof. Dr. F. Artunc

Tag der Disputation: 9. März 2021

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
2. Grundlagen	9
2.1. Die menschliche Niere	9
2.1.1. Anatomie und Durchblutung	9
2.1.2. Diagnostik der Nierenfunktion	10
2.2. Gewebepfusion und Perfusionsmessung	11
2.2.1. Definition der Gewebepfusion	11
2.2.2. Perfusionsmessung und Quantifizierungsmodelle	12
2.2.3. Methoden der Perfusionsmessung an der Niere	13
Funktionelle Magnetresonanztomographie der Nieren	15
2.3. Magnetresonanztomographie	16
2.3.1. Physikalische Grundlagen	16
Kernspin, Magnetisierung und Hochfrequenzanregung	16
Bildkontrast und Sequenzen	17
Schichtwahl und Ortskodierung	19
Bildrekonstruktion	21
2.3.2. Aufbau eines MR-Tomographen	21
2.3.3. Sequenzen	22
Sequenztypen	22
Schnelle Pulssequenzen	23
2.3.4. Herausforderungen der MR-Bildgebung	24
Signal-zu-Rausch-Verhältnis	24
Artefakte	26
2.3.5. Nutzen und Risiken	26
Kontrastmittel	27

2.4. Arterial Spin Labeling	29
2.4.1. Grundlagen des Arterial Spin Labeling.....	29
Prinzip der ASL-Sequenz.....	29
Labeling-Schemata	29
Datenauslese	31
Quantifizierung der Perfusion.....	31
2.4.2. Reproduzierbarkeit und Vergleich mit anderen Techniken.....	32
2.4.3. ASL an der Niere – klinische Anwendung	33
2.4.4. Fortschritte und Optimierungsansätze.....	34
3. Wissenschaftliche Fragestellung und experimentelle Strategie.....	36
4. Material und Methoden	37
4.1. Probanden- und Patientenkollektiv	37
4.1.1. Probanden.....	37
4.1.2. Patienten	37
4.2. Hardware & Software	37
4.3. Sequenzen im Einsatz.....	38
4.3.1. Anatomische Bildgebung.....	38
4.3.2. Perfusionsbildgebung: 3D ASL TGSE Sequenz.....	38
Schichtpositionierung	39
3D Turbo-Gradient-Spin-Echo-Sequenz	40
Generierte Bildserien	41
4.4. Messprotokoll	42
4.4.1. Standardeinstellung.....	42
4.4.2. Vorbereitung der Messung	43
4.4.3. Evaluation sequenzspezifischer Parameter	43

Background Suppression (BS)	44
Atemmanöver	44
Anzahl der Mittelungen	45
Matrixgröße	45
Boluslänge (BL)	46
Inversionszeit (TI) und Multiple TI	46
Delay after BS	46
4.4.4. Perfusionmessung an Patienten	47
4.5. Datenanalyse und Auswertung	47
5. Ergebnisse	50
5.1. Messungen an Probanden	50
5.1.1. Background Suppression	50
5.1.2. Atemmanöver	51
5.1.3. Mittelungen	52
5.1.4. Matrixgröße	53
5.1.5. Boluslänge	54
5.1.6. Inversionszeit und Multiple TI	55
5.1.7. Delay after BS	57
5.2. Messungen an Patienten	58
5.3. Zusammenfassung der Ergebnisse	59
6. Diskussion	60
6.1. Bewertung der Methoden	60
6.2. Bewertung der Ergebnisse	63
6.2.1. Evaluation und Optimierung der Sequenzparameter	63
6.2.2. Quantitative Perfusionmessung	65
6.2.3. Perfusiondifferenz zwischen rechter und linker Niere	66

6.3. Klinische Anwendbarkeit und Ausblick	67
7. Zusammenfassung.....	69
8. Referenzen	71
8.1. Literaturverzeichnis	71
8.2. Tabellenverzeichnis	81
8.3. Abbildungsverzeichnis	81
9. Anhang.....	84
9.1. Übersicht Untersuchungsprotokoll an Probanden	84
9.2. Übersicht Ergebnisse	85
9.2.1. Teil 1: Probanden 1 – 3	85
9.2.2. Teil 2: Probanden 4 – 6	86
9.2.3. Teil 3: Probanden 7 – 9	87
9.2.4. Teil 4: Probanden 10 – 12	88
9.2.5. Teil 5: Mittelwerte für 12 Probanden.....	89
Erklärung zum Eigenanteil.....	90
Danksagung.....	91

Abkürzungsverzeichnis

ASL	Arterial Spin Labeling
BL	Bolus length
BOLD	Blood oxygen level dependent
BS	Background Suppression
bSSFP	Balanced-steady-state-free-precession
CASL	Continuous Arterial Spin Labeling
CT	Computertomographie
DCE-MRI	Dynamic contrast-enhanced MRI
DTI	Diffusion tensor imaging
DWI	Diffusion weighted imaging
EPI	Echo-planar-imaging
FAIR	Flow-sensitiv alternating Inversion Recovery
FISP	Fast imaging with steady precession
FLAIR	Fluid-attenuated inversion recovery
FLASH	Fast low angle shot
FoV	Field of view
FSE	Fast-Spinecho
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GRASE	Gradienten- und Spinecho
GRE-Sequenz	Gradientenecho-Sequenz
HASTE	Half-Fourier-acquired-single-shot-turbo-spinecho
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
MRT	Magnetresonanztomographie
PAH	Paraaminohippursäure
PASL	Pulsed Arterial Spin Labeling
PCASL	Pseudo-continous Arterial Spin Labeling
PE	Phase encoding
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PLD	Post-labeling delay
QUIPSS	Quantitative Imaging of Perfusion using a single subtraction
ROI	Region of interest
SAR	Spezifische Absorptionsrate
SE-Sequenzen	Spinecho-Sequenzen
SNR	Signal-to-noise-ratio
SS-FSE	Single-shot-fast-spinecho
STIR	Short-time-inversion-recovery
TE	Echozeit (echo time)
TI	Inversion time
TR	Repetitionszeit (repetition time)
TrueFISP	True fast imaging with steady precession
TSE	Turbo-Spinecho

1. Einleitung

Erkrankungen der Niere stellen ein weltweites Problem und eine zunehmende Herausforderung für unsere Gesellschaft dar. Den Hauptanteil nehmen hier die chronischen Nierenerkrankungen mit einer Prävalenz von über 9 % in der Weltbevölkerung ein [3], wobei eine hohe Dunkelziffer an nicht-dialysepflichtigen Menschen mit eingeschränkter Nierenfunktion angenommen wird. Während die Sterblichkeit mit der Entwicklung von Nierenersatztherapien gesunken ist, steigt zugleich die Inzidenz chronischer Nierenerkrankungen mit dem Altern der Gesellschaft sowie dem gehäuften Auftreten von Risikofaktoren wie Adipositas, Diabetes, Hypertonie und Herzinsuffizienz. Umso wichtiger ist es daher, die Prävention von Nierenerkrankungen zu fördern. Dies beinhaltet zum einen die Verminderung von Risikofaktoren, aber auch die frühzeitige Erkennung beginnender Nierenschäden sowie sensitive Methoden zur Verlaufskontrolle von Nierenerkrankungen unter Therapie. Bisher angewandte Methoden zur Nierendiagnostik wie die Labordiagnostik und die Nierenzintigrafie weisen jedoch oftmals wesentliche Limitationen auf und bilden nur unvollständig morphologische sowie funktionelle Aspekte der Niere ab. Mit der Entwicklung vieler moderner Bildgebungsmethoden wie der MRT hat sich auch das Spektrum an funktionellen Untersuchungstechniken für verschiedenste Anwendungsbereiche erweitert, wobei die Etablierung neuer diagnostischer Ansätze in der klinischen Routinediagnostik allerdings ein oftmals langwieriger Prozess ist.

Arterial Spin Labeling (ASL) ist eine Methode der Magnetresonanztomographie, deren Fokus auf der Bildgebung der Organdurchblutung liegt, welche in engem Zusammenhang mit der Entwicklung chronischer Nierenerkrankungen sowie zahlreicher weiterer Nierenpathologien steht. Im Gegensatz zu vielen anderen Methoden ermöglicht diese Technik eine funktionelle Bildgebung der Nieren ohne die Anwendung von Kontrastmittel, Strahlung und invasiven Methoden. Eine quantitative als auch qualitative Perfusionsmessung wird hierbei erreicht, indem Wasserprotonen des arteriellen Blutes magnetisch markiert werden, um auf diese Weise selbst als „Kontrastmittel“ zu fungieren [4, 5]. Von dieser schonenden Methode können gerade die Patienten profitieren, für welche andere Untersuchungsmethoden nur eingeschränkt anwendbar sind. Dies gilt vor allem

für Kinder, Schwangere und insbesondere nierenkranke Patienten. Klinische Studien an Patienten mit akutem und chronischem Nierenversagen [6-8], Nierenarterienstenosen [1], Nierentumoren [9-11] und Transplantatnieren [12-14] haben gezeigt, dass die ASL-Perfusionsbildgebung Pathologien sowohl sensitiv abbilden als auch quantifizieren kann, wodurch wertvolle Informationen für die Diagnostik von Nierenerkrankungen gewonnen werden, deren Ergebnisse sich auch bereits im Vergleich mit etablierteren Methoden als valide und reproduzierbar erwiesen haben [15-18].

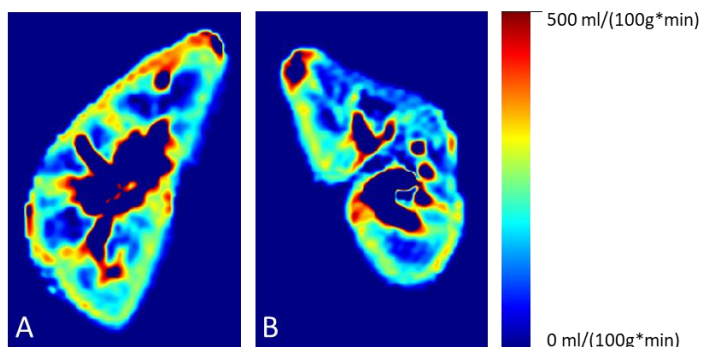


Abb. 1: Farbkodierte ASL-Perfusionsbildgebung eines Patienten mit einer Stenose der linken Nierenarterie (B). Die linke Niere weist hier deutlich größere Anteile minderperfundierter Areale auf. Insgesamt lässt sich eine durchschnittliche Perfusion von ca. 260 ml/(100g*min) für die rechte und ca. 200 ml/(100g*min) für die linke Niere berechnen. [1]

Die Nieren stellen eine besondere Herausforderung für die Perfusionsbildgebung dar, zumal hier im Gegensatz zu der zerebralen Bildgebung, wo die ASL-Technik bereits eine etablierte Methode darstellt, die Schwierigkeiten der atembedingten Bewegungsartefakte überwunden und zugleich Methoden zum Umgang und zur Kontrolle der Atmung gefunden werden müssen. Gleichzeitig hat die Methode mit einem intrinsisch niedrigen Signal-zu-Rauschen-Verhältnis zu kämpfen sowie einer damit verbundenen eingeschränkten Bildqualität. Überdies zeigt sich in der Forschungslandschaft eine unüberschaubare Vielfalt an ASL-Methoden mit teils uneinheitlichen Empfehlungen zur Anwendung. Während diese Faktoren die klinische Etablierung erschweren, beweist die stetige Entwicklung neuer Ansätze zur technischen und klinischen Optimierung, dass das Potential dieser Methode bei weitem noch nicht ausgeschöpft ist.

In dieser Arbeit geht es darum, eine neue 3D ASL-Sequenz auf einige ihrer elementaren Parameter sowohl an Probanden als auch an Patienten zu evaluieren. Ziel dieses Projektes ist es, Möglichkeiten zur Optimierung der Bildgebung und der klinischen Anwendbarkeit zu testen, um hierdurch neue Erkenntnisse und Empfehlungen für weiterführende Studien zur klinischen Etablierung der ASL-Technik in der Zukunft zu erlangen.

2. Grundlagen

2.1. Die menschliche Niere

2.1.1. Anatomie und Durchblutung

Die Niere ist ein paarig angelegtes Organ mit einer bei einem erwachsenen Menschen durchschnittlichen Länge von ca. 12 cm, einer Breite von ca. 6 cm, einer Dicke von ca. 3 cm und einer Masse zwischen 120 und 180 g. Oft zeigt sich die rechte Niere etwas kleiner und leichter gegenüber der linken.

Beide Nieren befinden sich in retroperitonealer Lage, wobei die Position von der Atmung und der Körperlage abhängig ist. Die durch die Atmung bedingte Verschiebung beträgt bis zu 3 cm in der Längsachse. Wegen der Leber liegt die rechte Niere im Durchschnitt etwa 2 cm tiefer als die linke Niere. In Atemmittellage reicht der obere Nierenpol links bis zum Oberrand des 12. Brustwirbelkörpers und der Untere pol bis zum Lendenwirbelkörper II-III [19].

Makroskopisch gliedert sich die Niere in zwei Zonen: das Nierenmark (Medulla renalis) und die Nierenrinde (Cortex renalis). Dieser Gliederung liegt der funktionelle Aufbau der Niere zugrunde, deren Baueinheit das Nephron ist. Jede Niere enthält ca. 1-1,4 Millionen Nephrone, in denen die Produktion und

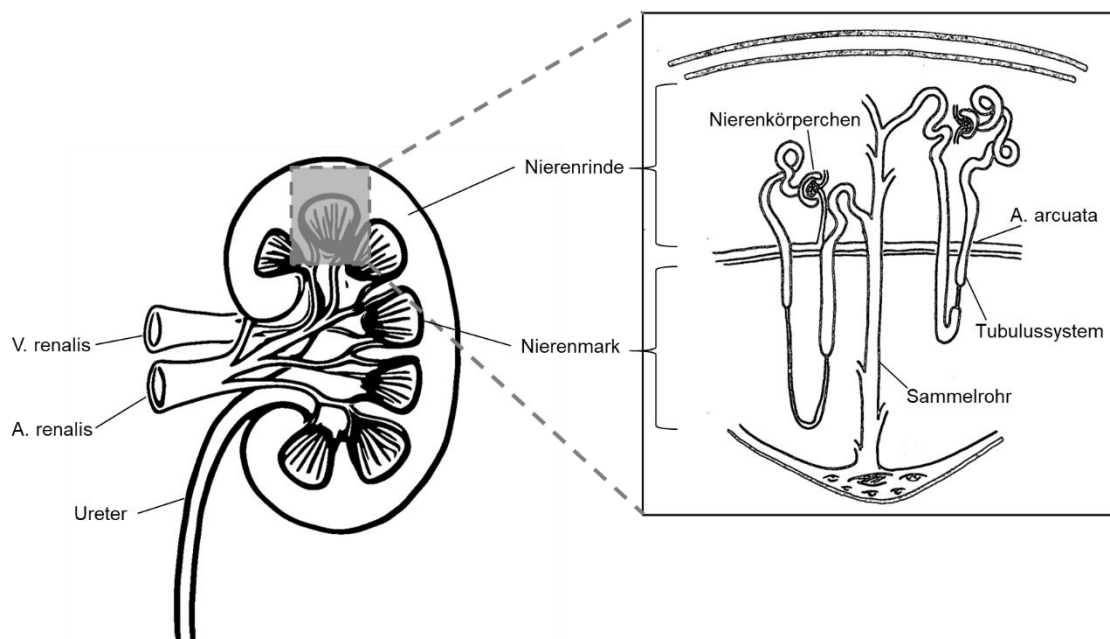


Abb. 2: Makroskopischer Aufbau der Niere mit Gefäßversorgung und ableitenden Harnwegen links und schematische Darstellung der Nierenkörperchen und des Tubulussystems links.

Konzentrierung des Harns stattfindet. Das Nephron wiederum besteht aus einem Nierenkörperchen (Corpusculum renale), welches das Harnfiltersystem der Niere darstellt, und aus den Nierenkanälchen (Tubuli renalis), in welchen die weitere Konzentration und chemische Zusammensetzung reguliert werden. In Zusammenschau mit dem makroskopischen Aufbau beherbergt die Nierenrinde die Nierenkörperchen, während sich das Nierenmark im Wesentlichen aus den unzähligen Tubuli zusammensetzt, wie in Abb. 2 veranschaulicht. An das Tubulussystem des Nierenmarks schließen sich die ableitenden Harnwege mit den Nierenbecken, den Harnleitern, der Harnblase und der Harnröhre an.

Durch ihre essenzielle Funktion als ausscheidendes und zugleich den Wasserhaushalt regulierendes Organ kommt der Durchblutung der Niere eine besondere Rolle zu. Obwohl beide Nieren zusammen nur 0,4 % des Körpergewichtes ausmachen, erhalten sie etwa 20 % des Herzzeitvolumens (ca. 1,2 l/min) und gehören damit bezogen auf ihr Gewicht zu den bestdurchbluteten Organen des menschlichen Körpers. Der Blutzufluss erfolgt über die Nierenarterien (Arteria renalis), die aus der Aorta entspringen. Diese verzweigen sich in immer kleinere Gefäße, welche schließlich den Zufluss für die in den Nierenkörperchen gelegenen Glomerula bilden. Hier erfolgt die Filtration des Blutes. Da dieser Prozess in der Nierenrinde stattfindet, ist die Durchblutung der Niere sehr ungleich verteilt und so erhält das Nierenmark weniger als 10 % der gesamten renalen Durchblutung [19, 20].

2.1.2. Diagnostik der Nierenfunktion

Die Erkennung und Behandlung von Nierenerkrankungen bedarf einer sorgfältigen Diagnostik der Nierenfunktion. Für die Definition und Klassifikation chronischer Nierenerkrankungen werden von den aktuellen Kidney-Disease-Improving-Global-Outcomes(KDIGO)-Leitlinien die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) als Nierenfunktionsparameter sowie die Albuminausscheidung im Urin als Marker morphologischer Nierenschädigungen vorangestellt [21]. Die GFR beschreibt die Menge an Primärharn, die durch die glomeruläre Filtration pro Zeit produziert wird. Die Berechnung erfolgt indirekt über die Clearance eines Stoffes, der ausschließlich über die glomeruläre Filtration ausgeschieden wird [22]. Im klinischen Alltag wird hierfür in der Regel das Kreatinin im Serum herangezogen,

obwohl dies mit erheblichen Limitationen verbunden ist, darunter auch die Tatsache, dass pathologische Veränderung erst ab einer Verminderung der Nierenfunktion um mehr als 50% nachgewiesen werden können [23-25]. Für differenziertere Aussagen zu Art, Lokalisation und Ausmaß der Nierenschädigung ist die reine Labordiagnostik nicht ausreichend. Hier kommt die moderne Bildgebung ins Spiel.

In den letzten Jahrzehnten wurden zahlreiche Techniken der funktionellen Bildgebung entwickelt. Diese kombinieren die bildliche Darstellung von Organen mit der Messung funktioneller Parameter, darunter auch der Durchblutung. Die Durchblutung der Nieren ist nachweislich eng mit ihrer Funktionalität und ebenso mit deren Einschränkung durch die Entwicklung von Nierenschäden gekoppelt [26]. So wird auch ein enger Zusammenhang der GFR mit dem Sauerstoffverbrauch gesehen, zumal hier, im Gegensatz zu anderen Organen, der Sauerstoffverbrauch von der GFR und damit auch vom renalen Blutfluss beeinflusst wird [27]. Eine Störung der Nierendurchblutung und der damit verbundenen Hypoxie könnte damit ein wesentlicher Faktor in der Entwicklung chronischer Nierenschäden sein [28]. Welche Möglichkeiten die moderne Bildgebung für die Bestimmung und Darstellung der Nierendurchblutung zu bieten hat, wird in den folgenden Abschnitten vorgestellt.

2.2. Gewebepfusion und Perfusionsmessung

2.2.1. Definition der Gewebepfusion

Perfusion (lat.: perfundere = durchströmen) beschreibt die Durchblutung von Geweben oder Organen. Genauer ist sie definiert als die Blutmenge, welche ein bestimmtes Gewebevolumen pro Zeiteinheit durchströmt und wird in ml/100g/min angegeben [29]. Beispiele für durchschnittliche Perfusionswerte verschiedener Organe werden in Tab. 1 gezeigt. Nicht verwechselt werden sollte die Perfusion mit der Diffusion (lat.: diffundere = verstreuen), welche die Verteilung von Teilchen, angetrieben durch die Brownsche Molekularbewegung, beschreibt.

Organ	Perfusion			Organgewicht (g)
	absolut (ml/min)	relativ (%)	spezifisch (ml/100 g/min)	
Leber	1500	28	100	1500
Niere	1200	23	400	300
Gehirn	780	15	56	1400
Herzmuskel	250	5	83	300

Tab. 1: Durchschnittswerte der absoluten, relativen und spezifischen Organperfusion eines Erwachsenen im Ruhezustand, beispielhaft gezeigt für Leber, Niere, Gehirn und Herzmuskel in Korrelation zum Organgewicht. [30]

2.2.2. Perfusionsmessung und Quantifizierungsmodelle

Die Anfänge der Messung und Quantifizierung von Perfusion gehen zurück auf die von Adolf E. Fick 1870 veröffentlichte Methode zur Berechnung des Herzzeitvolumens, auch bekannt als Fick'sches Prinzip. Bei bekannter Ein- und Ausflusskonzentration von Sauerstoff erlaubt diese die Berechnung des Blutflusses durch das Herz [31, 32]. Während diese Methode in der heutigen Diagnostik aufgrund ihrer Invasivität keine Anwendung mehr findet, besteht die ihr zugrunde liegende Theorie, die Indikatorverdünnungstheorie, auch weiterhin als Grundlage moderner Quantifizierungsmodelle [33].

Zur Quantifizierung der Perfusion werden Trägermoleküle bei ihrer Passage durch das Gewebe verfolgt und auf diese Weise auf die Perfusion zurückgeschlossen. Diese Trägermoleküle, auch als Tracer bezeichnet, können entweder körpereigen (endogen) sein oder von außen zugefügt (exogen) werden. Kety und Schmidt verwendeten das frei diffundierende Distickstoffmonoxid, um damit auf Grundlage des Fick'schen Prinzips ein Kompartimentmodell zu entwickeln, mit welchem die Perfusionsmessung im Gehirn erstmals ermöglicht wurde [34]. Dabei stellt das zu untersuchende Gewebe ein Kompartiment dar, in welchem sich der Indikator frei verteilt und die Berechnung der Perfusion schließlich über unterschiedliche Konzentrations-Zeit-Kurven erfolgt. Auf Grundlage dieser Theorien wurden über die letzten Jahrzehnte verschiedenste Methoden entwickelt für eine möglichst genaue und reproduzierbare Perfusionsbestimmung. Während sich anfänglich viele Studien mit der Hirnperfusion beschäftigten, finden neue Techniken zur Perfusionsbestimmung

in den letzten Jahren vermehrt Anwendung an abdominellen Organen [30, 35]. Die Niere nimmt hier nicht nur wegen ihrer außerordentlichen Perfusion, sondern auch aufgrund der klinischen Relevanz der renalen Perfusionsbestimmung eine besondere Rolle in der Forschung ein.

2.2.3. Methoden der Perfusionsmessung an der Niere

Es besteht eine Vielzahl an verschiedensten Untersuchungsmethoden für die Perfusion der Nieren. Viele dieser Methoden sind allerdings durch den Gebrauch invasiver Techniken sowie ionisierender Strahlung auf die experimentelle Anwendung beschränkt. Wesentliche Unterscheidungsmerkmale sind demzufolge das Maß an Invasivität und Strahlenbelastung der Methode sowie die Art der verwendeten Trägermoleküle.

Noch bevor die Bildgebung Einzug in die moderne Medizin genommen hat, wurden Versuche zur Perfusionsmessung mit radioaktiv markierten kugelförmigen Molekülaggagaten, sogenannten Mikrosphären, durchgeführt [36]. Aufgrund der Limitationen durch die Stoffeigenschaften und Strahlenrisiken erwiesen sich die alternativ hierzu entwickelten fluoreszenzmarkierten Mikrosphären deutlich besser in der Handhabung [37]. Für den Einsatz im klinischen Alltag eignet sich diese Methode aufgrund ihrer Invasivität in der Auswertung, welche anhand von Gewebeproben erfolgt, allerdings nicht [38]. Gleiches gilt für die Methoden der Ultraschall-Flowmetrie sowie der Laser-Doppler-Flowmetrie, die hier nur am Rande erwähnt werden sollen [38].

Eine klassische, ebenfalls nicht bildgebende Methode stellt die Messung der Clearance von Paraaminohippursäure (PAH) dar, einer Substanz, die sich durch ihre Sekretionseigenschaften besonders für diese Methode der Flussbestimmung eignet. Limitierende Punkte umfassen allerdings zum einen das Informationsdefizit über lokale Perfusionsveränderungen, zum anderen die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Infusion von PAH und der damit einhergehende technische und zeitliche Aufwand [15, 38].

Die moderne Bildgebung bietet jedoch verschiedene Techniken, um sowohl eine visuelle Darstellung als auch eine funktionelle Beurteilung von Organen zu ermöglichen.

Die Sonografie als nichtinvasive, strahlenfreie und damit außerordentlich schonende Bildgebungsmethode zeichnet sich durch eine gute Verfügbarkeit und Kosteneffizienz aus. In Kombination mit der Dopplertechnik ist eine mit heutigen Ultraschallgeräten gut auflösende Darstellung von Körperstrukturen und gleichzeitig eine dynamische, regionale Messung des Blutflusses sowie der Flussgeschwindigkeit möglich [39]. Auch für das bei der Darstellung regionaler Perfusionsunterschiede verwendete Kontrastmittel, welches im Wesentlichen aus gasgefüllten Mikrobläschen besteht, sind keine nierenschädigenden Eigenschaften nachgewiesen [40]. Allerdings sind Ergebnisse dieser Methode für Studien eingeschränkt zu verwerten, da sie sich zum einen sehr untersucherabhängig, semi-quantitativ und variabel darstellen und zum anderen limitiert sind durch die Konstitution als auch den intestinalen Gasgehalt des Patienten [38, 41, 42].

Weitere Untersuchungsmöglichkeiten bieten sich auf Grundlage der Computertomographie (CT), einer Technik, die auf der Anwendung von Röntgenstrahlung beruht. Neben ihren Eigenschaften als hochauflösende und zugleich schnelle Bildgebungsmethode für sowohl knöcherne als auch parenchymatöse Strukturen sind mittels dynamischer Kontrastmittel-CTs auch verschiedene funktionelle Parameter wie GFR, Blutfluss und Gewebepfusion messbar [43, 44]. Für das hierfür verwendete iodhaltige Kontrastmittel besteht jedoch das Risiko einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz oder vorgeschädigten Nieren [45, 46]. Die Strahlenbelastung sowie nephrotoxische Eigenschaften des Kontrastmittels limitieren diese Technik in ihrer Anwendung an der Niere sowie an bestimmten Patientenkollektiven [38, 42].

Häufige Anwendung in der Funktionsdiagnostik der Niere findet nicht zuletzt die durch die Nuklearmedizin bereitgestellte Nierenfunktionsszintigraphie. Hier kommen mit Radionukliden markierte harnpflichtige Substanzen als Tracer zum Einsatz und ermöglichen so eine Abschätzung der Nierenperfusion [47]. Allerdings ist die bildliche Auflösung eingeschränkt und die Methode durch die Anwendung ionisierender Strahlung limitiert. Dasselbe gilt für die Positronen-

Emissions-Tomographie (PET), welche zudem seltener verfügbar und mit einem deutlich höheren Kostenaufwand als übrige Methoden verbunden ist [38].

Funktionelle Magnetresonanztomographie der Nieren

Die Magnetresonanztomographie (MRT) eröffnet ein neues Spektrum an Möglichkeiten zur funktionellen Nierenbildgebung. Neben der Entfaltung zu einer hochauflösenden Bildgebungsmethode zur morphologischen Darstellung, insbesondere von Weichgewebe, sind seit der Einführung der MRT viele unterschiedliche Techniken zur Funktionsdiagnostik der Niere entwickelt worden, die sowohl Methoden mit Anwendung von exogenem Kontrastmittel als auch komplett kontrastmittelfreie Messtechniken einschließen.

In der dynamischen kontrastmittelverstärkten MRT („dynamic contrast-enhanced MRI“, DCE-MRI) wird gadoliniumhaltiges Kontrastmittel verwendet, das zum Großteil über die Nieren glomerulär filtriert und ausgeschieden wird. Damit ist diese Methode die einzige unter den MR-Techniken, mit welcher die glomeruläre Filtration einer Substanz gemessen werden kann [48]. Auch wenn nach aktuellstem Stand verwendete MR-Kontrastmittel eine deutlich verbesserte Verträglichkeit aufweisen, sind mögliche Folgeerscheinungen noch Inhalt zahlreicher Forschungsarbeiten und auch in den letzten Jahren immer wiederkehrendes Thema öffentlicher Diskussionen [49-51].

Über die Erfassung der Bewegung von Wassermolekülen kann mithilfe der MRT eine diffusionsgewichtete Bildgebung („diffusion-weighted imaging“, DWI) ermöglicht werden. Die Messung der Diffusion innerhalb eines Gewebes lässt Aussagen über dessen Vitalität und Funktionalität zu. Bei der DTI („diffusion tensor imaging“) wird darüber hinaus die Richtungsabhängigkeit der Diffusion erfasst. Beide Techniken funktionieren ohne Gabe von Kontrastmittel [52, 53].

Eine weitere Methode, um die Funktionalität eines Gewebes zu erfassen, ist die Blood-oxygen-level-dependent(BOLD)-Technik. Diese basiert auf der Verwendung von Desoxyhämoglobin als endogenes Kontrastmittel und ermöglicht so die nichtinvasive Darstellung von Unterschieden im Sauerstoffgehalt von Geweben [38, 52].

Zur Beantwortung der Frage nach der Perfusion eines Gewebes und der Suche nach der geeigneten Methode, die weder invasiv noch der Anwendung von exogenem Kontrastmittel bedarf, findet sich in der Magnetresonanztomographie noch eine weitere Möglichkeit der Bildgebung: Arterial Spin Labeling (ASL). Auf diese Bildgebungstechnik, die im Mittelpunkt der hier vorgelegten Arbeit steht, wird weiter in Abschnitt 2.4. eingegangen.

2.3. Magnetresonanztomographie

2.3.1. Physikalische Grundlagen

Kernspin, Magnetisierung und Hochfrequenzanregung

Die Magnetresonanztomographie, auch Kernspintomographie genannt, ist ein bildgebendes Verfahren in der Medizin, deren physikalische Grundlage, wie ihr Name beschreibt, die Kernspinresonanz bildet.

Als Kernspin (engl.: spin = drehen) bezeichnet man den Eigendrehimpuls von Atomkernen, also die Eigenschaft sich ununterbrochen um ihre eigene Achse zu drehen. Eine besondere Rolle in der medizinischen Bildgebung kommt hier dem Wasserstoffatom zu, dessen Kern aus nur einem Proton besteht, um welches das Elektron der Hülle kreist. Die positive Ladung des Protons und die negative Ladung des Elektrons ergeben in ihrer Gesamtheit ein neutral geladenes Atom. Durch die sich mit der Rotation mitbewegenden Ladung der Atomkerne wird ein elektrischer Strom erzeugt, der wiederum in der Umgebung ein Magnetfeld mit einem magnetischen Dipolmoment entlang der Drehachse induziert. Während sich diese kleinsten Magnetfelder im menschlichen

Körper kompensieren, können sie gemeinsam mit äußeren Magnetfeldern in Wechselwirkung treten und sich in einem starken Magnetfeld entlang der

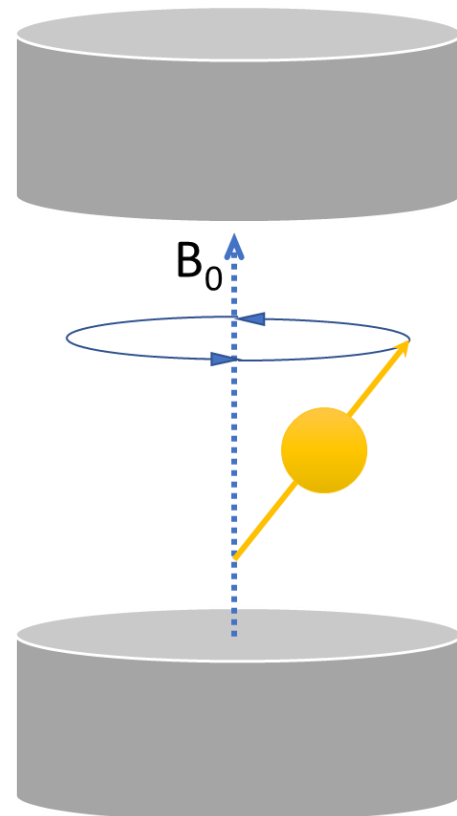


Abb. 3: Schematische Darstellung des B_0 -Feldes im MRT mit Auslenkung des Protons während seiner Präzessionsbewegung.

Feldlinien ausrichten. Da Wasserstoff in einer großen Menge im Körper vorhanden ist, reicht bereits ein geringer Überschuss von sich parallel zum äußeren Magnetfeld B_0 ausrichtenden Atomkernen, um eine magnetische Wirkung und damit eine Längsmagnetisierung zu erzielen.

Um diese Magnetisierung messen zu können, gilt es diesen Gleichgewichtszustand der Magnetisierung zu stören und die Magnetisierung aus ihrer Ausrichtung entlang des äußeren Magnetfeldes auszulenken. Während die Längsmagnetisierung keine messbaren Signale erzeugt, führt eine Quermagnetisierung, also eine Magnetisierung senkrecht zum statischen Magnetfeld, zu einer Rotationsbewegung der Atomkerne, auch Präzessionsbewegung genannt. Diese Bewegung erfolgt mit einer kernspezifischen Frequenz, der Larmorfrequenz, die für Wasserstoffkerne etwa 42,6 MHz je Tesla Feldstärke beträgt. Die Auslenkung wird über einen Hochfrequenzpuls erreicht, dessen Quelle ein starker Radiosender ist und welcher über eine Antennenspule ausgestrahlt wird. Entspricht die eingestrahlte Hochfrequenz der Larmorfrequenz, kommt es zum sogenannten Resonanzeffekt und die Längsmagnetisierung wird in die Querausrichtung ausgelenkt. Die rotierende Quermagnetisierung erzeugt schließlich in einer nahegelegenen Empfangsspule eine messbare Spannung und damit ein Signal [54, 55].

Bildkontrast und Sequenzen

Der für die Differenzierung unterschiedlicher Gewebe notwendige Bildkontrast hängt von verschiedenen Parametern ab, die sich sowohl auf die zu untersuchenden Gewebe beziehen als auch auf die Messtechnik.

Bei der zuvor beschriebenen Anregung durch einen Hochfrequenzpuls kommt es zu unterschiedlichen Prozessen. Zum einen wird die Längsmagnetisierung in eine Quermagnetisierung ausgelenkt, zum anderen wird die Präzessionsbewegung der Atomkerne synchronisiert, sodass sich die Protonen in Geschwindigkeit und Phasenlage ihrer Rotationsbewegung angleichen. Unmittelbar nach der Anregung kehren sie wieder in ihre Ausgangsposition zurück. Dieser Vorgang wird als Relaxation bezeichnet.

Die Relaxation ist kein einheitlicher Prozess, sondern wird für die Längs- und Quermagnetisierung getrennt betrachtet. Der Flipwinkel beschreibt den Grad der Auslenkung und bewegt sich zwischen 0° und 180° . Bei einem Flipwinkel von 90° ist die Längsmagnetisierung aufgehoben und die Quermagnetisierung maximal, während bei einem Flipwinkel von 0° der Gleichgewichtszustand mit einer maximalen Längsmagnetisierung und aufgehobener Quermagnetisierung herrscht. Die Zeit, in der die Magnetisierung aus einer Auslenkung wieder in ihren Gleichgewichtszustand zurückgeht, sich also die maximale Längsmagnetisierung wiederaufbaut und die Quermagnetisierung abnimmt, wird mit den Zeitkonstanten T_1 und T_2 beschrieben.

T_1 gibt die Relaxationszeit der Längsmagnetisierung an, welche unter Energieabgabe an die Umgebung erfolgt und daher auch als Spin-Gitter-Relaxationszeit bezeichnet wird. Die Relaxation der Quermagnetisierung erfolgt ohne Energieabgabe und wird auch als Spin-Spin-Relaxation bezeichnet, da es in diesem Prozess zu einer Dephasierung der Präzessionsbewegungen der Kerne untereinander kommt. Diese wird über die Zeitkonstante T_2 beschrieben. Da T_1 und T_2 gewebespezifisch sind, wie anhand von exemplarischen Werten für verschiedene Gewebe in der Tab. 2 zu sehen ist, können Strukturen mithilfe verschiedener Sequenzparameter differenziert werden [55, 56].

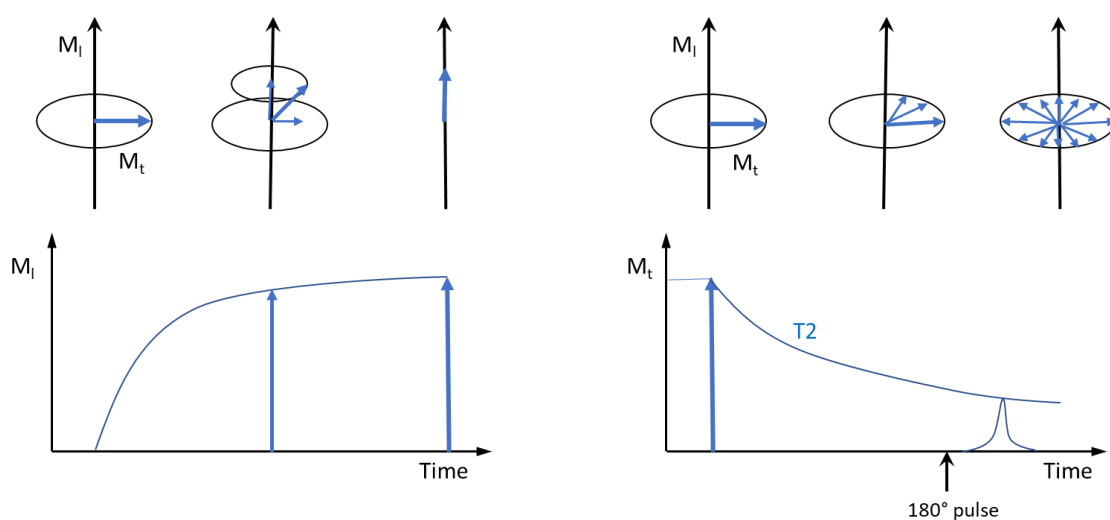


Abb. 4: Änderung der Längs- und Quermagnetisierung nach einem 90° -Puls; links: Darstellung der T_1 -Relaxation mit Aufbau der Längsmagnetisierung; rechts: Darstellung der T_2 -Relaxation mit Abbau der Quermagnetisierung M_t durch Dephasierung.

Gewebe	Bildgewichtung	
	T1	T2
Wasser	dunkel	hell
Fett	hell	hell
Muskel	dunkel	dunkel
Luft	kein Signal	kein Signal

Tab. 2: Relative Signalintensitäten verschiedener Gewebe in T1- und T2-gewichteten Bildern [56].

Eine Sequenz beschreibt die Abfolge der einzelnen Schritte in der MRT-Bildgebung. Die Zeit zwischen 2 Anregungen ist die Repetitionszeit (TR) und die Zeit zwischen Anregung und Signalaufnahme die Echozeit (TE). Durch Variation von TR und TE können Sequenzen unterschiedlich gewichtet und damit der Bildkontrast eingestellt werden

Für Spinechosequenzen, welche später im Abschnitt 2.3.3. genauer erläutert werden, lassen sich die Kontrastverhalten in Kürze so beschreiben, dass bei einer T₁-gewichteten Sequenz sowohl TR als auch TE kurz sind. Daher erscheinen Gewebe mit einer kurzen T₁ (z. B. Fett) hell (hyperintens) und Gewebe mit einer langen T₁ (z. B. Muskel) dunkel (hypointens).

Eine T₂-gewichteten Sequenz dagegen ist durch eine längere TR und TE gekennzeichnet und bildet damit Gewebe mit langen T₂ (z. B. Wasser) hyperintens und Gewebe mit kurzen T₂ (z. B. Muskel) hypointens ab [56].

Schichtwahl und Ortskodierung

Die Magnetresonanztomographie ist ein Schnittbildverfahren (altgriech.: τομή = Schnitt; γράφειν = schreiben). Für die Bildgebung bedeutet dies, dass mit dem Anregungsimpuls nicht der gesamte Körper, sondern gezielt nur die gewünschte Schicht erfasst wird. Über die Ortskodierung wird schließlich jedem eindimensionalen Signal die Information über seine Lokalisation innerhalb dieser Schicht zugeordnet. Hierfür nutzt man den Umstand, dass die Larmorfrequenz linear proportional zur Magnetfeldstärke ist und dass die Anregung nur erfolgt,

wenn die Anregungsfrequenz in etwa der Larmorfrequenz entspricht (Resonanz). Durch Anlegen eines Gradienten des Magnetfelds, z. B. in Längs-(Z-)Richtung, wird erreicht, dass die Larmorfrequenz der Spins am Kopfende höher ist als am Fußende. Auf diese Weise kann bei der Schichtwahl mithilfe einer bestimmten Anregungsfrequenz genau eine Schicht durch die Bestimmung der entsprechenden Larmorfrequenz angeregt werden. Dies wird schematisch in Abb. 5 dargestellt. Auch die Schichtdicke kann über die Einstellung der Gradientenstärke und der Bandbreite des Anregungspulses reguliert werden. Je stärker der Gradient, desto dünner sind die Schichten und umgekehrt.

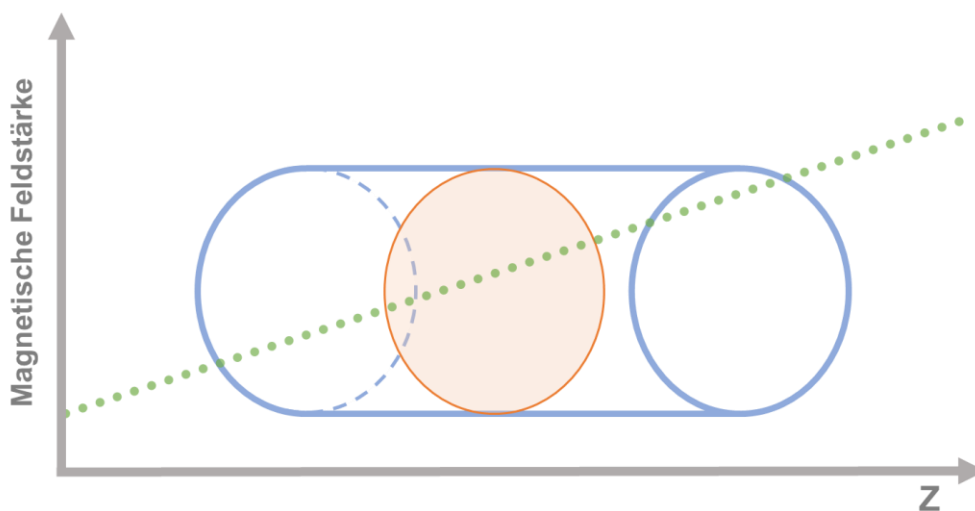


Abb. 5: Schematische Darstellung der schichtselektiven Anregung durch Schaltung eines Gradienten (grün gepunktete Linie) entlang der Z-Achse mit steigender Feldstärke.

Ebenso erfolgt die Ortskodierung in der Schichtebene über das Anlegen entsprechender Gradientenfelder. Diese setzt sich zusammen aus der Phasenkodierung über den Gradienten in Y-Richtung (von oben nach unten) sowie der Frequenzkodierung über den Gradienten in X-Richtung (von rechts nach links).

Bei der Phasenkodierung bewirkt eine kurzzeitige Änderung der Larmorfrequenz in Y-Richtung, dass es zu einer Phasenverschiebung zwischen den Spins kommt. So kann jede Zeile innerhalb einer Schicht durch ihre Phase identifiziert werden. Anders als der Phasengradient bewirkt der Gradient in X-Richtung, dass die Spins entlang des Gradienten unterschiedlich schnell präzedieren und so jede Spalte einer Schicht durch ihre spezifische Frequenz identifiziert werden kann.

Mithilfe der bisher gesammelten Informationen ist es nun möglich, zwei-dimensionale Schichten zu messen. Will man allerdings die Information auf eine dritte Richtung für eine dreidimensionale Ortskodierung ausweiten, kann ein weiterer Phasengradient in Z-Richtung dazugeschaltet werden. Auf diese Weise ist es auch möglich, einen dreidimensionalen Datensatz zu erhalten [57].

Bildrekonstruktion

So viele Bildelemente, wie das rekonstruierte MR-Bild aufweisen soll, müssen auch Messpunkte aufgenommen und Messdurchgänge durchlaufen werden. In einem Rohdatenraum, auch k-Raum genannt, werden die Messpunkte entsprechend ihrer Information über Länge und Richtung des Summenvektors der Quermagnetisierung einsortiert. Anschließend wird eine Fourier-Transformation durchgeführt und erst dadurch eine mittels Grauwerte dargestellte räumliche Signalverteilung geschaffen [57].

2.3.2. Aufbau eines MR-Tomographen

Ein MRT setzt sich im Wesentlichen aus folgenden Elementen zusammen:

- Magnet
- Gradientenspulen
- Radiofrequenzsender/ -empfängerspulen
- Rechnersystem

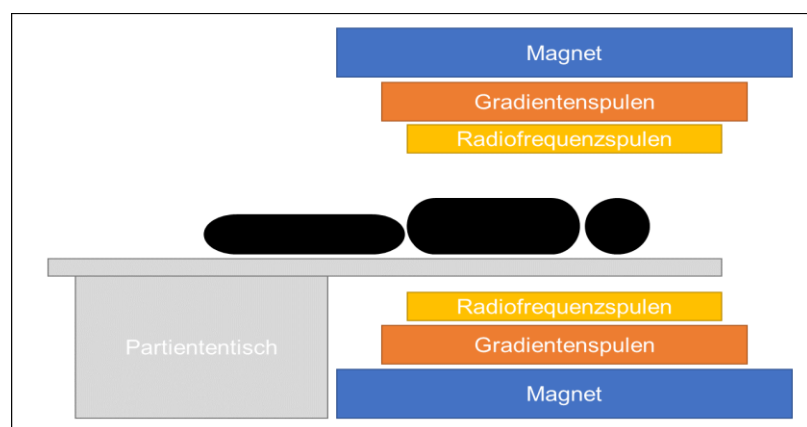


Abb. 6: Schematische Darstellung der MR-Komponenten.

Der Magnet hat die Aufgabe, das Hauptmagnetfeld zu erzeugen. Die üblichen Magnetfeldstärken für die klinische Anwendung sind zwischen 0,1 bis 3,0 Tesla. In der Regel werden supraleitende Magnete verwendet, deren elektrischer Widerstand durch Kühlung mit flüssigem Helium weitgehend auf Null reduziert werden kann. Die Gradientenspulen erzeugen zusätzliche Magnetfelder in X-, Y- und Z-Richtung für die Ortskodierung und überlagern das äußere Magnetfeld mit deutlich geringeren Feldstärken von maximal 10-20 mT (bei einer Entfernung

vom Isozentrum von etwa 25 cm). Die Signalerzeugung und der Signalempfang erfolgt über Hochfrequenzspulensysteme, deren Frequenz in der Größenordnung von UKW-Sendern liegt. Sender- und Empfängerspulen können dabei entweder kombiniert oder getrennt vorliegen. Schließlich werden die in der Empfangsspule aufgenommenen Signale an ein Rechnersystem zur Bildrekonstruktion weitergeleitet [58, 59].

2.3.3. Sequenzen

Sequenztypen

Seit der Entdeckung der MRT wurden eine Vielzahl verschiedener Sequenzen entwickelt. Sie lassen sich grob in die Spinecho- und die Gradientenechosequenzen unterteilen.

Spinecho(SE)-Sequenzen zeichnen sich durch einen 180° -Refokussierungspuls nach der Hälfte der Echozeit aus, welcher die nach dem vorausgehenden 90° -Hochfrequenzpuls stattfindende Dephasierung mittels Umkehrung der Reihenfolge schneller und langsamer laufenden Spins zu einem Echo bündelt. Vorteil dieses Sequenztyps ist die Unempfindlichkeit gegenüber statischen Feldinhomogenitäten und die dadurch erzielte höhere Bildqualität. Allerdings führt die relativ lange Messzeit auch zu einer hohen Empfindlichkeit gegenüber Bewegungsartefakten. Die Spinechosequenzen finden ihre Anwendung besonders bei Aufnahme von T1- oder PD(proton density)-gewichteten Bildern.

Eine Sonderform der Spinecho-Sequenz stellt die Inversion-Recovery-Sequenz dar, bei denen zuerst ein 180° -Impuls ausgesandt wird. Zu dieser Art von Sequenzen zählt die STIR(short time inversion recovery)-Sequenz, die sich besonders für die Fettsuppression eignet, sowie die FLAIR(fluid-attenuated inversion recovery)-Sequenz, welche gern für die Darstellung von Läsionen im Hirnparenchym mit geringen Kontrastunterschieden angewandt wird.

Die Gradientenecho(GRE)-Sequenzen benötigen keinen zusätzlichen Hochfrequenzimpuls, sondern verwenden zur Echoerzeugung ausschließlich die Gradientenfelder. Dabei werden die Spins zuerst durch einen negativ gepolten Frequenzkodiergradienten dephasiert, um durch eine anschließende Umschaltung auf eine positive Polarität eine Rephasierung und somit ein

sogenanntes Gradientenecho zu erzeugen. Durch Wegfall des 180° -Impulses können deutlich kürzere Repetitionszeiten erreicht und auf diese Weise eine viel schnellere Bildakquisition ermöglicht werden. Dadurch sind GRE-Sequenzen auch weniger anfällig für Bewegungsartefakte, stattdessen jedoch empfindlicher gegenüber Feldinhomogenitäten.

Bei den GRE-Sequenzen unterscheidet man zwischen gespoilten Sequenzen und Sequenzen ohne „Spoiling“. Das „Spoiling“ ist ein Vorgang, bei dem die nach einer Anregung und Signalakquisition verbleibende restliche Quermagnetisierung durch Dephasierung über spezielle Gradienten- oder Hochfrequenzimpulse vor der nächsten Anregung zerstört wird. Dieser Vorgang hat auch Einfluss auf das Kontrastverhalten. Eine typische gespoilte GRE-Sequenz ist die FLASH(fast low angle shot)-Sequenz, während die FISP(fast imaging with steady precession)-Sequenz einen wichtigen Vertreter der Sequenzen ohne Spoiling darstellt.

Darüber hinaus gibt es bei den GRE-Sequenzen neben den 2D-Sequenzen auch 3D-GRE-Sequenzen, die die Aufnahme eines volumetrischen Dünnschichtdatensatzes ohne Zwischenabstand und mit einem verbesserten SNR (signal to noise ratio) ermöglichen. [60, 61]

Schnelle Pulssequenzen

Für beide Sequenztypen gibt es eine Bandbreite an Techniken zur Verkürzung der Messzeit und Erweiterung der Möglichkeiten für dynamische Untersuchungen.

Bei den SE-Sequenzen gibt es die Fast-Spinecho(FSE)-Sequenzen, auch als Turbo-Spinecho(TSE)-Sequenzen bezeichnet, bei denen pro Anregung mehrere Messungen mit unterschiedlichen Phasenkodierungen aufgenommen werden. Eine andere Technik zur Messzeitverkürzung ist die Single-Shot-Fast-Spinecho(SS-FSE)- oder Half-Fourier-Acquired-Single-Shot-Turbo-Spin-Echo (HASTE)-Sequenz, die auf der partiellen Abtastung des k-Raums basiert.

Schnelle GRE-Sequenzen, auch Turbo-Gradientenechosequenzen genannt, erreichen mit moderneren Gradientensystemen und mathematischen Feinheiten

ohne Veränderung des eigentlichen Sequenzablaufs kürzere Echo- und Repetitionszeiten. Besondere Anwendung finden sie in der kontrastmittelgestützten MR-Angiographie und in der dynamischen Bildgebung des Abdomens. Auch hier besteht die Möglichkeit von 3D-Aufnahmen, welche immer mehr an Bedeutung gewinnen.

Eine weitere schnelle Bildgebungsmethode, die auf der GRE-Sequenz basiert, ist die Echo-Planar-Sequenz („echo planar imaging“, EPI). Hier werden sehr kurze Akquisitionszeiten durch wiederholtes Hin- und Herschalten der Frequenzgradienten nach einem einzigen Anregungspuls erreicht. Allerdings limitieren Probleme mit Feldinhomogenitäten, geringem Bildkontrast und niedriger Bildauflösung den Einsatz in der klinischen Routine. Zu den Anwendungsgebieten der EPI-Sequenzen gehört vor allem die funktionelle MRT, darunter insbesondere die diffusionsgewichtete Bildgebung.

Neben der Unterscheidung zwischen SE- und GRE-Sequenzen gibt es außerdem Pulssequenztechniken, die aus einer Kombination beider Methoden bestehen, sogenannte Hybridsequenzen. Zu diesen zählt auch die Gradienten- und Spinecho(GRASE)-Sequenz.

Die GRASE-Sequenz verbindet die Technik von FSE- und EPI-Sequenzen, indem eine Serie von 180° -Impulsen mit mehreren Spinechos erzeugt wird, hierbei allerdings im Vergleich zu reinen Spinechosequenzen gleichzeitig pro Echo mehrere Messungen durch Hin- und Herschalten der Frequenzgradienten erfolgen. Dadurch ist diese Sequenz noch schneller als die FSE-Sequenz, ohne dass dabei relevante Einbußen in der Bildqualität oder dem Bildkontrast zu befürchten sind [60, 62].

2.3.4. Herausforderungen der MR-Bildgebung

Signal-zu-Rausch-Verhältnis

Das Bildrauschen ist weitgehend auf die Wärmebewegung von Materie zurückzuführen, die nahezu überall vorhanden ist. Diese führt zur Emission elektromagnetischer Strahlung, die mit den Frequenzbereichen der zu messenden Magnetresonanzsignalen interferiert. Für die Qualität der Messung von MR-Signalen ist daher vor allem das Verhältnis der Signalstärke zum gleichzeitig

aufgenommenen Rauschen entscheidend, das sogenannte signal-to-noise-ratio (SNR). Es gibt verschiedene Faktoren, die das SNR entscheidend beeinflussen [63]:

- Schichtdicke, Sichtfeld und Matrix: Die räumliche Auflösung eines MR-Bildes wird durch die Größe seiner Volumenelemente (Voxel) bestimmt. In die Berechnung der Voxeldimensionen fließen dabei das Sichtfeld („field of view“, FOV), die Matrixgröße (Anzahl von Zeilen und Spalten) und die Schichtdicke ein. Dabei gilt, dass die Auflösung umso besser ist, je kleiner die Voxelgröße gewählt wird. Gleichzeitig ist das SNR jedoch proportional zur Voxelgröße, sodass kleinere Voxel auch ein reduziertes SNR bedingen.
- Bandbreite: Die Bandbreite beschreibt das Spektrum der Spinfrequenzen, welche bei der Frequenzkodierung erfasst werden. Hohe Bandbreiten ermöglichen eine schnellere Datenakquisition und sind weniger anfällig für Artefakte. Allerdings wird auch vermehrt Rauschen gesammelt, was zu einer Verminderung des SNR führt.
- Anzahl der Messungen: Das Signal einer bestimmten Schicht kann mehrmals gemessen und anschließend gemittelt werden. Das SNR ist proportional zur Wurzel der Anzahl an Messungen bzw. Mittelungen, d.h. für eine Verdopplung des SNR müssen 4 Mittelungen erfolgen. Gleichzeitig geht eine Verdopplung der Mittelungen aber auch mit einer Verdopplung der Messzeit einher.
- Aufnahmeparameter: Auch die Aufnahmeparameter haben Einfluss auf das SNR. Bei Spinechosequenzen gilt beispielsweise, je länger die Repetitionszeit TR ist, umso höher ist das SNR und desto größer ist allerdings auch der Verlust an T₁-Effekt. Bei der Echozeit verhält es sich so, dass eine längere TE mit einem geringeren SNR einhergeht, zu kurze TE-Zeiten aber keinen T₂-Kontrast mehr zulassen.
- Magnetfeldstärke: das SNR verhält sich nahezu proportional zur Magnetfeldstärke. Diesen Umstand nutzen Hochfeldsysteme für eine Verbesserung der Ortsauflösung und der schnelleren Bildgebung.

- Wahl der Sende-/Empfangsspule: Sowohl für das Senden von HF-Impulsen als auch für das Empfangen von Signalen sollten die Spulen möglichst dicht am Körper angebracht werden. Kleinere Empfangsspulen haben hierbei den Vorteil, dass weniger Umgebungsrauschen miteingefangen wird, was zugleich allerdings den Untersuchungsbereich einschränkt.

Artefakte

In diesem komplexen Prozess von Signalerzeugung und Bildrekonstruktion gibt es eine Vielzahl von Faktoren, durch welche es zu Artefakten kommen kann. Teilweise können diese durch entsprechende Voreinstellungen und Justierung von Untersuchungsparametern verhindert werden, teilweise muss versucht werden, unvermeidbare Artefakte mithilfe erweiterter Techniken zur Datenregistrierung und -verarbeitung nachträglich zu minimieren [64].

Zu den häufigsten Artefakten gehören die Bewegungsartefakte. Dabei ist die Ursache nicht unbedingt immer die vermehrte Bewegung durch unruhige Patienten, sondern zum überwiegenden Teil atembedingte Artefakte. Dies betrifft vor allem Aufnahmen im Bereich des Abdomens, wo die atemabhängigen Lageveränderungen des Zwerchfells zu Verzerrungen in der Bildgebung führen können.

Weitere Artefaktquellen neben den Bewegungsartefakten sind u. a. Fluss- und Pulsationsartefakte großer Blutgefäße, Einfaltungen bei nicht eindeutiger Ortskodierung oder sogenannte Chemical-shift-Artefakte bei Grenzflächen zwischen verschiedenen Geweben (bspw. Wasser und Fett). Des Weiteren können lokale Magnetfeldinhomogenitäten, die auch durch Metalle am und im Körper hervorgerufen werden, zu sogenannten Suszeptibilitätsartefakten beitragen [58].

2.3.5. Nutzen und Risiken

Die MRT zeichnet sich durch verschiedene Vorzüge gegenüber den anderen Bildgebungsmethoden aus. Sie gewährleistet eine zuverlässige Bildgebung mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung und außerordentlichem Weichteilkontrast. Darüber hinaus ist sie in der Lage morphologische Darstellungen mit funktionellen Untersuchungen zu kombinieren, um auf diese Weise eine noch umfassendere Diagnostik zu ermöglichen. Dabei sind Untersuchungen nicht

durch mögliche Schäden ionisierender Strahlung am Patienten limitiert, weshalb diese Bildgebungstechnik nicht nur für die Anwendung bei Kindern und Schwangeren geeignet ist, sondern auch für die Verlaufsdagnostik chronischer Erkrankungen oder dynamischer Untersuchungen mit hoher Untersuchungsanzahl. Dies erleichtert auch die Entwicklung und Testung neuer MRT-Techniken.

Trotz alledem gibt es auch bei der MRT Sicherheitsvorkehrungen zu treffen und Risiken zu beachten. Potentielle Risiken der MRT gehen unter anderem von den hier vorhandenen drei großen magnetischen Feldern aus: dem statischen Magnetfeld B_0 , dem Radiofrequenzfeld B_1 sowie den magnetischen Feldgradienten [65]. Dabei sollten Patienten wie auch Probanden über die möglichen biologischen Effekte aufgeklärt werden. Dazu zählt die Erwärmung der Körpertemperatur, welche über die spezifische Absorptionsrate (SAR) gemessen wird und gesetzlich limitiert ist [66, 67], sowie die periphere Nervenstimulation (PNS) als auch die Lärmbelastung (65-100dB) mit potentieller Induktion eines Tinnitus [68]. Zudem sollte stets die MR-Kompatibilität von Implantaten, Prothesen und anderen medizinischen Fremdkörpern überprüft werden [69].

Kontrastmittel

Kontroversen rund um das Gefahrenpotential von MR-Kontrastmitteln erregten in den letzten Jahren wiederkehrend öffentliche Besorgnis [49]. Der Einsatz von MR-Kontrastmitteln erlaubt durch Kontrastanhebung eine verbesserte Differenzierung verschiedener Gewebe und damit eine Erhöhung der Sensitivität und Spezifität einer Untersuchung. Zugleich ermöglichen sie durch dynamische und funktionelle Informationen eine Erweiterung der diagnostischen Aussage. Hauptbestandteil der MR-Kontrastmittel bildet das Gadolinium, ein seltenes Erdmetall, welches aufgrund seiner Toxizität in freier Form an Chelatliganden gebunden wird und in der Kontrastmittellösung als Komplex vorliegt. Dabei erfolgt eine Unterscheidung zwischen linearen und makrozyklischen Komplexliganden sowie nicht-ionischen und ionischen Formen [70]. Die kontrastanhebende Wirkung des Gadoliniumkomplexes erfolgt über eine Verkürzung der Relaxationszeiten, insbesondere der T_1 , weshalb der Kontrasteffekt vor allem bei T_1 -gewichteten Sequenzen zur Geltung kommt [71]. Anwendung finden die

gadoliniumhaltigen Kontrastmittel vor allem beim Nachweis gut vaskularisierter Läsionen (Tumoren, Entzündungen), bei der kontrastverstärkten Darstellung von Gefäßen (MR-Angiographie), zur Perfusionsdarstellung und -quantifizierung sowie zur Funktionsdarstellung der Nieren [50].

Im Gegensatz zu den iodhaltigen Kontrastmitteln aus der Röntgenbildgebung weist der Einsatz von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln eine bessere Verträglichkeit und ein deutlich geringeres Auftreten von Nebenwirkungen auf [72]. Seit 2006 steht das MR-Kontrastmittel allerdings unter dem Verdacht, in Zusammenhang mit der Entwicklung der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) zu stehen [73]. Diese Erkrankung, die ausschließlich bei Patienten mit fortgeschrittenen Nierenschäden beobachtet wurde, kennzeichnet sich neben der pathologischen Verdickung der Haut, ähnlich der Sklerodermie, auch durch systemische Veränderungen innerer Organe und führt zu schwersten körperlichen Einschränkungen bei äußerst begrenzten Therapiemöglichkeiten [74]. Darüber hinaus beschäftigen sich neuere Studien mit der Frage, ob es nach mehrmaliger Anwendung von MR-Kontrastmittel zu Ablagerungen von Gadolinium an verschiedenen Stellen des zentralen Nervensystems kommt und ob diese eine klinische Relevanz besitzen [75-78]. Die Zahl der Fälle für Spätschäden nach Anwendung von MR-Kontrastmittel zeigte sich deutlich höher für lineare Gadoliniumkomplexe als für makrozyklische, weshalb erstere 2017 von der EMA (European Medicines Agency) vom Markt genommen wurden [79]. Gleichwohl ist auch die Anwendung der stabileren makrozyklischen Gadoliniumkomplexe als MR-Kontrastmittel in ihrer Unbedenklichkeit umstritten, weshalb die Entwicklung, Anwendung und Etablierung entsprechender kontrastmittelfreier Untersuchungsmethoden weiterhin von großer Bedeutung ist.

2.4. Arterial Spin Labeling

2.4.1. Grundlagen des Arterial Spin Labeling

Arterial Spin Labeling (ASL) ist eine Technik, mit der eine Perfusionsbildgebung der Nieren nichtinvasiv und ohne die Anwendung von Kontrastmittel möglich wird. Diese vor etwa 25 Jahren eingeführte Methode verwendet als Kontrastmittel im weiteren Sinne das arterielle Blut selbst, welches durch magnetische Markierung (Labeling) als endogener Tracer eine Bildgebung und Quantifizierung der Gewebepfusion ermöglicht [4, 80].

Prinzip der ASL-Sequenz

Das Prinzip der Perfusionsbildgebung mittels ASL besteht im Grunde genommen in der Durchführung zweier Messungen, die im Anschluss voneinander subtrahiert werden [81]. Bei der ersten Messung werden die Wasserprotonen des einfließenden Blutes durch Inversion [80] oder Sättigung [4] vor Eintritt in den Untersuchungsbereich magnetisch markiert. Nach einer bestimmten Zeit, in der die markierten Wasserprotonen das zu untersuchende Gewebe erreichen und dort in einen Magnetisierungsaustausch mit dem statischen Gewebe eintreten, erfolgt die Bildakquisition. In einer anschließenden zweiten Messung unter gleichen Bedingungen, jedoch ohne magnetische Markierung des Blutes, geht das „Kontrollbild“ hervor. Die aus der Subtraktion beider Messungen erhaltene Signaldifferenz ist proportional zur Gewebepfusion, wobei die Signalausbeute so gering ist, dass mehrere Messdurchläufe notwendig sind, um ein ausreichendes SNR zu erreichen. Anschließend wird aus den generierten perfusionsgewichteten Subtraktionsbildern über ein Modell das Verhältnis von Signaldifferenz zur tatsächlichen Perfusion berechnet, um hieraus schließlich quantitative Perfusionswerte zu erhalten [82].

Labeling-Schemata

Für das Labeling des Blutes lassen sich zwei wesentliche Ansätze unterscheiden: die continuous ASL(CASL)- und die pulsed ASL(PASL)-Technik [30, 83, 84].

In den Anfängen der ASL-Entwicklung kam die CASL-Technik zum Einsatz, bei welcher die magnetische Markierung (Inversion oder Sättigung) des fließenden

Blutes unter Anwendung eines relativ langen rechteckigen Hochfrequenzimpulses proximal der Abbildungsschicht und eines Gradienten in Flussrichtung kontinuierlich erfolgt [85]. Die relativ lange Einstrahlung des Hochfrequenzimpulses bedingt jedoch einen unerwünschten Austausch von Magnetisierung im statischen Gewebe, einen Magnetisierungstransfer, welcher mit einem Signalabfall in der Labeling-Aufnahme einhergeht [84]. Ein weiteres Problem stellt der Signalverlust auf dem Weg des Blutes von der Markierungsschicht zur Abbildungsschicht durch T_1 -Relaxation dar. Verschiedene Ansätze, um den Effekt des Magnetisierungstransfers sowie den Signalverlust zu minimieren sind oftmals durch die damit verbundene Erhöhung des SAR oder den technischen Aufwand limitiert [30].

Im Gegensatz zu der CASL-Technik verwendet die PASL-Technik sehr kurze Radiofrequenzpulse und einen großen Markierungsbereich, wobei unterschiedliche Strategien für deren geometrische Anordnung bestehen. Die am häufigsten eingesetzte Technik für die Nierenperfusionsmessung ist die FAIR(Flow-sensitive alternating inversion recovery)-Technik [86]. Hierbei handelt es sich um ein symmetrisches Pulsschema, bei dem für das Labeling ein globaler und für das Kontrollbild ein schichtselektiver Inversionspuls verwendet wird. Für die korrekte Perfusionsmessung ist es notwendig, große zuführende Gefäße aus dem Abbildungsvolumen auszuschließen. Anfängliche Quantifizierungsschwierigkeiten der PASL-Technik wurden durch zusätzliche Anwendungen wie QUIPSS (Quantitative Imaging of Perfusion using a Single Subtraction) verbessert [87, 88]. Trotz des geringeren SNR im Vergleich zu der CASL-Technik, profitiert die PASL-Methode von einem deutlich verminderten Einfluss des Magnetisierungstransfers sowie einer Reduktion des Signalverlustes während der Passage des Blutes [89].

Vorteile der CASL- und PASL-Technik werden in der pseudo-continuous ASL(PCASL)-Methode vereint. Diese aus der CASL-Methode weiterentwickelte Technik verwendet anstelle eines langen rechteckigen Hochfrequenzimpulses viele kurze Impulse zur Markierung des Blutes. Dadurch erreicht die PCASL-Technik ein höheres intrinsisches SNR bei gleichzeitig minimiertem Magnetisierungstransfer und geringerem Signalverlust, wobei auch hier die SAR

einen limitierenden Faktor spielt [26, 84, 90]. In der Anwendung haben sich die PASL- und die PCASL- gegenüber der CASL-Technik durchgesetzt [26].

Datenauslese

Für jedes Labeling-Schema besteht eine Vielzahl von verschiedenen Datenauslesestrategien mit unterschiedlichsten Eigenschaften. Kriterien für die Auswahl der passenden Auslesemethode sind die Optimierung des SNR, der Minimierung des Zeitaufwandes sowie eine robuste Bildgebung mit geringer Anfälligkeit für Magnetfeldinhomogenitäten [26].

Unter den zweidimensionalen Auslestechniken findet neben der EPI-Sequenz insbesondere die Kombination aus der FAIR-Präparation und balanced-steady-state-free-precession(bSSFP)-Sequenz (auch als TrueFISP [true fast imaging with steady precession] bezeichnet) vermehrt Anwendung in Studien [1, 86, 91, 92]. Entwicklungen in den letzten Jahren zeigen auch ein wachsendes Interesse an 3D-Auslestechniken [93-97]. Diese bieten die Möglichkeit, die Perfusion eines Volumens und nicht nur einzelner Schichten zu bestimmen. Zur Datenakquisition werden hier bevorzugt schnelle Auslesemethoden wie die GRASE-Technik verwendet, die eine Kombination aus Fast-Spin-Echo-Technik und Single-Shot-EPI-Auslesemethode ist und besondere Anwendung in der Nierenbildgebung findet [12, 98, 99]. Vorteile der Anregung eines ganzen Volumenblocks sind ein höheres SNR bei verbesserter Unterdrückung des Hintergrundrauschens sowie eine konstante Zeitspanne nach Anregung (post-labeling delay, PLD) für alle Schichten. Ein wesentliches Problem der 3D-Datenauslese ist die durch den T_2 -Abfall bedingte Bildunschärfe während der Datenakquisition, welche zusammen mit dem Einfluss von Bewegungsartefakten insbesondere in der Anwendung am Abdomen eine Herausforderung darstellt [90].

Quantifizierung der Perfusion

Um die gemessene zur Perfusion proportionalen Signaldifferenz weiter zu quantifizieren, bedarf es eines kinetischen Modells, in welchem die verschiedenen das Perfusionssignal beeinflussenden Parameter wie die Labeling-Effizienz und die T_1 -Relaxationszeit eingeschlossen sind.

Die Anwendung der von Kety und Schmidt entwickelten Theorie (s. Kap. 2.2.2) für die Perfusionsmessung mittels ASL erfolgte erstmals durch Detre und Williams et al. [4, 80]. Ihrem Vorschlag zur Quantifizierung der Perfusion folgten viele weitere Modifikationen mit unterschiedlichen Optimierungsansätzen für die jeweiligen Labeling-Schemata [100-103].

Buxton et al. stellten ein Modell vor, dass als *General Kinetic Model* bekannt ist und sich sowohl auf CASL als auch auf PASL anwenden lässt [104]. In diesem Modell wird die aus dem Label- und dem Kontrollbild berechnete Signaldifferenz wie folgt beschrieben:

$$\Delta M = 2 \cdot M_{a,0} \cdot CBF \cdot \int_0^t c(\tau) \cdot r(t - \tau) \cdot m(t - \tau) d\tau$$

wobei M_0 die Gleichgewichtsmagnetisierung, $c(t)$ die fraktionierte arterielle Input-Funktion, $r(t-\tau)$ die Output-Funktion der markierten Protonen und $m(t-\tau)$ die T_1 -Relaxation darstellen.

Dieses Modell wiederum lässt sich unter Annahme konstanter Parameter für die Funktionen des Blutzufusses, des Abflusses und der longitudinalen Relaxation zu dem *Standard kinetic model* ableiten, welches vielen aktuellen ASL-Studien als Basis zur Perfusionsquantifikation dient [30]. Allerdings gilt es bei der Anwendung einige Fehlerquellen zu beachten, darunter die Transitzeit, die vaskulären Artefakte, die Form und Effizienz des Inversionspulses, den Dispersionseffekt des Bolus, den Blut-Gewebe-Verteilungskoeffizient der markierten Protonen und die Gleichgewichtsmagnetisierung.

2.4.2. Reproduzierbarkeit und Vergleich mit anderen Techniken

Studien zur Reproduzierbarkeit der Perfusionsmessung mittels ASL-Technik sind zahlreich und an einem breiten Probanden- und Patientenspektrum durchgeführt worden. Die Vergleichbarkeit der Studien wird dabei erschwert durch die Variabilität der technischen Faktoren wie Labeling- und Auslesemethoden als auch durch die Auswahl des Patientenkollektivs. In der Regel wurden in den Studien Nierenrinde und Nierenmark getrennt betrachtet, da der Unterschied in der Durchblutung eine deutlich geringere Signalausbeute und damit ein

niedrigeres SNR und eine größere Varianz der Perfusionswerte im Nierenmark bedingt (s. Abschnitt 2.1.1). Während Perfusionsmessungen an der Nierenrinde bei gesunden Probanden eine moderate bis gute Reproduzierbarkeit mit Werten zwischen 200 und 430 ml/(min x 100 g), Intraklassenkorrelation (ICC) und Variationskoeffizienten (CV) zwischen 0,62-0,98 und 3-18 % bei Messungen innerhalb eines Untersuchungstermins (intra-visit) und zwischen 0,85-0,97 und 4-13 % bei Messungen an unterschiedlichen Untersuchungsterminen (inter-visit) aufwiesen, fielen die Ergebnisse für Messungen am Nierenmark durchschnittlich deutlich schlechter aus (intra-visit ICC 0,27-0,97, CV 3-43 % bzw. inter-visit ICC 0,13-0,96, CV 4-37 %) [26, 105].

Das Problem der Validierung in der Perfusionsbildgebung besteht darin, dass kein allgemeiner Goldstandard für diese Untersuchung zur Verfügung steht [26]. Im Vergleich mit etablierten Methoden wie der PAH-Clearance [15], der Mikrosphären-Technik [16], dem Ultraschall [106], der Szintigraphie [107], der Kontrastmittel-CT und der DCE-MRT [17, 18, 108] hat sich die ASL-Technik als zuverlässige und valide Methode erweisen können [90]. Auch hier ist allerdings wieder die Anwendung unterschiedlicher und uneinheitlicher ASL-Techniken zu beachten.

2.4.3. ASL an der Niere – klinische Anwendung

Durch die kontrastmittelfreie Untersuchungstechnik ist die ASL-Technik geradezu prädestiniert für die Anwendung an der Niere. Studien zur klinischen Anwendbarkeit erstrecken sich dabei von Untersuchungen zu akuten [109] und chronischen Nierenversagen [6, 8, 110] über Messungen von Nierenarterienstenosen [1] bis zur Diagnostik von Nierentumoren, insbesondere Nierenzellkarzinomen [7, 9-11, 97, 111]. Gute Ergebnisse haben auch Untersuchungen von Transplantatnieren gezeigt, die aufgrund der Abstoßungsgefahr eines besonders intensiven Monitorings bedürfen [12-14, 112-114]. Als schonende und risikoarme Untersuchungstechnik sind mittels ASL aber auch longitudinale sowie multiparametrische Studien mit wiederholten Untersuchungen möglich, zum Beispiel zu physiologischen Anpassungsprozessen der Nierendurchblutung [8, 115] oder zum Einfluss bestimmter Pharmaka auf die Nierendurchblutung [8, 15,

116-119]. Auch hier zeigte diese Methode eine gute Korrelation zu alternativen Perfusionsmessmethoden [26].

2.4.4. Fortschritte und Optimierungsansätze

Trotz der Vorzüge der ASL-Technik als schonende und kontrastmittelfreie Bildgebung sowie den zahlreichen Entwicklungsfortschritten in den letzten Jahren hat sich diese Untersuchungsmethode für eine erfolgreiche Etablierung in der klinischen Anwendung noch einigen Herausforderungen zu stellen.

Eine wesentliche Schwäche der Methode ist ihr relativ niedriges SNR [120]. Ein Grund dafür ist unter anderem in der Methode selbst zu finden, wo sich die gemessene Signaldifferenz in einer Größenordnung von 1% oder weniger bewegt und damit sehr empfindlich gegenüber Störquellen, insbesondere Bewegungsartefakten ist. Bewegungsartefakte im Abdomen entstehen hauptsächlich im Zusammenhang mit der Atmung und der damit verbundenen Verschiebung des Zwerchfells und der abdominalen Organe. Verschiedene Methoden für den Umgang mit diesen Artefaktquellen wie das Messen unter Atemanhalten [6, 107, 121, 122], synchronisiertes Atmen [13, 97], Atemtriggerung [98, 123] oder prospektive Bewegungskorrektur [110, 124, 125] können zu einer Minimierung der Bewegungsartefakte beitragen, diese allerdings nicht vollständig eliminieren. Darüber hinaus bringt jede dieser Anwendungen neue Einschränkungen mit sich, sei es eine Verlängerung der Untersuchungszeit oder die Notwendigkeit einer intensiven Patientenkooperation [126]. Auch besteht die Möglichkeit einer Selektion stark artefaktbehafteter Bilder durch automatische Bildregistrierung [127, 128]. Evidenz für die beste Strategie gibt es keine. Ebenso wird über die Anwendung der Background-Suppression diskutiert, einer Technik zur Unterdrückung des Hintergrundrauschens mittels Inversionspulse. Auch wenn die Anwendung generell empfohlen wird, ist noch nicht geklärt, inwiefern sie tatsächlich zu einer Verbesserung der ASL-Bildgebung beiträgt und welchen Einfluss sie auf die Perfusionsquantifizierung ausübt [92, 126].

Zugute kommt der ASL-Bildgebung die zunehmende Verbreitung von Hochfeld-MRTs. Der Gewinn an SNR und längere T1-Relaxationszeit durch die

Anwendung höherer Magnetfeldstärken kann in die Optimierung der Labeling-Effizienz durch Reduktion des Signalverlustes investiert werden [97]. Auch schnellere Gradientensysteme sowie die zunehmende Verfügbarkeit von 3D-Auslesemethoden treiben die Weiterentwicklung neuer Sequenzen für die ASL-Perfusionsbildgebung an. Auch das Spektrum der Fähigkeiten der ASL-Technik hat sich durch die Multiple-TI-Messungen erweitert, wodurch nun auch die arterielle Transitzeit und die Boluslänge genau bestimmt werden können. Die Vielzahl an verschiedenen Methoden für das Labeling, die Datenauslese und Quantifizierungsmodelle bewirken allerdings, dass diese Entwicklungen und Fortschritte breitgefächert und verstreut einzeln für sich kaum an die Oberfläche treten und der große Durchbruch der Technik auszubleiben scheint [129]. So bewirkt gerade die Komplexität dieser Methode und ihr breites Spektrum an Varianten und Möglichkeiten, dass sie in ihrem Potential unterschätzt wird.

3. Wissenschaftliche Fragestellung und experimentelle Strategie

Welche Ansätze gibt es, um die ASL-Technik in ihrer Qualität der Bildgebung und in ihrer Praktikabilität weiter zu optimieren? Können optimierte Parameter-einstellungen und Anwendungen erarbeitet werden, welche auch als Empfehlungen sowohl für weiterführende Studien als auch für den Einsatz in der klinischen Routine wertvoll sind?

Unter diesen Gesichtspunkten haben wir eine Prototyp 3D ASL-Sequenz mit FAIR-Präparation und einer 3D-Turbo Gradient Spin Echo (TGSE)-Akquisition getestet, welche viele der neuesten technischen Entwicklungen integriert. Dabei haben wir sequenzspezifische Parameter und Methoden zur Artefaktunterdrückung an einem 3 Tesla MRT bei insgesamt 12 Probanden und 4 Patienten evaluiert, um für die ausgewählten Parameter optimale Einstellungen für maximale Perfusionssignalerträge zu finden und Aussagen zu der Durchführbarkeit und dem Einfluss bestimmter Hilfsmittel geben zu können. Im Fokus der Messungen standen dabei die Evaluierung verschiedener Atemmanöver, die Anwendung von Background Suppression (BS), die Anzahl der Mittelungen, die Auswahl der Matrixgröße sowie optimale Einstellungen für die Boluslänge, die Inversionszeit und das Delay after BS.

Im Einzelnen stellten sich dabei folgende Fragestellungen:

- Unter welchem Atemmanöver zeigen sich eine bessere Perfusionsbildgebung: unter Atemanhalten oder unter freier Atmung?
- Bringt die Anwendung von BS einen sichtbaren und messbaren Vorteil?
- Wie viele Mittelungen sind nötig, um ggf. unter freier Atmung gute Messergebnisse zu erzielen?
- Kann die Matrixgröße und damit die Bildauflösung beliebig variiert werden oder muss man mit Einbußen beim Perfusionssignal rechnen?
- Gibt es Werte für die Boluslänge, die Inversionszeit und das Delay after BS, bei denen optimale Perfusionssignale gemessen werden können?
- Welche Schwierigkeiten zeigen sich bei der Anwendung an Patienten und wie können diese minimiert werden?

4. Material und Methoden

4.1. Probanden- und Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 12 Probanden und 4 Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle Teilnehmer wurden über die MRT-Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Studie wurde durch die lokale Ethik-Kommission der Universität Tübingen genehmigt.

4.1.1. Probanden

Alle 12 Probanden (6 Männer, 6 Frauen) im Alter von 20 bis 54 Jahren wiesen zum Zeitpunkt der Untersuchung keine relevanten Vorerkrankungen und keine aktuellen gesundheitlichen Probleme auf. Auch die Medikamenteneinnahme wurde von allen Teilnehmern verneint. Ausschlusskriterien für die Untersuchung waren das Vorhandensein von metallischem Fremdmaterial oder Implantaten im Körper, großflächigen Tätowierungen, Schwangerschaft, Vorerkrankungen der Nieren sowie eine bekannte Klaustrophobie. Alle Messungen fanden innerhalb eines Zeitraums von 3 Monaten statt.

4.1.2. Patienten

Die Messungen an Patienten (2 Männer, 2 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 67 Jahren wurden im Rahmen von klinischen Routineuntersuchungen des Abdomens am MRT durchgeführt. Bei keinem der Patienten waren Erkrankungen der Nieren oder eine pathologisch eingeschränkte Nierenfunktion nachgewiesen. Im Untersuchungsablauf wurde darauf geachtet, dass geplante Untersuchungen mit Kontrastmittel erst nach Ablauf der Perfusionsmessungen mit ASL folgten. Die Messungen an Patienten fanden nach Ablauf der Probandenmessungen innerhalb einer Woche statt.

4.2. Hardware & Software

Alle Messungen wurden an einem 3 Tesla Ganzkörper MR-Tomographen (Magnetom Skyra, Siemens Healthcare, Erlangen) durchgeführt. Das System arbeitet mit einem supraleitenden, heliumgekühlten Magneten und einem Gradientensystem mit einer maximalen Gradientenstärke von 45 mT/m und einer

Anstiegsgeschwindigkeit von 200 T/m/s. Als Sendespule diente der im Tomographen integrierte Ganzkörper-Resonator, während für die Signaldetektion eine 18-Kanal Body-Spule sowie eine 16-Kanal Spine-Spule verwendet wurde.

Für die Konfiguration der Messprotokolle wurde eine von Siemens bereitgestellte Software (Version syngo MR E11A) angewandt.

4.3. Sequenzen im Einsatz

4.3.1. Anatomische Bildgebung

Zur anatomischen Bildgebung wie auch zur späteren Schichtpositionierung wurde eine T₂-gewichtete HASTE-Sequenz verwendet. Dabei wurden Aufnahmen in allen drei Raumrichtungen (transversal, koronar, sagittal) mit folgenden Parametern akquiriert: TR/TE = 120/84 ms, Auslesebandbreite = 698 Hz/Pixel, Flipwinkel = 150°, Bild-Matrix = 256 x 256, Field-of-view (FoV) = 200 mm (Leserichtung) x 400 mm (Phasenrichtung), Schichtdicke = 6 mm, Auflösung (Voxel-Größe) = 1,6 x 1,6 x 6 mm³. Die Phasenkodierrichtung (PE, phase encoding) verlief entlang der Längsachse in der kraniokaudalen Richtung. Die Aufnahmen erfolgten unter Atemanhalten.

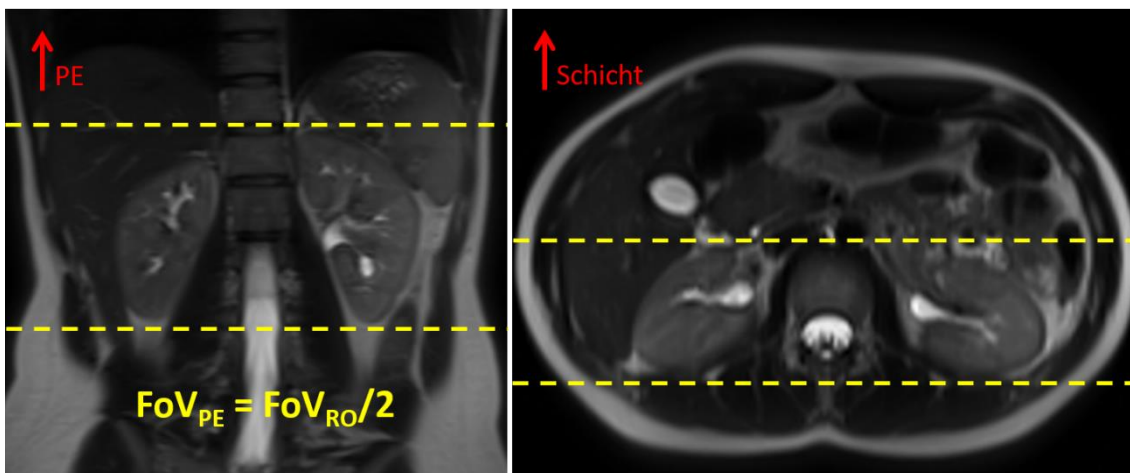


Abb. 7: Schichtpositionierung in coronarer und axialer Schnittebene, wobei das FoV in Readout-Richtung (RO) die Hälfte des FoV in Phasenrichtung (PE) beträgt.

4.3.2. Perfusionsbildgebung: 3D ASL TGSE Sequenz

Für Perfusionsmessungen an der Niere kam eine Prototyp 3D ASL-Sequenz zur Anwendung, welche von Siemens zusammen mit der dazugehörigen

Bildrekonstruktionssoftware im Rahmen der Forschungszusammenarbeit bereitgestellt wurde [130].

Schichtpositionierung

Die Perfusionsbildgebung erfolgte in koronarer Schichtführung, wobei die zuvor akquirierten anatomischen Bilder in allen 3 Raumebenen der Zentrierung des FoV dienten. Dabei galt es auch die Lagevariabilität der Nieren nach kaudal und kranial durch die Atemverschiebung miteinzuberechnen. Für die Position der Labeling-Schicht wurde darauf geachtet, größere Gefäße wie die Aorta auszusparen, um unerwünschte Sättigungseffekte und eine damit einhergehende Unterschätzung der Perfusionswerte zu vermeiden. In der koronaren Schichtpositionierung war hierfür eine leichte Kippung der Labeling-Schicht nötig, um die Parallelität zur Aorta zu gewähren (s. Abb. 8).

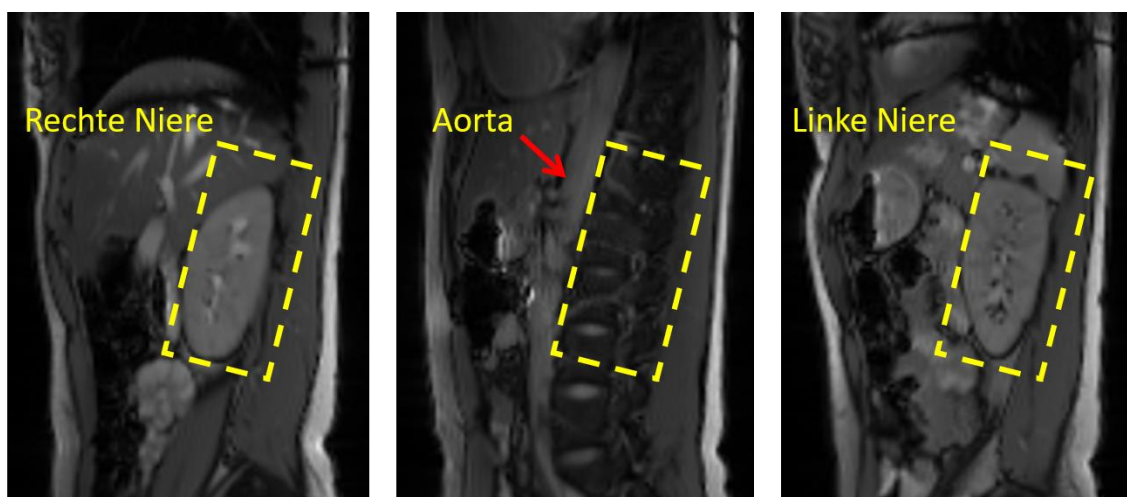


Abb. 8: Positionierung der Labeling-Schicht in der sagittalen Schnittebene. Hierbei wurde auf die Aussparung der Aorta sowie die zugleich möglichst vollständige Erfassung der rechten und linken Nier[2]e geachtet.

Es wurden immer beide Nieren gleichzeitig gemessen. Durch die zum einen zwischen den Probanden als auch zwischen rechter und linker Niere variierende anatomische Lagebeziehung der Nieren zur Aorta war eine optimale Positionierung der Labeling-Schicht nicht immer ohne Kompromisse möglich. Teilweise stellte die vollständige Erfassung beider Nieren bei unterschiedlicher anatomischer Höhe Schwierigkeiten dar. Ebenso konnten Randbereiche der Nieren zugunsten der Gefäßaussparung der Aorta teilweise in der Labeling-Schicht nicht miterfasst werden.

3D Turbo-Gradient-Spin-Echo-Sequenz

Bei diesem Prototyp handelt es sich um eine für ASL-Messungen optimierte Sequenz, bei welcher das Blut über eine PASL-Methode mittels FAIR-Technik präpariert wird [130]. Hierbei erfolgt die Präparation der Spins abwechselnd durch schichtselektive und globale Inversion [86]. Für die Signalakquisition wurde eine 3D Turbo-Gradienten-Spin-Echo-Technik verwendet, welche ein insgesamt höheres SNR sowie eine verbesserte Anwendung des BS bot.

Abb. 9 zeigt den Ablaufplan der 3D Turbo-Gradienten-Sequenz mit den einzelnen Elementen.

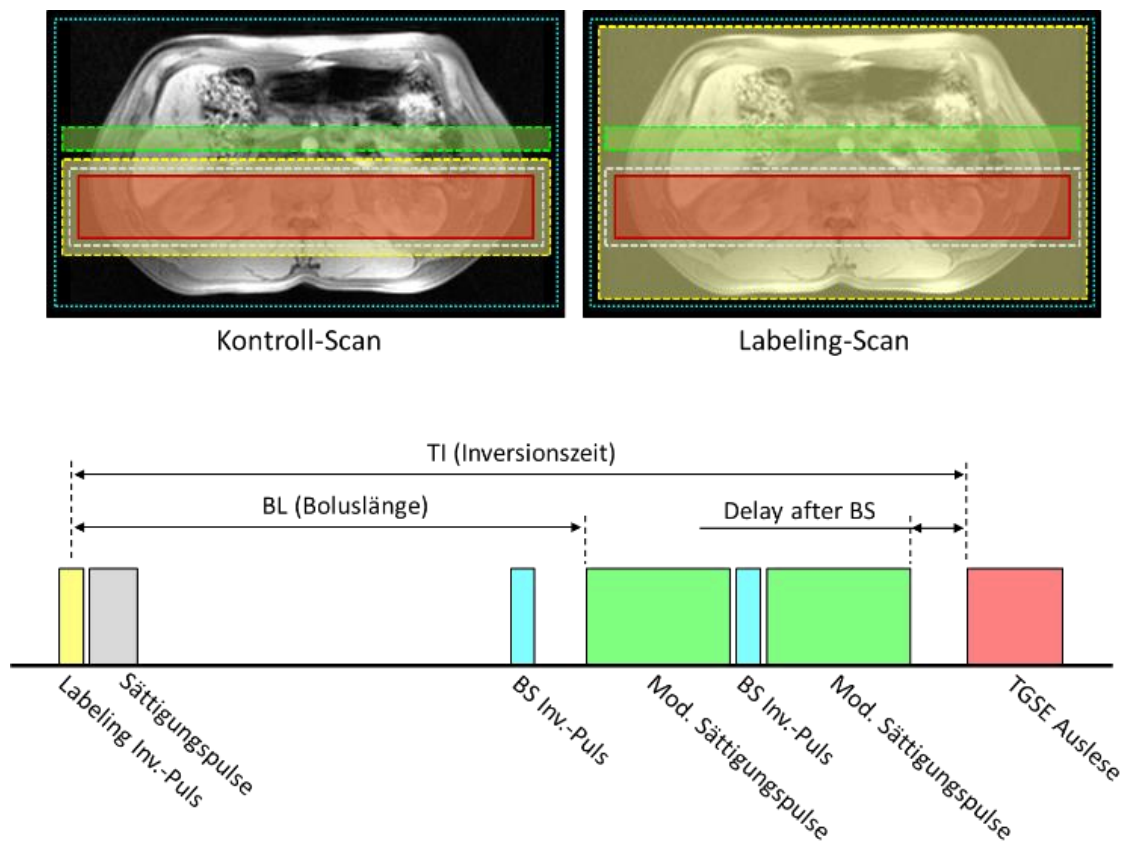


Abb. 9: Ablaufschema der 3D Turbo-Gradienten-Spin-Echo-Sequenz mit farblich korrelierter Abbildung der Positionierung der Labeling-Schicht im Kontroll- und Labeling-Scan.

Ein Sequenzablauf beinhaltet folgende Schritte:

- Zuerst wurde ein Labeling Inversionspuls (in Abb. 9 in Gelb dargestellt) appliziert (schichtselektiv für den Kontroll-Scan und nicht-selektiv für den Labeling-Scan).

- Unmittelbar nach dem Inversionspuls wurden In-Plane-Sättigungspulse (grau) angelegt, um die Signalaufhebung von statischem Gewebe zwischen Labeling- und Kontrollscan zu verbessern.
- Für die BS wurden zwei nicht-selektive Inversionspulse (blau) appliziert, um das Signal von bestimmten Geweben zu unterdrücken. Der Abstand der beiden Inversionspulse hing von dem entsprechenden T_1 der Gewebe ab.
- Für die Definition der Boluslänge konnten modulierte Sättigungspulse (grün) angewandt werden, wobei die Zeit zwischen dem Labelingpuls und dem ersten Sättigungspuls die Boluslänge bestimmte.
- Nach einer definierten TI-Zeit wurde das Signal mittels TGSE-Auslesem modul aufgenommen.
- Das Perfusionssignal konnte zusätzlich durch eine Variation der Zeit zwischen dem zweiten BS-Inversionspuls und dem Aufnahmestart (Delay after BS) optimiert werden.

Generierte Bildserien

Am Ende einer jeden Messung wurde eine Serie von Bildern mit verschiedenen Informationen generiert:

- M_0 Bilder (protonendichtegewichtete Aufnahme)
- nicht-selektive ASL-Bilder (Kontroll-Aufnahme)
- schichtselektive ASL-Bilder (Label-Aufnahme)
- perfusionsgewichtete ASL-Bilder (PW-Aufnahme)

M_0 Bilder sind protonendichtegewichtete Aufnahmen ohne Anwendung von Inversionspulsen. Die eigentlichen perfusionsgewichteten Bilder wurden aus der Differenz der schichtselektiven und der nicht-selektiven ASL-Bilder generiert. Abb. 10 zeigt ein Beispiel einer generierten Bildserie.

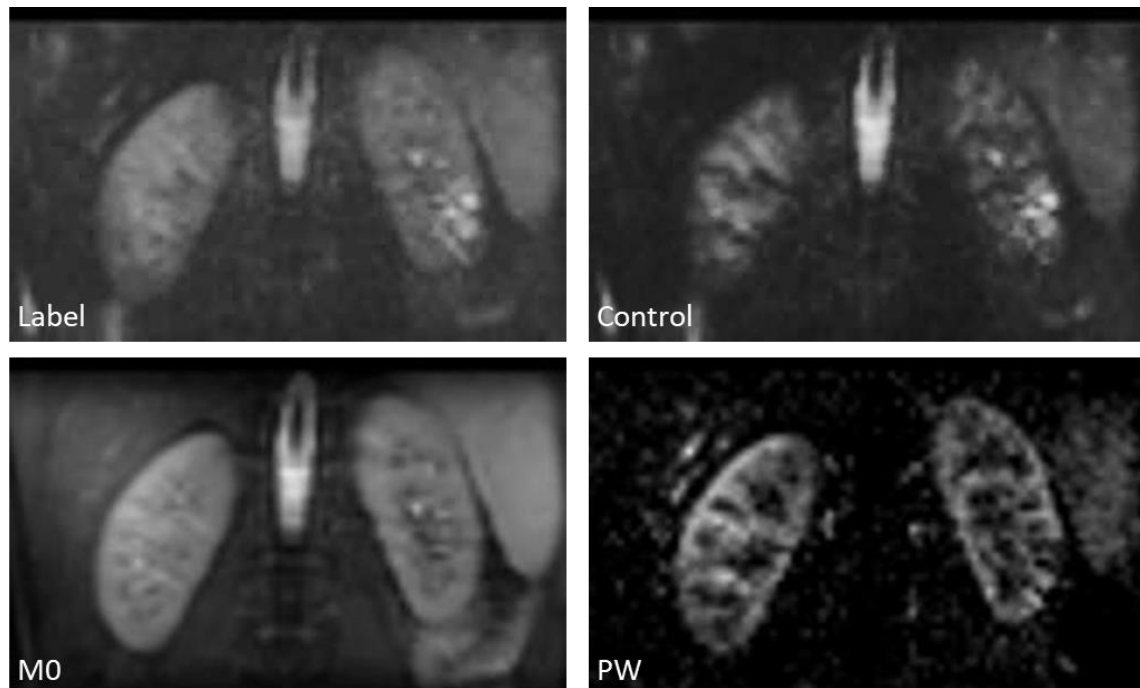


Abb. 10: Generierte Bildserie einer ASL-Messung: schichtselektive Label-Aufnahme (Label), nicht-selektive Kontroll-Aufnahme (Control), protonengewichtete M_0 -Aufnahme (M_0) und die aus der Differenz von Label- und Kontrollaufnahme berechnete perfusionsgewichtete Aufnahme (PW).

4.4. Messprotokoll

4.4.1. Standardeinstellung

Die für die Perfusionsmessung angewandten Standardeinstellungen sind in Tab. 3 dargestellt. Die Einstellungen richten sich nach den Empfehlungen von Alsop et al. [131]. Unter Anwendung der genannten Parametereinstellungen wurden für die Messungen an Probanden einzelne Parameter gezielt verändert und auf ihren Einfluss auf das Perfusionssignal getestet. Pro Messdurchlauf wurden 16 Schichten aufgenommen. Um Messvarianzen innerhalb einer Messung auszugleichen, wurden für die meisten Messungen 4 Mittelungen durchgeführt, mit Ausnahme der Messungen zur Evaluation des BS sowie den Messungen mit erhöhter Anzahl an Mittelungen. Die Dauer pro Messung reichte von 7 Sekunden bis zu einer Messdauer von über 5 Minuten. Die Gesamtzeit für die Durchführung des Protokolls an Probanden belief sich auf ca. 45 min reine Untersuchungszeit. Bei Patienten betrug die Untersuchungszeit ca. 10 min.

Parameter	Wert
TR/TE	2800/20,88 ms
Schichtdicke	4 mm
FoV	320 x 160 mm ²
Anzahl an Schichten	16
Bandbreite	2298 Hz/Pixel
EPI Faktor	32
Turbo Faktor	16

Tab. 3: Standardprotokoll für die nicht-variablen Parameter bei den Perfusionmessungen mit der 3D ASL-Sequenz.

4.4.2. Vorbereitung der Messung

An jedem Untersuchungstermin wurde jeweils ein Proband bzw. 1 Patient untersucht. Die Messungen fanden immer zur gleichen Tageszeit am Nachmittag statt. Die Probanden wurden angewiesen vor dem Untersuchungstermin ausreichend zu trinken (ca. 1 l). Für die Untersuchung wurden die Probanden bzw. Patienten auf die Liegefläche des MRTs mit dem Kopf voraus in Rückenlage positioniert und erhielten einen Gehörschutz in Form von Ohropax. Jeder Perfusionmessung ging eine sorgfältige Schichtpositionierung voraus, wie in Abschnitt 4.3.1. beschrieben.

4.4.3. Evaluation sequenzspezifischer Parameter

Da das gemessene Perfusionssignal (Signaldifferenz zwischen Kontroll- und Label-Messungen) nicht allein vom Blutfluss abhängt, ist die Kenntnis der wesentlichen Einflussfaktoren unabdingbar für die Anwendung der Technik. Von Bedeutung sind hier vor allem die Faktoren, welche mithilfe der hier angewandten Software individuell variiert und adaptiert werden können.

Der Fokus dieser Studie lag auf der Beobachtung folgender Parameter:

- Background Suppression (BS)
- Atemmanöver
- Anzahl der Mittelungen
- Matrixgröße
- Boluslänge (bolus length, BL)
- Inversionszeit (inversion time, TI)
- Delay after BS

Background Suppression (BS)

Da es sich bei der ASL-Bildgebung um eine Subtraktionstechnik handelt, bei welcher die perfusionsrelevante Signaldifferenz einen Anteil von unter 1 % der gesamten Signalmenge einnimmt, können bereits kleinste Signalfluktuations große Auswirkungen auf die Perfusionsmessung haben. Erschwerend kommt hinzu, dass sich gerade diese Signalfluktuations proportional zur Signalintensität der Subtraktionsbilder verhalten. Um diesen Effekt zu minimieren, wurde nach einer Anwendung geforscht, um die Signalintensität der Subtraktionsbilder zu verringern, ohne dabei im selben Maße das Perfusionssignal zu reduzieren und somit das gesamte SNR der Perfusionsmessung zu optimieren. Eine als Background Suppression bezeichnete Methode wendet eine Kombination räumlich selektiver Sättigungspulse und mehrerer nicht-selektiver Inversionspuls an, welche für die Elimination des statischen Gewebesignals sorgen, wobei das ASL-Signal selbst erhalten bleibt [132, 133]. Allerdings ist die Anzahl an Inversionspuls begrenzt (2 bis 4), da mit jedem Inversionspuls eine Reduktion des ASL-Signals von mindestens 5 % gerechnet werden muss [84, 134].

In dieser Studie haben wir das Verhalten des Perfusionssignals unter Anwendung von BS bei allen Probanden getestet. Dabei wurden zwei Messungen durchgeführt, einmal ohne und einmal mit Anwendung von BS, bei ansonsten identischen Parametereinstellungen.

Atemmanöver

Bewegungsartefakte durch Atmung sind mitunter die größte Störquelle bei der ASL-Perfusionsmessung, insbesondere im abdominellen Raum. Die Schwankungsbreite der atembedingten Zwerchfellbewegung und damit der retroperitoneal angrenzenden Nieren kann zu dramatischen Verzerrungen während der Perfusionsmessung führen, wenn diese Bewegung gerade zwischen der Generierung der Kontroll- und Label-Aufnahmen oder auch zwischen selektivem Inversionspuls (im Kontrollexperiment) und Datenakquisition eintritt. Verschiedenste Methoden wurden entwickelt, um das Problem der Atemartefakte auf ein Minimum zu reduzieren, darunter Messungen unter Atemanhalten, unter freier Atmung und Atemtriggerung [126]. Allerdings hat sich

bisher keine Methode als die eindeutig effektivste erwiesen. Darüber hinaus weisen manche Methoden eine eingeschränkte klinische Praktikabilität auf.

Um die Effektivität der wohl am weitesten verbreiteten Methode der kontrollierten Atmung, die Messung unter Atemanhalten, im Vergleich zur natürlichen freien Atmung zu evaluieren, wurden drei Perfusionsmessungen mit drei verschiedenen Atemmanövern hintereinander durchgeführt: unter Atemanhalten, unter freier Atmung sowie unter provoziertes Hyperventilation.

Anzahl der Mittelungen

Da das generierte Perfusionssignal mittels ASL sehr klein ist, spielt die Anzahl der Messungen und die daraus gemittelten Werte eine große Rolle. Je höher die Anzahl an Mittelungen gewählt wird, desto besser zeigt sich das SNR [84]. Allerdings ist die Anzahl der Mittelungen limitiert durch die Messdauer, welche letztlich vor allem in der klinischen Routine einen entscheidenden Faktor für die Durchführbarkeit einer Untersuchung darstellt. Welchen Effekt eine höhere Anzahl an Mittelungen tatsächlich auf die Perfusionswerte hat und ob es hierdurch möglich ist, den Signalverlust durch Atemartefakte während der Untersuchungen in freier Atmung auszugleichen, testeten wir in Messungen unter freier Atmung mit vier Mittelungen gegenüber Messungen mit 40 Mittelungen pro Messung.

Matrixgröße

Für die anatomische Bildgebung sowie für die anatomische Zuordnung von Perfusionsdefiziten sind hochauflösende Bilder wünschenswert. Das Bestreben nach höherer Auflösung geht allerdings auf Kosten des SNR, was sich umso negativer auf Techniken mit einem ohnehin niedrigen SNR wie der ASL auswirkt. Wie sich die Veränderung der Matrixgröße und der damit verbundenen Voxelgröße bzw. räumlichen Auflösung auf das Perfusionssignal quantitativ auswirkt, haben wir in Messungen mit drei verschiedenen Matrixgrößen (64 x 32 x 16, 96 x 48 x 16 und 128 x 64 x 16) und damit unterschiedlichen räumlichen Auflösungen ($5 \times 5 \times 4 \text{ mm}^3$, $3.3 \times 3.3 \times 4 \text{ mm}^3$, $2.5 \times 2.5 \times 4 \text{ mm}^3$) untersucht. Die Messungen wurden sowohl unter Atemanhalten mit jeweils vier gemittelten

Messungen (s. Standardeinstellung Tab. 3) pro Messserie als auch in freier Atmung mit jeweils 40 gemittelten Messungen pro Messserie durchgeführt.

Boluslänge (BL)

Bei der PASL-Methode ist die zeitliche Länge des Bolus im Gegensatz zu der CASL- und PCASL-Methode eigentlich unbekannt. Wie in Abschnitt 2.4.1. erläutert, unterscheiden sich diese Methoden grundlegend dadurch, dass bei CASL das einfließende Blut über eine definierte Dauer invertiert wird, während es sich bei PASL um eine Schicht bzw. ein Volumen mit einer definierten Breite handelt, in welche das Blut vor Eintritt in die Bildgebungsschicht invertiert wird. Mithilfe einer modifizierten PASL-Sequenz, QUIPSS-II [135], ist es jedoch möglich, auch hier die zeitliche Länge des Bolus zu kontrollieren. Um zu untersuchen, wie sich das Perfusionssignal unter verschiedenen Boluslängen verhält, haben wir in fünf Messserien die zeitliche Länge des Bolus in einem Rahmen von 500 bis 900 ms variiert.

Inversionszeit (TI) und Multiple TI

Die Inversionszeit beschreibt die Zeit von der Applikation des Inversionspulses bis zur Bildakquisition. Die Schwierigkeit bei der Bestimmung der optimalen Inversionszeit liegt in dem Spagat zwischen der Zeit, die der Bolus benötigt, um in der Bildgebungsschicht anzukommen, und dem zugleich stetigem Signalabfall durch die T_1 -Relaxation. Um herauszufinden, in welchem Bereich sich für die angewandte Sequenz die optimale Inversionszeit befindet, haben wir sieben Messungen mit einer definierten Inversionszeit in einem Rahmen von 1200 bis 1800 ms durchgeführt. Daran schlossen wir Messungen mit mehreren Inversionszeiten innerhalb eines Messdurchlaufs (Multiple TI) an, welche nebenbei u. a. auch für die Bestimmung der Bolus arrival time (BAT) verwendet werden können, was hier nicht explizit untersucht wurde.

Delay after BS

Neben der Anwendung BS ist auch eine Adaptation der Zeit nach dessen Anwendung möglich (Delay after BS). Da es sich bei BS um einen doppelten Inversionspuls handelt, ist es sinnvoll, eine gewisse Zeit nach der Anwendung abzuwarten, um eine negative longitudinale Magnetisierung zu vermeiden.

Gemäß der Installationsanleitung [130] für die angewandte Sequenz wird ein Delay von ca. 30 ms empfohlen. Ob ein kürzerer oder sogar längerer Zeitabstand bis zur Bildakquisition das Perfusionssignal weiter optimieren könnte, haben wir in einer Serie von fünf Messungen mit unterschiedlichen Delay-Zeiten von 0 bis 100 ms getestet.

Eine Übersicht über das umfangreiche Untersuchungsprotokoll an Probanden mitsamt der Angabe der Messzeiten findet sich im Anhang 9.1.

4.4.4. Perfusionsmessung an Patienten

Im Gegensatz zu dem ausführlichen Protokoll für die Evaluation sequenzspezifischer Parameter, welches an den Probanden angewandt wurde, dienten die Patientenuntersuchungen der Evaluation der Anwendbarkeit der ASL-Technik. Hierfür fokussierte sich das hier angewandte Protokoll auf folgende Messinhalte:

- Eine Messung unter Atemanhalten mit den Standardeinstellungen und 4 Mittelungen in 24 s.
- Eine Messung unter freier Atmung mit den Standardeinstellungen und 40 Mittelungen in 5:21 min.

4.5. Datenanalyse und Auswertung

Die hier erzielten Perfusionsbilder berechnen sich aus den Signaldifferenzen zwischen schichtselektiven und nicht-selektiven Aufnahmen und stellen damit eine perfusionsgewichtete Bildgebung dar.

Für die statistische Auswertung und Darstellung des Perfusionssignals unter Veränderung einzelner Sequenzparameter sowie dem intra- und interindividuellen Vergleich von Untersuchungen war eine Translation der perfusionsgewichteten Aufnahmen in quantitative Werte notwendig. Dies erfolgte mittels MATLAB (Version R2018a, The MathWorks, Natick, USA) und des Programms *Imagine* (Imagine 2.0, Matlab Central File Exchange, The MathWorks, Natick, USA). Letzteres ermöglichte die manuelle Positionierung von

ROIs (Region of interest) auf den Perfusionmaps, über welche ein Mittelwert für eine definierte Fläche berechnet werden konnte (s. Abb. 11).

Für eine bessere Vergleichbarkeit der Messungen umfasste die definierte Fläche ausschließlich die Nierenrinde, da diese nachweislich zuverlässigere Werte und eine bessere Reproduzierbarkeit im Vergleich zu dem Nierenmark aufweist [92, 136]. Linke und rechte Niere wurden separat analysiert. Von den jeweils 16 akquirierten Schichten legten wir, orientierend am Ureterabgang, 5 zentrale Schichten fest, welche für die Datenanalyse gemittelt wurden.

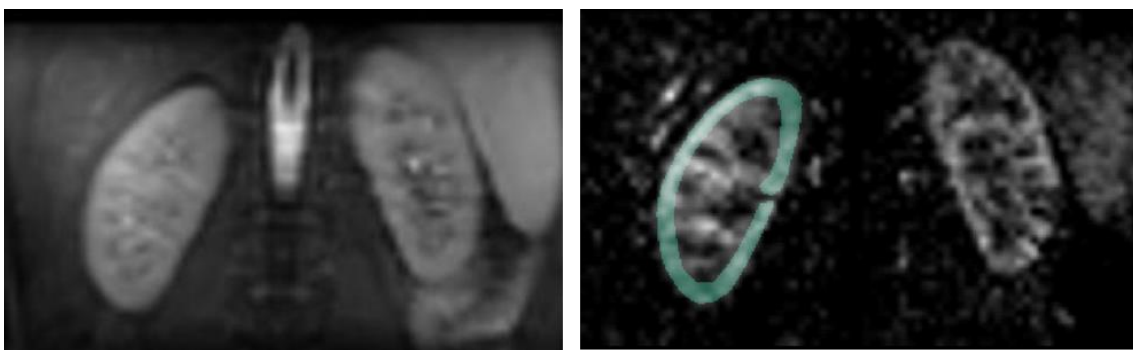


Abb. 11: Manuelle Platzierung der ROIs mit Erfassung der Nierenrinde und Aussparung des Nierenmarks auf den anatomischen M_0 -Aufnahmen (links) mit automatischer Übertragung auf die perfusionsgewichteten Bilder (rechts).

Für die Auswertung und Darstellung des Perfusionssignals unter Variation der verschiedenen Sequenzparameter verwendeten wir hauptsächlich die aus den perfusionsgewichteten Aufnahmen mittels MATLAB berechneten Signalwerte sowie die relative Signaldifferenz $\Delta M/M_0$:

$$\frac{\Delta M}{M_0} = \frac{(M_{sel} - M_{non sel})}{M_0}$$

wobei ΔM die Magnetisierungsdifferenz zwischen Messungen mit schichtselektiver (M_{sel}) und globaler Inversion ($M_{non sel}$) darstellt und M_0 die Gewebe-Gleichgewichtsmagnetisierung.

Zusätzlich zu der Berechnung des Perfusionssignals bot die zu der Sequenz gehörige Software die Möglichkeit der Berechnung quantitativer Perfusionskarten

in ml/min/100 g. Für Perfusionsmessungen mit einfacher Inversionszeit (single TI) basierte die Berechnung der Perfusionskarten auf folgender Formel:

$$f = \frac{\lambda}{2\alpha \cdot TI_2} \cdot \frac{\Delta M(TI)}{M_0} \cdot \exp\left(\frac{TI_1}{T_1}\right)$$

mit

f : Perfusionsrate in ml/100 g/min

λ : Blut-Gewebewasser-Verteilungskoeffizient (0,9 ml/100 g)

α : Inversionskoeffizient (0,98)

TI_1 : Inversionszeit

TI_2 : Boluslänge

T_1 : longitudinale Geweberelaxationszeit

Als Grundlage für die Quantifizierung der Multiple-TI-Messungen diente das von Buxton et al. publizierte „General Kinetic Model“ [104].

Die Berechnung und Darstellung der Tabellen erfolgte mithilfe von Microsoft Excel 2016. Für die statistische Auswertung wurde der gepaarte t-Test herangezogen.

5. Ergebnisse

5.1. Messungen an Probanden

5.1.1. Background Suppression

Um den Effekt des BS auf die Bildqualität und das Perfusionssignal zu evaluieren, wurden Messungen ohne Anwendung mit Messungen unter Anwendung der BS verglichen. Wie in Abb. 12 zu sehen ist, trug die Anwendung von BS zu einer homogenen Signalverteilung bei. Auch die Streuung der Daten konnte durch die Anwendung der BS im Vergleich zu Messungen ohne BS deutlich reduziert werden. Gleichzeitig zeigte sich jedoch beim Vergleich der relativen Signaldifferenzen in % unter Anwendung von BS eine signifikante Verminderung des Perfusionssignals zwischen 20 und 42 %, wie Abb. 13 veranschaulicht.

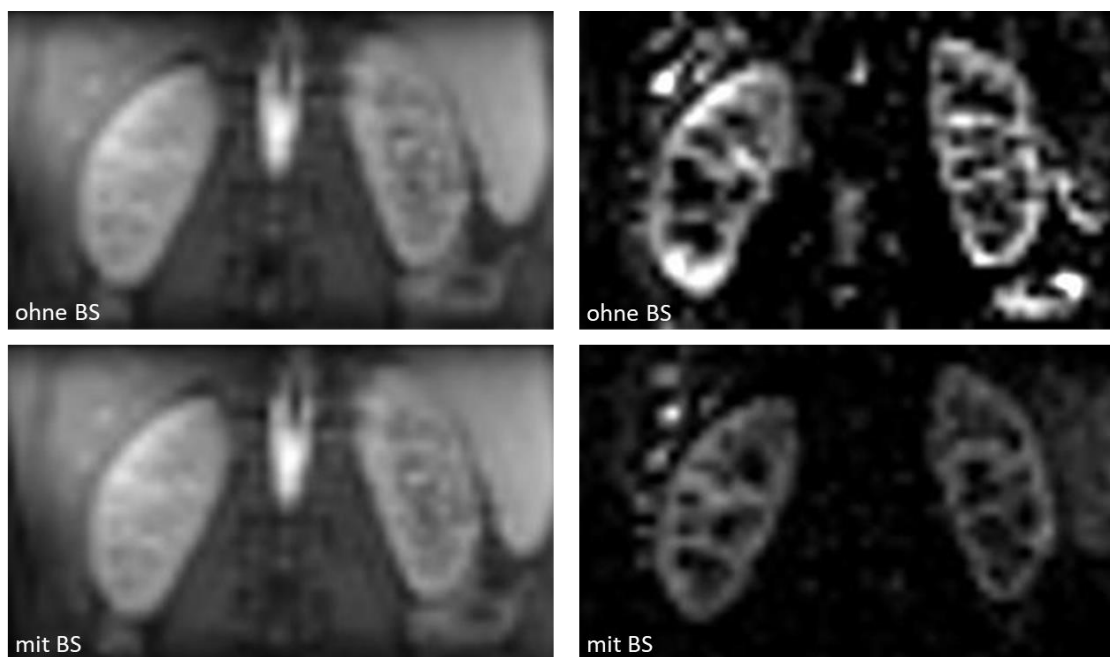


Abb. 12: Vergleich von Mo-Aufnahmen (linke Spalte) und perfusionsgewichteten Aufnahmen (rechte Spalte) ohne und mit Anwendung von Background Suppression (BS).

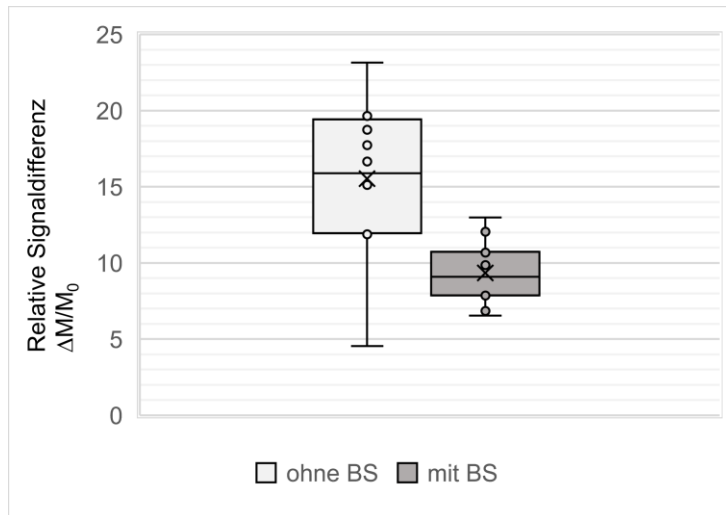


Abb. 13: Vergleich der relativen Signaldifferenzen $\Delta M/M_0$ ohne und mit Anwendung von Background Suppression (BS). Darstellung für die rechte Niere aller 12 Probanden, wobei die Fehlerbalken die Varianzen innerhalb der Probandenergebnisse erfassen.

5.1.2. Atemmanöver

Bei der Evaluation verschiedener Atemmanöver wurden Messungen unter Atemanhalten mit Messungen unter freier Atmung und Messungen unter Hyperventilation miteinander verglichen (s. Abb. 14 und Abb. 15). Der Vergleich der perfusionsgewichteten Aufnahmen unter Atemanhalten und unter freier Atmung zeigte keine wesentlichen Unterschiede in der optischen Wahrnehmung. Auch in der quantitativen Auswertung der relativen Signaldifferenzen konnte kein signifikanter Signalverlust ($p < 0,5$) unter freier Atmung im Vergleich zu Messungen unter Atemanhalten verzeichnet werden. Messungen in Hyperventilation hingegen führten zu sichtbaren Bewegungsartefakten und erheblichen Signalvarianzen.

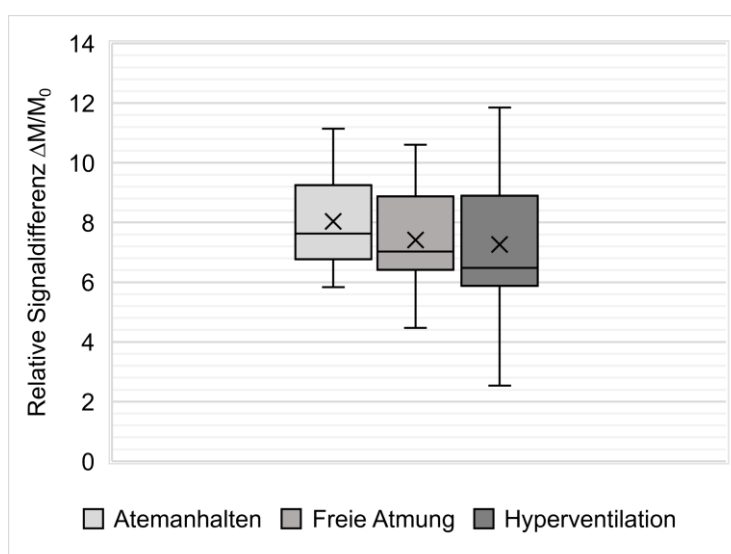
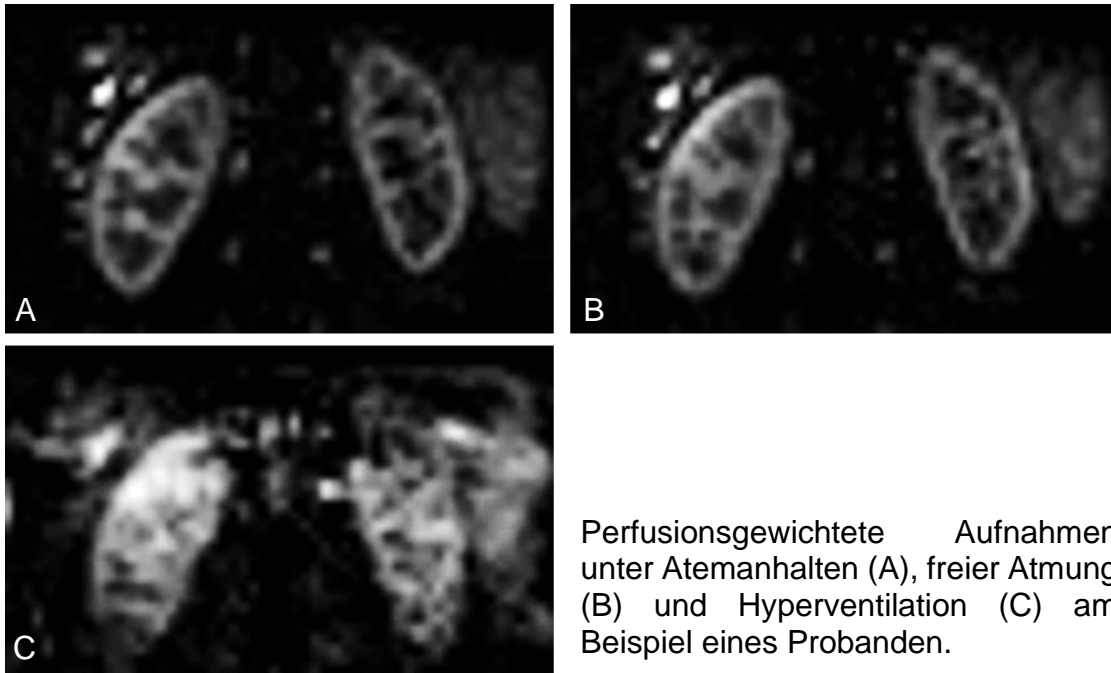


Abb. 14: Vergleich der relativen Signaldifferenzen $\Delta M/M_0$ von Messungen unter Atemanhalten, freier Atmung und Hyperventilation. Darstellung für die rechte Niere aller 12 Probanden, wobei die Fehlerbalken die Varianzen innerhalb der Probandenergebnisse erfassen.



5.1.3. Mittelungen

Der Vergleich von Messungen unter freier Atmung mit 4 Mittelungen und unter freier Atmung mit 40 Mittelungen zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p < 0,5$) der durchschnittlichen relativen Signaldifferenz. Allerdings konnte durch die Verzehnfachung der Anzahl an Mittelungen ein deutlich homogeneres Perfusionsbild sowie eine Reduktion der Ergebnisvarianz erreicht werden (s. Abb. 16 und Abb. 17).

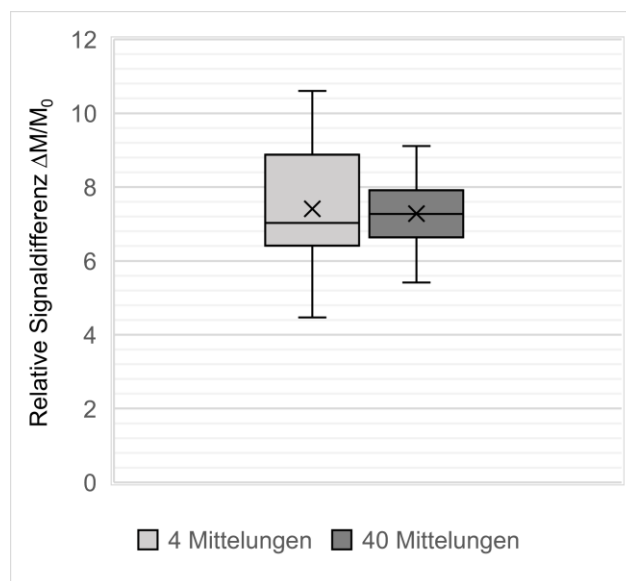


Abb. 15: Vergleich der relativen Signaldifferenzen $\Delta M/M_0$ von Messungen mit 4 und mit 40 Mittelungen. Darstellung für die rechte Niere.

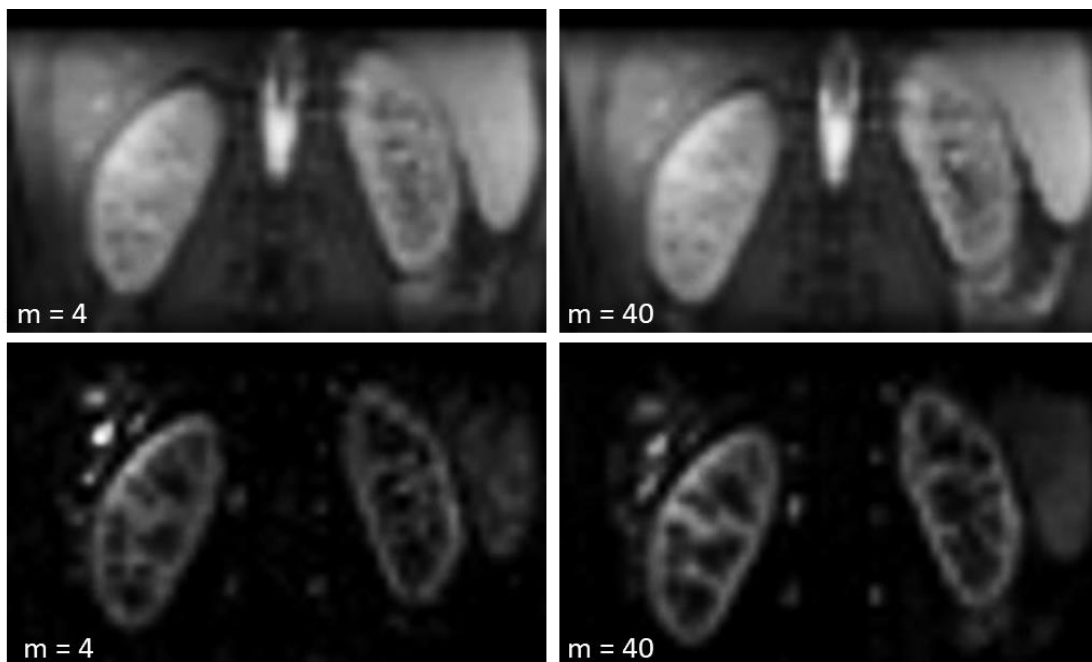


Abb. 16: Vergleich von M_0 -Aufnahmen (obere Reihe) und perfusionsgewichteten Aufnahmen (untere Reihe) mit 4 und mit 40 Mittelungen am Beispiel eines Probanden.

5.1.4. Matrixgröße

Perfusionsmessungen mit 3 verschiedenen Auflösungen zeigten, dass sich eine Erhöhung der Bildauflösung negativ auf das Perfusionssignal auswirkt. Dabei handelte es sich um einen Signalverlust von durchschnittlich 20% bei einer Matrixverfeinerung von $64 \times 32 \times 16$ auf $96 \times 48 \times 16$ Voxel und von bis zu 50 % bei einer Matrixverfeinerung auf $128 \times 64 \times 16$ Voxel (s. Abb. 18 und Abb. 19).

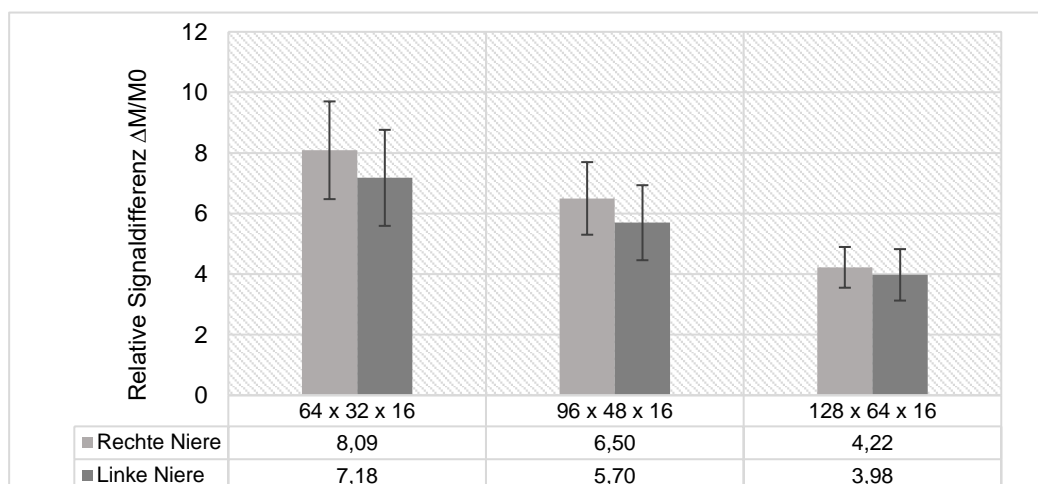


Abb. 17: Vergleich der relativen Signaldifferenzen $\Delta M/M_0$ von Messungen mit Matrixgrößen von $64 \times 32 \times 16$, $96 \times 48 \times 16$ und $128 \times 64 \times 16$. Darstellung für rechte und linke Niere, wobei die Fehlerbalken die Varianzen innerhalb der Probanden beschreiben.

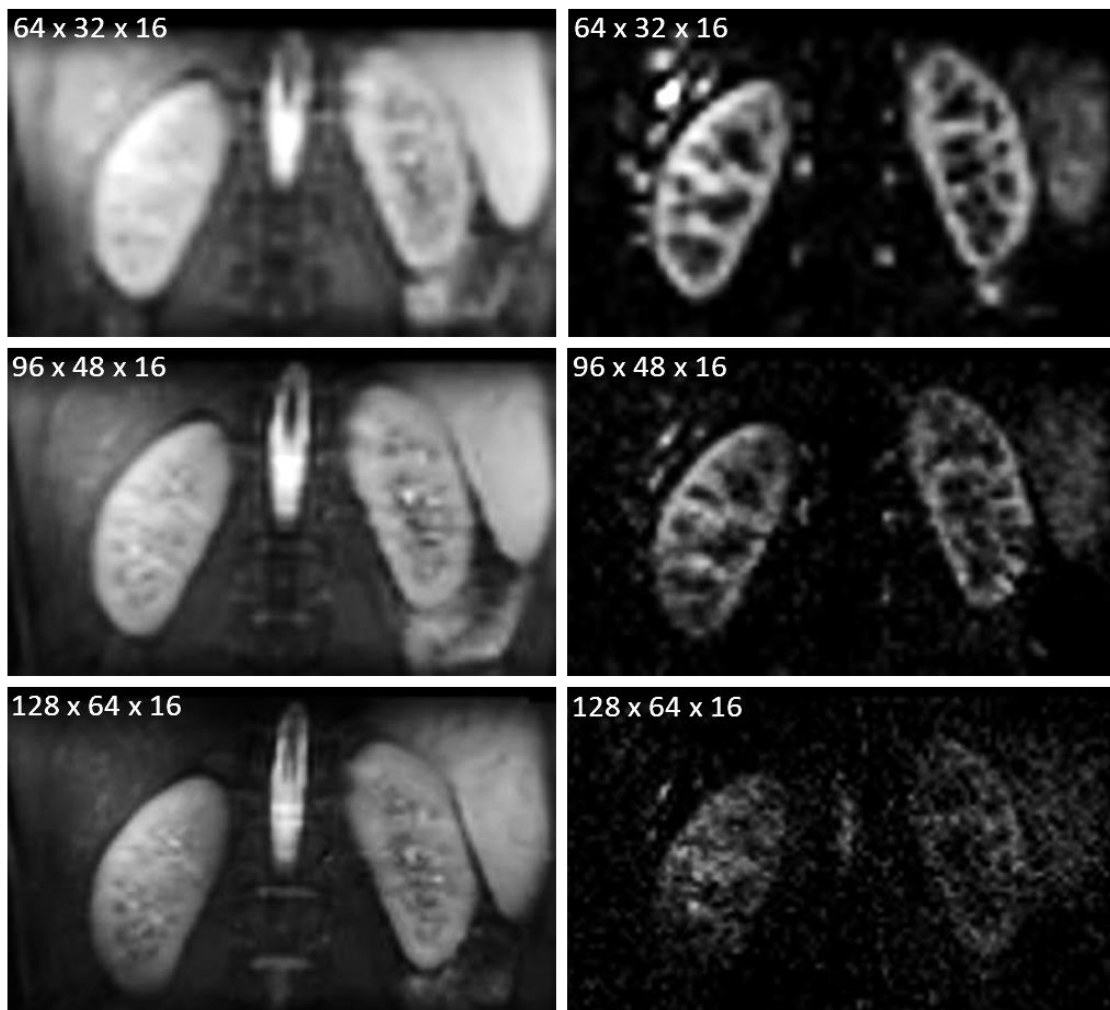


Abb. 18: Vergleich der M_0 -Aufnahmen (linke Spalte) und perfusionsgewichteten Aufnahmen (rechte Spalte) bei verschiedenen Matrixgrößen am Beispiel eines Probanden.

5.1.5. Boluslänge

Perfusionsmessungen mit unterschiedlichen Boluslängen zeigten eine stetige Zunahme des Perfusionssignals mit Erhöhung der Boluslänge (s. Abb. 21). Wie in Abb. 20 zu sehen ist, tritt allerdings ab einer Boluslänge zwischen 700 und 800 ms eine Abflachung der Kurve ein.

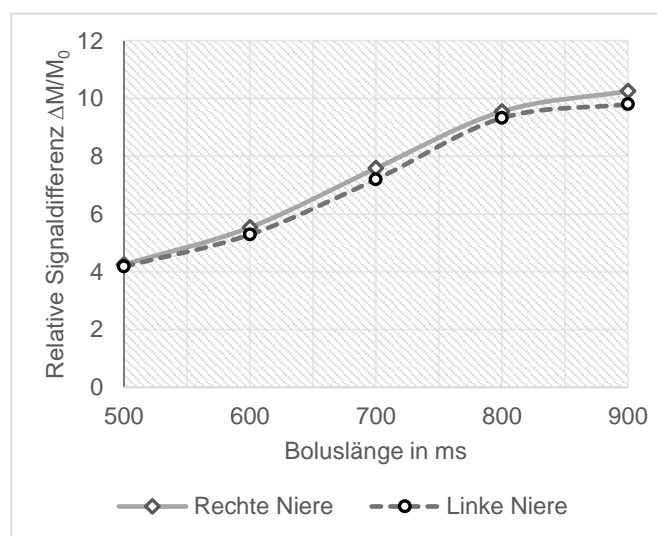


Abb. 19: Relative Signaldifferenz $\Delta M/M_0$ unter Variation der Boluslänge. Darstellung für die rechte und linke Niere aller 12 Probanden.

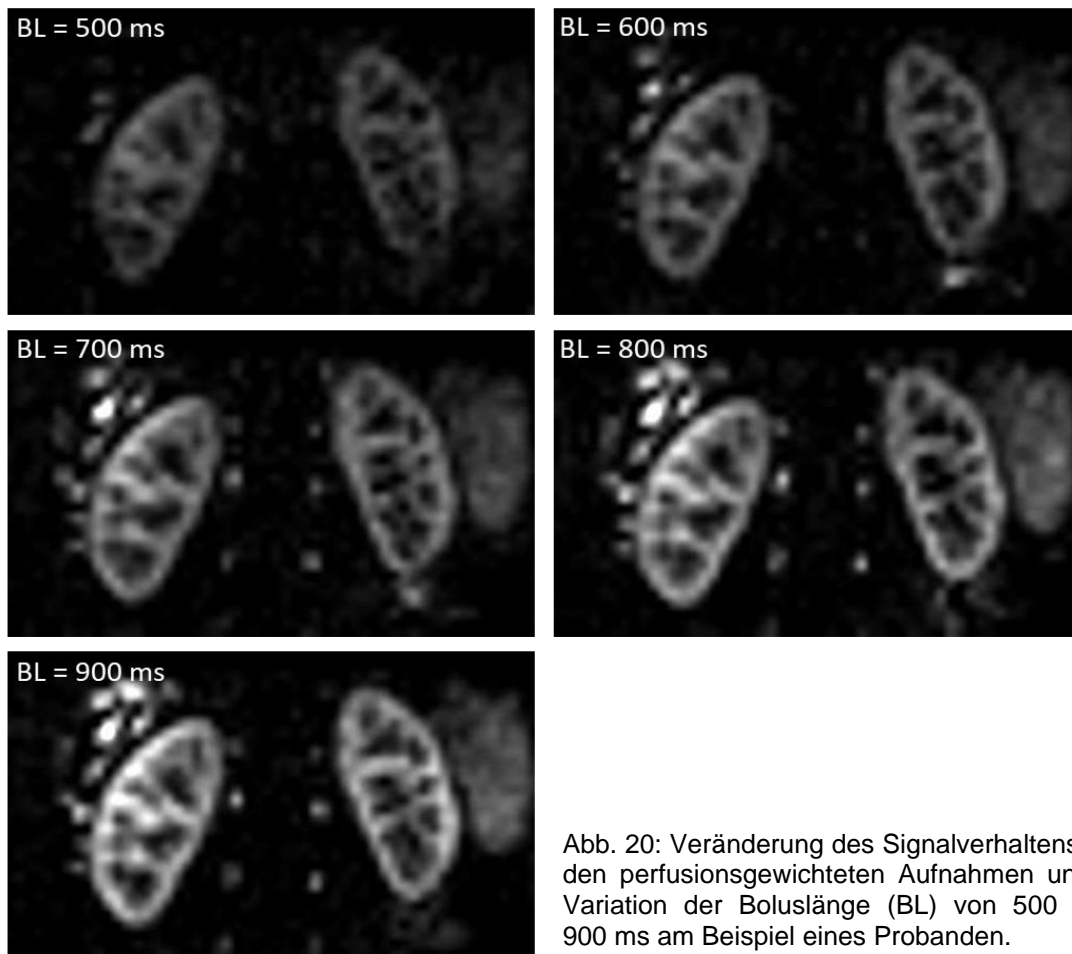


Abb. 20: Veränderung des Signalverhaltens in den perfusionsgewichteten Aufnahmen unter Variation der Boluslänge (BL) von 500 bis 900 ms am Beispiel eines Probanden.

5.1.6. Inversionszeit und Multiple TI

Messungen mit verschiedenen Inversionszeiten wiesen eine kontinuierliche Abnahme des Perfusionssignals mit Steigerung der Inversionszeit von 1200 bis 1800 ms auf (s. Abb. 22). Gleichzeitig ergaben sich bei den Multiple-TI-Messungen mit Inversionszeiten von 300 bis 3000 ms und einem Inkrement von 300 ms innerhalb einer Messserie mit drei verschiedenen Matrixgrößen maximale Perfusionswerte bei ca. 1500 ms (s. Abb. 23 und Abb. 24).

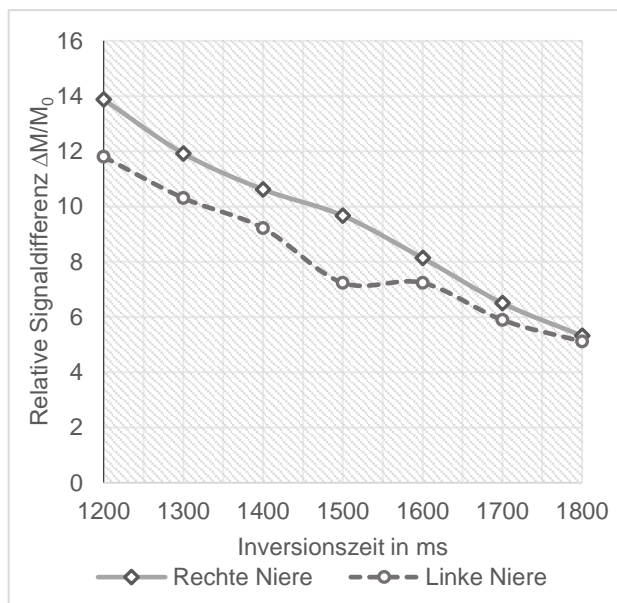


Abb. 21: Relative Signaldifferenz $\Delta M/M_0$ unter Variation der Inversionszeit (TI). Darstellung für die rechte und linke Niere aller 12 Probanden.

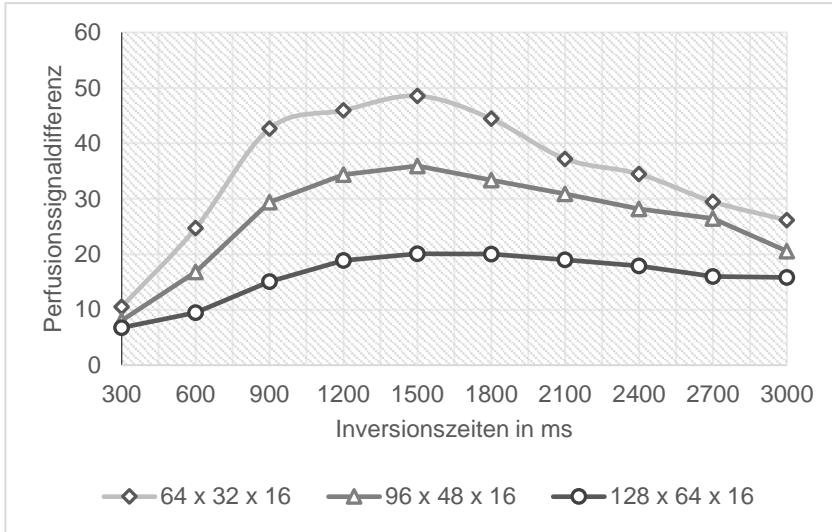


Abb. 22: Veränderung der Perfusions-signaldifferenz bei Multiple-TI-Messungen mit 3 verschiedenen Matrixgrößen zusammenfassend für alle 12 Probanden

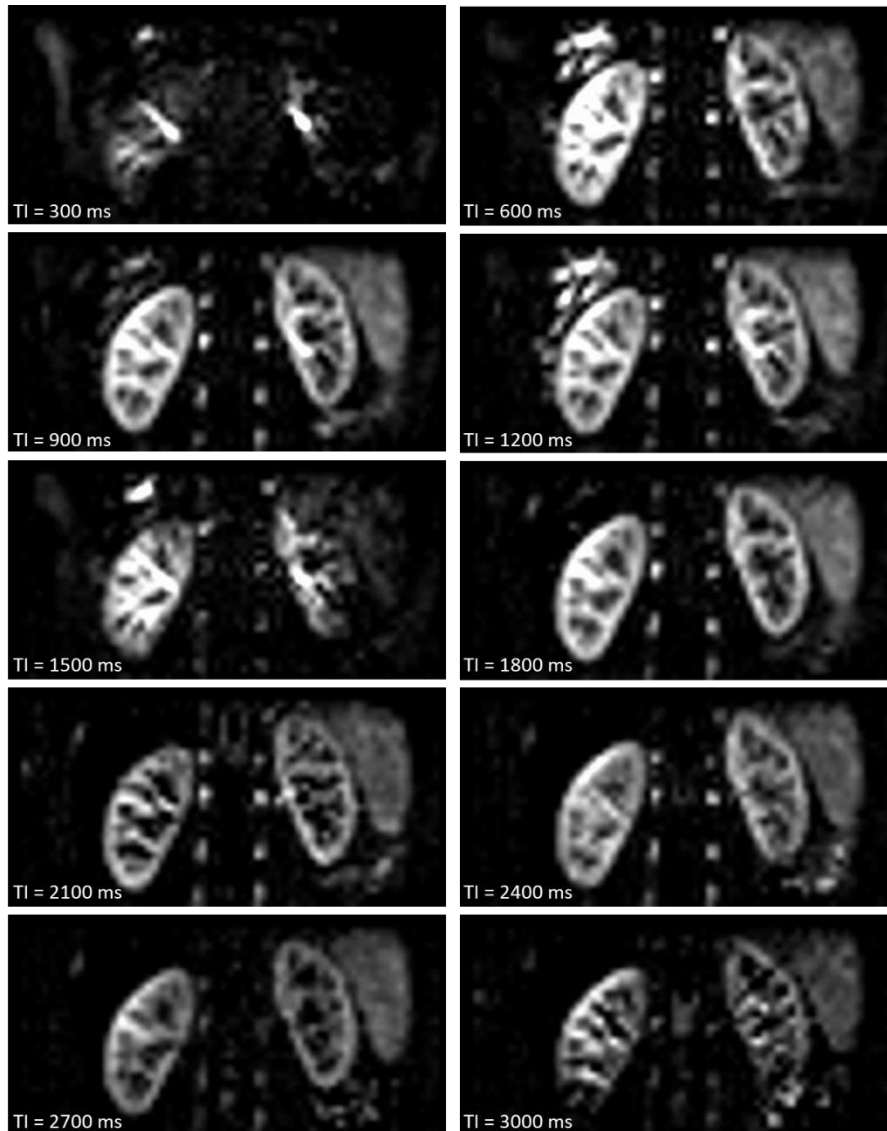


Abb. 23 : Perfusionsgewichtete Aufnahmen der Multiple-TI-Messungen mit unterschiedlichen Inversionszeiten von 300 bis 3000 ms am Beispiel eines Probanden.

5.1.7. Delay after BS

Messungen zur Evaluation des Delay after BS mit unterschiedlichen Delay-Zeiten von 0 bis 100 ms zeigten maximale Perfusionswerte zwischen 60 und 80 ms, wie Abb. 25 und 26 veranschaulichen.

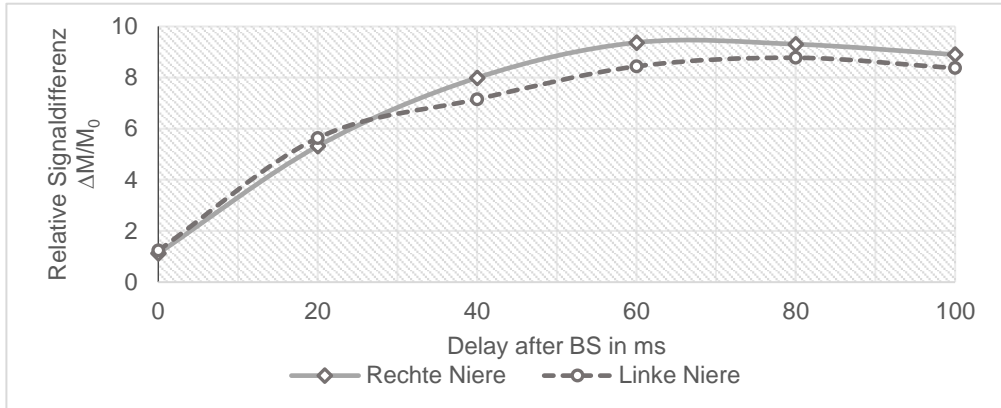


Abb. 25: Veränderung der relativen Signaldifferenz $\Delta M/M_0$ unter Variation des Delay after Background Suppression (BS). Darstellung für die rechte und linke Niere aller 12 Probanden.

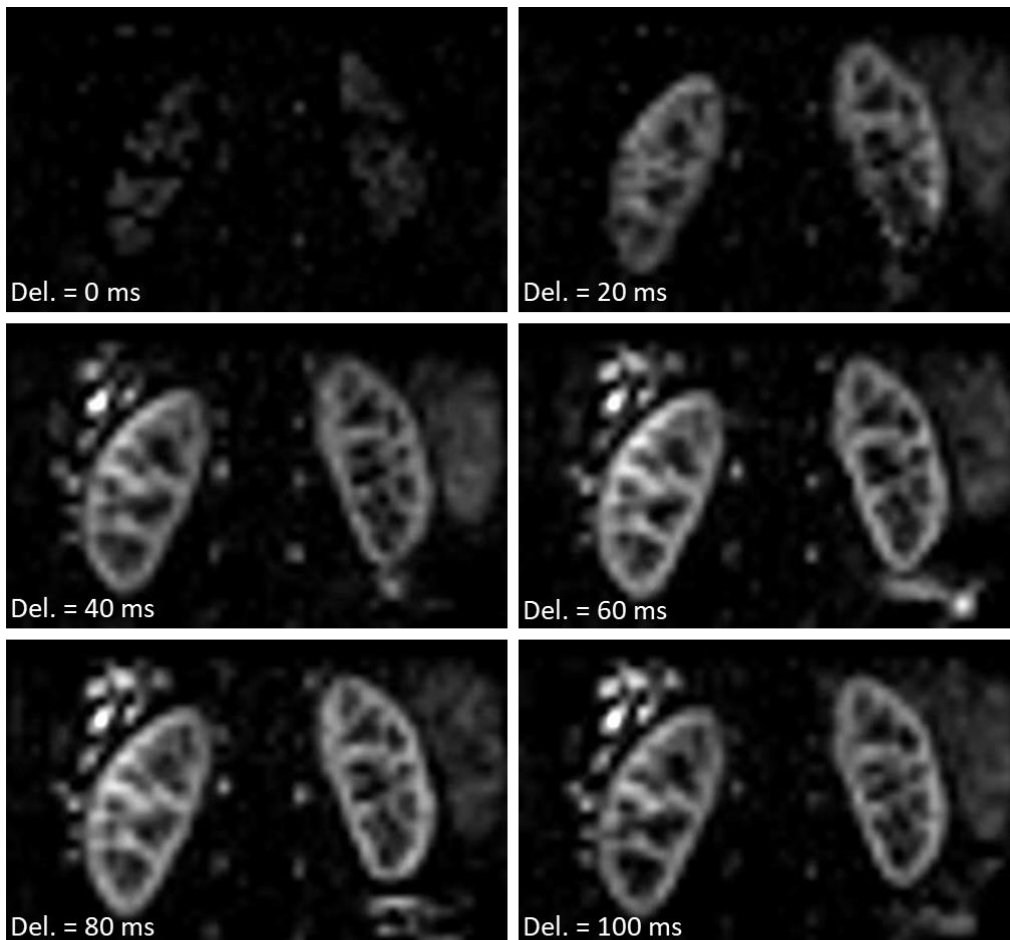


Abb. 24: Veränderung des Signalverhaltens in den perfusionsgewichteten Aufnahmen unter Variation des Delay after Background Suppression (BS) von 0 bis 100 ms am Beispiel eines Probanden.

5.2. Messungen an Patienten

Bei den Messungen an Patienten im Rahmen ihrer Routine-MRT-Untersuchungen wurden jeweils 2 Perfusionsmessungen durchgeführt. Für die erste Messung mit 4 Mittelungen erhielten die Patienten ein Atemkommando, um die Messung unter Atemanhalten auszuführen. Die zweite Messung mit 40 Mittelungen erfolgte ohne Atemkommando unter freier Atmung. Bei den ersten 2 Patienten traten ausgeprägte Bewegungsartefakte ein, wie in Abb. 27 zu sehen ist, weshalb eine quantitative Auswertung der relativen Perfusionssignale hier nicht möglich war. Bei Patient 3 und 4 zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede der relativen Signaldifferenzen zwischen Messungen unter Atemanhalten und unter freier Atmung.

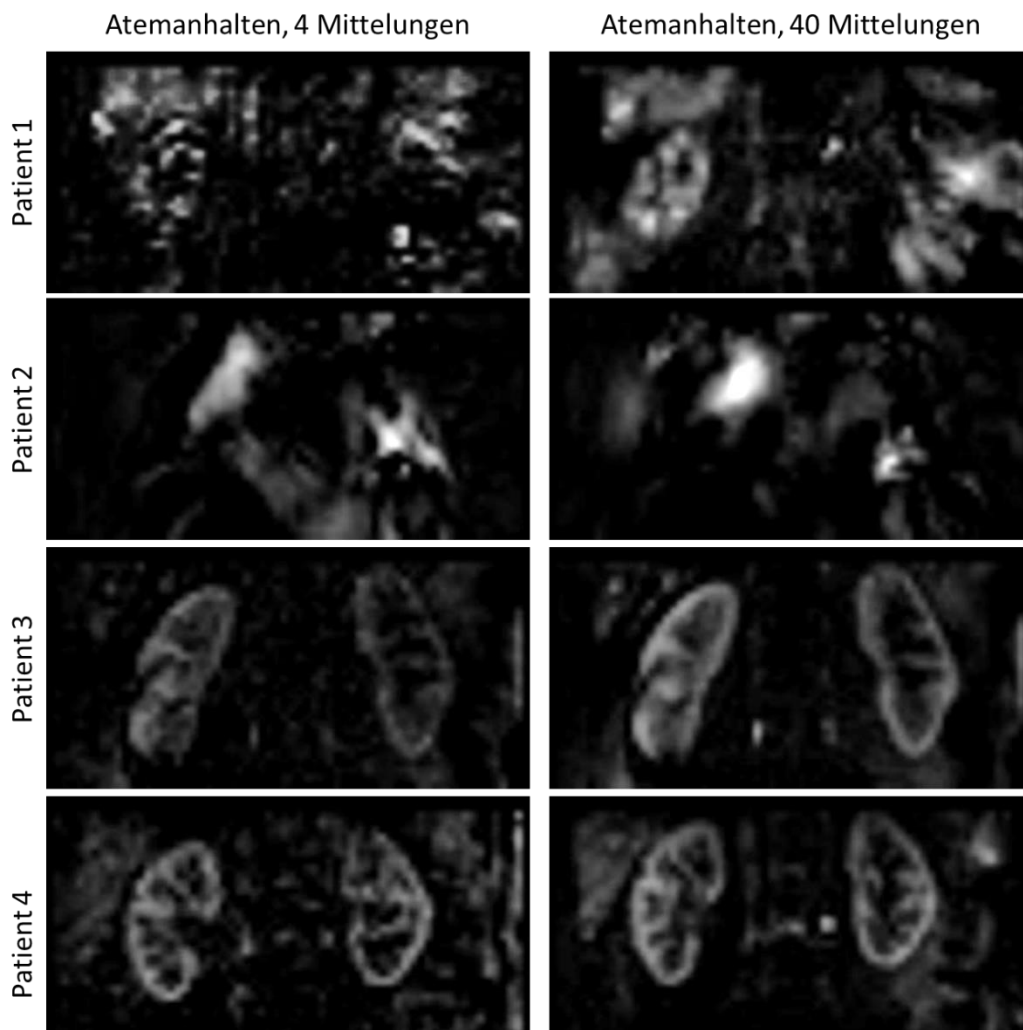


Abb. 26: Vergleich der perfusionsgewichteten Aufnahmen der Messungen an allen 4 Patienten unter Atemanhalten mit 4 Mittelungen und freier Atmung mit 40 Mittelungen.

5.3. Zusammenfassung der Ergebnisse

Mithilfe der hier eingesetzten 3D ASL Perfusionsbildgebung konnten Perfusionsbilder von diagnostisch verwertbarer Qualität bei allen Probanden akquiriert werden. Die quantitative Auswertung der perfusionsgewichteten Aufnahmen lieferte durchschnittliche Perfusionswerte von ca. 61,4 (\pm 16) ml/min/100 g und zeigte sich damit deutlich abweichend von den zu erwartenden physiologischen Ergebnissen mit durchschnittlich 400 ml/min/100 g. Dieses Ergebnis wird später weiter in der Diskussion behandelt.

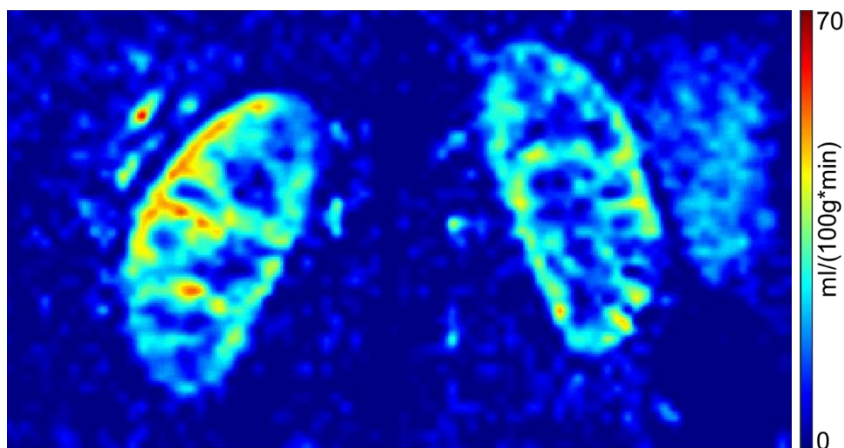


Abb. 27: Farbkodierte perfusionsgewichtete Aufnahme mit Perfusionswerten zwischen 0 und 70 ml/(100g*min).

Bei den Probandenmessungen zur Evaluation und Optimierung ausgewählter Sequenzparameter konnten wichtige Beobachtungen bei der Anwendung von BS, verschiedenen Atemmanövern, vermehrten Mittelungen sowie verbesserten Auflösungen gemacht werden. Darüber hinaus konnten für Messungen mit unterschiedlichen Boluslängen, Inversionszeiten und für das Delay after BS Parametereinstellungen für das maximale Perfusionssignal gefunden werden. Bei den Messungen an Patienten zeigten sich teilweise Schwierigkeiten bei der Durchführung der Atemkommandos und dadurch Einschränkungen der Bildqualität und der Auswertung des Perfusionssignals. Beim Vergleich der Perfusionswerte zwischen rechter und linker Niere von Probanden wurde außerdem ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) festgestellt, wobei die linke Niere im Durchschnitt um 14 % niedrigere Werte für die relativen Signaldifferenzen aufwies.

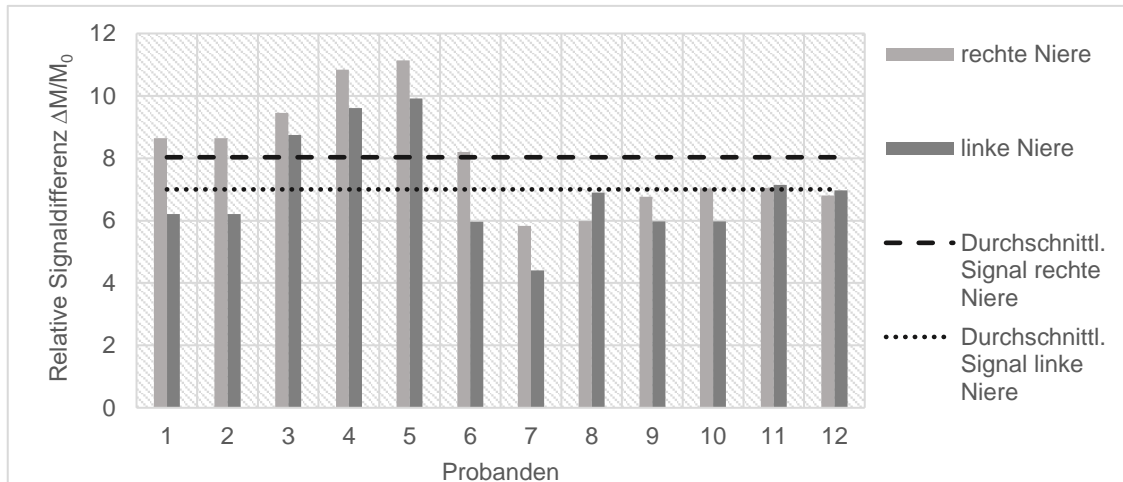


Abb. 28: Vergleich der durchschnittlichen relativen Signaldifferenz $\Delta M/M_0$ von rechter und linker Niere bei allen 12 Probanden.

6. Diskussion

Ziel dieser Studie war es, eine Prototyp 3D ASL-Sequenz zur Perfusionsmessung an den Nieren zu testen und weiter zu optimieren. Hierfür haben wir Messungen an 12 Probanden und 4 Patienten durchgeführt, um für ausgewählte Sequenzparameter die optimale Parametereinstellung zu finden und Aussagen über die Effizienz und Durchführbarkeit verschiedener Hilfstechniken machen zu können. Nicht zuletzt sollen die hier gemachten Erfahrungen auch als Empfehlungen für weiterführende Studien dienen.

6.1. Bewertung der Methoden

Die hier verwendeten Techniken zur Perfusionsmessung am MRT zeichnen sich durch Erkenntnisse und Entwicklungen der aktuellen Forschung aus.

Für die hier durchgeführten Untersuchungen wurde ein MRT mit einer Feldstärke von 3 Tesla verwendet, welches derzeit die maximale Feldstärke der im klinischen Betrieb verwendeten MRTs ist. Höhere Feldstärken gehen mit einer längeren T_1 -Relaxationszeit des Blutes und des Gewebes einher, wodurch sich insgesamt eine Signalsteigerung in der ASL-Bildgebung und eine Erhöhung des SNR versprochen wird [90, 122]. Allerdings steigt mit der Feldstärke auch das Risiko unerwünschter Artefakte und Verzerrungen [2]. Ein eindeutiger Vorteil durch den Einsatz von 3-Tesla Geräten ist bisher nicht nachgewiesen [97].

Die in dieser Arbeit getestete 3D-TGSE-ASL-Sequenz verwendet für das Labeling eine PASL-FAIR-Technik [130]. Diese ist eine der meistverwendeten Labelingtechniken und zeichnet sich im Gegensatz zu der ebenfalls häufig eingesetzten PCASL-Technik durch eine höhere Labelingeffizienz und einer geringeren Absorptionsrate aus [26, 30]. In einer aktuellen Studie, welche die beiden Techniken gegenüberstellt, weist das PASL-Labeling zudem eine bessere Reproduzierbarkeit auf [137]. Eine Herausforderung bei der PASL-Technik stellt jedoch, wie im Abschnitt 4.3.2. beschrieben, die Positionierung der Labelingschicht dar, welche auf der einen Seite den Einschluss großer Gefäße vermeiden und auf der anderen Seite eine möglichst vollständige Erfassung beider Nieren in der sagittalen Bildebene gewährleisten muss [30, 130].

Die hier angewandte 3D-Auslesetechnik nutzt gegenüber 2D-Techniken den Vorteil einer effizienteren Signalausbeute und erhöhten Sensitivität durch volumetrische Auslese, was gleichzeitig zu einer Erhöhung des SNR beiträgt [94, 97]. Die 3D-Technik ermöglicht darüber hinaus eine kontinuierliche Auslese des Datensatzes und vermeidet damit das Problem von Zwischenräumen zwischen den Ausleseschichten [93, 94, 96]. Zusätzlich ist die TGSE-Sequenz unempfindlicher gegenüber Feldinhomogenitäten im Vergleich zur EPI-Datenakquisition [84]. Ein weiterer Vorteil der 3D-Auslesetechnik ist die bessere Anwendbarkeit der BS, da hier der optimale Zeitpunkt für den Einsatz der BS mit der einzelnen Anregung pro TR abgestimmt werden kann [138, 139], wohingegen die Anwendung von BS bei 2D-Sequenzen mit mehreren Anregungen pro TR einen nur begrenzten Nutzen hat [84]. Die Anwendung einer 3D-Auslesetechnik führt jedoch auch dazu, dass sich der Umgang mit Bewegungsartefakten noch komplexer darstellt und Techniken zur automatischen Bewegungskorrektur einer verbesserten Anpassung bedürfen. In dieser Studie haben wir die Anwendung der Motion correction mittels retrospektiver elastischer 2D-Registrierung unterlassen, nachdem einzelne Testuntersuchungen an Probanden erhebliche Bildverzerrungen aufwiesen. Aktuelle Studien unter Anwendung optimierter retrospektiver Motion correction an 3D-Sequenzen zeigen jedoch, dass auch hier eine erfolgreiche Anwendung möglich ist [140-142].

Die Auswertung der ASL-Perfusionsbilder erfolgte durch die manuelle Setzung von ROIs auf die anatomischen Bilder, da ausreichend validierte semiautomatische Segmentierungstechniken in unserer Abteilung nicht zur Verfügung standen. Die manuelle Auswertung bot allerdings zugleich die Möglichkeit, Artefakte aus der Auswertung auszuschließen und Fehlerquellen zuverlässiger aufzudecken.

Für die Perfusionsauswertung haben wir in dieser Studie ausschließlich die Nierenrinde betrachtet. Diese liefert aufgrund der im Vergleich deutlich gesteigerten Durchblutung zuverlässigere Perfusionsergebnisse als das minderdurchblutete Nierenmark [17]. Dennoch wäre für die Zukunft durch weitere Optimierung des SNR in der ASL-Perfusionsbildgebung auch eine zuverlässige Perfusionsmessung der gesamten Niere wünschenswert.

Die Studie wurde an einer kleinen Anzahl an Probanden und Patienten durchgeführt, um ausgesuchte Parameter zu untersuchen und Veränderungen des Perfusionssignals speziell für die angewandte Prototyp-Sequenz zu beobachten. Für eine umfassendere Prüfung der klinischen Durchführbarkeit und Aussagen zur Validität und Reliabilität der ASL-Messungen wäre eine größere Anzahl an Probanden und Patienten nötig.

6.2. Bewertung der Ergebnisse

6.2.1. Evaluation und Optimierung der Sequenzparameter

Die Evaluation verschiedener Parameter unter systematischer Veränderung der Parametereinstellungen hat gezeigt, dass sich das Perfusionssignal und damit die Ergebnisse der Sequenz weiter optimieren lassen, wenn bestimmte Parameter entsprechend adaptiert und Hilfstechiken auf ihren Einfluss auf das Perfusionssignal zuvor getestet werden. Die in Tab. 4 empfohlenen Angaben aus der Zusammenfassung der Studienergebnisse beziehen sich dabei ausschließlich auf die hier angewandte Prototyp-3D-PASL-Sequenz, können aber bedingt auch als Anhaltspunkt für ähnliche Sequenzen mit Anwendung an der Niere dienen.

Die Anwendung der BS zeigte in unseren Messungen den erwarteten positiven Effekt auf die Bildhomogenität und die Breite der Signalvarianzen [84, 86], trug jedoch auch zu erheblichen Signalverlusten bei. Obwohl das Risiko einer Unterschätzung des Perfusionssignals durch Anwendung der BS bekannt ist [84, 92, 134], wird der Einsatz bei der ASL-Bildgebung allgemein empfohlen [2] mit der Einschränkung des Einsatzes von maximal 2 bis 4 adiabatischen Inversionspulsen. Aufgrund des Ausmaßes der Signalminderung bei unseren Messungen unter Anwendung von 2 Inversionspulsen für die BS empfehlen wir vor der klinischen Anwendung eine Überprüfung des renalen Perfusionssignals mit und ohne Anwendung im Vergleich an Probanden.

Die Methode des Atemanhaltens während einer Messung ist bei Probanden eine effektive Methode, um Bewegungsartefakte zu minimieren [84, 126]. Daher wandten wir in unserer Studie für die Untersuchung der unterschiedlichen Sequenzparameter vorwiegend diese Methode der Atemkontrolle an, zumal sie im Vergleich zu anderen Methoden wie der Atemtriggerung eine einfache und zeitsparende Methode darstellt [92]. Allerdings zeigten unsere Erfahrungen, dass die Anwendung bei Patienten eingeschränkt umsetzbar und potenziell zu vermehrten Bewegungsartefakten führt, als wenn eine freie und ruhige Atmung angestrebt wird. Unsere Messungen unter Beobachtung des Perfusionssignals bei Messungen unter Atemanhalten und Messungen unter freier Atmung mit

mehreren Mittlungen zeigten vergleichbare Ergebnisse, weshalb für das klinische Setting Messungen in freier Atmung gegenüber der Atemanhalte-technik zu empfehlen sind, ggf. mit Erhöhung der Anzahl von Mittelungen. Eine eindeutig überlegene Methode zur Atemkontrolle hat sich unter den verschiedenen Techniken bisher in der Literatur nicht herauskristallisiert [2].

Unsere Beobachtungen mit unterschiedlichen In-Plane-Auflösungen zeigten, dass die im Rahmen der Diagnostik oftmals erwünschte höhere Auflösung der Perfusionsbilder mit Vorsicht umgesetzt werden sollte, da es hier ebenfalls zu erheblichen Signalverlusten kommen kann. Ähnliche Ergebnisse konnten auch in einer Studie mit Anwendung der ASL-Technik zur zerebralen Perfusionsmessung beobachtet werden [143]. Unsere Untersuchungen veranschaulichten, dass mit einer Auflösung von $5 \times 5 \times 4 \text{ mm}^3$ sowohl regionale Veränderungen noch ausreichend beurteilt als auch ein akzeptables Perfusionssignal erreicht werden kann.

Eine Steigerung der Boluslänge bewirkte eine stetige Zunahme des Perfusionssignals, allerdings nur bis zu einer Boluslänge von ca. 800 ms. Da die Boluslänge aufgrund des Auftretens unerwünschter Flussartefakte nicht zu lang gewählt werden sollte [86], scheint die Anwendung einer Boluslänge von ca. 800 ms für diese Sequenz empfehlenswert. Bei der Evaluation der Inversion Time (TI) zeigten sich maximale Perfusionssignalwerte um ca. 1200 ms. Ebenso erhielten wir maximale Perfusionsergebnisse für ein Delay after BS um ca. 60 ms.

Parameter	Empfehlung
Background Suppression	<i>Anwendung unter Vorbehalt</i>
Atemmanöver	<i>Atemanhalten/ggf. freie Atmung</i>
Mittelungen	≥ 4
Matrix	64 x 32 x 16
Bolus length	~ 800 ms
Inversion Time	~ 1200 ms
Delay after BS	~ 60 ms

Tab. 4: Zusammenfassung der aus den Studienergebnissen entnommenen Empfehlungen für die Anwendung der hier verwendeten Prototyp 3D ASL-Sequenz.

6.2.2. Quantitative Perfusionsmessung

Insgesamt konnten mit der hier verwendeten 3D ASL-Sequenz mit TGSE Datenakquisition bei allen Probanden und Patienten Perfusionsbilder von guter Qualität und Reproduzierbarkeit erreicht werden.

Trotz ausreichender Signalintensität in der Bildgebung zeigten sich bei der Bestimmung quantitativer Perfusionswerte in dieser Studie systematisch zu niedrige Nierenperfusionswerte. Die unter Anwendung der ASL-Perfusionsbildgebung gemessenen durchschnittlichen Nierenperfusionswerte in der Literatur belaufen sich zwischen 200 und 400 ml/min/100 g [30, 97]. Dabei ist die quantitative Perfusionsmessung mittels ASL bereits in verschiedenen Studien gegenüber etablierteren Methoden, darunter der PAH-Clearance [15], der Mikrospheren-Technik [16], dem Ultraschall [106], der Szintigraphie [107], der Kontrastmittel-CT und der DCE-MRT [17, 18, 108], zur Quantifizierung des renalen Blutflusses validiert worden. Auch die Reproduzierbarkeit der Perfusionsergebnisse der Methode ist bereits in mehreren Studien erfolgreich sowohl an gesunden Probanden als auch an Patienten getestet worden [18, 26, 136, 144].

Die quantitative Perfusionsmessung in unserer Studie lieferte im Durchschnitt Perfusionswerte um die $61,4 (\pm 16)$ ml/min/100 mg und zeigte sich damit um den Faktor 5 kleiner als die in der Literatur gemessenen Perfusionswerte. Es gibt unterschiedliche Fehlerquellen, die zu einer Unterschätzung des Perfusionssignals führen können. Darunter zu nennen sind die physiologische Variation der Nierenperfusion [38], Bewegungsartefakte [90, 126] und der Einschluss großer Gefäße in der Labelingschicht [30, 86, 137].

Die Systematik dieser Abweichung bei allen Probanden und Patienten, das Ausmaß sowie die Diskrepanz dieser Ergebnisse von den qualitativen Perfusionsbildern konnten nicht durch Fehler in der Messpräparation oder durch Artefakte erklärt werden. Daher schlossen wir letztlich am ehesten auf einen Fehler innerhalb der Berechnung der quantitativen Perfusionswerte aus den Perfusionsbildern. Leider konnte in Zusammenarbeit mit den Softwareentwicklern der Grund für die zu niedrigen Perfusionswerte bei der Anwendung dieser Prototyp-Sequenz nicht abschließend geklärt werden.

Vorrangiges Ziel dieser Arbeit war jedoch weder die exakte Bestimmung der absoluten Perfusionswerte der Nieren noch die Validierung der ASL-Methode, welche sich bereits in zahlreichen Studien als valide Perfusionsmessmethode gegenüber etablierten Techniken bewiesen hat. Vielmehr lag der Fokus dieser Arbeit auf der Evaluation sequenzspezifischer Parameter zur Optimierung der Perfusionsmessung, für welche die absoluten Perfusionswerte nicht zwingend notwendig waren, zumal die Darstellung der Veränderung der Signalintensität auch mit relativen Perfusionswerten möglich war.

6.2.3. Perfusionsdifferenz zwischen rechter und linker Niere

In dieser Studie konnte eine signifikante Perfusionsdifferenz zwischen rechter und linker Niere beobachtet werden, wobei die linke Niere durchschnittlich signifikant niedrigere Perfusionssignalwerte aufwies als die rechte Niere. Die meisten Studien mit Anwendung der ASL Technik haben die rechte und linke Niere nicht getrennt ausgewertet [26]. Einzelne Studien, die ebenfalls einen Seitenvergleich durchführten, beobachteten keine Signaldifferenz [142, 145, 146].

Als möglichen Grund für die bei uns beobachtete Seitendifferenz könnte das Labeling-Schema herangezogen werden. Wie im Abschnitt Methoden beschrieben, wird für die korrekte Perfusionsmessung eine Bildvolumenpositionierung in koronarer, axialer und sagittaler Ebene durchgeführt, wobei das Bildvolumen und anschließend ebenso die Perfusionsbildgebung beide Nieren auf einmal erfasst. Ein kritischer Punkt bei der Bildvolumenpositionierung für das Labeling ist die Aussparung größerer Gefäße, insbesondere der Aorta. Die optimale Bildvolumenplatzierung für beide Nieren gleichzeitig lässt dabei außer Acht, dass die menschliche Anatomie nicht symmetrisch ist und somit rechte und linke Niere deutliche Unterschiede in Größe, Form und Position aufweisen können. Damit ist eine optimale Bildvolumenpositionierung für beide Nieren gleichzeitig schwierig und könnte zur Folge ein unterschiedliches Labeling und daraus resultierend unterschiedliche Perfusionssignalwerte bedingen.

Darüber hinaus umfasst die Asymmetrie der menschlichen Anatomie auch die Umgebungsstrukturen der Nieren. Während die Umgebung der rechten Niere vor allem durch die Leber als direkten Nachbarn ausgefüllt wird, weist die linke Niere Lagebeziehungen zu Magen, Milz und Bauchspeicheldrüse auf. Dadurch bedingt liegt die rechte Niere im Schnitt einen halben Wirbelkörper tiefer als die linke Niere. Außerdem könnte die enge Lagebeziehung der rechten Niere zur Leber zu einer geringeren Atemverschieblichkeit und damit zu reduzierten Bewegungsartefakten und einem höheren Perfusionssignal beitragen. Um diese Hypothesen zu überprüfen, könnten Messungen für beide Nieren einzeln durchgeführt und verglichen oder ein anderes Labeling-Schema zum Vergleich herangezogen werden.

6.3. Klinische Anwendbarkeit und Ausblick

Die Messungen mit der hier angewandten 3D ASL-Technik an der Niere haben gezeigt, dass mit dieser Methode eine Perfusionsbildgebung mit hoher räumlicher Auflösung, suffizienter Signalausbeute und diagnostisch verwertbarer Qualität erreicht werden kann.

Die hier erlangten Erkenntnisse und Erfahrungen können in zukünftigen Studien eingesetzt werden, um mit dieser Methode noch weitere technische und klinische Fortschritte in der ASL-Bildgebung voranzutreiben.

Technisch wären Vergleiche verschiedener Labeling-, Auslese- und Datenverarbeitungsmethoden interessant, um die Vor- und Nachteile der einzelnen Methoden besser zu charakterisieren. Besonders naheliegend wäre hier auch ein Vergleich des hier angewandten PASL-Labelings mit neueren PCASL-Methoden. Auch die Erprobung und Anwendung von Sequenzen mit einer zuverlässigeren und robusteren quantitativen Auswertung der ASL-Messung wird ein essenzieller Bestandteil weiterführender Studien sein.

Methodisch wäre eine Untersuchung eines größeren Probanden- und Patientenkollektivs erstrebenswert, um umfassendere Aussagen zur Reliabilität und Reproduzierbarkeit machen zu können. Dabei könnte gerade die Anwendung an Patienten mit bekannten Nephropathien oder Patienten mit dem Risiko der

Entwicklung einer Nephropathie noch weitere Erkenntnisse zur Anwendbarkeit und Verwertbarkeit der Informationen liefern sowie die Validität der Methode weiter bestätigen.

Von besonderem Interesse wäre für zukünftige Studien auch der Vergleich der ASL-Technik mit anderen etablierten Methoden zur funktionellen Nierendiagnostik sowie die Korrelation verschiedener funktioneller MRT-Techniken und weiterer diagnostischer Parameter im klinischen Setting. Gerade diese Punkte sind noch nicht ausreichend in Studien untersucht worden, weshalb die ASL-Technik auch weiterhin noch ein spannendes Gebiet für Entwicklungen und klinische Forschungsprojekte bleibt.

7. Zusammenfassung

Arterial Spin Labeling ist eine Methode zur funktionellen Diagnostik am MRT mit Fokus auf die Organperfusion, welche u. a. in engem Zusammenhang mit der Entwicklung von chronischen Nierenerkrankungen sowie zahlreichen weiteren Nierenpathologien steht. Dabei ermöglicht diese Technik eine qualitative als auch quantitative Perfusionsbildgebung ohne Anwendung von Kontrastmittel, Strahlung oder invasiver Techniken. Die Nieren stellen hierbei die Perfusionsbildgebung aufgrund ihrer Physiologie und Anatomie vor besondere Herausforderungen, welche u. a. die Bewältigung der atembedingten Bewegungsartefakte sowie das niedrige Signal-zu-Rauschen-Verhältnis einschließen. Um diese funktionelle Bildgebungstechnik in der Zukunft auch für die Routinediagnostik der Nierenfunktion bereitstellen zu können, bedarf es weiterer Optimierungen sowohl in der Bildgebung als auch in der Praxis.

Unter der Fragestellung, wie eine Optimierung der praktischen Anwendung und der Parametereinstellungen erzielt werden kann, haben wir eine Prototyp 3D ASL-Sequenz mit FAIR-Präparation und einer 3D Turbo-Gradient-Spin-Echo (TGSE)-Akquisition getestet. Dabei untersuchten wir sequenzspezifische Parameter und Methoden zur Artefaktunterdrückung an einem 3 Tesla MRT bei insgesamt 12 Probanden und 4 Patienten, um für die ausgewählten Parameter optimale Einstellungen für maximale Perfusionssignalerträge zu evaluieren und Aussagen zu der Durchführbarkeit und dem Einfluss bestimmter Hilfsmittel geben zu können. Dies beinhaltete mehrere Punkte, darunter die Frage nach dem geeigneten Atemmanöver (Atemanhalten/freie Atmung), dem Einfluss der Background Suppression (BS), der Matrixgröße und der Anzahl der Mittelungen sowie die Suche nach optimalen Einstellungen der Boluslänge, der Inversionszeit und des Delay after BS.

Die Messungen unter verschiedenen Atemmanövern zeigten eine vergleichbare Gesamtperfusion unter Atemanhalten und freier Atmung, wobei die Varianzen unter freier Atmung deutlich größer waren. Messungen zur Untersuchung des Einflusses von BS auf das Perfusionssignal wiesen signifikante Signalverluste unter Anwendung der BS auf. Auch die Veränderung der Matrixgröße führte bei

Einstellungen mit höheren Auflösungen zu erheblichen Signaleinbußen. Messungen mit einer unterschiedlichen Anzahl von Mittelungen zeigten keine signifikanten Unterschiede in der Gesamtpfusion, jedoch eine deutliche Reduktion der Streubreite bei einer Vervielfachung der Mittelungen. Für Messungen mit systematischer Variation der Boluslänge, Inversionszeit und Delay after BS konnten optimierte Parametereinstellungen gefunden werden mit $BL = 800 \text{ ms}$, $TI = 1200 \text{ ms}$ und $\text{Del. after BS} = 80 \text{ ms}$. Messungen an Patienten dienten der Untersuchung der Durchführbarkeit der Atemmanöver und zeigten ausgeprägte Bewegungsartefakte bei Messungen unter Atemanhalten.

Zusammenfassend konnten in dieser Arbeit wesentliche Erkenntnisse zu der Durchführung und Anwendung der ASL-Technik an den Nieren gesammelt und Empfehlungen für zukünftige Studien gegeben werden. Dabei ist deutlich geworden, dass weiterhin Kompromisse zwischen einem akzeptablen Perfusionssignal, höherer Bildauflösung und der Untersuchungszeit notwendig sind. Auch die Auswahl von Hilfstechniken wie BS oder dem geeigneten Atemmanöver zur Minimierung der Bewegungsartefakte sollten stets sequenzspezifisch angepasst und nach dem individuellen Schwerpunkt sowie patientengerecht erfolgen. Die Arbeit hat jedoch auch gezeigt, dass durch Anwendung geeigneter Parametereinstellung eine zusätzliche Optimierung der ASL-Bildgebung erreicht werden kann.

Mit einer optimalen Kombination aus Labeling-, Auslese- und Datenverarbeitungsmethoden gilt es nun auch in klinischen Studien an Patienten in Korrelation zu etablierteren Untersuchungsmethoden die Validität und Zuverlässigkeit der ASL-Bildgebung weiter unter Beweis zu stellen, um somit in der Zukunft durch diese funktionelle Bildgebungstechnik in der MRT zu einer weiteren Verbesserung der Prävention und Diagnostik von Nierenerkrankungen beitragen zu können.

8. Referenzen

8.1. Literaturverzeichnis

1. Fenchel, M., et al., *Perfusion MR Imaging with FAIR True FISP Spin Labeling in Patients with and without Renal Artery Stenosis: Initial Experience*. Radiology, 2006. **238**(3): p. 1013-1021.
2. Nery, F., et al., *Consensus-based technical recommendations for clinical translation of renal ASL MRI*. Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine, 2020. **33**(1): p. 141-161.
3. *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015*. Lancet, 2016. **388**: p. 1545-1602.
4. Detre, J.A., et al., *Perfusion imaging*. Magnetic Resonance in Medicine, 1992. **23**(1): p. 37-45.
5. Williams, D.S., et al., *Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1992. **89**(1): p. 212-216.
6. Rossi, C., et al., *Histogram analysis of renal arterial spin labeling perfusion data reveals differences between volunteers and patients with mild chronic kidney disease*. Invest Radiol, 2012. **47**(8): p. 490-6.
7. Lanzman, R.S., et al., *Arterial Spin-labeling MR Imaging of Renal Masses: Correlation with Histopathologic Findings*. Radiology, 2012. **265**(3): p. 799-808.
8. Cox, E.F., et al., *Multiparametric Renal Magnetic Resonance Imaging: Validation, Interventions, and Alterations in Chronic Kidney Disease*. Front Physiol, 2017. **8**: p. 696.
9. De Bazelaire, C., et al., *Arterial spin labeling blood flow magnetic resonance imaging for the characterization of metastatic renal cell carcinoma(1)*. Acad Radiol, 2005. **12**(3): p. 347-57.
10. Pedrosa, I., et al., *Arterial spin labeling MR imaging for characterisation of renal masses in patients with impaired renal function: initial experience*. European Radiology, 2012. **22**(2): p. 484-492.
11. Yuan, Q., et al., *Intratumor Heterogeneity of Perfusion and Diffusion in Clear-Cell Renal Cell Carcinoma: Correlation With Tumor Cellularity*. Clin Genitourin Cancer, 2016. **14**(6): p. e585-e594.
12. Cutajar, M., et al., *Renal blood flow using arterial spin labelling MRI and calculated filtration fraction in healthy adult kidney donors Pre-nephrectomy and post-nephrectomy*. Eur Radiol, 2015. **25**(8): p. 2390-6.
13. Artz, N.S., et al., *Arterial spin labeling MRI for assessment of perfusion in native and transplanted kidneys*. Magn Reson Imaging, 2011. **29**(1): p. 74-82.
14. Hueper, K., et al., *Functional MRI detects perfusion impairment in renal allografts with delayed graft function*. Am J Physiol Renal Physiol, 2015. **308**(12): p. F1444-51.
15. Ritt, M., et al., *Measurement of kidney perfusion by magnetic resonance imaging: comparison of MRI with arterial spin labeling to para-*

- aminohippuric acid plasma clearance in male subjects with metabolic syndrome*. *Nephrol Dial Transplant*, 2010. **25**(4): p. 1126-33.
16. Artz, N.S., et al., *Comparing kidney perfusion using noncontrast arterial spin labeling MRI and microsphere methods in an interventional swine model*. *Invest Radiol*, 2011. **46**(2): p. 124-31.
 17. Wu, W.C., et al., *Renal perfusion 3-T MR imaging: a comparative study of arterial spin labeling and dynamic contrast-enhanced techniques*. *Radiology*, 2011. **261**(3): p. 845-53.
 18. Cutajar, M., et al., *Comparison of ASL and DCE MRI for the non-invasive measurement of renal blood flow: quantification and reproducibility*. *Eur Radiol*, 2014. **24**(6): p. 1300-8.
 19. Schulte, E., *Niere und ableitende Harnwege*, in *Duale Reihe Anatomie*, G. Aumüller, et al., Editors. 2017, Georg Thieme Verlag.
 20. Segerer, K., -, *Niere und Ableitende Harnwege*, in *Springer-Lehrbuch : SpringerLink : Bücher*, C. Wanner, J. Steffel, and T. Lüscher, Editors. 2014, Springer: Berlin, Heidelberg.
 21. Eknoyan, G., et al., *KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease*. *Kidney Int*, 2013. **3**(1): p. 5-14.
 22. Levey, A.S., L.A. Inker, and J. Coresh, *GFR Estimation: From Physiology to Public Health*. *American Journal of Kidney Diseases*, 2014. **63**(5): p. 820-834.
 23. Huynh-Do, U., M. Fiedler, and B. Vogt, *Beurteilung der Nierenfunktion*. *Der Internist*, 2018. **59**(1): p. 48-56.
 24. Stevens, L.A. and A.S. Levey, *Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR*. *Journal of the American society of nephrology*, 2009. **20**(11): p. 2305-2313.
 25. Delanaye, P., et al., *Calibration and precision of serum creatinine and plasma cystatin C measurement: impact on the estimation of glomerular filtration rate*. *Journal of nephrology*, 2014. **27**(5): p. 467-475.
 26. Odudu, A., et al., *Arterial spin labelling MRI to measure renal perfusion: a systematic review and statement paper*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2018. **33**(suppl_2): p. ii15-ii21.
 27. Evans, R.G., et al., *Intrarenal oxygenation: unique challenges and the biophysical basis of homeostasis*. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2008. **295**(5): p. F1259-F1270.
 28. Ow, C.P.C., et al., *Renal hypoxia in kidney disease: Cause or consequence?* *Acta Physiologica*, 2018. **222**(4): p. e12999.
 29. Petersen, E., et al., *Non-invasive measurement of perfusion: a critical review of arterial spin labelling techniques*. *The British journal of radiology*, 2006. **79**(944): p. 688-701.
 30. Martirosian, P., et al., *Magnetic resonance perfusion imaging without contrast media*. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2010. **37**(1): p. 52-64.
 31. Ewing, J.R., B. David, and P.B. Barker, *Imaging of flow: basic principles*, in *Clinical Perfusion MRI : Techniques and Applications*, P.B. Barker, X. Golay, and G. Zaharchuk, Editors. 2013, Cambridge University Press: New York, UNITED STATES. p. 1 ff.

32. Obrist, W.D., *The History and Development of CBF Measurements*. KEIO JOURNAL OF MEDICINE, 2000. **49**: p. A1-A3.
33. Meier, P. and K.L. Zierler, *On the Theory of the Indicator-Dilution Method for Measurement of Blood Flow and Volume*. Journal of Applied Physiology, 1954. **6**(12): p. 731-744.
34. KETY, S.S., *THE THEORY AND APPLICATIONS OF THE EXCHANGE OF INERT GAS AT THE LUNGS AND TISSUES*. Pharmacological Reviews, 1951. **3**(1): p. 1-41.
35. Prasad, P.P. and R.R. Edelman, *MR perfusion imaging in the body: kidney, liver, and lung*, in *Clinical Perfusion MRI : Techniques and Applications*, P.B. Barker, X. Golay, and G. Zaharchuk, Editors. 2013, Cambridge University Press: New York, UNITED STATES. p. 281 ff.
36. Aukland, K., *Methods for Measuring Renal Blood Flow: Total Flow and Regional Distribution*. Annual Review of Physiology, 1980. **42**(1): p. 543-555.
37. Heymann, M.A., et al., *Blood flow measurements with radionuclide-labeled particles*. Progress in cardiovascular diseases, 1977. **20**(1): p. 55-79.
38. Beierwaltes, W.H., et al., *Assessment of renal function; clearance, the renal microcirculation, renal blood flow, and metabolic balance*. Comprehensive Physiology, 2013. **3**(1): p. 165-200.
39. Sehgal, C.M., et al., *Renal blood flow changes induced with endothelin-1 and fenoldopam mesylate at quantitative Doppler US: initial results in a canine study*. Radiology, 2001. **219**(2): p. 419-426.
40. Dietrich, C., et al., *An EFSUMB introduction into Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound (DCE-US) for quantification of tumour perfusion*. Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound, 2012. **33**(04): p. 344-351.
41. Aronson, S., et al., *Assessment of renal blood flow with contrast ultrasonography*. Anesthesia and analgesia, 1993. **76**(5): p. 964-970.
42. Grenier, N., et al., *Perfusion imaging in renal diseases*. Diagnostic and interventional imaging, 2013. **94**(12): p. 1313-1322.
43. Lerman, L.O., M. Rodriguez-Porcel, and J.C. Romero, *The development of x-ray imaging to study renal function*. Kidney international, 1999. **55**(2): p. 400-416.
44. Miles, K., *Measurement of tissue perfusion by dynamic computed tomography*. The British journal of radiology, 1991. **64**(761): p. 409-412.
45. McDonald, J.S., et al., *Risk of intravenous contrast material-mediated acute kidney injury: a propensity score-matched study stratified by baseline-estimated glomerular filtration rate*. Radiology, 2014. **271**(1): p. 65-73.
46. Tao, S.M., et al., *Contrast-induced nephropathy in CT: incidence, risk factors and strategies for prevention*. European radiology, 2016. **26**(9): p. 3310-3318.
47. Taylor, A.T., *Radionuclides in Nephrourology, Part 1: Radiopharmaceuticals, Quality Control, and Quantitative Indices*. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine, 2014. **55**(4): p. 608-615.

48. Sourbron, S.P., et al., *MRI-Measurement of Perfusion and Glomerular Filtration in the Human Kidney With a Separable Compartment Model*. Investigative Radiology, 2008. **43**(1): p. 40-48.
49. Layne, K.A., et al., *Gadolinium deposition and the potential for toxicological sequelae—A literature review of issues surrounding gadolinium-based contrast agents*. British journal of clinical pharmacology, 2018. **84**(11): p. 2522-2534.
50. Lohrke, J., et al., *25 years of contrast-enhanced MRI: developments, current challenges and future perspectives*. Advances in therapy, 2016. **33**(1): p. 1-28.
51. Schieda, N., et al., *Gadolinium-based contrast agents in kidney disease: A comprehensive review and clinical practice guideline issued by the Canadian Association of Radiologists*. Canadian journal of kidney health and disease, 2018. **5**: p. 2054358118778573.
52. Notohamiprodo, M., M.F. Reiser, and S.P. Sourbron, *Diffusion and perfusion of the kidney*. European Journal of Radiology, 2010. **76**(3): p. 337-347.
53. Notohamiprodo, M., et al., *Diffusion tensor imaging (DTI) of the kidney at 3 Tesla—feasibility, protocol evaluation and comparison to 1.5 Tesla*. Investigative radiology, 2010. **45**(5): p. 245-254.
54. Weishaupt, D., *Spins und das MR-Phänomen*, in *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, D. Weishaupt, V. Köchli, and B. Marincek, Editors. 2014, Springer Medizin Verlag: Heidelberg. p. 2-5.
55. Schick, F., *Grundlagen der Magnetresonanztomographie*. Der Radiologe, 2007. **47**(1): p. S7-S26.
56. Weishaupt, D., *Bildkontrast*, in *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, D. Weishaupt, V. Köchli, and B. Marincek, Editors. 2014, Springer Medizin Verlag: Heidelberg. p. 12-16.
57. Weishaupt, D., *Schichtwahl und Ortskodierung*, in *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, D. Weishaupt, V. Köchli, and B. Marincek, Editors. 2014, Springer Medizin Verlag: Heidelberg. p. 22-26.
58. Hünenbein, R., *Magnetresonanztomografie (MRT)*, in *Duale Reihe Radiologie*, M. Reiser, F.-P. Kuhn, and J. Debus, Editors. 2011, Georg Thieme Verlag.
59. Weishaupt, D., *Aufbau eines MR-Tomographen*, in *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, D. Weishaupt, V. Köchli, and B. Marincek, Editors. 2014, Springer Medizin Verlag: Heidelberg. p. 42-45.
60. Schick, F., *Sequenzen in der MRT*. Der Radiologe, 2006. **46**(9): p. 803-820.
61. Weishaupt, D., *Basis-Pulssequenzen*, in *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, D. Weishaupt, V. Köchli, and B. Marincek, Editors. 2014, Springer Medizin Verlag: Heidelberg. p. 48-54.

62. Weishaupt, D., *Schnelle Puls-Sequenzen*, in *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, D. Weishaupt, V. Köchli, and B. Marincek, Editors. 2014, Springer Medizin Verlag: Heidelberg. p. 56-62.
63. Weishaupt, D., *Determinanten des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses*, in *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, D. Weishaupt, V. Köchli, and B. Marincek, Editors. 2014, Springer Medizin Verlag: Heidelberg. p. 32-39.
64. Weishaupt, D., *Artefakte im MR-Bild*, in *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, D. Weishaupt, V. Köchli, and B. Marincek, Editors. 2014, Springer Medizin Verlag: Heidelberg. p. 142-148.
65. Panych, L.P. and B. Madore, *The physics of MRI safety*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2018. **47**(1): p. 28-43.
66. Gumprecht, D.u.H., H., *Jahresbericht 2002 der Strahlenschutzkommission*, N.u.R. Bundesministerium für Umwelt, Editor. 2003, Urban und Fischer: München.
67. Mühlenweg, M., G. Schaefers, and S. Trattnig, *Neues aus Gesetzen, Richtlinien und Sicherheitsstandards für die MRT*. Der Radiologe, 2015. **55**(8): p. 691-696.
68. Weishaupt, D., *Sicherheit und Risiken*, in *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, D. Weishaupt, V. Köchli, and B. Marincek, Editors. 2014, Springer Medizin Verlag: Heidelberg. p. 156-162.
69. Sammet, S., *Magnetic resonance safety*. Abdominal Radiology, 2016. **41**(3): p. 444-451.
70. Fröhlich, J., *MR-Kontrastmittel*, in *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*, D. Weishaupt, V. Köchli, and B. Marincek, Editors. 2014, Springer Medizin Verlag: Heidelberg. p. 110-123.
71. Lee, D., *Mechanisms of contrast enhancement in magnetic resonance imaging*. Canadian Association of Radiologists journal= Journal l'Association canadienne des radiologistes, 1991. **42**(1): p. 6-12.
72. Bruder, O., et al., *Acute adverse reactions to gadolinium-based contrast agents in CMR: multicenter experience with 17,767 patients from the EuroCMR Registry*. JACC: Cardiovascular Imaging, 2011. **4**(11): p. 1171-1176.
73. Grobner, T., *Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis?* Nephrology Dialysis Transplantation, 2006. **21**(4): p. 1104-1108.
74. Waikhom, R. and A. Taraphder, *Nephrogenic systemic fibrosis: a brief review*. Indian J Dermatol, 2011. **56**(1): p. 54-8.
75. Errante, Y., et al., *Progressive increase of T1 signal intensity of the dentate nucleus on unenhanced magnetic resonance images is associated with cumulative doses of intravenously administered gadodiamide in patients with normal renal function, suggesting dechelation*. Investigative radiology, 2014. **49**(10): p. 685-690.

76. Kanda, T., et al., *High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material*. Radiology, 2013. **270**(3): p. 834-841.
77. McDonald, R.J., et al., *Gadolinium deposition in human brain tissues after contrast-enhanced MR imaging in adult patients without intracranial abnormalities*. Radiology, 2017. **285**(2): p. 546-554.
78. Murata, N., et al., *Macrocyclic and other non-group 1 gadolinium contrast agents deposit low levels of gadolinium in brain and bone tissue: preliminary results from 9 patients with normal renal function*. Investigative radiology, 2016. **51**(7): p. 447-453.
79. Agency, E.M., *EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans*. 2017, European Medicines Agency London.
80. Williams, D.S., et al., *Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1992. **89**(1): p. 212-216.
81. Golay, X., J. Hendrikse, and T.C. Lim, *Perfusion imaging using arterial spin labeling*. Top Magn Reson Imaging, 2004. **15**(1): p. 10-27.
82. Williams, D.S., *Quantitative perfusion imaging using arterial spin labeling*. Methods Mol Med, 2006. **124**: p. 151-73.
83. Wong, E.C., *An introduction to ASL labeling techniques*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2014. **40**(1): p. 1-10.
84. Alsop, D.C., et al., *Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia*. Magn Reson Med, 2015. **73**(1): p. 102-16.
85. Alsop, D.C. and J.A. Detre, *Multisection cerebral blood flow MR imaging with continuous arterial spin labeling*. Radiology, 1998. **208**(2): p. 410-416.
86. Petros, M., et al., *FAIR true-FISP perfusion imaging of the kidneys*. Magnetic Resonance in Medicine, 2004. **51**(2): p. 353-361.
87. Luh, W.M., et al., *QUIPSS II with thin-slice T1 periodic saturation: a method for improving accuracy of quantitative perfusion imaging using pulsed arterial spin labeling*. Magnetic resonance in medicine, 1999. **41**(6): p. 1246-1254.
88. C., W.E., B.R. B., and F.L. R., *Quantitative imaging of perfusion using a single subtraction (QUIPSS and QUIPSS II)*. Magnetic Resonance in Medicine, 1998. **39**(5): p. 702-708.
89. Wong, E.C., R.B. Buxton, and L.R. Frank, *A theoretical and experimental comparison of continuous and pulsed arterial spin labeling techniques for quantitative perfusion imaging*. Magnetic Resonance in Medicine, 1998. **40**(3): p. 348-355.
90. Nery, F., I. Gordon, and D. Thomas, *Non-invasive renal perfusion imaging using arterial spin labeling MRI: challenges and opportunities*. Diagnostics, 2018. **8**(1): p. 2.

91. Boss, A., et al., *FAIR-TrueFISP imaging of cerebral perfusion in areas of high magnetic susceptibility differences at 1.5 and 3 Tesla*. J Magn Reson Imaging, 2007. **25**(5): p. 924-31.
92. Gardener, A.G. and S.T. Francis, *Multislice perfusion of the kidneys using parallel imaging: image acquisition and analysis strategies*. Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2010. **63**(6): p. 1627-1636.
93. Fernández-Seara, M.A., et al., *Continuous arterial spin labeling perfusion measurements using single shot 3D GRASE at 3 T*. Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2005. **54**(5): p. 1241-1247.
94. Günther, M., K. Oshio, and D.A. Feinberg, *Single-shot 3D imaging techniques improve arterial spin labeling perfusion measurements*. Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2005. **54**(2): p. 491-498.
95. Martin, S.Z., et al., *3D GRASE pulsed arterial spin labeling at multiple inflow times in patients with long arterial transit times: comparison with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MRI at 3 Tesla*. J Cereb Blood Flow Metab, 2015. **35**(3): p. 392-401.
96. Park, S.-H., D.J.J. Wang, and T.Q. Duong, *Balanced steady state free precession for arterial spin labeling MRI: Initial experience for blood flow mapping in human brain, retina, and kidney*. Magnetic Resonance Imaging, 2013. **31**(7): p. 1044-1050.
97. Robson, P.M., et al., *Volumetric Arterial Spin-labeled Perfusion Imaging of the Kidneys with a Three-dimensional Fast Spin Echo Acquisition*. Acad Radiol, 2016. **23**(2): p. 144-54.
98. Cutajar, M., et al., *Repeatability of renal arterial spin labelling MRI in healthy subjects*. Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine, 2012. **25**(2): p. 145-153.
99. Feinberg, D.A. and K. Oshio, *GRASE (gradient-and spin-echo) MR imaging: a new fast clinical imaging technique*. Radiology, 1991. **181**(2): p. 597-602.
100. Calamante, F., et al., *A model for quantification of perfusion in pulsed labelling techniques*. NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In Vivo, 1996. **9**(2): p. 79-83.
101. Kwong, K.K., et al., *MR perfusion studies with T1-weighted echo planar imaging*. Magnetic Resonance in Medicine, 1995. **34**(6): p. 878-887.
102. Calamante, F., et al. *Quantification of perfusion in pulsed labeling techniques*. in *Proc., SMR, 3rd Annual Meeting, Nice*. 1995.
103. Kim, S.G., *Quantification of relative cerebral blood flow change by flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique: application to functional mapping*. Magnetic resonance in medicine, 1995. **34**(3): p. 293-301.
104. Buxton, R.B., et al., *A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin labeling*. Magnetic resonance in medicine, 1998. **40**(3): p. 383-396.

105. Hüper, K., B. Kühn, and M. Gutberlet, *MRT-Perfusionsmessung mit Arterial Spin Labelling – Anwendung für die Niere und Transplantatniere*. Radiologie up2date, 2016. **16**(02): p. 107-124.
106. Warmuth, C., et al., *Accuracy of blood flow values determined by arterial spin labeling: a validation study in isolated porcine kidneys*. J Magn Reson Imaging, 2007. **26**(2): p. 353-8.
107. Shimizu, K., et al., *Arterial Transit Time-corrected Renal Blood Flow Measurement with Pulsed Continuous Arterial Spin Labeling MR Imaging*. Magn Reson Med Sci, 2017. **16**(1): p. 38-44.
108. Conlin, C.C., et al., *Renal plasma flow (RPF) measured with multiple-inversion-time arterial spin labeling (ASL) and tracer kinetic analysis: Validation against a dynamic contrast-enhancement method*. Magn Reson Imaging, 2017. **37**: p. 51-55.
109. Dong, J., et al., *Quantitative assessment of acute kidney injury by noninvasive arterial spin labeling perfusion MRI: a pilot study*. Sci China Life Sci, 2013. **56**(8): p. 745-50.
110. Tan, H., I. Koktzoglou, and P.V. Prasad, *Renal perfusion imaging with two-dimensional navigator gated arterial spin labeling*. Magn Reson Med, 2014. **71**(2): p. 570-9.
111. Zhang, Y., et al., *Tumor Vascularity in Renal Masses: Correlation of Arterial Spin-Labeled and Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Assessments*. Clin Genitourin Cancer, 2016. **14**(1): p. e25-36.
112. Heusch, P., et al., *Functional evaluation of transplanted kidneys using arterial spin labeling MRI*. J Magn Reson Imaging, 2014. **40**(1): p. 84-9.
113. Niles, D.J., et al., *Longitudinal Assessment of Renal Perfusion and Oxygenation in Transplant Donor-Recipient Pairs Using Arterial Spin Labeling and Blood Oxygen Level-Dependent Magnetic Resonance Imaging*. Invest Radiol, 2016. **51**(2): p. 113-20.
114. Ren, T., et al., *Evaluation of renal allografts function early after transplantation using intravoxel incoherent motion and arterial spin labeling MRI*. Magn Reson Imaging, 2016. **34**(7): p. 908-14.
115. Chowdhury, A.H., et al., *A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 1-L infusions of 6% hydroxyethyl starch suspended in 0.9% saline (Voluven) and a balanced solution (Plasma Volume Redibag) on blood volume, renal blood flow velocity, and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers*. Annals of surgery, 2014. **259**(5): p. 881-887.
116. de Bazelaire, C., et al., *Magnetic resonance imaging-measured blood flow change after antiangiogenic therapy with PTK787/ZK 222584 correlates with clinical outcome in metastatic renal cell carcinoma*. Clin Cancer Res, 2008. **14**(17): p. 5548-54.
117. Getzin, T., et al., *Usability of Functional MRI in Clinical Studies for Fast and Reliable Assessment of Renal Perfusion and Quantification of Hemodynamic Effects on the Kidney*. J Clin Pharmacol, 2018. **58**(4): p. 466-473.

118. Schneider, M.P., et al., *Reversibility of the effects of aliskiren in the renal versus systemic circulation*. Clin J Am Soc Nephrol, 2012. **7**(2): p. 258-64.
119. Wang, J., et al., *Hemodynamic effects of furosemide on renal perfusion as evaluated by ASL-MRI*. Acad Radiol, 2012. **19**(10): p. 1194-200.
120. Golay, X., *Arterial spin labeling-MRI: acquisition and analysis techniques*, in *Clinical Perfusion MRI: Techniques and Applications*, G. Zaharchuk, P.B. Barker, and X. Golay, Editors. 2013, Cambridge University Press: Cambridge. p. 38-57.
121. Conlin, C.C., et al., *Renal plasma flow (RPF) measured with multiple-inversion-time arterial spin labeling (ASL) and tracer kinetic analysis: Validation against a dynamic contrast-enhancement method*. Magnetic Resonance Imaging, 2017. **37**: p. 51-55.
122. Li, X., et al., *Quantitative single breath-hold renal arterial spin labeling imaging at 7T*. Magnetic Resonance in Medicine, 2018. **79**(2): p. 815-825.
123. Zhang, H., et al., *Arterial spin labelling MRI for detecting pseudocapsule defects and predicting renal capsule invasion in renal cell carcinoma*. Clin Radiol, 2017. **72**(11): p. 936-943.
124. Song, R., R.B. Loeffler, and C.M. Hillenbrand, *Improved renal perfusion measurement with a dual navigator-gated Q2TIPS fair technique*. Magn Reson Med, 2010. **64**(5): p. 1352-9.
125. Song, H., et al., *Respiratory motion prediction and prospective correction for free-breathing arterial spin-labeled perfusion MRI of the kidneys*. Med Phys, 2017. **44**(3): p. 962-973.
126. Robson, P.M., et al., *Strategies for reducing respiratory motion artifacts in renal perfusion imaging with arterial spin labeling*. Magn Reson Med, 2009. **61**(6): p. 1374-87.
127. Siva, S., et al., *An analysis of respiratory induced kidney motion on four-dimensional computed tomography and its implications for stereotactic kidney radiotherapy*. Radiat Oncol, 2013. **8**: p. 248.
128. Song, R., et al., *Evaluation of respiratory liver and kidney movements for MRI navigator gating*. J Magn Reson Imaging, 2011. **33**(1): p. 143-8.
129. Golay, X. and M. Guenther, *Arterial spin labelling: final steps to make it a clinical reality*. Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine, 2012. **25**(2): p. 79-82.
130. Kühn, B., *Pulsed Arterial Spin Labeling Sequence for Kidney Perfusion Assessment*, H. Siemens AG, Oncology Application Development, Editor. 2015: Erlangen, Germany.
131. Alsop, D.C., et al., *Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia*. Magnetic Resonance in Medicine, 2015. **73**(1): p. 102-116.
132. Ye, F.Q., et al., *Noise reduction in 3D perfusion imaging by attenuating the static signal in arterial spin tagging (ASSIST)*. Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2000. **44**(1): p. 92-100.

133. Maleki, N., W. Dai, and D.C. Alsop, *Optimization of background suppression for arterial spin labeling perfusion imaging*. Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine, 2012. **25**(2): p. 127-133.
134. Garcia, D.M., G. Duhamel, and D.C. Alsop, *Efficiency of inversion pulses for background suppressed arterial spin labeling*. Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2005. **54**(2): p. 366-372.
135. Wong, E.C., R.B. Buxton, and L.R. Frank, *Quantitative imaging of perfusion using a single subtraction (QUIPSS and QUIPSS II)*. Magnetic resonance in medicine, 1998. **39**(5): p. 702-708.
136. Artz, N.S., et al., *Reproducibility of renal perfusion MR imaging in native and transplanted kidneys using non-contrast arterial spin labeling*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2011. **33**(6): p. 1414-1421.
137. Hartevelde, A.A., et al., *Comparison of multi-delay FAIR and pCASL labeling approaches for renal perfusion quantification at 3T MRI*. Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine, 2020. **33**(1): p. 81-94.
138. Taso, M., A. Guidon, and D.C. Alsop, *Influence of background suppression and retrospective realignment on free-breathing renal perfusion measurement using pseudo-continuous ASL*. Magnetic resonance in medicine, 2019. **81**(4): p. 2439-2449.
139. Greer, J.S., et al., *Robust pCASL perfusion imaging using a 3D Cartesian acquisition with spiral profile reordering (CASPR)*. Magnetic resonance in medicine, 2019. **82**(5): p. 1713-1724.
140. Nery, F., et al., *Robust kidney perfusion mapping in pediatric chronic kidney disease using single-shot 3D-GRASE ASL with optimized retrospective motion correction*. Magnetic Resonance in Medicine, 2019. **81**(5): p. 2972-2984.
141. Shirvani, S., et al., *Motion-corrected multiparametric renal arterial spin labelling at 3 T: reproducibility and effect of vasodilator challenge*. European Radiology, 2019. **29**(1): p. 232-240.
142. Gillis, K.A., et al., *Inter-study reproducibility of arterial spin labelling magnetic resonance imaging for measurement of renal perfusion in healthy volunteers at 3 Tesla*. BMC Nephrology, 2014. **15**(1): p. 23.
143. van der Plas, M.C.E., et al., *High temporal resolution arterial spin labeling MRI with whole-brain coverage by combining time-encoding with Look-Locker and simultaneous multi-slice imaging*. Magnetic resonance in medicine, 2019. **81**(6): p. 3734-3744.
144. Kim, D.W., et al., *Measurement of arterial transit time and renal blood flow using pseudocontinuous ASL MRI with multiple post-labeling delays: Feasibility, reproducibility, and variation*. J Magn Reson Imaging, 2017. **46**(3): p. 813-819.
145. Hartevelde, A.A., et al., *Comparison of multi-delay FAIR and pCASL labeling approaches for renal perfusion quantification at 3T MRI*. Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine, 2019.

146. Li, L.-P., et al., *Evaluation of Renal Blood Flow in Chronic Kidney Disease Using Arterial Spin Labeling Perfusion Magnetic Resonance Imaging*. *Kidney International Reports*, 2017. **2**(1): p. 36-43.

8.2. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Durchschnittswerte der absoluten, relativen und spezifischen Organperfusion eines Erwachsenen im Ruhezustand, beispielhaft gezeigt für Leber, Niere, Gehirn und Herzmuskel in Korrelation zum Organgewicht. [30] .	12
Tab. 2: Relative Signalintensitäten verschiedener Gewebe in T1- und T2-gewichteten Bildern [56].	19
Tab. 3: Standardprotokoll für die nicht-variablen Parameter bei den Perfusionsmessungen mit der 3D ASL-Sequenz.	43
Tab. 4: Zusammenfassung der aus den Studienergebnissen entnommenen Empfehlungen für die Anwendung der hier verwendeten Prototyp 3D ASL-Sequenz.	64
Tab. 5: Untersuchungsprotokoll an Probanden mit Gliederung in 8 Experimente zur Evaluation der ausgewählten Parameter unter Variation verschiedener Parametereinstellungen. Die letzte Spalte zeigt die Messzeit für die jeweilige Messung an.	84

8.3. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Farbkodierte ASL-Perfusionsbildgebung eines Patienten mit einer Stenose der linken Nierenarterie (B). Die linke Niere weist hier deutlich größere Anteile minderperfundierter Areale auf. Insgesamt lässt sich eine durchschnittliche Perfusion von ca. 260 ml/(100g*min) für die rechte und ca. 200 ml/(100g*min) für die linke Niere berechnen. [1]	8
Abb. 2: Makroskopischer Aufbau der Niere mit Gefäßversorgung und ableitenden Harnwegen links und schematische Darstellung der Nierenkörperchen und des Tubulussystem links.	9
Abb. 3: Schematische Darstellung des B_0 -Feldes im MRT mit Auslenkung des Protons während seiner Präzessionsbewegung.	16
Abb. 4: Änderung der Längs- und Quermagnetisierung nach einem 90° -Puls; links: Darstellung der T_1 -Relaxation mit Aufbau der Längsmagnetisierung; rechts: Darstellung der T_2 -Relaxation mit Abbau der Quermagnetisierung M_t durch Dephasierung.	18
Abb. 5: Schematische Darstellung der schichtselektiven Anregung durch Schaltung eines Gradienten (grün gepunktete Linie) entlang der Z-Achse mit steigender Feldstärke.	20
Abb. 6: Schematische Darstellung der MR-Komponenten.	21

Abb. 7: Schichtpositionierung in coronarer und axialer Schnittebene, wobei das FoV in Readout-Richtung (RO) die Hälfte des FoV in Phasenrichtung (PE) beträgt.	38
Abb. 8: Positionierung der Labeling-Schicht in der sagittalen Schnittebene. Hierbei wurde auf die Aussparung der Aorta sowie die zugleich möglichst vollständige Erfassung der rechten und linken Nier[2]e geachtet.	39
Abb. 9: Ablaufschema der 3D Turbo-Gradienten-Spin-Echo-Sequenz mit farblich korrelierter Abbildung der Positionierung der Labeling-Schicht im Kontroll- und Labeling-Scan.	40
Abb. 10: Generierte Bildserie einer ASL-Messung: schichtselektive Label-Aufnahme (Label), nicht-selektive Kontroll-Aufnahme (Control), protonengewichtete M_0 -Aufnahme (M_0) und die aus der Differenz von Label- und Kontrollaufnahme berechnete perfusionsgewichtete Aufnahme (PW).	42
Abb. 11: Manuelle Platzierung der ROIs mit Erfassung der Nierenrinde und Aussparung des Nierenmarks auf den anatomischen M_0 -Aufnahmen (links) mit automatischer Übertragung auf die perfusionsgewichteten Bilder (rechts).	48
Abb. 12: Vergleich von M_0 -Aufnahmen (linke Spalte) und perfusionsgewichteten Aufnahmen (rechte Spalte) ohne und mit Anwendung von Background Suppression (BS).	50
Abb. 13: Vergleich der relativen Signaldifferenzen $\Delta M/M_0$ ohne und mit Anwendung von Background Suppression (BS). Darstellung für die rechte Niere aller 12 Probanden, wobei die Fehlerbalken die Varianzen innerhalb der Probandenergebnisse erfassen.	51
Abb. 14: Vergleich der relativen Signaldifferenzen $\Delta M/M_0$ von Messungen unter Atemanhalten, freier Atmung und Hyperventilation. Darstellung für die rechte Niere aller 12 Probanden, wobei die Fehlerbalken die Varianzen innerhalb der Probandenergebnisse erfassen.	51
Abb. 16: Vergleich der relativen Signaldifferenzen $\Delta M/M_0$ von Messungen mit 4 und mit 40 Mittelungen. Darstellung für die rechte Niere.	52
Abb. 17: Vergleich von M_0 -Aufnahmen (obere Reihe) und perfusionsgewichteten Aufnahmen (untere Reihe) mit 4 und mit 40 Mittelungen am Beispiel eines Probanden.	53
Abb. 18: Vergleich der relativen Signaldifferenzen $\Delta M/M_0$ von Messungen mit Matrixgrößen von $64 \times 32 \times 16$, $96 \times 48 \times 16$ und $128 \times 64 \times 16$. Darstellung für rechte und linke Niere, wobei die Fehlerbalken die Varianzen innerhalb der Probanden beschreiben.	53
Abb. 19: Vergleich der M_0 -Aufnahmen (linke Spalte) und perfusionsgewichteten Aufnahmen (rechte Spalte) bei verschiedenen Matrixgrößen am Beispiel eines Probanden.	54
Abb. 20: Relative Signaldifferenz $\Delta M/M_0$ unter Variation der Boluslänge. Darstellung für die rechte und linke Niere aller 12 Probanden.	54

Abb. 21: Veränderung des Signalverhaltens in den perfusionsgewichteten Aufnahmen unter Variation der Boluslänge (BL) von 500 bis 900 ms am Beispiel eines Probanden.	55
Abb. 22: Relative Signaldifferenz $\Delta M/M_0$ unter Variation der Inversionszeit (TI). Darstellung für die rechte und linke Niere aller 12 Probanden.	55
Abb. 23: Veränderung der Perfusions signaldifferenz bei Multiple-TI-Messungen mit 3 verschiedenen Matrixgrößen zusammenfassend für alle 12 Probanden .	56
Abb. 24 : Perfusionsgewichtete Aufnahmen der Multiple-TI-Messungen mit unterschiedlichen Inversionszeiten von 300 bis 3000 ms am Beispiel eines Probanden.....	56
Abb. 25: Veränderung des Signalverhaltens in den perfusionsgewichteten Aufnahmen unter Variation des Delay after Background Suppression (BS) von 0 bis 100 ms am Beispiel eines Probanden.	57
Abb. 26: Veränderung der relativen Signaldifferenz $\Delta M/M_0$ unter Variation des Delay after Background Suppression (BS). Darstellung für die rechte und linke Niere aller 12 Probanden.	57
Abb. 27: Vergleich der perfusionsgewichteten Aufnahmen der Messungen an allen 4 Patienten unter Atemanhalten mit 4 Mittelungen und freier Atmung mit 40 Mittelungen.....	58
Abb. 28: Farbkodierte perfusionsgewichtete Aufnahme mit Perfusionswerten zwischen 0 und 70 ml/(100g*min).	59
Abb. 29: Vergleich der durchschnittlichen relativen Signaldifferenz $\Delta M/M_0$ von rechter und linker Niere bei allen 12 Probanden.	60

9. Anhang

9.1. Übersicht Untersuchungsprotokoll an Probanden

Parameter	Atemmanöver	Background Suppression	Mittelungen	Matrix	Bolus Length (in ms)	Inversion Time (in ms)	Delay after BS (in ms)	Anzahl der Messungen	Messzeit (min)
Experiment 1	Background	ohne BS	4	64 x 32 x 16	700	1600	40	1	00:24
	Suppression	mit BS						1	00:24
Experiment 2	Atemmanöver	mit BS	4	64 x 32 x 16	700	1600	40	1	00:24
		freie Atmung Hyperventilation						1	00:24
Experiment 3	Anzahl der Mittelungen	mit BS	4 40	64 x 32 x 16	700	1600	40	1	00:24
		freie Atmung						1	04:41
Experiment 4	Matrixgröße	mit BS	4	64 x 32 x 16 96 x 48 x 16 128 x 64 x 16	700	1600	40	1	00:24
		Atemanhalten						1	00:24
Experiment 5	Bolus length	mit BS	4	64 x 32 x 16	500, (...), 900	1600	40	5	00:24
Experiment 6	Inversion Time	mit BS	4	64 x 32 x 16	700	1200, (...), 1800	40	7	00:24
Experiment 7	Delay after BS	mit BS	4	64 x 32 x 16	700	1600	0, 20, (...), 100	6	00:24
Experiment 8	Multiple TI	freie Atmung	4	64 x 32 x 16	700	0, 300, (...), 1800	40	1	00:24
				96 x 48 x 16 128 x 64 x 16				1	05:21
									05:21

Tab. 5: Untersuchungsprotokoll an Probanden mit Gliederung in 8 Experimente zur Evaluation der ausgewählten Parameter unter Variation verschiedener Parametereinstellungen. Die letzte Spalte zeigt die Messzeit für die jeweilige Messung an.

9.2. Übersicht Ergebnisse

9.2.1. Teil 1: Probanden 1 – 3

			Proband 1		Proband 2		Proband 3				
			rechts	links	rechts	links	rechts	links			
Experiment 1	Background Suppression	ohne BS	PW	56,27	49,88	44,97	49,51	62	70,53		
			ΔM/M0	16,66	19,43	17,73	20,48	15,11	19,98		
		mit BS	PW	39,63	23,31	18,92	20,79	42,9	33,67		
			ΔM/M0	12,05	8,91	7,86	8,24	10,75	9,45		
Experiment 2	Atemmanöver	Atemanhalten	PW	27,37	15,85	27,37	15,85	37,19	30,97		
			ΔM/M0	8,64	6,21	8,64	6,21	9,45	8,75		
		Freie Atmung	PW	19,6	12,31	19,6	12,31	35,28	27,38		
			ΔM/M0	6,49	4,77	6,49	4,77	9,33	7,75		
		Hyperventilation	PW	19,33	10,64	19,33	10,64	31,41	22,52		
			ΔM/M0	6,47	4,32	6,48	4,31	8,44	6,7		
Experiment 3	Anzahl der Mittelungen	4	PW	27,37	15,85	27,37	15,85	37,19	30,97		
			ΔM/M0	8,64	6,21	8,64	6,21	9,45	8,75		
		40	PW	25,36	12,86	27,84	10,99	27,84	24,61		
			ΔM/M0	8,42	5,83	7,47	4,71	7,47	7,29		
Experiment 4	Matrix	64 x 32 x 16	PW	27,73	15,19	18,78	12,35	36,19	30,14		
			ΔM/M0	9,01	5,99	8,38	5,29	9,01	8,52		
		96 x 48 x 16	PW	18,16	7,98	7,34	8,32	22,26	20,42		
			ΔM/M0	6,7	3,98	3,8	4,2	6,85	6,71		
		128 x 64 x 16	PW	7,88	5,27	3,96	4,01	11,5	12,2		
			ΔM/M0	3,8	3,55	2,63	2,61	4,89	4,8		
Experiment 5	Bolus Length (in ms)	500	PW	9,86	7,50	6,04	6,53	19,82	18,41		
			ΔM/M0	3,31	2,93	2,52	2,70	5,28	5,32		
		600	PW	17,28	12,89	9,41	9,33	26,11	23,81		
			ΔM/M0	6,07	5,20	4,03	3,93	6,84	6,68		
		700	PW	21,10	15,07	15,57	12,35	32,44	28,43		
			ΔM/M0	7,41	5,91	6,83	5,29	8,43	8,08		
		800	PW	26,99	25,08	20,08	19,52	39,94	35,25		
			ΔM/M0	9,89	9,69	8,70	8,44	10,50	10,05		
		900	PW	30,59	20,83	20,00	19,71	45,85	39,90		
			ΔM/M0	10,77	8,50	8,75	8,47	11,90	11,07		
		Experiment 6	Inversion Time (in ms)	1200	PW	48,71	27,08	26,26	24,17	69,17	52,11
					ΔM/M0	15,93	11,63	12,55	10,38	17,36	14,96
1300	PW			42,56	23,90	23,83	21,24	57,93	43,36		
	ΔM/M0			14,05	9,47	10,85	9,20	14,19	11,97		
1400	PW			39,40	22,63	20,87	19,89	46,68	34,22		
	ΔM/M0			13,01	9,44	9,68	8,45	11,42	9,52		
1500	PW			33,78	20,72	15,33	18,41	42,96	35,42		
	ΔM/M0			10,75	5,95	7,11	5,29	10,66	8,45		
1600	PW			27,60	15,15	18,78	12,35	37,65	30,10		
	ΔM/M0			8,99	5,95	8,38	5,29	9,26	8,45		
1700	PW			20,01	12,97	9,96	11,70	30,92	24,77		
	ΔM/M0			6,00	5,22	4,66	5,01	7,70	6,87		
1800	PW	18,18	10,18	6,30	6,93	25,81	21,87				
	ΔM/M0	5,58	4,04	2,87	2,96	6,33	6,12				
Experiment 7	Delay after BS (in ms)	0	PW	4,45	4,14	1,02	1,11	2,31	3,58		
			ΔM/M0	1,31	1,70	0,43	0,47	0,56	0,95		
		20	PW	20,94	12,10	8,05	10,43	22,60	25,83		
			ΔM/M0	6,47	5,15	3,70	4,54	5,53	6,87		
		40	PW	27,73	15,19	18,96	12,20	36,19	29,93		
			ΔM/M0	9,01	5,99	8,43	5,31	8,67	8,23		
		60	PW	33,36	17,33	17,89	15,91	43,86	36,15		
			ΔM/M0	10,33	7,13	8,26	7,27	10,83	9,95		
		80	PW	35,66	18,52	22,21	20,08	42,83	40,10		
			ΔM/M0	11,36	7,63	10,56	8,83	10,54	10,96		
		100	PW	36,87	20,00	22,85	17,03	34,82	34,06		
			ΔM/M0	11,56	8,04	10,24	7,67	8,89	9,25		
Experiment 8	Multiple T1 (in BS) mit 3 verschiedenen Matrixgrößen	64 x 32 x 16	300	9,50	6,06	9,64	6,86	14,28	7,02		
			600	30,43	9,98	16,93	18,96	45,52	28,34		
			900	49,08	20,06	28,05	32,93	75,16	52,53		
			1200	60,12	26,75	31,10	34,02	63,42	50,84		
			1500	56,67	26,75	34,21	36,02	65,30	51,97		
			1800	53,29	22,55	28,30	33,66	65,30	52,96		
			2100	46,93	23,21	27,30	28,14	43,54	39,33		
			2400	32,33	14,51	26,51	25,63	53,42	44,59		
			2700	25,68	13,07	24,20	16,16	42,55	33,81		
		96 x 48 x 16	3000	23,28	17,38	20,95	19,71	37,22	27,69		
			300	8,01	4,46	5,07	3,59	10,03	3,94		
			600	16,69	8,08	10,94	14,14	29,46	14,54		
			900	29,75	11,61	14,27	21,82	51,24	38,84		
			1200	38,71	16,29	15,79	22,81	56,07	45,53		
			1500	41,37	18,11	19,70	27,46	57,66	45,60		
			1800	36,23	14,20	18,87	23,26	47,02	44,36		
			2100	37,05	17,98	20,21	22,06	38,27	34,48		
			2400	31,28	14,91	20,65	20,41	44,18	37,80		
		128 x 64 x 16	2700	31,28	14,91	22,74	21,36	39,94	42,20		
			3000	15,03	8,12	17,93	15,76	30,31	32,05		
			300	5,49	3,75	5,33	3,63	6,72	4,13		
			600	6,37	3,66	6,63	6,12	9,39	5,19		
			900	11,98	6,94	6,62	6,36	20,18	15,42		
			1200	15,18	7,27	8,73	8,88	27,12	22,52		
			1500	20,11	11,26	8,73	8,88	27,98	26,22		
			1800	20,99	12,75	11,69	10,85	24,51	19,27		
			2100	18,14	9,78	10,22	9,38	25,75	22,57		
		2400	19,24	10,16	7,67	7,42	28,17	22,68			
		2700	14,38	5,10	9,19	11,88	12,97	15,01			
		3000	19,37	8,38	11,44	11,42	12,97	15,01			

9.2.2. Teil 2: Probanden 4 – 6

			Proband 4			Proband 5			Proband 6		
			rechts	links		rechts	links		rechts	links	
Experiment 1	Background Suppression	ohne BS	PW	32,96	107,01	32,96	107,01	32,96	107,01	32,96	107,01
			ΔM/M0	15,11	32,18	15,11	32,18	15,11	32,18	15,11	32,18
		mit BS	PW	33,61	27,84	33,61	27,84	33,61	27,84	33,61	27,84
			ΔM/M0	9,86	8,3	9,86	8,3	9,86	8,3	9,86	8,3
Experiment 2	Atemmanöver	Atemanhalten	PW	37,43	32,39	36,08	31,48	22,79	12,66		
			ΔM/M0	10,84	9,61	11,14	9,92	8,2	5,96		
		Freie Atmung	PW	27,14	30,08	31,7	30,52	23,21	12,09		
			ΔM/M0	8,11	9,09	10,6	10,01	9,04	5,69		
		Hyperventilation	PW	27,35	26,25	25,37	25,49	6,9	8,25		
			ΔM/M0	11,85	10,84	11,17	9,85	2,54	3,67		
Experiment 3	Anzahl der Mittelungen	4	PW	37,43	32,39	36,08	31,48	22,79	12,66		
			ΔM/M0	10,84	9,61	11,14	9,92	8,2	5,96		
		40	PW	25,99	23,58	26,86	26,04	18,41	13,07		
			ΔM/M0	7,9	7,33	9,11	9,17	6,89	6,14		
Experiment 4	Matrix	64 x 32 x 16	PW	29	29,5	33,92	31,57	20,4	14,15		
			ΔM/M0	9,66	8,78	11,64	10,7	7,85	6,71		
		96 x 48 x 16	PW	19,87	18,59	21,72	18,82	16,74	9,3		
			ΔM/M0	7,7	6,21	8,93	7,56	6,95	5,16		
		128 x 64 x 16	PW	9,28	9,41	11,73	11,68	7,18	5,6		
			ΔM/M0	3,92	3,8	6,23	5,18	3,75	3,87		
Experiment 5	Bolus Length (in ms)	500	PW	17,77	16,86	17,83	16,98	8,89	6,75		
			ΔM/M0	5,21	5,04	5,85	5,32	3,46	3,17		
		600	PW	20,64	19,05	26,45	26,66	12,41	8,88		
			ΔM/M0	6,11	5,64	8,57	8,23	5,02	4,47		
		700	PW	32,77	29,49	34,93	35,60	17,44	14,48		
			ΔM/M0	9,78	9,07	11,52	11,33	7,31	6,90		
		800	PW	45,43	43,20	49,47	49,80	22,88	16,07		
			ΔM/M0	13,76	13,21	15,65	15,16	9,56	8,16		
		900	PW	43,35	40,84	52,56	52,32	24,80	17,91		
			ΔM/M0	12,72	11,77	17,07	16,58	9,81	8,87		
Experiment 6	Inversion Time (in ms)	1200	PW	65,37	62,17	53,88	48,69	31,72	16,05		
			ΔM/M0	19,60	18,54	18,53	16,49	11,76	7,84		
		1300	PW	46,43	38,23	51,93	47,62	29,62	16,32		
			ΔM/M0	14,12	12,05	17,69	16,03	10,84	8,00		
		1400	PW	38,56	29,00	44,85	41,56	25,66	14,07		
			ΔM/M0	11,85	9,20	15,55	14,33	9,18	6,77		
		1500	PW	40,96	38,32	39,01	37,62	20,02	13,28		
			ΔM/M0	13,09	9,38	13,38	11,20	8,65	6,41		
		1600	PW	33,53	29,74	35,05	33,16	18,59	12,40		
			ΔM/M0	10,56	9,38	11,96	11,20	7,67	6,41		
		1700	PW	30,21	27,22	30,42	28,38	19,43	11,35		
			ΔM/M0	9,34	8,23	9,90	10,06	7,12	5,73		
		1800	PW	22,08	20,24	25,53	24,32	14,60	9,59		
			ΔM/M0	6,86	6,09	8,59	7,88	5,24	4,87		
Experiment 7	Delay after BS (in ms)	0	PW	5,82	6,11	4,01	4,76	4,39	3,85		
			ΔM/M0	1,65	1,82	1,33	1,56	1,53	1,91		
		20	PW	25,61	24,47	26,82	31,44	12,30	7,27		
			ΔM/M0	7,30	7,22	8,91	10,14	4,74	3,76		
		40	PW	33,91	29,25	33,51	33,51	19,32	14,23		
			ΔM/M0	9,88	8,78	11,58	11,03	7,51	6,75		
		60	PW	38,37	30,29	39,88	35,21	38,37	30,29		
			ΔM/M0	11,26	9,10	12,83	11,90	14,19	14,88		
		80	PW	38,05	35,81	39,56	39,29	24,84	18,68		
			ΔM/M0	10,93	10,70	13,22	12,65	9,01	9,38		
100	PW	36,09	36,25	38,67	40,03	23,50	16,01				
	ΔM/M0	10,06	10,60	13,11	13,32	8,13	7,74				
Experiment 8	Multiple T1 (in BS) mit 3 verschiedenen Matrixgrößen	64 x 32 x 16	300	15,54	9,20	12,10	3,11	10,44	9,44		
			600	36,04	24,17	31,65	17,98	13,53	5,29		
			900	59,80	48,39	47,25	38,44	26,70	7,82		
			1200	75,42	62,63	64,95	58,38	28,84	10,00		
			1500	77,27	62,24	71,56	66,43	36,32	12,62		
			1800	73,05	58,08	73,05	69,89	31,50	13,20		
		96 x 48 x 16	2100	52,94	44,82	59,02	57,64	30,91	15,93		
			2400	43,15	37,92	51,75	52,72	15,57	13,01		
			2700	52,05	32,07	37,43	39,76	18,81	13,17		
			3000	59,19	21,40	34,72	32,23	28,29	13,78		
			300	16,20	9,34	9,51	4,37	12,13	16,89		
			600	16,41	12,00	16,84	8,76	15,03	12,60		
		128 x 64 x 16	900	32,57	29,09	30,34	27,28	27,96	20,61		
			1200	35,64	34,14	44,07	42,57	38,54	29,53		
			1500	42,96	39,74	46,34	48,32	39,24	26,39		
			1800	61,38	44,10	51,06	56,63	38,01	26,89		
			2100	55,13	29,60	54,49	48,91	41,88	24,88		
			2400	24,79	31,97	39,45	47,98	36,35	29,82		
			2700	35,22	25,15	43,47	29,48	33,21	24,35		
			3000	51,93	25,35	28,09	30,03	23,62	22,71		
			300	10,26	8,87	5,00	5,14	6,54	12,40		
			600	9,02	9,70	10,26	10,15	11,12	9,41		
			900	17,12	15,51	16,10	18,35	12,61	10,47		
			1200	19,66	24,03	23,14	26,18	27,96	15,66		
			1500	32,56	24,04	25,71	31,55	32,70	23,31		
			1800	38,80	20,19	27,89	35,62	24,57	17,72		
			2100	22,10	18,22	27,23	32,37	35,73	18,43		
			2400	30,56	17,20	22,59	25,55	24,75	24,15		
			2700	49,36	14,89	26,67	25,87	19,48	16,52		
			3000	10,01	19,44	14,20	13,26	19,58	17,65		

9.2.3. Teil 3: Probanden 7 – 9

			Proband 7		Proband 8		Proband 9		
			rechts	links	rechts	links	rechts	links	
Experiment 1	Background Suppression	ohne BS	PW	47,67	46,08	19,53	23,16	61,58	81,15
			ΔM/M0	11,96	12,08	4,54	6,38	11,96	19,24
		mit BS	PW	26,77	22,47	35,9	34,86	31,98	20,59
			ΔM/M0	6,84	5,78	8,33	9,52	6,54	5,21
Experiment 2	Atemmanöver	Atemanhalten	PW	23,1	16,6	24,59	24,44	33,47	25,34
			ΔM/M0	5,83	4,4	5,99	6,9	6,76	5,97
		Freie Atmung	PW	23,88	16,59	17,17	19,92	37,39	27,83
			ΔM/M0	6,39	4,57	4,47	5,84	7,45	6,63
		Hyperventilation	PW	35,13	17,36	25,9	11,33	28,48	26,84
			ΔM/M0	9,05	4,65	6,26	3,6	5,86	6,43
Experiment 3	Anzahl der Mittelungen	4	PW	23,1	16,6	24,59	24,44	33,47	25,34
			ΔM/M0	5,83	4,4	5,99	6,9	6,76	5,97
		40	PW	18,41	14,53	22,54	20,93	33,63	22,85
			ΔM/M0	6,89	4,09	5,41	5,88	7,92	6,14
Experiment 4	Matrix	64 x 32 x 16	PW	22,29	15,68	28,2	27,29	29,83	25,95
			ΔM/M0	5,58	4,37	6,73	7,74	6,08	6,18
		96 x 48 x 16	PW	15,17	10,07	23,66	21,85	29,18	20,07
			ΔM/M0	4,85	3,48	6,54	6,86	7,02	6,07
		128 x 64 x 16	PW	9,77	8,24	11,57	10,25	16,57	9,66
			ΔM/M0	3,98	3,54	3,91	3,99	5,04	3,6
Experiment 5	Bolus Length (in ms)	500	PW	11,41	9,79	12,96	12,36	20,05	18,02
			ΔM/M0	3,15	2,87	3,35	3,47	4,30	4,26
		600	PW	15,00	12,98	12,96	12,36	25,40	22,83
			ΔM/M0	4,10	3,74	3,42	3,48	5,49	5,43
		700	PW	19,15	15,87	27,55	27,44	27,89	25,95
			ΔM/M0	5,09	4,45	7,31	7,79	6,13	6,18
		800	PW	25,35	21,83	29,08	28,31	27,17	24,23
			ΔM/M0	6,99	6,28	7,65	7,96	6,02	6,01
		900	PW	27,00	23,06	31,94	30,20	24,28	19,19
			ΔM/M0	7,45	6,68	8,38	8,55	5,57	5,12
Experiment 6	Inversion Time (in ms)	1200	PW	34,11	19,42	44,83	37,86	49,52	37,66
			ΔM/M0	10,56	6,01	10,99	10,45	9,71	8,90
		1300	PW	34,88	24,61	37,41	35,93	42,75	38,66
			ΔM/M0	9,57	7,08	8,94	9,72	8,80	9,49
		1400	PW	34,25	22,43	37,10	33,68	43,06	39,17
			ΔM/M0	8,56	6,10	9,13	9,24	8,46	9,52
		1500	PW	29,51	18,25	36,51	31,49	35,86	30,52
			ΔM/M0	7,39	4,51	10,85	7,85	7,09	6,14
		1600	PW	22,25	16,62	28,61	28,04	30,11	25,62
			ΔM/M0	5,54	4,51	6,84	7,85	6,02	6,14
		1700	PW	13,12	6,84	25,36	19,47	28,93	20,25
			ΔM/M0	3,29	1,95	6,32	5,33	5,90	4,84
		1800	PW	14,85	10,77	19,68	17,08	24,93	21,29
			ΔM/M0	3,77	3,01	4,99	4,89	4,95	5,00
Experiment 7	Delay after BS (in ms)	0	PW	3,31	2,24	2,99	4,21	4,96	6,32
			ΔM/M0	0,94	0,67	0,82	1,21	1,00	1,56
		20	PW	14,57	12,32	17,81	22,76	24,86	18,63
			ΔM/M0	3,89	3,50	4,45	6,41	4,97	4,57
		40	PW	20,80	15,68	26,82	26,36	29,83	25,95
			ΔM/M0	5,39	4,39	6,52	7,44	6,08	6,18
		60	PW	24,10	15,77	26,62	27,23	39,44	33,06
			ΔM/M0	6,22	4,30	6,64	7,69	7,86	8,12
		80	PW	26,69	20,69	29,44	30,57	32,85	24,72
			ΔM/M0	6,84	6,12	7,24	8,57	6,56	6,11
100	PW	21,50	12,15	24,75	27,06	27,46	22,79		
	ΔM/M0	5,59	3,47	6,51	7,65	5,57	5,67		
Experiment 8	Multiple T1 (in BS) mit 3 verschiedenen Matrixgrößen	64 x 32 x 16	300	22,04	8,51	15,46	8,49	16,80	8,78
			600	53,32	28,56	36,47	26,01	22,75	17,27
			900	69,51	40,95	59,27	48,36	52,05	38,92
			1200	53,21	33,68	58,98	55,88	52,05	38,92
			1500	56,79	41,09	50,69	52,93	57,81	44,59
			1800	63,00	55,42	51,75	49,89	36,72	22,74
		96 x 48 x 16	2100	46,33	41,49	38,58	41,71	50,53	35,56
			2400	46,56	46,27	52,69	54,59	21,80	23,71
			2700	46,56	46,27	38,87	39,93	30,40	18,44
			3000	26,45	26,15	39,23	34,87	24,32	19,63
			300	9,88	6,13	10,11	6,22	14,20	5,72
			600	36,65	20,00	23,68	12,75	24,71	17,80
		128 x 64 x 16	900	45,87	26,74	45,64	33,92	44,66	29,73
			1200	54,48	29,72	41,24	39,80	49,13	31,65
			1500	44,24	32,66	39,45	41,59	42,24	30,06
			1800	41,36	29,76	38,58	38,25	36,13	22,83
			2100	30,30	23,24	34,74	28,59	36,42	22,72
			2400	40,62	32,79	23,05	29,01	28,31	27,62
			2700	27,09	21,30	18,65	20,82	32,20	29,14
			3000	13,17	7,33	28,63	20,68	24,66	14,40
			300	6,44	5,56	11,32	8,33	9,51	6,59
			600	19,66	11,21	15,27	8,44	17,80	9,88
			900	26,79	16,89	30,15	19,57	22,94	13,39
			1200	28,43	15,27	30,82	22,22	27,12	15,14
			1500	22,61	19,92	25,85	22,96	19,85	15,55
			1800	28,59	23,75	26,86	24,09	21,37	13,24
		2100	30,02	23,16	23,42	18,37	21,17	13,09	
		2400	17,07	20,04	22,91	20,35	20,24	14,33	
		2700	11,36	12,64	21,67	19,15	16,09	18,04	
		3000	28,42	19,14	23,28	33,56	17,02	10,41	

9.2.4. Teil 4: Probanden 10 – 12

			Proband 10			Proband 11			Proband 12		
			rechts	links		rechts	links		rechts	links	
Experiment 1	Background Suppression	ohne BS	PW	55,23	44,13	44,13	50,1	60,39	60,39	68,98	54,95
			ΔM/M0	19,64	19,02	11,87	17	23,15	17,58		
		mit BS	PW	23,53	15,53	32,28	30,81	32,36	32,77		
			ΔM/M0	7,97	6,62	7,86	8,49	10,29	10,32		
Experiment 2	Atemmanöver	Atemanhalten	PW	19,24	14,08	28,89	25,15	20,68	21,65		
			ΔM/M0	7,03	5,97	7,05	7,14	6,81	6,97		
		Freie Atmung	PW	18,62	14,47	33,34	30,06	16,09	21,49		
			ΔM/M0	6,6	6,15	8,39	8,84	5,6	7		
		Hyperventilation	PW	21	15,16	21,38	16,83	16,87	17,15		
			ΔM/M0	7,46	6,36	5,67	4,94	5,94	5,93		
Experiment 3	Anzahl der Mittelungen	4	PW	19,24	14,08	28,89	25,15	20,68	21,65		
			ΔM/M0	7,03	5,97	7,05	7,14	6,81	6,97		
		40	PW	19,87	17,87	24,26	22,15	20,8	18,29		
			ΔM/M0	7,07	6,75	6,25	6,23	6,55	5,73		
Experiment 4	Matrix	64 x 32 x 16	PW	22,31	17,29	29,21	26,46	24,58	23,26		
			ΔM/M0	7,99	7,19	7,07	7,3	8,08	7,38		
		96 x 48 x 16	PW	13,79	12,48	22,23	19,86	18,64	17,45		
			ΔM/M0	5,96	5,75	6,17	6,4	6,53	6		
		128 x 64 x 16	PW	6,8	6,2	12,09	10,62	10,3	11,46		
			ΔM/M0	3,83	3,65	4,09	4,37	4,62	4,76		
Experiment 5	Bolus Length (in ms)	500	PW	13,51	12,68	20,34	19,15	15,60	16,50		
			ΔM/M0	5,16	5,28	5,15	5,15	4,27	4,71		
		600	PW	15,47	13,70	23,41	22,51	18,18	17,27		
			ΔM/M0	5,86	5,71	5,95	6,06	4,99	4,90		
		700	PW	20,08	17,41	27,95	25,96	22,80	23,60		
			ΔM/M0	7,57	7,21	7,05	7,09	6,55	7,10		
		800	PW	24,32	20,77	34,03	32,36	29,08	31,86		
			ΔM/M0	9,35	8,82	8,60	8,84	7,94	9,25		
		900	PW	29,61	25,45	38,18	36,65	35,77	39,03		
			ΔM/M0	11,60	10,89	9,72	9,91	9,30	11,20		
Experiment 6	Inversion Time (in ms)	1200	PW	38,83	26,52	51,42	45,73	37,42	39,68		
			ΔM/M0	15,48	11,67	12,85	12,84	11,21	11,91		
		1300	PW	31,40	25,28	46,90	41,61	35,10	26,51		
			ΔM/M0	11,60	10,70	11,81	11,90	10,66	8,11		
		1400	PW	28,20	20,85	36,87	34,43	33,08	30,29		
			ΔM/M0	10,89	9,19	9,28	9,68	10,44	9,20		
		1500	PW	26,10	20,97	35,31	32,41	29,93	31,19		
			ΔM/M0	9,34	7,25	8,45	7,07	9,30	7,36		
		1600	PW	20,90	17,13	28,73	26,03	22,73	22,41		
			ΔM/M0	7,64	7,25	6,83	7,07	7,95	7,36		
		1700	PW	13,73	11,36	26,81	23,37	19,58	20,63		
			ΔM/M0	5,14	4,97	6,50	6,29	6,17	6,22		
		1800	PW	12,44	12,26	19,65	18,64	16,73	20,12		
			ΔM/M0	4,69	5,29	4,73	5,15	5,27	6,07		
Experiment 7	Delay after BS (in ms)	0	PW	1,16	0,76	1,59	3,50	9,69	5,32		
			ΔM/M0	0,45	0,34	0,40	0,96	3,08	1,68		
		20	PW	8,99	10,50	15,99	19,47	21,50	19,15		
			ΔM/M0	3,23	4,15	4,00	5,29	6,60	6,04		
		40	PW	22,66	16,57	27,75	25,07	24,25	23,73		
			ΔM/M0	7,97	7,05	6,88	7,19	7,98	7,49		
		60	PW	25,69	21,12	26,49	24,64	26,13	19,32		
			ΔM/M0	9,32	8,35	6,66	6,76	8,04	5,81		
		80	PW	26,73	22,26	26,72	26,75	29,88	26,92		
			ΔM/M0	9,52	8,90	6,80	7,38	9,06	8,05		
100	PW	32,43	28,43	27,91	26,73	26,65	26,54				
	ΔM/M0	12,01	11,47	7,08	7,28	8,03	8,27				
Experiment 8	Multiple T1 (in BS) mit 3 verschiedenen Matrixgrößen	64 x 32 x 16	300	14,30	17,00	9,97	6,92	6,83	10,24		
			600	30,90	30,61	24,10	20,09	16,37	19,36		
			900	46,71	37,83	48,73	52,62	32,08	36,32		
			1200	50,55	41,69	59,38	53,06	32,08	36,32		
			1500	48,04	34,51	77,09	61,85	38,18	35,88		
			1800	37,77	25,47	51,95	50,46	40,12	33,49		
			2100	27,47	27,00	40,43	31,89	34,53	32,89		
			2400	28,30	29,55	41,64	29,93	31,38	30,10		
			2700	29,49	14,14	27,47	33,35	27,58	24,25		
			3000	18,19	5,75	24,02	21,89	28,98	36,59		
		96 x 48 x 16	300	8,57	8,35	8,17	7,17	3,45	5,94		
			600	18,56	18,56	16,61	16,83	16,98	13,58		
			900	31,42	22,11	33,25	29,46	21,45	22,96		
			1200	28,54	18,14	42,28	36,11	29,39	26,56		
			1500	26,58	23,46	46,47	35,30	38,11	33,93		
			1800	28,35	18,70	38,96	25,19	19,53	21,09		
			2100	20,14	22,75	32,41	28,73	31,96	23,53		
			2400	23,57	20,49	30,81	22,43	21,39	15,73		
			2700	21,63	13,06	26,35	21,21	29,80	28,62		
			3000	13,72	3,12	28,66	17,84	14,76	14,05		
		128 x 64 x 16	300	6,29	5,44	10,54	8,45	5,20	5,63		
			600	9,07	8,07	11,68	10,60	6,54	6,60		
			900	15,63	10,53	17,24	18,23	9,09	10,88		
			1200	13,84	8,87	23,47	19,71	15,54	17,14		
			1500	13,93	9,91	21,98	18,98	15,02	14,53		
			1800	10,91	9,73	22,81	19,33	12,96	13,83		
			2100	9,36	9,73	18,13	17,32	18,06	15,21		
			2400	9,36	7,25	21,73	16,78	13,63	16,18		
			2700	8,07	9,25	18,80	13,42	10,30	9,20		
			3000	8,75		12,32	11,10	16,36	20,36		

9.2.5. Teil 5: Mittelwerte für 12 Probanden

			Mittelwert							
			rechts	Std	links	Std	beide			
Experiment 1	Background Suppression	ohne BS	PW	52,37	14,18	60,77	20,58	55,00		
			ΔM/M0	15,53	4,74	19,14	5,96	16,86		
		mit BS	PW	33,23	7,54	27,29	6,46	29,42		
			ΔM/M0	9,34	1,98	8,53	1,94	8,67		
Experiment 2	Atemmanöver	Atemanhalten	PW	28,18	6,21	22,21	6,83	24,49		
			ΔM/M0	8,03	1,69	7,00	1,57	7,30		
		Freie Atmung	PW	25,25	7,20	21,25	7,28	22,66		
			ΔM/M0	7,41	1,67	6,76	1,74	6,89		
		Hyperventilation	PW	23,20	7,13	17,37	6,30	19,80		
			ΔM/M0	7,27	2,44	5,97	2,21	6,46		
Experiment 3	Anzahl der Mittelungen	4	PW	28,18	6,21	22,21	6,83	24,49		
			ΔM/M0	8,03	1,69	7,00	1,57	7,30		
		40	PW	24,32	4,35	18,98	4,91	21,01		
			ΔM/M0	7,28	0,96	6,27	1,25	6,56		
Experiment 4	Matrix	64 x 32 x 16	PW	26,87	5,10	22,40	6,71	23,91		
			ΔM/M0	8,09	1,58	7,18	1,61	7,41		
		96 x 48 x 16	PW	19,06	5,31	15,43	5,11	16,81		
			ΔM/M0	6,50	1,24	5,70	1,20	5,92		
		128 x 64 x 16	PW	9,89	3,09	8,72	2,68	9,07		
			ΔM/M0	4,22	0,85	3,98	0,67	3,98		
Experiment 5	Bolus Length (in ms)	500	PW	14,51	4,60	13,46	4,61	13,64		
			ΔM/M0	4,25	1,03	4,18	1,03	4,10		
		600	PW	18,56	5,56	16,86	5,76	17,26		
			ΔM/M0	5,54	1,33	5,29	1,29	5,26		
		700	PW	24,97	6,21	22,64	7,06	23,15		
			ΔM/M0	7,58	1,62	7,20	1,73	7,18		
		800	PW	31,15	8,84	29,02	9,61	29,30		
			ΔM/M0	9,55	2,63	9,32	2,49	9,18		
		900	PW	33,66	9,36	30,42	10,64	31,20		
			ΔM/M0	10,25	2,80	9,80	2,77	9,76		
		Experiment 6	Inversion Time (in ms)	1200	PW	45,94	12,53	36,43	13,54	40,12
					ΔM/M0	13,88	3,22	11,80	3,42	12,48
1300	PW			40,06	9,43	31,94	9,67	35,02		
	ΔM/M0			11,93	2,51	10,31	2,32	10,80		
1400	PW			35,72	7,47	28,52	8,14	31,20		
	ΔM/M0			10,62	2,00	9,22	1,89	9,63		
1500	PW			32,11	7,99	27,38	8,18	28,94		
	ΔM/M0			9,67	2,04	7,24	1,75	8,22		
1600	PW			27,05	6,14	22,40	7,07	24,03		
	ΔM/M0			8,14	1,77	7,24	1,75	7,47		
1700	PW			22,37	7,11	18,19	6,82	19,80		
	ΔM/M0			6,50	1,77	5,89	1,90	6,03		
1800	PW	18,40	5,60	16,11	5,58	16,82				
	ΔM/M0	5,32	1,40	5,11	1,32	5,08				
Experiment 7	Delay after BS (in ms)	0	PW	3,81	2,30	3,82	1,69	3,76		
			ΔM/M0	1,13	0,72	1,24	0,52	1,16		
		20	PW	18,34	6,14	17,86	7,11	17,66		
			ΔM/M0	5,32	1,63	5,64	1,78	5,33		
		40	PW	26,81	5,57	22,31	6,87	23,86		
			ΔM/M0	7,99	1,64	7,15	1,65	7,35		
		60	PW	31,68	7,83	25,53	7,22	27,84		
			ΔM/M0	9,37	2,45	8,44	2,69	8,66		
		80	PW	31,29	6,20	27,03	7,47	28,31		
			ΔM/M0	9,30	2,03	8,77	1,87	8,78		
		100	PW	29,46	5,78	25,59	8,12	26,72		
			ΔM/M0	8,90	2,42	8,37	2,48	8,40		
Experiment 8	Multiple TI (in BS) mit 3 verschiedenen Matrixgrößen	64 x 32 x 16	300	13,08	3,98	8,47	3,15	10,52		
			600	29,83	11,48	20,55	7,27	24,68		
			900	49,53	14,62	37,93	12,62	42,65		
			1200	52,51	14,10	41,85	14,49	45,95		
			1500	55,83	14,44	43,91	15,30	48,55		
			1800	50,48	15,05	40,65	16,94	44,44		
			2100	41,54	9,77	34,97	10,58	37,20		
			2400	37,09	12,29	33,54	13,22	34,47		
			2700	33,42	9,58	27,04	11,41	29,47		
			3000	30,40	10,65	23,09	8,58	26,15		
			96 x 48 x 16	300	9,61	3,36	6,84	3,46	8,05	
				600	20,21	6,86	14,14	3,53	16,79	
		900		34,03	10,45	26,18	6,73	29,38		
		1200		39,49	10,90	31,07	8,81	34,38		
		1500		40,36	9,23	33,55	8,71	35,93		
		1800		37,96	11,61	30,44	12,13	33,36		
		2100		36,08	10,46	27,29	7,75	30,90		
		2400		30,37	7,78	27,58	9,14	28,19		
		2700		30,13	7,06	24,30	7,32	26,47		
		3000		24,21	10,43	17,62	8,61	20,53		
		128 x 64 x 16		300	7,39	2,23	6,49	2,48	6,76	
				600	11,07	4,19	8,25	2,27	9,46	
			900	17,21	6,65	13,54	4,29	15,05		
			1200	21,75	6,75	16,91	6,01	18,86		
			1500	22,25	7,00	18,92	6,75	20,09		
			1800	22,66	7,66	18,36	6,92	20,04		
			2100	21,61	7,30	17,30	6,40	19,01		
			2400	19,83	6,67	16,84	5,90	17,90		
			2700	18,20	10,79	14,25	5,19	16,02		
			3000	16,14	5,53	16,34	6,70	15,82		

Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie sowie der Sektion für Experimentelle Radiologie der Uniklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Notohamiprodjo und Dr. Petros Martirosian durchgeführt.

Die angewandte Prototyp-Sequenz sowie die dazugehörige Software wurden durch die Firma Siemens zur Verfügung gestellt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Notohamiprodjo und Dr. Petros Martirosian.

Sämtliche Versuche wurden von mir eigenständig durchgeführt.

Die Modifikation des MATLAB-Programmes wurde durch Petros Martirosian durchgeführt.

Die Auswertung der ASL-Bilder mithilfe des MATLAB Programmes wurde von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich.

Alle in dieser Arbeit verwendeten Abbildungen wurden von mir entworfen, sofern nicht anders angegeben.

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

Danksagung

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

Mein Dank gilt zuallererst Herrn Prof. Dr. Konstantin Nikolaou für die Möglichkeit, meine Dissertation in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Uniklinikum Tübingen durchführen zu können.

Ebenfalls herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Mike Notohamiprodjo, für die Überlassung des Themas meiner Dissertation und die Betreuung während der Promotion.

Besonderer Dank gilt hier auch Dr. Petros Martirosian für die tatkräftige Unterstützung bei der Planung und Umsetzung des Projektes sowie seiner Hilfsbereitschaft und Ansprechbarkeit für alle erdenklichen Fragen.

Dr. Bernd Kühn (Siemens Healthineers AG, Erlangen) möchte ich für die technische Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit herzlich danken.

Schließlich bin ich all jenen, meiner Familie und meinen Freunden, welche mich stets auf meinem Weg begleitet haben und aus denen ich so viel Motivation und Energie schöpfen konnte, auf ewig dankbar.