

**Die Durchblutung des menschlichen Herzmuskels:  
Quantitative Bestimmung *in vivo* mittels  
Kernspintomographie**

**Dissertation**

zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades  
der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität  
Würzburg

vorgelegt von

**Florian Fidler**

aus

Haan im Bergischen Land

Würzburg  
Oktober 2004

Eingereicht am: 21.10.2004

bei der Fakultät für Physik und Astronomie  
der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg.

1. Gutachter: Professor Dr. Peter M. Jakob  
2. Gutachter: Professor Dr. Wolfgang R. Bauer  
der Dissertation.

1. Prüfer: Professor Dr. Peter M. Jakob  
2. Prüfer: Professor Dr. Georg Reents  
der mündlichen Prüfung.

Tag der mündlichen Prüfung:

Doktorurkunde ausgehändigt am:

“Warum Goethe im Weltraum weitgehend  
unbekannt ist, liegt daran, daß er sich  
nicht elektromagnetisch mitgeteilt hat.“

*Professor Dr. Harald Lesch  
in der TV-Sendung  $\alpha$ -centauri*



# Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
Kapitel 1. Die physikalischen Grundlagen der Kernspinresonanz	5
1.1. Der Kernspin	5
1.2. Die makroskopische Näherung	6
1.3. Die Manipulation der Magnetisierung	7
1.4. Die Relaxation der Magnetisierung	9
1.5. Die Blochgleichungen	10
1.6. Die NMR-Bildgebung	10
1.7. Der Kernspintomograph	14
Kapitel 2. Das menschliche Herz	21
2.1. Der Blutkreislauf	21
2.2. Die Versorgung des Herzmuskels	22
2.3. Die krankhafte Durchblutungsstörung	23
2.4. Diagnostische Maßnahmen bei KHK	24
Kapitel 3. Die Durchblutung	27
3.1. Der Flüssigkeitsaustausch durch die Wand der Kapillaren	28
3.2. Die Regulation und Manipulation der Durchblutung	29
Kapitel 4. Die Durchblutungsmessung mittels Spin-Labeling Verfahren	31
4.1. Das Gewebemodell	32
4.2. Die Durchblutung im 2-Kompartimente Modell	33
4.3. Die quantitative Auswertung der Durchblutung	36
4.4. Der Meßaufbau des durchgeführten Spin-Labeling Experiments	36
4.5. Probandenstudie	38
4.6. Patientenstudie	45
4.7. Ausblick: Spin-Labeling Verfahren	51

Kapitel 5. Die Durchblutungsmessung mittels First-Pass	53
5.1. Die Indikatorsubstanz Gd-DTPA	54
5.2. Das First-Pass Experiment	55
5.3. First-Pass Messung mittels FLASH mit Sättigungspräparation	61
5.4. Nichtlineares Signalverhalten in Abhängigkeit der KM-Konzentration	65
5.5. Verifizierung des Kontrastverhaltens am Phantom	67
5.6. Die Bestimmung der Relaxationszeit $T_1$	68
5.7. Die Bestimmung der absoluten KM-Konzentration	71
5.8. Die Auswertung der First-Pass Messung	75
5.9. Das First-Pass Experiment: Messung und Ergebnisse	82
5.10. Ausblick: First-Pass Messung	104
Zusammenfassung und Ausblick	107
Brief summary	111
Literaturverzeichnis	115
Anhang A. Narbenbildgebung mittels Delayed-Hyperenhancement-Bildgebung	123
Eigene Veröffentlichungen	125
Wissenschaftliche Preise	129
Danksagung	131
Lebenslauf	133
Ehrenwörtliche Erklärung	135

## Einleitung

Herzerkrankungen gehören in der modernen Industriegesellschaft zur häufigsten Todesursache. So versterben nach Angaben des Statistischen Bundesamtes in Deutschland etwa 25 % an akuten oder chronischen Herzkrankheiten<sup>1</sup>. Herzerkrankungen stellen mit über 6 % der gesamten Gesundheitskosten in Deutschland den größten Einzelposten.

Die Durchblutung des Herzmuskels gibt ein direktes Bild von der Versorgung des Herzens mit Sauerstoff und lebenswichtigen Nährstoffen und damit das Ausmaß und Grad der Schädigung. Diese Bestimmung wird an der Klinik mit invasiven und teuren nuklearmedizinischen Verfahren, der Szintigraphie und der Positronen-Emissionstomographie, durchgeführt. Obwohl diese Untersuchung einen detaillierten Aufschluß über die Versorgung des Gewebes geben kann, wird sie im klinischen Alltag nur in Ausnahmefällen durchgeführt. Diese sehr zeitaufwendige und für den Patienten unkomfortable Untersuchung geht mit einer hohen Strahlenbelastung und Gabe von schwer verträglichen Kontrastmitteln einher.

Die typische Erstdiagnose einer Durchblutungsstörung oder eines Herzinfarktes ist die klinische Darstellung von Beschwerden des Patienten. Dazu gehört der akut auftretende Brustschmerz, Angina Pectoris, ebenso wie typische Veränderungen des Elektrokardiogramms, das die elektrische Reizleitung des Herzens aufzeichnet, oder von Laborwerten einer Blutuntersuchung. In einer Herzkatheteruntersuchung, einem kontrastmittelgestützten Röntgenverfahren, können Engstellen und Verschlüsse von Herzkranzgefäßen quantitativ bestimmt werden.

Die Kernspintomographie bietet hier neue Ansätze zur Diagnose von Durchblutungsstörungen. Mit diesem Verfahren ist man in der Lage, die Durchblutung direkt quantitativ zu bestimmen. So kann man sowohl das Vorliegen einer Störung diagnostizieren als auch die Funktionalität der in der Katheteruntersuchung bestimmten Engstellen bestimmen. Diese Untersuchung kann ohne zusätzliche Injektion von Kontrastmittel, aber auch kontrastmittelgestützt durchgeführt werden.

---

<sup>1</sup>Dabei an chronischer ischämischer Herzkrankheit 11,2 %, an akutem Herzinfarkt 7,6 % und an Herzinsuffizienz 6,8 %, Gesamtzahl: 218339 Verstorbene (Angaben für das Jahr 2002, Quelle: www.destatis.de, aktualisiert am 5.März 2004).

Dabei ist anzumerken, daß die in der Kernspintomographie zum Einsatz kommenden Kontrastmittel i.d.R. gut verträglich sind und keine Nebenwirkungen haben. Auch eine Strahlenbelastung für den Patienten ist auszuschließen.

Darüberhinaus können mit der Kernspintomographie in einer einzigen Sitzung auch weitere Untersuchungen, wie die Diagnose von Bewegungsstörungen des Herzmuskels oder der Nachweis einer Infarkt Narbe durchgeführt werden.

Ziel dieser Arbeit war es, die bisherigen Ansätze zur quantitativen Durchblutungsmessung mittels der Kernspintomographie mit einem Spin-Labeling Verfahren, das ohne Verwendung von Kontrastmittel arbeitet, für die Anwendung am Menschen umzusetzen und zu optimieren. Dieser Teil der Arbeit gliedert sich in den Sonderforschungsbereich 355/A1<sup>2</sup> ein, in dem eine Reihe von Vorarbeiten am Tiermodell die Grundlage für diese Arbeit bilden. Darüberhinaus wurde als komplementärer Ansatz die Möglichkeit, mit dem kontrastmittelgestützten First-Pass Verfahren die Durchblutung zu quantifizieren, verfolgt.

Die Arbeit gliedert sich in fünf Kapitel. In den ersten drei Kapiteln werden die theoretischen, apparativen und klinischen Grundlagen für diese Arbeit abgehandelt. Der Hauptteil, bestehend aus Kapitel vier und fünf, beschreibt ausführlich die durchgeführten Durchblutungsmessungen am menschlichen Herzmuskel mit einem Spin-Labeling Verfahren (Kapitel 4) und mit der kontrastmittelgestützten First-Pass Messung (Kapitel 5).

Das erste Kapitel behandelt die nötigen theoretischen und apparativen Grundlagen der Kernspintomographie. Im zweiten Kapitel wird das menschliche Herz und der Blutkreislauf mit den typischen Krankheitsbildern und deren klinischer Fragestellung dargestellt. Das dritte Kapitel beschreibt die Durchblutung und den Flüssigkeitsaustausch auf kapillarer Ebene und die Möglichkeiten, in den körpereigenen Regelmechanismus der Durchblutung manipulativ einzugreifen.

Kapitel vier beschreibt das kontrastmittelfreie Spin-Labeling Verfahren zur Durchblutungsmessung und eine Umsetzung für die Untersuchung am menschlichen Herz. In einer Probandenstudie wird damit die quantitative Durchblutung bestimmt. Darüberhinaus wird die Fähigkeit des menschlichen Herzens bei erhöhtem Sauerstoffangebot in der Atemluft die Durchblutung anzupassen, die Autoregulation, untersucht, ebenso wie der manipulative Eingriff in diesen Regelmechanismus

---

<sup>2</sup>Der Sonderforschungsbereich 355 mit dem Titel „Pathophysiologie der Herzinsuffizienz“ der Julius-Maximilians-Universität Würzburg wurde 1995 gegründet. Das Teilprojekt A1 mit der Bezeichnung „MR-Untersuchungen der Anatomie, Funktion und Perfusion des menschlichen Herzens“ mit dem Leiter Professor Dr. A. Haase wird durch eine Zusammenarbeit der Kardiologie, der Radiologie und dem Lehrstuhl für Experimentelle Physik 5 der Universität Würzburg getragen.



durch die Gabe von durchblutungssteigernden Medikamenten. Abgerundet wird das Kapitel von einer Patientenstudie, bei der der Nachweis von lokalen Durchblutungsstörungen einzelner Herzmuskelbereiche nachgewiesen werden sollte. Diese Studie dient zum Nachweis der Fähigkeit dieses Verfahrens, diagnostisch wertvolle Information über die Lage der bestimmten Störung zu liefern.

In Kapitel fünf werden ein kontrastmittelgestütztes Meßverfahren, die First-Pass Messung, und die Umsetzung am menschlichen Herz vorgestellt. Es wird ein neues Modell, das Exponentialmodell, zur quantitativen Auswertung dieser Messungen vorgestellt und die nötigen Modellannahmen, die die Grundlage für eine quantitative Auswertung bilden, erarbeitet. Dieses neue Modell wird anhand von Beispielmessungen an zwei Patienten überprüft und mit bisherigen Modellen verglichen.

Diese Arbeit schließt mit einer Zusammenfassung und Ausblick. In einem Anhang geht zusätzlich kurz auf die Narbenbildgebung mittels der Kernspintomographie, als verwandtes Verfahren, ein.



## Die physikalischen Grundlagen der Kernspinresonanz

Wolfgang Pauli postulierte im Jahre 1924 den Eigendrehimpuls oder Kernspin als Eigenschaft des Atomkerns. Erst 1937 gelang I.I. Rabi und C.J. Gorter der experimentelle Nachweis dieses Effekts, einer der schwächsten in der Physik. Eine gute Übersicht über die quantenmechanischen Grundlagen findet sich z.B. in [1]. Neben der quantenmechanischen Beschreibung liefert die klassische Beschreibung der resultierenden Magnetisierung einer großen Zahl von Kernspins oft eine anschaulichere Beschreibung.

### 1.1. Der Kernspin

Der Kernzeemaneffekt bildet die Grundlage der magnetischen Kernresonanz. Er beschreibt das Phänomen, durch ein zusätzliches äußeres Magnetfeld zusätzliche Energieniveaus in Atomkernen einzuführen<sup>1</sup>. Die Zusammensetzung des Kernes aus Nukleonen gibt den Kernspin mit der Spinquantenzahl  $I$  vor. In einem magnetischen Feld mit der Flußdichte  $B$  entstehen jeweils  $2I + 1$  Zustände die sich energetisch äquidistant um

$$(1.1.1) \quad \Delta E = \gamma \hbar B$$

unterscheiden. Dabei ist  $\hbar$  das Planksche Wirkungsquantum. Das Gyromagnetische Verhältnis  $\gamma$  ist eine kernspezifische Konstante und beträgt bei Protonen mit  $I = \frac{1}{2}$ , die in dieser Arbeit ausschließlich betrachtet wurden

$$\gamma = 2\pi * 42,5769 \left[ \frac{MHz}{T} \right]$$

Es verknüpft das magnetische Moment  $\vec{\mu}$  mit dem Kernspin  $\vec{I}$

---

<sup>1</sup>Die Aufspaltung der ohne äußeres Magnetfeld isoenergetischen Zustände der Atomkerne bezeichnet man auch als "Entartung".

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{I}$$

Die Wechselwirkung eines Atomkerns mit einem äußeren Magnetfeld  $\vec{B}$  ist in der NMR die entscheidende Wechselwirkung des Systems. Demnach muß der Kernspin  $I$  ungleich Null sein, damit ein Kern mittels NMR sichtbar ist. Der Hamilton-Operator wird durch die Gleichung

$$\vec{H} = -\vec{\mu}\vec{B}$$

mit

$$\left\langle \frac{\partial}{\partial t} \vec{\mu} \right\rangle \equiv 0$$

beschrieben. Die zeitliche Entwicklung des Erwartungswertes des magnetischen Momentes ergibt sich aus den formalen Eigenschaften von Drehimpulsoperatoren zur Bewegungsgleichung des magnetischen Moments  $\vec{\mu}$  im Magnetfeld  $\vec{B}$  zu

$$(1.1.2) \quad \frac{\partial}{\partial t} \langle \vec{\mu} \rangle = \langle \vec{\mu} \rangle \times \gamma \vec{B}$$

Damit ist die quantenmechanische Beschreibung des Meßobjektes vollständig.

## 1.2. Die makroskopische Näherung

Eine klassische Beschreibung ist im Sinne der Anschaulichkeit angebracht. Die Erwartungswerte der magnetischen Momente können im vereinfachten Fall zu einer klassischen Größe  $\vec{m}$ , dem makroskopischen magnetischen Moment, zusammengefaßt werden:

$$\vec{m} = \sum \langle \vec{\mu} \rangle = \left\langle \sum \vec{\mu} \right\rangle$$

Bedingung ist allerdings eine abwesende Wechselwirkung der Spins untereinander, wie z.B. J-Kopplung oder Quadrupolkopplung<sup>2</sup>. Solche Kopplungen sind zwischen Wasserstoffkernen vernachlässigbar, so daß die Annahmen gut erfüllt sind. Räumlich ausgedehnte Körper, wie die meisten Meßobjekte, werden klassisch durch die makroskopische Magnetisierung  $\vec{M}$  beschrieben [2], deren Abhängigkeit vom Ort  $\vec{r}$  durch

<sup>2</sup>J-Kopplung und Quadrupolkopplung bezeichnet Kopplungsmechanismen benachbarter Kernspins, die in einer zusätzlichen Aufspaltung der Energieniveaus resultieren.

$$\vec{M}(\vec{r}) = \frac{d\vec{m}(\vec{r})}{dV}$$

gegeben ist.  $V$  ist dabei das Meßvolumen. Aus Gleichung 1.1.2 folgt daher als Bewegungsgleichung für die makroskopische Magnetisierung

$$(1.2.1) \quad \frac{d}{dt}\vec{M} = \vec{M} \times \gamma\vec{B}$$

Dies ist die klassische Beschreibung der Kopplung der Magnetisierung einer Probe mit einem Magnetfeld.

Die Manipulation der Magnetisierung erfolgt durch Photonen mit der in Gleichung 1.1.1 gegebenen Energiedifferenz. Die Photonen mit der Energie

$$\Delta E = \hbar\omega_0 = \gamma\hbar B$$

induzieren Übergänge zwischen den Energieniveaus der Kerne. Die Größe  $\omega_0$  bezeichnet man als Larmorfrequenz.

### 1.3. Die Manipulation der Magnetisierung

Die von einem statischen Magnetfeld erzeugte Magnetisierung kann durch geeignete zusätzlich zugeschaltete Magnetfelder manipuliert werden. Diese Manipulation und die Rückkehr in den energetisch niedrigsten Zustand, die Ruhemagnetisierung, durch Relaxationprozesse wird im Folgenden beschrieben.

**1.3.1. Die Ruhemagnetisierung.** Liegt ein äußeres statisches Magnetfeld  $\vec{B}_0$  an, so sind aufgrund des Kernzeemanneffekts die Niveaus der Energie aufgespalten. Mit der Boltzmannstatistik ergeben sich aus dem thermischen Rauschen und Energieniveauabstand folgende Besetzungszahlen der Zustände:

$$\frac{N_{\uparrow}}{N_{\downarrow}} = e^{\left(\frac{-\gamma\hbar B}{kT}\right)}$$

mit der Besetzungszahl  $N_{\uparrow}$  des energetisch höheren Zustandes ( $I = \frac{1}{2}$ ) und  $N_{\downarrow}$  des energetisch niedrigeren Zustandes mit  $I = -\frac{1}{2}$ .

Dies führt zu einer effektiven makroskopischen Magnetisierung  $\vec{M}$ , die im ungestörten Zustand Ruhemagnetisierung  $\vec{M}_0$  genannt wird.

$$\vec{M}_0 = \frac{N\gamma^2\hbar^2 I(I+1)\vec{B}_0}{3kT}$$

Dabei ist  $N$  die Anzahl der beteiligten Kerne,  $k$  die Boltzmannkonstante und  $T$  die absolute Temperatur.

Im Folgenden wird die Komponente der Magnetisierung in Richtung des Hauptfeldes als "longitudinale Magnetisierung", der senkrechte Anteil als "transversale Magnetisierung" bezeichnet.

**1.3.2. Manipulation durch Zusatzfelder: Der Hochfrequenz-Puls und die Magnetfeld-Gradienten.** Die Wirkung eines zum statischen Hauptfeld zusätzlichen Magnetfelds veranschaulicht sich am geeignetsten in einem mit der Larmorfrequenz um  $B_0$  rotierendem Koordinatensystem.

In diesem "Rotating Frame" (engl.) genannten System verbleibt die Magnetisierung  $\vec{M}$  in Ruhe, sofern das Magnetfeld nicht lokal von  $B_0$  unterschiedlich ist.

Ein zusätzliches Feld  $\vec{B}(t)$  führt zu einer Präzession um dieses Feld<sup>3</sup>. Zur Manipulation der Magnetisierung werden die verwendeten Zusatzfelder in zwei Klassen aufgeteilt. Unter der Klasse "Pulse" werden gerade solche Felder verwendet, die ausschließlich eine Komponente senkrecht zum Hauptfeld besitzen<sup>4</sup>. "Gradienten" besitzen ausschließlich eine Komponente in Richtung des Hauptfeldes. Die im rotierenden Koordinatensystem senkrecht zur Hauptfeldrichtung orientierten Anteile von  $\vec{B}_1$  präzedieren im Laborsystem mit  $\omega_0$  und stellen demzufolge ein zirkular polarisiertes Hochfrequenzfeld dar. Gradienten hingegen sind in beiden Systemen identisch.

Daraus resultiert eine getrennte technische Umsetzung.

**1.3.2.1. Der Hochfrequenz-Puls.** Die Anwendung von geeigneten Pulsen bewirkt eine Richtungsänderung der Magnetisierung  $\vec{M}$ . Die Änderung des Anstellwinkels zur Hauptfeldrichtung bezeichnet man allgemein als Anregungswinkel oder Flipwinkel  $\alpha$ . Die Auslenkung erfolgt durch eine Präzessionsbewegung um den senkrecht auf die aktuelle Magnetisierung  $\vec{M}(t)$  stehenden Anteil des Zusatzfeldes  $\vec{B}_1(t)$ <sup>5</sup>.

<sup>3</sup>Dieses zusätzlich erzeugte Feld addiert sich zu dem Gesamtmagnetfeld.

<sup>4</sup>Das Zusatzfeld bezeichnet man üblicherweise für Pulse mit  $\vec{B}_1$ .

<sup>5</sup>In den meisten Fällen ist die Phase  $\phi$  über die Dauer der Pulses konstant. Ein besonders häufig in der MRT verwendeter Puls besitzt eine konstante Phase und eine gaußförmige Amplitude. Er wird oft vereinfacht als "Gauß-Puls" bezeichnet. Ist auch die Amplitude zeitlich konstant, so nennt man diesen Puls "Block-Puls".

Die erzeugte transversale Komponente von  $\vec{M}_\perp(t)$  ist ein direkt beobachtbares zirkularpolarisiertes hochfrequent rotierendes Magnetfeld. Es läßt sich nach dem Induktionsgesetz mit einer geeigneten Antenne in eine elektrische Spannung konvertieren.

1.3.2.2. *Das Gradientenfeld.* Die Anwendung eines Gradientenfelds  $\vec{G}(\vec{r}, t) = \frac{\partial}{\partial r} B$  führt zu einer veränderten lokalen Präzessionsfrequenz  $\omega$

$$\omega(\vec{r}) = \omega_0 + \gamma \vec{G}(\vec{r}, t) \vec{r}$$

und daher zu einer Änderung der Phase  $\phi$  der transversalen Magnetisierung im rotierenden Koordinatensystem.

Eine besondere Bedeutung haben im Folgenden zeitlich konstante lineare Gradientenfelder, die eine lineare, kontinuierliche Änderung in eine wählbare Raumrichtung beschreiben. Sie lassen sich technisch besonders einfach realisieren. Sie können nach Bedarf zu- oder abgeschaltet werden.

#### 1.4. Die Relaxation der Magnetisierung

Relaxation beschreibt allgemein Mechanismen, bei denen Energie abgegeben wird. Dabei kann zum einen das betrachtete Spinsystem die Energie nach außen abgeben. Ebenso können auch an der Magnetisierung beteiligte Spins wechselwirken und ihre Energie tauschen unter Verlust der Bewegungsphase. Eine phänomenologische Beschreibung lieferten F. Bloch und E.M. Purcell unabhängig voneinander.

Dabei werden die Relaxationsmechanismen in zwei Klassen zusammengefaßt:

**1.4.1. Die  $T_1$ -Relaxation.** Die sogenannte Spin-Gitter Wechselwirkung beschreibt mit der Relaxationszeit  $T_1$  die Rückkehr der longitudinalen Magnetisierung in die Ruhelage. Sie umfaßt die Prozesse, bei denen das betrachtete Spinsystem Energie mit der molekularen Umgebung austauscht, bis der energetisch günstigste Zustand, die Ruhemagnetisierung, erreicht ist. Sie entspricht einem thermodynamisch irreversiblen Abkühlen der Spintemperatur.

**1.4.2. Die  $T_2$ -Relaxation.** Die Spin-Spin Wechselwirkung beschreibt mit der Relaxationszeit  $T_2$  die irreversible Abnahme der transversalen Magnetisierung durch Prozesse, bei denen das Spinsystem untereinander wechselwirkt. Führt dies zwar zum Verlust der Kohärenz der Spins

untereinander, ändert sich die Gesamtenergie des Systems nicht. Der transversale Anteil der Magnetisierung setzt sich als Summe aller beteiligten Kernspins nur dann zu einer Nettomagnetisierung zusammen, wenn die Phasen der Spinpräzession gleich sind und so aufsummiert werden können (Kohärenz). Einen zusätzlichen Kohärenzverlust bewirken orts- und zeitvariable Magnetfeldinhomogenitäten, die zum einen von den beteiligten Molekülen aber auch von makroskopischen Feldinhomogenitäten hervorgerufen werden. Die so erzeugten Phasendifferenzen der Spins führen zu einer gegenseitigen Signalauslöschung.

Diese Dephasierung ist reversibel bei zeitlich konstanten Magnetfeldinhomogenitäten und verkürzt daher scheinbar die transversale Relaxationszeit. Beide Effekte werden durch die experimentabhangige Relaxationszeit  $T_2^*$  beschrieben.

### 1.5. Die Blochgleichungen

Zusammenfassend beschreiben die Blochgleichungen phänomenologisch die Präzession der Magnetisierung  $\vec{M}$  in einem Magnetfeld  $\vec{B}_0$  und die Relaxationsprozesse auf klassische Art.

$$\frac{dM_x}{dt} = \gamma(\vec{M} \times \vec{B}_0)_x - \frac{M_x}{T_2}$$

$$\frac{dM_y}{dt} = \gamma(\vec{M} \times \vec{B}_0)_y - \frac{M_y}{T_2}$$

$$\frac{dM_z}{dt} = \gamma(\vec{M} \times \vec{B}_0)_z - \frac{M_z - M_0}{T_1}$$

Sie stellen die klassische Bewegungsgleichung der Magnetisierung unter Berücksichtigung der Relaxationseffekte dar [3, 4, 5].

### 1.6. Die NMR-Bildgebung

Ein allgemeines Kernspinresonanzexperiment gliedert sich in drei Abschnitte, der Anregung der Magnetisierung, deren zeitliche Evolution und dem Auslesen der transversalen Magnetisierung.

Die im Folgenden verwendeten Beschreibungen beschränken sich auf die in der Arbeit benutzten Fälle einer Messung in einer einzelnen Schicht mit einem im Folgenden beschriebenen Gradientenechoverfahren (vgl. Abbildung 1.6.1).



**1.6.1. Die schichtselektive Anregung.** Die Auswahl der Meßschicht geschieht durch die Auslenkung der Magnetisierung  $\vec{M}$  in der gewünschten Schicht durch einen frequenzselektiven Hochfrequenzpuls mit der Frequenzbandbreite  $\Delta\nu$  während ein Schichtauswahlgradient  $G_s$  anliegt. Transversale Magnetisierung wird nur in Bereichen mit einer Schichtdicke  $\Delta z$  mit einer Lamorfrequenz  $\omega$  in der Bandbreite der Anregung erzeugt. Die Schichtdicke berechnet sich zu

$$(1.6.1) \quad \Delta z = \frac{2\pi}{\gamma G_s} \Delta\nu$$

Dieser Gradient führt - neben einer ortsabhängigen Lamorfrequenz, die zur Schichtauswahl verwendet wird - zusätzlich zu einer ortsabhängigen Phase der transversalen Magnetisierung. Dieser Effekt kann durch Schalten eines geeignet dimensionierten Gradienten, dem Schichtrefokussiergradienten, mit negativem Vorzeichen aufgehoben werden.

**1.6.2. Die Ortskodierung in der Evolutionsphase.** Die für die Bildgebung entscheidende Ortsinformation wird in dem beschriebenen Bildgebungsverfahren durch eine Kombination der unterschiedlichen räumlichen Zuordnung der Phase von  $\vec{M}$  (Phasenkodierung) und einer ortsabhängigen Kodierung der Frequenz erreicht (Frequenzkodierung).

1.6.2.1. *Die Frequenzkodierung.* Frequenzkodierung mit einem Auslesegradienten  $G_r$  während des Auslesens verschiebt die Lamorfrequenz  $\omega$  ortsabhängig über die angeregte Schicht. Er steht senkrecht auf dem Schichtauswahlgradienten. Dem Lesegradienten ist ein geeignet dimensionierter Gradient, der Lesedephasiergradient, mit negativem Vorzeichen vorgeschaltet, der die zusätzliche Phasenänderung, hervorgerufen durch den Lesegradienten, aufhebt. Die Kombination dieser beiden Gradientenfelder erzeugt genau zu dem Zeitpunkt ein sogenanntes Gradientenecho, an dem die Spins effektiv nicht dephasiert sind, demnach die integrierten Flächen unter der Gradientenstärke-Zeit-Kurve zu Null werden. Die Größe des in Leserichtung kodierten Bildausschnittes (*FOV*, Field of View, engl.) berechnet sich aus der Frequenzbandbreite der Datendigitalisierung *BW* (Bandwidth, engl.) zu

$$(1.6.2) \quad FOV_r = \frac{2\pi}{\gamma} \frac{BW}{G_r}$$

Oft wird statt der Bandbreite der Digitalisierung *BW* in Hertz die Bandbreite  $BW_{Pixel} = \frac{BW}{n_r}$  in  $\frac{\text{Hertz}}{\text{Bildpunkt}}$  normiert auf die Anzahl der ausgelesenen Bildpunkte  $n_r$  in Leserichtung angegeben. Die Zeit zwischen Anregung und dem erzeugten Echo nennt man Echozeit  $T_E$ .

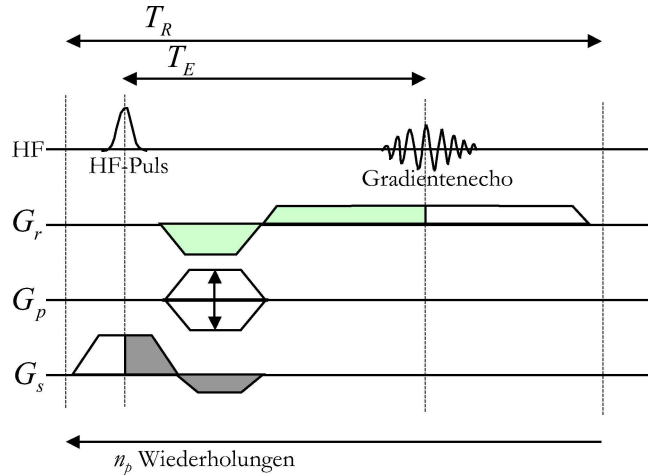


ABBILDUNG 1.6.1. Schematische Darstellung eines Gradientenecho-Experiments. Gleich eingefärbte Gradientenflächen sind gleich groß, die dephasierende Wirkung des Schicht- und Lesegradienten wird dadurch aufgehoben. Der dargestellte Phasenkodierschritt wird  $n_p$ -mal mit unterschiedlichen Phasenkodiergradienten wiederholt.

1.6.2.2. *Die Phasenkodierung.* Der Phasenkodiergradient  $G_p$  liegt zwischen Anregung und Auslesen über eine Zeit  $t_p$  an, und erzeugt eine ortsabhängige zusätzliche Phase. Er steht senkrecht auf dem Schichtauswahl- und dem Lesegradienten und kodiert so die dritte Raumrichtung. Die Aufnahme verschieden phasenkodierter Signale ermöglicht, Signalanteile ihrem Entstehungsort zuzuordnen. Der Phasenkodiergradient wird in  $n_p$  gleichen Schritten, der Anzahl der resultierenden Bildpunkte in diese Richtung, von einem maximalen Gradientenpuls  $G_{p,max}$  bis zu  $-G_{p,max}$  zwischen den einzelnen Datenaufnahmen verändert. Die Größe des Bildausschnittes in diese Richtung bestimmt sich zu

$$(1.6.3) \quad FOV_r = \frac{\pi}{\gamma} \frac{n_p}{G_{p,max} \Delta t}$$

Während der Zeit  $\Delta t$  ist der Phasenkodiergradient effektiv eingeschaltet<sup>6</sup>.

Die Gesamtdauer einer solchen Messung für einen Phasenkodierschritt bezeichnet man Wiederholzeit  $T_R$  (Repetitionszeit).

**1.6.3. Die Zerstörung der transversalen Magnetisierung.** Nach einem Phasenkodierschritt verbliebene transversale Magnetisierung kann prinzipiell durch weitere HF-Anregungen und

<sup>6</sup>Dauert das Einschalten  $\Delta t_{ein}$ , das Ausschalten  $\Delta t_{aus}$ , muß zur Zeit  $\Delta t_{max}$ , in der der Gradient auf dem maximalen Wert verbleibt, die Zeit  $\frac{1}{2}(\Delta t_{ein} + \Delta t_{aus})$  zugerechnet werden, um die effektive Zeit  $\Delta t$  zu berechnen.

Schalten von Gradienten weitere, ungewünschte Echos erzeugen. Dieses Übersprechen der transversalen Magnetisierung auf folgende Messungen kann durch einen zusätzlichen, nach der Datenaufnahme geschalteten großen Gradienten (Gradienten-Spoiler, engl.), der die Magnetisierung stark dephasiert, unterdrückt werden. Eine weitere gebräuchliche Technik ist eine geeignete Wahl der Pulsphasen aufeinanderfolgender Messungen (Phasen-Spoiler, engl.) [6]. Dieses minimiert die verbleibende transversale Magnetisierung. Danach sind die Puls-Phasen der einzelnen Phasenkodierschritte mit

$$\phi_{Puls(i)} = \phi_{Puls(0)} + i * 117^\circ \text{ mit } i \in \mathbb{N}_0^+$$

untereinander verknüpft, wobei  $\phi_{Puls(0)}$  die Phase des ersten HF-Puls ist und  $i$  die Nummer des betrachteten Puls aus dem Bildgebungsexperiment. Neben dem theoretisch optimalen Phaseninkrement von  $117^\circ$  ist auch  $50^\circ$  gebräuchlich<sup>7</sup>.

**1.6.4. Die Anregung mit kleinem Flipwinkel.** Die longitudinale Magnetisierung  $M$  wird durch einen Puls mit dem Anregungswinkel  $\alpha$  auf einen Wert  $M * \cos(\alpha)$  reduziert. Die erzeugte transversale Magnetisierung ist  $M * \sin(\alpha)$ . Bei wiederholter Aufnahme ohne Zeitverzug mit verschiedenen Phasenkodiergradienten reduziert sich die vorhandene Magnetisierung kontinuierlich, diesem Prozeß wirkt die  $T_1$ -Relaxation entgegen. Da  $\cos(\alpha) \sim 1$  und  $\sin(\alpha) \sim \alpha$  für kleine Winkel gilt, kann meßbare transversale Magnetisierung erzeugt werden, ohne wesentliche Reduktion der longitudinalen Magnetisierung. Eine solche Messung mit Anregungswinkel  $\alpha \ll 90^\circ$  wird als FLASH (Fast Low Angle Shot, engl.) bezeichnet [7].

Wird während eines Wiederholintervalls  $T_R$  genau soviel longitudinale Magnetisierung durch Relaxation aufgebaut wie durch die Anregung verbraucht wird, so bezeichnet man diesen Zustand als Steady State (engl., Gleichgewicht). Die transversale Magnetisierung  $M_{SS,\perp}$  zur Echozeit einer FLASH Messung im Steady State berechnet sich aus [8]

$$M_{SS,\perp} = M_0 \sin \left( \frac{1 - e^{-\frac{T_R}{T_1}}}{1 - \cos \alpha * e^{-\frac{T_R}{T_1}}} \right) e^{-\frac{T_E}{T_2^*}}$$

Maximale transversale Magnetisierung erhält man demzufolge durch Wahl einer möglichst kurzen Echozeit  $T_E$  und durch einen Anregungswinkel

<sup>7</sup>Diese Techniken sind, der übersichtlicheren Darstellung wegen, nicht in Abbildung 1.6.1 enthalten.

$$\alpha_{Ernst} = \arccos\left(e^{-\frac{T_R}{T_1}}\right)$$

den man Ernstwinkel  $\alpha_{Ernst}$  nennt [9].

**1.6.5. Die Bildaufnahme.** Das gemessene Signal berechnet sich für den zweidimensionalen Fall einer Schichtaufnahme aus

$$S(k_x, k_y) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} A(x, y) M(x, y) e^{(ixk_x + iyk_y)} dx dy$$

wobei

$$k_x = \gamma \int_0^t \vec{G}_r(t') dt'$$

$$k_y = \gamma \int_0^t \vec{G}_p(t') dt'$$

und  $A(x, y)$  die räumliche Empfindlichkeit des Gerätes ist. Das gemessene Signal stellt die Fouriertransformierte von  $M(x, y)$ , der Magnetisierung in der gemessenen Schicht, dar. Der von  $k_x$  und  $k_y$  aufgespannte Raum wird auch "k-Raum" genannt. Bestimmt man die Signalintensität für eine Anzahl von Wertepaaren  $(k_x, k_y)$ , so erhält man das aufgenommene Bild durch eine 2-dimensionale Fouriertransformation. Die Bildintensität hängt zum einen von der Protonendichte und den Relaxationskonstanten am Meßort ab, aber auch in beschriebener Weise von den Experimentparametern. Bildbestimmend sind dabei die Meßwerte zu Wertepaaren  $(k_x \sim 0, k_y \sim 0)$  die aufgrund geringer Dephasierung in Lese- und Phasenkodierrichtung große Signalstärke liefern (auch zentraler k-Raum genannt).

Sortiert man die Phasenkodierschritte mit  $k_y \sim 0$  zeitlich nach vorne (zentrale Phasenkodierung), so ist das Kontrastverhalten des aufgenommenen Bildes von der ungestörten Magnetisierung  $M_0$  bzw. der Magnetisierung vor der Bildaufnahme bestimmt, bei Aufnahme zu einem späteren Zeitpunkt ist es von der Steady-State Magnetisierung  $M_{SS}$  bestimmt.

## 1.7. Der Kernspintomograph

Die technische Apparatur zur Erstellung von Schnittbildern beruhend auf der Kernresonanz wird als Kernspintomograph (MRT) bezeichnet. Die für diese Arbeit benutzten Geräte sind speziell für

die Messung am Menschen konzipiert. Dabei wurde an einem Tomikon S200 (Bruker Biospin AG, Ettlingen, Deutschland) und einem Vision plus (Siemens AG, Erlangen, Deutschland) gemessen.

Der Kernspintomograph besteht aus folgenden funktionellen Elementen, die im Folgenden beschrieben werden:

- Statisches homogenes Hauptmagnetfeld über das Meßvolumen
- Magnetfeldgradientensystem
- Hochfrequenzsender
- Hochfrequenzantenne
- Signalempfangskette und Digitalwandler
- Steuerungs- und Auswertecomputer
- Zubehör

**1.7.1. Das Hauptmagnetfeld.** In klinischen bildgebenden Kernspinresonanzapparaturen finden sich Hauptmagnetfelder  $B_0$  im Bereich von 0,5 Tesla bis 3 Tesla, entsprechend der Empfehlung der Strahlenschutzkommission<sup>8</sup>. Die Signalstärke bezogen auf das Meßrauschen (SNR, signal to noise ratio, engl.) profitiert von einer höheren Feldstärke, sie ist nach [10] proportional zu  $B_0^{\frac{7}{4}}$ .

Der besonderen Qualitätsanforderung an die räumliche und zeitliche Konstanz des Feldes wird meist durch die Felderzeugung mit supraleitenden Spulenanordnungen Rechnung getragen. In Kombination mit einer Vielzahl regelbar stromdurchflossener Korrekturspulen<sup>9</sup> kann die relative Abweichung der Feldstärke im Meßvolumen von weniger als  $10^{-6}$  erreicht werden. Neben der häufigen horizontalen Solenoidbauweise in einem röhrenförmigen Gehäuse sind auch andere Konstruktionen gebräuchlich, wie die von allen Seiten zugängliche senkrechte Helmholtz-Anordnung (Double Donut, engl.).

In dieser Arbeit betrug die Magnetfeldstärke der beiden röhrenförmig aufgebauten Geräte 2 Tesla (Tomikon) bzw. 1,5 Tesla (Vision).

---

<sup>8</sup>Vereinzelt finden sich Tomographen in Forschungsinstituten mit bis zu 9 Tesla, bei denen besondere Sicherheitsmaßnahmen gelten.

<sup>9</sup>Sogenannte Shim-Spulen, meist 16 Induktionsspulen, die orthogonale Magnetfelder entsprechend der Kugelflächenfunktionen erzeugen.

**1.7.2. Das Magnetfeldgradientensystem.** Mit dem Gradientensystem können dem homogenen  $B_0$ -Feld in jeder der Raumrichtungen unabhängig voneinander lineare Magnetfeldgradienten überlagert werden. Diese werden von dem Magnetfeld speziell berechneter stromdurchflossener Spulen erzeugt [11]. Eine beliebige Raumrichtung des Gradienten kann durch geeignete Überlagerung dieser Gradienten eingestellt werden. Stärke und zeitliches Verhalten der Gradienten kann über eine steuerbare Stromversorgung gewählt werden. Begrenzt ist dabei im allgemeinen die maximale Gradientenstärke (Tomikon:  $31 [\frac{mT}{m}]$ ; Vision:  $24,5 [\frac{mT}{m}]$ ) und die Anstiegssteilheit (Ramp Time, engl.), die maximale Gradientenänderung pro Zeit (Tomikon:  $52 [\frac{mT}{m*\mu s}]$ ; Vision:  $41 [\frac{mT}{m*\mu s}]$ ).

Die begrenzte Stärke dieser Gradientenfelder limitiert die Ortsauflösung [12].

Die Leistungsfähigkeit der Stromquelle, dem Gradientenverstärker, trotz einer verbleibenden Selbstinduktivität der Gradientenspulen eine vorgegebene Stromflußänderung exakt zu realisieren, kann durch Korrekturalgorithmen in der Steuerung, wie am Vision, und programmierbarer elektrischer Korrekturschaltungen, Preemphasis genannt, wie am Tomikon, erhöht werden.

**1.7.3. Der Hochfrequenzsender.** Analog der programmierbaren Stromversorgung der Gradientenspulen dient der Hochfrequenzsender der Bereitstellung des Puls- $B_1$ -Feldes auf der Larmorfrequenz  $\omega$ . Ein zeitlich programmierbares Frequenz-, Phasen- und Amplitudenverhalten gibt die Eigenschaften des Pulses vor. Die maximale Sendeleistung beträgt beim Vision 15 kW, beim Tomikon 5 kW.

**1.7.4. Die Hochfrequenzantenne.** Die Probenmagnetisierung wird durch die magnetische Wechselwirkung einer geeigneten Hochfrequenzantenne und der Probe manipuliert und detektiert. Prinzipiell können mit einer einzigen Hochfrequenzantenne (Spule) HF-Pulse eingestrahlt und das NMR-Signal aufgenommen werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde mit einem Spulenpaar, einer optimierten Sendespule und einer für den Empfang optimierten Spule, gearbeitet. Dabei wird die jeweils nicht gebrauchte Spule elektrisch aktiv und/oder passiv abgeschaltet. Signalanregung erfolgt mit einer großvolumigen Sendespule mit homogener Ausleuchtung des Objektes. Der generierte hochfrequente Strom wird von der Sendespule in ein zirkular polarisiertes  $B_1$ -Feld umgesetzt. Entsprechend induziert die transversale Probenmagnetisierung bei der Signaldetektion in der Empfangsspule einen hochfrequenten Strom auf der Larmorfrequenz, der als NMR-Signal detektiert wird. Eine gute Zusammenfassung der gebräuchlichsten Spulentypen und Anordnungen findet sich in [13].

Im Rahmen dieser Arbeit ist eine Empfangsspule entworfen und realisiert worden, die für Experimente bei 2 Tesla am menschlichen Herz optimiert wurde. Es handelt sich um eine in Quadratur betriebene Oberflächenspule mit zwei integrierten rauschangepaßten Vorverstärkern mit einem Sichtvolumen von 20 cm \* 20 cm und einer Eindringtiefe von 16 cm aufgenommen. In dieser Spule sind zwei neuentwickelte rauscharme Vorverstärker direkt in die beiden Teilspulen integriert. Die beiden 90° phasenverschobenen Quadratursignale werden erst nach Verstärkung, und damit nach Konservierung des direkt im Spulensignal enthaltenen SNR, durch einen phasenschiebenden Mischer elektrisch addiert [14]. Die besondere Rauschanpassung, bei der die Spule nicht auf der Selbstresonanzfrequenz empfängt, führt darüber hinaus zu einer optimalen Anpassung an ein breites Spektrum von Personen [15, 16, 17]. Schutz vor Verbrennungen durch Kopplung der beiden Spulen im Sendefall ist durch eine aktive, vom Tomographen gesteuerte Abschaltung und zwei unabhängig arbeitende passive Schutzmechanismen in der Empfangsspule gewährleistet. Eine ausführliche Beschreibung eines gleich funktionierenden Prototyps findet sich in der im Rahmen dieser Arbeit betreuten Diplomarbeit von Alexander Förster [18].

An dem Siemens Vision 1,5 Tesla Gerät stand eine kommerzielle, optimierte Vier-Kanal Herzspule zur Verfügung.

**1.7.5. Die Signalempfangskette und der Digitalwandler.** Das empfangene Signal wird durch eine Verstärkerkette aufbereitet und in einem schnellen Analog-Digital-Wandler<sup>10</sup> (ADC) in digitale Spannungs- und Phasendaten konvertiert. Die Verstärkung muß so gewählt werden, daß der Dynamikbereich des ADC optimal genutzt wird. An beiden Geräten wurden hierzu vor dem eigentlichen Start einer Messung die Teile mit dem größten zu erwartenden Signal aufgenommen und daran die Verstärkung der Empfangskette automatisch so eingestellt, daß die auftretenden Spannungen am ADC etwa 80 % des detektierbaren Spannungsbereichs ausfüllen.

**1.7.6. Der Steuerungs- und Auswertecomputer.** Am Siemens Vision übernahm eine Sparc-Workstation<sup>11</sup> die Steuerung der Messung und die Berechnung der aufgenommenen Bilder. Der Zeitablauf der Gradientenschaltungen, der Pulse und der Datenaufnahme konnte hier mit dem Programm "pargen" programmiert werden. Die Bedienung der einzelnen Messungen, die Auswahl und Orientierung der Meßschicht und die Ansicht der aufgenommenen Bilder ließen sich über eine mitgelieferte Oberfläche bequem einstellen. Das Gerät ist mit einer einfachen Triggereinheit zur

<sup>10</sup>Analog digital converter, engl., Analog zu Digital Wandler. Dieser setzt eine elektrische Spannung in einen digitalen Zahlenwert um.

<sup>11</sup>Computer von Sun Microsystems der unter SunOS, einer Unix-Variante, betrieben wird.

Steuerung der Messungen durch den Herzschlag ausgestattet<sup>12</sup>. Die exakten Zeitpunkte, an denen das Triggersignal die Messung weiterlaufen läßt, wurden in einer Protokolldatei gespeichert.

Die Steuerung des Tomikon übernahm eine  $O_2$ -Workstation<sup>13</sup> mit dem Steuerprogramm "Paravision". Darauf aufbauend wurde eine eigene Meßoberfläche zur Experimentsteuerung im Rahmen dieser Arbeit entwickelt<sup>14</sup>. Ein besonderes Problem stellte der lange Zeitverzug zwischen Startkommando einer Messung und dem tatsächlichen Beginn dar, der zwischen 5 und 15 s lag. Diese Zeitdauer variierte selbst zwischen identischen Messungen. Zur Umgehung dieses Problems wurde ein Programmmodul entworfen, das die Zeitspanne von 10 s vor Beginn der Messung mittels einer zusätzlich angebrachten Indikatorlampe am Tomikon durch Blinken anzeigt. Dabei erhöhte sich die Blinkfrequenz in den letzten 2 s deutlich. So war es möglich, unmittelbar vor der Messung den Probanden und Patienten Kommandos, wie z.B. Atemanhalten, zu geben.

**1.7.7. Das Zubehör.** Beide Geräte waren mit einer Reihe von Zubehör ausgestattet, die eine umfassende Überwachung der Probanden und Patienten gewährleistete.

Alle untersuchten Personen wurden vorher ausführlich über die Untersuchung aufgeklärt, mögliche Gegenanzeigen ausgeschlossen. Dieses wurde auf speziell ausgearbeiteten und genehmigten Aufklärungsbögen dokumentiert. Diese wurden von der zuständigen Ethikkommission im Vorfeld genehmigt.

Durch eine Gegensprechanlage und eine zusätzliche Kamera bestand jederzeit Kontakt zur untersuchten Person. Mit einem Notfallknopf, den der Proband oder Patient während der Untersuchung in der Hand halten mußte, war es jederzeit möglich, einen Alarm auszulösen.

An beiden Geräten war eine EKG-Überwachung vorhanden. Das elektrische EKG-Signal wurde durch einen Wandler im Magneten in ein optisches Signal umgewandelt und aus dem Tomographen geführt<sup>15</sup>. Ist das Tomikon von Haus aus mit diesem System ausgestattet, wurde das Vision zur Durchführung dieser Arbeit durch eine Dauerleihgabe der Firma Amersham-Buchler GmbH mit

---

<sup>12</sup>Damit kann eine Messung an festgelegten Punkten unterbrochen werden, bis der Beginn eines neuen Herzzyklus detektiert wird.

<sup>13</sup>Dies ist ein leistungsfähiger Computer von Silicon Graphics. Betriebssystem ist IRIX, eine Unix-Variante.

<sup>14</sup>Dies war zum einen zur schnelleren und einfacheren Bedienung des Tomographen nötig, zum anderen wurden durch eine Reihe von Kontroll- und Korrekturmaßnahmen bekannte Fehler und Unzulänglichkeiten in dem vom Hersteller mitgelieferten Steuerprogramm korrigiert.

<sup>15</sup>Eine Minimierung der elektrischen Leiter im Tomographen reduziert die Störungen im EKG-Signal durch zusätzliche Induktion durch das schnelle Ein- und Ausschalten der Gradienten.



einem Lifeguard-Überwachungssystem<sup>16</sup> (Schiller Medical, Ettlingen) nachträglich aufgerüstet<sup>17</sup>. Dieses System gibt das optisch aufgenommene Signal an den Tomographen aufbereitet weiter. Dort kann es zur Steuerung der Messung verwendet werden, ebenso wie zu medizinischen Überwachung der Patienten und Probanden.

Es bestand an beiden Geräten die Möglichkeit, den Blutdruck mit einem MRT-geeigneten Gerät während der Messung zu bestimmen, ebenso wie die Blutsauerstoffsättigung mit einem Pulsoxymeter. Die Körpertemperatur konnte vor und nach jeder Messung mit einem Ohr-Thermometer bestimmt werden<sup>18</sup>.

Für Notfälle war ein Notfallkoffer nach der Ulmer Sortierung bereitgestellt. Ein vor jeder Untersuchung getesteter Defibrillator stand ebenfalls bereit. Patientenuntersuchungen wurden ausschließlich unter ärztlicher Betreuung durchgeführt.

Zusätzlich stand an beiden Geräten ein PEEP-Beatmungssystem<sup>19</sup> zur Beatmung mit reinem Sauerstoff zur Verfügung<sup>20</sup>. Es wird eine geregelte Rate, hier  $15 [\frac{l}{min}]$ , größer als die maximal zu erwartende Atemgasmenge, Sauerstoff in eine dicht um Nase und Mund liegende Maske geleitet. Ein zusätzlicher Gummiballon mit 1,5 l Inhalt in der Zuleitung puffert das zugeleitete Gas. Dies stellt eine Kurzzeitreserve für möglicherweise erhöhten Bedarf in der Einatemphase an Atemgas sicher. Die ausgeatmete Luft wird über ein Doppelventil aus dem geschlossenen Atemsystem geleitet. Damit wird zum einen eine Vermengung des Atemgases mit der Raumluft und zum anderen Rückatmung in die Sauerstoffzufuhr verhindert. Eventuell in der Maske verbleibende Luft nach dem Ausatmen wird durch den Zufluß von Sauerstoff schnell aus der Maske gespült.

Ebenso verfügbar war ein kommerzieller Infusiomat für die langsame Infusion von Medikamenten<sup>21</sup>, die im Rahmen dieser Arbeit zur Applikation von Adenosin, einem durchblutungssteigernden Medikament, verwendet wurde.

---

<sup>16</sup>Die Aufnahme des EKG-Signals ist nur eine Funktion des Lifeguard-Systems.

<sup>17</sup>Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei gemeinsame Kontrastmittel-Studien zur Zulassung des MR-Kontrastmittels "Omniscan" durchgeführt. Als eine der Gegenleistungen wurde das Vision der Experimentellen Physik 5 mit diesem System ausgerüstet.

<sup>18</sup>Dies war bei der Durchführung von Medikamenten-Zulassungsstudien aufgrund der bestehenden Vorschriften nötig.

<sup>19</sup>PEEP, "Positive End-Expiratory Pressure", engl. Überdrucksystem über den gesamten Atemzyklus.

<sup>20</sup>Der Aufbau aus Einweg-Beatmungsmasken und Ventilen wurde von M. Weigel als Teil seiner Diplomarbeit am Lehrstuhl für Experimentelle Physik 5 entworfen und in seinen wesentlichen Teilen übernommen.

<sup>21</sup>Dieser Aufbau wurde zur Durchführung dieser Arbeit von der Universitätsklinik als Dauerleihgabe zu Verfügung gestellt.



## Das menschliche Herz

Eine gute Übersicht über die Physiologie des Menschen und im Speziellen über den Blutkreislauf und das menschliche Herz findet sich in [19].

### 2.1. Der Blutkreislauf

Das menschliche Herz ist ein Hohlmuskel mit einem Gewicht von etwa 150 g bis 300 g. Es hält den Blutkreislauf aufrecht. Das Herz ist in zwei Hälften<sup>1</sup> geteilt, die durch die Herzscheidewand (Septum cordis) geteilt werden. Jede Seite ist noch einmal in den kleineren Vorhof (Atrium) und die Herzkammer (Ventrikel) unterteilt. Die Herzklappen an den Verbindungsstellen geben die Flußrichtung des Blutes zwischen Vorhof und Herzkammer vor. Am rechten Vorhof münden die untere und obere Hohlvene (Vena cava inferior und superior), die sauerstoffarmes Blut aus dem großen Körperkreislauf zum Herzen befördern. Auch das verbrauchte Blut des Herzmuskels wird über die Koronarvenen in den rechten Vorhof gespeist. Durch die rechte AV-Klappe (Trikuspidalklappe) gelangt das Blut in den rechten Ventrikel. Der Ausfluß in die Pulmonalarterie (Truncus pulmonalis) geht über die linke Taschenklappe (Pulmonalklappe) in den Lungenkreislauf. In der Lunge wird das Blut mit Sauerstoff beladen und  $CO_2$  mit der Atemluft abgegeben.

Über die Lungen- oder Pulmonalvene (Vena pulmonalis) gelangt das sauerstoffreiche Blut in den linken Vorhof und dann, von der linken AV-Klappe (Mitralklappe) getrennt, in die linke Herzkammer. Diese muskelstarke Kammer<sup>2</sup> drückt das Blut durch koordinierte Kontraktions- und Erschlaffungsphasen (Systole bzw. Diastole) durch die Aortenklappe (Valva aortae) durch den Aortenbogen (Arcus aortae) zurück in den Körperkreislauf.

Der Muskel der linken Herzkammer (linkes Myokard) ist entscheidend für die Funktionalität des Blutkreislaufes. Er ist aufgrund des höheren Blutdruckes im Körperkreislauf etwa 5 bis 20 mm dick. Der Muskel der rechten Herzkammer ist dagegen etwa 1 bis 5 mm stark. Der Muskel selbst ist von einem Netz aus etwa 2000 bis 4000 Kapillaren pro  $mm^3$  durchzogen, die im Wesentlichen

---

<sup>1</sup>Diese Hälften bezeichnet man als interventrikuläre bzw. interarterielle Hälfte, entsprechend dem dort transportierten venösen bzw. arteriellen Blutes.

<sup>2</sup>Auch die schwächer ausgeprägte rechte Herzkammer folgt mit Kontraktionsbewegungen der Systole bzw. Diastole.

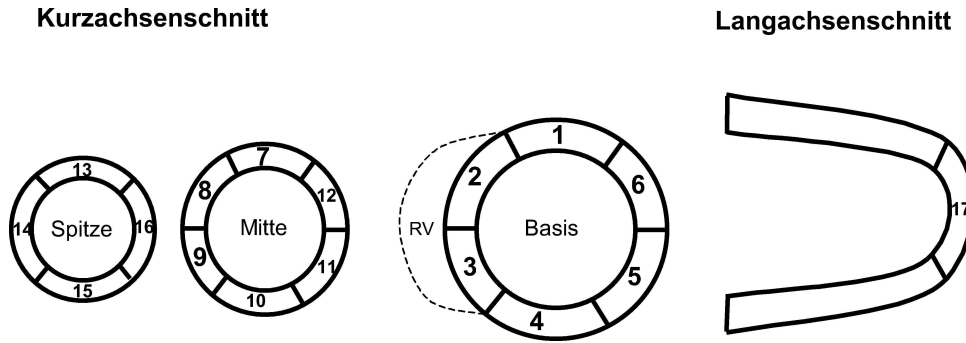


ABBILDUNG 2.2.1. Schematische Darstellung der Segmenteinteilung des Herzmuskels. Die LAD versorgt die Segmente 1, 2, 7, 8, 13, 14 und 17, die RCA die Segmente 3, 4, 9, 10 und 15, die LCX die Segmente 5, 6, 11, 12 und 16. Die Lage der rechten Herzkammer ist hier für die Basis-nahe Schicht eingezeichnet (RV).

parallel zueinander von der Herzbasis zur Herzspitze (Apex) ausgerichtet sind. Die mittlere Länge der Kapillaren beträgt 700 bis 800  $\mu\text{m}$ , der Durchmesser etwa 4 bis 7  $\mu\text{m}$  [20]. Das Volumen der Kapillaren nimmt etwa 5 bis 12 % des Herzmuskels ein [21], Arteriolen- und Venuolengesamt volumen beträgt unter 2 % [22].

## 2.2. Die Versorgung des Herzmuskels

Die Versorgung des Herzmuskels erfolgt durch die Herzkranzgefäße, die umgeben von Perikard und Fettgewebe dem Herzmuskel von außen anliegen und sich in immer kleinere Gefäße bis hin zum beschriebenen Kapillarnetz aufteilen.

Die beiden Hauptstämme der Herzkranzgefäße (Arteria coronariae cordis) entspringen dem Aortenbogen. Der rechte Stamm versorgt den rechten Teil des Herzens (RCA). Der linke Stamm, LCA (Arteria coronaria sinister), teilt sich im weiteren Verlauf in zwei Gefäße, den Ramus circumflexus (RCX) und dem Ramus interventricularis anterior (RIVA). Diese drei Versorgungsgebiete werden nach Festlegung der American Heart Association (AHA)<sup>3</sup> in der Herzaufsicht von der Spitze (Kurzachsen-Ansicht) in Segmente mit dem Ursprung im Septum unterteilt [23]. Im Drittel nahe der Herzklappen finden sich die Segmente 1 bis 6, im mittleren Drittel die Segmente 7 bis 12 und im spitzennahen Drittel vier Segmente, 13 bis 16. Die Herzspitze selbst ist das Segment 17 (Abbildung 2.2.1).

Der Sauerstoffbedarf des Herzmuskels beträgt mit etwa 100  $[\frac{\mu\text{l}}{\text{g} \cdot \text{min}}]$  etwa 10 % des Gesamtverbrauches des menschlichen Körpers. Die Sauerstoffextraktion aus den Kapillaren des Herzmuskels

<sup>3</sup>Diese Empfehlung gilt für alle Untersuchungsmethoden und ermöglicht eine einfache regionale Zuordnung von Ischämien und Wandbewegungsstörungen.

ist bereits in Ruhe fast 100 %. Unter Belastung kann ein erhöhter Sauerstoffbedarf daher nur über eine Durchblutungssteigerung erreicht werden. Die Ruhe-Durchblutung des menschlichen Herzmuskels beträgt etwa  $1,0 \left[ \frac{ml}{g \cdot min} \right]$  [24]. Unter Belastung kann diese im Einzelfall bis über das fünffache gesteigert werden [25, 26].

### 2.3. Die krankhafte Durchblutungsstörung

Die häufigste Erkrankung des Herzens ist die koronare Herzkrankheit (KHK). Sie faßt die Krankheitsbilder zusammen, bei denen der vollständige (Okklusion) oder teilweise Verschuß (Stenose) einer Koronararterie die eigentliche Krankheitsursache ist. Dazu gehört der Brustschmerz (AP, Angina Pectoris), die Herzmuskelminderdurchblutung (Koronarinsuffizienz), der Herzinfarkt, Herzwandbewegungsstörungen (WBS), Papillarmuskelfehlfunktionen, Herzrhythmusstörungen und der plötzliche Herztod.

Stenosen werden in der Regel durch Ablagerungen von Fett und entzündlichem Zellmaterial (Plaque) in den Gefäßen gebildet. Der Durchmesser der Koronarien wird verengt, bei Fortschreiten der KHK kommt es zum Verschuß des Gefäßes. Der Versorgungsbereich hinter (distal) der Stenose wird nur unzureichend oder nicht mehr mit Blut und Sauerstoff versorgt und es kommt zur Ischämie.

Risikofaktoren für solche Plaques sind vor allem ein schlecht eingestellter Blutzuckerspiegel bei Diabetikern, Rauchwarengenuß, übermäßiger Alkoholkonsum und wenig ausgewogene Ernährung (Hypercholesterinämie).

Im Anfangsstadium einer KHK wird trotz Verengung unter Ruhebedingungen eine ausreichende Blutversorgung gewährleistet. Unter Belastung oder Kälteeinwirkung kommt es zu Brustschmerz aufgrund einer Sauerstoffmangelversorgung des Myokards, der bis in die Schultern oder in das Kinn ausstrahlen kann.

In diesem frühen Stadium der KHK ist die Durchblutung unter Ruhe normal, die Durchblutungsreserve  $R$  aber deutlich reduziert. Sie liegt beim gesunden Menschen zwischen 2 bis über 5  $\left[ \frac{ml}{g \cdot min} \right]$ , beim Patienten mit KHK in den betroffenen Regionen deutlich unter 2  $\left[ \frac{ml}{g \cdot min} \right]$  [25].

Unbehandelt kann es zu einem vollständigen Verschuß und damit zu einer Minderversorgung einzelner Myokardbereiche kommen. Diese können dann absterben (nekrotisieren) und zu Narbengewebe umgebaut werden. Dabei kommt es in der Regel zur Ausdünnung der entsprechenden Herzwand.

#### 2.4. Diagnostische Maßnahmen bei KHK

Das Standardverfahren zur Erstdiagnose einer KHK ist das Elektrokardiogramm (EKG) bei dem die elektrische Reizleitung des Herzens dargestellt wird. Nach Herzinfarkt oder AP werden typische EKG-Veränderungen<sup>4</sup> bereits in Ruhe sichtbar. Unter Belastung (Belastungs-EKG) verstärken sich diese EKG-Auffälligkeiten oft oder werden dadurch erst sichtbar.

Daneben werden bei Verdacht auf AP oder Herzinfarkt zusätzlich Laborparameter einer entnommenen Blutprobe bestimmt. Dazu gehören die sogenannten Herzenzyme (wie Creatinkinase, Creatinkinase Typ MB, Troponin) und als erweiterte Diagnostik der Blutzuckerspiegel, das Gesamtcholesterin, HDH/LDL Cholesterin und die Lipoproteine A/B und das Blutbild (Leukozyten).

Die Echokardiographie, eine auf Ultraschall basierte Bildgebungstechnik, gehört mittlerweile zur Standarddiagnostik und kann unter Ruhebedingung und unter Gabe von durchblutungssteigernden Medikamenten (Streß) durchgeführt werden. Damit wird die Beurteilung der globalen sowie regionalen Myokardfunktion ermöglicht. Zudem können Komplikationen, wie Aneurysmen, Thrombenbildung, Perikardergüsse, Herzklappenfehler oder Rupturen der Herzwand nach Ischämie frühzeitig erkannt werden.

Liegt ein ausreichender Verdacht auf eine KHK vor, wird heutzutage eine Herzkatheter-Untersuchung durchgeführt, mit der unter anderem der Grad der Stenose eines Herzkranzgefäßes quantitativ bestimmt werden kann. Bei dieser Untersuchung handelt es sich um ein invasives Röntgenverfahren, bei dem jodhaltiges Röntgenkontrastmittel durch einen Katheterdraht direkt in die linke Herzkammer (Linksventrikuläre Angiographie) oder in die Herzkranzgefäße (Koronarangiographie)<sup>5</sup> injiziert wird. Dieser Draht wird über die Leistenarterie eingeführt und über die Blutbahn bis in das Herz vorgeschoben.

Die linksventrikuläre Angiographie zeigt die Herzklappenfunktion und die Wandbewegung. In der Koronarangiographie können Stenosen quantifiziert oder Gefäßabrisse nach Infarkt dargestellt werden. Jedoch ergeben sich nur wenige Aussagen zur kapillaren Blutversorgung hinter der Stenose oder dem Koronarverschluß.

---

<sup>4</sup>Dazu gehören z.B. sogenannte ST-Streckenveränderungen, die eine untypische Änderung des zeitlichen Abstandes der mit S und T-Welle bezeichneten Zeitmarken der Reizleitung beschreiben.

<sup>5</sup>In akuten Fällen von Herzinfarkt wird aus Zeitgründen die diagnostische Information oft allein auf die Koronarangiographie gestützt.

Die kapillare Muskeldurchblutung kann in einer Myokardszintigraphie dargestellt werden. Diese Untersuchung ist gleichermaßen unter Streß durchführbar und wird meist mit Technetium-Pyrophosphat (TC99M) als injiziertem Kontrastmittel durchgeführt, das sich flußproportional in den Myozyten, den Herzmuskelzellen, anreichert. Thallium-Präparate verwendet man üblicherweise für die Darstellung von vernarbtem Herzmuskelgewebe.

Zusammenfassend läßt sich für die Diagnostik der KHK sagen, daß der erste Weg die klinische Darstellung von Beschwerden des Patienten ist. Daraufhin folgt die Untersuchung der Laborwerte und des EKGs zum Ausschluß eines akuten Herzinfarkts. In einem nächsten Schritt wird über die Echokardiographie und schließlich über die Koronarangiographie Aufschluß darüber gegeben, ob eine KHK vorliegt und ob diese zu Narbenbildung oder Bewegungseinschränkungen des Herzmuskels geführt hat. Nur in Ausnahmefällen wird auf eine Myokardszintigraphie zurückgegriffen.

Mit einer Gesamtdauer von in der Regel bis zu einer Woche für die Diagnosefindung handelt es sich um ein langwieriges und für den Patienten belastendes Verfahren.





## Die Durchblutung

Die Durchblutung  $P$ , auch Mikrozirkulation, regionaler Fluß oder Perfusion genannt, ist ein quantitatives Maß für die arterielle Blutversorgung von Gewebe. Sie gibt an, welche Menge Blut  $\Delta V$  pro Zeiteinheit  $\Delta t$  durch eine bestimmte Gewebemenge<sup>1</sup>  $m$  fließt.

$$(3.0.1) \quad P = \frac{\Delta V}{\Delta t * m} \left[ \frac{ml}{g * min} \right]$$

Als Durchblutungsreserve  $R$  bezeichnet man die Fähigkeit eines Muskelgewebes unter starker körperlicher Belastung (Streß) die Durchblutung zu erhöhen und damit dem erhöhten Energie- und Sauerstoffbedarf zu genügen. Sie ist definiert als

$$(3.0.2) \quad R = \frac{P_{Stress}}{P_{Ruhe}}$$

Dabei ist  $P_{Stress}$  die maximale Durchblutung unter Belastung und  $P_{Ruhe}$  die Durchblutung unter Normalbedingung. Oft wird damit auch allgemeiner die relative Änderung der Durchblutung unter verschiedenen Versorgungszuständen bezeichnet [27, 28].

Blut transportiert Sauerstoff und Nährstoffe zu den Muskelzellen. Gleichzeitig ist es für den Abtransport von Kohlendioxid und Stoffwechselprodukten verantwortlich. Der Austausch dieser Stoffe geschieht durch Diffusionsprozesse durch die Gefäßwände der Kapillaren zwischen Blut und den Zellzwischenräumen des Gewebes. Dieses steht im Diffusionsaustausch über die Zellwände der Gewebezellen mit dem Zellinneren.

Zugesetzte oder natürlich vorhandene Blutbestandteile werden in drei Klassen aufgeteilt. Stoffe, die beide Diffusionsbarrieren passieren können, werden frei diffusible Stoffe genannt. Können sie

---

<sup>1</sup>In frühen Arbeiten wurde als Durchblutung die Blutmenge in den zuführenden Arterien über eine bestimmte Zeit gemessen und dieses auf das Gesamtgewicht des untersuchten Organs bezogen.

den Zellinnenraum nicht erreichen, sind es extrazelluläre Stoffe. Bestandteile, die wie Blutzellen und große Eiweißkörper in der Blutbahn verbleiben, sind intravasale Stoffe.

Die Blutversorgung der Kapillaren geschieht über größere Gefäße, die Ateriolen, die wiederum aus Arterien gespeist werden.

### 3.1. Der Flüssigkeitsaustausch durch die Wand der Kapillaren

Die Kapillaren mit ihren dünnen Wänden besitzen ca. 8 nm große Poren, die für Blutplasma und darin gelöste Stoffe durchlässig sind. Etwa 0,5 % des die Kapillaren passierenden Plasmas wird durch die Gefäßwand der Kapillaren in den Zellzwischenraum filtriert. Demgegenüber steht die Wiederaufnahme (Resorption) etwa 90 % dieser Flüssigkeitsmenge gegenüber. Die verbleibenden 10 % gelangen über das Lymphsystem<sup>2</sup> wieder in den Blutkreislauf [19].

Die Triebkraft der Filtration unter der Wiederaufnahme (Resorption) ist der hydrostatische Druckunterschied  $\Delta p$  und der onkotische Druck  $\Delta\pi$ . Der hydrostatische Druck  $\Delta p$  wird durch die Pumpleistung des Herzens erzeugt. Der onkotische Druck wird hervorgerufen durch die unterschiedliche Proteinkonzentration<sup>3</sup> des Blutes und des Zellzwischenraums. Die Größe dieser beiden entgegengerichteten Drücke bestimmen mit der Durchlässigkeit (hydraulische Leitfähigkeit) und der Austauschfläche die Richtung und Stärke des Flüssigkeitsaustausches. Dieser Wirkmechanismus wird als Starling-Mechanismus bezeichnet.

Während der Druck an der Anschlußstelle von Kapillare und Arteriole, am präkapillaren Sphinkter, etwa 29 mmHg ist, fällt er zum venenseitigen Ende, dem postkapillaren Sphinkter, auf etwa 14 mmHg ab. Dem steht ein onkotischer Druck von etwa 20 mmHg entgegen. Daraus folgt eine Filtration am arteriellen Schenkel und eine Resorption auf der venösen Seite<sup>4</sup>. Der venöse Schenkel der Kapillaren ist kürzer als der arterielle. Dies wird jedoch durch einen größeren Durchmesser und damit vergleichbarer Oberfläche ausgeglichen.

Der funktionelle Durchmesser der Kapillaren wird passiv durch die Druckdifferenz über der Kapillarwand (transmuraler Druck) gesteuert, während Ateriolen und Arterien von glatten und kontraktilen Muskelfasern umgeben sind und damit aktiv ihren Durchmesser ändern können [19].

<sup>2</sup>Die Lymphbahn ist ein hochdurchlässiges Drainagesystem des Zellzwischenraumes. Das Blutplasma wird in den Lymphbahnen gesammelt und über ein separates Leitungssystem in den linken Venenwinkel (Ductus thoracicus) bzw. den rechten Venenwinkel (Ductus lymphaticus dexter) dem Blutkreislauf zugeführt. In den Lymphknoten wird es durch Immunzellen (Lymphozythen, Leukozythen) von Fremdstoffen gereinigt.

<sup>3</sup>Die Kapillarwand ist für die Proteine des Blutes im Wesentlichen undurchlässig. Die Druckdifferenz aufgrund der unterschiedlichen Osmolarität der Gewebekompartimente nennt man in diesem Fall "onkotisch".

<sup>4</sup>Die angegebenen Drücke sind als Mittelwerte auf Herzhöhe zu verstehen. In anderen Körperteilen, wie den Füßen, sind die hydrostatischen Druckverhältnisse aufgrund der Gewichtskraft verändert.

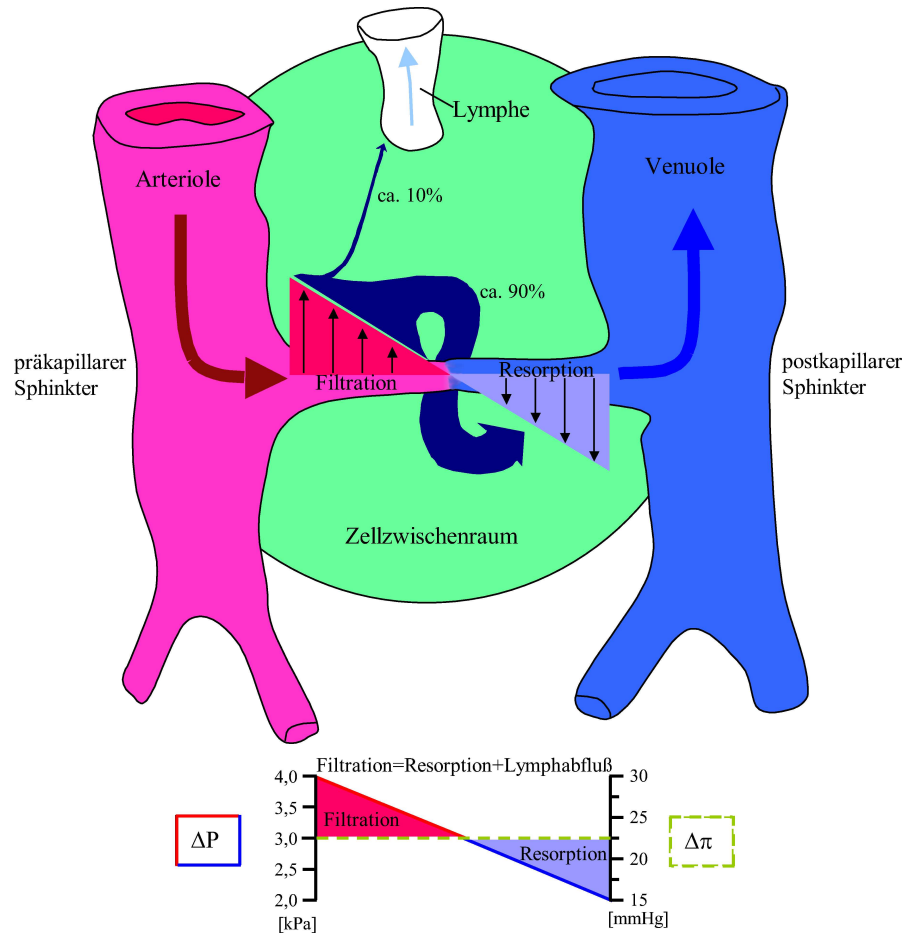


ABBILDUNG 3.1.1. Schematische Darstellung des Flüssigkeitsaustauschs durch die Kapillarwand (Oben). Im arteriellen Teil der Kapillare tritt Flüssigkeit durch Filtration in den Zellzwischenraum ein, im venösen Schenkel wird ein Großteil davon resorbiert. Etwa 10 % der filtrierte Flüssigkeit wird über das Lymphsystem abgeführt. Der hydrostatische Druckverlauf  $\Delta P$  und der onkotische Druck  $\Delta\pi$  über die Kapillarlänge, als treibende Kraft des Flüssigkeitsaustauschs, ist im unteren Teil schematisch dargestellt. Diese Abbildung wurde frei nach [19] erstellt.

### 3.2. Die Regulation und Manipulation der Durchblutung

Die Durchblutung des Herzmuskels wird dem Sauerstoffverbrauch angepaßt. Dieser Regelmechanismus wird als Autoregulation bezeichnet. Sinkt die Konzentration des physikalisch gelösten Sauerstoffs aufgrund erhöhter Muskelarbeit, so wird die Durchblutung erhöht. Reichert man das zufließende Blut mit Sauerstoff an, wie es durch eine Beatmung mit reinem Sauerstoff geschehen kann, so wird die Durchblutung nach unten angepaßt.

In diesen Regelmechanismus kann durch die Gabe von Medikamenten manipulativ eingegriffen werden. Die Gabe von Adenosin, einem menschlichen Hormon, führt zu einer erhöhten Durchblutung,

Die zuführenden Arteriolen werden durch diesen Botenstoff geweitet (Vasodilatation). Im menschlichen Körper dient es dazu, unter besonderen Belastungssituationen Leistungsreserven zu mobilisieren. Einen Zustand mit erhöhter Durchblutung bezeichnet man deshalb auch als Streß oder Belastung.

Adenosin<sup>5</sup> wird typischerweise als Infusion über 6 Minuten mit einer Dosierung von  $140 \left[ \frac{\mu\text{g}}{\text{kg}} \right]$  bezogen auf das Körpergewicht gegeben. Die Streßwirkung tritt nach etwa einer Minute ein. Die resultierende erhöhte Durchblutung und der im Einzelfall schnelle Herzschlag durch den Blutdruckabfall als Folge der Gefäßerweiterung wird im allgemeinen als unangenehm empfunden. Die Infusion erfolgt in eine Vene des Unterarmes, üblicherweise in die Armbeuge.

---

<sup>5</sup>In dieser Arbeit wurde Stress durch Gabe von Adenosin induziert. Es wurde das Produkt Adenoscan (Sanofi Winthrop Industrie, Frankreich) verwendet. Darüber hinaus ist die Gabe von Dobutamin als durchblutungssteigerndes Medikament gebräuchlich.

## Die Durchblutungsmessung mittels Spin-Labeling Verfahren

Spin-Labeling beruht auf der magnetischen Markierung des einströmenden Blutes in ein ausgewähltes Meßvolumen. Nach einer solchen Präparierung kann aus dem Einströmverhalten die Menge des zuströmenden Blutes pro Zeiteinheit in eine bestimmte Gewebemenge, die Durchblutung, bestimmt werden. Dabei ist zu berücksichtigen, daß diese magnetische Markierung durch Relaxationsprozesse verloren geht.

Die Markierung kann in den zuführenden Gefäßen geschehen (Arterial Spin-Labeling, ASL) [29] oder durch eine gezielte Manipulation der Magnetisierung im Meßvolumen [30]. Dabei befinden sich die aufgrund der Durchblutung einfließenden Spins im thermodynamischen Gleichgewicht. In beiden Fällen werden die körpereigenen Wasserprotonen als frei diffusibles Kontrastmittel verwendet.

Die Umsetzung von ASL gelang schon in den frühen 90er Jahren am isolierten Rattenherz [31]. Die Umsetzung der am Tier gezeigten Technik auf den lebenden Organismus scheiterte aber an der komplexen Geometrie der zuführenden Gefäße. Die Möglichkeiten der Umsetzung dieser am Tiermodell gezeigten Technik auf das menschliche Herz wurden von [32, 33, 24, 17, 34, 35] erst in neuerer Zeit gezeigt.

W. Bauer et al. zeigte am isolierten Rattenherz die Möglichkeit der Durchblutungsbestimmung aus einer Inversionspräparation der Meßschicht [36]. Blutfluß durch die Meßschicht führt zu einem mechanischem Austausch von magnetisch markiertem Material mit unpräpariertem Blut. Dieser Effekt verstärkt den natürlichen Zerfall der Inversionsmarkierung. Den Zerfall der Markierung aufgrund von Relaxation bestimmt sich aus einer Referenzmessung, bei der die gesamte Probe gleichermaßen magnetisch markiert wird. Es konnte gezeigt werden, daß der Unterschied dieser beiden Messungen direkt zur Bestimmung von Änderungen in der Durchblutung geeignet ist [37, 38].

Bestimmt man die zugehörige Relaxationszeit  $T_1$  nach einer Präparierung des Meßvolumens, so wird diese durch Einfließen von unpräparierten und demnach vollständig relaxierten Spins beschleunigt. Die Referenzmessung ergibt das unverkürzte  $T_1$  des Gewebes. Der Unterschied dieser



Das verwendete erweiterte Gewebemodell von W.R. Bauer [43] beschreibt das Gewebe mit diesen beiden Kompartimenten, wobei darüber hinaus Diffusion von Wasser zwischen Versorgungszylindern zweier Kapillaren in dieser Beschreibung nicht möglich ist (Abb. 4.1.1). Damit teilt sich das Gewebe in einen Intravasalraum I, mit der als räumlich konstant angenommenen Relaxationszeit  $T_{1,I}$ , und einen Extravasalraum E mit einer entsprechenden Relaxationzeit  $T_{1,E}$ . Diffusion zwischen den Bereichen sorgt für eine Vermischung der Spins beider Kompartimente und damit zu einer diffusionsvermittelten Angleichung der Relaxationszeiten. Diese wird durch das Austauschmodell von Zimmermann und Brittin [44] beschrieben, dabei wird der kontinuierliche Prozeß der Diffusion zwischen den beiden Kompartimenten durch einen diskreten Austausch ersetzt. Nach einer Magnetisierungspräparation läßt sich damit die zeitliche Entwicklung der longitudinalen Magnetisierung  $M(t)$  im entsprechenden Kompartiment beschreiben als

$$\frac{d}{dt}M_I(t) = \frac{M_{I,0} - M_I(t)}{T_{1,I}} - \frac{M_I(t)}{\tau_I} + \frac{M_E(t)}{\tau_E}$$

$$\frac{d}{dt}M_E(t) = \frac{M_{E,0} - M_E(t)}{T_{1,E}} + \frac{M_I(t)}{\tau_I} - \frac{M_E(t)}{\tau_E}$$

Dabei ist  $\tau_I, \tau_E$  die mittlere Aufenthaltsdauer der Spins im entsprechenden Kompartiment,  $M_{I,0}$  und  $M_{E,0}$  die zugehörige Gleichgewichtsmagnetisierung.

#### 4.2. Die Durchblutung im 2-Kompartimente Modell

Die Durchblutung tauscht Blut im Intravasalraum des Meßvolumens aus. Zusätzlich findet gleichzeitig ein diffusionsvermittelter Austausch vom Protonen durch die Gefäßwand statt<sup>1</sup> (Abb. 4.2.1). Die mathematische Beschreibung des arteriellen Zufluß<sup>2</sup>  $F$  und venösen Abflusses auf die Magnetisierung des Intra- und Extravasalraumes gelang Bauer et al. [45] durch die Einführung von zwei Zusatztermen in das Differentialgleichungssystem für die zeitliche Entwicklung von  $M(t)$

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} M_I(t) \\ M_E(t) \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} \left(-\frac{1}{T_{1,I}} - \frac{F}{V_I} - \tau_I^{-1}\right) & \tau_E^{-1} \\ \tau_I^{-1} & \left(-\frac{1}{T_{1,E} - \tau_E^{-1}}\right) \end{bmatrix} \begin{pmatrix} M_I(t) \\ M_E(t) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \frac{F}{V_I} M_{Blut}(t) \\ 0 \end{pmatrix}$$

<sup>1</sup>In großen Gefäßen ist dieser Diffusionsaustausch zu vernachlässigen, da hier das Verhältnis von Oberfläche zu enthaltener Blutmenge ungünstiger ist.

<sup>2</sup>Der Fluß  $F$  beschreibt die Einstromgeschwindigkeit des Blutes in den Kapillaren und ist über das Kapillarvolumen an die resultierende Durchblutung, wie im Folgenden beschrieben, gekoppelt.

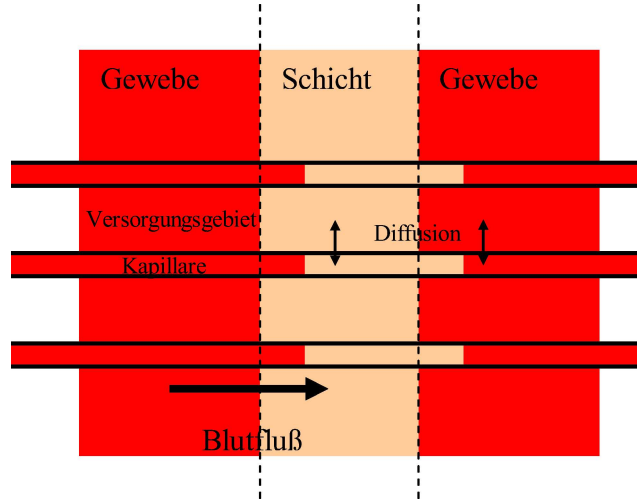


ABBILDUNG 4.2.1. Schemazeichnung des Durchblutungsmodell. Die Durchblutung tauscht zusätzlich im Meßvolumen (Schicht) Blut im Kapillarräumen aus. Diffusion findet zwischen den Kompartimenten statt (Pfeil).

Die intrakapillare Relaxationsrate  $T_{1,I}$  ist durch den flußabhängigen Anteil  $\frac{F}{V_I}$  reduziert. Der inhomogene Term des gekoppelten Differentialgleichungssystems  $\frac{F}{V_I} M_{Blut}(t)$  beschreibt den Zufluß von Blut (Durchblutung) im Kapillarraum.

Der Quotient  $\frac{F}{V_I}$  entspricht dem Anteil des Intrakapillarräumens  $V_I$  das pro Zeiteinheit durch zufließende Protonen ersetzt wird.  $M_{Blut}(t)$  ist die Magnetisierung des arteriellen Blutes. Die Durchblutung  $P$ , bezogen auf das gesamte Gewebe, bestimmt sich nach

$$P = \lambda \frac{F}{V_I + V_E} \left[ \frac{ml}{g * min} \right]$$

Dabei ist  $\lambda$  der Blut-Gewebe-Partitionskoeffizient für Wasser

$$\lambda = \frac{Wassermenge_{Gewebe} \left[ \frac{1}{g} \right]}{Wassermenge_{Blut} \left[ \frac{1}{ml} \right]}$$

Dieser Skalierungsfaktor berücksichtigt die ungleiche relative Wassermenge im Kapillarblut und im Gewebe.

Ohne Berücksichtigung des Diffusionsaustausches sind die  $T_1$ -Relaxationszeiten von Blut und Gewebe verschieden, somit folgt die Magnetisierung  $M(t)$  einer biexponentiellen Funktion. Eine besondere Vereinfachung des Modells kann man vornehmen, wenn der Austausch der Kompartimente wesentlich schneller erfolgt als die Relaxationsprozesse ablaufen. Unter Annahme von diesem



"schnellem Austausch" (fast exchange, engl.), bedingt durch die große Kapillardichte gilt in guter Näherung im Herzmuskel [38]

$$\tau_I \ll T_{1,I} \text{ und } \tau_E \ll T_{1,E}$$

Bei schnellem Austausch der Kompartimente wird nur eine Relaxationszeit  $T_1$  beobachtet. Die Magnetisierung  $M(t)$  kann durch  $M(t) \sim e^{(-\frac{t}{T_1})}$  genähert werden. Daraus ergibt sich eine monoexponentielle Beschreibung [46] mit

$$(4.2.1) \quad T_1 = \int_0^{\infty} M(t) dt$$

(„mean relaxation time“-Näherung). Diese ist das erste Langzeitmoment des Magnetisierungszufalles [47].

Mit diesen Annahmen kann das Gleichungssystem separat für wahlweises Einfließen von magnetisch präparierten und unpräparierten Spins in das Meßvolumen zur quantitativen Auswertung der Durchblutung gelöst werden. Dabei werden im Folgenden die beiden Fälle für eine Magnetisierungssättigung der Meßschicht und des gesamten Meßvolumens betrachtet.

Wird nur die eigentliche Meßschicht durch eine Sättigung<sup>3</sup> präpariert, befinden sich alle einfließenden Spins im Gleichgewicht, demnach  $M_{Blut}(t) = 1$ . Bei einer globalen Sättigung des gesamten Meßobjektes ergibt sich die Magnetisierung der einfließenden Spins zu  $M_{Blut}(t) = 1 - e^{(-\frac{t}{T_{1,Blut}})}$ . Löst man die Gleichung 4.2.1 für die schichtselektive Präparation so ergibt sich

$$(4.2.2) \quad \frac{1}{T_{1,selektiv}} = \frac{P}{\lambda} + \frac{1}{T_1}$$

Für die globale Inversion ergibt sich

$$(4.2.3) \quad \frac{1}{T_{1,global}} = \frac{\frac{P}{\lambda} + \frac{1}{T_1}}{1 + \frac{P \cdot T_{1,Blut}}{\lambda}}$$

mit

$$\frac{1}{T_1} = \frac{RBV}{\lambda} \frac{1}{T_{1,Blut}} + \left(1 - \frac{RBV}{\lambda}\right) \frac{1}{T_{1,Gewebe}}$$

<sup>3</sup>Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Präparation ausschließlich mittels schichtselektiver und globaler Sättigung verfolgt. Daher beschränkt sich im Folgenden die Beschreibung auf diese beiden Fälle.

Dabei beschreibt die Größe  $RBV = \frac{V_I}{V_I + V_E}$  (Regionales Blut-Volumen) den relativen Anteil des Kapillarraumes am Gewebe.

### 4.3. Die quantitative Auswertung der Durchblutung

Die Quantifizierung der Durchblutung  $P$  beruht in dieser Arbeit auf einer magnetischen Sättigung der Meßschicht. Aus der relativen Verkürzung des so gemessenen  $T_{1,selektiv}$  Wertes gegenüber dem wahren  $T_{1,global}$  des Muskels kann nach Belle et al. [38] die Durchblutung  $P$ , unter Annahme des 2-Kompartimente-Modells, quantitativ bestimmt werden aus Gleichung 4.2.2 und 4.2.3 zu

$$(4.3.1) \quad P = \frac{\lambda}{T_{1,Blut}} \left( \frac{T_{1,global}}{T_{1,selektiv}} - 1 \right) \left[ \frac{ml}{g * min} \right]$$

wobei  $T_{1,Blut}$  die Relaxationszeit des einfließenden Blutes ist. Die Skalierung mit dem Blut-Gewebe-Koeffizienten  $\lambda = 0,9 \left[ \frac{ml}{g} \right]$  [48] korrigiert die unterschiedliche Dichte von Blut und Gewebe.

### 4.4. Der Meßaufbau des durchgeführten Spin-Labeling Experiments

Die Messungen wurden an einem 2 Tesla Ganzkörper-Tomographen (Bruker Tomikon S200) durchgeführt. Die maximal erreichbare Gradientenstärke beträgt  $31 \frac{mT}{m}$  und kann in  $600 \mu s$  zugeschaltet werden. Signalanregung erfolgt mit einer großvolumigen Sendespule mit homogener Ausleuchtung des Objektes. Die maximale Sendeleistung beträgt 5 kW. Das empfangene NMR-Signal wurde mit einer in dieser Arbeit entstandenen separaten Quadratur-Oberflächenspule aufgenommen (vgl. Kap. 1.7.4) [17].

Mit der EKG-Einheit des Tomographen ist es möglich, herzschlaggesteuerte Messungen durchzuführen. Die Steuerkommandos der Messungen wurden mit einer in dieser Arbeit programmierten Meßoberfläche, die auf der Herstellersoftware Paravision aufbaut, gegeben.

**4.4.1. Die Konzeption der Spin-Labeling Messung.** Die  $T_1$  Relaxationsmessung erfolgte mit einer sättigungspräparierten EKG-gesteuerten FLASH Messung. Eine Serie von 10 Bildern mit fortschreitenden Wartezeiten  $T_S$  (100, 200, 300, 400, 600, 800, 1000, 1200 und 1400 ms) zwischen Sättigung und Bildaufnahme tastet die Relaxationskurve während einer 14 bis 18 s dauernden Atemanhalteperiode ab (Abb. 4.4.1). Die Bildaufnahme wurde in allen Bildern in die Entspannungsphase (Enddiastole) des Herzzyklus gelegt, um Bewegungsartefakte im Bild zu vermeiden.

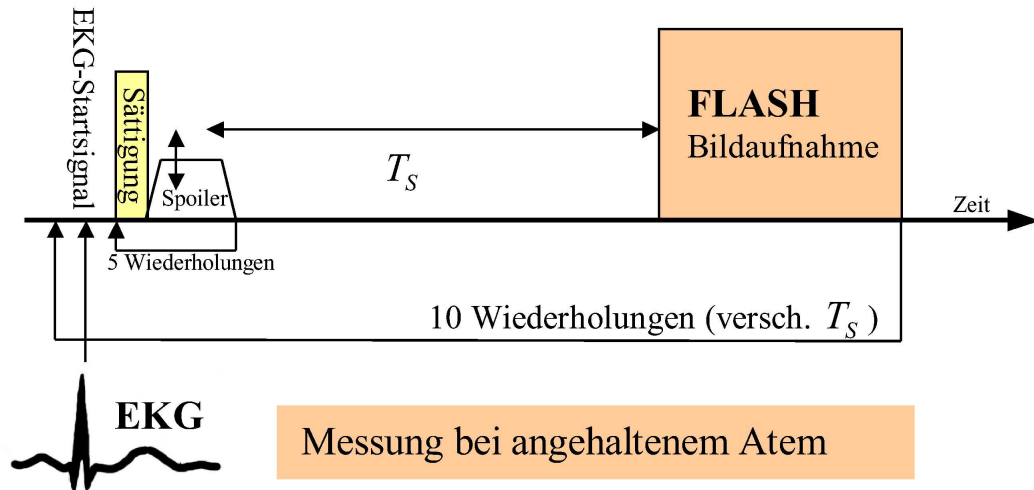


ABBILDUNG 4.4.1. Schematische Darstellung der Messung. Anpassung der Wartezeit zwischen EKG-Startsignal und Sättigungspräparation legt die Bildaufnahme in die enddiastolische Phase des Herzschlags. Zehn FLASH-Experimente mit verschiedenen Wartezeiten  $T_S$  wurden mit zentrierter Phasenkodierung aufgenommen. Das erste Bild wurde ohne Präparation aufgenommen ( $M_0$ -Kontrast).

Das einzelne Bild wurde mit zentrierter Phasenkodierung aufgenommen, der Bildkontrast wird dabei von der vorhergehenden freien Relaxation bestimmt und nicht durch die Bildaufnahme selbst gestört. Eine vollständige Sättigung wurde in 40 ms mit fünf separaten Sättigungspulsen erreicht. Die Sättigungspulse wurden auf eine besonders gleichmäßige Sättigung in der Meßschicht optimiert. Die transversale Magnetisierung nach jedem Pulse wurde von einem 6 ms dauernden Gradientenspoiler in alle drei Raumrichtungen zerstört. Die Gradientenstärke wurde nach jedem Hochfrequenzpuls um 20 % erhöht, um eine ungewollte Rückkehr von dephasierter Magnetisierung vorangehender Pulse zu verhindern. Die Gradientenstärke des letzten Spoilers war die technisch maximale Leistung des Tomographen.

Die Effizienz dieser Sättigung wurde überprüft. Dazu wurde in Vergleichsmessungen<sup>4</sup> mit einer unterschiedlichen Anzahl von Sättigungspulsen die Signalintensität bestimmt. Sättigen mit einem einzelnen Puls zeigte sich in der Praxis als problematisch, da die vom Tomographen bestimmte Pulsstärke für den Sättigungspuls nicht ausreichend genau war. Ein zweiter Sättigungspuls erhöhte die Qualität der Sättigung auf ein Niveau, das weiteres Nachsättigen zu keiner signifikanten Magnetisierungszerstörung führte. Dennoch wurde in diesem Fall fünffach gesättigt, um eine maximale Zuverlässigkeit der Messung zu garantieren.

<sup>4</sup>Messungen sowohl an einem stationären Phantom als auch am Probanden.

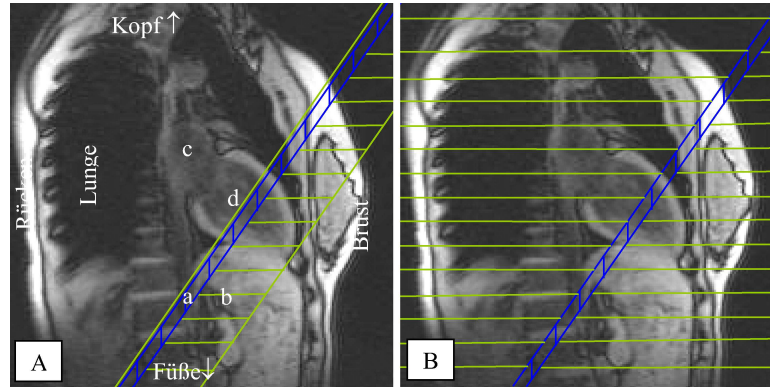


ABBILDUNG 4.4.2. Schematische Darstellung der Schichtpositionen von Sättigung (a, waagerechte Schraffur) und Bildaufnahme (b, senkrechte Schraffur). A zeigt die schichtselektive Sättigung mit Sättigung bis zur Herzs Spitze, B die globale Präparierung. Die Schichtposition ist senkrecht auf die lange Herzachse, hier als Zweikammerblick (c ist linker Vorhof, d ist linke Herzkammer) unterlegt.

Die Sättigung wurde wahlweise über das gesamte Volumen "global" durchgeführt, oder "selektiv" in einem Teilvolumen angewendet. Das Teilvolumen wurde so gewählt, daß ein 60 mm dicker Balken, der die Meßschicht in Klappenrichtung um 2 mm überlappt, das Herz bis über die Herzs Spitze sättigt (Abb. 4.4.2). Die zusätzliche Sättigung des unteren Herzmuskels minimiert  $T_1$ -Änderungen, die auf venösem Rückfluß basieren. Die venösen Gefäße führen das verbrauchte Blut von der Herzs Spitze zurück und tragen daher sowohl bei selektiver und globaler Präparierung gleichermaßen präpariertes Blut (gesättigt) mit sich [49].

Die  $T_1$  Messung wurde in einem stationären Phantom mit bekannten Relaxationszeiten validiert und zeigte keine systematische Abweichung. An diesem Phantom, bei dem kein Fluß durch die Meßschicht stattfindet, bestimmte sich aus der selektiven und der globalen Messung die identische Relaxationszeit  $T_1$ . Der Überlapp von 2 mm berücksichtigt schwach unterschiedliche Lagen des Herzmuskels während aufeinanderfolgender Herzschläge. Dieser wurde am Probanden so minimiert, daß identische Bilder (gleiche Wartezeit  $T_S$ ) keinen systematischen Unterschied in der bestimmten Signalintensität zeigen. Die Positionierung der Präparation und die Optimierung des Zeitablaufes während des Experiments wurde automatisch vom Steuerprogramm übernommen.

#### 4.5. Probandenstudie

In einer Studie mit 16 gesunden Probanden wurde diese Technik zur quantitativen Durchblutungsbestimmung eingesetzt. Ein besonderes Augenmerk lag in dieser Studie darauf, die Unterschiede

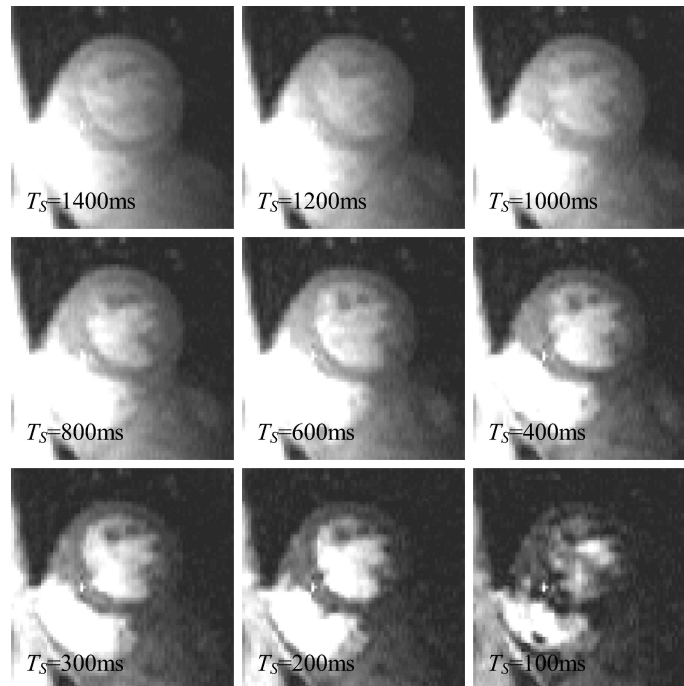


ABBILDUNG 4.4.3. Beispielmessung mit selektiver Präparation aus einem Atemanhaltezyklus mit 9 verschiedenen Wartezeiten  $T_S$  ( $M_0$ -Bild nicht dargestellt). Aus dem erkennbar unterschiedlichen  $T_1$ -Kontrast der Einzelbilder kann  $T_1$  quantifiziert werden.

der Durchblutung verschiedener vasodynamischer Zustände abzubilden. Dazu wurde die Durchblutung unter Gabe von reinem Sauerstoff als Atemgas gemessen. Die Autoregulation des Herzmuskels führt bei erhöhter Oxygenierung des Blutes zu einer angepaßt reduzierten Blutaufnahme. Adenosin-Injektion maximiert die Blutversorgung. Dies wurde mit der Ruhedurchblutung unter Raumluftbeatmung verglichen und die Unterschiede quantifiziert. In einem Fall wurde zusätzlich die Kombination von Adenosingabe und Sauerstoffbeatmung untersucht.

**4.5.1. Die Meßdurchführung.** Vor Beginn der Untersuchung wurden die Probanden über den Versuchsablauf und mögliche Nebenwirkungen informiert und die schriftliche Zustimmung zur Versuchsteilnahme wurde eingeholt. Die Untersuchung wurde im Vorfeld von der Ethikkommission genehmigt. 16 gesunde Probanden (13 männl. / 3 weiblich, Alter  $29 \pm 9$  Jahre) wurden untersucht. der Herzschlag über die gesamte Versuchsdauer kontinuierlich beobachtet. Weiterhin wurde der Blutdruck vor und nach der Untersuchung und während der Adenosin-Streß-Phase gemessen. Vor der Untersuchung wurde Luftanhalten und die zugehörigen Kommandos außerhalb des Magneten geübt. Dies verbesserte die Fähigkeit der Probanden, die Luft so anzuhalten, daß es nicht

zu einer leichten Drift des Zwerchfells über die Atemanhaltezeit kam. Die erforderliche Kurzachsenpositionierung in der Herzmitte und alle notwendigen Geräteeinstellungen wurden innerhalb von 5 Minuten durchgeführt. In allen Fällen wurden 5 bis 10  $T_1$ -Messungen mit jeweils globaler und selektiver Präparierung (Abb. 4.4.3) unter Ruhe aufgenommen. An 10 Personen wurden die selektiven Messungen während des Adenosin-Stresses ( $0,56 \left[ \frac{mg}{kg \cdot min} \right]$  über 6 min) wiederholt. An 7 Freiwilligen wurde die vollständige Ruheuntersuchung bei Gabe von Sauerstoff als Atemgas zusätzlich durchgeführt. In einem Fall wurden alle drei Untersuchungen durchgeführt, zusätzlich eine Messung mit Kombination von Sauerstoffbeatmung und Adenosinstreß<sup>5</sup>. Die Gesamtuntersuchung betrug etwa 45 Minuten für die ausgewählte Schicht.

**4.5.2. Die Auswertung der Messungen.** Die Auswertung erfolgte auf einem separaten Computer mittels eines im Rahmen dieser Arbeit entstandenen Programms. Die Grenzen des Herzmuskels, die linke und rechte Herzkammer, wurden in jedes Bild von Hand eingezeichnet. Brustmuskel und Fettgewebe wurden zur zusätzlichen Kontrolle ebenfalls eingezeichnet. Die Herzwand wurde ausgenommen. Die Signalintensität der gewählten Bereiche wurde in jedem Bild gemittelt.  $T_1$  wurde mit einer kommerziellen Software (Origin, Microcal, USA) durch Vergleich der Meßdaten mit einer 3-Parameter Exponentialfunktion berechnet. Die statistische Signifikanz  $p$  der Änderungen von  $T_1$  unter Ruhe, Streß und Sauerstoffbeatmung wurde mit dem Student-t-test berechnet. Die Fehler der  $T_1$ -Werte sind als Standardabweichung angegeben. Bildserien, in denen eine Atembewegung stattfand, wurden ausgeschlossen. Dazu wurden während der Messung die Bilder in einer Kinodarstellung angezeigt. Eine Bewegung des Diaphragma, der Grenze zwischen Lunge und Abdomen (Unterbauch), zeigt eine mögliche Atembewegung an.

Diese Kontrolle, und in kritischen Fällen eine bildpunktbasierte Berechnung<sup>6</sup> von  $T_1$  (Abb. 4.5.1), wurde am Tomographen während der Messung durchgeführt und die entsprechende Messung wiederholt. Eine Atembewegung stellt sich hier deutlich als streifenförmige Artefakte im Herzmuskel dar.

**4.5.3. Ergebnisse.** Die Ergebnisse der  $T_1$  Messungen nach globaler und schichtselektiver Präparierung für den Herzmuskel, die linke und rechte Herzkammer, Brustmuskel und Fettgewebe sind für die drei Versorgungszustände (Ruhe, Adenosin-Streß und Sauerstoffbeatmung) in Tabelle 1 zusammengefaßt.

<sup>5</sup>Die Meßdauer betrug in diesem Fall etwa 60 min.

<sup>6</sup>Die pixelbasierte Berechnung der  $T_1$ -Werte dauerte zusätzlich etwa 1 Minute. Diese Berechnung kann aus Zeitgründen nur in besonderen Einzelfällen vorgenommen werden, da sich die Gesamtmeßzeit um diese Berechnungszeit erhöht.

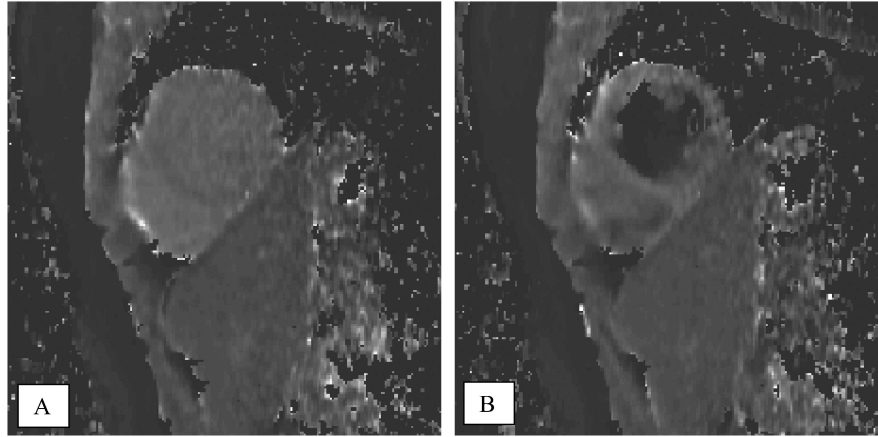


ABBILDUNG 4.5.1. Beispiel einer pixelbasierten Bestimmung von  $T_1$  mit globaler (A) und schichtselektiver Sättigung (B).

	$P$ [ml/g/min]	$T_1(myo)$ [ms]	$T_1(LV)$ [ms]	$T_1(RV)$ [ms]	$T_1(sm)$ [ms]	$T_1(fat)$ [ms]
<i>Ruhe</i>	$2,3 \pm 0,8$	$1183 \pm 56$ ( $1265 \pm 49$ )	( $1709 \pm 101$ )	( $1586 \pm 126$ )	$1030 \pm 55$ ( $1032 \pm 54$ )	$294 \pm 15$ ( $292 \pm 14$ )
<i>Adenosin</i>	$4,2 \pm 1,0$	$1124 \pm 50$	—	—	$1033 \pm 79$	$291 \pm 29$
$O_2$	$1,6 \pm 0,6$	$1291 \pm 75$ ( $1389 \pm 60$ )	( $1423 \pm 61$ )	( $1558 \pm 150$ )	$1028 \pm 63$ ( $1036 \pm 53$ )	$289 \pm 17$ ( $290 \pm 14$ )

TABELLE 1. Zusammenfassung der global präparierten (globale Präparation in Klammern)  $T_1$ -Werte in [ms] und der Perfusion in  $\left[\frac{ml}{g*min}\right]$ .

Insgesamt 18 Bildserien aus 426 Bildserien wurden von der Auswertung ausgeschlossen und wiederholt, davon 5 aufgrund von fehlerhaftem EKG-Signal, 4 wegen unzureichendem Luftanhaltens und 9 wegen Tomographen-Fehlern bei der Bildaufnahme. Mit Gleichung 4.3.1 wurde die quantitative Durchblutung  $P$  gemittelt über alle Probanden unter Ruhe zu  $2,3 \pm 0,8 \left[\frac{ml}{g*min}\right]$ , unter Adenosin-Streß zu  $4,2 \pm 1,0 \left[\frac{ml}{g*min}\right]$  (statistische Signifikanz der Änderung  $p < 0,0005$ ) und bei Sauerstoffbeatmung zu  $1,6 \pm 0,6 \left[\frac{ml}{g*min}\right]$  berechnet ( $p < 0,1$ ) (Abb. 4.5.2).

$T_{1,sm,fat,global}$  von Brustmuskel und Fettgewebe änderte sich nicht signifikant ( $0,12 < p < 0,47$ ). Die Relaxationszeit  $T_{1,myo,global}$  des Herzmuskels reduzierte sich unwesentlich unter Sauerstoffgabe von  $1389 \pm 60$  ms (Ruhe) auf  $1351 \pm 65$  ms (Sauerstoffgabe) (Abb. 4.5.3).

$T_{1,LV,global}$  des Blutes der linken Herzkammer reduzierte sich von  $1709 \pm 101$  ms (Ruhe) auf  $1423 \pm 61$  ms unter Sauerstoffbeatmung ( $p < 0,0005$ ), während  $T_{1,RV,global}$  des venösen Blutes in der rechten Herzkammer mit  $1586 \pm 126$  ms (Ruhe) und  $1558 \pm 150$  ms (Sauerstoff) gleichblieb ( $p = 0,7$ ). In einem Fall wurde die Durchblutung sowohl unter Ruhe, Sauerstoffbeatmung, Adenosinstreß und einer Kombination von Streß und Sauerstoffbeatmung bestimmt (Abb. 4.5.4).

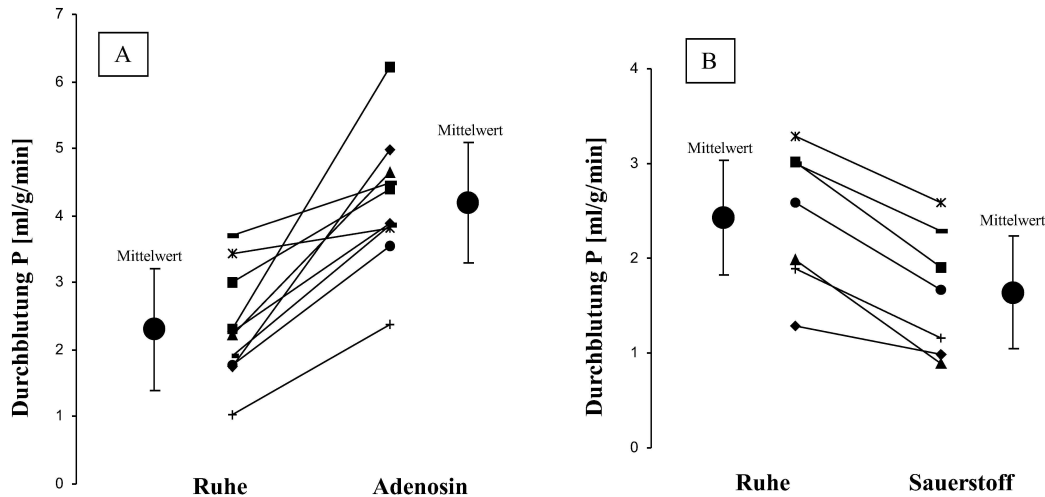


ABBILDUNG 4.5.2. Quantitative Durchblutung (A) unter Ruhe und Adenosin induziertem Streß und (B) unter Ruhebedingung und Beatmung mit reinem Sauerstoff der einzelnen Probanden. Die großen Punkte symbolisieren den Mittelwert mit Fehlerangabe (Standardabweichung).

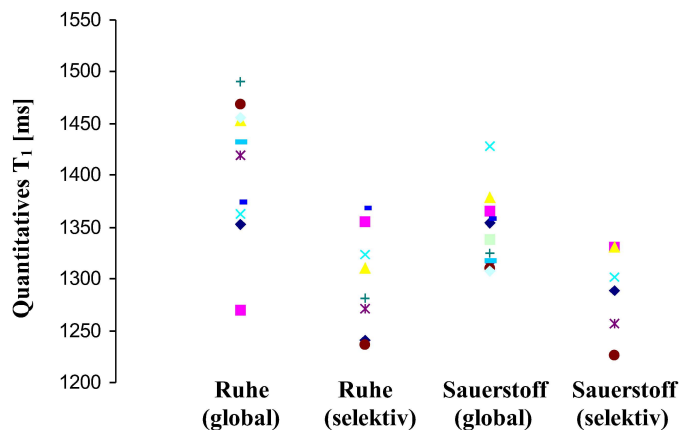


ABBILDUNG 4.5.3. Beispielhafte Ergebnisse der  $T_{1,myo}$  Werte am Herzmuskel bei globaler und selektiver Präparierung unter Ruhe und Sauerstoffbeatmung an einem Proband. Jeder Datenpunkt repräsentiert ein  $T_1$ -Messung in einem Atemanhalteintervall. Die Relaxationszeit  $T_{1,myo}$  reduziert sich zwischen den Präparierungen mit einer statistischen Signifikanz von  $p < 0,007$ .

**4.5.4. Diskussion der Ergebnisse.** In dieser Probanden-Studie konnte gezeigt werden, daß die beschriebene Spin-Labeling Methode und die Umsetzung an dem Bruker 2 Tesla Ganzkörpermographen in der Lage ist, quantitative Durchblutung am menschlichen Herzen zu messen und den Unterschied der 3 vasodynamischen Zustände korrekt wiederzugeben. Die Durchblutung wurde in diesem Fall in einer Schicht über den gesamten Herzmuskel gemittelt. Die Regulation der Durchblutung des Herzmuskels bei verändertem Sauerstoffangebot konnte erstmals signifikant



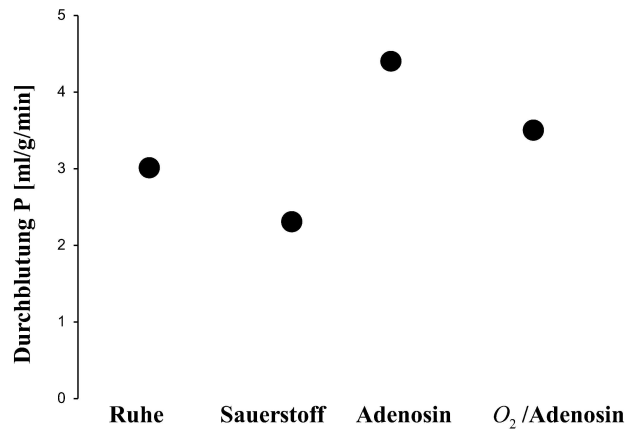


ABBILDUNG 4.5.4. Quantitative Durchblutung eines Probanden unter Ruhe, Sauerstoffbeatmung, Adenosin-induziertem Streß und Adenosin-Streß in Kombination mit Sauerstoffbeatmung. Die gezeigten vier vasodynamischen Versorgungszustände wurden in einer Untersuchung gemessen.

nachgewiesen werden. Die gezeigte Reduktion der Durchblutung unter reiner Sauerstoffbeatmung von 30 % korreliert gut mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen [50, 51].

Zusätzlich gibt die Änderung der  $T_1$ -Relaxationszeit im sauerstoffbeladenen arteriellen gegenüber dem venösen Blut Aufschluß über die Menge des physikalisch gelösten Sauerstoffs im Blut. Die Erhöhung des Sauerstoffpartialdruckes von Raumluft mit 150 mmHg zu reinem Sauerstoff mit 750 mmHg ist ursächlich für die Zunahme des Partialdruckes ( $p_{O_2}$ ) des im Blut gelösten Sauerstoffs und damit direkt verantwortlich für die Verminderung von  $T_1$  um 290 ms. Diese Verkürzung beruht auf der indirekten Wirkung des paramagnetischen gelösten Sauerstoffs auf die Protonen. Die Konzentration des oxygenierten Hämoglobins erhöht sich hierbei vergleichsweise unwesentlich. Basierend auf dem Zusammenhang des Partialdruckes  $p_{O_2}$  von Sauerstoff und der Relaxationszeit  $T_1$  von Blut wie in [52] in Abhängigkeit des Hämatokrit bei 1,5 Tesla gezeigt wurde, kann in guter Näherung abgeschätzt werden, daß die Sauerstoffbeatmung zu einer Erhöhung von  $p_{O_2}$  von etwa 285 mmHg führt. Die entsprechenden Partialdrücke zu den gemessenen  $T_1$ -Werten können in der beschriebenen Arbeit direkt abgelesen werden, daraus resultiert die Partialdruckdifferenz<sup>7</sup>. Der erwartete Partialdruck im Blut bei Raumluft beträgt etwa 80 mmHg. Der Hämatokrit wird mit 45 % als Mittelwert abgeschätzt, er variiert während der Messung selbst nicht. Der abgeschätzte Partialdruck von 365 mmHg im arteriellen Blut bei Sauerstoffbeatmung entspricht einer

<sup>7</sup>Diese Partialdruckdifferenz, anders als der absolute Wert vom  $p_{O_2}$ , ist nur unwesentlich vom Hämatokrit abhängig. Dies resultiert aus der vergleichbaren Steigung des angegebenen Zusammenhang zwischen dem Partialdruck  $P_{O_2}$  und der Relaxivität  $\frac{1}{T_1}$ .

Partialdruckerhöhung um einen Faktor 4,6. Dieses korreliert gut mit dem in der Literatur angegebenen Faktor von etwa fünf [53, 54, 55]. Damit ermöglicht es eine zusätzliche Abschätzung und Beurteilung der Sauerstoffaufnahme in der Lunge.

Eine generelle Erhöhung der Durchblutung unter Adenosin-Streß auf etwa das Doppelte spiegelt die auch in der Literatur gefundene Durchblutungsreserve bei gesunden Probanden gut wieder. In einem Fall konnte zusätzlich die Überlagerung der gefäßerweiternden Adenosinwirkung mit der gefäßverengenden Wirkung des Sauerstoff nachgewiesen werden. Die berechneten quantitativen Ergebnisse unter Ruhe und Streß sind konsequent niedriger als in älteren Arbeiten, denen ähnliche Techniken zugrunde liegen [34]. Die dort z.B. berichtete Durchblutung von gemittelt  $13,9 \left[ \frac{ml}{g \cdot min} \right]$  unter Streßbedingung wurde im Wesentlichen durch eine nicht optimale Sättigung und die schlecht geeignete EKG-Einheit des verwendeten Gerätes bestimmt [56]. Die Möglichkeit, die Schicht- und Sättigungspositionen und den vom Herzschlag abhängigen Zeitverlauf der Messung zeitnah zur eigentlichen Messung und damit exakt festzulegen, war in der dort präsentierten Umsetzung aufgrund gerätetechnischer Beschränkungen nicht möglich. In dieser Studie konnten diese Probleme durch eine optimale EKG-Einheit und die automatische Berechnung zur Zeit der Messung selbst gelöst werden.

Eine Beschränkung der quantitativen Analyse der Durchblutung resultiert aus der geringen Ortsauflösung der aufgenommenen Bilder. Die großen Flußgeschwindigkeiten der Herzkammer können zu einer Überschätzung der Durchblutung im Muskel selbst führen. Dieses wurde weitgehend durch Ausschluß der Herzmuskelwand minimiert.

Die quantitative Durchblutung und die Durchblutungsreserve konnte in dieser Studie am menschlichen Herzen genauer dargestellt werden als in vorhergehenden Studien anderer Arbeitsgruppen. Die Durchblutungsreserve und die Durchblutungsminderung unter Sauerstoffbeatmung korreliert gut mit Werten aus der Literatur [50, 51]. Die Durchblutung selbst wird etwa um einen Faktor zwei überschätzt.

Die optimale Überlappung des Sättigungsbereiches und der Schicht kann nur eingeschränkt garantiert werden. Die gewählte Überlappung um 2 mm kann im Einzelfall die Bewegung des Herzens nur unzureichend ausgleichen. So kann die Bildaufnahme von unpräparierten Muskelsignal bei ungünstiger Herzbewegung zwischen Präparation und Bildaufnahme zu einer Überschätzung der Durchblutung führen.

Die Messung wurde darauf optimiert, Präparation und Bildaufnahme in die gleiche Phase des Herzzyklus zu legen. Kurzzeitige Änderungen des Herzrhythmus können bei der Messung nicht berücksichtigt werden. Eine mögliche zukünftige Verbesserung könnte daher in der automatischen Schichtnachführung (Navigator-Techniken) liegen, die an diesem Gerät aus technischen Gründen nicht möglich war. Die Bewegung des Herzens zwischen Präparation und Bildaufnahme ist weniger kritisch, da die magnetische Markierung wieder in die ursprüngliche Lage zurückgebracht wird. Das verwendete Modell vernachlässigt die versorgenden arteriellen Gefäße. Dies kann zu einer geringen Überschätzung der Durchblutung führen. Im Gegensatz dazu ist der Beitrag der venösen Gefäße durch die ausgedehnte Sättigung bis zur Herzspitze ausreichend unterdrückt.

Hauptprobleme während der Messungen waren ungeeignetes Luftanhalten und Unregelmäßigkeiten im Herzschlag, die in den meisten Fällen während der Messung erkannt wurden, da Herzmuskel und Zwerchfell in den Bildern enthalten waren. Dennoch mußten einige Messungen nachträglich ausgeschlossen werden.

#### 4.6. Patientenstudie

In einer weiteren Studie wurde die Möglichkeit untersucht, mit dieser Technik lokal begrenzte Defizite der Durchblutung an einem Kollektiv von Patienten mit Verdacht auf Koronarer Herzerkrankung nachzuweisen und räumlich zuzuordnen. Es wurde als vereinfachter Indikator für eine gestörte Durchblutung die Reserve getrennt nach Herzvorder- und Hinterwand analysiert und mit dem Befund aus einer als Vergleichsmessung durchgeführten Röntgenkatheter-Untersuchung bzw. zusätzlich durchgeführten Szintigraphie korreliert. Die Versorgungsgebiete des Herzmuskels der dort als verschlossen oder teilweise verschlossen befundenen Versorgungsarterien wurden für den Vergleich ebenfalls der Vorder- bzw. Hinterwand zugeordnet. Diese Aufteilung stellt ein einfaches Modell einer lokalen Aufteilung des Muskelgewebes dar. Die Durchblutungsreserve wurde ähnlich der Probandenstudie aus dem Vergleich der Messung unter Ruhe und Adenosin-Belastung bestimmt. Es wurden 16 Patienten eingeschlossen und einer Vergleichsgruppe von 12 gesunden Probanden gegenübergestellt.

**4.6.1. Die Meßdurchführung.** Probanden und Patienten wurden im Vorfeld über den Versuchsablauf und mögliche Nebenwirkungen der Adenosingabe informiert und deren schriftliches Einverständnis zur Versuchsteilnahme eingeholt, vor Studienbeginn lag eine Genehmigung der Ethikkommission vor. Die Untersuchung wurde an 12 gesunden Freiwilligen (8 männl., 4 weiblich,

Alter  $25 \pm 2$  Jahre) und 16 Patienten (13 männl., 3 weiblich, Alter  $63 \pm 11$  Jahre) mit Verdacht auf Koronare Herzerkrankung durchgeführt. Bei sechs Patienten zeigte der Katheterbefund ein einzelnes betroffenes Herzkranzgefäß, bei vieren waren zwei Gefäße betroffen, bei dreien waren alle drei Gefäße betroffen und drei Patienten zeigten keinen auffälligen Befund bei der Herzkatheter-Untersuchung. Bei einem Patienten war die Engstelle bereits aufgedehnt und durch einen Stent<sup>8</sup> verstärkt. In einer Szintigraphie zeigte die betroffene Herzmuskelregion dennoch eine Minderdurchblutung aufgrund einer verbliebenen Infarkt Narbe. Die Patienten wurden vor der MR-Untersuchung einer Röntgenkatheteruntersuchung unterzogen (beide Untersuchungen innerhalb von  $3 \pm 2$  Tagen). Die Ergebnisse der Röntgenuntersuchung und in einem Fall der zusätzlich durchgeführten Szintigraphie bildeten die Grundlage zur Auswahl der Meßschicht der MR-Untersuchung, die den von der Engstelle betroffenen Muskelteil abbilden muß. Die Durchführung der Messung war äquivalent zur Probandenstudie. Es wurden nach einer fünfminütigen Einstellphase unter Ruhebedingung fünf global und ebenso viele selektiv präparierte  $T_1$ -Messungen durchgeführt. In einer 6 Minuten dauernden Adenosin-Streß-Phase wurden drei bis fünf schichtselektiv präparierte Bildserien aufgenommen. Insgesamt fünf Patienten und zwei Probanden konnten aus medizinischen Gründen nicht gestreßt werden. Die Gesamtmeßdauer für eine gewählte Schicht betrug etwa 30 Minuten.

**4.6.2. Die Auswertung der Messungen.** Die Auswertung erfolgte analog der Probandenstudie (vgl. Kapitel 4.5.2). Das Hauptaugenmerk lag hier auf dem Nachweis einer regionalen Durchblutungsstörung. Hierzu wurde vereinfacht eine Unterteilung des Herzmuskels nach Herzvorder- und Hinterwand vorgenommen<sup>9</sup>. Als geeigneter Vergleich zwischen Gewebe mit normaler und gestörter Durchblutung wurde zusätzlich der relative Unterschied der Durchblutungsreserve  $CR$  definiert als

$$CR = \frac{CR_N - CR_I}{CR_N}$$

berechnet und als klinisch relevanter Parameter ausgewertet. Dabei ist  $CR_I$  die Reserve der Hälfte, die nach Katheterbefund als betroffene Region gilt (ischämisch),  $CR_N$  die der unbetroffenen Hälfte (normal)<sup>10</sup>. Analog der relativen Durchblutungsreserve wurde als weiterer diagnostischer Parameter der Unterschied in der Relaxivität  $\Delta r_1$  beider Hälften bestimmt und analysiert

<sup>8</sup>Ein Stent ist eine unterstützende Maßnahme, bei der ein Rohr aus dünnem Drahtgeflecht in die Engstelle aufgedehnt wird, und so die Engstelle auf Dauer durchgängig gehalten wird.

<sup>9</sup>Diese Unterteilung ist in der medizinischen Zuordnung von Infarkten gebräuchlich.

<sup>10</sup>Dieser Zahlenwert gibt ein Maß für die Übereinstimmung der Kathetervorhersage an, er ist negativ bei nicht übereinstimmenden Befunden und liegt zwischen 0 und 1 für eine Übereinstimmung. Er ist um so größer, je kleiner die Reserve der betroffenen Hälfte ist, demnach wie schwerwiegend die Durchblutungsstörung ist.

	$P$ [ml/g/min]	$T_1(myo)$ [ms]	$T_1(LV)$ [ms]	<b>Reduktion</b> [(global/selektiv)%]	<b>Reduktion</b> [(selektiv/selektiv <sub>Ruhe</sub> )%]
<b>Ruhe</b>	$2,4 \pm 1,2$	$1191 \pm 67$ ( $1282 \pm 60$ )	( $1602 \pm 79$ )	$7 \pm 7$	—
<b>Adenosin</b>	$3,9 \pm 1,3$	$1126 \pm 67$	—	$14 \pm 7$	$7 \pm 3$

TABELLE 2. Zusammenfassung der Ergebnisse der Probanden der  $T_1$  Werte in [ms] (globale Präparation in Klammern) und der Perfusion in  $\left[\frac{ml}{g*min}\right]$ . Zusätzlich ist die durchblutungsbedingte relative Minderung der selektiv präparierten Messungen in Prozent angegeben.

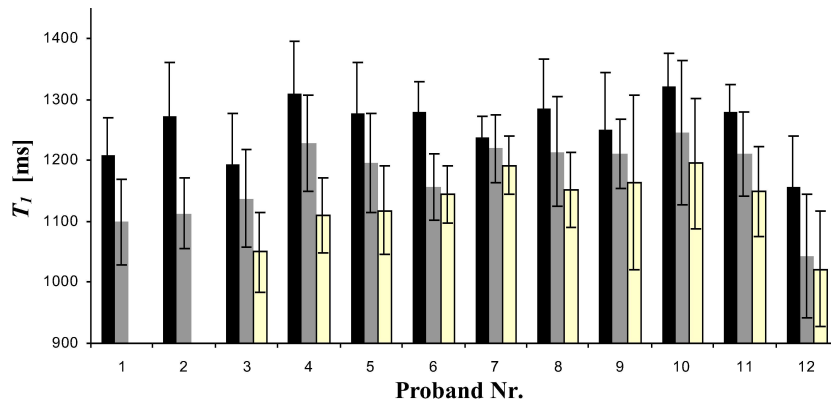


ABBILDUNG 4.6.1. Aufstellung der individuellen Ergebnisse der  $T_1$  Messungen mit Fehlern (Standardabweichung) an 12 Probanden. Der linke Balken repräsentiert  $T_{1,global}$ , der mittlere  $T_{1,selektiv}$  unter Ruhe und rechts ist  $T_{1,selektiv}$  unter adenosin-induziertem Streß angegeben.

$$\Delta r_1 = \Delta r_{1,I} - \Delta r_{1,N} [s^{-1}]$$

mit

$$\Delta r = \frac{1}{T_{1,Stress,selektiv}} - \frac{1}{T_{1,Ruhe,selektiv}}$$

wobei  $\Delta r_{1,I}$  die Relaxivitätsdifferenz des betroffenen Teiles ist,  $\Delta r_{1,N}$  des normalen Gewebes ist.

**4.6.3. Ergebnisse: Probanden.** Die Ergebnisse der Messungen nach selektiver und globaler Präparation sind in Tabelle 2 für den Ruhe- und Streßzustand zusammengefaßt.

Alle aufgenommenen Bildserien wurden verwendet. Die mittlere Durchblutung bestimmte sich nach Gleichung 4.3.1 unter Ruhe zu  $2,4 \pm 1,2 \left[\frac{ml}{g*min}\right]$  und unter Streß zu  $3,9 \pm 1,3 \left[\frac{ml}{g*min}\right]$ . Die mittlere Durchblutungsreserve bestimmte sich zu  $2,1 \pm 0,6$ .

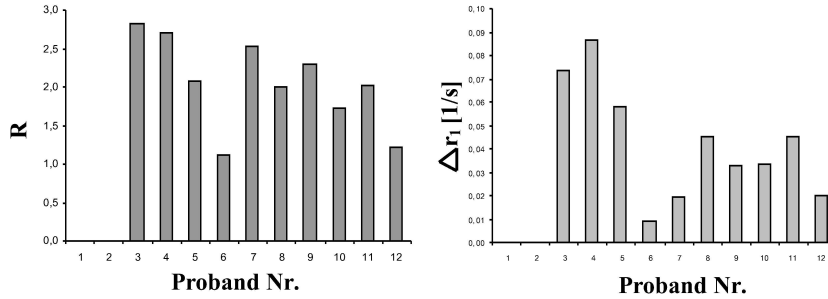


ABBILDUNG 4.6.2. Aufstellung der individuellen Durchblutungsreserve  $R$  und der relativen Relaxationsverkürzung  $\Delta r_1$  an 12 Probanden.

Patient Nr.	LAD	RCA	$R_{VW}$	$R_{HW}$	CR
1	X		2.95	5.39	0.47
3	X,S,I		0.61	0.93	0.35
4		X,I	1.03	0.14	0.86
5	X	N	1.41	2.52	0.44
8	X,I		0.18	0.26	0.32
10			2.94	2.82	0.04
11	N	N	1.95	1.37	0.30
14	S,I		0.94	1.40	0.33
16			1.91	1.91	0.00

TABELLE 3. Zusammenfassung der Ergebnisse der Patienten. Angegeben ist der Röntgenbefund separat für den linken Koronarhauptstamm (LAD) und die rechte Koronararterie (RCA), dabei ist X eine Gefäßverengung über 75 %, N eine mit unter 75 % befundene Engstelle. Eine bereits vorhandene Infarkt Narbe aufgrund der Verengung wird durch I symbolisiert, ein eingesetzter Stent durch S. Die Durchblutungsreserve  $R_{VW,HW}$  ist für Herzvorder- und Hinterwand getrennt aufgeführt und der daraus berechnete Unterschied  $CR$  der Reserve der betroffenen Region gegenüber der normalen.

Die Differenz der Relaxivitäten  $\Delta r_1$  bestimmte sich zu  $0,04 \pm 0,02$  [ $s^{-1}$ ] (Abb. 4.6.1). Die mittlere Relaxationszeit des arteriellen Blutes bestimmte sich zu  $1602 \pm 79$  ms.

**4.6.4. Ergebnisse: Patienten.** Insgesamt neun Patienten wurden ausgewertet, bei zwei Patienten war das SNR für eine segmentweise Auswertung nicht ausreichend.

Die relative Änderung der  $T_1$ -Zeit zwischen globaler und selektiver Präparierung lag bei  $7 \pm 5$  % ( $p < 0,001$ ) und zwischen selektiver Präparation der Ruhe- und Streßmessung bei  $7 \pm 3$  % ( $p < 0,05$ ). Die Durchblutungsreserven  $CR$  der individuellen Messungen sind in Tabelle 3 zusammengefaßt. Eine

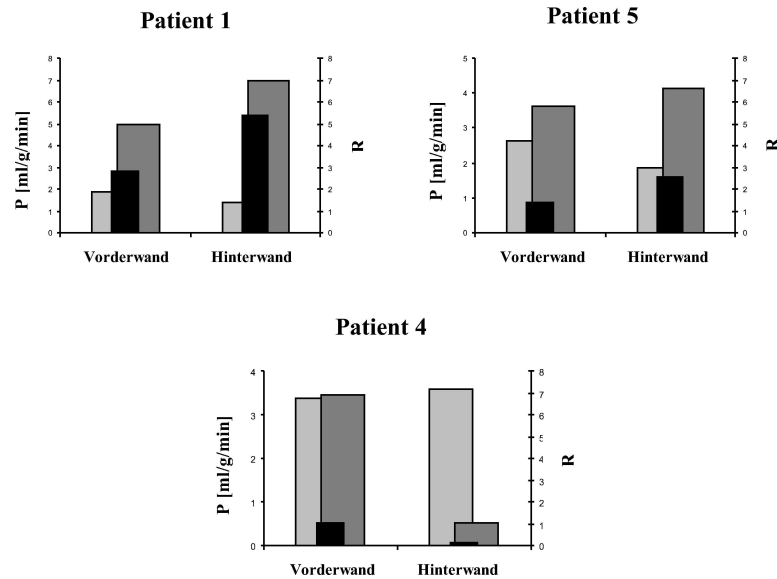


ABBILDUNG 4.6.3. Darstellung der Durchblutung  $P$  und der Durchblutungsreserve  $R$  (linker Balken  $P_{Ruhe}$ , rechter Balken  $P_{Stre}$ , mittlerer Balken Reserve  $R$ ) in drei ausgewählten Patienten mit hochgradiger Gefäßverengung ( $> 75\%$ ). Patient 1 und 5 zeigen reduzierte Reserve unter Belastung bei Verschluss des linken Koronarhauptstammes, Patient 4 hat einen hochgradigen Verschluss der rechten Koronarie nach vorangegangenem Infarkt.

signifikante Differenz in der Reserve der beiden Hälften konnte in sieben Patienten nachgewiesen werden, davon fünf mit einem und zwei mit zwei verschlossenen Herzkranzgefäßen.

Der mittlere Unterschied der Reserve  $CR$  lag bei  $44 \pm 18\%$ , entsprechend einem  $\Delta r_1$  von  $0,05 \pm 0,02$  [ $s^{-1}$ ]. Zwei Patienten mit normalen Katheterbefund zeigten mit  $2 \pm 2\%$  ( $\Delta r_1 = 0,02 \pm 0,01$  [ $s^{-1}$ ]) keine signifikanten Unterschiede der Durchblutungsreserve. Die mittlere Relaxationszeit des arteriellen Blutes bestimmte sich zu  $1656 \pm 94$  ms.

**4.6.5. Diskussion der Ergebnisse.** In dieser Studie konnte erstmals mit einem Spin-Labeling Verfahren die lokale Durchblutungsreserve am menschlichen Herzen gemessen werden. Es konnte gezeigt werden, daß der lokale Unterschied als klinisch relevanter Parameter signifikant den Befund des Referenzverfahrens Röntgenkatheter wiedergibt. In einem Fall konnte zusätzlich das Verbleiben der funktionellen Durchblutungstörung nach Herzkranzgefäßöffnung gezeigt werden. Bei zwei Patientenmessungen war die gemessene Bildqualität unzureichend für eine Auswertung. Dies ist sehr wahrscheinlich auf einen erst zu einem späteren Zeitpunkt bemerkten Defekt an der Empfangsspule zurückzuführen. Die Ergebnisse der quantitativen Durchblutung sind denen der Probandenstudie vergleichbar.

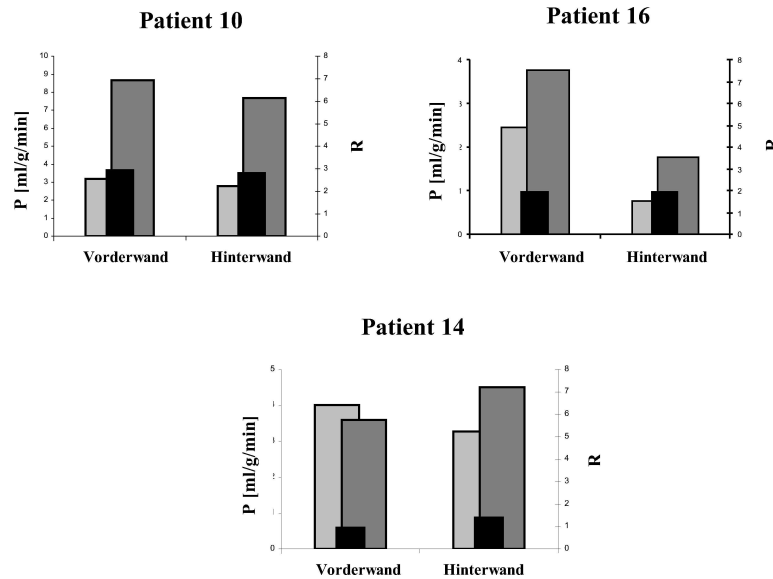


ABBILDUNG 4.6.4. Darstellung der Durchblutung  $P$  und der Durchblutungsreserve  $R$  (linker Balken  $P_{Ruhe}$ , rechter Balken  $P_{Stre}$ , mittlerer Balken Reserve  $R$ ) in drei ausgewählten Patienten mit normalem Röntgenkatheterbefund. Patient 10 und 16 zeigen gleiche Durchblutungsreserve in Vorder- und Hinterwand, Patient 14 zeigt eine reduzierte Reserve in der Vorderwand nach vorangegangenen Vorderwandinfarkt, die Engstelle wurde durch eine Stent-Operation behoben.

Zu den generellen Problemen, die in der Diskussion der Probandenstudie herausgestellt wurden, kam hier erschwerend hinzu, daß diese Technik in der vorgestellten Umsetzung auf eine Schicht beschränkt ist. Die Schichtplanung, die den Befunden des Röntgenkatheters bzw. der Szintigraphie folgen mußte, erforderte eine besondere Aufmerksamkeit. Eine vollständige Abdeckung des Herzmuskels zur Diagnose von Durchblutungsstörungen ist wegen der langen Meßzeit am Patienten schwer möglich.

Die Beschränkung auf Segmente des Herzmuskels, wie in diesem Fall auf eine Hälfte, erfordert ein hohes SNR. Die verwendete Oberflächenspule lieferte ein für Herzmessungen an diesen Tomographen optimales Signal. Die Beschränkung auf einen Empfangskanal stellte bei der Spulentwicklung eine wesentliche Beschränkung dar. Eine wesentliche Verbesserung kann durch die Verwendung von Phased-Array-Spulen an einem mehrkanal-fähigen Tomographen erreicht werden. Sie bieten sowohl durch gleichzeitigen Signalempfang mehrerer unabhängiger Spulen als auch durch eine optimale digitale Kombination der einzelnen Spulensignale ein besseres SNR und eine gleichmäßigere Ausleuchtung des Herzens.



**4.6.6. Zusammenfassung: Probanden- und Patientenstudie.** Es konnte gezeigt werden, daß mit der vorgestellten Spin-Labeling Technik die Durchblutung quantitativ gemessen werden kann. Es war möglich, generelle Durchblutungsänderungen, hervorgerufen durch Beatmung mit reinem Sauerstoff bzw. durch gefäßerweiterndes Adenosin quantitativ zu bestimmen. Darüberhinaus konnte am Patienten gezeigt werden, daß auch lokal begrenzte Durchblutungsstörungen nachweisbar sind und den versorgenden Herzkranzgefäßen zugeordnet werden können. Auch wenn die Meßzeit durch apparative Verbesserungen, wie z.B. eine Phased-Array-Spule deutlich verkürzt werden kann, müssen für eine klinische Anwendung zukünftige Entwicklungen darauf abzielen mit dieser Technik das gesamte Herz abzudecken, um eine Diagnose unabhängig von Vorbefunden zu gewährleisten. Ein entscheidender Vorteil dieser Methode ist die beliebige Wiederholbarkeit. So können in einem Meßprotokoll in einer großen Zahl verschiedener vasodynamischer Zustände die Durchblutung quantitativ bestimmt werden, wie in einem Fall an der Kombination von Sauerstoffbeatmung und Adenosin-Streß gezeigt wurde. Diese Methode erfordert keinen zusätzlichen apparativen Aufwand und kann in jedem klinischen Tomographen integriert werden. Für den Patienten ist sie völlig nebenwirkungsfrei und stellt keine zusätzliche Belastung dar, wie Bestrahlung, Kontrastmittelinjektion oder ein Herzkatheter.

#### 4.7. Ausblick: Spin-Labeling Verfahren

Ein direkter Vergleich der Ergebnisse der vorgestellten und umgesetzten Methode mit klinisch etablierten Verfahren steht noch aus. Hierzu wurden in Kooperation mit der Universitätsklinik Würzburg im Rahmen der gegebenen logistischen Möglichkeiten die untersuchten Probanden der Patientenstudie mit einer parallel laufenden Studie der Poliklinik abgeglichen, bei der mit einem Ultraschall-basierten Verfahren die Durchblutung bestimmt wurde. Ein Vergleich der Ergebnisse lieferte in einem vorläufigen Bericht eine gute Übereinstimmung [57].

Im Rahmen einer klinischen Zulassungsstudie der Phase II des Kontrastmittels Omniscan (Amersham-Buchler GmbH, München) wurde die vorgestellte Umsetzung der kontrastmittelfreien Durchblutungsmessung an 25 Patienten<sup>11</sup> unter Ruhe und Adenosin-induziertem Streß in Zusammenarbeit mit der Kardiologischen Abteilung der Universitätsklinik Würzburg durchgeführt. Im gleichen Protokoll wurde, als Hauptbestandteil der Studie, eine kontrastmittelgestützte Durchblutungsmessung mit der in Kapitel 5 vorgestellten First-Pass-Messung durchgeführt. Zusätzlich wurden

---

<sup>11</sup>In diese Studie wurden insgesamt 51 Patienten eingeschlossen, davon wurden 25 an dem Bruker Tomikon Ganzkörpertomographen gemessen, 26 Patienten am Siemens Vision, an dem diese Messung aus technischen Gründen nicht möglich war.

alle eingeschlossenen Patienten einer invasiven nuklearmedizinischen Durchblutungsmessung, einer Technetium-SPECT Untersuchung, unterzogen. Eine Röntgenangiographie zur Darstellung von Engstellen in den Herzkranzgefäßen wurde ebenfalls in allen Patienten durchgeführt. Die Spin-Labeling Messungen wurden im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt und abgeschlossen, die nötigen Kenntnisse und Programme<sup>12</sup> für die Auswertung wurden an die Klinik weitergegeben<sup>13</sup>. Ein abschließender Bericht mit einem Vergleich der Befunde steht noch aus.

---

<sup>12</sup>Die benötigten Computerprogramme wurden im Rahmen dieser Arbeit nach den Bedürfnissen der Universitätsklinik anwenderfreundlich umgestaltet.

<sup>13</sup>Dort werden sie zur Zeit im Rahmen einer medizinischen Doktorarbeit ausgewertet.

## Die Durchblutungsmessung mittels First-Pass

Durchblutungsmessung mittels des First-Pass Experiments ist eine dynamische Messung, bei der die Passage einer begrenzten markierten Blutmenge durch den Herzmuskel beobachtet wird. Tritt die Wirkung der markierenden Indikatorsubstanz (Kontrastmittel, KM) im Herzmuskel ein, kann aus der gemessenen Signalstärke direkt auf die Durchblutung geschlossen werden [58, 59, 60, 61, 62].

Eine besondere Herausforderung der Quantifizierung resultiert aus der indirekten Messung des KM. Im Gegensatz zu nuklearmedizinischen Verfahren, wie Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Szintigraphie [63, 64], bei denen das dort verwendete KM direkt gemessen werden kann, wird in der MRT die Auswirkung auf die Relaxationseigenschaften der benachbarten Wasserstoffkerne beobachtet.

Der so gemessene KM-Konzentrations-Zeitverlauf enthält als Information die Durchblutung, daneben ein Vielzahl weiterer Eigenschaften des untersuchten Gewebes. Diese Eigenschaften sind über geeignete Modellannahmen über die Struktur des Gewebes aus der Messung direkt oder indirekt zugänglich. Eine geeignete Beschreibung des Zusammenhangs zwischen dem gemessenen NMR-Signal und der tatsächlichen KM-Konzentration ist Grundlage für eine Quantifizierung der Durchblutung und der beschriebenen Gewebeparameter.

Zusätzlich lassen sich sichere und einfache qualitative Parameter finden, die eine Diagnose von lokal begrenzten Durchblutungsstörungen im Vergleich zum übrigen normalen Gewebe angeben. Ein direkter qualitativer Vergleich zweier Messungen ist im Normalfall nur sehr eingeschränkt möglich, da praktische Beschränkungen, wie eine nicht exakt reproduzierbare KM-Gabe, variierender Herzrhythmus und ähnliches, diesen Vergleich mit einem großen Fehler behaften würden.

In der praktischen Umsetzung ist es besonders wünschenswert, die Meßdaten automatisiert auszuwerten. Dazu muß ein Satz objektiver Regeln festgelegt werden, die den Verlauf der Messung vollständig beschreiben. Zusätzlich erfordert die etwa 40 bis 50 s dauernde Passage in der Regel eine Korrektur der Atembewegung.

Im Folgenden wird die verwendete Messung vorgestellt. Es wird ein Modell zur Bestimmung der absoluten KM-Konzentration aus dem gemessenen Signal vorgestellt, das im Laufe dieser Arbeit entstanden ist. Weiterhin wird ein Satz von Regeln zur automatischen Beschreibung der KM-Konzentrations-Zeit Kurve formuliert und ein Modell zur Quantifizierung der Durchblutung vorgestellt.

### 5.1. Die Indikatorsubstanz Gd-DTPA

Diese Arbeit beschränkt sich aus praktischen Gründen auf die für Anwendungen am Menschen zugelassenen Indikatorpräparate Magnevist (Schering) und Omniscan (Amersham)<sup>1</sup>. In beiden Fällen handelt es sich um Gadolinium-Verbindungen mit vergleichbaren Eigenschaften. Das paramagnetische Gadolinium ist hier in einen Chelatkomplex mit Diethylen-Triamin-Pentaazetat zu Gd-DTPA eingebaut, der sicherstellt, daß es nicht in den Zellraum eindringen kann, eine geeignete Osmolarität hat und nebenwirkungsfrei ist. Das KM kann bis zu etwa 85 % aus der Blutbahn in den Zellzwischenraum (Interstitium) mit einem mittleren Molekulgewicht von etwa 52300 Dalton (dabei  $30000 < 15\% < 75000$  Dalton) diffundieren, da nur Moleküle bis etwa 30000 Dalton die 8 nm großen Poren der Blutgefäße passieren können (vgl. Kapitel 3.1).

Die paramagnetischen Eigenschaften der Gd-Elektronenhülle mit sieben ungepaarten Elektronen verzerrt das lokale Magnetfeld besonders effektiv und verkürzt so die Relaxationsprozesse der benachbarten Protonen. Dieser weitreichenden Wirkung folgt eine hohe Effizienz der Markierung im Gegensatz zu nuklearmedizinischen Kontrastmitteln, deren Wirkung unmittelbar auf deren Anwesenheit beruht.

Solch verdünnte paramagnetische Lösungen und deren Wechselwirkung auf benachbarte Spinsysteme wurden erstmals von [65, 66] theoretisch beschrieben. Bei Zugabe von Ionen der Konzentration  $c$  verkürzen sich die Relaxationszeiten  $T_1$  und  $T_2$  des Gewebes in guter Näherung nach [67, 68]

$$(5.1.1) \quad \frac{1}{T_1'} = \frac{1}{T_1} + r_1 * c$$

---

<sup>1</sup>Messungen mit Omniscan wurden im Rahmen zweier Studien für die klinische Zulassung für Herzanwendungen durchgeführt. Teilgenommen wurde an einer Phase II-Studie (Dosisfindung an weltweit 210 Patienten, davon 51 im Rahmen dieser Arbeit in Würzburg) und einer Phase III-Studie (Klinische Zulassung an weltweit 240 Patienten, davon 55 im Rahmen dieser Arbeit in Würzburg). Diese Studie wurden in Zusammenarbeit und unter medizinischer Betreuung der Universitätsklinik Würzburg, Abteilung für Kardiologie, durchgeführt.

$$(5.1.2) \quad \frac{1}{T_2'} = \frac{1}{T_2} + r_2 * c$$

zu den konzentrationsabhängigen Relaxationszeiten  $T_1'$  und  $T_2'$ . Die Indikatorsubstanz-typischen Konstanten  $r_1$  und  $r_2$  beschreiben die molare Wirksamkeit (Relaxivität). Für Gd-DTPA finden sich Wirksamkeiten im Bereich von

$$r_1 = (3840 \dots 4520) \left[ \frac{l}{mol * s} \right]$$

$$r_2 = (4340 \dots 5660) \left[ \frac{l}{mol * s} \right]$$

Die Methoden dieser Arbeit beruhen ausschließlich auf der verkürzenden Wirkung der  $T_1$ -Relaxationszeit.

## 5.2. Das First-Pass Experiment

Im First-Pass Experiment wird eine kompakte Kontrastmittelmenge typischerweise in eine Armvene gespritzt. Dieser "Bolus" passiert den Körperkreislauf als Markierung. Nach Passage der rechten Herzkammer fließt er durch den Lungenkreislauf in die linke Herzkammer. Die am Ausflußtrakt des Herzens in den großen Körperkreislauf angebotenen Herzkranzgefäße versorgen den Herzmuskel mit dem so präparierten Blut. Die besondere Geometrie des Herzens ermöglicht so in einer Kurzsachsen-Ansicht sowohl die Messung des einfließenden, mit Kontrastmittel versetzten Blutes, den Bolus, als auch die resultierende durchblutungsabhängige Passage durch den Herzmuskel.

**5.2.1. Das Gewebemodell.** Es finden sich in der Literatur drei wesentliche Ansatzpunkte, die Gewebeigenschaften zu beschreiben, die im Folgenden vorgestellt werden.

5.2.1.1. *Das Gewebemodell MMID4: Physiologische Beschreibung.* Das MMID4-Modell<sup>2</sup> beschreibt das Gewebe unter Verwendung von Parametern, die direkt auf physiologische Gegebenheiten zurückführbar sind. Dabei wird eine Vielzahl von Details berücksichtigt, die aus einer einzelnen Messung heraus nicht vollständig bestimmt werden können.

<sup>2</sup>MMID4 ist ein "Multiple Indicator, Multiple Pathway, Indicator Dilution Four Region" Modell, das den Signalverlauf im Gewebe, mit einer heterogener Gewebeversorgung und bis zu vier Gewebekompartimenten, als Antwort auf einen Bolus numerisch beschreibt. Dieser Bolus kann aus einem Gemisch mehrerer Kontrastmittel bestehen. Die Umsetzung des NSR (National Simulation Resource, University of Washington, Seattle, USA) ist als frei verfügbares Computerprogramm erhältlich (<http://nsr.bioeng.washington.edu>).

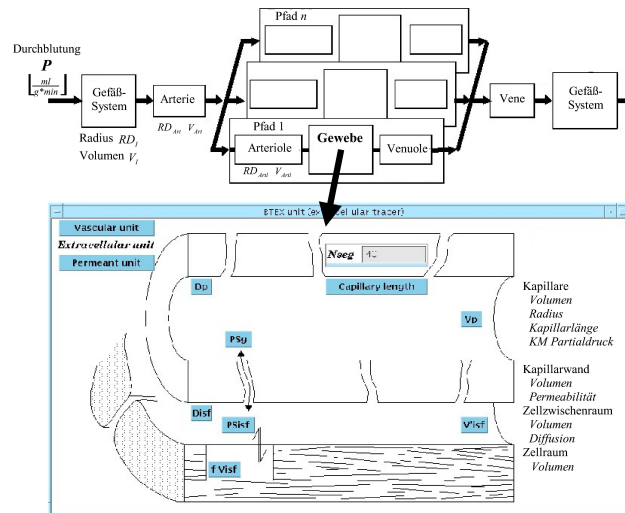


ABBILDUNG 5.2.1. Schematische Darstellung des Gewebes mittels des MMID4-Modell.

In diesem Modell fließt das Kontrastmittel durch ein mathematisch beschriebenes Gefäßsystem in einen Baum von heterogen versorgten kleinen Gefäßen, den Arteriolen. Hierbei wird die Dispersion<sup>3</sup> durch laminaren Fluß im den Gefäßen berücksichtigt. In diesem Modell können bis zu 20 separate Pfade, die einzelne Gewebeabschnitte versorgen, berücksichtigt werden, deren Flußverteilung angegeben werden kann. In der Implementierung für extrazellulär aktive Kontrastmittel<sup>4</sup> versorgt jede dieser Arteriolen ein Gewebe, in dem das Kontrastmittel abhängig vom Oberflächen-Permeabilitätsprodukt  $PSg$  [ $\frac{ml}{g*min}$ ] die Kapillare verlassen kann. Es kann der relative Volumenanteil der Kapillaren  $Vp$  und das relative Volumen  $V'isf$  (Zellzwischenraum, Interstitium), zwischen denen Austausch stattfindet, angegeben werden. Darüber hinaus ist es möglich, die Diffusion  $Disf$  im Zellzwischenraum und einen Partialdruckabfall  $Dp$  des Kontrastmittels über die mittlere Kapillarlänge  $Capillary\ length$  vorzugeben. Die einzelnen Parameter können mit gemessenen Konzentrations-Zeitverläufen automatisch abgeglichen und als Ergebnis ausgegeben werden.

Die a priori unbekanntes Größen, wie die Volumenverhältnisse der Kompartimente oder die Dispersion der zuführenden Gefäße werden im allgemeinen aus histologischen Befunden oder aus

<sup>3</sup>Die Flußgeschwindigkeiten über den Radius einer Röhre sind bei laminarem Fluß parabolisch verteilt, die maximale Geschwindigkeit in der Mitte ist dabei doppelt so groß wie am Rand. Dadurch kommt es zu einer Verschmierung des einfließenden Bolus.

<sup>4</sup>In dem Programm des NSR sind zwei weitere Umsetzungen vorhanden, eine für Kontrastmittel, die ausschließlich in der Blutbahn verbleiben (intravaskuläre KM) und für frei diffusible KM, die frei in alle Bereiche, wie Endothelzellen der Kapillarwand oder Zellen diffundieren können.

der Übertragung der Ergebnisse invasiver Messungen an Tiermodellen auf den Menschen gewonnen. Üblicherweise werden in der Literatur die Werte der Durchblutung<sup>5</sup>  $P$ , das Oberflächen-Permeabilitätsprodukt  $PSg$  und in einigen Publikationen das Kapillarovolumen  $Vp$  und ein zusätzlicher zeitlicher Versatz  $Cin\_vascular\_delay$  der Boluskurve und des Gewebesignals aus der Messung gewonnen.

Eine ausführliche Beschreibung und Ergebnisse finden sich in der im Rahmen dieser Arbeit betreuten Diplomarbeit von Stefan Hirn [69, 70].

5.2.1.2. *Das Gewebemodell: Entfaltung mit Fermi-Modell.* Dieser Ansatz beschreibt die Gewebeeigenschaften über eine Näherung der zeitlichen Verbleibwahrscheinlichkeit eines Kontrastmitteilchens im Meßvolumen [71].

Aus der Massenerhaltung folgt, daß die Menge Kontrastmittel im Meßvolumen sich aus der Differenz des eintretenden und ausgewaschenen KM ergibt. Aus der Konzentration des einströmenden Blutes  $c_{ein,Blut}(t)$  und des ausströmenden Blutes  $c_{aus,Blut}(t)$  kann, skaliert mit der Blutflußrate  $F$ , die Menge des Kontrastmittels  $Q(t)$  mit

$$(5.2.1) \quad Q(t) = F \int_0^t [c_{ein,Blut}(t') - c_{aus,Blut}(t')] dt'$$

beschrieben werden. Das einfließende Blut ist über den gegebenen Bolus beschrieben, hingegen ist die ausfließende Konzentration als Kombination des Bolus mit der Manipulation durch den Gewebedurchgang nicht direkt zugänglich. In einem linearen und stationären System sind die ein- und ausfließenden Konzentrationen über die Verbleibwahrscheinlichkeit  $h(t)$  zu

$$(5.2.2) \quad c_{aus,Blut}(t) = \int_0^t c_{ein,Blut}(t') * h(t' - t) dt' = c_{ein,Blut}(t) \otimes h(t)$$

verknüpft. Die Verbleibwahrscheinlichkeit  $h(t)$  beschreibt die Wahrscheinlichkeit eines KM-Moleküls, zu einem Zeitpunkt  $t$  das Meßvolumen zu verlassen. Die ausfließende Konzentration ist demnach eine Faltung der Boluskonzentration mit der Verbleibwahrscheinlichkeit. Damit kann Gleichung 5.2.1 zu

$$(5.2.3) \quad Q(t) = F \int_0^t c_{ein,Blut}(t') \otimes (1 - h(t')) dt'$$

---

<sup>5</sup>Die Bezeichnung in dem MMID4-Programm für die Durchblutung ist abweichend  $F_P$ .

umgeschrieben werden. Mit der Definition der Impulsantwort-Funktion  $R(t)$  als

$$(5.2.4) \quad R(t) = \left[ 1 - \int_0^t h(t') dt' \right]$$

läßt sich zusammenfassend die gesamte Kontrastmittelmenge schreiben als

$$(5.2.5) \quad Q(t) = F * [R(t) \otimes c_{ein,Blut}(t)] = R_P(t) \otimes c_{ein,Blut}(t)$$

mit  $R_P(t) \equiv F * R(t)$  als der durchblutungsgewichteten Impulsantwortfunktion. Die Impulsantwort  $R(t)$  beschreibt dabei die Wahrscheinlichkeit eines Kontrastmittelmoleküls bis zur Zeit  $t$  im Meßvolumen zu verbleiben<sup>6</sup>. Analog zu einem einzelnen Molekül beschreibt die Impulsantwort den Kontrastmittelkonzentrationsverlauf eines unendlich kurzen Bolus (einer Dirac'schen- $\delta$ -Funktion) in Abhängigkeit zur Zeit in dem untersuchten Meßvolumen.

Die Wahl einer geeigneten Funktion  $R(t)$  ist das entscheidende Kernstück, sie beschreibt die Eigenschaften des Gewebes und die Interaktion des Kontrastmittels mit seiner Umgebung<sup>7</sup>. Ein besonders anschaulicher, einfacher Fall ist für Kontrastmittel gegeben, die vollständig in der Blutbahn verbleiben (intravasale KM). Hier ist eine sinnvolle Wahl

$$(5.2.6) \quad R(t) = \begin{cases} 1 & t \leq \frac{SL}{v} \\ 0 & t > \frac{SL}{v} \end{cases}$$

mit der kapillaren Flußgeschwindigkeit  $v$  und der Schichtdicke  $SL$  des Meßvolumens<sup>8</sup>. Das Kontrastmittel wird gleichförmig mit dem fließenden Blut mitgetragen bis es das Meßvolumen verläßt. Unter der Annahme, daß jedes Kontrastmittelmolekül, das in das Meßvolumen eintritt, die Blutbahn verläßt und nur durch diffusionsvermittelte Prozesse mit der Austauschrate  $k$  wieder dem Auswaschvorgang zur Verfügung steht, wäre ein exponentielle Beschreibung geeignet

$$(5.2.7) \quad R(t) = e^{-kt}$$

<sup>6</sup>Dabei ist der Eintritt in das Meßvolumen als Zeitpunkt  $t = 0$  anzunehmen. Bei Eintritt ist  $R(t = 0) = 1$ , gleichbedeutend mit der Aussage, das ein Kontrastmittelmolekül nicht instantan das Meßvolumen passieren kann (entspricht  $h(t = 0) = 0$ ). Die Amplitude der durchblutungsgewichteten Impulsantwort zum Eintrittszeitpunkt  $t = 0$  entspricht der Durchblutung  $P$ .

<sup>7</sup>Die Wahl der Impulsantwortfunktion kann, wie im Folgenden vorgestellt, einer Beschreibung des untersuchten Gewebes folgen. Darüber hinaus ist es aber auch denkbar, den Verlauf der Funktion  $R(t)$  völlig frei zu stellen und durch Vergleich mit den Meßdaten eine Funktion zu ermitteln ("Freie Entfaltung").

<sup>8</sup>Dabei ist zu beachten, daß hier die Dispersion aufgrund von unterschiedlichen Flußgeschwindigkeiten über den Kapillarradius vernachlässigt wird.



Dieser Modellansatz, das Kety-Modell, kann auf mehrere Kompartimente mit unterschiedlichen Austauschraten  $k$  erweitert werden [72]. Eine Beschreibung von zwei Kompartimenten mit den Austauschraten  $k_1$  und  $k_2$  ist gegeben durch

$$(5.2.8) \quad R(t) = a_1 e^{-k_1 t} + a_2 e^{-k_2 t}$$

mit  $a_1 + a_2 \equiv 1$ .

Das Verhalten von Gewebe wird besser beschrieben durch eine Kombination dieser beiden Fälle. Ein Teil des Kontrastmittels passiert mit dem Blut das Gewebe und folgt der Beschreibung durch Gleichung 5.2.6. Der andere Teil gelangt durch Diffusion in den Zellzwischenraum und wird näherungsweise durch das Kety-Modell beschrieben.

Als eine geeignete Kombination dieser beiden Beschreibungen hat sich in der Röntgen-Computertomographie die Näherung der Gewebeeigenschaften mit einer Fermifunktion etabliert und wurde von Jerosch-Herold für die MRT First-Pass Messung vorgeschlagen [73]. Die Impulsantwort ist mit dem Fermi-Modell gegeben durch

$$(5.2.9) \quad R(t) = a * \frac{1}{e^{k*(t-\tau_0)} + 1}$$

Dabei ist die Amplitude  $a$  so zu wählen, daß  $R(t = 0) \equiv 1$  gilt<sup>9</sup>, da alle betrachteten Kontrastmittelteilchen in das Meßvolumen einfließen.  $\tau_0$  ist die charakteristische Schulterbreite, die Zeit, in der nur wenig Kontrastmittel das Meßvolumen verläßt, und  $k$  die typische Auswaschrates während des Auswaschvorgangs (Abb. 5.2.2).

Zusammenfassend können bei einem bekannten Konzentrationsverlauf  $c_{ein,Blut}(t)$  des einfließenden Bolus durch eine mathematische Entfaltung mit Gleichung 5.2.5 im Meßvolumen die Blutflußrate  $F$ , die Schulterbreite  $\tau_0$  und die Auswaschrates  $k$  durch Parameteranpassung basierend auf dem Fermi-Modell bestimmt werden.

5.2.1.3. *Das Gewebemodell: Beschreibung mit der Gammavariate-Funktion.* Als eine besonders einfache Beschreibung der Konzentration  $c(t)$  in Abhängigkeit der Zeit fungiert die Beschreibung mit der ‘‘Gammavariate’’-Funktion [74]

$$(5.2.10) \quad c(t) = A * t^p * e^{-\frac{t}{k}}$$

<sup>9</sup>Vor Eintritt des Kontrastmittels zum Zeitpunkt  $t = 0$  ist der Wert dieser Funktion Null.

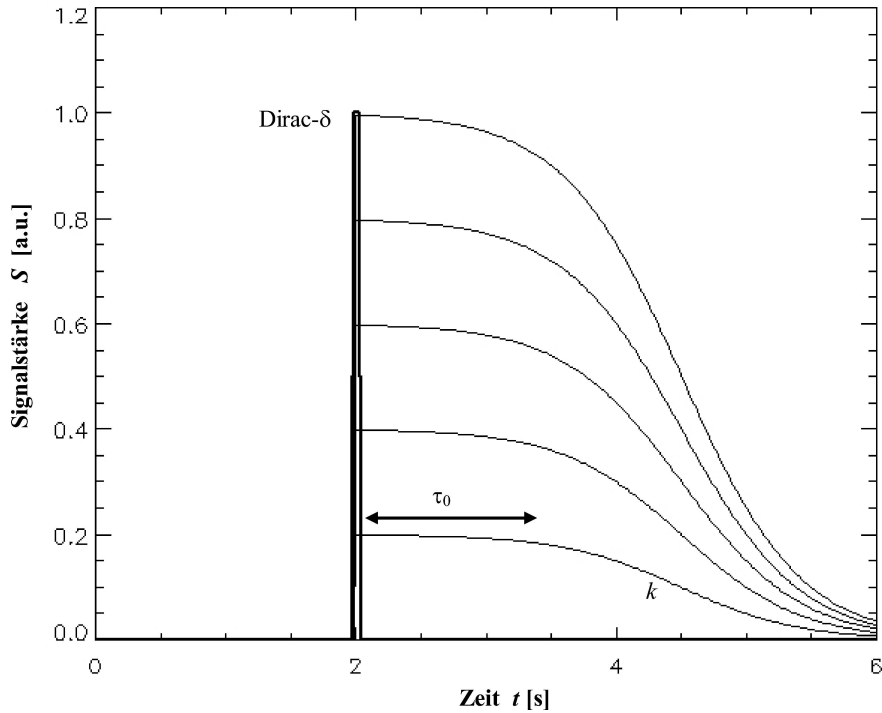


ABBILDUNG 5.2.2. Darstellung der durchblutungsgewichteten Impulsantwort  $R_P(t)$  (Fermi-Funktion) auf einen Dirac- $\delta$ -förmigen Bolus mit 5 unterschiedlichen Blutflußraten. Für eine Zeit  $\tau_0 \sim 1,5 [s]$  verlässt nur wenig Kontrastmittel das Messvolumen, danach wird es mit einer Rate  $k$  ausgewaschen. Die Amplitude zum Zeitpunkt des Kontrastmitteleintritts gibt die Blutflußrate wieder.

mit der Amplitude  $A$  und den Parametern  $p$  und  $k$ . Dabei ist zu beachten, daß der Nullpunkt der Zeitskala das Eintreffen des Kontrastmittelbolus im Meßvolumen ist<sup>10</sup>. Dieser Ansatz beschreibt die Meßkurve als Ganzes, damit können nur allgemeine Aussagen über die Eigenschaften des Meßvolumens getroffen werden. Da sie den Kurvenverlauf des Bolus und des Kontrastmitteldurchgangs im Herzmuskel gut beschreibt, eignet sie sich gut als rauschfreie Näherung der Signal-Zeit-Kurve für eine qualitative Beschreibung des Experiments.

Nach der Kontrastmittelpassage durch das Herz kommt es zu ungewollten Signalanhebungen durch Rezirkulation von Kontrastmittel, das den Körperkreislauf passiert hat ("Second-Pass"). Erfolgt eine Modellanpassung der Gammavariante-Funktion nur in dem Bereich des ersten Bolus-Durchgangs (demnach bis zum Wiedereintreffen des Bolus), so kann die berechnete Kurve benutzt werden, den Signalverlauf während des zweiten Bolusdurchgangs zu beschreiben und so für Kontrastmittel-Rezirkulation zu korrigieren. Die so errechnete Bolus-Passage beschreibt die virtuelle Situation einer vollständigen Ausscheidung des Kontrastmittels nach einmaliger Passage des Herzens.

<sup>10</sup>Die Beschreibung für negative Zeiten, entsprechend des Signalverlaufes vor Kontrastmittelgabe mit dieser Funktion ist nicht gültig.

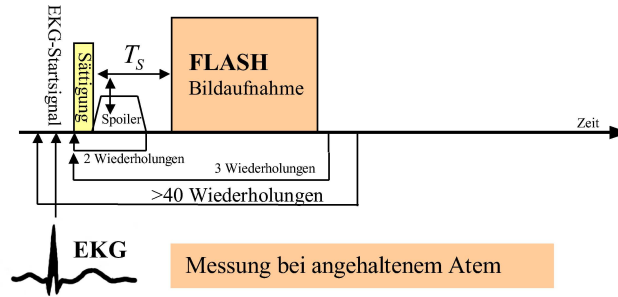


ABBILDUNG 5.3.1. Schematische Darstellung der First-Pass Messung. In jedem Herzschlag werden drei unterschiedliche Schichtaufnahmen mit minimalem Zeitabstand mit einem stark  $T_1$ -gewichteten sättigungspräparierten FLASH aufgenommen. Die Aufnahme der vollständigen Dynamik der Boluspassage erfolgt durch mindestens 40-fache Wiederholung bei angehaltenem Atem.

### 5.3. First-Pass Messung mittels FLASH mit Sättigungspräparation

Im Folgenden werden die verwendete Messung und ihre Eigenschaften vorgestellt.

**5.3.1. Das sättigungspräparierte FLASH.** Während der KM-Passage wurden über 40 bis 64 Herzschläge in jedem Schlagintervall EKG-gesteuert drei unabhängige Bilder aus drei verschiedenen Schichten im Herz aufgenommen. Die zu einer Schicht gehörenden Bilder wurden in die gleiche Phase des Herzschlags gelegt [75].

Jedes Bild wurde mittels einer stark  $T_1$ -gewichteten sättigungspräparierten (SR) FLASH-Aufnahme mit einer Aufnahmedauer von insgesamt 212 ms aufgenommen. Die technisch bedingte minimale Wartezeit  $T_S$  zwischen Sättigung und Bildaufnahme betrug 10 ms. Eine optimale Sättigung erzielten zwei aufeinanderfolgende Sättigungspulse, gefolgt von einem starken Spoilergradienten in alle drei Raumrichtungen. Eine veränderte Stärke dieser Gradientenpulse verhinderte Bildstörungen durch Magnetisierungsrückkehr induziert durch den nachfolgenden Sättiger. Damit war die Aufnahme von drei Schichten bis zu einer Herzfrequenz von 93 Schläge/Minute möglich, für höhere Schlagraten mußte die Anzahl der Schichten reduziert werden. Die Bildauflösung war dabei auf  $128 * 80$  (Leserichtung\*Phasenschritte) über den Bildbereich fixiert. Die Größe des Bildbereiches betrug je nach Person typisch 300 mm bis 340 mm in Leserichtung und  $\frac{6}{8}$  bis  $\frac{7}{8}$  dieser Strecke in Phasenrichtung.

**5.3.2. Die Bestimmung der Signalintensitäten.** Aus den Einzelbildern jeder dynamisch aufgenommenen Bildfolge wurde die Intensitätsinformation des Herzmuskels bzw. der einzelnen

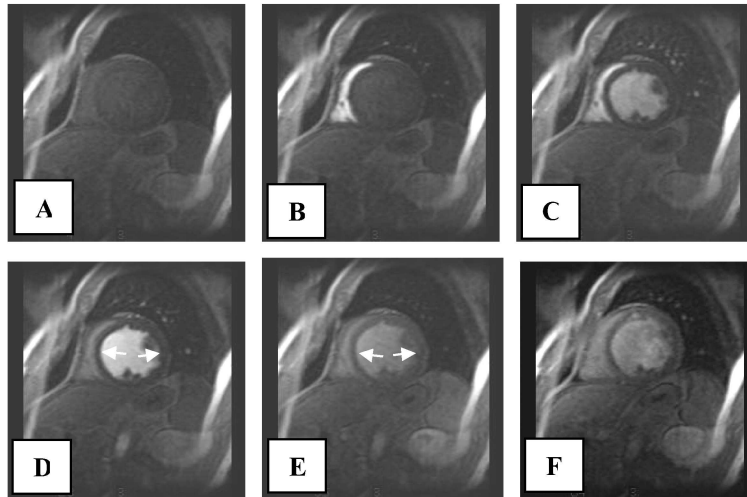


ABBILDUNG 5.3.2. Repräsentative Bilder einer First-Pass Messung aus einer Schicht. (A) ist vor Gabe des Bolus, der in (B) die rechte Herzkammer erreicht. Nach Passage des Lungenkreislaufs kommt er in der linken Herzkammer an (C). Darauffolgend hellt das Kontrastmittel den Herzmuskel durchblutungsabhängig auf (D,E) und verteilt sich durch Diffusion gleichmäßig im Blut und Gewebe (F). Deutlich zu erkennen ist eine reduzierte Aufhellung der Herzinnenwand (Pfeile), die qualitativ auf eine Minderdurchblutung schließen lässt.

Herzmuskelregionen (Segmente) und des Blutes in der linken Herzkammer bestimmt. Für die Segmentierung der Bildinformation wurde in dieser Arbeit ein Computerprogramm in Zusammenarbeit mit Vlado Jellus entwickelt<sup>11</sup>, mit dem es möglich ist, die Grenzen des Herzmuskels und die Lage der einzelnen Segmente im Herzmuskel individuell für jedes Einzelbild anzugeben. Dadurch können Positionsänderungen durch Atmung und Herzschlagunregelmäßigkeiten ausgeglichen werden. Zusätzliche Bereiche, wie die linke Herzkammer, werden nur einmal markiert, und die Lage entsprechend der Drehung und Verschiebung des Herzmuskels automatisch korrigiert. Aufgrund der benutzerfreundlichen Konzeption ist eine manuelle Segmentierung einer First-Pass Messung mit 3 Schichten und 64 Aufnahmen pro Schicht (192 Einzelbilder) in circa 60 ~ 120 Minuten durchzuführen.

**5.3.3. Das generelle Signalverhalten der First-Pass Messung: Qualitative Beschreibung.** Die wesentlichen Parameter der beschriebenen Messung, die eine Manipulation des Meßsignals in Abhängigkeit der Kontrastmittel-Konzentration beschreiben, ist zum einen die Wahl des Anregungswinkels  $\alpha$ , die Wartezeit  $T_S$ , ebenso wie die Dauer des Wiederholintervalls  $T_R$ .

<sup>11</sup>Die Grundlage des verwendeten Programms wurde für den Sonderforschungsbereich 355/A1 der Deutschen Forschungsgemeinschaft gemeinsam entworfen und von V. Jellus umgesetzt. In der verwendeten im Rahmen dieser Arbeit programmierten Variante wurde die graphische Oberfläche übernommen.

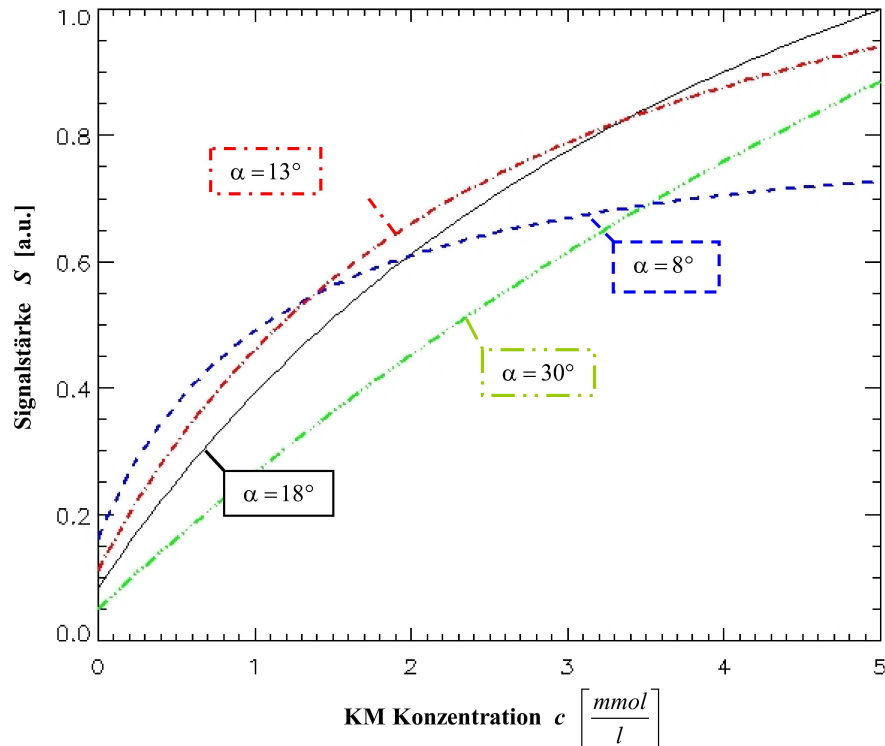


ABBILDUNG 5.3.3. Simulation der Signalstärke  $S$  [freie Skalierung] der angegebenen Messung gegen Kontrastmittelkonzentration  $c$  in [ $\frac{mmol}{l}$ ] im Bereich von  $[0 \dots 5]$  [ $\frac{mmol}{l}$ ] für vier verschiedene Flipwinkel  $\alpha$ .

Die Wahl des Anregungswinkels  $\alpha$  legt die wesentlichen Eigenschaften des erzielbaren Kontrasts fest. Dazu gehört zum einen die Stärke der Signaländerung bei KM-Konzentrationserhöhung, als auch der Konzentrationsbereich, in dem eine Konzentrationserhöhung zu einer wesentlichen Änderung des Signals führt. Hier muß ein Kompromiß zwischen einem möglichst hohen Kontrast und einem optimal angepaßten Konzentrationsbereich gefunden werden.

Die Wahl des Anregungswinkels  $\alpha$  (Abb. 5.3.3) variiert den Kontrast  $K(\alpha) = \frac{\Delta S(\alpha)}{\Delta c}$ , der die Fähigkeit der Messung beschreibt, KM-Konzentrationsänderungen  $\Delta c$  durch Signaländerungen  $\Delta S$  wiederzugeben. Zu kleinen Winkeln und für geringe Konzentrationen nimmt  $K(\alpha)$  zu und für große Konzentrationen erreicht er früher den Sättigungsbereich, in dem eine zusätzliche Konzentrationsänderung nur wenig das Signal beeinflusst. Zu größeren Winkeln reduziert sich der Kontrast und die Abhängigkeit des Kontrasts von der KM-Konzentration  $c$ . Als Kompromiß, basierend auf der erwarteten Konzentration von  $c < [1 \dots 3]$  [ $\frac{mmol}{l}$ ], resultiert ein optimaler Anregungswinkel  $\alpha \sim [10 \dots 20]^\circ$ . In dieser Arbeit wurde ein Anregungswinkel von  $\alpha = 18^\circ$  verwendet.

Eine vergleichbare Kontrastvergrößerung für kleine Konzentrationen  $c$ , bei gleichzeitig negativen Effekt auf große Konzentrationen, kann ebenso durch ein längeres Warteintervall  $T_S$  erreicht werden

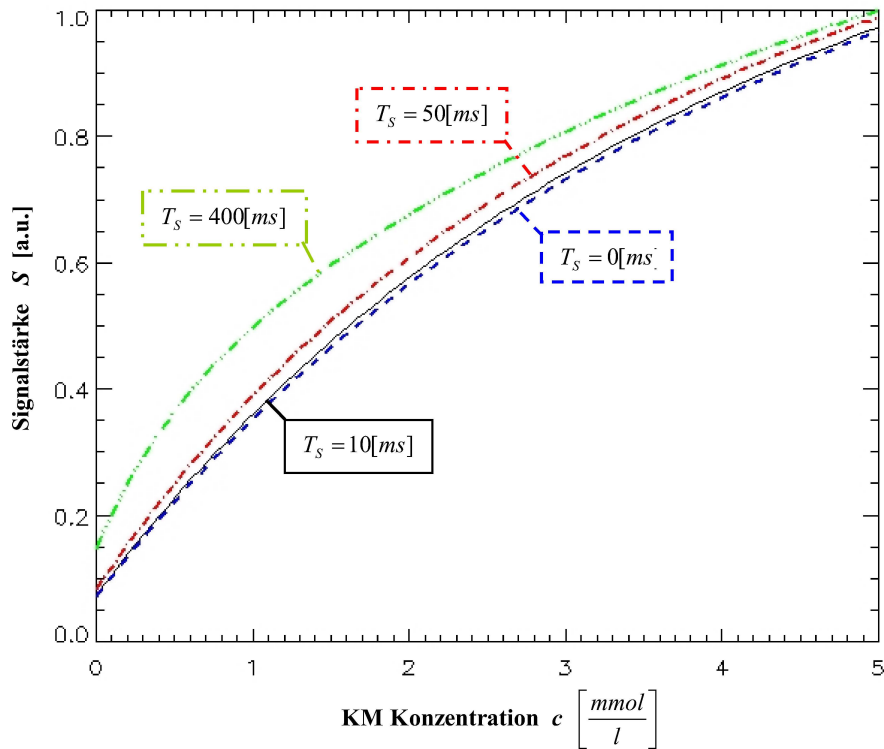


ABBILDUNG 5.3.4. Simulation der Signalstärke  $S$  [freie Skalierung] der angegebenen Messung gegen Kontrastmittelkonzentration  $c$  in [ $\frac{mmol}{l}$ ] im Bereich von  $[0 \dots 5]$  [ $\frac{mmol}{l}$ ] für vier verschiedene Wartezeiten  $T_S$ .

(Abb. 5.3.4). Deutlich wird auch, daß erst erheblich große Wartezeiten  $T_S > 200$  [ms] merklichen Effekt auf den Kontrast haben<sup>12</sup>. Die damit verbundene Zunahme der Meßzeit reduziert die Anzahl der in einem Herzschlag aufzunehmenden Schichten. Daher ist die technisch erreichbare kürzeste Wartezeit (hier:  $T_S = 10$  [ms]) als optimal anzusehen.

Ein längeres Wiederholintervall  $T_R$  verbessert den Kontrast für kleine KM-Konzentrationen ohne wesentliche Beeinträchtigung des Kontrasts bei großen Konzentrationen (hier:  $\sim 1,5$  [ $\frac{mmol}{l}$ ]). Die zeitliche Beschränkung, einen Satz von Schichten in einem Herzschlag aufzunehmen, legt ein optimales Wiederholintervall auf das technische Minimum (hier:  $T_R = 2,4$  [ms]).

Die Sättigungs-Vorpräparation stellt einen definierten Ausgangszustand vor jeder Bildaufnahme her. Die unterschiedliche Geschichte der Magnetisierung vor jeder Bildaufnahme, wie durch variierte Wartezeiten zwischen den Bildern durch EKG-Arhythmien, wird so gelöscht. Eine zuverlässige Zerstörung der Magnetisierung wird durch zweifache Sättigung sichergestellt (vgl. Kapitel 4.4.1).

<sup>12</sup>Ein sehr großer Anregungswinkel  $\alpha$  reduziert diese Abhängigkeit.

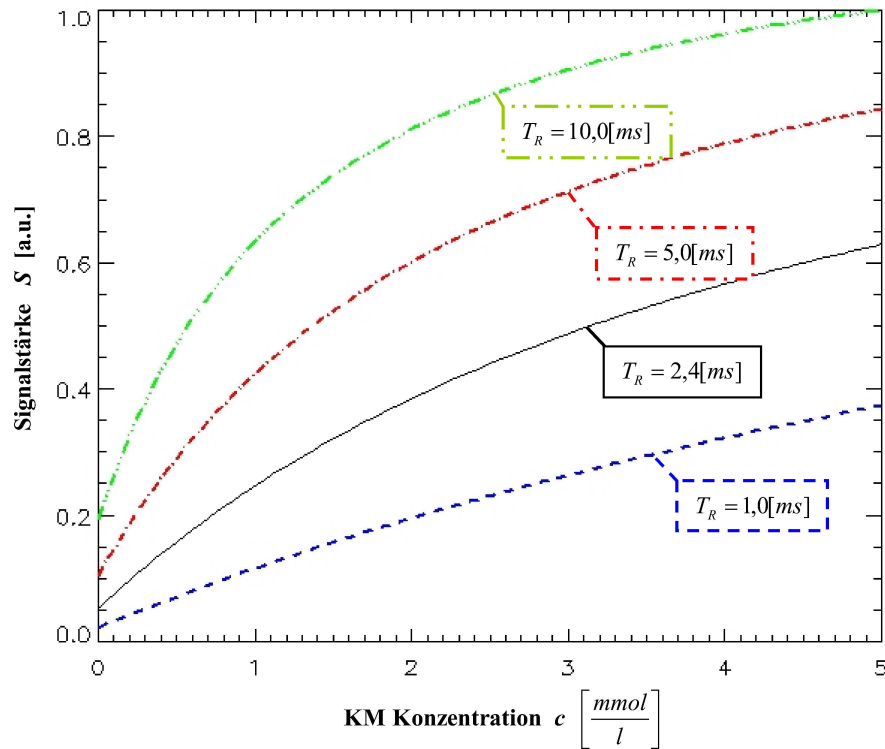


ABBILDUNG 5.3.5. Simulation der Signalstärke  $S$  [freie Skalierung] der angegebenen Messung gegen Kontrastmittelkonzentration  $c$  in  $[\frac{mmol}{l}]$  im Bereich von  $[0 \dots 5]$   $[\frac{mmol}{l}]$  für vier verschiedene Wiederholzeiten  $T_R$ .

Zusammenfassend ist der erreichbare Kontrast und das Kontrastverhalten über den betrachteten KM-Konzentrationsbereich im Wesentlichen durch das enge Zeitfenster der Messung bestimmt. Einzig der Anregungswinkel  $\alpha$  ist ein frei wählbarer Parameter.

#### 5.4. Nichtlineares Signalverhalten in Abhängigkeit der KM-Konzentration

Das Signalverhalten der beschriebenen FLASH Messung gegenüber der Konzentration wird in dieser Arbeit durch eine numerische Simulation der Bloch-Gleichungen theoretisch beschrieben<sup>13</sup>. In Abb. 5.4.1 ist ein solcher Signal-Konzentrationsverlauf exemplarisch für vier  $T_1$ -Zeiten (1500 ms, 1100 ms, 700 ms und 500 ms)<sup>14</sup> dargestellt.

<sup>13</sup>Dabei wird der unterschiedliche Anregungswinkel  $\alpha(\vec{r})$  über den Schichtdickenverlauf  $\vec{r}$  resultierend aus dem verwendeten Anregungspuls berücksichtigt. Vernachlässigt werden Signalabschwächungen durch Diffusions- und  $T_2$ -Relaxationsprozessen. Als weitere Vereinfachung werden Effekte der zeitlichen Ausdehnung der Anregung vernachlässigt (*Hard-Pulse-Approximation* [Zitat]).

<sup>14</sup>Vorwegnehmend sei hier angemerkt, dass Wahl dieser Relaxationszeiten die wesentlichen Situationen beschreibt. Blut besitzt etwa eine Relaxationszeit von  $T_{1,Blut} \simeq 1500$  ms, der Herzmuskel etwa  $T_{1,Muskel} \simeq 1100$  ms. Verbleibendes Kontrastmittel einer KM-Gabe von  $\simeq 10$  ml reduziert die Relaxationszeiten von Muskel und Blut nach etwa 10 bis 15 min auf etwa  $T_{1,Blut,Muskel} \simeq 700$  ms, Nabengewebe eines vorherigen Herzinfarktes auf  $T_{1,Narbe} \simeq 500$  ms.

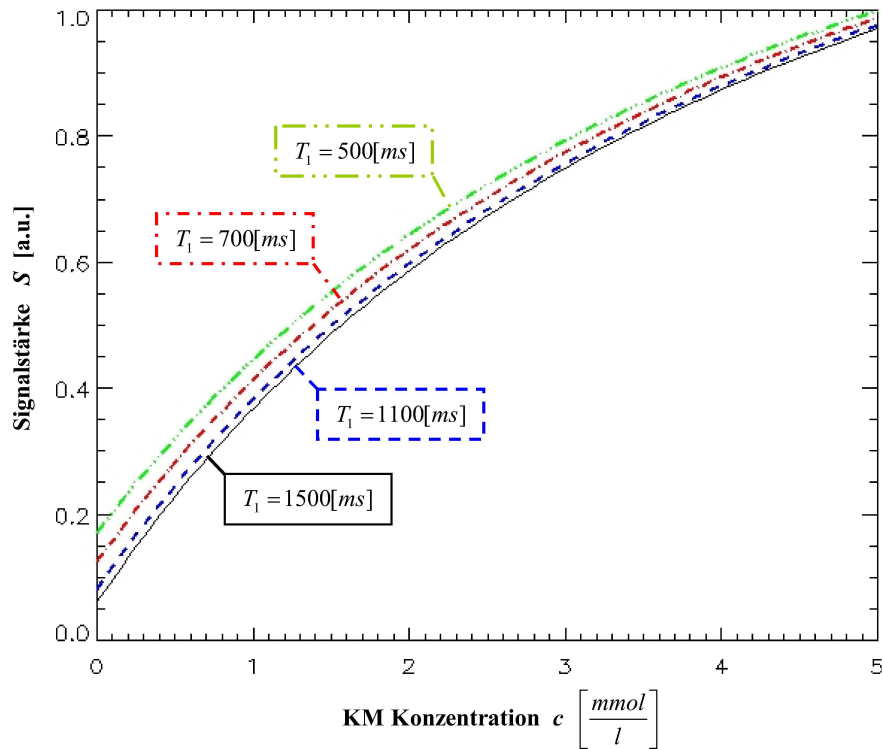


ABBILDUNG 5.4.1. Simulation der Signalstärke  $S$  [freie Skalierung] der angegebenen Messung gegen Kontrastmittelkonzentration  $c$  in [ $\frac{mmol}{l}$ ] im Bereich von  $[0 \dots 5]$  [ $\frac{mmol}{l}$ ] für vier verschiedene Gewebe mit  $T_1$  Relaxationszeiten von 500 ms bis 1500 ms.

Die Signalstärke ohne vorhandenes Kontrastmittel zeigt erwartungsgemäß eine deutliche Abhängigkeit der Ausgangsrelaxivität des kontrastierten Gewebes. Aus Gleichung 5.1.1 ist unschwer zu erkennen, daß bei zunehmender Konzentration  $c$  diese Abhängigkeit reduziert wird. Die lineare Approximation<sup>15</sup> ist in einem Bereich von  $[0 \dots 0,7]$  [ $\frac{mmol}{l}$ ] hinreichend mit einer maximalen Abweichung von  $< -2\%$  gegeben, bei  $1$  [ $\frac{mmol}{l}$ ] beträgt sie etwa  $-4\%$ , bei  $2$  [ $\frac{mmol}{l}$ ] etwa  $-11\%$  und bei  $3$  [ $\frac{mmol}{l}$ ] etwa  $-26\%$  [73].

Zusammenfassend ist der erreichte Kontrast  $K$ , die Änderung der Signalstärke bei Änderung der Kontrastmittel-Konzentration, wesentlich abhängig zum einen von der Relaxationszeit  $T_1$  des zugrundeliegenden Gewebes, als auch von der Konzentration  $c$ <sup>16</sup>. Das Meßsignal ist zusätzlich skaliert von einer ortsabhängigen Gerätekonstante  $g(\vec{r})$ , die die Skalierung des Signales mit der lokalen

<sup>15</sup>Die Messung ist im Rahmen der technisch möglichen Einstellmöglichkeiten auf ein lineares Signalverhalten zur KM Konzentration getrimmt. Dadurch wird ein optimales und gleichmäßiges Kontrastverhalten zur Detektion von KM-Einspülungen oder Auswaschungen über einen großen Bereich von KM-Konzentrationen erreicht.

<sup>16</sup>Diese Abhängigkeit ändert sich bei einer anderen Wahl des Anregungswinkel  $\alpha$ , Wartezeit  $T_S$  und Wiederholintervall  $T_R$ .



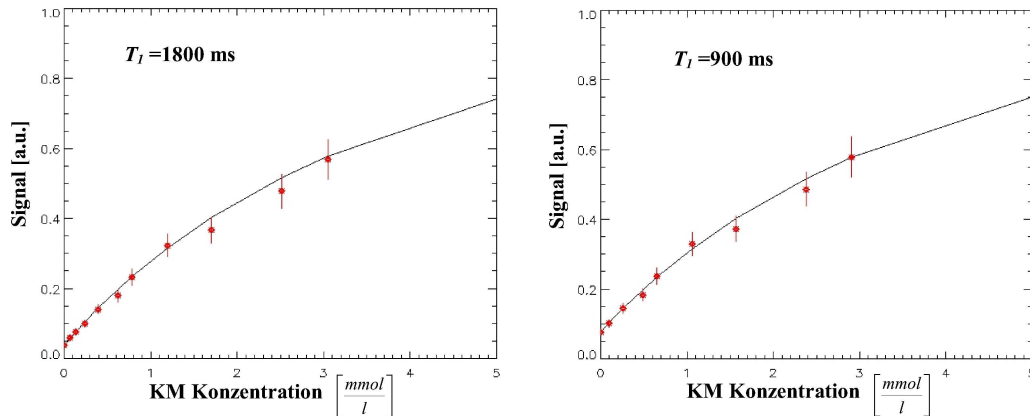


ABBILDUNG 5.5.1. Vergleich der Signalstärke einer Kontrastmittelverdünnungsreihe mit der simulierten Signalstärke für zwei unterschiedliche Ausgangs- $T_1$ -Relaxationszeiten ( $T_1 = 1800$  ms und  $T_1 = 900$  ms). Die gezeigte Simulation wurde mit dem Signal der Ausgangssubstanz skaliert ( $c = 0 \left[\frac{\text{mmol}}{\text{l}}\right]$ ).

Empfindlichkeit der Empfangsspule und der Einstellung der Verstärkerkette des Tomographen zusammenfaßt.

### 5.5. Verifizierung des Kontrastverhaltens am Phantom

Das beschriebene Kontrastverhalten und die Gültigkeit der verwendeten Computer-Simulation des Signalverhaltens wurde an einer Kontrastmittel-Verdünnungsreihe überprüft. Dazu wurde ein Satz von 17 Flaschen mit verschiedenen KM-Konzentrationen, die einen Bereich von  $0 \dots 24 \left[\frac{\text{mmol}}{\text{l}}\right]$  abdecken, angefertigt. Die Ausgangssubstanz, wässrige Natrium-Chlorid Lösung mit einer Konzentration von  $0,9\%^{17}$ , hat eine Relaxationszeit von  $T_1 = 2800$  ms. Daraus resultiert, daß die angefertigten Proben einen Bereich der  $T_1$ -Rlaxationszeit  $10 \dots 2800$  ms abdecken. Aufgrund der kommutativen Wirkung der  $T_1$ -Zeit verkürzenden Wirkung des Kontrastmittels kann jede dieser Proben als neue Ausgangssubstanz gewählt werden. Proben mit entsprechend höherer KM-Konzentration entsprechen Proben mit einer zugeordneten Konzentration, die sich aus der Differenz der Probenkonzentration und der gewählten Ausgangssubstanz ergibt. So kann aus der Messung eines einzigen Satzes von Proben eine Vielzahl von virtuellen KM-Konzentrationsreihen zu unterschiedlichen Relaxationszeiten der Ausgangssubstanz gewonnen werden. Abbildung 5.5.1 zeigt die gemessene Signalstärke für diesen Satz Proben mit der beschriebenen SR-FLASH Methode gegen die zugehörige Konzentration für zwei unterschiedliche Ausgangssubstanzen. Diese zeigen eine sehr gute Übereinstimmung mit der berechneten Signalstärke aus der verwendeten Computer-Simulation.

<sup>17</sup>Diese Konzentration bezeichnet man auch als "physiologisch", da sie der natürlichen NaCl-Konzentration im menschlichen Körper entspricht.

Mithilfe eines solchen Probensatzes kann zum einen die apriori unbekannte Skalierung der Tomographen-Empfänger-Signalkette bestimmt werden, zum anderen aber auch die Relaxivität  $r_1$  des Kontrastmittels überprüft werden<sup>18</sup>. Weiterhin bleibt zu bemerken, daß diese Skalierung auch durch Vergleich eines als bekannt gewählten Meßpunktes, hier der Grundsubstanz, bestimmt werden kann.

### 5.6. Die Bestimmung der Relaxationszeit $T_1$

Eine quantitative Beschreibung der First-Pass-Messung erfordert eine quantitative Bestimmung der Relaxationszeit  $T_1$  (vgl. Kapitel 5.4) des untersuchten Gewebes, sie bestimmt als wesentlicher Parameter die lokale Signaländerung  $\Delta S(T_1)$  und damit den gemessenen Kontrast  $K$  (Abb. 5.4.1). Die Relaxationseigenschaften variieren heterogen über den Herzmuskel. Wird der tatsächliche Bolusverlauf aus dem Signalverlauf der linken Herzkammer gemessen, so ist auch hier die Relaxationszeit des Blutes im Allgemeinen stark unterschiedlich von der des Herzmuskels, und führt für das bestimmte Signal zu einem anderen Kontrast, der für einen direkten Vergleich des Blut- und Muskelsignals ungeeignet ist.

Eine besondere Schwierigkeit stellt auch der direkte Vergleich zweier Messungen mit kurzem zeitlichen Abstand dar. Diese Situation stellt sich dann, wenn aufgrund der medizinischen Fragestellung zwei oder mehrere Durchblutungsbestimmungen in einer Sitzung durchgeführt werden sollen, z.B. unter Ruhe und unter Belastung. Im Körper verbliebenes, mit dem Blut und der Zellzwischenraumflüssigkeit gleichmäßig vermisches Kontrastmittel führt unweigerlich zu einem unterschiedlichen Kontrast dieser Experimente. Darüberhinaus ist offensichtlich, das die Nichtlinearität des Kontrasts  $K$  zur KM-Konzentration  $c$  von der  $T_1$ -Relaxtion des Ausgangsgewebes bestimmt wird. Erst eine Kombination dieser Informationen macht den Kontrast  $K$  zu einer aussagekräftigen Meßgröße. Um dem Rechnung zu tragen, wurde in dieser Arbeit zusätzlich zur First-Pass Messung die  $T_1$ -Relaxivität des Herzmuskels und des Blutes in den Herzkammern für jede der gewählten First-Pass Schichten quantitativ mit einen Inversions-präparierten SnapshotFLASH Verfahren gemessen. Als zusätzliche Ausgabe dieser Messung kann der effektiv wirkende Anregungswinkel  $\alpha$  lokal bestimmt werden. Die relative Abweichung vom nominalen Anregungswinkel, der dem Tomographen vorgegeben wurde, kann auf den effektiv wirkenden Anregungswinkel, der bei der First-Pass Messung eingestellt wurde, geschlossen werden<sup>19</sup>. Dieser Korrekturfaktor kann für die Computersimulation

<sup>18</sup>Dabei ist auf eine möglichst dem Gewebe ähnliche Probe zu achten. Die Relaxivität im Gewebe wird geringfügig niedriger erwartet als in der verwendeten Flüssigkeit.

<sup>19</sup>Die Effekte, wie z.B. nicht optimale Einstellung des HF-Senders, skalieren unabhängig von der eingestellten Größe des Anregungswinkel. Damit lassen sie sich bei gleicher Hüllkurve des Anregungspulses auf andere als die hier bestimmte nominelle Einstellung übertragen.

des Signalverlaufs für die First-Pass Messung verwendet werden, die Form der HF-Pulse muß für die Anwendung dieser Korrektur gleich gewählt werden.

**5.6.1. Die Messung der  $T_1$ -Relaxationszeit mit inversionspräpariertem Snapshot-FLASH.** Die inversionspräparierte Snapshot  $T_1$ -Messung mißt die Relaxation der longitudinalen Magnetisierung nach einer Inversion des Spinsystems mit einem fortlaufenden Zug von Bildaufnahmen. Die Störung der freien  $T_1$  Relaxation durch die Bildaufnahme kann wahlweise nach [76, 77, 78] oder durch Vergleich der Meßdaten mit einer Simulation des Signalverlaufes korrigiert werden <sup>20</sup>.

5.6.1.1. *Der  $T_1$ -Relaxationsprozeß mit HF-Pulsfolge.* Eine stetige Folge von Pulsen mit der Auslenkung  $\alpha$  während der Relaxation verkürzt die Relaxationskonstante  $T_1$  auf einen effektiven Wert  $T_1^*$ . Nach [77] kann dieser Relaxationsprozeß durch die effektive Relaxationskurve

$$(5.6.1) \quad M(t) = M_0^* - (M_0 + M_0^*)e^{-\frac{t}{T_1^*}}$$

beschrieben werden. Dabei ist  $M_0$  die Ruhemagnetisierung der Probe und  $M_0^*$  die Gleichgewichtsmagnetisierung unter Gabe von  $\alpha$ -Pulsen, die nach [8] gegeben ist durch

$$(5.6.2) \quad M_0^* = M_0 \frac{1 - e^{-\frac{T_R}{T_1}}}{1 - e^{-\frac{T_R}{T_1^*}}}$$

Unter der Annahme, daß der Pulsabstand  $T_R \ll T_1$  und  $T_R \ll T_1^*$ , die bei Wiederholzeiten von wenigen Millisekunden und typischen  $T_1$ - und  $T_1^*$ -Werten im Bereich von einer halben Sekunde und größer gut erfüllt ist, ergibt sich aus Gleichung 5.6.2 näherungsweise, nach Auflösen nach  $T_1$

$$(5.6.3) \quad T_1 = \frac{M_0}{M_0^*} T_1^*$$

Dabei wird  $\frac{M_0 + M_0^*}{M_0^*}$  auch als Inversionsgrad  $I$  bezeichnet<sup>21</sup>. Damit ist es möglich, unabhängig vom eingestrahlten Anregungspuls  $T_1$  quantitativ zu bestimmen. Die erforderlichen Parameter  $M_0$  und  $M_0^*$  bestimmen sich leicht durch Anpassen mittels des exponentiellen Modells der zeitlichen Entwicklung der Magnetisierung  $M(t)$  nach Gleichung 5.6.1. Aus dem so bestimmten  $T_1$  und  $T_1^*$  Wert läßt sich mit dem Pulsabstand  $T_R$  nach [80] der effektive Anregungswinkel bestimmen

$$(5.6.4) \quad \frac{1}{T_1^*} = \frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_R} * \ln(\cos\alpha) \Leftrightarrow \alpha = \arccos \left( e^{\left(\frac{T_R}{T_1} - \frac{T_R}{T_1^*}\right)} \right)$$

<sup>20</sup>Eine gute Übersicht über gebräuchliche Verfahren zu  $T_1$ -Relaxationszeitbestimmung findet sich z.B. in [79].

<sup>21</sup>Die Gleichung 5.6.3 formt sich damit zu  $T_1 = T_1^*(I - 1)$ .

Analog zur exponentiellen Beschreibung können der quantitative  $T_1$ -Wert und der Anregungswinkel  $\alpha$  durch Vergleich mit einer Simulation der Magnetisierung  $M(t)$  gewonnen werden, hierbei kann auf die Näherung einer kurzen Wiederholzeit  $T_R$  verzichtet und zusätzlich eine möglicherweise technisch bedingte Wartezeit  $T_I$  zwischen Inversion und Start des Pulszuges berücksichtigt werden<sup>22</sup>.

5.6.1.2. *Der Meßablauf der  $T_1$ -Snapshot-FLASH Messung.* Die Magnetisierung der Probe wird mit einem adiabatischen Inversionspuls<sup>23</sup> um  $180^\circ$  gedreht, gefolgt von einem 2 ms dauernden Gradientenspoiler in alle drei Raumrichtungen, der eventuell verbleibende transversale Restmagnetisierung zerstört ( $T_I = 2$  ms). Die relaxierende Magnetisierung wird folgend mit 25 aufeinanderfolgenden FLASH-Aufnahmen in einer Schicht abgetastet. Die Parameter dieser Messung sind identisch zur Bildauslese der First-Pass Messung gewählt, daraus ergibt sich eine Wiederholzeit  $T_R = 2,4$  ms und eine Echozeit von  $T_E = 1,1$  ms. Die Bildauflösung betrug  $128 * 64$  Bildpunkte (Leserichtung/Phasenrichtung) mit zentrierter Phasensortierung, resultierend in einer zeitlichen Abtastung der Relaxation in Abständen von  $T_{Seg} = 154$  ms, dabei liefert das erste Bild die Intensitätsinformation der Magnetisierung nach  $T_{Seg0} = 79$  ms. Die Experimentdauer beträgt hierbei insgesamt  $T_{gesamt} = 4$  s.

5.6.1.3. *Die Beschreibung der  $T_1$ -Messung.* Die limitierte Zeitauflösung der Abtastung der Magnetisierungsrückkehr in den Gleichgewichtszustand und die Gesamtdauer dieser Messung erlaubt die Bestimmung von  $T_1^*$  in einem Bereich von  $[T_{Seg0} \dots T_{gesamt}]$ . Daraus resultiert ein Bereich von geeigneten  $T_1$  Werten von  $> 280$  ms für die gewählten Meßparameter (Abb. 5.6.1). Der bestimmte effektive Anregungswinkel  $\alpha_{effektiv}$  faßt die lokale Empfindlichkeit der Anregungsspule, die unterschiedliche Anregungsstärke über die Schichtdicke und Austausch von Spins in der Meßschicht durch Blutfluß oder Bewegung zusammen. Vollständig homogen anregende Spulen sind aufgrund technischer Beschränkungen in der Konstruktion faktisch nicht verfügbar. Die lokale Empfindlichkeit skaliert direkt den Anregungswinkel  $\alpha_{effektiv}$ . Das Anregungsprofil über die Schichtdicke mit i.d.R. seiner stärksten Anregung in der Schichtmitte und einer geringen am Rand wird in dieser Beschreibung durch einen einzigen gemittelten Pulswinkel repräsentiert. Fließt Blut in die Schicht ein, oder kommt es während der Messung zu einer leichten Verschiebung der Meßschicht, werden die durch den Pulszug manipulierten Spins durch unpräparierte Spins in der

<sup>22</sup>Die Berechnung der Parameter  $T_1$  und  $\alpha$  durch Vergleich mit einer Simulation läßt sich mit heute verfügbaren Computern in ähnlicher Zeit durchführen wie die Umsetzung der Näherung nach [77].

<sup>23</sup>Die adiabatische Inversion erreicht eine Umkehrung der Magnetisierung, wenn eine pulsabhängige Mindestleistung eingestrahlt wird. Wird dieser Schwellenwert in der gesamten Probe nicht unterschritten, kann von einer vollständigen Inversion ausgegangen werden. Dafür wurde ein Sekans-Hyperbolicus-(sech)-Puls nach [81] verwendet.

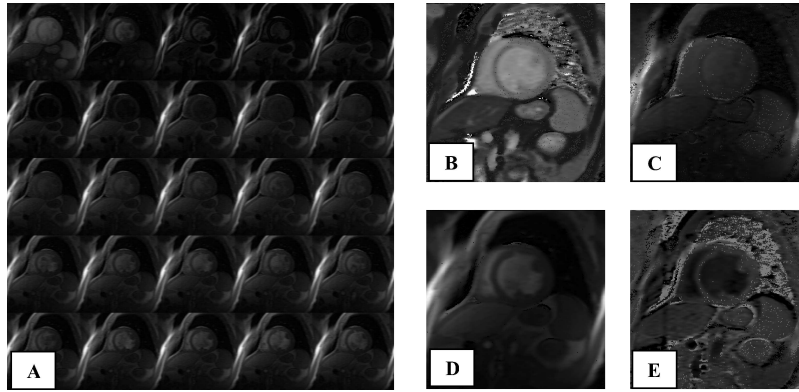


ABBILDUNG 5.6.1. Beispielhafte Meßdaten einer  $T_1$  Messung. (A) zeigt die aufgenommenen 25 Bilder zeilenweise von links nach rechts, deutlich zu erkennen die zunächst abnehmende Signalintensität. (B) Quantitative  $T_1$  Karte, Weiß entspricht hier 2,54 s, Schwarz 0 sec. (C) Berechnete Ruhemagnetisierung. Die vergleichbare Protonendichte der Gewebe spiegelt sich in dem geringen Kontrast. (D) Berechnete Magnetisierung im Steady-State. Die starke  $T_1$ -Wichtung resultiert in einen qualitativ zur  $T_1$ -Karte ähnlichen Kontrast. (E) Berechneter Anregungswinkel  $\alpha_{effektiv}$ . Neben der homogenen Ausleuchtung der Anregungsspule wird die effektive Anregung durch starken Blutfluß in beiden Herzkammern durch die Meßschicht reduziert. Weiß entspricht hier  $25,4^\circ$ , Schwarz  $0^\circ$ .

Ruhelage ausgetauscht. Dies ist effektiv mit einer geringeren Pulsleistung gleichzusetzen (Abb. 5.6.1(E)).

Aufgrund der Wahl der zur First-Pass Messung identischen Parameter beschreibt die Magnetisierung  $M(t)$  den gleichen zeitlichen Verlauf, mit unterschiedlichem Startpunkt der Relaxation. Dies erlaubt einen direkten Übertrag der gewonnenen Information zwischen den beiden Messungen.

## 5.7. Die Bestimmung der absoluten KM-Konzentration

Im Folgenden wird ein Modell vorgestellt, das es erlaubt, die gemessene Signalstärke in quantitative KM-Konzentrationen umzurechnen. Zunächst wird aber die in der Literatur zu findende lineare Näherung der Signalstärke zur Kontrastmittel-Konzentration diskutiert.

**5.7.1. Der lineare Ansatz.** Die in der Literatur zu findende Auswertung der Signalstärke basiert auf der linearen Approximation der Signalstärke  $S(t)$  zur Konzentration  $c(t)$  mit

$$(5.7.1) \quad c(t) \sim S(t) - S_0$$

oder

$$(5.7.2) \quad c(t) \sim \frac{S(t)}{S_0} - 1$$

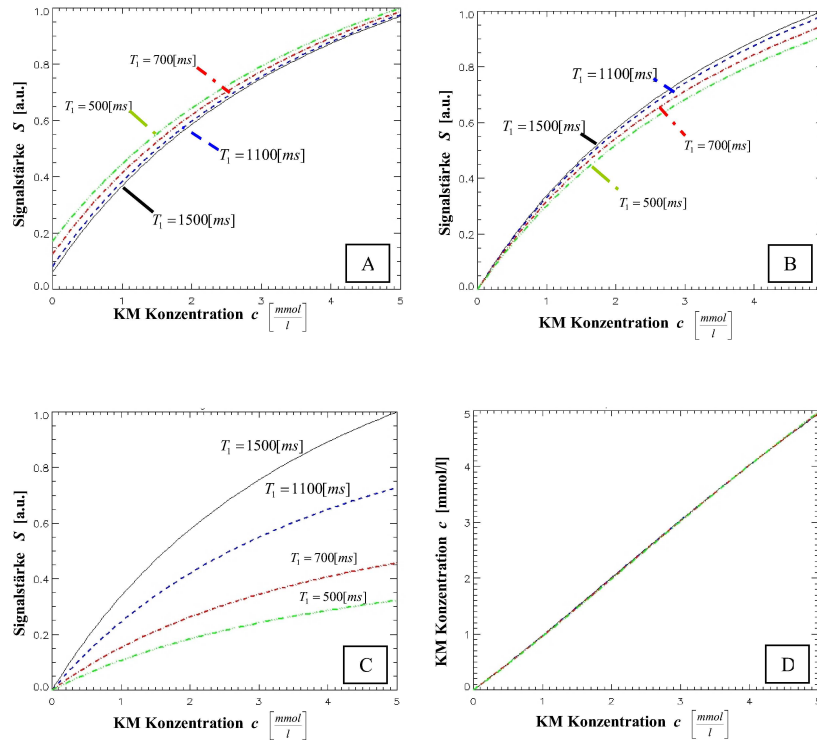


ABBILDUNG 5.7.1.

Dabei ist  $S(t)$  die gemessene Signalstärke,  $S_0$  die Signalstärke vor Kontrastmittelgabe, die Proportionalitätskonstante ist eine a priori unbekannte konstante Größe. Diese Umformung der Signalintensität bezeichnet man auch als Basislinienkorrektur, da ihre wesentliche Eigenschaft die Korrektur der unkontrastierten Signalstärken  $S(c = 0) \equiv 0$  ist.

Die Signaländerung abhängig von der Änderung der KM-Konzentration wird in diesem Ansatz als konstant angenommen über die im Experiment auftretenden Konzentrationen.

Das Basisliniensignal vor Kontrastmittelgabe wird nach Gleichung 5.7.1 als konstant erhöht angenommen. Die Größe dieser Verschiebung ist im Wesentlichen durch die Grundsubstanz, wie Blut oder Gewebe, bestimmt. Die gemessene Signalerhöhung durch Kontrastmittelgabe ist von dieser Korrektur unbeeinflusst.

Die Basislinienbereinigung nach Gleichung 5.7.2 führt Signalintensitäten für  $S(c = 0)$  im Wesentlichen auf lokale Unterschiede in der Meßempfindlichkeit zurück und normiert das Signal mit den Vorkontrast-Signalstärken. Hier wird der Kontrast der Messung unter Berücksichtigung der Anfangssignalstärke verändert.

Dennoch basiert die Signalstärke  $S_0$  sowohl auf den Eigenschaften des lokal vorliegenden Gewebes, im Wesentlichen auf der lokalen Geweberelaxationszeit  $T_1$  (vgl. Abb. 5.4.1), als auch auf der Empfindlichkeit der Meßapparatur  $g(\vec{r})$ .

Die Abweichung von der linearen Näherung bleibt hier unberücksichtigt. Die Abschätzung der maximal auftretenden Konzentration über die gegebene Kontrastmittelmenge verleitet so zur Gabe einer nur geringen Dosis, und damit zu einem geringen Kontrast der Messung [82]. Eine Kontrolle aus dem Experiment selbst, inwieweit der Bereich überschritten wird, in dem die lineare Näherung hinreichend gültig ist, ist nur eingeschränkt möglich.

**5.7.2. Die Bestimmung der absoluten Kontrastmittelkonzentration  $c(t)$ .** In dieser Arbeit wurde ein Modell entwickelt, das aus der Geweberelaxationszeit  $T_1$  und dem First-Pass Signal absolut quantifizierte Kontrastmittelkonzentrationen berechnet. Dabei wird das nicht-lineare Verhalten der Signalintensität zur Konzentration genauso berücksichtigt wie die lokal unterschiedliche Meßempfindlichkeit des Tomographen.

Das Modell verbindet eine Basislinienkorrektur, ähnlich nach Gleichung 5.7.2, und eine zusätzliche gewebeabhängige Anpassung des Kontrastes. In diesem Modell wird der Signalstärke zu Konzentrationsverlaufes durch eine Exponentialfunktion näherungsweise beschrieben. Diese zusätzliche Korrektur berichtigt Abweichung des gewünschten linearen Signalstärke-Konzentrations Zusammenhang für die eingestellten Meßparameter und skaliert auf die bereinigte Signalstärke auf die absolute Konzentration.

In einem ersten Schritt wird das gemessene Signal  $S(t)$  mit dem unkontrastierten Meßsignal normiert, dadurch wird die örtlich variable Skalierung der Signalstärke aufgrund von apparativen Eigenschaften, wie Spulenempfindlichkeit, eliminiert. Man erhält das normierte Signal  $S'(t)$  aus

$$(5.7.3) \quad S'(t) = \frac{S(t)}{S_0}$$

Ein zweiter Schritt, die exponentielle Näherung, korrigiert den Kontrast von  $S'(t)$  basierend auf der als bekannt vorausgesetzten Ausgangsrelaxationszeit  $T_1$  zu einem Signal  $S''(t)$  nach

$$(5.7.4) \quad S''(t) = e^{\frac{S'(t)}{p(T_1)}}$$

Der Parameter  $p$  beschreibt die Krümmung der Exponentialfunktion und damit die Nichtlinearität der Signalstärke der verwendeten Messung für ein Gewebe mit der Ausgangsrelaxationszeit  $T_1$ . Sie

kann, mathematisch gleichwertig zur linearen Näherung der Signal-Konzentrationskurve bei sehr niedriger Konzentration bzw. zugehörigen großen  $T_1$ -Werten, als lineare Funktion

$$(5.7.5) \quad p = a + b * T_1$$

gut genähert werden. Die beiden Parameter  $a$ ,  $b$  sind für jeden Satz von Meßparametern zu bestimmen.

Ein dritter und letzter Schritt ist die Normierung von  $S''(t)$  Skalierung von  $S''(t)$  auf die absolute Konzentration  $c(t)$  nach

$$(5.7.6) \quad c(t) = \left( \frac{S''(t)}{S''_0} - 1 \right) * h$$

Dabei ist  $S''_0(t)$  das korrigierte Meßsignal vor Kontrastmittelgabe und der Skalierungsfaktor  $h$  eine Konstante, die von den Meßeinstellungen gegeben ist (Abb. 5.7.1(D)).

5.7.2.1. *Die Bestimmung der Parameter  $p(a, b)$  und  $h$ .* Die Parameter  $p(a, b, T_1)$  und die Kontrastskalierung  $h$  bestimmten sich für eine bestimmte Geweberelaxationszeit  $T_1$  aus den eingestellten Parametern der First-Pass Messung, im Wesentlichen dem Anregungswinkel  $\alpha$ , der Wiederholzeit  $T_R$  und der Wartezeit  $T_S$ . Die Parameter können wahlweise aus eine Vergleichsmessung an einem Phantom oder an einer Simulation der Signalstärke bestimmt werden.

Aus der berechneten Signalstärke  $S(c)$  in Abhängigkeit zur Kontrastmittelkonzentration  $c$  können durch Vergleich der Modellausgabe mit der vorgegebenen Konzentration die Parameter  $p$ ,  $h$  numerisch bestimmt werden. Diese Rechnung kann für den Satz von relevanten Relaxationszeiten  $T_1$  separat durchgeführt werden<sup>24</sup>.

Analog dazu kann die Berechnung der Parameter auf Basis der Signalstärke-Messung von unterschiedlich kontrastierten Proben erfolgen (vgl. Abb. 5.5.1 und Kapitel 5.5). Die Interpolation von  $p$ ,  $h$  für Ausgangsrelaxationszeiten zwischen zwei realen Proben- $T_1$ -Zeiten erfolgt in guter Näherung nach Gleichung 5.7.5. Die darin enthaltenen Variablen  $a$  und  $b$  bestimmen sich aus der linearen Beschreibung des berechneten Wertes für  $p$  aus den benachbarten Proben mit ähnlicher Relaxationszeit  $T_1$ . Diese Kalibrationsmessung erfolgt separat und muß für die verwendete Meßmethode<sup>25</sup> nur einmal durchgeführt werden (Abb. 5.7.1(D)).

<sup>24</sup>Heutige Computer bieten ausreichend Rechenleistung, um diese Berechnung genügend schnell auszuführen. Die in dieser Arbeit verwendete Umsetzung in der Programmierumgebung IDL dauerte wenige Millisekunden.

<sup>25</sup>Die Meßmethode schließt die genaue Wahl der Meßparameter wie z.B.  $\alpha$ ,  $T_R$  und  $T_S$  ein.



## 5.8. Die Auswertung der First-Pass Messung

Basierend auf der dynamischen Aufnahme des Kontrastmittel-Zeit Verlaufes können die im Folgenden vorgestellten qualitativen und quantitativen Parameter bestimmt werden. Zunächst wird der Signal-Zeit-Verlauf der First-Pass Messung automatisch in Zeitabschnitte vor Eintreffen des Bolus, Einwaschen des Kontrastmittels in das Meßvolumen und Auswaschen eingeteilt. Die Kenntnis dieser Zeiten, die auf der individuellen Experimentdurchführung basieren, ermöglicht eine automatisierte Auswertung der funktionellen gewebe- und durchblutungsabhängigen Parameter. Die vorgestellte Auswertung der Signal-Zeit Verläufe wurde in dieser Arbeit in einem Computerprogramm in der Fortran-basierten Sprache IDL (Creaso, München) umgesetzt, mit dem First-Pass Meßdaten vollständig automatisiert mit dem Fermi-Modell und zusätzlich mit dem Gammavariate-Modell ausgewertet und die im Folgenden vorgestellten Gewebeparameter extrahiert werden können. Dabei ist es möglich, neben der Bestimmung der absoluten KM-Konzentration nach dem Exponentialmodell auch die beiden Basislinienkorrekturen mit der linearen Approximation auszuwählen.

**5.8.1. Die manuelle Segmentierung der Bildinformation.** Die Extraktion der Signalstärke aus der Bildinformation erfolgte auf einem separaten Computer mit einem im Rahmen dieser Arbeit entstandenen Programm. Dabei wurde die innere und äußere Grenze des Herzmuskels in jedes Einzelbild manuell eingezeichnet. Die Herzwand selbst wurde dabei soweit ausgespart, daß es zu keiner auflösungsbedingten Übersprechung des Blutsignals der Herzkammern kommt. Das Blut der linken und zusätzlich der rechten Herzkammer wurde separat eingezeichnet<sup>26</sup>. Der Herzmuskel wurde in sechs Segmente unterteilt und die Signalintensität der einzelnen Segmente und des Blutes in den Herzkammern als gemittelte Information ausgegeben.

Mit diesem Computerprogramm wurde analog die quantitative  $T_1$  Information mit der identischen Segmentierung aus den, wie in Abschnitt 5.6.1.1 beschrieben, berechneten  $T_1$ -Karten durch Mittelung der entsprechenden Segmente direkt gewonnen.

**5.8.2. Die automatische Segmentierung der Signal-Zeit-Kurven.** Für die weitere Auswertung wurde die Signalintensität, basierend auf der Dauer des individuellen Herzschlags, auf ein äquidistantes Zeitgitter mit  $g = 128$  Punkten durch eine "Cubic-Spline"-Interpolation<sup>27</sup> umgerechnet. Die Anfangs- und Endzeiten des Signalanstieges der so erhaltenen Kurven werden durch

<sup>26</sup>Die Papillarmuskeln sind weder dem Herzmuskel noch dem Kammerblut zugeordnet.

<sup>27</sup>Andere Umformungsmechanismen oder Raster sind ebenso möglich, die Anzahl der virtuellen Meßpunkte nach Anwendung sollte aber nicht kleiner sein als die der ursprünglichen Messung.

Auswerten der dritten Potenz der zeitlichen Ableitung der Signal-Zeit-Kurve  $\tilde{S}(t)$  bestimmt.

$$(5.8.1) \quad \tilde{S}(t) = \left( \frac{d}{dt} S(t) \right)^3$$

Die kubische Potenzierung stellt einen einfachen Rauschfilter dar, dabei wird das Vorzeichen der Signaländerung vollständig erhalten. Der negative und positive Wertebereich wird unabhängig auf das Maximum normiert

$$(5.8.2) \quad \tilde{S}_{Norm}(t) = \begin{cases} \frac{\tilde{S}(t)}{\max(\tilde{S})} & \tilde{S} > 0 \\ 0 & \tilde{S} = 0 \\ -\frac{\tilde{S}(t)}{\min(\tilde{S})} & \tilde{S} < 0 \end{cases}$$

Die eigentliche Segmentierung wurde durch Anwenden eines Schwellwertfilters durchgeführt. Eine ansteigende bzw. abfallende Signalkurve ist je nach Vorzeichen dann gegeben, wenn  $|\tilde{S}_{Norm}|$  überhalb des Schwellwertes  $k$  liegt, unterhalb der Schwelle entspricht es keiner Signaländerung.

$$(5.8.3) \quad S^\#(t) = \begin{cases} 1 & \tilde{S}_{Norm}(t) \geq k \\ 0 & |\tilde{S}_{Norm}(t)| < k \\ -1 & \tilde{S}_{Norm}(t) \leq -k \end{cases}$$

Die Funktion  $S^\#(t)$  enthält den wesentlichen Zeitablauf der Messung, die Ankunft des Bolus ist z.B. der erste Zeitpunkt  $t_{Start}$ , an dem  $S^\#(t_{Start}) = 0$  und  $S^\#(t < t_{Start}) = 1$  gilt. Der Zeitpunkt der maximalen Signalstärke sei der Mittelwert zwischen dem ersten Stop des Signalanstieges und dem darauffolgenden Beginn der Abnahme der Signalintensität. Das Vorkontrastsignal bestimmt sich aus der Zeitspanne bis zum ersten Signalanstieg, der Mittelwert wurde als Signalstärke der Ausgangssubstanz für die Auswertung verwendet.

Der Schwellwert  $k$  ist eine charakteristische Größe, die zum einen von der typischen Signal-Rausch-Qualität des Messaufbaus als auch von der Dosis des gegebenen Bolus bestimmt wird. Daher ist es sinnvoll für jeden Meßaufbau, z.B. jeden Typ von Tomographen bzw. Empfangsspulentyp, und separat für Herzmuskel und Herzkammer einen Wert für  $k$  anzugeben. In dieser Arbeit wurde der Schwellwert für Messungen am Siemens Vision empirisch zu  $k_{Kammer} = 0,05$  und  $k_{Muskel} = 0,01$  bestimmt<sup>29</sup>.

<sup>29</sup>Messungen am Bruker 2 Tesla Ganzkörpertomographen erfordern aufgrund der ungleichmäßigeren Ausleuchtung des Herzmuskels und des veränderten Signal zu Rausch-Verhältnis ein  $k_{Muskel} = 0,02$ .

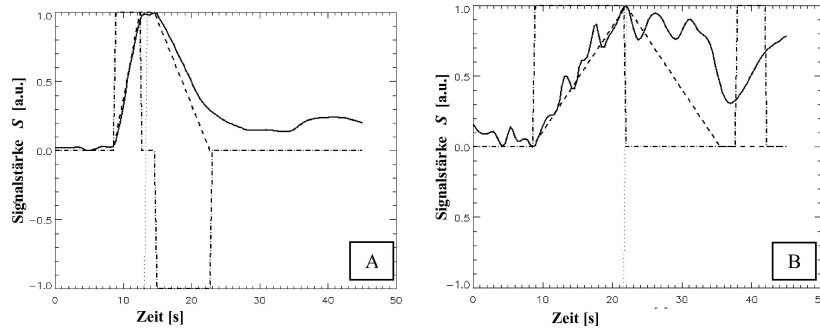


ABBILDUNG 5.8.1. Beispiel einer automatisch segmentierten First-Pass Messung. (A) Boluspassage durch die linke Herzkammer und (B) durch den Herzmuskel<sup>28</sup>. Die durchgezogene Linie repräsentiert das gemessene Signal (freie Skalierung), die ausgewertete Signalstärke  $S^\#$  die Strich-Punkt Linie. Die gestrichelte Linie veranschaulicht den resultierenden Signalanstieg bzw. -abfall. Schwellwert für die Segmentierung war  $k_{Kammer} = 0,05$  und  $k_{Muskel} = 0,01$ .

Rauschen aus Dynamik der ausgewerteten Signalinformation  $S^\#$  kann zusätzlich gefiltert werden unter der Annahme, die schnellste Änderung im Signalverhalten sei der Signalanstieg des Bolus in der linken Herzkammer. Diese apriori unbekannte Zeit  $t_f$  entspricht etwa der Hälfte der Injektionszeit. Finden sich für ausgewertete Signalstärken  $S^\#$  zu einem Zeitpunkt  $t'$  in einem Intervall  $S^\#(t) = S^\#(t + \Delta t)$  mit  $\Delta t < t_f$  Werte mit  $S^\#(t) < S^\#(t')$ , so setzt dieser Filter  $S^\#(t) \equiv S^\#(t')$ .

In dieser Arbeit wurde diese Information einer Konsistenzprüfung unterzogen. Die Zeitdauer des Signalanstieges im Herzmuskel sollte nicht kürzer sein, als die der Anstieg des Bolus bei der vorhergehenden Passage der linken Herzkammer, da der Bolus durch die vorgeschalteten Gefäße gespreizt wird. Auch sollte die Ankunft im Herzmuskel später erfolgen als in der Kammer selbst. Eine Abweichung dieser Forderungen ist ein deutlicher Hinweis auf eine fehlerhafte Markierung der Herzmuskelgrenzen.

**5.8.3. Die qualitativen Gewebeparameter.** Die qualitative Auswertung der Kurven vernachlässigt generell Effekte, die eine genaue Kenntnis des gegebenen Bolus erfordert [83]. Die einfachere Analyse, nur aufgrund des Signalverlaufs im Herzmuskel, reduziert die Anwendung der Ergebnisse auf Meßunterschiede innerhalb einer First-Pass Messung. So kann eine Aussage darüber getroffen werden, ob lokale Durchblutungsstörungen auftreten und nur diese Informationen zwischen unterschiedlichen Experimenten verglichen werden. Ein qualitativer Vergleich des Störungsgrades ist nur sehr eingeschränkt möglich.

5.8.3.1. *Die Zeitdauer bis zum Maximum: Time-to-Peak  $t_{TTP}$ .* Als "Time-to-Peak" ( $t_{TTP}$ ) bezeichnet man die Zeitspanne bis zur maximalen Intensität des Herzmuskelsignals. Typischerweise

wählt man als Zeitursprung für alle Muskelregionen das Eintreffen des Bolus in der linken Herzkammer<sup>30</sup>. In diesem Modell ist eine Durchblutungsstörung gleichzusetzen mit einer Reduzierung der Flußgeschwindigkeit in den versorgenden Gefäßen. In minderdurchbluteten Regionen passiert der Bolus den Muskel später. Die regional verspätete bzw. reduzierte Aufhellung der Bildintensität kann leicht durch eine Kinodarstellung<sup>31</sup> visuell erfaßt werden. Diese Art der Bildauswertung ist in der derzeitigen klinischen Praxis Standard.

5.8.3.2. *Die mittlere Verbleibedauer: Mean-Transit-Time  $t_{MTT}$ .* Die mittlere Verbleibedauer oder Mean-Transit-Time ( $t_{MTT}$ ) bezeichnet die mittlere Zeit, die für die Passage des Kontrastmittels durch das Meßvolumen nötig ist. Sie bestimmt sich aus dem Gamma-Modell nach [71, 73]

$$(5.8.4) \quad t_{MTT} = (p + 1) * k$$

mit den Parametern  $p$  und  $k$  analog zu Gleichung 5.2.10. Dieser Parameter beschreibt qualitativ die Verbleibedauer des Kontrastmittels und damit eine Kombination von Kapillarpermeabilität und Diffusionslängen im Zellzwischenraum. Ist die Permeabilität gering und der Kapillarraum groß, so ist die Mean-Transit-Time lang.

5.8.3.3. *Der maximale Signalanstieg: Maximum Slope  $Sl_{max}$ .* Als "Maximum Slope" ( $Sl_{max}$ ) bezeichnet man die maximale Steigung der Signalintensität  $S_{Muskel}$  während des Einströmens des Bolus in den Herzmuskel. Eine hohe Einströmgeschwindigkeit läßt sowohl auf eine hohe Flußgeschwindigkeit in den Gefäßen als auf eine große zuströmende Blutmenge schließen. Sie ist ein qualitatives Maß für eine regional veränderte Durchblutung. Eine Normierung mit der maximalen Signalintensität in der linken Herzkammer  $S_{Kammer}$  reduziert die Abhängigkeit vom gegebenen Bolus.

$$(5.8.5) \quad Sl_{max} = \frac{\max\left(\frac{d}{dt}S_{Muskel}(t)\right)}{\max\left(\frac{d}{dt}S_{Kammer}(t)\right)}$$

Bei identisch injiziertem Bolus ist eine Abschätzung der Durchblutungsreserve  $R$  möglich. Als besonders problematisch stellt sich die Bestimmung dieses Parameters bei verrauschten Daten dar (vgl. Abb. 5.8.1), die lokale Steigung der Kurve wird davon stark beeinflusst. Eine Mittelung, wie in [84] über je drei benachbarte Meßpunkte dargestellt, löst dieses Problem nicht, es kann nur

<sup>30</sup>In einen Literaturstellen findet man zusätzlich den Parameter "Time-to-Start"  $t_{TTS}$ , der die Zeitverzögerung von Boluspassage in der Herzkammer bis zur Ankunft im Herzmuskel beschreibt. Dieser ist ein Teilbestandteil der Time-to-Peak  $t_{TTP}$ .

<sup>31</sup>In der Kinodarstellung werden die Einzelbilder in einer schnellen Abfolge gezeigt. Diese Darstellung ist für alle dynamischen Aufnahmen üblich.

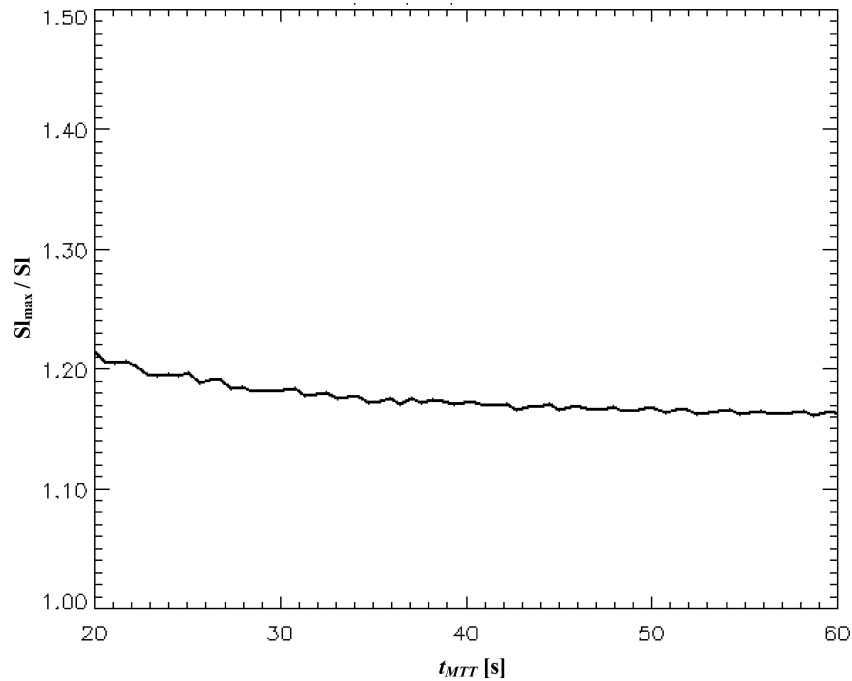


ABBILDUNG 5.8.2. Vergleich der mittleren und maximalen Steigung  $\frac{Sl_{max}}{Sl}$  [freie Skalierung] über einen Bereich von mittleren Verbleibedauern  $t_{MTT}$  von [20 ... 60] s simulierten First-Pass Daten.

schwerlich zwischen einer rauschinduzierten Überschätzung und einer wegen zu grober Mittelung unterschätzten Steigung unterschieden werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde für die Berechnung der Slope die maximale Steigung der besten angeglichenen Gammavariate-Funktion verwendet.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine einfache und sicher zu bestimmende Alternative entwickelt. Die Steigung  $Sl$  bestimmt sich nach

$$(5.8.6) \quad Sl = \frac{\max(c_{Muskel})}{t_{An} * \max(c_{Kammer})}$$

mit der KM-Konzentration  $c_{Muskel}$  im Herzmuskel, der Zeitdauer  $t_{An}$  vom Bolusbeginn zum Maximum und  $c_{Kammer}$  der Konzentration im Blut. Der berechnete Wert liegt etwa 18 % unter der maximalen Steigung. Wie in einer Simulation für verschiedene Gewebetypen, charakterisiert durch ihre Mean-Transit-Time, in Abbildung 5.8.2 dargestellt, ist diese Abweichung über einen großen Bereich konstant (Standardabweichung  $\pm 2\%$ ).

**5.8.4. Die quantitativen Gewebeparameter.** Die quantitative Analyse der Meßdaten ermöglicht eine von der individuellen Messung unabhängige Aussage über die Eigenschaften des

Herzmuskels. Die im Folgenden vorgestellten Parameter basieren in dieser Arbeit auf einer Fermi-Modell-Beschreibung (vgl. Kap 5.2.1.2).

5.8.4.1. *Die Durchblutung  $P$* . Die Durchblutung  $P$  beschreibt die Menge Blut, die in ein Gewebevolumen in einem Zeitintervall einströmt. Sie läßt sich aus der Blutflußrate  $F$  der Fermi-Modell-Beschreibung mit der Umformung

$$(5.8.7) \quad P = \frac{F}{\lambda} * \frac{1}{g * \Delta t}$$

gewinnen. Dabei berücksichtigt der Blut-Gewebe-Koeffizient  $\lambda$  die unterschiedliche Dichte von Blut und Gewebe und damit die in der Blutflußrate  $F$  nicht enthaltene übliche Konvention, die Durchblutung im Bezug zur Gewebemasse anzugeben. Dieser Koeffizient ist in guter Näherung als konstant mit  $\lambda = 0,9 [\frac{g}{ml}]$  im Herzmuskel anzunehmen [48]. Desweiteren erfolgt eine mathematische Normierung mit der Anzahl  $g$  der Punkte des Zeitrasters und deren Zeitabstand  $\Delta t$ .

5.8.4.2. *Das Regionale Blutvolumen  $RBV$  und das Indikator-Ausbreitungsvolumen  $TDV$* . Das Regionale Blutvolumen  $RBV$  ist ein Maß für den Volumenanteil des Gewebes, das die Kapillaren ausfüllen, und damit ein physiologischer Indikator für den Gewebezustand. Das Indikator-Ausbreitungsvolumen beschreibt den effektiven Volumenanteil, in den das Kontrastmittel eindringen kann. Verbleibt das Kontrastmittel in der Blutbahn, sind diese Volumen identisch.

Das Indikator-Ausbreitungsvolumen berechnet sich aus der Gesamtbilanz der Konzentrationsverläufe  $c_{Muskel}(t)$  im Herzmuskel und  $c_{Kammer}(t)$  in der linken Herzkammer nach

$$(5.8.8) \quad TDV = \frac{\int_0^{\infty} c_{Muskel}(t) dt}{\int_0^{\infty} c_{Kammer}(t) dt}$$

Dabei ist es notwendig, die Rezirkulation des Kontrastmittels durch eine wiederholte Passage des Herzens zu korrigieren. Diese Bereinigung kann wie in Kapitel 5.2.1.3 beschrieben geschehen.

In dynamischen Prozessen ist die diffusionsvermittelte Ausbreitung des Kontrastmittels aus dem Kapillarraum von der Kapillaroberfläche, deren Permeabilität und den physikalischen Druckverhältnissen zwischen Kapillarrinnenraum und Zellzwischenraum abhängig. Eine Verbesserung bzw. Erhöhung dieser Eigenschaften führt zu einer erhöhten Aufladung des Zellzwischenraumes mit Kontrastmittel und somit auch zu einem erhöhten effektiven Ausbreitungsvolumen, demnach dem Volumen mit angenommenem gleichen Konzentrationsverlauf wie in den Kapillaren. Pharmakologischer Streß, z.B. durch Adenosingabe, resultiert in geweiteten Kapillaren verursacht eine Druckerhöhung. Eine Volumenverdopplung des Kapillarraumes vergrößert die Oberfläche um einem Faktor

$\sqrt{2} \sim 1,4$ . Nach der Starling'schen Hypothese [19] vergrößert sich die Diffusion linear zur physikalischen Druckdifferenz  $\Delta p$  der Kapillare zum umgebenden Gewebe. Aus dem Ohm'schen Gesetz

$$\Delta p = P * R$$

folgt mit dem Strömungswiderstand  $R \sim \frac{1}{r^4}$  (Hagen-Poiseuille'sches Gesetz) unter Annahme einer zylindrischen Anordnung der Kapillaren im Gewebe, und damit  $R \sim \frac{1}{RBV^2}$ , als einfache Abschätzung der auftretenden Druckänderung unter Adenosingabe

$$\Delta p = \left( \frac{TDV_{Adenosin}}{TDV_{Ruhe}} \sqrt{\frac{RBV_{Ruhe}}{RBV_{Adenosin}}} \right) - 1$$

mit bekanntem Regionalen Blutvolumen  $RBV$ .

Die Permeabilität der Kapillarwand hingegen wird wesentlich durch aktive Kopplung von Botenstoffen gesteuert, so daß speziell bei Adenosingabe in der Regel keine Permeabilitätsänderung unter Streck zu erwarten ist.

Ist die effektive Flußgeschwindigkeit  $\nu$  in den Kapillaren quer zur Meßschicht bekannt<sup>32</sup>, kann unter der Berücksichtigung der bestimmten Blutflußrate  $F$  damit eine Impulsantwortfunktion nach Gleichung 5.2.6 angegeben werden, die einem virtuellen Kontrastmittel entspricht, das die Blutbahn nicht verläßt. Damit kann eine mathematisch gefaltete Konzentrations-Zeit-Kurve angegeben werden, die einer Messung mit einem solchen Indikator entspricht<sup>33</sup>. Eine so berechneter oder mit einem geeigneten Kontrastmittel direkt beobachteter Konzentrationszeitverlauf  $c_{Muskel,Intravasal}(t)$  dient analog zu Gleichung 5.8.8 zur Berechnung des Regionalen Blutvolumens

$$(5.8.9) \quad RBV = \frac{\int_0^{\infty} c_{Muskel,Intravasal}(t) dt}{\int_0^{\infty} c_{Kammer}(t) dt}$$

Eine Abschätzung des  $RBV$  erlaubt bei unbekannter effektiver Flußgeschwindigkeit die Annahme einer konstanten Geschwindigkeit im Herzmuskel. Damit lassen sich die Fälle einer lokal reduzierten Flußgeschwindigkeit oder eines reduzierten Blutvolumens bzw. eine Kombination dieser beiden Fälle qualitativ finden. Diese Konstellation ist für minderdurchblutetes Gewebe bzw. vernarbte Gewebeteile im Allgemeinen gegeben.

<sup>32</sup>Die Geschwindigkeitinformation kann durch z.B. durch eine Ultraschall-Dopplermessung oder entsprechende Magnetresonanzverfahren bestimmt werden.

<sup>33</sup>Entsprechend ist es möglich, diese effektive Flussgeschwindigkeit auf gleiche Weise aus der ermittelten Impulsantwort eines Kontrastmittels, das in der Blutbahn verbleibt, zu berechnen.

5.8.4.3. *Die mittlere Verweildauer: Mean-Transit-Time  $t_{MTT}$ .* Aus der berechneten Impulsantwortfunktion läßt sich die mittlere Verweildauer eines Kontrastmittelmoleküls analog zum Gammaavariate-Modell (vgl. Kap. 5.8.3.2) aus

$$(5.8.10) \quad \int_0^{t_{MTT}} R(t)dt = \frac{1}{2} * \int_0^{\infty} R(t)dt$$

berechnen.

5.8.4.4. *Die Kontrastmittel-Gesamtmenge  $C_{Bolus}$ .* Die Gesamtmenge  $C_{Bolus}$  des Kontrastmittels, die die linke Herzkammer passiert, kann über eine Gesamtbilanz des Konzentrations-Zeit-Verlaufes der Herzkammer festgestellt werden. Diese Summation skaliert mit dem Pumpvolumen  $EF$  pro Herzschlag<sup>34</sup>. Das Pumpvolumen muß separat bestimmt werden, z.B. durch eine Volumetrie<sup>35</sup>. Die Gesamtmenge bestimmt sich aus

$$(5.8.11) \quad C_{Bolus} = EF * \int_0^{\infty} c_{Kammer}(t)dt$$

Dabei ist es notwendig, die Rezirkulation des Kontrastmittels durch eine wiederholte Passage des Herzens, z.B wie in Kapitel 5.2.1.3 beschrieben, zu korrigieren.

Ist die Gesamtmenge  $C_{Bolus}$  bekannt, kann analog dazu über die injizierte Menge das Pumpvolumen  $EF$  bestimmt werden<sup>36</sup>.

Die verwendeten Kontrastmittel lassen eine solche Bestimmung nicht zu, da ein Teil im Körpergewebe, wie der Lunge, verbleibt[73].

## 5.9. Das First-Pass Experiment: Messung und Ergebnisse

Im folgenden Abschnitt werden eine beispielhafte First-Pass Messung an zwei Patienten vorgestellt und die Ergebnisse der Auswertung angegeben.

**5.9.1. Der Messablauf: Beispielpatient 1.** Untersucht wurde ein männlicher Patient (44 Jahre, 92 kg) mit erheblich geweiteter (dilatiertes) linker Herzkammer<sup>37</sup> mit global reduzierter

<sup>34</sup>Diese Größe wird auch als Auswurfvolumen (engl. "Ejection Fraction") bezeichnet.

<sup>35</sup>In der Volumetrie mit Kernspinresonanzverfahren werden i.d.R. über das gesamte Herz dicht aneinanderliegende Bewegungsaufnahmen des Herzschlages gemacht und daraus die Volumenänderungen der Herzkammern quantitativ berechnet. Die maximale Volumenänderung ergibt das Pumpvolumen  $EF$ . Es ist hier besonders zu beachten, dass das Pumpvolumen die effektiv in den Blutkreislauf abgegebene Blutmenge ist. Findet Rückfluß aufgrund z.B. undichter Herzklappen statt, reduziert sich die effektive Volumenänderung der Kammer im Herzschlag um diesen Betrag.

<sup>36</sup>Dies ist vor allem bei Kontrastmitteln möglich, die vollständig in der Blutbahn verbleiben, und damit verlustfrei die linke Herzkammer erreichen.

<sup>37</sup>Das enddiastolische (endsystolische) Volumen betrug 369 ml (281 ml) gegenüber den erwarteten Normwerten von  $153 \pm 34$  ml ( $53 \pm 14$  ml) nach [85].



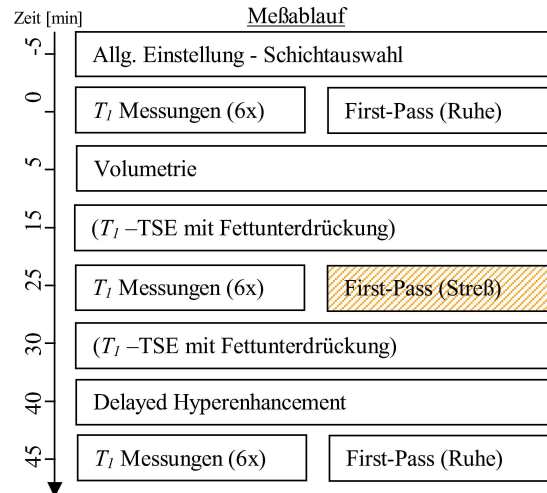


ABBILDUNG 5.9.1. Schematische Darstellung des Meßprotokolls - Beispielpatient 1: Die zweite First-Pass Messung fand während der Adenosin induzierten Streßphase (schraffiert) statt.

Pumpfunktion<sup>38</sup>. Die Herzwandbewegung war eingeschränkt im septalen, anterioren und inferioren Kammerwandabschnitt, lateral war diese normal. Das Gesamtgewicht des Herzens war erhöht<sup>39</sup>. Die Mitralklappe war leichtgradig undicht<sup>40</sup>. Der Weitung und Ausdünnung des Herzmuskels vorgegangen war eine zurückliegende Herzmuskelentzündung (Myokarditis)<sup>41</sup>. Aus einem vorhergehenden Röntgenkatheter-Befund geht keine nachweisbare Einengung der Herzkranzgefäße hervor. Der Patient wurde ausführlich über den Ablauf der Untersuchung und mögliche Nebenwirkungen der Medikamente aufgeklärt und sein schriftliches Einverständnis eingeholt. Herzschlag und Blutdruck wurden während der gesamten Untersuchung überwacht.

In diesem Patienten wurden drei First-Pass Messungen im Abstand von etwa 15 Minuten durchgeführt. Die Gesamtmenge des Kontrastmittels pro Bolus betrug 10 ml, gefolgt von 20 ml Kochsalzlösung<sup>42</sup>. Für die Messung wurde der Patient gebeten, die Luft solange anzuhalten, wie es ihm möglich war, die entsprechenden Kommandos für das Atemanhalten wurden vorher außerhalb des Magneten mit dem Patienten geübt. Jedes Experiment wurde durch jeweils zwei vorhergehende quantitative

<sup>38</sup>Die relative Volumenänderung über den Herzschlag betrug etwa 24 % gegenüber dem erwarteten Normwert von  $66 \pm 4$  % nach [85].

<sup>39</sup>Die Herzmasse wurde zu 268 g bestimmt gegenüber dem erwarteten Normalwert von  $160 \pm 26$  g nach [85].

<sup>40</sup>Das relative Rückflußvolumen (Regurgitationsfraktion) betrug etwa 25 % des ausgestossenen Blutes im Verlauf eines Herzschlages.

<sup>41</sup>Der Nachweis dieser Herzmuskelentzündung wurde im Rahmen dieser Untersuchung zusätzlich zu den First-Pass Messungen geführt ( $T_1$ -TSE mit Fettunterdrückung, vgl. Abb. 5.9.1). Dabei wurde die Kontrastmittelaufnahme von einer großen Zahl von sehr kleinen Narbenherden nachgewiesen, die als Folge der Entzündung im Muskelgewebe verbleiben.

<sup>42</sup>Damit blieb die injizierte Gesamtmenge unter den medizinisch empfohlenen maximalen 100 ml pro Untersuchung, die es bei dilatiertem Herzmuskel zu beachten gilt.

$T_1$  Messungen (Anregungswinkel  $\alpha=10^\circ$ ) in jeder der drei zwischen den First-Pass Messungen identisch gewählten Meßschichten begleitet. Die erste und letzte Messung wurde unter Ruhebedingung durchgeführt, die zweite unter Adenosin-induziertem Streß<sup>43</sup> [86]. Die Herzschlagrate betrug unter Ruhebedingung etwa  $55 [\frac{1}{min}]$ , unter Streßbedingung erhöhte sie sich auf  $90 [\frac{1}{min}]$ . Zusätzlich wurde in diesem Meßprotokoll vorhergehend eine Volumetrie und im Abschluß ein Nachweis einer möglichen Infarkt Narbe (Delayed Hyperenhancement, vgl. Anhang A) durchgeführt (Abb. 5.9.1). Die Gesamtdauer der Messung betrug 50 min.

**5.9.2. Die Auswertung: Beispielpatient 1.** Die Signalintensitäten der aufgenommenen Bildserie wurden wie in Abschnitt 5.8.1 bestimmt. So bestimmte Signalintensitäten wurden mit den aufgenommenen Herzschlagdauern nach Abschnitt 5.8.2 auf ein äquitempales Zeitraster umgesetzt und automatisch die beschriebenen Zeitmarken der First-Pass Messung bestimmt, eine Konsistenzprüfung wurde für jedes Segment, wie beschreiben, durchgeführt.

Es wurden die absoluten KM-Konzentrationen in jedem Herzschlag nach dem in dieser Arbeit entwickelten Exponential-Modell bestimmt. Die Modellparameter  $a$ ,  $b$  und  $h$  wurden anhand einer Computersimulation der Messung berechnet. Aus der quantitativen Auswertung der entsprechenden Segmente der  $T_1$  Messungen wurde sowohl  $T_1$  als auch der effektive Anregungswinkel  $\alpha_{effektiv}$  bestimmt. Das Verhältnis des nominellen zu effektiven Anregungswinkels in der Kammer des Herzmuskels wurde benutzt, die effektive Anregung in der Herzkammer, reduziert durch die hohe Flußrate, zu korrigieren.

Zusätzlich erfolgte zum Vergleich eine Auswertung mit der linearen Annäherung der Konzentration an die gemessene Signalstärke sowohl nach Gleichung 5.7.1 als auch Gleichung 5.7.2. Die gemessenen Parameter wurden segmentweise bestimmt und daraus als Mittelwerte über das gesamte Herz bzw. die einzelne Meßschicht berechnet.

**5.9.3. Ergebnisse: Beispielpatient 1.** Im Folgenden werden die Ergebnisse der Beispielmessung 1 detailliert angegeben.

5.9.3.1. *Die  $T_1$ -Werte und Exponentialmodell-Parameter  $p$  und  $h$ .* Die bestimmten  $T_1$  Werte sind für die drei First-Pass Messungen für jedes Segment jeder Schicht in Tabelle 1 zusammengefaßt. Die zugehörigen Parameter  $p$  und  $h$  wurden für jeden auftretenden Wert von  $T_1$  aus einer

---

<sup>43</sup>Eine zusätzliche Ruheuntersuchung wurde in diesem Fall durchgeführt, um den Einfluß verbleibenden Kontrastmittels und damit der Relaxationskonstante  $T_1$  des Gewebes vor dem First-Pass auf die Auswertung zu zeigen. Eine Änderung der Ruhedurchblutung während des Meßprotokolls ist nicht zu erwarten.

	Ruhe (ohne verbleibendes KM)			Ruhe (mit verbleibendem KM)			Streß First-Pass Messung		
	$T_1$ [ms]	$p$	$h$	$T_1$ [ms]	$p$	$h$	$T_1$ [ms]	$p$	$h$
<b>Schicht 1</b>									
Segment 1	1047,9	0,126	1,744	560,2	0,860	0,990	613,2	0,242	1,769
Segment 2	958,6	0,138	1,747	596,4	0,910	1,700	661,0	0,227	1,766
Segment 3	929,7	0,143	1,748	576,6	0,630	1,410	636,4	0,235	1,768
Segment 4	1007,3	0,132	1,745	572,9	0,650	1,390	632,7	0,236	1,768
Segment 5	1015,0	0,131	1,745	553,5	0,940	1,080	611,8	0,245	1,770
Segment 6	1040,9	0,127	1,744	525,7	1,010	0,940	577,4	0,259	1,773
Blut LV	1450,4	0,098	1,598	468,2	0,833	1,252	502,7	0,320	1,633
Blut RV	1308,8	0,113	1,600	446,8	0,158	0,297	500,5	0,320	1,633
<b>Schicht 2</b>									
Segment 1	1004,6	0,132	1,745	570,3	0,970	1,200	636,2	0,237	1,768
Segment 2	1009,9	0,131	1,745	575,2	0,720	1,330	643,2	0,235	1,768
Segment 3	965,7	0,137	1,747	565,9	0,630	1,510	629,9	0,239	1,769
Segment 4	996,7	0,133	1,746	576,9	0,690	1,250	627,9	0,235	1,768
Segment 5	997,9	0,133	1,746	573,2	1,100	1,280	610,2	0,236	1,768
Segment 6	1061,1	0,125	1,744	539,7	1,200	1,050	585,3	0,252	1,772
Blut LV	1477,3	0,098	1,598	485,5	0,885	1,270	536,9	0,320	1,633
Blut RV	1199,8	0,113	1,600	486,1	0,238	0,152	542,4	0,320	1,633
<b>Schicht 3</b>									
Segment 1	1139,6	0,116	1,742	569,0	1,660	1,540	616,7	0,238	1,769
Segment 2	1040,1	0,127	1,744	589,9	1,270	1,860	649,3	0,229	1,767
Segment 3	1017,2	0,130	1,745	590,5	0,680	1,400	638,4	0,229	1,767
Segment 4	984,7	0,135	1,746	591,2	0,630	1,550	623,6	0,229	1,767
Segment 5	993,3	0,133	1,746	581,6	0,850	1,270	620,6	0,233	1,767
Segment 6	1099,4	0,120	1,743	579,2	1,080	1,000	584,0	0,234	1,768
Blut LV	1420,8	0,098	1,598	467,9	1,028	1,437	533,9	0,320	1,633
Blut RV	1270,9	0,113	1,600	485,0	0,393	0,291	567,9	0,320	1,633

TABELLE 1. Tabelle der gemessenen  $T_1$ -Werte und resultierenden Exponentialmodell-Parametern  $p$  und  $h$ .

Computersimulation bestimmt, die einen optimalen linearen und korrekt skalierten Linearitätsbereich des korrigierten Signals und der tatsächlichen KM-Konzentration über einen Bereich von  $0 \dots 5 \left[ \frac{mmol}{l} \right]$  sicherstellt. Dabei wurde eine mittlere Kontrastmittelrelaxivität von  $r_1 = 4200 \left[ \frac{l}{mol \cdot s} \right]$  angenommen. Bei der Wahl des effektiven Anregungswinkels  $\alpha_{effektiv}$  für die eingestellte nominelle Anregung von  $\alpha = 18^\circ$  wurde der gaußförmigen Anregung über die Schichtdicke und Signalverlust aufgrund von Blutfluß durch die Meßschicht in den Herzkammern mit einem Anregungswinkel  $\alpha_{Herzmuskel} = 12,6^\circ$  und  $\alpha_{Herzkammer} = 11,2^\circ$  Rechnung getragen.

5.9.3.2. *Die absolute KM-Konzentration - Beispielsegment.* Der zeitliche Verlauf der absolut bestimmten KM-Konzentration wird im Folgenden beispielhaft für das Segment 1 der Schicht 3 dargestellt.

Die Dauer vom Start der Messung bis zum Eintreffen des Bolus in der linken Herzkammer wurde zu 14,0 s bestimmt, im Herzmuskel zu 17,1 s. Die Zeitdauer des Signalanstieges betrug in der Herzkammer 6,3 s, im Muskel 13,1 s. Der erste Durchlauf des Bolus durch die Herzkammer war nach 36,0 s beendet (Abb. 5.9.2).

Die Parameter der bestens angepaßten durchblutungsgewichteten Fermifunktion  $R_P(t)$ , die gefaltet mit dem Bolus-Konzentrationsverlauf die Antwort des Muskels beschreibt, wurden zu  $F \cdot a = 0,937$ ,

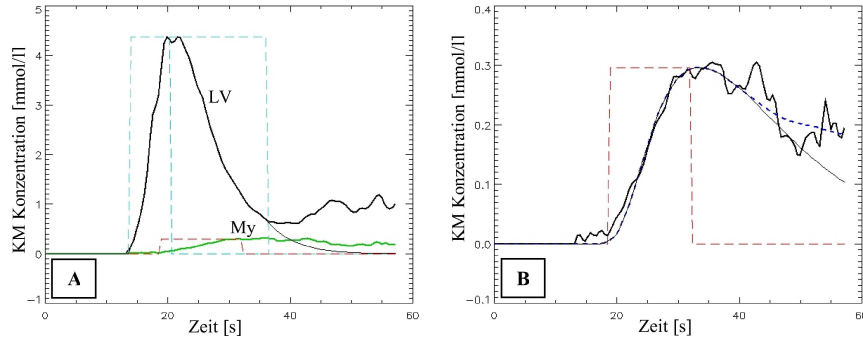


ABBILDUNG 5.9.2. Beispielsegment: Segment 1 aus Schicht 3. (A) zeigt den mit dem Exponentialmodell bestimmten KM Konzentrations-Zeit Verlauf der linken Herzkammer (LV) und des Herzmuskels (My). Der bestimmte Zeitverlauf mit Bolusankunft und maximaler Signalintensität ist jeweils durch die zugehörige Box (gestrichelt) eingezeichnet. In der Herzkammer ist zusätzlich das berechnete Ende des ersten Bolusdurchgangs eingezeichnet. Die dünne Linie zeigt den nach dem Gammavariate-Modell von Rezirkulation des KM bereinigten ersten Bolusdurchgang ("First-Pass"). (B) Der Signalverlauf im Herzmuskel mit bestens angeglicher Gammavariate-Funktion (dünne Linie) und nach dem Fermi-Modell (gestrichelt).

$\tau_0 = 1,784$  und  $k = 0,075$  bestimmt<sup>44</sup>. Die Parameter der optimal angeglichenen Gammavariate-Funktion bestimmten sich zu  $A = 0,0177$ ,  $p = 1,51$  und  $k = 11,28$ .

5.9.3.3. *Die Durchblutung P.* Die mittlere Durchblutung  $P$  des Herzmuskels (Abb. 5.9.3) wurde mit dem Exponentialmodell und Fermientfaltung im ersten First-Pass unter Ruhe zu  $0,56 \pm 0,12 \left[ \frac{ml}{g*min} \right]$ , im zweiten Ruhe-First-Pass, mit verbliebenem Kontrastmittel der vorhergehenden Messungen, zu  $0,57 \pm 0,09 \left[ \frac{ml}{g*min} \right]$  bestimmt. Unter Streß bestimmte sich die mittlere Durchblutung zu  $1,63 \pm 0,40 \left[ \frac{ml}{g*min} \right]$ . Daraus ergab sich eine errechnete Durchblutungsreserve der Streß/Ruhe Messung auf Basis der ersten Messung von  $R = 2,82 \pm 0,41$ , auf Basis der zweiten First-Pass Ruheuntersuchung zu  $R = 2,86 \pm 0,64$ .

Bei Subtraktion des Vorkontrastsignals nach Gleichung 5.7.1 und Fermientfaltung mit linearer Näherung der Signalstärke zur KM-Konzentration bestimmt sich die Durchblutung  $P$  im ersten Ruhe-First-Pass zu  $0,73 \pm 0,18 \left[ \frac{ml}{g*min} \right]$ , in der zweiten Ruhemessung, mit verbliebenem Kontrastmittel, zu  $0,92 \pm 0,28 \left[ \frac{ml}{g*min} \right]$ . Die Streß-Durchblutung bestimmte sich zu  $2,25 \pm 0,62 \left[ \frac{ml}{g*min} \right]$ . Die resultierende Durchblutungsreserve  $R$ , mit dem errechneten Wert der ersten Ruhemessung, bestimmt sich zu  $R = 3,17 \pm 0,52$ , mit der zweiten Ruhemessung zu  $R = 2,64 \pm 0,62$ .

Die Normierung der Signalstärke mit dem Basisliniensignal nach Gleichung 5.7.2 resultiert in einer analog berechneten Ruhedurchblutung  $P$  von  $0,63 \pm 0,12 \left[ \frac{ml}{g*min} \right]$  (erster Ruhe-First-Pass) bzw. von

<sup>44</sup>Die zeitliche Verzögerung zwischen Bolusfunktion und Muskelantwort wurde zu 3,063 s bestimmt, um die die Zeitskala der Fermifunktion verschoben werden muß.

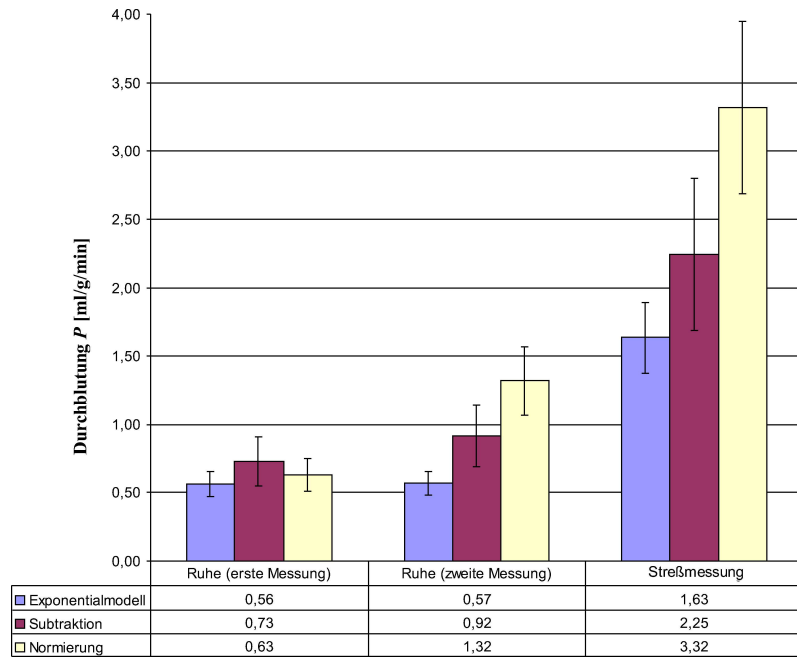


ABBILDUNG 5.9.3. Darstellung der Durchblutung (verschiedene Modelle). Hellgrau (Farbdarstellung: blau) ist basierend auf dem Exponentialmodell berechnet, dunkelgraue Darstellung (Farbdarstellung: lila) ist mit Subtraktion des unkontrastierten Signals nach Gleichung 5.7.1, weiß (Farbdarstellung: gelb) nach Normierung mit Gleichung 5.7.2. Deutlich zu erkennen ist die signifikante Abweichung der bestimmten Durchblutung der beiden Ruhemessungen mit den beiden signalbasierten Auswertungen.

$1,32 \pm 0,25 \left[ \frac{ml}{g \cdot min} \right]$  in der zweiten Ruhemessung. Unter Streß bestimmte sich hier die Durchblutung zu  $3,32 \pm 0,84 \left[ \frac{ml}{g \cdot min} \right]$ . Aus der ersten Ruhemessung berechnet sich die Durchblutungsreserve zu  $R = 5,11 \pm 0,53$ , aus der zweiten Messung zu  $R = 2,46 \pm 0,59$ .

Die Ergebnisse der einzelnen Segmente aus den drei Meßschichten der beiden First-Pass Messungen unter Ruhe und der Streß-Messung sind in Tabelle 2 für die vorgestellten Auswertungen zusammengefaßt.

5.9.3.4. *Die visuelle Auswertung.* Alle First-Pass Messungen wurden von einer Ärztin<sup>45</sup> wie in Kapitel 5.8.3.1 befundet. Die entsprechenden Segmente der Einzelschichten wurden in zwei Abstufungen, normaler und reduzierter Durchblutung, bewertet. Abbildung 5.9.4 zeigt die bestimmte quantitative Durchblutung der drei First-Pass Messungen und die Korrelation zum visuellen Befund.

5.9.3.5. *Die Kontrastmittel-Gesamtmenge  $C_{Bolus}$ .* Die Kontrastmittelgesamtmenge, die die linke Herzkammer als Bolus passiert, bestimmte sich nach Gleichung 5.8.11 gemittelt über die drei

<sup>45</sup>Diese Art der Verwertung entspricht dem derzeitigen klinischen Stand und ist die Grundlage den klinischen Befund von Dr. A. Rauch, Universitäts-Klinikum Würzburg, Abteilung für Kardiologie.

	Ruhe (ohne verbleibendes KM)			Ruhe (mit verbleibendem KM)			Streß First-Pass Messung		
	Exponential	Subtraktion	Normierung	Exponential	Subtraktion	Normierung	Exponential	Subtraktion	Normierung
<b>Schicht 1</b>									
Segment 1	%	%	%	0,47	0,86	0,99	2,01	3,48	4,11
Segment 2	0,75	0,76	0,81	0,76	0,91	1,70	2,27	3,23	4,91
Segment 3	0,78	0,70	0,78	0,60	0,63	1,41	%	%	%
Segment 4	0,54	0,55	0,60	0,56	0,65	1,39	1,35	1,83	3,19
Segment 5	0,47	0,79	0,48	0,55	0,94	1,08	0,95	1,93	2,11
Segment 6	0,37	0,84	0,44	0,45	1,01	0,94	%	%	%
Mittelwert	0,58	0,73	0,62	0,57	0,83	1,25	1,65	2,62	3,58
Stdabw.	0,18	0,11	0,17	0,11	0,16	0,30	0,60	0,86	1,21
<b>Schicht 2</b>									
Segment 1	0,51	0,66	0,59	0,56	0,97	1,20	%	%	%
Segment 2	0,70	0,62	0,77	0,57	0,72	1,33	%	%	%
Segment 3	0,71	0,56	0,71	0,65	0,63	1,51	1,76	1,56	3,50
Segment 4	0,56	0,46	0,56	0,47	0,69	1,25	1,53	1,64	3,01
Segment 5	0,54	0,88	0,58	0,49	1,10	1,28	1,33	2,26	2,62
Segment 6	0,40	0,78	0,51	0,47	1,20	1,05	1,29	2,46	2,34
Mittelwert	0,57	0,66	0,62	0,54	0,89	1,27	1,48	1,98	2,87
Stdabw.	0,12	0,15	0,10	0,07	0,24	0,15	0,22	0,45	0,50
<b>Schicht 3</b>									
Segment 1	0,48	0,95	0,68	0,65	1,66	1,54	%	%	%
Segment 2	0,61	0,77	0,76	0,76	1,27	1,86	2,07	2,73	4,25
Segment 3	0,67	0,63	0,78	0,57	0,68	1,40	2,01	1,84	3,74
Segment 4	0,56	0,53	0,61	0,60	0,63	1,55	1,75	1,78	3,42
Segment 5	0,43	0,76	0,51	0,56	0,85	1,27	1,29	2,22	2,59
Segment 6	0,45	1,19	0,56	0,46	1,08	1,00	%	%	%
Mittelwert	0,53	0,81	0,65	0,60	1,03	1,44	1,78	2,14	3,50
Stdabw.	0,10	0,24	0,11	0,10	0,39	0,29	0,35	0,44	0,70

TABELLE 2. Tabelle der Einzelergebnisse für die Einzelsegmente (in  $[\frac{ml}{g*min}]$ ). Einträge mit % wurde als inkonsistent verworfen und nicht berücksichtigt. Zusätzlich sind Mittelwerte und Standardabweichungen für jede Schicht angegeben.

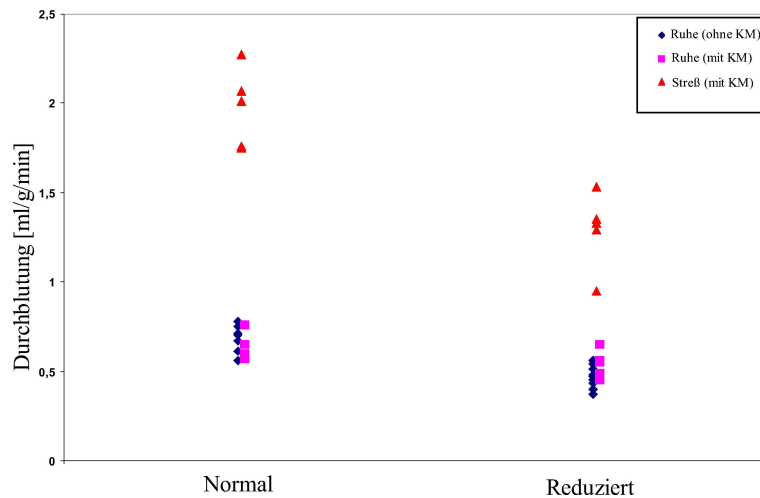


ABBILDUNG 5.9.4. Korrelation der quantitativ bestimmten Durchblutung in  $[\frac{ml}{g*min}]$  mit visuell ausgewerteten klinischem Befund der Einzelsegmente aus den drei First-Pass Messungen.

Experimente zu  $7,8 \pm 0,2 [ml]$ . Dies entspricht einem Verlust von etwa 22 % der injizierten Kontrastmittelmenge auf dem Weg zur linken Herzkammer.

Das Pumpvolumen  $EF$  wurde in der Volumetrie-Messung zu  $67 [ml]$  aus der Volumenänderung der rechten Herzkammer über den Herzschlag bestimmt. Die tatsächliche Volumenänderung der

	Ruhe (Messung 1)		Ruhe (Messung 2)		Streß First-Pass	
	$C_{Bolus}$ ml	$\max(C_{Bolus})$	$C_{Bolus}$ ml	$\max(C_{Bolus})$	$C_{Bolus}$ ml	$\max(C_{Bolus})$
<b>Schicht 1</b>	7,4	3,9	8,0	4,9	7,7	4,3
<b>Schicht 2</b>	7,5	3,6	8,2	4,9	7,7	4,4
<b>Schicht 3</b>	7,9	3,5	7,8	4,9	7,7	4,0
<b>Mittelwert</b>	<b>7,6</b>	<b>3,7</b>	<b>8,0</b>	<b>4,9</b>	<b>7,7</b>	<b>4,2</b>

TABELLE 3. Tabelle der Kontrastmittelgesamtmenge  $C_{Bolus}$  (in [ml]) und der maximalen Konzentration im Bolusdurchgang (in [ $\frac{mmol}{l}$ ]).

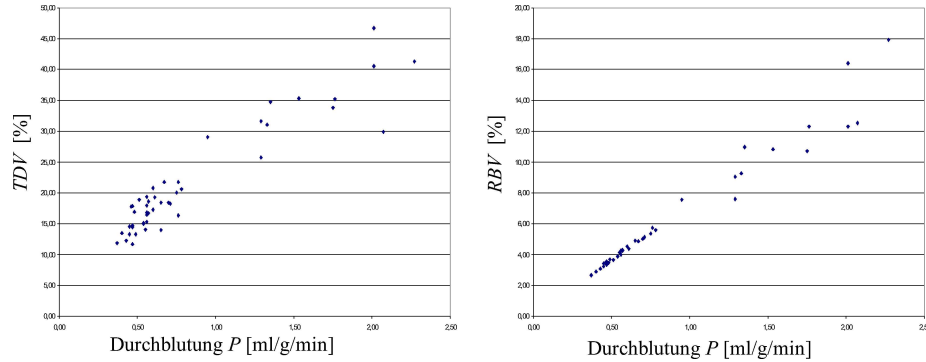


ABBILDUNG 5.9.5. Korrelationsgraph des berechneten Indikator-Ausbreitungsvolumen  $TDV$  und des abgeschätzten regionalen Blutvolumens  $RBV$  gegen die berechnete quantitative Durchblutung  $P$ .

linken Herzkammer von  $88 [ml]$  ist durch die in diesem Patienten undichte Herzklappe um den Rückfluß höher als das Pumpvolumen. Die maximal auftretende KM-Konzentration wurde in den beiden Ruhemessungen zu  $3,7 [\frac{mmol}{l}]$  bzw.  $4,2 [\frac{mmol}{l}]$  bestimmt, im Streß First-Pass betrug sie  $4,9 [\frac{mmol}{l}]$ .

5.9.3.6. *Das Regionale Blutvolumen  $RBV$  und das Indikator-Ausbreitungsvolumen  $TDV$ .* Das Indikator-Ausbreitungsvolumen  $TDV$  bestimmte sich in der Beispielmessung 1 gemittelt über den gesamten Herzmuskel unter Ruhe zu  $16,4 \%$  bzw.  $16,9 \%$ . In der zweiten Messungen unter Adenosinstreß erhöhte es sich auf  $34,1 \%$ . Mit der Annahme, die effektive Blutflußgeschwindigkeit senkrecht zur Meßschicht betrage  $2 [\frac{mm}{s}]$ , kann das regionale Blutvolumen  $RBV$  unter Ruhe zu  $4,0 \%$  (erste Messung) und  $4,3 \%$  abgeschätzt werden, unter Streß zu  $11,5 \%$ .

Die Korrelation des  $TDV$  und des  $RBV$  ist in Abbildung 5.9.5 dargestellt. Aus der linearen Regression<sup>46</sup> ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von  $15,8 \pm 3,0$  für das  $TDV$  respektive ein Koeffizient von  $6,9 \pm 0,7$  für das  $RBV$ .

<sup>46</sup>Angegeben ist die Regressionsgradensteigung mit dem Steigungsfehler.

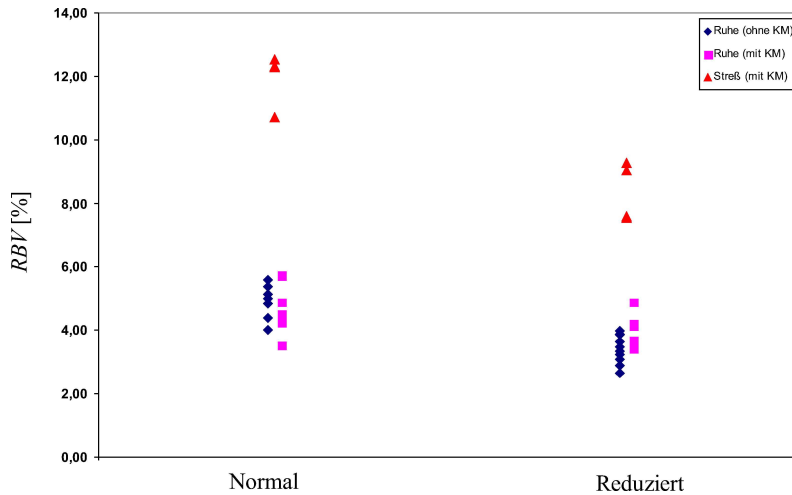


ABBILDUNG 5.9.6. RBV Korrelation (RBV in [%]) mit visuell ausgewerteten klinischem Befund der Einzelsegmente aus den drei First-Pass Messungen.

5.9.3.7. *Die mittlere Verbleibedauer: Mean-Transit-Time  $t_{MTT}$ .* Die Mean-Transit-Time bestimmt sich aus der errechneten Fermi-Funktion aus der ersten Ruhemessung zu  $61,4 \pm 7,4$  s, aus der zweiten Messung zu  $52,0 \pm 2,1$  s und aus dem Streß First-Pass zu  $34,9 \pm 1,0$  s. Aus dem Gammamodell ergibt sich für die erste/zweite Ruhemessung  $55,6 \pm 7,4$  s bzw.  $46,7 \pm 9,2$  s, unter Streß  $42,0 \pm 4,4$  s.

5.9.3.8. *Die Zeitdauer bis zum Maximum: Time-to-Peak  $t_{TTP}$ .* Die Zeitdauer von der Ankunft des Bolus in der linken Herzkammer bis zum maximalen Signal im Herzmuskel ( $t_{TTP}$ ) bestimmte sich unter Ruhe in den beiden Ruhe-Experimenten zu  $21,3 \pm 0,3$  s bzw.  $19,6 \pm 1,0$  s, unter Adenosinstreß zu  $17,5 \pm 0,4$  s.

Die Korrelation dieses Parameters ist in Abbildung 5.9.7 dargestellt. Die lineare Regression ergibt einen Korrelationskoeffizienten von  $-2,9 \pm 2,2$ .

5.9.3.9. *Der maximale Signalanstieg: Maximum Slope  $Sl_{max}$ .* Die maximale Steigung  $Sl_{max}$ , normiert auf die maximale Steigung des Bolus, ergibt in der ersten Ruhemessung gemittelt über den Herzmuskel  $8,7 \pm 0,6 [\frac{\mu\text{mol}}{\text{mmol}\cdot\text{l}}]$ , in der zweiten Ruhemessung  $8,9 \pm 0,7 [\frac{\mu\text{mol}}{\text{mmol}\cdot\text{l}}]$  und in der Streßmessung  $21,7 \pm 2,9 [\frac{\mu\text{mol}}{\text{mmol}\cdot\text{l}}]$ . Die über den gesamten Anstieg gemittelte Steigung  $Sl$  ergibt sich aus der Ruhemessung zu  $7,0 \pm 0,3 [\frac{\mu\text{mol}}{\text{mmol}\cdot\text{l}}]$  bzw.  $7,1 \pm 0,4 [\frac{\mu\text{mol}}{\text{mmol}\cdot\text{l}}]$  und aus der Streßmessung zu  $19,2 \pm 2,4 [\frac{\mu\text{mol}}{\text{mmol}\cdot\text{l}}]$ .



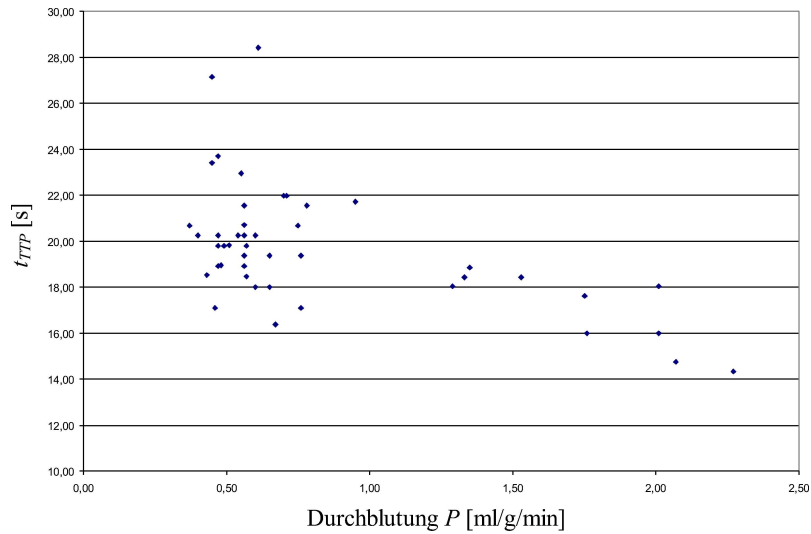


ABBILDUNG 5.9.7. Korrelationsgraph der Time-to-Peak Zeit  $t_{TTP}$  gegen die berechnete Durchblutung  $P$ .

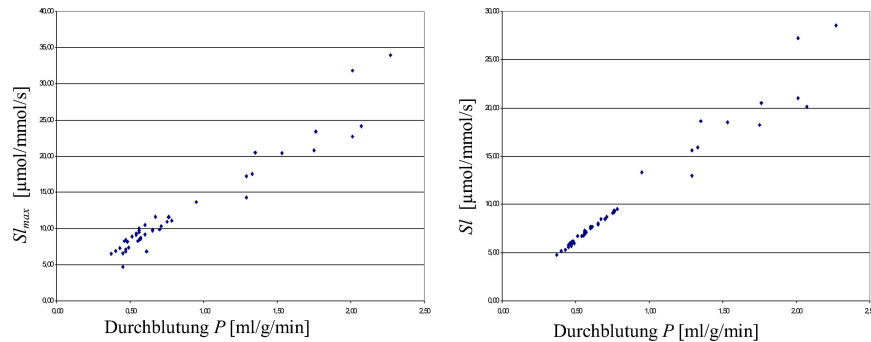


ABBILDUNG 5.9.8. Korrelationsgraph der berechneten Steigungen Maximum Slope  $Sl_{max}$  und der mittleren Steigung  $Sl$  gegen die berechnete Durchblutung  $P$ .

Die Korrelation der einzelnen evaluierten Segmente dieser drei Messungen sind gemeinsam in Abbildung 5.9.8 dargestellt. Die lineare Regression ergibt für die maximale Steigung  $Sl_{max}$  eine Korrelation von  $12,3 \pm 1,6$  und für die mittlere Steigung  $11,2 \pm 1,2$ . Dies entspricht einem mittleren Wert von einer 10 % größer ermittelten maximalen Steigung.

**5.9.4. Diskussion: Beispielpatient 1.** Stellvertretend konnte an diesem Beispielpatienten eindrucksvoll gezeigt werden, daß mit dem Exponentialmodell die bestimmte Durchblutung unabhängig von der Geweberelaxationszeit  $T_1$  reproduzierbar bestimmt werden kann. Die bestimmte Ruhedurchblutung der beiden First-Pass Messungen zeigte dagegen unter Verwendung der linearen Annahme des Signal-Konzentrationsverlauf mit beiden Korrekturen des Vorkontrast-Signals signifikante Unterschiede, die sich nicht aus der Physiologie erklären lassen.

Die unterschiedlichen Anfangsrelaxationszeiten  $T_1$  des Gewebes führen mit abnehmenden Wert zu einer Überschätzung des Signals. Ist die berechnete Durchblutung mit der Vorkontrastsignal-Subtraktion im ersten First-Pass im Mittel um einen Faktor  $1,30 \pm 0,23$  größer als unter Anwendung des Exponentialmodells, erhöhte sich der Faktor für die zweite Messung auf  $1,38 \pm 0,26$  und bei nochmaliger Wiederholung auf  $1,61 \pm 0,23$ . Bei Normierung erhöhte sich diese Überschätzung von einem Faktor  $1,13 \pm 0,20$  in der ersten Messung auf  $2,04 \pm 0,25$ , im dritten First-Pass auf  $2,32 \pm 0,17$ . Die Geweberelaxationszeit  $T_1$  erniedrigte sich damit in jedem Experiment konform durch die sukzessiv steigende Menge verbliebenem Kontrastmittels. Auffallend ist bei großem Wert von  $T_1$  die geringere Überschätzung der Durchblutung. Offenbar ist der Einfluß der örtlichen Sensitivität der Empfangsspule, die die Normierung im Wesentlichen korrigiert, bei langsamer Relaxation bedeutender, während für schnelle Relaxation augenscheinlich der Einfluß unterschiedlicher Relaxationszeiten gewichtiger ist. Das Exponentialmodell ist in der Lage, beide Einflüsse mit Kenntnis der gemessenen Relaxationszeit  $T_1$  zu trennen und für beide Effekte zu korrigieren.

Im Besonderen zeigt sich hier die generelle Überschätzung der Durchblutung bei einer linearen Annahme des Signal-Konzentrationsverhältnisses. Entsprechend dem Signalverlauf, wie z.B. in der Simulation (vgl. Abb 5.4.1) gezeigt wurde, werden vor allem hohe Konzentrationen unterschätzt, wie der Bolusdurchgang in der linken Herzkammer. Dies führt in der Folge zu einer Überbewertung des Muskelsignals, und damit zu scheinbar höherer Durchblutung. Eine besondere Stärke des Exponentialmodells ist die korrekte Bestimmung des Konzentrations-Zeit-Verlauf auch für Konzentrationen jenseits der Grenze, die durch eine lineare Annahme gesetzt wird.

Wie gezeigt wurde, ist die bestimmte Durchblutungsreserve aus einer Streß- und Ruhemessung ist bei linearem Ansatz signifikant von der Reihenfolge der Messungen abhängig. In der Literatur finden sich keine Beispiele, in denen dieses ausführlicher untersucht wurde. Die vorgestellten Meßprotokolle enthalten eine Ruhemessung und eine Streßmessung in einer gewählten Reihenfolge<sup>47</sup>.

In diesem Meßprotokoll konnte mit den beiden durchgeführten First-Pass Messungen unter Ruhe die Abhängigkeit des gemessenen Signals von der Gewebe-Relaxationszeit  $T_1$  gezeigt werden. Die bestimmte Durchblutung aus der Entfaltung mit dem Fermi-Modell war vorhersagegerecht

---

<sup>47</sup>In der Omnican Phase II Studie (Amersham Buchler GmbH), die im Rahmen dieser Arbeit in Zusammenarbeit mit der Kardiologischen Abteilung des Univ.-Klinikums Würzburg durchgeführt wurde, war diese Reihenfolge den weltweit 30 Studienzentren frei überlassen. Ein vorläufiges Ergebnis der statistischen Auswertung der Daten ist offenbar eine bessere Korrelation der Durchblutungsreserve mit nuklearmedizinischen Verfahren (SPECT) bei zuerst durchgeführter Stressmessung. Als Folge wurde in der nachfolgenden Phase III Studie die Reihenfolge für alle teilnehmenden Zentren ebenso festgeschrieben. Ein genaues Bild über diesen Zusammenhang wird erst die noch ausstehende Veröffentlichung dieser Ergebnisse bringen.

mit abnehmender Relaxationzeit  $T_1$  überschätzt bei Verwendung sowohl bei Subtraktion des Vor-  
kontrastsignals nach Gleichung 5.7.1, als auch bei Normierung nach Gleichung 5.7.2. Mit dem  
vorgestellten Exponentialmodell konnte diese Abhängigkeit aufgehoben werden. Hierbei wurde die  
vorgehend quantitativ gemessene Geweberelaxationszeit  $T_1$  berücksichtigt, die beiden Ruhemessun-  
gen lieferten keinen signifikanten Unterschied in der bestimmten Durchblutung. Diesem Trend folgt  
nicht nur die mittlere Durchblutung, wie in Abb. 5.9.3 dargestellt, die Auswertung der einzelnen  
Segmente (vgl. Abb. 2) zeigt das gleiche Bild.

Das Exponentialmodell, mit seiner quantitativen Bestimmung des KM-Konzentrations Zeitverlauf,  
ist darüber hinaus in der Lage, die absolute Menge des Kontrastmittels, das im Herzen ankommt,  
durch eine einfache Integration zu berechnen. Die bestimmte Menge war in allen drei First-Pass  
Messungen vergleichbar, der Verlust von etwa 22 % auf dem Weg durch den Körper und die Lunge  
entspricht den Abschätzungen, die in der Literatur dafür angesetzt werden [70]. Darüber hinaus  
kann der Konzentrationsbereich, der während der Messung in der Herzkammer durchlaufen wird,  
direkt aus dem so berechneten Konzentrationsverlauf abgelesen werden. Dies ermöglicht eine einfa-  
che Kontrolle, inwieweit eine korrekte Auswertung mit einer linearen Annahme der Konzentration  
mit dem Signal zulässig ist, und ob der Konzentrationsbereich, für den die Exponentialmodell-  
Parameter  $p$  und  $h$  optimiert wurden, geeignet gewählt wurde. Diese Kontrolle fehlt üblicherweise  
in den in der Literatur beschriebenen Experimenten und wird durch eine grobe Abschätzung der  
möglichen Maximal-Konzentration ersetzt [70]. Eine genaue Kontrolle, die die Vergleichbarkeit  
einzelner Messungen sicherstellt, ist besonders dann wichtig, wenn, wie in dieser Arbeit, die Kon-  
trastmittelinjektion von Hand und damit individuell leicht unterschiedlich gegeben wird. Die be-  
stimmten maximalen Konzentrationen spiegeln diese Unterschiede wieder, die Streßmessung liefert  
eine etwas größere maximale Konzentration als die beiden vergleichbaren Ruhemessungen.

Das Schlagvolumen, das für diese Berechnung nötig ist, kann im gleichen Meßprotokoll mit einer  
Volumetrie des Herzschlages präzise bestimmt werden<sup>48</sup>.

Das Indikator-Ausbreitungsvolumen  $TDV$  erhöht sich signifikant unter pharmakologischem Streß.  
Die gesteigerte Durchblutung geht einher mit einer kapillaren Druckerhöhung, und damit mit einer  
Weitung der Kapillaren (vgl. Kap. 3.1). Die so vergrößerte Oberfläche erleichtert die Diffusion in  
das Interstitium.

---

<sup>48</sup>Die Bestimmung des Schlagvolumens aus der zeitaufgelösten Volumenvermessung ist als besonders genaue Referenzmethode ("Gold-Standard") anerkannt.

Das abgeschätzte Regionale Blutvolumen  $RBV$  liegt in der aus der Literatur erwarteten Größenordnung von 4 bis 8 %. Unter Ruhe und Streß erhöht es sich etwa um den Faktor der Durchblutungsreserve [87]. Diese Abschätzung beruht auf der Annahme einer konstanten Flußgeschwindigkeit, sowohl unter Ruhe als auch unter Belastung. Diese Flußgeschwindigkeit ist a priori unbekannt, und führt so zu einem systematischen Fehler der einzelnen Messung, wenn nur mittlere erwartete Geschwindigkeiten aus der Literatur angenommen werden. Dennoch können regionale Störungen, bei denen in der Regel reduziertes  $RBV$  und reduzierte kapillare Flußgeschwindigkeit einhergehen so bestimmt werden. In diesem Fall konnte eine signifikante Korrelation mit dem Befund der visuellen Durchblutungsauswertung gezeigt werden (vgl Abb. 5.9.6). Das berechnete  $RBV$  zeigt eine gute Korrelation mit der bestimmten Durchblutung. Auffallend dabei ist, daß diese deutlich besser ist, als bei dem Indikator-Ausbreitungsvolumen  $TDV$ . Dies basiert wesentlich auf der Tatsache, daß im Gewebe verbliebenes Kontrastmittel aus vorgehenden Messungen das Konzentrationsgefälle zwischen Blut und Zellzwischenraum verschiebt, und so die Diffusion ins Gewebe verlangsamt, die  $RBV$ -Messung ist von diesem Effekt unberührt.

Die Mean-Transit-Time  $MTT$  zeigt keine signifikanten Unterschiede bei Berechnung mit dem vorgestellten Gammavariate-Modell und der berechneten Fermi-Funktion. Sie ist unter Belastung aufgrund des erhöhten Blutdurchsatzes deutlich reduziert.

Ein ähnliches Verhalten zeigt auch die Zeit  $TTP$ , eine höhere Durchblutung führt zu einer schnelleren Bolusankunft und Passage durch den Herzmuskel. Die segmentweise Betrachtung dieses Parameters zeigt dennoch eine schlechte Korrelation mit der bestimmten Durchblutung.

Die visuelle Auswertung mit geschultem Auge, obwohl zu einem großen Teil auf der Bolusankunft im Herzmuskel basierend, kann in ausreichendem Maße Segmente mit reduzierter Durchblutung identifizieren. Dennoch ist diese Auswertung subjektiv geprägt und kann nur eine grobe Einteilung in Kategorien geben.

Die Maximum Slope  $Sl_{max}$  aus der Konzentrations-Zeit Kurve resultiert in einer mittleren Durchblutungsreserve von  $2,47 \pm 0,57$ , und ist damit vergleichbar der aus der Durchblutung direkt bestimmten Reserve. Die Skalierung auf den Bolus in der linken Herzkammer reduziert zwar die Abhängigkeit von der genauen Bolusfunktion, dennoch können Ungenauigkeiten nicht ausgeschlossen oder geeignet abgeschätzt werden. Eine geeignetere Vergleichbarkeit unterschiedlicher Messungen könnte durch eine standardisierte Gabe des Bolus, z.B. durch einen automatischen Injektor, gewährleistet werden.

Ähnliche Resultate erzielt die Auswertung der mittleren Slope  $Sl$ , mit der eine Durchblutungsreserve von  $2,72 \pm 0,5$  berechnet werden kann. Hierbei fällt besonders ins Auge, daß aus der Korrelation mit der Durchblutung  $P$  die mittlere Slope  $Sl$  als qualitativer Parameter geeigneter scheint, als die Maximum Slope  $Sl_{max}$ , besonders aber für Messungen unter Ruhebedingung.

Mit dem neu vorgestellten Exponentialmodell konnte die reduzierte Durchblutung ausgenommen das laterale Segment unter Ruhe und unter Belastung gezeigt werden. Dies steht im Einklang mit dem klinischen Befund aus der Bewegungsanalyse des Herzmuskels, der eine normale Bewegung nur im lateralen Bereich attestiert. Die visuelle Auswertung zeigte qualitativ das gleiche Bild. Eine Einengung oder ein Verschuß einer Herzkranzarterie konnten jedoch nicht im Röntgenkatheter nachgewiesen werden. Dieses Krankheitsbild, eine Durchblutungsstörung bei intakten Versorgungsgefäßen bezeichnet man klinisch als "Syndrom X" [88]<sup>49</sup>. Die lokale Durchblutungsreserve hingegen zeigt sich bei diesen Patienten, wie hier, in der Regel durchgängig normal. Erst eine quantitative Analyse der Durchblutung kann den Grad der Durchblutungsstörung zeigen. So zeigt sich, daß die als "normal" befundenen Areale tatsächlich bei einer minimalen Grenzdurchblutung von  $0,7 [\frac{ml}{g*min}]$  [82] nur grenzwertig als normal einzustufen sind. Syndrom X-Patienten sind ein besonderes Beispiel für die Notwendigkeit einer quantitativen Durchblutungsbestimmung. Bei diesen Patienten liegt in aller Regel eine mikroskopische Durchblutungsstörung des Kapillargewebes vor. Dies führt zu einer generell niedrigeren Durchblutung, die nicht betroffenen Kapillaren weiten sich unter Belastung normal und liefern so eine scheinbar ausreichende Reserve, aber quantitativ eine ebenso erniedrigte Durchblutung unter Belastung. In diesem Fall zeigte eine visuelle Analyse der Aufnahmen, daß vor allem die innere Herzwand von dieser Störung betroffen ist, die Durchblutung der äußeren Wand scheint normal[89]. So kann die Herzarbeit von den nicht betroffenen, äußeren Teilen übernommen werden, die Leistungs- und damit Durchblutungssteigerung betrifft dann im Wesentlichen diesen Teil des Herzmuskels.

Hier versagt die Röntgenangiographie, die Herzkranzgefäße zeigen ein normales Bild. In den Fällen, in denen die Durchblutungsstörung den gesamten Herzmuskel gleichermaßen betrifft, kann weder eine Bestimmung der Durchblutungsreserve, noch der interne Vergleich einer Messung dieses Krankheitsbild abdecken.

**5.9.5. Der Meßablauf: Beispielpatient 2.** Untersucht wurde ein männlicher Patient (70 Jahre, 80 kg) mit positivem Befund aus der Röntgenangiographie mit koronarer Herzerkrankung

<sup>49</sup>Die genaue Ursache für diese Erkrankung ist bisher unbekannt, es wird als wahrscheinlichste Ursache eine Fehlfunktion der Endothelzellen der Kapillarwände diskutiert.

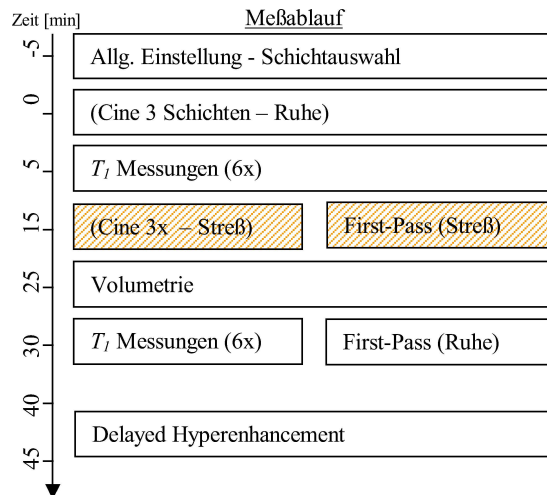


ABBILDUNG 5.9.9. Schematische Darstellung des Meßprotokolls - Beispielpatient 2: Die erste First-Pass Messung mit der Cine Bewegungsaufnahme fand unter Belastung statt (schraffiert).

auf mögliche Durchblutungsstörung. Der Patient war beschwerdefrei. Die Kontraktionsbewegung des Herzmuskels war in allen Bereichen normal, die Herzmasse lag mit 127 g leicht unter dem Normalwert<sup>50</sup>. Der Herzmuskel war septal verdickt (hypertrophiert). Der Patient wurde ausführlich über den Ablauf der Untersuchung und mögliche Nebenwirkungen der gegebenen Medikamente aufgeklärt. Sein schriftliches Einverständnis wurde vorab eingeholt. Herzschlag und Blutdruck wurden während der gesamten Messung überwacht.

In diesem Patienten wurde je eine First-Pass Messung mit drei Schichten unter Adenosin induzierter Belastung und unter Ruhebedingung im Abstand von 15 Minuten durchgeführt. Die Kontrastmittel-Gesamtmenge betrug jeweils 8 ml, gefolgt von einer Injektion von 20 ml Kochsalzlösung. Für die Zeit der Messung wurde der Patient gebeten, die Luft anzuhalten. Dieses wurde vor der Messung außerhalb des Magneten mit den entsprechenden Kommandos geübt. Jedes First-Pass Experiment wurde durch pro Schicht jeweils zwei vorab gemessenen quantitativen  $T_1$ -Messungen begleitet. Der Herzschlagrate betrug unter Belastung<sup>51</sup> etwa  $96 \left[ \frac{1}{\text{min}} \right]$ , unter Ruhebedingung etwa  $78 \left[ \frac{1}{\text{min}} \right]$ . Zusätzlich wurde in diesem Protokoll zusätzlich eine Volumetrie und ein Nachweis einer möglichen Infarktnarbe mit einer Delayed Hyperenhancement Messung (vgl. Anhang A) durchgeführt. Die Beweglichkeit des Herzmuskels wurde darüber hinaus unter Ruhe und Belastung aufgenommen. Die gesamte Untersuchungsdauer betrug 45 min (Abb. 5.9.9). Die Pumpfunktion

<sup>50</sup>Der Normalwert beträgt nach [85]  $160 \pm 26$  g.

<sup>51</sup>Bei der Belastungsmessung wurde vom Kernspintomographen aus technischen Gründen nur jeder zweite Herzschlag berücksichtigt.

war normal<sup>52</sup>, die Bewegung des Herzmuskels unter Ruhe und Belastung regelrecht. Das Auswurfvolumen pro Herzschlag wurde zu 52 ml bestimmt. Eine Infarktnarbe konnte nicht nachgewiesen werden.

**5.9.6. Auswertung: Beispielpatient 2.** Die First-Pass Aufnahmen wurden analog der Auswertung zu Beispielpatient 1 in Herzmuskel, linke und rechte Herzkammer segmentiert. Der Herzmuskel wurde in sechs Segmente unterteilt. Basierend auf dem in dieser Arbeit entwickelten Exponentialmodell wurde, mit der quantitativ bestimmten Geweberelaxationszeit  $T_1$ , der KM-Konzentrations-Zeit-Verlauf berechnet. Eine ausführliche Auflistung der gemessenen Relaxationszeiten und der berechneten optimalen Exponentialmodell-Parameter  $p$  und  $h$  findet sich in Tabelle 4. Daran wurden die beschriebenen qualitativen und quantitativen Gewebeparameter, wie die Durchblutung, bestimmt. Dieser Patient konnte untypischerweise für die gesamte Meßdauer des First-Pass Experimentes (hier: über eine Minute) die Luft anhalten, so daß eine individuelle Segmentierung jedes Einzelbildes in jeder Schicht nicht notwendig war. Die Zeitdauer für die manuelle Segmentierung betrug etwa 5 Minuten pro Messung (3 Schichten).

**5.9.7. Ergebnisse - Beispielpatient 2.** Im Folgenden werden die Ergebnisse der First-Pass Messungen am Beispielpatienten 2 detailliert angegeben.

5.9.7.1. *Die Durchblutung P.* Die mittlere Durchblutung  $P$  über das gesamte Herz wurde unter Ruhe zu  $1,2 \pm 0,1 [\frac{ml}{g*min}]$  und unter Belastung zu  $3,0 \pm 0,4 [\frac{ml}{g*min}]$  bestimmt. Daraus berechnet sich die mittlere Durchblutungsreserve  $R$  zu  $2,6 \pm 0,4$ . Gemittelt für Schicht 1 berechnet sich die Durchblutung unter Ruhe (Belastung) zu  $1,3 \pm 0,1 [\frac{ml}{g*min}]$  ( $3,1 \pm 0,4 [\frac{ml}{g*min}]$ ), für Schicht 2 zu  $1,2 \pm 0,1 [\frac{ml}{g*min}]$  ( $3,2 \pm 0,5 [\frac{ml}{g*min}]$ ) und für Schicht 3 zu  $1,1 \pm 0,2 [\frac{ml}{g*min}]$  ( $2,7 \pm 0,3 [\frac{ml}{g*min}]$ ). Die mittlere Durchblutungsreserve für Schicht 1 bestimmt sich daraus zu  $R = 2,5 \pm 0,3$ , für Schicht 2 und  $R = 2,7 \pm 0,5$  und für Schicht 3  $R = 2,6 \pm 0,5$ . Eine ausführliche Auflistung der Durchblutungswerte und der Reserve für jedes Segment jeder Schicht findet sich zusammengefaßt in Tabelle 5, eine graphische Darstellung bietet Abb. 5.9.10.

5.9.7.2. *Die visuelle Auswertung.* Die beiden Messungen wurden analog zum Beispielpatienten 1 visuell befundet. Es konnten keine Auffälligkeiten festgestellt werden, der Patient wurde als "normal" eingestuft.

<sup>52</sup>Das Schlagvolumen betrug 52 ml, die Volumenänderung der linken Herzkammer im Herzzyklus 81 %.

	First-Pass Messung (Streß)			First-Pass Messung (Ruhe)		
	$T_1$ [ms]	$p$ My	$h$ My	$T_1$ [ms]	$p$ My	$h$ My
<b>Schicht 1</b>						
Segment 1	938,1	0,142	1,748	602,9	0,224	1,766
Segment 2	909,9	0,146	1,749	577,5	0,234	1,768
Segment 3	920,6	0,144	1,748	577,3	0,234	1,768
Segment 4	973,5	0,136	1,746	597,1	0,226	1,766
Segment 5	902,0	0,147	1,749	609,5	0,221	1,765
Segment 6	903,9	0,147	1,749	585,9	0,231	1,767
Blut LV	1467,2	0,096	1,597	514,2	0,287	1,627
Blut RV	1462,3	0,097	1,597	492,8	0,300	1,630
<b>Schicht 2</b>						
Segment 1	918,1	0,145	1,748	595,3	0,227	1,766
Segment 2	919,3	0,145	1,748	586,4	0,231	1,767
Segment 3	907,6	0,146	1,749	599,1	0,225	1,766
Segment 4	914,4	0,145	1,748	593,5	0,228	1,766
Segment 5	855,6	0,156	1,751	628,7	0,214	1,763
Segment 6	891,2	0,149	1,749	625,0	0,216	1,764
Blut LV	1417,1	0,100	1,598	514,2	0,287	1,627
Blut RV	1433,3	0,099	1,598	504,6	0,292	1,628
<b>Schicht 3</b>						
Segment 1	914,6	0,145	1,748	654,6	0,206	1,762
Segment 2	892,6	0,149	1,749	625,8	0,215	1,764
Segment 3	890,8	0,149	1,749	594,5	0,227	1,766
Segment 4	890,8	0,149	1,749	595,2	0,227	1,766
Segment 5	822,6	0,162	1,752	616,8	0,219	1,764
Segment 6	798,4	0,167	1,753	629,0	0,214	1,763
Blut LV	1367,0	0,104	1,598	514,2	0,287	1,627
Blut RV	1404,2	0,101	1,598	523,8	0,281	1,627
<b>Mittelwerte</b>						
Schicht 1 My	924,7	0,144	1,748	591,7	0,229	1,767
Schicht 2 My	901,0	0,148	1,749	604,7	0,223	1,765
Schicht 3 My	868,3	0,154	1,750	619,3	0,218	1,764
Muskel	898,0	0,148	1,749	605,2	0,223	1,765
LV	1417,1	0,100	1,598	514,2	0,287	1,627
RV	1433,3	0,099	1,598	507,1	0,291	1,628

TABELLE 4. Tabelle der gemessenen  $T_1$ -Werte und der resultierenden Exponentialmodell-Parameter  $p$  und  $h$  für Beispielpatient 2.

5.9.7.3. *Die Kontrastmittel-Gesamtmenge  $C_{Bolus}$ .* Aus dem Konzentrations-Zeitverlauf und dem bestimmten Auswurfvolumen pro Herzschlag wurde die Gesamtmenge  $C_{Bolus}$  des Kontrastmittels, das die linke Herzkammer als Bolus passiert, aus beiden Messungen gemittelt zu  $6,4 \pm 0,6$  ml bestimmt. Dies entspricht einem mittleren Verlust von 20 % auf dem Weg zur Kammer.

Die maximal auftretende KM-Konzentration im Bolusdurchgang der linken Herzkammer war sowohl unter Belastung als auch unter Ruhe  $4,6 \left[ \frac{mmol}{l} \right]$ .

5.9.7.4. *Das Regionale Blutvolumen  $RBV$  und das Indikator-Ausbreitungsvolumen  $TDV$ .* Die Ergebnisse der Bestimmung des Indikator-Ausbreitungsvolumens  $TDV$  und der vorgenommenen Abschätzung des Regionalen Blutvolumens  $RBV$  sind für die einzelnen Segmente der drei Schichten in Tabelle 6 zusammengefaßt. Es sind zusätzlich die relative Zunahme unter Belastung und die Mittelwerte der Schichten angegeben. Unter Ruhe wurde  $TDV$  gemittelt über das gesamte Herz



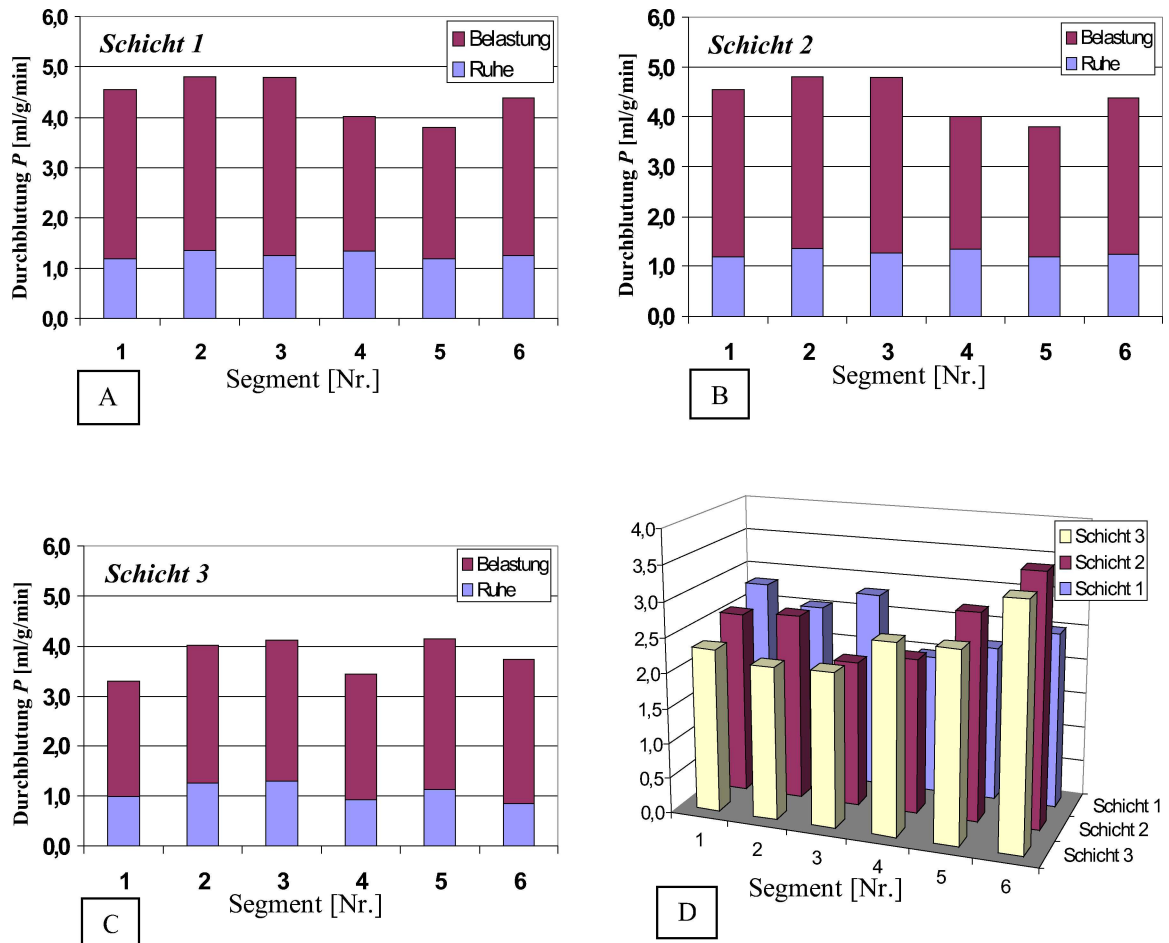


ABBILDUNG 5.9.10. Darstellung der quantitativen Durchblutung  $P$  (A: Schicht 1, B: Schicht 2, C: Schicht 3) und der Durchblutungsreserve  $R$  aus der Ruhe- und Stressmessung für alle Einzelsegmente (D).

zu  $24,4 \pm 2,6 \%$  bestimmt, unter Belastung erhöhte es sich um einen Faktor von  $1,3 \pm 0,2$  auf  $31,2 \pm 3,0 \%$ . Das abgeschätzte Reginale Blutvolumen  $RBV$  bestimmte sich als Mittelwert unter Ruhe zu  $3,6 \pm 0,4 \%$  und erhöhte sich unter Streßbedingung um einen Faktor  $2,3 \pm 0,4$  auf  $8,3 \pm 1,2 \%$ .

5.9.7.5. *Die mittlere Verbleibedauer: Mean-Transit-Time  $t_{MTT}$ .* Aus der errechneten Fermi-Funktion berechnete sich die mittlere Mean-Transit-Time des gesamten Herzens unter Ruhe zu  $52,2 \pm 5,2$  s, unter Belastung zu  $34,9 \pm 3,3$  s. Die Gammamodell-Auswertung ergab unter Ruhebedingung  $56,1 \pm 17,5$  s und unter Streß  $35,8 \pm 4,6$  s.

5.9.7.6. *Die Zeitdauer bis zum Maximum: Time-to-Peak  $t_{TTP}$ .* Der Bolusmaximum im Herzmuskel kam unter Ruhe um die Zeit  $t_{TTP} = 17,3 \pm 1,4$  s verzögert nach dem erstem Signalanstieg

	First-Pass Ruhe	First-Pass Belastung	Reserve
	$P$ [ml/g/min]	$P$ [ml/g/min]	$R$
<b>Schicht 1</b>			
Segment 1	1,2	3,4	2,8
Segment 2	1,4	3,5	2,6
Segment 3	1,3	3,5	2,8
Segment 4	1,3	2,7	2,0
Segment 5	1,2	2,6	2,2
Segment 6	1,3	3,1	2,5
Mittelwert	1,3	3,1	2,5
Stdabw.	0,1	0,4	0,3
<b>Schicht 2</b>			
Segment 1	1,3	3,4	2,6
Segment 2	1,2	3,2	2,7
Segment 3	1,3	2,7	2,1
Segment 4	1,2	2,8	2,2
Segment 5	1,1	3,4	2,9
Segment 6	1,1	3,9	3,6
Mittelwert	1,2	3,2	2,7
Stdabw.	0,1	0,5	0,5
<b>Schicht 3</b>			
Segment 1	1,0	2,3	2,3
Segment 2	1,3	2,7	2,2
Segment 3	1,3	2,8	2,2
Segment 4	0,9	2,5	2,7
Segment 5	1,1	3,0	2,7
Segment 6	0,8	2,9	3,4
Mittelwert	1,1	2,7	2,6
Stdabw.	0,2	0,3	0,5
<b>Gesamt</b>			
Mittelwert	1,2	3,0	2,6
Stdabw.	0,1	0,4	0,4

TABELLE 5. Tabelle der Einzelergebnisse der Segmente (Durchblutung in  $[\frac{ml}{g*min}]$ ). Zusätzlich sind Mittelwerte und Standardabweichung für jede Schicht und das gesamte Herz angegeben.

in der linken Herzkammer an. Unter Belastung reduzierte sich diese Dauer, gemittelt über den gesamten Muskel, auf  $8,5 \pm 0,5$  s. Dies entspricht einer Reduktion um einen Faktor  $2,0 \pm 0,3$ .

#### 5.9.7.7. Der maximale und mittlere Signalanstieg: Maximum Slope $Sl_{max}$ und mittlere Slope $Sl$ .

Unter Ruhebedingung bestimmte sich, gemittelt aus den Einzelwerten des gesamten Herzmuskels normiert auf den Bolus in der linken Herzkammer, die maximale Steigung  $Sl_{max}$  (mittlere Steigung  $Sl$ ) zu  $16,8 \pm 2,1$   $[\frac{\mu mol}{mmol * l}]$  ( $14,4 \pm 1,6$   $[\frac{\mu mol}{mmol * l}]$ ). Die Streßmessung ergab analog  $49,2 \pm 6,0$   $[\frac{\mu mol}{mmol * l}]$  ( $32,2 \pm 4,0$   $[\frac{\mu mol}{mmol * l}]$ ). Dies entspricht einem im Mittel 34,7 % größerem Zahlenwert der maximalen Steigung  $Sl_{max}$  entgegen der mittleren Steigung  $Sl$ . Unter Ruhe betrug der Unterschied 16,7 %, unter Belastung 52,8 %. Die maximale Steigung  $Sl_{max}$  erhöhte sich unter Belastung um einen Faktor  $2,9 \pm 0,6$ , analog war die Erhöhung der mittleren Steigung  $Sl$  ein Faktor von  $2,2 \pm 0,5$ .

**5.9.8. Diskussion: Beispielpatient 2.** In diesem Patienten konnte stellvertretend gezeigt werden, daß die Durchblutung  $P$  unter Ruhe und unter Belastung mit dem Exponentialmodell und der Fermi-Auswertung quantitativ bestimmt werden kann. Die bestimmten Werte waren in

	First-Pass Ruhe TDV [%]	First-Pass Belastung TDV [%]	Reserve $R(TDV)$	First-Pass Ruhe RBV [%]	First-Pass Belastung RBV [%]	Reserve $R(RBV)$
<b>Schicht 1</b>						
Segment 1	23,7	30,0	1,3	3,6	9,2	2,6
Segment 2	28,3	29,7	1,1	4,1	9,5	2,3
Segment 3	25,3	33,7	1,3	3,8	9,7	2,5
Segment 4	26,4	39,0	1,5	4,1	7,3	1,8
Segment 5	24,0	31,6	1,3	3,6	7,2	2,0
Segment 6	25,1	35,1	1,4	3,8	8,6	2,3
Mittelwert	25,5	33,2	1,3	3,8	8,6	2,2
Stdabw.	1,7	3,5	0,1	0,2	1,1	0,3
<b>Schicht 2</b>						
Segment 1	26,1	26,2	1,0	3,9	9,3	2,3
Segment 2	24,4	29,6	1,2	3,7	8,8	2,4
Segment 3	25,2	28,5	1,1	4,0	7,5	1,9
Segment 4	26,5	27,3	1,0	3,8	7,6	2,0
Segment 5	19,2	31,8	1,7	3,5	9,3	2,7
Segment 6	23,7	31,6	1,3	3,3	10,8	3,2
Mittelwert	24,2	29,2	1,2	3,7	8,9	2,4
Stdabw.	2,7	2,3	0,2	0,3	1,2	0,5
<b>Schicht 3</b>						
Segment 1	22,7	34,6	1,5	3,0	6,3	2,1
Segment 2	27,3	32,7	1,2	3,8	7,5	2,0
Segment 3	27,7	29,3	1,1	3,9	7,8	2,0
Segment 4	20,6	30,4	1,5	2,8	6,9	2,4
Segment 5	23,6	30,6	1,3	3,4	8,3	2,4
Segment 6	19,6	30,1	1,5	2,6	8,0	3,1
Mittelwert	23,6	31,3	1,3	3,3	7,5	2,3
Stdabw.	3,3	2,0	0,2	0,6	0,7	0,4
<b>Gesamt</b>						
Mittelwert	24,4	31,2	1,3	3,6	8,3	2,3
Stdabw.	2,6	3,0	0,2	0,4	1,2	0,4

TABELLE 6. Tabelle der Einzelergebnisse der Segmente (Indikator-Ausbreitungsvolumen in [%] und Regionales Blutvolumen in [%]). Zusätzlich wir die relative Änderung zwischen Ruhe- und Belastungsmessung angegeben.

Übereinstimmung mit dem klinischen Befund. Die ebenso quantifizierte Durchblutungsreserve  $R$  zeigte keine Auffälligkeiten, die auf eine funktionelle Auswirkung der befundenen Herzkranzgefäß-Engstelle aus dem Röntgenbefund hinweisen.

Die Gesamtmenge des Kontrastmittels, das die linke Herzkammer als Bolus passiert, konnte aus der quantitativen Konzentrations-Zeit Kurve bestimmt werden. Der berechnete Verlust von etwa 20 % auf dem Weg durch die Lunge zum Herzen steht in Übereinstimmung mit den Abschätzungen, die in der Literatur zu finden sind und stimmt gut mit der Messung am Beispielpatienten 1 überein. Der Konzentrationsbereich von maximal knapp  $5 \left[ \frac{mmol}{l} \right]$  überschreitet die Gültigkeit des linearen Ansatzes um ein Vielfaches, diese hohe Dosis kann mit dem Exponentialmodell ausreichend beschrieben und durch die genaue Bestimmung kontrolliert werden.

Das Indikator Ausbreitungsvolumen erhöhte sich signifikant unter Belastung. Das daraus berechnete abgeschätzte Regionale Blutvolumen  $RBV$  liegt zum einen in der erwarteten Größenordnung, zum anderen erhöht es sich unter Belastung etwa um den Faktor der Durchblutungsreserve  $R$ . Daß

dieser Faktor etwas niedriger ausfällt als die Reserve selbst kann dadurch erklärt werden, daß es sehr wahrscheinlich ist, daß die mittlere Flußgeschwindigkeit, die hier als konstant angenommen wurde, sich unter stärkerer Durchblutung erhöht. Die Durchblutungssteigerung scheint aber im Wesentlichen von der Weitung der Kapillargefäße und nur an zweiter Stelle von einer höheren Flußgeschwindigkeit abzuhängen.

Die berechnete Mean-Transit-Time  $t_{MTT}$  zeigte bei Berechnung aus der Fermi-Funktion und dem Gamma-Modell keine signifikanten Unterschiede in der jeweiligen Messung. Sie war unter Belastung aufgrund der erhöhten Durchblutung deutlich reduziert. Ähnliches Verhalten beobachtete man auch bei der Zeitverzögerung zum Bolusdurchgang im Herzmuskel  $t_{TTP}$ , sie reduzierte sich um einen vergleichbaren Faktor unter Belastung.

Die Maximum Slope  $Sl_{max}$  spiegelt mit einer der Durchblutungsreserve vergleichbaren Erhöhung unter Streß einen aussichtsreichen qualitativen Parameter zur Bestimmung der Reserve wieder. Ähnlich der theoretischen Vorhersage liegt der Zahlenwert der mittleren Slope  $Sl$  unter Ruhe 16,8 % unter der maximalen Steigung, bei der Belastungsuntersuchung weichen diese Werte erheblich voneinander ab. In diesem Fall wurden unter Streß nur in jedem zweiten Herzschlag<sup>53</sup> Bilder aufgenommen, dies macht die Bestimmung von Start- und Endpunkt des Bolusanstiegs sehr ungenau. Die großen zeitlichen Abstände der Meßpunkte mit etwa 1,3 s gegenüber 0,8 s unter Ruhe sind die wahrscheinlichste Fehlerquelle für diese Abweichung.

**5.9.9. Zusammenfassung: Beispielpatienten.** Anhand der beiden vorgestellten Beispielpatienten konnte gezeigt werden, daß mit dem vorgestellten Exponentialmodell Kontrastmittel-Konzentrationen quantitativ berechnet werden können. Daraus konnten direkt Eigenschaften des First-Pass Experiments, wie die Kontrastmittel-Gesamtmenge, berechnet werden. Darüberhinaus konnte gezeigt werden, daß so korrigierte Signal-Zeitkurven zu einer reproduzierbaren quantitativen Durchblutungsbestimmung genutzt werden können. Eine direkte Verwendung der Signalstärken für eine qualitative und quantitative Durchblutungsanalyse führt im Gegensatz dazu zu einer Überschätzung der bestimmten Parameter, im speziellen der Durchblutung  $P$ , die signifikant von der Ausgangs-Geweberelaxationszeit  $T_1$  abhängt. Das neue Quantifizierungsmodell ist ebenso unabhängig von dieser Zeit  $T_1$  wie von der lokalen Empfindlichkeit der Spulen.

---

<sup>53</sup>Dies war technisch bedingt, die Aufnahme von den gewählten drei Schichten dauerte mit 636 ms geringfügig länger als der Herzschlag (vgl. Kap. 5.3.1).

Es konnte ein Teilprotokoll vorgestellt werden, das durch die Kombination mit einer einfach durchzuführenden  $T_1$ -Relaxationszeitmessung und der First-Pass Messung in der Lage ist, ohne zusätzlichen Aufwand die nötigen Modelleingaben zu liefern. Dieses Teilprotokoll wurde erfolgreich in eine Patientenuntersuchung integriert, bei der unter Ruhe und Belastung die Durchblutung gemessen werden konnte. Verbleibendes Kontrastmittel vorhergehender First-Pass Messungen innerhalb einer Untersuchung beeinflussten die mit dem Exponentialmodell bestimmten Eigenschaften nicht. Es konnte gezeigt werden, daß eine Signal-basierte Auswertung dieses für die durchgeführten Messungen nicht leistet. So kann mit einem solchen Teilprotokoll die applizierbare Kontrastmitteldosis um ein vielfaches gesteigert werden, hier etwa fünfmal größer als der Bereich, in dem eine lineare Näherung des Signals zur Konzentration gilt. Der erzielte Kontrast der Messung steigert sich entsprechend.

Hier wurde stellvertretend an zwei Patienten gezeigt, daß lokale Durchblutungsstörungen nachweisbar sind und darüberhinaus quantitativ bewertbar sind. Die Ergebnisse der Auswertung stimmen mit dem klinischen Befund überein.

Die berechnete Gesamtmenge des gegebenen Kontrastmittels, das die linke Herzkammer als Bolus passiert, konnte bestimmt werden. Der bestimmte Verlust von etwa 20 % des KM auf dem Weg zum Herzen ist ein gutes Indiz für eine korrekte Konzentrationsbestimmung und steht in Übereinstimmung mit den Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen. Basiert diese Berechnung auf der Bestimmung des Schlagvolumens  $EF$ , das nur unter Ruhebedingung bestimmt werden konnte, so kann aus dem offenbar gleich bestimmten Verlust auch unter Belastung geschlossen werden, daß das Schlagvolumen sich unter Belastung nicht wesentlich ändert. Dieses ist eine bekannte Eigenschaft des streßverursachenden Adenosin.

Das Indikator-Ausbreitungsvolumen  $TDV$ , das effektive Volumen das vom Kontrastmittel durchspült wird, zeigte eine gute Korrelation zur bestimmten Durchblutung. Dies ermöglichte es, spezielle regionale Abweichungen in der Dynamik des diffusionsvermittelten Austausches des Kontrastmittels durch die Kapillarbarriere zu detektieren. Findet der Austausch aufgrund erniedrigter Durchlässigkeit bei gleicher bestimmter Durchblutung weniger statt, so wird in den betroffenen Bereichen das Ausbreitungsvolumen entsprechend niedriger liegen, eine verbesserte Durchlässigkeit erhöht es. Ein entsprechender Korrelationsgraph, analog zu Abb. 5.9.5, würde diese Segmente als Ausreißer zeigen. Bei Verwendung eines Kontrastmittels, das vollständig in der Blutbahn verbleibt, gibt dieser Wert direkt das regionale Blutvolumen  $RBV$  an. Die vorgestellte Abschätzung des Volumens  $RBV$  für Kontrastmittel, die die Blutbahn verlassen, liefert vertrauenswürdige Ergebnisse, sowohl

die Größenordnung als auch die gute Korrelation mit der Durchblutung unter Ruhe und Belastung. Dennoch bleibt als unbekannte Größe die mittlere Flußgeschwindigkeit durch die Meßschicht.

Die mittlere Verweildauer der einzelnen Kontrastmittel-Teilchen in der Meßschicht  $t_{MTT}$  verkürzte sich unter Belastung signifikant, dennoch war die Genauigkeit mit der dieser Parameter bestimmt werden konnte nicht geeignet, die Diagnose zu bestätigen. Die Abweichung der beiden vorgestellten Modelle zu Berechnung war gering aber signifikant.

Die Zeitdauer von der Bolusankunft bis zum Durchgang im Herzmuskel  $t_{TTP}$  zeigte zwar als Mittelwert in einem Patienten eine Verkürzung ähnlich der Durchblutung, die Qualität der Korrelation im erkrankt befundenen Patienten war für eine Reproduktion der Diagnose unbrauchbar. Die visuelle Diagnose, eine Kombination aus Bewertung der verspäteten Ankunft und lokal unterschiedlicher Signalintensitäten, stützte sich in diesem Fall wesentlich auf die regional geringere Aufhellung.

Die Parameter  $Sl_{max}$  und  $Sl$ , die beide die Steigung des Signals gegen die Zeit des Bolusdurchgangs durch den Herzmuskel beschreiben, korrelierten gut mit der Durchblutung. Hier zeigte sich, das die Bestimmung über die mittlere Steigung  $Sl$  bei einer sehr groben zeitlichen Abtastung einer sehr schnellen Dynamik der Boluspassage systematisch abweicht. Diese Abtastung sollte eine Größenordnung feiner sein als das Anfluten des Kontrastmittels im Muskel.

### 5.10. Ausblick: First-Pass Messung

Ein direkter Vergleich der vorgestellten Methode und der gezeigten Ergebnisse mit klinisch etablierten Konkurrenzverfahren steht noch aus. Hierzu wurde in Kooperation mit der Kardiologischen Abteilung der Universitätsklinik Würzburg eine Reihe von Studien gestartet, deren Hauptelement die Durchblutungsmessung des Herzmuskels unter Ruhe und Belastung ist. In diesen Studien wurden eine Vielzahl von Patienten auf die vorgestellte Weise der First-Pass Messung untersucht. Diese Patienten unterzogen sich zum Vergleich anderen Meßverfahren. So erhielten alle Patienten einen Befund aus der Röntgenangiographie; in den meisten Fällen wurde eine Durchblutungsbestimmung mit SPECT durchgeführt, in einigen Fällen eine Durchblutungsmessung mit einem kontrastmittelgestützten Ultraschallverfahren. Eine Narbendarstellung mit dem Delayed Hyperenhancement (vgl. Anhang A) war in allen Patienten obligatorisch.

In einer Zulassungsstudie (Klinische Phase III) des MR-Kontrastmittels Omniscan in Zusammenarbeit mit der Firma Amersham-Buchler GmbH wurden insgesamt 55 Patienten untersucht, jeweils

eine First-Pass Untersuchung unter Ruhe und Belastung in Kombination mit unmittelbar vorhergehenden  $T_1$ -Relaxationszeit Messungen. Ein Unterpunkt dieser Untersuchung war die Bestimmung des Auswurfvolumens über die Volumetrie<sup>54</sup>. Ziel dieser Studie war die visuelle Auswertung der First-Pass Durchblutungsmessung und ein Vergleich mit der an allen Patienten parallel durchgeführten Röntgenangiographie und der nuklearmedizinischen SPECT Untersuchung. In diesem Umfeld bot sich eine zusätzliche Quantifizierung der First-Pass Daten und Vergleich mit diesen Untersuchungen an. Zur Zeit werden diese Patienten-Messungen an der Universitätsklinik Würzburg mit dem vorgestellten Verfahren quantitativ<sup>55</sup> ausgewertet. Die MRT-Messungen wurden im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt und sind abgeschlossen. Die nötigen Kenntnisse für die Auswertung wurden an die Klinikseite vermittelt und die erforderlichen Auswertungs-Programme zur Verfügung gestellt. Ein abschließender Bericht steht noch aus<sup>56</sup>.

In Zusammenarbeit mit der Poliklinik des Universitätsklinikum Würzburg (Professor Dr. C.E. Angermann) wurde in einer gemeinsamen Studie ("HCM"-Studie) die Durchblutung unter Ruhe und Belastung vor und nach einer 9-monatigen Therapie mit Statin und für eine Teilgruppe der Teilnehmer mit einem Placebo mit dem vorgestellten Verfahren bestimmt. In diese Studie wurden bisher 22 Patienten mit verdicktem (hypertrophiertem) Herzmuskel eingeschlossen. Beispielpatient 1 stammt aus dieser Studie, dieser wurde vorab im Rahmen dieser Arbeit ausgewertet, da es in dieser einen Untersuchung möglich war, einen zusätzlichen First-Pass unter Ruhe durchzuführen. Diese gesamten Studiendaten werden in naher Zukunft im Rahmen einer medizinischen Doktorarbeit ausgewertet, nötige Kenntnisse wurden vermittelt und Software zur Auswertung zur Verfügung gestellt. Ein abschließender Bericht erfolgt nach Abschluß der Studie.

Eine weitere Studie in Zusammenarbeit mit der Poliklinik hat den Vergleich einer Kontrastmittelgestützten Ultraschall Durchblutungsbestimmung ("Strain"-Studie) mit der MR-First-Pass Untersuchung zum Inhalt. In dieser Studie werden Patienten mit akutem Infarkt mit dem Ultraschall-Verfahren untersucht, eine Nachuntersuchung nach 6 Monaten wird hier von einer MR Untersuchung mit einer First-Pass Messung unter Ruhe und Belastung begleitet. Der klinische Augenmerk

---

<sup>54</sup>Diese Messung macht die Bestimmung der Kontrastmittelgesamtmenge, die die linke Herzkammer passiert, möglich.

<sup>55</sup>Die quantitative Auswertung und der Vergleich mit den Konkurrenzmethoden erfolgt im Rahmen einer medizinischen Doktorarbeit. Die Betreuung von physikalischer Seite erfolgt im Rahmen dieser Arbeit.

<sup>56</sup>Die 55 Patienten der vorgestellten Studie sind Teil einer Gesamt-Studie, bei der weltweit 240 Patienten an verschiedenen Kliniken und Instituten auf gleiche Weise untersucht werden. Zu diesem Zeitpunkt laufen diese Untersuchungen noch an allen anderen beteiligten Zentren. Ein Veröffentlichung der Daten kann erst nach gemeinsamen Abschluß der gesamten Studie erfolgen. Das Erstveröffentlichungs-Recht an allen in dieser Gesamt-Studie aufgenommenen Daten wird dann nach Würzburg gehen, da im Rahmen dieser Arbeit die festgelegte Maximalzahl von 55 Patienten als erstes erfolgreich abgeschlossen werden konnte.

liegt hier im Wesentlichen auf der Narbendarstellung mit den Delayed Hyperenhancement und der Vergleich dieser Daten mit der Strain-Messung. Bis zu diesem Zeitpunkt sind 36 der insgesamt 37 Patienten in diese Studie eingeschlossen und im Kernspintomographen entsprechend dem Studienprotokoll untersucht worden. Auswertung und Vergleich der MR Durchblutungsdaten mit dem vorgestellten Verfahren gegenüber der Ultraschall-Untersuchung erfolgen im Rahmen einer weiteren medizinischen Doktorarbeit an der Universitätsklinik.

Die Ergebnisse dieser Studien mit insgesamt weit über 100 Patienten, die in Bezug auf den First-Pass identisch nach dem vorgestellten Teilprotokoll untersucht wurden, werden den klinischen Stellenwert der in dieser Arbeit vorgestellten Quantifizierung der Durchblutung mit der MR First-Pass Messung zeigen.



## Zusammenfassung und Ausblick

Die Aufgabenstellung dieser Arbeit bestand in der Entwicklung und Umsetzung von Verfahren, mit denen die Durchblutung des menschlichen Herzmuskels quantitativ bestimmt werden kann. Im Rahmen dieser Arbeit wurden dazu zwei Ansätze verfolgt, das kontrastmittelfreie Spin-Labeling Verfahren und die kontrastmittelgestützte First-Pass Messung.

Mit der gezeigten Umsetzung des Spin-Labeling Verfahrens konnte die Durchblutung an Probanden und Patienten quantitativ bestimmt werden. Der entscheidende Vorteil dieser Methode ist die beliebige Wiederholbarkeit der einzelnen Messung. So konnte in einer einzelnen Sitzung die Durchblutung am gleichen Probanden bzw. Patienten in einer Vielzahl vasodynamischer Zustände gemessen werden.

Die Autoregulation, der körpereigene Regelmechanismus der Durchblutung, wurde durch die Beatmung mit reinem Sauerstoff untersucht. Es konnte gezeigt werden, daß das resultierende erhöhte Sauerstoffangebot im arteriellen Blut zu einer angepaßt erniedrigten Durchblutung des menschlichen Herzmuskels von etwa -30 % führt. Die Gabe von durchblutungssteigendem Adenosin, das die Gefäße ähnlich wie unter körperlicher Belastung weitet, erhöhte die Durchblutung auf über das Doppelte. In einem Fall wurde neben der Ruhedurchblutung, der Sauerstoffbeatmung und der Adenosingabe auch eine Kombination von Belastung und Sauerstoffgabe untersucht und ein additives Verhalten nachgewiesen. Darüber hinaus wurde in einer Studie mit Patienten gezeigt, daß das vorgestellte Spin-Labeling Verfahren in der Lage ist, lokale Durchblutungsstörungen räumlich zuzuordnen, und so wertvolle diagnostische Information liefert.

Die vorgestellte Umsetzung läßt sich in jeden klinischen Kernspintomographen ohne zusätzlichen Aufwand integrieren. Dennoch ist diese Technik, aufgrund der langen Meßzeiten in der Praxis auf die Untersuchung einer Schicht limitiert. Für den Patienten stellt sie keine zusätzliche Belastung dar, wie Kontrastmittelinjektion, Strahlenbelastung oder ein Herzkatheter.

Die nötigen apparativen Voraussetzungen zur Durchführung am Physikalischen Institut, wie der Bau einer optimierten, rauscharmen Empfangsspule für den 2,0 Tesla Kernspintomographen und

die Programmierung einer studententauglichen Meßoberfläche für die Ablaufsteuerung der Messungen am Tomikon S200, wurden im Rahmen dieser Arbeit geschaffen.

Ein direkter Vergleich dieser Technik mit anderen diagnostischen Verfahren, wie der Szintigraphie, der Röntgenangiographie und einer Ultraschall-basierten Durchblutungsmessung und der First-Pass Messung, wurde durch die Koordination dieser Messungen mit Studien der Medizinischen Poliklinik und der Kardiologie der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg auf den Weg gebracht. Die Messungen am Physikalischen Institut wurden in dieser Arbeit erfolgreich abgeschlossen und die erforderlichen Kenntnisse und Programme zur Auswertung an die Klinik vermittelt. Dort werden sie zur Zeit im Rahmen von zwei medizinischen Doktorarbeiten ausgewertet. Ein abschliessender Bericht steht noch aus.

Eine ausführliche Zusammenfassung der Einzelergebnisse findet sich in Kap. 4.6.6, ein detaillierter Ausblick in Kap. 4.7.

Für die Quantifizierung der Durchblutung mittels der First-Pass Messung wurde in dieser Arbeit ein neues Modell, das Exponentialmodell, entwickelt. Mithilfe einer zusätzlichen Messung der Relaxationszeit  $T_1$  des Herzmuskels und des versorgenden arteriellen Blutes und dem neuen Modell konnte die absolute Konzentration des gegebenen Kontrastmittels zu jedem Zeitpunkt bestimmt werden. Damit konnte die gemessene Signalstärke in eine Meßgröße übersetzt werden, die unabhängig von den Relaxationseigenschaften des Gewebes und den eingestellten Parametern der Messung selbst ist. Es wurde gezeigt, daß damit eine zuverlässige, reproduzierbare Quantifizierung der Durchblutung erreicht wird. Die in der Literatur beschriebenen Techniken zeigten im Vergleich eine Überschätzung der Durchblutung, abhängig von der Relaxationszeit  $T_1$  des Herzmuskelgewebes. Die mögliche maximale Konzentration, die mit diesem Modell erfaßt werden kann, ist um ein vielfaches größer als für die in der Literatur beschriebenen Techniken. So können etwa fünfmal größere Kontrastmitteldosen gegeben werden, der erreichbare Kontrast und damit die Meßgenauigkeit steigert sich entsprechend.

Es wurde ein Teilprotokoll für die kontrastmittelgestützte First-Pass Messung entworfen, das mit einer zusätzlichen  $T_1$ -Relaxationszeitmessung in der Lage ist, die nötigen Eingaben für das neu erarbeitete Exponentialmodell zu liefern. Dieses Teilprotokoll wurde erfolgreich in eine Reihe von Patientenstudien integriert, bei der unter Ruhe und Belastung durch Adenosinabgabe die Durchblutung bestimmt wurde.

Ein Vergleich dieses Teilprotokolls zusammen mit der Auswertung der Messungen nach dem in dieser Arbeit entwickelten neuen Exponentialmodell mit anderen diagnostischen Verfahren wurde auf den Weg gebracht und wird nach Abschluß den klinischen Stellenwert zeigen können. Für einen direkten Vergleich wurden dieses Teilprotokoll in solche Studien integriert, bei denen die Patienten sich zusätzlich einer Szintigraphie, einer Röntgenangiographie oder/und einer Ultraschall-basierten Durchblutungsmessung unterzogen haben.

Es wurden insgesamt weit über 100 Patientenuntersuchungen mit dem First-Pass Teilprotokoll am Physikalischen Institut erfolgreich durchgeführt. Die erforderlichen Kenntnisse und Programme wurden an die Kardiologie der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg vermittelt, dort werden sie im Rahmen von drei medizinischen Doktorarbeiten ausgewertet.

Die Einzelergebnisse der durchgeführten Messungen sind ausführlich in Kap. 5.9.9 zusammengefaßt, ein detaillierter Ausblick über die noch ausstehenden Arbeiten findet sich in Kap. 5.10.

Zusammengefaßt kann festgestellt werden, daß im Rahmen dieser Arbeit die Durchblutung sowohl durch das kontrastmittelfreie Spin-Labeling Verfahren als auch mit der kontrastmittelgestützten First-Pass Messung quantitativ an Probanden und Patienten bestimmt werden konnte. Die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit war deutlich besser als in früheren Arbeiten, die ähnliche Ansätze verfolgen. Darüberhinaus konnten eine Reihe von medizinischen Studien auf den Weg gebracht werden, die den klinischen Stellenwert der neu vorgestellten Messung und Auswertungen zeigen werden.



## Brief summary

The goal of this dissertation was the development and implementation of methods to quantify the microcirculation of the human heart. To this end, two approaches were investigated, a contrast agent free spin-labeling technique, and a contrast agent based First-Pass technique.

With the implementation of a spin-labeling technique, it was possible to quantify microcirculation in volunteers and patients. The advantage of this type of method is that it is arbitrarily repeatable. Thus, it was possible to quantify microcirculation in a single examination in different vasodynamic states.

The autoregulation, the body's own regulation mechanism for microcirculation, was investigated by having the subjects breathe pure oxygen. It could be shown that the increased dissolved oxygen in the arterial blood leads to a reduced microcirculation in the human heart of about 30 %. Injection of adenosine, which raises the microcirculation by vasodilatation similar to extend physical exercise, increased the microcirculation by more than a factor of two. In one volunteer, microcirculation was investigated in different states: resting condition, breathing pure oxygen, adenosine induced stress, and a combination of breathing pure oxygen and adenosine induced stress, which showed an additive behaviour. Furthermore, the possibility of locating defects in microcirculation was shown in a patient study, providing useful diagnostic information.

The technique described in this work can be implemented in any clinical wholebody scanner without additional hardware. Nevertheless, the extended measurement time limits this technique to acquisition of single slice imaging. It does not cause any additional harm to the patient, as does exposure to x-rays, injection of a contrast agent, or a heart catheter.

All equipment needed to perform these measurements at the Physikalisches Institut, such as building an optimised, low-noise receiver coil for the 2.0 Tesla wholebody scanner, or the user-friendly software frontend of the scanner software of the Tomikon S200, was built and programmed during this work.

Direct comparisons with other diagnostic procedures, such as scintigraphy, x-ray angiography, or ultrasound based microcirculation measurement, were arranged by coordinating these measurements with clinical studies at the Medizinische Poliklinik and the cardiology department of the Medizinische Klinik of the Universität Würzburg. The necessary examinations at the Physikalisches Institut were successfully performed during this work, and an understanding of the evaluation process and necessary computer programs were transferred to the hospital. At this time, data evaluation is still in progress.

A more detailed summary of individual results can be found in chapter 4.6.6, future prospects in chapter 4.7.

For the quantification of microcirculation with the contrast agent based First-Pass method, a new model, the exponential model, was developed. By adding the native  $T_1$  relaxation time information of the heart and of the supplying arterial blood, this new model can calculate quantitative concentration of the contrast agent at any time in the measurement. This is similar to a translation of the measured signal to a new parameter, which is independent of the relaxivity of the tissue and of the measurement parameters. It could be shown, that a reliable, reproducible quantification of the microcirculation can be achieved using this method. In contrast, the methods described in literature overestimate the microcirculation, depending on the relaxation times of the tissue. The maximum concentration that can be described using this model is several times higher than those using methods from literature. Therefore, the given contrast agent dose could be increased up to 5fold, thereby proportionally increasing the achieved contrast and measurement accuracy.

A protocol fraction for the First-Pass microcirculation measurement with an additional  $T_1$  relaxation time measurement was developed, which allows for the collection of all information necessary for evaluation using the new model. This protocol fraction was implemented in a variety of patient studies for evaluation of microcirculation under resting and adenosine induced stress.

A comparison of this protocol fraction and its evaluation with the new model was started based on these studies; the results will determine the diagnostic value of this technique. This fraction was implemented in studies where a scintigraphy, a x-ray angiography and/or an ultrasound-based microcirculation measurement had been performed on the patient.

The knowledge of evaluation and necessary computer programs were transferred to the hospital. At this time, data evaluation is still in progress. All in all, more than one hundred patients were examined successfully with this protocol fraction at the Physikalisches Institut.

A detailed summary of the individual results is given in chapter 5.9.9, future prospects can be found detailed in chapter 5.10.

In conclusion, it was shown that the microcirculation could be quantified both with a spin-labeling technique and with the contrast agent based First-Pass method in volunteers and patients. Accuracy and reproducibility was greater than in previous work which followed a similar approach. Additionally, multiple patient studies were performed to show the diagnostic value of these methods in a clinical setup.





## Literaturverzeichnis

- [1] Abragam A: *The principles of nuclear magnetism*. Clarendon Press, Oxford, 1989.
- [2] Nielson JR: *The principles of nuclear magnetism*. Niels Bohr, Collected Works. Volume 3., North-Holland, Amsterdam, New York, Oxford, 1976.
- [3] Bloch F, Hansen WW, Packard M: *The nuclear induction experiment*. Phys Rev, 69:127, 1946.
- [4] Purcell EM, Torrey HC, Pound RV: *Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid*. Phys Rev, 69:37–38, 1946.
- [5] Bloch F: *Nuclear induction*. Phys Rev, 70:460–474, 1946.
- [6] Zur Y, Wood ML, Neuringer LF: *Spoiling of transverse magnetization in steady-state sequences*. Magn Reson Med, 21(2):251–263, 1991.
- [7] Haase A, Frahm J, Matthaei D, Hänicke W, Merboldt D: *FLASH imaging: Rapid NMR imaging using low flip angle pulses*. Jour Magn Reson, 67:258–266, 1986.
- [8] Look DC, Locker DR: *Time Savings in Measurement of NMR and EPR Relaxation Times*. Rev Sci Instrum, 41:250–251, 1970.
- [9] Ernst RR, Anderson WA: *Application of Fourier Transform Spectroscopy to Magnetic Resonance*. Rev Sci Instrum, 37:93–105, 1966.
- [10] Hoult DI, Richards RE: *The Signal-to-Noise Ratio of the Nuclear Magnetic Resonance Experiment*. Jour Magn Reson, 24:71–85, 1976.
- [11] Kimmlingen RM: *Möglichkeiten und Grenzen von schaltbaren Gradientenfeldspulen für die bildgebende NMR*. Dissertation, Würzburg, 2002.
- [12] Morneburg H: *Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik*. Wiley-VCH Verlag, Deutschland, 1995.
- [13] Haase A, Odoj F, Kienlin My, Warnking J, Fidler F, Weisser A, Nittka M, Rommel E, Lanz T, Kalusche B, Griswold MA: *NMR Probeheads for In Vivo Applications*. Concepts Magn Reson, 12(6):361–388, 2000.
- [14] Fidler F: *Bau von rauscharmen Vorverstärkern für den Einsatz in NMR-Geräten*. Diplomarbeit, Würzburg, 1998.

- [15] Fidler F, Odoj F, Kienlin Mv, Haase A: *Low Noise Preamplifier for NMR High Temperature Superconducting Application*. Magma, 6(S1):106, 1998.
- [16] Fidler F, Odoj F, Kienlin Mv, Haase A: *Low Temperature, Low Noise, High Magnetic Field Preamplifier for High Temperature Superconducting Coils*. Proc ISMRM, 1999.
- [17] Fidler F, Förster A, Griswold MA, Nittka M, Haase A: *Noise Matched Solder and Go Modular Low Noise Preamplifier for Surface Coils*. Magma, 11(S1):165–166, 2000.
- [18] Förster A: *Perfusionsmessungen mit NMR und Bau einer Herzoberflächenspule*. Diplomarbeit, Würzburg, 2000.
- [19] Silbernagel S, Klinke R (Editor): *Lehrbuch der Physiologie*. Thieme Verlag, Stuttgart, 2003.
- [20] Schmidt RF, Thews G: *Physiologie des Menschen*. Springer Verlag, Berlin, 1990.
- [21] Hoffman EA, Ritman EL: *Intramyocardial blood volume - implications for analysis of myocardial mechanical characteristics via in-vivo imaging of the heart. (Kap. 26)*. Martinus Nuihoff Publishers, Dordrecht, Niederlande, 1987.
- [22] Kassab GS, Fung YC: *Topology and dimensions of pig coronary capillary network*. Am Jour Physiol, 267:H319–25, 1994.
- [23] Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al.: *Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart*. Circulation, 105:539–542, 2002.
- [24] Poncelet BP, Koelling TM, Schmidt CJ, Kwong KK, Reese TG, Ledden P, Kantor HL, Brady TJ, Weisskoff RM: *Measurement of Human Myocardial Perfusion by Double-Gated Flow Alternating Inversion Recovery EPI*. Magn Reson Med, 41:510–519, 1999.
- [25] Goldstein RA, Kirkeeide RL, Demer LL, Merhige M, Nishikawa A, Smalling RW, Mullani NA, Gould KL: *Relation between geometric dimensions of coronary artery stenoses and myocardial perfusion reserve in man*. Jour Clin Invest, 79(5):1473–1478, 1987.
- [26] Rossen JD, Simonetti I, Marcus ML, Winniford MD: *Coronary dilation with standard dose dipyridamole and dipyridamole combined with handgrip*. Circulation, 79(3):566–572, 1989.
- [27] Gallagher KP, Osakada G, Matsuzaki M, Kemper WS, Ross J Jr: *Myocardial blood flow and function with critical coronary stenosis in exercising dogs*. Am Jour Physiol, 243(5):H698–707, 1982.
- [28] Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD: *Effects of adenosine on human coronary arterial circulation*. Circulation, 82(5):1595–1606, 1990.
- [29] Detre JA, Leigh JS, Williams DS, Koretsky AP: *Perfusion Imaging*. Magn Reson Med, 23:37–45, 1992.

- [30] Schwarzbauer C, Morissey, Haase A: *Quantitative Magnetic Resonance Imaging of Perfusion using Magnetic Labeling of Water Proton Spins within the Detection Slice*. Proc Soc Magn Reson, 1995.
- [31] Williams DS, Grandis DJ, Zhang W, Koretsky AP: *Magnetic Resonance Imaging of Perfusion in the Isolated Rat Heart using Spin Inversion of Arterial Water*. Magn Reson Med, 30:361–365, 1993.
- [32] Bock M, Bauer WR, Hillenbrand H, Schad LR: *T1-maps of the human heart acquired in a single breathhold*. Vancouver: proc. ISMRM, 1997.
- [33] Wacker CM, Bock M, Hartlep AW, Beck G, Kaick Gv, Ertl G, Bauer WR, Schad LR: *Changes in Myocardial Oxygenation and Perfusion Under Pharmacological Stress With Dipyridamol: Assessment Using T2\* and T1 Measurements*. Magn Reson Med, 41:686–695, 1999.
- [34] Wacker CM, Wiesmann F, Bock M, Jakob PM, Sandstede JJW, Lehning A, Ertl G, Schad LR, Haase A, Bauer WR: *Determination of Regional Blood Volume and Intra- Extracapillary Water Exchange in Human Myocardium using Feruglose: first Clinical Results in Patients with Coronary Artery Disease*. Magn Reson Med, 47:1013–1016, 2002.
- [35] Fidler F, Wacker CM, Düren C, Weigel M, Jakob PM, Bauer WR, Haase A: *Myocardial Perfusion Measurements by Spin-Labeling Under Different Vasodynamic States*. Jour Card Magn Reson, 6(2):509–516, 2004.
- [36] Bauer WR, Roder F, Hiller KH, Han H, Fröhlich S, Rommel E, Haase A, Ertl G: *The effect of perfusion on T1 after slice selective spin inversion in the isolated cardioplegic rat heart*. Magn Reson Med, 38:917–923, 1997.
- [37] Kahler E, Belle V, Waller C, Rommel E, Hiller KH, Voll S, Bauer WR, Haase A: *Quantitative determination of perfusion and regional blood volume in rat myocardium in vivo*. Bruessel: proc. ESMRMB, 1997.
- [38] Belle V, Kahler E, Waller C, Rommel E, Voll S, Hiller KH, Bauer WR, Haase A: *In vivo quantitative mapping of cardiac perfusion in rats using a noninvasive MR spin-labeling method*. Jour Magn Reson Imag, 8:1240–1245, 1998.
- [39] Krogh A: *The Number and Distribution of Capillaries in Muscle with Calculations of the Oxygen Pressure Head necessary for Supplying the Tissue*. Jour Physiol, 52:402, 1918.
- [40] Grote J: *Gewebsatmung. in: Physiologie des Menschen*. Springer-Verlag, 558-571, 1980.
- [41] Mansfield P, Morris PG: *NMR Imaging in Biomedicine*. Academic Press, 1982.
- [42] Haupt CI: *Quantifizierung des regionalen Blutvolumens*. Diplomarbeit, Würzburg, 1993.

- [43] Bauer WR, Schulten K: *Theory of contrast agents in magnetic resonance imaging: coupling of spin relaxation and transport*. Magn Reson Med, 26(1):16–39, 1992.
- [44] Zimmermann JR, Brittin WE: *Nuclear Magnetic Resonance Studies in Multiple Phase Systems: Lifetime of Water Molecule in an Adsorbing Phase on Silica Gel*. Jour Phys Chem, 61:1328–1333, 1957.
- [45] Bauer WR, Hiller KH, Roder F, Rommel E, Ertl G, Haase A: *Magnetization Exchange in Capillaries by Microcirculation Affects Diffusion-Controlled Spin-Relaxation: A Model which describes the Effect of Perfusion on Relaxation Enhancement by Intravascular Contrast Agents*. Magn Reson Med, 35:43–55, 1996.
- [46] Bauer WR, Schulten K: *Theory of Contrast Agent in MRI: Coupling of Spin Relaxation and Transport*. Magn Reson Med, 26:16, 1992.
- [47] Nadler W, Schulten K: *Generalized moment expansion for Brownian relaxation processes*. Jour Chem Phys, 82:151–160, 1985.
- [48] Deetjen P: *Wasser- und Elektrolythaushalt*. Springer Verlag, Berlin, 1990.
- [49] Reeder SB, Atalay MK, McVeigh ER, Zerhouni EA, Forder JR: *Quantitative cardiac perfusion: a noninvasive spin-labeling method that exploits coronary vessel geometry*. Radiology, 200, 1996.
- [50] Ribeiro LG, Louie EK, Davis MA, Maroko PR: *Augmentation of collateral blood flow to the ischaemic myocardium by oxygen inhalation following coronary artery occlusion*. Cardiovasc Res, 13(3):160–166, 1979.
- [51] Rivas F, Rembert JC, Bache RJ, Cobb FR, Greenfield JC Jr: *Effect of hyperoxia on regional blood flow after coronary occlusion in awake dogs*. Am Jour Physiol, 238(2):H244–248, 1980.
- [52] Hueckel P, Schreiber WG, Markstaller K, Bellemann M, Kauczor HU, Thelen M: *Effect of Partial Oxygen Pressure and Hematocrit on T1 Relaxation in Human Blood*. Proc ISMRM, 2000.
- [53] Tadamura E, Hatabu H, Li W, Prasad PV, Edelman RR: *Effect of Oxygen Inhalation on Relaxation Times in Various Tissues*. Jour Magn Reson Imag, 7:220–225, 1997.
- [54] Arnold JFT, Fidler F, Wang T, Pracht ED, Schmidt M, Jakob PM: *Imaging lung function using rapid dynamic acquisition of T1-maps during oxygen enhancement*. Proc ESMRMB, 2003.
- [55] Arnold JFT, Fidler F, Wang T, Pracht ED, Schmidt M, Jakob PM: *Imaging lung function using rapid dynamic acquisition of T1-maps during oxygen enhancement*. MAGMA,

- 16(5):246–253, 2004.
- [56] Wacker CM. *persönliche Mitteilung*, 2001.
- [57] Jung PH, Borgmann T, Strotmann J, Wacker CM, Dueren C, Fidler F, Bauer WR, Angermann CE: *Noninvasive assessment of coronary flow reserve by intravenous myocardial contrast echocardiography: Comparison with magnetic resonance imaging*. Eur Heart Journal, 4:544, 2002.
- [58] Keijer JT, Bax JJ, van Rossum AC, et al.: *Myocardial perfusion imaging: clinical experience and recent progress in radionuclide scintigraphy and magnetic resonance imaging*. Int Jour Card Imag, 13:415–431, 1997.
- [59] Nagel E, al-Saadi N, Fleck E: *Cardiovascular magnetic resonance: myocardial perfusion*. Herz, 25(4):409–16, 2000.
- [60] Laddis T, Manning WJ, Danias PG: *Cardiac MRI for assessment of myocardial perfusion: current status and future perspectives*. Jour Nucl Cardiol, 8:207–214, 2001.
- [61] Arai AE: *Magnetic resonance first-pass myocardial perfusion imaging*. Top Magn Reson Imag, 11:383–398, 2000.
- [62] Wagner A, Mahrholdt H, Sechtem U, et al.: *MR imaging of myocardial perfusion and viability*. Magn Reson Imaging Clin N Am, 11:49–66, 2003.
- [63] Schwaiger M, Muzik O: *Assessment of myocardial perfusion by positron emission tomography*. Am Jour Cardiol, 67(14):35D–43D, 1991.
- [64] Ibrahim T, Nekolla SG, Schreiber K, et al.: *Assessment of coronary flow reserve: comparison between contrast-enhanced magnetic resonance imaging and positron emission tomography*. Jour Am Coll Cardiol, 39:864–870, 2002.
- [65] Bloembergen N, Purcell EM, Pound RV: *Relaxation Effects in Nuclear Magnetic Resonance Absorption*. Phys Rev, 73:679–712, 1948.
- [66] Solomon I: *Relaxation Processes in a System of Two Spins*. Phys Rev, 99(2):559–565, 1955.
- [67] Gadian DG, Payne JA, Bryant DJ, Young IR, Carr DH, Bydder GM: *Gadolinium-DTPA as a contrast agent in MR imaging—theoretical projections and practical observations*. Jour Comput Assist Tomogr, 9(2):242–251, 1985.
- [68] Grodd W, Brasch RC: *Magnetopharmazeutische Kontrastveränderungen in der Kernspintomographie*. ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed, 145(2):130–139, 1986.
- [69] Hirn S: *Quantitative Perfusionsmessungen am menschlichen Herzen mittels First-Pass Kernspintomographie*. Diplomarbeit, Würzburg, 2002.

- [70] Jerosch-Herold M, Wilke N, Stillman AE: *Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution*. Med Phys, 25(1):73–84, 1998.
- [71] Axel L: *Tissue mean transit time from dynamic computed tomography by a simple deconvolution technique*. Invest Radiol, 18(1):94–99, 1983.
- [72] Kety SS: *Measurement of local contribution within the brain by means of inert, diffusible tracers: examination of the theory, assumptions, and possible sources of error*. Acta Neurol Scand Suppl, 14:20–23, 1965.
- [73] Jerosch-Herold M, Wilke N, Stillman AE, Wilson RF: *Magnetic resonance quantification of myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution*. Med Phys, 25, 1998.
- [74] Thompson HK Jr, Starmer CF, Whalen RE, McIntosh HD: *Indicator Transit Time Considered as a Gamma Variate*. Circ Res, 14:502–515, 1964.
- [75] Wilke N, Jerosch-Herold M, Wang Y, Huang Y, Christensen BV, Stillman AE, Ugurbil K, McDonald K, Wilson RF: *Myocardial perfusion reserve: assessment with multisection, quantitative, first-pass MR imaging*. Radiology, 204(2):373–84, 1997.
- [76] Haase A: *Snapshot FLASH MRI: applications to T1, T2, and chemical-shift imaging*. Magn Reson Med, 13:77–89, 1990.
- [77] Deichmann R, Haase A: *Quantification of T1 values by snapshot-FLASH NMR imaging*. Jour Magn Reson Imag, 96:608–612, 1992.
- [78] Deichmann R, Hahn D, Haase A: *Fast T1 mapping on a whole-body scanner*. Magn Reson Med, 42(1):206–209, 1999.
- [79] Kingsley PB: *Methods of Measuring Spin-Lattice (T1) Relaxation Times: An Annotated Bibliography*. Concepts Magn Reson, 11(4):243–276, 1999.
- [80] Kaptein R, Dijkstra K, Tarr CE: *A Single-Scan Fourier Transform Method for Measuring Spin-Lattice Relaxation Times*. Jour Magn Reson, 24:295–300, 1976.
- [81] Silver MS, Joseph RI, Chen CN, Sank VJ, Hoult DI: *Selective population inversion in NMR*. Nature, 310(5979):681–683, 1984.
- [82] Wilke N, Jerosch-Herold M: *Assessing myocardial perfusion in coronary artery disease with magnetic resonance first-pass imaging*. Cardiol Clin, 16(2):227–46, 1998.
- [83] Eichenberger AC, Schuiki E, Kochli VD, et al.: *Ischemic heart disease: assessment with gadolinium-enhanced ultrafast MR imaging and dipyridamole stress*. Jour Magn Reson Imag,

- 4:425–31, 1994.
- [84] Al-Saadi N, Gross M, Bornstedt A, Schnackenburg B, Klein C, Fleck E, Nagel E: *Vergleich verschiedener Parameter zur Bestimmung eines Index der myokardialen Perfusionsreserve zur Erkennung von Koronarstenosen mit kardiovaskulärer Magnetresonanztomographie*. Zeit Kardiol, 90:824–834, 2001.
- [85] Alfakih K, Plein S, Thiele H, Jones T, Ridgway JP, Sivananthan MU: *Normal human left and right ventricular dimensions for MRI as assessed by turbo gradient echo and steady-state free precession imaging sequences*. Jour Magn Reson Imag, 17(3):323–329, 2003.
- [86] Klocke FJ, Simonetti OP, Judd RM: *Limits of detection of regional differences in vasodilated flow in viable myocardium by first-pass magnetic resonance perfusion imaging*. Circulation, 104:2412–2416, 2001.
- [87] Wacker CM, Bauer WR: *Neue Ansätze der Magnetresonanztomographie zur Beschreibung myokardialer Mikrozirkulationsparameter am Menschen*. Herz, 28(2):74–81, 2003.
- [88] Kemp HG: *Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms*. Am Jour Cardiol, 32:375–376, 1973.
- [89] Rossetti E, Fragasso G, Mellone R, et al.: *Magnetic resonance contrast enhancement with gadolinium-DTPA in patients with angina and angiographically normal coronary arteries: effect of chronic beta-blockage*. Cardiologia, 44:653–659, 1999.
- [90] Schwartzman PR, Srichai MB, Brunken R, et al.: *Delayed-enhancement (DE) MR: comparison with dobutamine stress echo (DSE), positron emission tomography (PET), and contraction/perfusion MRI for determination of myocardial viability*. Circulation, 104(17):II-534, 2001.
- [91] Zamorano J, Delgado J, Almeria C, et al.: *Reason for discrepancies in identifying myocardial viability by thallium-201 redistribution, magnetic resonance imaging, and dobutamine echocardiography*. Am Jour Cardiol, 90:455–459, 2002.
- [92] Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, et al.: *Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography*. Circulation, 105:162–167, 2002.
- [93] Keidel WD: *Physiologie*. Thieme Verlag, Stuttgart, 1967.
- [94] Dulce MC, Duerinckx AJ, Hartiala J, et al.: *MR imaging of the myocardium using nonionic contrast medium: signal-intensity changes in patients with subacute myocardial infarction*. Am Jour Roentgenol, 160:963–970, 1993.

- [95] Kim RJ, Chen EL, Lima JAC, Judd RM: *Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction*. *Circulation*, 94:3318–3326, 1996.
- [96] Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U: *Assessment of myocardial viability by cardiovascular magnetic resonance imaging*. *Eur Heart Jour*, 23:602–619, 2002.
- [97] Kim RJ, Hillenbrand HB, Judd RM: *Evaluation of myocardial viability by MRI*. *Herz*, 25:417–430, 2000.
- [98] Kim RJ, Shah DJ, Judd RM: *How we perform delayed enhancement imaging*. *Jour Cardiovasc Magn Reson*, 5:505–514, 2003.
- [99] Rogers WJ, Rhodes D, Biederman R, et al.: *Timing is everything: time course of myocardial delayed enhancement after acute MI*. *Circulation*, 104(17):II-639, 2001.
- [100] Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al.: *Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function*. *Circulation*, 100:1992–2002, 1999.
- [101] Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, et al.: *An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction*. *Radiology*, 218:215–223, 2001.



## Narbenbildung mittels Delayed-Hyperenhancement-Bildgebung

Delayed-Hyperenhancement-Bildgebung<sup>1</sup> (LE, verzögerte Aufhellung, engl.) ist zur Zeit die Referenzmethode, einen Nachweis von Narbengewebe im Herzmuskel zu führen, wie Vergleichsstudien mit Streß-Echokardiographie und der Positronen-Emissionstomographie belegen [90, 91, 92].

Dabei wird nach Gabe von Kontrastmittel, das die Blutbahn verlassen kann, eine späte, typisch etwa 15 Minuten nach KM-Gabe, Aufhellung entsprechend kontrastierter MR-Aufnahmen festgestellt, die auf verbliebenen, sehr langsam auswaschenden Kontrastmittelrückständen im Narbengewebe beruhen.

Der Umbau des Zellgewebes in den betroffenen Regionen führt zum einen zu einer erhöhten Durchlässigkeit und zum anderen zu einer Vergrößerung des Zellzwischenraumes, und damit zu einem größeren Ausbreitungsvolumen des Kontrastmittels. Die mit dem vergrößerten Volumen einhergehenden längeren Diffusionsstrecken der Kontrastmittelmoleküle führt zu einer effektiv langsameren Auswaschung aus dem Narbengewebe als aus dem normal strukturierten und durchbluteten<sup>2</sup> Herzmuskelgewebe [93, 87].

Dabei ist darauf hinzuweisen, dass diese verspätete Aufhellung nicht spezifisch in infazierten Regionen des Herzmuskel auftritt, sondern auch in einer Reihe anderer Erkrankungen wie in Tumoren oder Herzmuskelentzündungsherden. So ist in diesen Fällen das gebotene Bild der Aufhellung ein Schlüssel für die richtige klinische Diagnose.

Dieser Effekt wurde zuerst von [94] beschrieben, aber erst eine Reihe von technischen Verbesserungen in der Aufnahme und ausführliche Studien haben die klinische Relevanz dieses Experiments zeigen können [95, 96, 97].

---

<sup>1</sup>Weitere in der Literatur zu findende Bezeichnungen sind (engl.) „late enhancement“, „delayed enhancement MR imaging“, „myocardial delayed enhancement“ usw.

<sup>2</sup>Im Narbengewebe ist i.d.R. die Durchblutung deutlich reduziert. Diese verminderte Aufnahme von Kontrastmittel wird im First-Pass Experiment ausgenutzt. Im Delayed-Hyperenhancement erreicht zwar wenig Kontrastmittel das betroffene Gewebe, die Verbleibedauer ist aber deutlich länger. Nach geeigneter Wartezeit liegt effektiv im Narbengewebe eine größere Kontrastmittelkonzentration vor.

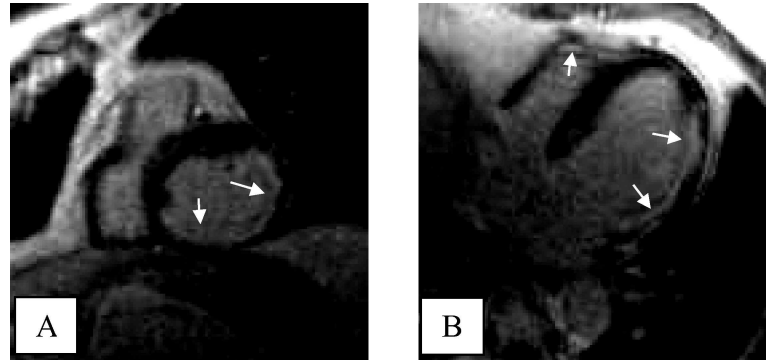


ABBILDUNG A.0.1. Beispielmessung für Delayed-Hyperenhancement. (A) in der Kurzachsen-Ansicht und (B) hier zusätzlich in der Langachsen-Ansicht in einem Patienten mit Hinterwandinfarkt. Deutlich zu erkennen ist die hell abgebildete Narbenregion (Pfeile) des Herzmuskels nach einer Wartezeit von  $T_{LE} = 15$  min. In der Langachsen-Ansicht ist hier zusätzlich ein Delayed-Hyperenhancement in der Basis der rechten Herzkammer zu erkennen. Diese Aufnahme ist im Rahmen dieser Arbeit entstanden.

Herkömmliche Umsetzungen nehmen stark  $T_1$ -gewichtete Bilder [98] nach Gabe einer Kontrastmitteldosis von bis zu  $0.2 \left[ \frac{mmol}{kg} \right]$  auf. Die Wartezeit  $T_{LE}$  zwischen Kontrastmittelgabe und Bildaufnahme wird in einem Intervall von  $T_{LE} = 5$  min bis  $T_{LE} = 30$  min gewählt. Eine zu kurze Wartezeit führt zu einer Unterschätzung des Infarktbereiches, ist die Zeit zu groß gewählt, kann der Kontrast zwischen Narbe und normalem Gewebe aufgrund von zu starker KM-Auswaschung zu gering sein [99]. Wählt man die Zeit aus dem beschriebenen Zeitintervall, so ändert sich die bestimmte Infarktgröße nicht wesentlich [100].

Die typische Messung für Delayed-Hyperenhancement nimmt EKG-getriggerte mit einem Inversionspuls präparierte FLASH-Aufnahmen auf. Dabei können in einem Atemhaltezyklus mehrere dieser Aufnahmen gemacht werden [101]. Die Wartezeit  $T_I$  zwischen Bildaufnahme und Inversion wird dabei gerade so gewählt, daß das normale Gewebe schwarz erscheint, typisch finden sich hier Zeiten von  $T_I = 200$  ms bis  $T_I = 300$  ms, je nach gegebener Dosis und Wartezeit  $T_{LE}$  (vgl. Abb. A.0.1).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Delayed-Hyperenhancement Aufnahme als Standardmessung im Anschluß an die First-Pass Untersuchung durchgeführt. Die Wartezeit wurde hier auf  $T_{LE} = 15$  min festgelegt. Die Aufnahme erfolgte in den Schichtpositionen, die die First-Pass Messung vorgab. Die Wartezeit  $T_I$  wurde in einem Bereich von 240 ms bis 280 ms so angepaßt, daß das normale Gewebe schwarz erschien. Die Aufnahmeparameter der FLASH-Aufnahme waren, bis auf den Anregungswinkel  $\alpha = 7^\circ$ , identisch mit dem zuvor durchgeführten First-Pass Experiment.

## Eigene Veröffentlichungen

### Originalarbeiten:

F. Weidemann, C.M. Wacker, A. Rauch, W.R. Bauer, B. Bijmens, G.R. Sutherland, G. Ertl, W. Voelker, **F. Fidler**, J.M. Strotmann: *Ultrasonic Strain Rate Imaging can Predict the Recovery of Function after Acute Myocardial Infarction and Assess the Transmurality of Scar in Chronic Infarctions*. Circulation 2004 (eingereicht).

J.F.T. Arnold, **F. Fidler**, T. Wang, E.D. Pracht, M. Schmidt, P.M. Jakob: *Imaging lung function using rapid dynamic acquisition of T1-maps during oxygen enhancement*. MAGMA 2004;16(5):246-253.

**F. Fidler**, C.M. Wacker, C. Düren, M. Weigel, P.M. Jakob, W.R. Bauer, A. Haase: *Myocardial Perfusion Measurements by Spin-Labeling Under Different Vasodynamic States*. Jour Card Magn Reson 2004;6(2):509-516.

C.M. Wacker\*, **F. Fidler**\*, C. Düren, S. Hirn, P.M. Jakob, G. Ertl, A. Haase, W.R. Bauer: *Quantitative assessment of myocardial perfusion with a spin-labeling technique: preliminary results in patients with coronary artery disease*. Jour Magn Reson Imag 2003;18(5):555-560. (\* gleicher Beitrag)

S. Olt, P. Schmitt, **F. Fidler**, A. Haase, P.M. Jakob: *Microscopic spin tagging (MiST) for flow imaging*. MAGMA 2002;15(1-3):45-51.

A. Haase, F. Odoj, M. von Kienlin, J. Warnking, **F. Fidler**, A. Weisser, M. Nittka, E. Rommel, T. Lanz, B. Kalusche, M.A. Griswold: *NMR Probeheads for In Vivo Applications*. Concepts Magn Res 2000;12(6):361-388.

**Konferenzbeiträge (nach Themengruppen):****Quantitative Durchblutung:**

**F. Fidler**, A. Rauch, C.M. Wacker, W.R. Bauer, A. Haase, P.M. Jakob: *New model to derive quantitative CA concentrations: Determine quantitative cardiac first-pass perfusion in patient using high CA dose.* ESMRMB 2004 (angenommen als Vortrag)

**F. Fidler**, A. Rauch, C.M. Wacker, W.R. Bauer, A. Haase, P.M. Jakob: *Improved Quantitative Cardiac Perfusion in High CA Dose MR First-Pass: Patient Study.* Proc. ISMRM 2004. (Posterpräsentation)

C.M. Wacker, **F. Fidler**, C. Düren, P.M. Jakob, A. Haase, W.R. Bauer: *Quantitative Assessment of Myocardial Perfusion Measurements with a Spin-Labeling Technique: Preliminary Results in Patient with Coronary Artery Disease.* Jour Card Magn Reson 2004;6(1):73-74. (Vortrag)

C.M. Wacker, **F. Fidler**, C. Düren, P.M. Jakob, A. Haase, W.R. Bauer: *Myocardial Perfusion Measurements by Spin-Labeling Under Different Vasodynamic States.* Jour Card Magn Reson 2004;6(1):119-120. (Posterpräsentation)

**F. Fidler**, P.M. Jakob, A. Haase: *Improved Quantification in the High Dose Regime for First-Pass MR Perfusion Imaging.* Proc. ISMRM 2003. (Vortrag)

**F. Fidler**, P.M. Jakob, A. Haase: *Assessment of quantitative contrast agent concentration in dynamic magnetic resonance First-Pass perfusion imaging.* Proc. ESMRMB 2003 (Vortrag)

**F. Fidler**, C.M. Wacker, M. Weigel, P. Schmitt, S. Hirn, P.M. Jakob, A. Haase: *Myocardial perfusion in human heart under rest, adenosine stress and extend oxygen consumption at 2T: A quantitative spin-labeling approach*. Magma 2002;15(S1):70. (Vortrag)

P.H. Jung, T. Borgmann, J. Strotmann, C.M. Wacker, C. Düren, **F. Fidler**, W.R. Bauer, C.E. Angermann: *Noninvasive assessment of coronary flow reserve by intravenous myocardial contrast echocardiography: Comparison with magnetic resonance imaging*. Eur Heart Journal 2002;4:544. (Vortrag)

**F. Fidler**, S. Hirn, C.M. Wacker, W.R. Bauer, P.M. Jakob, A. Haase: *Quantitative Assessment of Myocardial Perfusion in Human Heart under Rest and Adenosine Induced Stress breathing Air and Oxygen at 2 Tesla*. Proc. ISMRM 2002. (Vortrag)

S. Olt, P. Schmitt, **F. Fidler**, A. Haase, P.M. Jakob: *Microscopic Spin Tagging (MiST) for Flow Imaging*. MAGMA 2001;9(S1):377. (Vortrag)

**F. Fidler**, C.M. Wacker, P.M. Jakob, A. Haase: *Quantitative Assessment of Myocardial Perfusion by Spin-labeling Method in Human Heart under Rest and Stress at 2T*. Proc RSNA 2001. (Vortrag)

O. Mühling, **F. Fidler**, R. Shah, A. Zenovich, B. Wilson, R. Wilson, M. Jerosch-Herold, L. Miller, N. Wilke: *Bestimmung des Endokardialen/Epikardialen Blutfluß mit Quantitativer First-Pass Magnetresonanztomographie (QMR) bei Patienten nach Ortotropher Herztransplantation*. D Gesell Kardiol 2000. (Vortrag)

#### **Neue Methoden:**

J.F.T. Arnold, **F. Fidler**, T. Wang, E.D. Pracht, M. Schmidt, P.M. Jakob: *Imaging lung function using rapid dynamic acquisition of T1-maps during oxygen enhancement*. Proc. ESMRMB 2003. (Vortrag)

**F. Fidler**, P.M. Jakob, A. Haase: *2D and 3D trueFISP imaging with inherent fat cancellation*. Magma 2002;15(S1):212. (Posterpräsentation)

P. Schmitt, M.A. Griswold, **F. Fidler**, P.M. Jakob, M. Kotas, M. Flentje, A. Haase: *Quantification of both T1 and T2 values with IR TrueFISP experiments*. Magma 2002;15(S1):228. (Posterpräsentation)

J. Schneider, T. Neuberger, E. Fekete, T. Lanz, C. Weidensteiner, **F. Fidler**, S. Neubauer, A. Haase, M.v. Kienlin: *Simultaneous Detection of Phosphocreatin and Creatin-Signal During Hypoxia in Isolated Rat Heart - An interleaved 1H/31P-Study*. Magma 2000;11(S1):79-80. (Vortrag)

#### **Technische Neuerungen:**

M. Blaimer, T. Lanz, M.A. Griswold, **F. Fidler**, A. Haase, A. Webb: *An Inductively Coupled Dipole Resonator for Interventional Applications*. Proc. ISMRM 2002. (Posterpräsentation)

**F. Fidler**, A. Förster, M.A. Griswold, M. Nittka, A. Haase: *Noise Matched "Solder & Go" Modular Low Noise Preamplifier for Surface Coils*. Magma 2000;11(S1):165-166. (Posterpräsentation)

**F. Fidler**, F. Odoj, M.v. Kienlin, A. Haase: *Low Temperature, Low Noise, High Magnetic Field Preamplifier for High Temperature Superconducting Coils*. Proc. ISMRM 1999. (Posterpräsentation)

**F. Fidler**, F. Odoj, M.v. Kienlin, A. Haase: *Low Noise Preamplifier for NMR High Temperature Superconducting Application*. Magma 1998;6(S1):106. (Vortrag)

## Wissenschaftliche Preise

### **Max-Schaldach Forschungsstipendium 2004**

vergeben von der

*Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung (DGK)*

an O. Ritter, K. Hiller, **F. Fidler**, M. Nahrendorf, W.R. Bauer

verliehen auf der 70. Jahrestagung in Mannheim.

### **Posterpreis der Euro CMR/SCMR 2004**

vergeben von der

*European Society of Cardiology* und der *Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* (Euro CMR/SCMR)

an C.M. Wacker, **F. Fidler**, C. Düren, P.M. Jakob, A. Haase, W.R. Bauer

verliehen auf der 7. Jahrestagung der Euro CMR/SCMR in Barcelona, Spanien.

### **Helmholtz-Preis 2003**

vergeben von der

*Physikalisch Technischen Bundesanstalt (PTB)*

an W.R. Bauer, C.M. Wacker, W. Nadler, C. Waller, M. Nahrendorf, L. Schadt, K. Hiller, E. Rommel, P. Jakob, **F. Fidler**

verliehen im Bundesministerium für Wirtschaft und Arbeit, Berlin.

**Young Investigator Award (scientific) der ESMRMB 2003**

vergeben von der

*European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology*

an J.F.T. Arnold, **F. Fidler**, T. Wang, E.D. Pracht, M. Schmidt, P.M. Jakob

verliehen auf der 20. Jahrestagung der ESMRMB 2003 in Rotterdam, Niederlande.

**Young Investigator Award (clinical) der ESMRMB 2002**

vergeben von der

*European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology*

an **F. Fidler**, C.M. Wacker, M. Weigel, P. Schmitt, S. Hirn, P.M. Jakob, A. Haase

verliehen auf der 19. Jahrestagung der ESMRMB 2002 in Cannes, Frankreich.



## Danksagung

**Professor Dr. A. Haase** danke ich für die interessante Themenstellung und die fortdauernde Unterstützung während seiner Zeit als Lehrstuhlinhaber der Experimentellen Physik 5. Auch danke ich für die finanzielle Unterstützung meiner Arbeit und die Möglichkeit, die Ergebnisse auf nationalen und internationalen Konferenzen zu präsentieren.

**Professor Dr. P.M. Jakob** danke ich für die für die vielen richtungweisenden Diskussionen und sein stetes Interesse an meiner Arbeit. Besonders hervorzuheben ist seine Gabe, schwierige Probleme in lösbare Fragestellungen umzuwandeln und so oft und gern Umwege zu ersparen.

Stellvertretend für die hervorragende Zusammenarbeit mit der Kardiologie der Medizinischen Universitätsklinik danke ich **PD Dr. Dr. W.R. Bauer** für die Unterstützung der vielen gemeinsamen Projekte.

Dieser Dank geht auch an PD Dr. C. Wacker, Dr. A. Rauch, Dr. K. Hiller, Dr. C. Waller, C. Düren, S. Eigner, A. Aman, C. Schwerdtfeger, F. Girardet, N. Hahn, Professor Dr. G. Ertl.

A. Förster, S. Hirn, J. Maier danke ich für die fruchtbare Zusammenarbeit während ihrer Diplomarbeit bzw. Projektpraktikum.

Stellvertretend für die Radiologische Abteilung der Medizinischen Universitätsklinik danke ich Professor Dr. D. Hahn, Dr. T. Pabst und ihren Mitarbeitern aus Bau 24 für die Möglichkeit, daß sie in der Anfangsphase meiner Arbeit Meßzeit und Hilfe zur Verfügung stellten.

Professor Dr. N. Wilke, Professor Dr. M. Jerosch-Herold danke ich für anregende Diskussionen und für die Möglichkeit, in ihrem Forschungsbetrieb mitarbeiten zu dürfen.

V. Jellus, Dr. M. Griswold, Dr. R. Deichmann, Dr. M. Nittka danke ich für viel Hilfe bei Programmierfragen und bei der Entwicklung der Herzempfangsspule.

Ein besonderer Dank geht an meine Kollegen beim Lehrstuhl für Experimentelle Physik 5.

Darunter ist stellvertretend für alle, die sich um die Wartung der zahlreichen Computer kümmern V. Behr zu nennen.

Für die gute Zusammenarbeit am Tomikon S200 bedanke ich mich bei Dr. A. Greiser, P. Schmitt, Dr. S. Olt, M. Weigel, M. Müller, M. Seifert, F. Breuer.

Für den problemlosen Erfahrungsaustausch am Siemens Vision bedanke ich mich bei Dr. M. Griswold, F. Breuer, M. Blaimer, P. Schmitt, M. Müller, E. Pracht, J. Arnold.

Für ihre stete Hilfe bedanke ich mich bei S. Voll, E. Fekete, Dr. K. Hiller, Dr. E. Rommel, R. Kharrazian, S. Außenhofer, N. Seiberlich, I. Ramoz, A. Schmidt, H. Eaton, L. Reichert.

Ein besonderer Dank für stete Unterstützung geht an Cordula Krell, meine Eltern Christa und Reinhard Fidler und meine Geschwister Julia Getzlaff und Alexander Fidler.

# Lebenslauf

## Florian Fidler

Egloffsteinstraße 2, 97072 Würzburg  
Geboren am 27.März.1971 in Haan (Bergisches Land)

## Schulbildung

- 1977 -1981 Grundschule Unterdörnen (Wuppertal-Barmen)  
1981 -1990 Gymnasium Sedanstrasse (Wuppertal-Barmen)  
31.03.1990 Abschluß Allgemeine Hochschulreife mit Note „gut“

## Studium

- 1991 -1994 Studium Physik (Diplom II) an der Bergischen Uni/GHS Wuppertal  
1993 -1994 Studium Materialwissenschaft (Diplom II) an der Bergischen Uni/GHS Wuppertal  
1995 -1998 Studium Physik an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
1997 -1998 Diplomarbeit am Lehrstuhl für Experimentelle Physik 5 der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg:  
*„Bau von rauscharmen Vorverstärkern für den Einsatz in NMR-Geräten“*  
23.10.1998 Abschluß Diplom-Physiker Univ. mit Note „sehr gut“

## Promotion

- 1999 -2004 Promotion am Lehrstuhl für Experimentelle Physik 5 der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg:  
*„Die Durchblutung des menschlichen Herzmuskels: Quantitative Bestimmung in vivo mittels Kernspintomographie“*  
Okt. 1999 Forschungsaufenthalt bei der Arbeitsgruppe N. Wilke am Fairview Medical Center (Minneapolis, USA) für First-Pass Durchblutungsmessungen.  
Jan. 2000 Forschungsaufenthalt bei der Arbeitsgruppe L. Darasse an der Universität Orsay (Paris, Frankreich) zur Entwicklung von Vorverstärkern für supraleitende NMR-Spulen.

## Sonstiges

- 03-06.2003 Praktikum in der *n-tv / CNN Deutschland* Redaktion der Nachrichtenagentur DFA in Düsseldorf.

Würzburg, den 21.10.2004

(Florian Fidler)



# Ehrenwörtliche Erklärung

gemäß §6 Absatz 1 Ziffer 3 und 7

der Promotionsordnung der

Fakultät für Physik und Astronomie der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Hiermit erkläre ich ehrenwörtlich, daß ich die Dissertation selbständig und ohne fremde Hilfe angefertigt und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe. Alle Ausführungen, die wörtlich oder sinngemäß übernommen wurden, sind als solche gekennzeichnet.

Die Dissertation wurde bisher weder vollständig noch teilweise einer anderen Hochschule mit dem Ziel, einen akademischen Grad zu erwerben, vorgelegt.

Am 23. Oktober 1998 wurde mir von der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg der akademische Grad „Diplom-Physiker Univ.“ verliehen. Weitere akademische Grade habe ich weder erworben noch versucht zu erwerben.

Würzburg, den 21.10.2004

(Florian Fidler)

