

# **In vivo MR-Mikroskopie am kardiovaskulären System der Maus**

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

vorgelegt von

Volker Herold

aus Marktheidenfeld

Würzburg 2010

Eingereicht am: .....  
bei der Fakultät für Physik und Astronomie

1. Gutachter: PROF. DR. RER. NAT. PETER M. JAKOB  
2. Gutachter: PROF. DR. MED. DR. RER. NAT. WOLFGANG R. BAUER  
der Dissertation.

1. Prüfer: PROF. DR. RER. NAT. PETER M. JAKOB  
2. Prüfer: PROF. DR. MED. DR. RER. NAT. WOLFGANG R. BAUER  
3. Prüfer: PROF. DR. RER. NAT. BJOERN TRAUZETTEL  
im Promotionskolloquium.

Tag des Promotionskolloquiums: .....

Doktorurkunde ausgehändigt am: .....

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Grundlagen</b>	<b>5</b>
2.1	Physikalische Grundlagen . . . . .	5
2.1.1	Der Kernspin im statischen Magnetfeld . . . . .	5
2.1.2	Anregung und Relaxation . . . . .	6
2.1.3	Kernspinresonanz-Bildgebung . . . . .	8
2.1.3.1	Schichtselektion . . . . .	9
2.1.4	$k$ -Raum-Konzept und Fourier-Bildgebung . . . . .	9
2.1.5	Bewegungskompensation und Bewegungskodierung . . . . .	12
2.1.5.1	Bewegungskompensation . . . . .	12
2.1.5.2	Bewegungskodierung . . . . .	13
2.2	Biologische Grundlagen . . . . .	15
2.2.1	Morphologie und Physiologie des Mäuseherzens . . . . .	15
2.2.2	Arteriell System und arteriosklerotische Veränderungen . . . . .	15
2.3	Experimenteller Aufbau . . . . .	17
2.3.1	Biopsec 70/20 . . . . .	17
2.3.1.1	Hauptmagnet und Gradientensystem . . . . .	17
2.3.1.2	HF-Spulen und Tierhandlingsystem . . . . .	17
2.3.2	Avance 750 . . . . .	17
2.3.2.1	Hauptmagnet und Gradientensystem . . . . .	17
2.3.2.2	HF-Spulen und Tierhandlingsystem . . . . .	18
<b>3</b>	<b>Untersuchung der Morphologie und Funktion arteriosklerotischer Ablagerungen</b>	<b>19</b>
3.1	Einleitung . . . . .	19
3.2	Messaufbau und Methoden . . . . .	20
3.2.1	Hardware . . . . .	20
3.2.2	MR-Sequenzen und Validierung . . . . .	21
3.2.2.1	Multischicht CPMG-Sequenz zur morphologischen Bildgebung . . . . .	21
3.2.2.2	3D-Black-Blood-FLASH-Sequenz zur morphologischen Bildgebung . . . . .	23
3.2.2.3	Cine-/Phasendifferenz-Bildgebung zur Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit und der Umfangsdehnung . . . . .	23
3.2.3	Optimierung und Validierung . . . . .	23
3.2.3.1	Interferenzfreie Erzeugung von Herz und Atemtriggersignalen . . . . .	23
3.2.3.2	Fehler durch chemische Verschiebung . . . . .	27
3.2.3.3	Bewegungskompensierte und bewegungskodierende Cine-Messung . . . . .	29
3.3	Datenauswertung und Statistik . . . . .	30
3.3.1	Morphologieexperimente . . . . .	31

3.3.2	Messung der Umfangsdehnung . . . . .	31
3.3.3	Flussmessung . . . . .	33
3.4	Ergebnisse . . . . .	34
3.4.1	Untersuchung der Plaque-Morphologie bei 17,6 T und 7 T . . . . .	34
3.4.2	Ergebnisse der Verlaufsstudie . . . . .	38
3.4.3	Diskussion . . . . .	40
<b>4</b>	<b>Messung der Umfangsdehnung der aufsteigenden Aorta mithilfe der Phasendifferenzmethode</b>	<b>45</b>
4.1	Einleitung . . . . .	45
4.2	Messaufbau und Methode . . . . .	46
4.2.1	Hardware . . . . .	46
4.2.2	MR-Sequenzen und Validierung . . . . .	46
4.2.3	Datenauswertung . . . . .	47
4.3	Ergebnisse . . . . .	49
4.3.1	Phantom Experimente und Validierung . . . . .	49
4.3.2	In vivo Resultate . . . . .	51
4.4	Diskussion . . . . .	52
<b>5</b>	<b>In vivo Bestimmung des arteriellen Pulsdrucks in Mäusen mit MR-Methoden</b>	<b>55</b>
5.1	Grundlagen: Pulsierender Fluss in elastischen Gefäßen . . . . .	55
5.1.1	Gefäßmechanik . . . . .	55
5.1.2	Navier Stokes Gleichung . . . . .	57
5.1.2.1	Statischer Fluss in einem starren Rohr . . . . .	60
5.1.2.2	Eindimensionale Wellengleichung . . . . .	62
5.1.2.3	Wellenleitung im elastischen Schlauchmodell mit Dämpfung . . . . .	64
5.2	Einführung in das MR-Messverfahren . . . . .	67
5.3	Messmethodik . . . . .	70
5.4	Ergebnisse . . . . .	72
5.5	Diskussion . . . . .	73
<b>6</b>	<b>In vivo Messung der arteriellen Pulswellengeschwindigkeit in Mäusen</b>	<b>79</b>
6.1	Einleitung . . . . .	79
6.2	Materialien und Messmethodik . . . . .	80
6.3	Ergebnisse . . . . .	85
6.4	Diskussion . . . . .	90
<b>7</b>	<b>Zeitaufgelöste Evaluierung dreidimensionaler Bewegungsverläufe im Mäusemyokard</b>	<b>97</b>
7.1	Einleitung . . . . .	97
7.2	Messaufbau und Methoden . . . . .	98
7.2.1	Hardware . . . . .	98
7.2.2	MR-Sequenzen und Validierung . . . . .	99
7.2.3	Datenauswertung . . . . .	100
7.3	Ergebnisse . . . . .	101
7.3.1	Validierungsmessungen . . . . .	101
7.3.2	In vivo Messungen . . . . .	101
7.3.3	Diskussion . . . . .	104

---

<b>8 Zusammenfassung</b>	<b>107</b>
<b>Summary</b>	<b>111</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>115</b>
<b>Publikationen</b>	<b>125</b>
<b>Danksagung</b>	<b>129</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>131</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>132</b>



# Kapitel 1

## Einleitung

Im Jahr 2001 ließ sich fast jede zweite Todesursache (47,2 %) auf eine Herz-Kreislaufkrankung zurückführen. Erhebliche Investitionen und Bemühungen in der medizinischen Forschung konnten seither eine Reihe von Erfolgen in Diagnose und Therapie verzeichnen. Dennoch prognostiziert die Weltgesundheitsorganisation (WHO), dass bis zum Jahr 2015 weltweit die Infektionskrankheiten als häufigste Todesursache durch die Herz-Kreislaufkrankungen verdrängt werden. Zur Behandlung werden rund ein Viertel der jährlichen Ausgaben für Arzneimittel aufgewendet. Dabei ist eine Heilung häufig nicht möglich.

Die medizinische Forschung der letzten Jahre konzentriert sich zunehmend auf molekular und zellbiologische Methoden zur Verbesserung von Therapie und Diagnose. Eine wichtige Rolle spielt die Untersuchung genetischer Faktoren im Zusammenhang mit Umwelteinflüssen als Ursache für die Krankheitsentstehung. Unerlässlich sind hierfür die Erkenntnisse aus der Struktur- und Funktionsanalyse des menschlichen Genoms. Zur Bestimmung der Funktion menschlicher Gene hat sich das Mausmodell als wichtiger Bestandteil der Genomforschung etabliert [1]. Die Übereinstimmung der Erbinformation von Maus und Mensch beträgt über 97 % [2]. Für über 80 % der Mausgene gibt es ein identisches Gegenstück im menschlichen Genom. Zudem ermöglichen die Fortschritte der Molekulargenetik den Einsatz sogenannter transgener Tiere. Hierbei wird in den Zellkern des Organismus artfremdes oder arteigenes Erbgut eingebracht. Dadurch lassen sich beispielsweise verbesserte Tiermodelle menschlicher Krankheiten realisieren. Durch die Deaktivierung vorhandener Gene (die Erzeugung sogenannter *Knockout*-Tiere) ist es weiterhin möglich, gezielt die Funktionsweise einzelner Gene bzw. Gendefekte zu untersuchen. Eine Reihe von Krankheitsbildern lässt sich allerdings erst dann verstehen, wenn man die zugrundeliegende genetische Disposition im Zusammenspiel des gesamten Organismus studiert. Transgene- und Knockout-Mäuse stellen gerade diese Möglichkeit zur Verfügung und sind deshalb ein wesentlicher Bestandteil der pharmazeutischen Grundlagenforschung.

Wichtig ist dabei die Charakterisierung des Phänotyps mit entsprechenden diagnostischen Verfahren. Neben molekularbiologischen Techniken erfordert eine umfassende Beurteilung von Krankheitsverläufen und Therapieansätzen insbesondere die Einbeziehung nicht-invasiver Untersuchungsmethoden. Spezielle Fragestellungen im Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen lassen sich häufig erst im Rahmen von Verlaufstudien mit entsprechenden genmodifizierten Mausmodellen beantworten.

Als besonders vielversprechende Untersuchungsmethode hat sich in diesem Zusammenhang die Magnetresonanztomographie (kurz: MRT) entwickelt. Die physikalische Grundlage dieser Technologie, nämlich die magnetische Kernresonanz (engl.: Nuclear Magnetic Resonance, kurz: NMR), wurde von Bloch und Purcell 1946 unabhängig voneinander entdeckt [3, 4]. In den Folgejahren fand vor allem die NMR-Spektroskopie bei der Molekülstrukturaufklärung in der Chemie ein weites Anwen-

dungsfeld. Erst die technische Erweiterung durch den Einsatz von Magnetfeldgradienten im Jahre 1973 durch Mansfield und Lauterbur ermöglichte die Anwendung in der klinischen Bildgebung [5, 6]. Durch das in der Computer-Tomographie bekannte Verfahren der Projektionsrekonstruktion gelang es Lauterbur erstmals, orts aufgelöste zweidimensionale Bilder von Glaskapillaren zu erzeugen.

In der heutigen klinischen Bildgebung ist die MRT als nicht invasives Standardverfahren zur Untersuchung einer Vielzahl von Geweben und dynamischer Abläufe des menschlichen Organismus nicht mehr wegzudenken. Besonders Fragestellungen in der kardiovaskulären Forschung profitieren von ihrer Vielseitigkeit.

Aufgrund der geringen Abmessung muriner Organe und der schnellen Herzrate von ca. 550 Schlägen pro Minute stellen sich jedoch besonders bei der MRT an Mäusen große Herausforderungen an die technische Realisierung von Bildgebungsmethoden. Viele Verfahren, die sich am Menschen als Standard etabliert haben, können nicht oder nur unzureichend auf die Untersuchung am Mausmodell übertragen werden. Erst die Entwicklung schneller Gradientensysteme in Kombination mit optimierten Hochfrequenz-Spulen ermöglichte die Darstellung muriner Gewebestrukturen. Der Einsatz sehr hoher Magnetfeldstärken führte darüberhinaus zu einem verbesserten Signal-zu-Rausch-Verhältnis (engl.: signal to noise ratio; kurz: SNR) und schaffte die Grundlage für in vivo Untersuchungen in mikroskopischen Größenordnungen.

Gerade im Bereich der Grundlagenforschung am Mausmodell gibt es jedoch eine Reihe von wichtigen Untersuchungsparametern, die bisher nur mit invasiven Methoden zugänglich sind. Ziel dieser Arbeit war es deshalb, ein möglichst breites Spektrum von nicht invasiven MR-Untersuchungsmethoden zur Charakterisierung des murinen kardiovaskulären Systems zur Verfügung zu stellen.

Mausmodelle für arteriosklerotische Gefäßerkrankungen erlauben das Studium grundlegender Mechanismen bei der Entstehung und Progression der typischen Gefäßwandveränderungen. In einem ersten Schritt dieser Arbeit sollten Methoden zur Darstellung der morphologischen Struktur der Gefäßwand weiterentwickelt und optimiert werden. Um die Ergebnisse morphologischer Untersuchungen der Veränderung funktioneller Parameter gegenüberzustellen, wurde weiterhin ein Verfahren zur Messung der Gefäßumfangsdehnung als Elastizitätsparameter implementiert. Ziel war es, im Rahmen einer Velastudie die entwickelten MR-Verfahren anzuwenden und zu untersuchen, inwieweit die Veränderung funktioneller Parameter den morphologischen Veränderungen vorausgeht. Die Beschreibung der Messverfahren und die Ergebnisse hierzu sind in **Kapitel 2** zusammengefasst.

Die Methoden zur Bestimmung der Gefäßumfangsdehnung nutzen die hochaufgelöste Cine-Bildgebung zur Bestimmung des Gefäßdurchmessers als Funktion der Zeit. Dabei hat sich gezeigt, dass die verwendeten manuellen Segmentierverfahren aufgrund der kleinen Abmessungen der Mauseaorta (Durchmesser ca. 1 mm) und der eingeschränkten Ortsauflösung stark fehleranfällig sind. In **Kapitel 3** wird deshalb ein Verfahren beschrieben, das die Phaseninformation der Signalwerte nutzt, um Verschiebungen im Subpixelbereich zu quantifizieren. Diese Methode stellt gerade in der Kleintierbildgebung eine wichtige Möglichkeit dar, um Bewegungen unterhalb der Auflösungsgrenze zu detektieren.

Zur Beschreibung der Vitalität arterieller Gefäße eignen sich besonders mechanische Eigenschaften wie beispielsweise die Elastizität. Bildgebende Verfahren, die ausschließlich die Gefäßwandbewegung darstellen, erlauben keine Quantifizierung der Gefäßelastizität. Zwar kann die relative Dehnung bestimmt werden, zur Beurteilung elastischer Eigenschaften fehlt jedoch eine Bezugsgröße wie beispielsweise der arterielle Pulsdruck. Im Rahmen dieser Arbeit sollte deshalb erörtert werden, inwieweit mit MR-technischen Methoden der dynamische arterielle Pulsdruck nicht invasiv bestimmt werden kann. In **Kapitel 4** wird dazu erstmals ein Verfahren vorgeschlagen, welches mit Hilfe der Phasendifferenzbildung aus den Parametern Blutflussgeschwindigkeit und Pulswellengeschwindigkeit (engl.: Pulse-Wave Velocity; kurz: PWV) die Bestimmung des dynamischen Verlaufs des

arteriellen Pulsdrucks erlaubt.

Die hierzu notwendige Pulswellengeschwindigkeit war bisher nicht im MR-Experiment in Mäusen erfassbar. Da die PWV jedoch ein wichtiger Indikator zur Beschreibung der Dysfunktion von Gefäßen darstellt, war es Ziel, MR-Verfahren zu implementieren, die eine Abschätzung dieses Parameters ermöglichen. In **Kapitel 5** werden dazu zwei Realisierungen vorgestellt. Zum einen konnte die regionale Pulswellengeschwindigkeit als Mittelwert über einen definierten Gefäßabschnitt bestimmt werden, zum anderen war es möglich, die lokale PWV als Funktion des Blutflusses und der zeitabhängigen Querschnittsveränderung des Gefäßes anzugeben. In einer Vergleichsstudie sollte darüberhinaus untersucht werden, inwieweit die Ausprägung arteriosklerotischer Veränderungen in verschiedenen Genotypen die Pulswellengeschwindigkeit beeinflusst.

Neben den Auswirkungen auf die Eigenschaften der Gefäßwand manifestieren sich Herz-Kreislauf-Erkrankungen jedoch auch in Veränderungen des Herzmuskels (Myokard). In einem weiteren Schritt sollten deshalb Methoden zur Darstellung der Funktionalität des Myokards implementiert werden. Mit Hilfe der Cine-Bildgebung konnte in bisherigen Studien bereits eine Quantifizierung grundlegender Parameter wie beispielsweise das endsystolische bzw. enddiastolische Muskel- und Blutvolumen bestimmt werden [7]. Weitergehende Untersuchungen von dynamischen Vorgängen im Mäusemyokard unter Verwendung der Signalphase als Träger von Bewegungsinformation erlaubten zudem die Darstellung zeitlich aufgelöster Bewegungskarten [8, 9]. Für die Beurteilung und Lokalisierung von Störungen der Herzfunktion aufgrund eines Myokardinfarkts beispielsweise sind bisherige Bildgebungsverfahren jedoch häufig nicht ausreichend. Eine eingeschränkte Orts-/Zeitaufösung sowie geringes SNR erlaubten nur zweidimensionale Bewegungsmessungen in einer einzelnen Messschicht. Im Rahmen dieser Arbeit sollten mithilfe der Phasendifferenzbildgebung Sequenzen zur Untersuchung von dreidimensionalen Bewegungsmustern im murinen Myokard implementiert und optimiert werden. Zeitlich und örtlich hochaufgelöste Bewegungskarten sollten zur Verfügung gestellt werden, um charakteristische Funktionsparameter des Myokards wie bspw. den Torsionswinkel in verschiedenen Herzbereichen zu quantifizieren. Die Ergebnisse hierzu sind in **Kapitel 6** zusammengefasst.



# Kapitel 2

## Grundlagen

### 2.1 Physikalische Grundlagen

#### 2.1.1 Der Kernspin im statischen Magnetfeld

Jedem Atomkern kann ein Gesamtdrehimpuls zugeordnet werden, der sogenannte Kernspin. Für Kerne mit einer ungeraden Anzahl von Neutronen oder Protonen ist dieser von Null verschieden und es lässt sich ein magnetisches Moment  $\vec{\mu}$  vom Gesamtdrehimpuls  $\vec{I}$  ableiten. Es gilt:

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{I}. \quad (2.1)$$

Dabei bezeichnet die Proportionalitätskonstante  $\gamma$  das gyromagnetische Verhältnis. Für den Wasserstoffkern ( $^1\text{H}$ ) gilt beispielsweise:  $\gamma/2\pi = 42.577 \text{ MHz/T}$ . In dieser Arbeit wurden alle Messungen am Wasserstoffkern durchgeführt, deshalb soll im Weiteren ausschließlich der  $^1\text{H}$ -Kern betrachtet werden. Aufgrund des einzelnen Protons mit der Kernspinquantenzahl  $1/2$  ergeben sich für den Operator  $\hat{I}_z$  des Wasserstoffkerns nur die beiden Eigenwerte  $+\hbar/2$  und  $-\hbar/2$ . Bringt man den  $^1\text{H}$ -Kern in ein statisches äußeres Magnetfeld der Flussdichte  $B_0$ , so kommt es zu einer Aufspaltung dieser Energieniveaus. Für die Eigenwerte des Hamiltonoperators

$$\hat{H} = -\gamma B_0 \hat{I}_z \quad (2.2)$$

gilt dann:

$$E_{\pm} = \pm \frac{1}{2} \hbar \omega_0 \quad \text{mit} \quad \omega_0 = \gamma B_0. \quad (2.3)$$

Die Frequenz  $\omega_0$  wird als Larmorfrequenz bezeichnet. Entsprechend dieser Eigenwerte lässt sich die Lösung der zeitabhängigen Schrödingergleichung für das beschriebene zwei-Niveau-System als Entwicklung nach stationären Zuständen angeben.

$$\Psi(t) = \sum_{m=\pm\frac{1}{2}} C_m \psi_m e^{-\frac{i}{\hbar} E_m t} \quad \text{mit} \quad C_m = \langle \psi_m, \Psi(t=0) \rangle. \quad (2.4)$$

Betrachtet man den Erwartungswert  $\langle \Psi | \vec{\mu} | \Psi \rangle$  des magnetischen Moments, so ergibt sich eine Präzessionsbewegung um die Richtung des äußeren Magnetfelds  $B_0$  (mit dem Azimutwinkel  $\Phi_0$  und dem Polarwinkel  $\theta$ ; für den Verlauf dieser Arbeit sei für die Ausrichtung von  $B_0$  stets die z-Richtung

angenommen):

$$\langle \mu_x \rangle = \frac{\gamma \hbar}{2} \sin \theta \cos(\Phi_0 - \omega_0 t) \quad (2.5)$$

$$\langle \mu_y \rangle = \frac{\gamma \hbar}{2} \sin \theta \sin(\Phi_0 - \omega_0 t) \quad (2.6)$$

$$\langle \mu_z \rangle = \frac{\gamma \hbar}{2} \cos \theta. \quad (2.7)$$

Im thermodynamischen Gleichgewicht lassen sich die Besetzungszahlen beider Niveaus durch die Boltzmann-Verteilung wiedergeben. Für die Magnetisierung als räumliches Mittel der magnetischen Momente ergibt sich dann:

$$\vec{M}_0 = \frac{\rho \gamma^2 \hbar I(I+1)}{3k_B T} \vec{B}_0. \quad (2.8)$$

Dabei ist  $\rho$  die Dichte der Spins in der Probe,  $T$  die absolute Temperatur und  $k_B$  die Boltzmann-Konstante. Die Richtung der Gleichgewichtsmagnetisierung stimmt im thermodynamischen Gleichgewicht mit der Richtung des  $B_0$ -Feldes überein.

### 2.1.2 Anregung und Relaxation

Durch Anlegen eines zweiten nicht statischen Magnetfeldes  $B_1$  lässt sich die Magnetisierung  $M_0$  aus der Gleichgewichtslage bringen. Das  $B_1$ -Feld muss dabei eine senkrechte Komponente zur  $B_0$ -Achse haben und im Resonanzfall mit der Präzessionsfrequenz  $\omega_0$ , der sogenannten Larmorfrequenz um die  $B_0$ -Achse rotieren. Dieses zeitlich begrenzte, zusätzlich angelegte Magnetfeld wird auch als Hochfrequenz-Puls (kurz: HF-Puls) bezeichnet. Hauptcharakterisierungsmerkmal des HF-Pulses ist der erzeugte Drehwinkel der Magnetisierung:

$$\alpha = \gamma \int_t B_{1\perp}(t) dt. \quad (2.9)$$

Dabei gibt  $t$  die Dauer des Hochfrequenzpulses an. Nach der Auslenkung aus der Gleichgewichtslage kann die Magnetisierung in zwei Richtungsanteile aufgespalten werden. Man bezeichnet den Anteil, der parallel zur x-y-Ebene liegt, als Transversalmagnetisierung  $\vec{M}_\perp$  und den Anteil parallel zum  $B_0$ -Feld als longitudinale Magnetisierung  $M_z$ . Die Relaxation der Magnetisierung zurück in die Gleichgewichtslage lässt sich durch die empirisch gefundene Bloch-Gleichung beschreiben:

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}_0 + \frac{1}{T_1} (M_0 - M_z) \hat{z} - \frac{1}{T_2} \vec{M}_\perp. \quad (2.10)$$

Die zeitliche Entwicklung wird dabei durch die drei verschiedenen Terme auf der rechten Seite unterschiedlich beeinflusst.

- Der erste Term  $\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}_0$  beschreibt die Änderung der Magnetisierung lediglich aufgrund eines äußeren konstanten Magnetfeldes. Analog der Bewegungsgleichung eines Kreisels im Gravitationsfeld ergibt sich die bekannte Präzessionsbewegung um die z-Achse. Wählt man als Anfangsbedingung einen Magnetisierungsvektor parallel zur z-Achse, so bleibt dieser in Richtung und Betrag konstant.
- Im zweiten Term  $\frac{d\vec{M}}{dt} = \frac{1}{T_1} (M_0 - M_z) \hat{z}$  wird der Aufbau der longitudinalen Magnetisierung beschrieben. Die zugrundeliegenden energetischen Wechselwirkungen zwischen den magnetischen Momenten der einzelnen Kernspins und der Umgebung werden als Spin-Gitter-Wechselwirkungen bezeichnet. Die Relaxationszeit  $T_1$  wird longitudinale Relaxationszeit genannt. Die Lösung der zugehörigen Differentialgleichung lässt sich schreiben als:

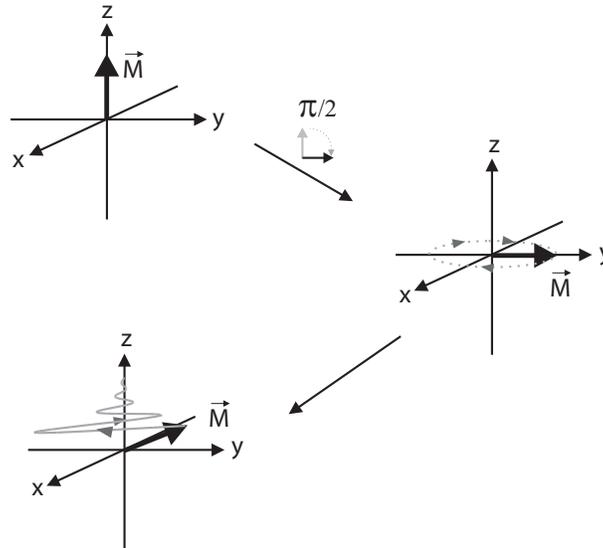


Abbildung 2.1: Lösung der Blochgleichung nach Anwendung eines  $90^\circ$  Pulses.

$$M_z(t) = M_z(0)e^{-t/T_1} + M_0(1 - e^{-t/T_1}). \quad (2.11)$$

- Der dritte Term beschreibt einen exponentiellen Zerfall  $\frac{d\vec{M}}{dt} = -\frac{1}{T_2}\vec{M}_\perp$  der transversalen Magnetisierung. Ursache dieses Zerfalls sind sogenannte Spin-Spin-Wechselwirkungen, die zum Dephasieren der einzelnen magnetischen Momente untereinander führen. Die dafür typische Zeitkonstante  $T_2$  wird als transversale Relaxationszeit bezeichnet. Der Verlauf der transversalen Magnetisierung lässt sich beschreiben durch:

$$M_\perp(t) = M_\perp(0)e^{-t/T_2}. \quad (2.12)$$

Die Lösung der Blochgleichung umfasst also eine Rotationsbewegung, die in der Transversalebene exponentiell zerfällt und in z-Richtung exponentiell anwächst, wie in Abbildung 2.1 dargestellt.

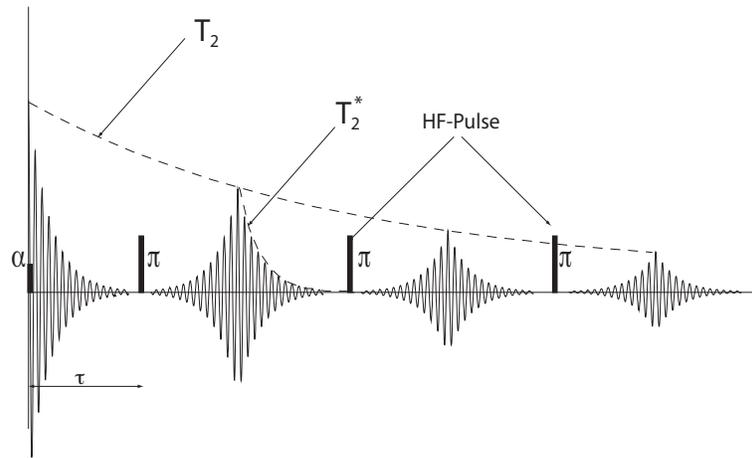
Im realen Experiment lässt sich nie der Idealfall eines exakt homogenen Magnetfeldes erzeugen. Dadurch kommt es zu einer mehr oder weniger starken ortsabhängigen Verteilung der einzelnen Resonanzfrequenzen. Diese Feldinhomogenitäten haben zur Folge, dass die sogenannten Isochromaten mit der Zeit gegeneinander dephasieren und somit der Zerfall der transversalen Magnetisierung beschleunigt wird. Als Isochromat bezeichnet man eine Volumeneinheit von Spins für die gilt:

- Die Volumeneinheit ist klein genug, so dass Magnetfeldvariationen vernachlässigbar sind.
- Ein Isochromat umfasst genügend Spins, so dass quantenmechanische Effekte zu Berechnung des erzeugten Signalverlaufs vernachlässigt werden können.

Quantitativ lässt sich dieser zusätzlichen Dephasierung Rechnung tragen, indem man eine weitere Relaxationszeitkonstante  $T_2^*$  einführt. Es gilt:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} \quad (2.13)$$

Dabei entspricht die Zeitkonstante  $T_2'$  dem zusätzlichen Zerfall der transversalen Magnetisierung bedingt durch Magnetfeldinhomogenitäten, während die Zeitkonstante  $T_2^*$  den gesamten Rückgang der transversalen Magnetisierung quantifiziert.



**Abbildung 2.2:** Darstellung eines Echozugs erzeugt durch eine Folge von  $180^\circ$ -Pulsen.

Mit einer Spule lässt sich das Signal der rotierenden Transversalmagnetisierung gemäß dem Faradayschen Induktionsgesetz detektieren. Der sich dabei ergebende Signalverlauf wird im Falle einer freien Relaxation nach einem  $\alpha$ -Puls als freier Induktionszerfall (engl.: Free Induction Decay; kurz: **FID**) bezeichnet.

Im Gegensatz zu dem statistischen Effekt der  $T_2$ -Relaxation handelt es sich bei der Relaxation durch Feldinhomogenitäten um einen systematischen Effekt. Durch die im Allgemeinen zeitliche Konstanz von örtlichen Variationen im  $B_0$ -Feld können die dadurch bedingten Dephasierungseffekte rückgängig gemacht werden. Erfolgt nach einer anfänglichen Anregung durch einen  $\alpha$ -Puls ein zweiter  $180^\circ$ -Puls, so kehrt sich der gesamte Dephasierungsverlauf der einzelnen Isochromaten um und es kommt zu einer Rephasierung des ursprünglichen FID-Signals. Wenn  $\tau$  der zeitliche Abstand zwischen den ersten beiden Pulsen ist, dann beträgt der Abstand zwischen  $\alpha$ -Puls und Echomitte  $2\tau$ . Durch aufeinanderfolgendes Anwenden mehrerer  $180^\circ$ -Pulse kann ein Echozug erzeugt werden, dabei zerfällt das Maximalsignal der einzelnen Echozüge mit der Zeitkonstanten  $T_2$ , während die einzelnen Echos mit der Zeitkonstante  $T_2^*$  anwachsen und abklingen (siehe Abbildung 2.2).

### 2.1.3 Kernspinresonanz-Bildgebung

In der Magnetresonanz-Bildgebung (kurz: MR-Bildgebung) wird die spektrale Information des MR-Signals als Träger für die Ortskodierung benutzt. Technisch wird dies realisiert, indem für jede der drei orthogonalen Raumrichtungen unabhängige Magnetfeldgradienten (kurz: Gradienten) angewandt werden. Die Gradienten sind dabei in der Regel konstant über den zu untersuchenden Bereich der Messprobe. Die Überlagerung des statischen Magnetfelds mit den Gradienten führt zu einer linearen Modulation der Larmorfrequenz:

$$\omega(x_i) = \omega_0 + \gamma G_{x_i} x_i. \quad (2.14)$$

Der ortsabhängige Anteil kann durch Multiplikation mit einem Referenzsignal und einem darauffolgenden Tiefpassfilter vom Hochfrequenzanteil getrennt werden. Für das Referenzsignal wird dabei in der Regel die Larmorfrequenz gewählt. Physikalisch entspricht dieser Vorgang dem Übergang vom ortsfesten in ein rotierendes Bezugssystem. Für die Kleintierbildgebung werden Gradientenstärken im Bereich bis zu 1 T/m eingesetzt. Um eine dreidimensionale Ortsauflösung zu erreichen ohne die Messprobe zu drehen, sind mindestens drei Gradienten in unterschiedliche Raumrichtungen notwendig. Im Allgemeinen werden ortsfeste orthogonale Gradienten verwendet. Um die Ortsinformation in dem Messsignal zu kodieren, werden verschiedene Verfahren angewandt.

### 2.1.3.1 Schichtselektion

Sollen Daten nur innerhalb einer bestimmten Messschicht akquiriert werden, so kann diese Schichtselektion durch gleichzeitiges Schalten des Anregungspulses in Kombination mit einem sogenannten Schichtselektionsgradienten  $G_S$  erfolgen. Jeder HF-Puls hat eine gewisse Frequenzverteilung. Es gilt die Beziehung:

$$\Delta\nu \propto \frac{1}{\Delta t}. \quad (2.15)$$

Wobei  $\Delta\nu$  die Frequenzbreite des Pulses ist und  $\Delta t$  dessen Dauer. Durch Schalten eines Schichtselektionsgradienten werden nur noch diejenigen Spins angeregt, deren Larmorfrequenzen innerhalb der Frequenzbreite des  $\alpha$ -Pulses liegen. Der Schichtselektionsgradient führt also dazu, dass sich das Frequenzprofil des Anregungspulses auf ein Ortsprofil der angeregten Spins überträgt. Der Streckungsfaktor hängt dabei von der Stärke des Gradienten ab. Für die Breite der angeregten Schicht gilt:

$$\Delta z = \frac{2\pi\Delta\nu}{\gamma G_S}. \quad (2.16)$$

Die Lage der Schicht kann durch Verändern der Mittenfrequenz des Pulses in Normalenrichtung verschoben werden. Um die Dephasierung durch den Schichtselektionsgradienten wieder rückgängig zu machen, muss nachträglich ein Refokussiergradient  $G_{Ref}$  geschaltet werden. Um diesen einfach für die gängigsten Pulsprofile berechnen zu können, benutzt man die Annahme eines unendlich kurzen Anregungspulses. Dann muss für den Refokussiergradienten gelten:

$$\int G_{Ref} dt = \int_{Pulsmitte}^{Ende} G_S dt. \quad (2.17)$$

### 2.1.4 $k$ -Raum-Konzept und Fourier-Bildgebung

Zur Behandlung weiterer Kodiermechanismen empfiehlt es sich, die Entstehung des Messsignals genauer zu betrachten. Im rotierenden Bezugssystem lässt sich das von einer Spule aufgenommene komplexe Signal darstellen als ein Volumenintegral über alle Orte des durch die Anregung selektierten Bereichs:

$$S(t) = \int \int \int \rho(\vec{r}) e^{-i2\pi\phi(\vec{r},t)} d^3r \quad (2.18)$$

mit der effektiven Spindichte  $\rho(\vec{r})$ . Sie ist proportional zur tatsächlichen Spindichte, hängt aber zusätzlich vom  $B_0$ -Feld, der Stärke des HF-Pulses sowie weiteren Materialkonstanten ab. Die Phase des Signals in Gleichung 2.18 lässt sich auch schreiben als:

$$\phi(\vec{r}, \tau_i) = \phi_x(x, \tau_1) + \phi_y(y, \tau_2) + \phi_z(z, \tau_3) = x \int_0^{\tau_1} \gamma G_x(t) dt + y \int_0^{\tau_2} \gamma G_y(t) dt + z \int_0^{\tau_3} \gamma G_z(t) dt. \quad (2.19)$$

Dabei ist  $\tau_i$  die Schaltdauer der einzelnen Gradienten. Bei der Betrachtung von nur zweidimensional aufgelöster Ortsbildgebung kann der letzte Term in Gleichung 2.19 vernachlässigt werden. Definiert man nun:

$$k_{x_i} = \int_0^t \gamma G_{x_i}(\tau) d\tau \quad \text{mit} \quad x_i = x, y, z, \quad (2.20)$$

so lässt sich Gleichung 2.18 umschreiben zu:

$$S(\vec{k}_r) = \int \int \int \rho(\vec{r}) e^{-i2\pi\vec{r}\cdot\vec{k}_r} d^3r. \quad (2.21)$$

Die effektive Spindichte kann also als die Fouriertransformierte des komplexen Messsignals aufgefasst werden.

Für das reale Experiment muss Gleichung 2.21 diskretisiert werden, da das Messsignal nur über einen bestimmten Bereich und nur mit endlicher Abtastrate akquiriert werden kann. Für jede einzelne Dimension gilt dann:

$$S(k) \rightarrow \Delta k \sum_{n=-N/2}^{n=N/2-1} S(n\Delta k) \delta(k - n\Delta k) . \quad (2.22)$$

Durch diskrete Fouriertransformation ergibt sich daraus die Bildgebungsgleichung.

$$\rho(x) = \Delta k \sum_{n=-N/2}^{n=N/2-1} S(n\Delta k) e^{i2\pi n\Delta k x} . \quad (2.23)$$

Das reale Experiment ist demnach durch folgende Einschränkungen gekennzeichnet:

- Die Periodizität von  $\rho(x)$ :

$$\rho(x) = \rho(x + FOV) \quad \text{mit} \quad FOV = \frac{1}{\Delta k} \quad (2.24)$$

bedingt eine endliche Breite des Akquisitionsfensters (engl. **Field-Of-View**; kurz: **FOV**). Die Größe der Abtastschritte im  $k$ -Raum ist also indirekt proportional zur Größe des FOVs.

- Die endliche Breite des Datenfensters im  $k$ -Raum bedingt umgekehrt die Auflösung im Ortsraum:

$$\Delta x = \frac{1}{N\Delta k} . \quad (2.25)$$

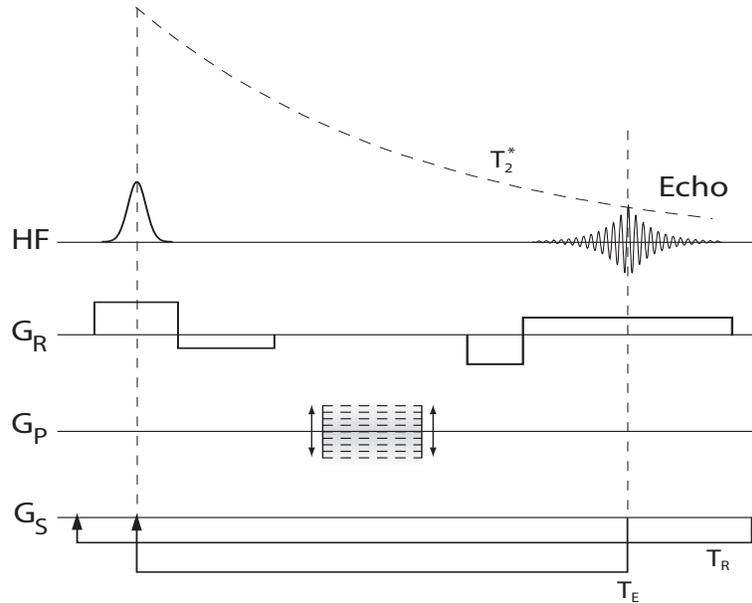
Um das Messsignal im  $k$ -Raum abzutasten, bieten sich mehrere mögliche Akquisitionsschemata an. Die in dieser Arbeit verwendete kartesische Abtastung soll im Folgenden kurz erläutert werden. Gemäß Gleichung 2.20 gibt es zwei verschiedene Möglichkeiten, sich durch den  $k$ -Raum zu bewegen. Zum einen kann die Schaltdauer und zum anderen kann die Stärke der Gradienten verändert werden.

Variiert man die Schaltdauer, so spricht man von der sogenannten Frequenzkodierung. In der Regel verbleibt dabei der Gradient (auch als Lesegradient bezeichnet) bei einer konstanten Einstellung, während das MR-Signal entlang der Zeitachse ausgelesen wird. Isochromate an verschiedenen Orten führen dabei zu verschiedenen Frequenzbeiträgen, daher der Name Frequenzkodierung.

Die zweite Möglichkeit besteht in der Variation der Gradientenstärke. Hierbei verwendet man im einfachsten Fall einen konstanten, monopolen Gradientenpuls, der entsprechend der verschiedenen Punkte im  $k$ -Raum variiert wird. Da sich die einzelnen Isochromate nach Abschalten des Gradienten nur in ihrer Phase unterscheiden, wird diese Art der Kodierung als Phasenkodierung bezeichnet. Den dafür verwendeten Gradienten nennt man Phasenkodiergradient.

Die zeitliche Abfolge des Schaltens von HF- und Gradientenpulsen wird als Pulssequenz bezeichnet. In den Abbildungen 2.3 und 2.4 sind zwei unterschiedliche Sequenztypen dargestellt. Das Gradientenecho (Abbildung 2.3) verwendet ausschließlich zur Schichtselektion einen HF-Puls. Alle weiteren Manipulationen am Spinsystem erfolgen durch Gradientenpulse. Um ein Signalecho anstatt eines FIDs zu erhalten, wird dem Lesegradienten ein weiterer Dephasiergradient vorangestellt. Während eines Sequenzdurchlaufs wird eine  $k$ -Raumzeile entlang der Frequenzkodierrichtung aufgenommen. Der zeitliche Abstand zwischen zwei Lesepunkten wird als *Dwelltime*  $\Delta t$  bezeichnet, den reziproken Wert nennt man *Sweepweite*. Die Zeit zwischen der Mitte des Anregungspulses

und der Echomitte wird als Echozeit  $T_E$  bezeichnet. Sie bestimmt die Signalstärke gemäß des  $T_2^*$ -Zerfalls der Transversalmagnetisierung. Um mehrdimensionale Bilder zu akquirieren, muss der  $k$ -Raum zusätzlich für die weiteren Raumrichtungen kodiert werden. Hierfür verwendet man die Phasenkodierung. Für ein zweidimensionales Bild beispielsweise mit  $n \times n$  Bildpunkten muss eine Sequenz  $n$ -mal wiederholt werden, um alle nötigen Datenpunkte zu akquirieren. Für jeden der  $n$  Phasenschritte muss dabei ein anderer Phasenkodiergradient verwendet werden. Die benötigte Zeit für einen Phasenkodierschritt nennt man Repetitionszeit  $T_R$ .



**Abbildung 2.3:** Darstellung der Pulssequenz für ein 2D-Gradientenechoexperiment. Das Echosignal zerfällt mit der Zeitkonstante  $T_2^*$ .

Würde man für jeden Phasenkodierschritt mit einer  $90^\circ$ -Anregung beginnen, so müsste man sehr lange Repetitionszeiten (deutlich größer als  $T_1$ ) wählen, so dass der Longitudinalmagnetisierung nach jedem Phasenkodierschritt genügend Zeit zur Relaxation bleibt. Dies würde wiederum sehr lange Messzeiten zum Erstellen eines kompletten Bilddatensatzes bedeuten. Mit dem sogenannten FLASH-Verfahren kann die Aufnahmezeit wesentlich verkürzt werden (engl. **F**ast **L**ow **A**ngle **S**hot) [10]. Basierend auf der Gradientenechomethode verwendet dieses Verfahren sehr kleine Anregungswinkel, so dass die Longitudinalmagnetisierung nach jedem Phasenkodierschritt nur geringfügig verringert wird. Nach einigen Akquisitionsschritten wird ein stationärer Zustand (engl. *steady state*) erreicht, der jedem neuen Phasenschritt die gleiche Magnetisierung zur Verfügung stellt. Dies erlaubt sehr kurze Repetitionszeiten und kann dadurch die Messzeit signifikant reduzieren. Unter der Voraussetzung  $T_R \ll T_1$  gilt für den Anregungswinkel im steady-state folgende Beziehung:

$$\Theta_E \simeq \sqrt{\frac{2T_R}{T_1}}. \quad (2.26)$$

$\Theta_E$  wird als Ernst-Winkel bezeichnet.

Refokussiert man die durch den Anregungspuls erzeugte Transversalmagnetisierung mit einem  $180^\circ$ -Puls, so wird ein Spin-Echo erzeugt, das entsprechend der  $T_2$ -Zeitkonstante<sup>1</sup> abfällt.

<sup>1</sup>Hier im Grundlagenteil sollen Diffusionseffekte vernachlässigt werden.

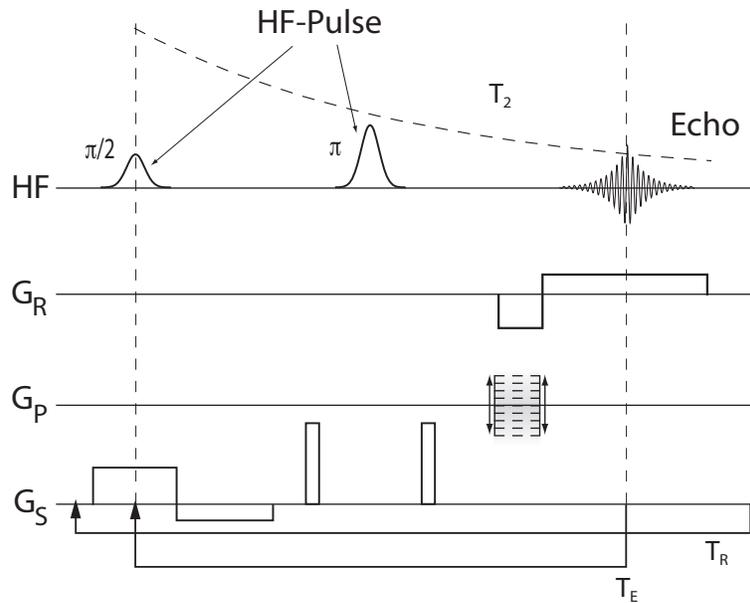


Abbildung 2.4: Darstellung der Pulssequenz für ein 2D-Spin-Echo Bildgebungsexperiment.

Das entsprechende Bildgebungsexperiment ist in Abbildung 2.4 gezeigt. Um zusätzliche FID-Signale zu vermeiden - erzeugt durch einen ungenauen  $180^\circ$ -Puls -, verwendet man symmetrische Dephasiergradienten vor und nach dem  $180^\circ$ -Puls. Die Flächen der beiden Gradienten stimmen dabei überein, so dass die stationäre Transversalmagnetisierung keine Nettodephasierung erfährt.

## 2.1.5 Bewegungskompensation und Bewegungskodierung

### 2.1.5.1 Bewegungskompensation

Gleichung 2.21 geht von der Annahme aus, dass es sich bei einer Messprobe um eine statische Spindichtevertelung handelt. Bewegen sich die einzelnen magnetischen Momente jedoch in einem zur Akquisitionszeit vergleichbaren Zeitrahmen, so müssen die Wechselwirkungen zwischen bewegten Spins und den Kodiergradienten berücksichtigt werden. Dafür ist es am zweckmäßigsten, den Ort der Spins als Funktion der Zeit in einer Taylor-Reihe zu entwickeln:

$$x(t) = x_0 + \dot{x}t + \frac{1}{2}\ddot{x}t^2 + \dots \quad (2.27)$$

In allen weiteren Rechnungen sollen zunächst Terme höher als erster Ordnung vernachlässigt werden. Führt man analog zu Gleichung 2.20 einen neuen Wellenvektor mit den Komponenten:

$$k_{v_i} = \int_0^t \gamma G_{v_i}(\tau) \tau d\tau \quad \text{mit} \quad v_i = v_x, v_y, v_z \quad (2.28)$$

ein, so lässt sich Gleichung 2.21 umschreiben zu:

$$S(\vec{k}_r, \vec{k}_v) = \int \int \int \int \int \int \rho(\vec{r}, \vec{v})' e^{-i2\pi(\vec{r}\vec{k}_r + \vec{v}\vec{k}_v)} d^3r d^3v \quad (2.29)$$

Die Komponenten des Wellenvektors in Gleichung 2.28 werden auch als erste Momente der Gradienten bezeichnet. Analog nennt man die  $k_{x_i}$ -Werte aus Gleichung 2.20 nullte Momente.

Zu den Phasenmanipulationen bedingt durch die Ortsbildgebung addieren sich also noch zusätzlich Phasenveränderungen durch die Bewegung der Spins im Feld der Gradienten. Für die einzelnen Gradientenrichtungen ergeben sich dadurch unterschiedliche Auswirkungen.

- In Frequenzkodierrichtung kommt es zu einer Signalverschmierung, dem sogenannten *Blurring*, wenn sich die Isochromaten während des Ausleseintervalls signifikant bewegen. Durch Reduktion des bewegungsbedingten Phasenbeitrags kann dieses Artefakt korrigiert werden. Dies kann in erster Ordnung erreicht werden, indem für die Mitte des Echosignals  $k_v = 0$  gesetzt wird.
- Für die Phasenkodierrichtung spielt vor allem der zeitliche Abstand zwischen Phasenkodierung und Akquisition eine wesentliche Rolle. Bewegen sich die Isochromaten während dieses Zeitraums, so kommt es zu einem Verschiebungsartefakt in Phasenkodierrichtung auch Misregistration-Artefakt genannt. Ursache dafür ist erneut eine Phasenaufladung durch Bewegungsterme höherer Ordnung. Durch Nullsetzen des 1. Moments kann auch dieser Effekt in erster Ordnung korrigiert werden.

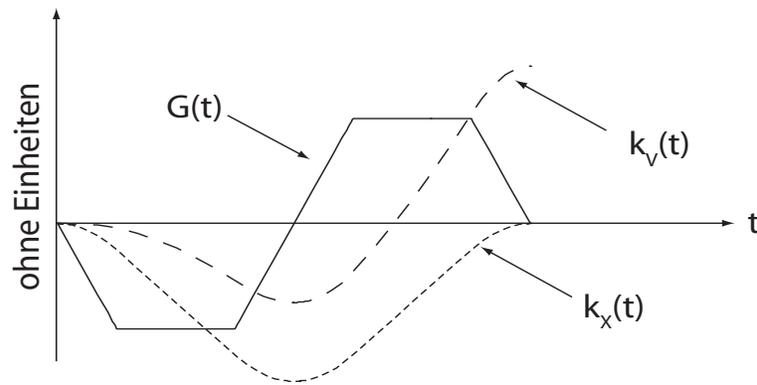
Die oben beschriebenen Ortskodiergradienten nullter Ordnung genügen lediglich den Bedingungen der Ortsbildgebung. Soll zusätzlich zur Kodierung des nullten Moments ( $k_x$ ) die Bedingung der Bewegungskompensation nämlich  $k_v = 0$  erfüllt werden, so muss für alle Gradienten ein weiterer Schaltpunkt als zusätzlicher Freiheitsgrad eingeführt werden. Die einzelnen Schaltstärken der Gradienten berechnen sich bei gegebenen Wellenvektoren entsprechend aus den Gleichungen 2.20 und 2.28 sowie den Rephasierungsbedingungen.

### 2.1.5.2 Bewegungskodierung

Gleichung 2.29 zeigt, dass für die Geschwindigkeit der Isochromaten völlig analoge Beziehungen wie für die Ortsverteilung gelten. Das Messsignal lässt sich also durch Fouriertransformation aus der Geschwindigkeitsverteilung sowie aus der Ortsverteilung der Spindichte bilden. Gleiches gilt für höhere Momente. Gelingt es mit Hilfe von Gradienten den  $k$ -Raum entsprechend Gleichung 2.20 und 2.28 zu parametrisieren, so kann durch Fouriertransformation des Messsignals zusätzlich zur Ortsinformation die Geschwindigkeitsverteilung für jeden Bildpunkt angegeben werden. Die Kodierung des  $k$ -Raums wird im Falle der Bewegungsmessung realisiert einerseits durch die bereits besprochenen Bildgebungsgradienten zur Kodierung der  $k_{x_i}$ -Werte und andererseits durch zusätzliche bipolare Gradienten zur Kodierung der  $k_{v_i}$ -Werte. Bipolare Gradienten haben die Eigenschaft, dass ihr nulltes Moment verschwindet, so dass sie keinen Einfluss auf die Ortskodierung haben. Abbildung 2.5 zeigt den Verlauf eines bipolaren Gradienten und das zugehörige nullte und erste Moment. Durch Fouriertransformation kann jedem Bildpunkt in Gleichung 2.29 eine eigene Geschwindigkeitsverteilung zugeordnet werden. Dieses Bildgebungsverfahren wird auch **F**ourier-**V**elocity-**E**ncoding (kurz: FVE) genannt. Es ist besonders bei geringer Ortsauflösung von Interesse, da dann in der Regel einzelnen Bildpunkten mehrere Geschwindigkeiten zuzuordnen sind.

Bei genügend hoher Ortsauflösung kann man näherungsweise die Streuung der Geschwindigkeit innerhalb eines Bildpunktes vernachlässigen. In diesem Fall wird jedem Pixel nur eine einzige Geschwindigkeit zugeordnet. Zur Erfassung dieser Geschwindigkeit genügt ein einzelner von Null verschiedener, bipolarer Kodiergradient ( $k_v \neq 0$ ). Aus Gleichung 2.29 geht hervor, dass sich das Ortsraumsignal der bewegten Spins dann lediglich um einen Phasenfaktor vom statischen Signal unterscheidet. Für die zusätzliche Phase gilt:

$$\phi(v) = 2\pi k_v v_x . \quad (2.30)$$



**Abbildung 2.5:** Verlauf des nullten und ersten Moments für einen bipolaren Gradienten.

Die Phasenaufladung ist also proportional zur Geschwindigkeit innerhalb des Voxels. Die Gradientenstärke des bipolaren Gradienten und somit das erste Moment  $k_v$  bestimmen dabei den Betrag der Phasenaufladung durch eine bestimmte Geschwindigkeit  $v$ . In der Regel werden jedoch zusätzliche Phaseneffekte durch Inhomogenitäten des  $B_0$ -Feldes sowie des  $B_1$ -Feldes die bewegungsabhängige Phasenaufladung überlagern. Deshalb sind mindestens zwei Kodierschritte notwendig. Aus zwei bewegungskodierten Aufnahmen können durch Differenzbildung der Phasenkarten unerwünschte Effekte durch Feldinhomogenitäten korrigiert werden. Für die mittlere Geschwindigkeit in jedem Bildpunkt gilt dann:

$$v = \frac{\Delta\phi(v)}{2\pi\Delta k_v} . \quad (2.31)$$

Die Bestimmung der Geschwindigkeiten von sich bewegenden Isochromaten nach dieser Methode nennt man Phasendifferenzbildung.

Betrachtet man nicht nur isoliert die Signalphase zweier bewegungskodierter Aufnahmen, sondern die komplexe Differenz der Signalwerte in jedem Bildpunkt, so spricht man von Phasenkontrastbildung. Aufgrund der Einbeziehung des Signalbetrags eignet sich die Phasenkontrastbildung weniger zur quantitativen Geschwindigkeitsbestimmung. Sie wird jedoch häufig in der Angiographie eingesetzt, um Blutsignal von statischem Gewebe deutlich zu trennen.

Beide Auswertungsmethoden benötigen die Aufnahme von mindestens zwei bewegungskodierten Datensätzen. Sequenzen, die eine Geschwindigkeitskodierung durch Verwendung bipolarer Gradienten beinhalten, werden häufig kurz als PC-(engl.: **P**hase **C**ontrast)-Sequenzen bezeichnet, auch wenn sie die Grundlage für Phasendifferenz- und Phasenkontrastbildung bilden.

Für komplexe Zahlen lässt sich die Phase eines Signalwerts nur auf einem Bereich von  $-\pi$  bis  $\pi$  eindeutig rekonstruieren. Jeder bipolare Gradient erlaubt demzufolge nur die Erfassung eines gewissen Geschwindigkeitsfensters von  $-1/2 v_w$  bis  $1/2 v_w$ . Nach 2.30 gilt:

$$v_w = 1/k_v . \quad (2.32)$$

Phasenaufladungen durch zu hohe Geschwindigkeiten werden in den Eindeutigkeitsbereich zurückgeklappt und führen zum sogenannten *phase aliasing*. Benutzt man ein Mehrpunktmessverfahren zur Bestimmung der Geschwindigkeit, das heißt verwendet man mehr als zwei unabhängige bipolare Gradientenstärken zur Bewegungskodierung, so genügt es, wenn jeweils die Phasendifferenz zwischen zwei aufeinanderfolgenden Kodierschritten innerhalb des Intervalls  $-\pi$  und  $\pi$  liegt. Mit dem sogenannten (engl.) *phase unwrapping*, kann dann das *phase aliasing* für höhere Kodierschritte korrigiert werden.

## 2.2 Biologische Grundlagen

### 2.2.1 Morphologie und Physiologie des Mäuseherzens

Das Mäuseherz lässt sich funktionell analog wie beim Menschen in zwei unterschiedliche Bereiche einteilen: den Vorhof (*Atrium*) und der Hauptkammer (*Ventrikel*). Die Herzscheidewand (*Septum*) trennt das Herz in die linke und die rechte Herzhälfte. Die Länge des Herzens der Maus beträgt circa 10 mm bei einem maximalen diastolischen Durchmesser von ca. 5 mm. Beiden Herzhälften werden unterschiedliche Blutkreisläufe zugeordnet. Die linke Herzhälfte nimmt sauerstoffreiches Blut aus der Lunge auf und pumpt es in den Blutkreislauf des Körpers zur Versorgung der Organe. Die rechte Herzhälfte wird von dem rückfließenden sauerstoffarmen Blut aus den einzelnen Körperregionen gefüllt und pumpt dieses zur Sauerstoffaufnahme in die Lunge. Den sauerstoffanreichernden Blutkreislauf nennt man Lungenkreislauf, während der Kreislauf zum Sauerstoffabbau als Körperkreislauf bezeichnet wird. Die Herzwand lässt sich in drei Ebenen aufteilen:

- Die Innenhaut *Endokard* bildet die sogenannten Herzklappen, ein vier Ventilsystem, welches das Blut daran hindert in verschiedene Richtungen zu fließen und einen Effizienzverlust durch Rückfluss vermeidet. Weiterhin kleidet das Endokard den gesamten Innenraum des Herzens mit einer Epithelzellschicht aus.
- Der Herzmuskel (*Myokard*) ist der funktionelle Hauptbestandteil des Herzens. Er besteht aus einem Netz von Muskelfasern, welche spiralförmig die einzelnen Ventrikel umspannen. Durch Kontraktion des Myokards wird das Blut aus den Hauptkammern in die jeweiligen Blutkreisläufe gepumpt. Obwohl beide Ventrikel die gleiche Pumpleistung vollbringen, ist das Myokard des linken Ventrikels deutlich muskelstärker als das rechte. Ursache dafür ist der erhöhte arterielle Druck des Körperkreislaufs gegenüber dem Lungenkreislauf.
- Die Außenhaut des Herzens wird vom sogenannten *Epikard* gebildet, einer Zellschicht aus Epithelgewebe.

Die Kontraktion des Herzens wird durch elektrische Impulse gesteuert. Impulsgeber ist dabei der sogenannte Sinusknoten, der sich im oberen Teil des rechten Vorhofes befindet. Die elektrischen Impulse werden über spezielle Muskelzellen weitergeleitet. Die dadurch entstehenden Potentialdifferenzen pflanzen sich bis auf die Körperoberfläche fort und können in einem Elektrokardiogramm (kurz: EKG) gemessen werden. Das EKG widerspiegelt dabei die verschiedenen Reizleitungsmechanismen während der Ausbreitung des elektrischen Impulses und kann deshalb als Indikator für die Funktionsfähigkeit des kardiovaskulären Systems dienen. Zusätzlich lassen sich die zeitlichen Abläufe der verschiedenen Kontraktionsphasen darstellen. Bei den Kontraktionsphasen unterscheidet man zwischen der Vorhofsystole, bei der sich die Muskulatur der Vorhöfe kontrahiert und dadurch ein vollständiges Füllen der Ventrikel garantiert und der sogenannten Kammersystole - der eigentlichen Hauptkontraktion -, die zur Ausschüttung des ventrikulären Blutes führt. Die darauf folgende Erschlaffungsphase bezeichnet man als Diastole.

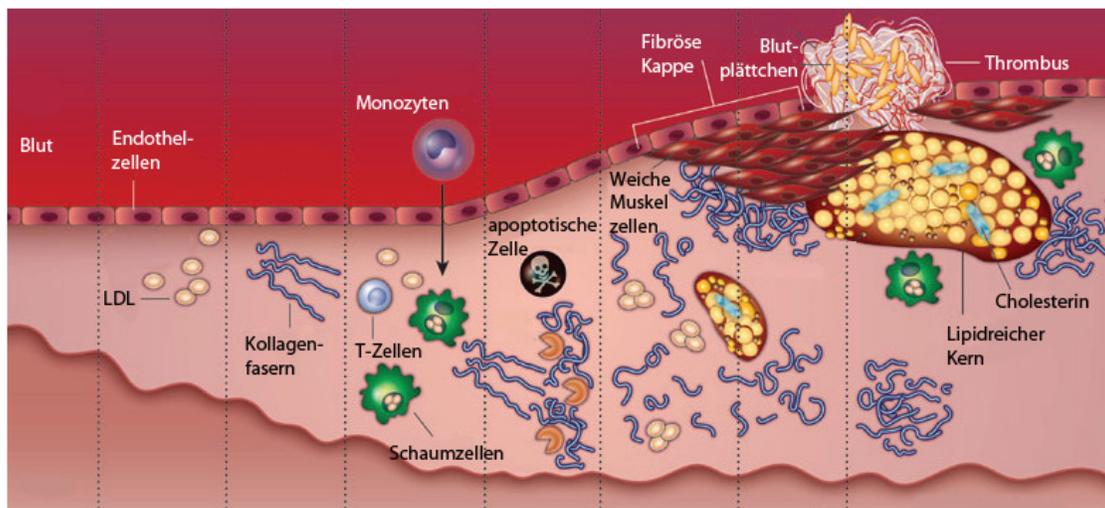
### 2.2.2 Arteriell System und arteriosklerotische Veränderungen

Analog zum Menschen werden die Organe bei Mäusen über das arterielle System mit sauerstoffreichem Blut versorgt. Arterielle Gefäße setzen sich zusammen aus drei funktionell unterschiedlichen Schichten.

- Die innerste Schicht (*Intima*) besteht aus Endothelzellen und trennt die Zellwand von dem intravaskulären Raum.
- Die *Media* bestimmt die Elastizität des Gefäßes und setzt sich aus einer Muskelschicht und eingrenzendem elastischem Bindegewebe zusammen.
- Die *Adventitia* besteht aus lockerem Bindegewebe und dient zur Einbettung des Gefäßes in seine Umgebung.

Den herznahen Arterien kommt dabei eine zentrale Bedeutung zu. Dysfunktionen dieser Gefäße wie beispielsweise Gefäßverschlüsse führen zu mangelnder Blutversorgung ganzer Körperregionen. Neben der Hauptaufgabe des Bluttransportes sind vor allem die mechanischen Eigenschaften dieser Gefäße wichtig für die Funktion des gesamten Blutkreislaufs. Durch die Elastizität der Aorta beispielsweise können die systolischen Druckmaxima wesentlich reduziert werden, so dass das gesamte Gefäßsystem vor zu starken mechanischen Belastungen geschützt wird. Analog dem Windkessel bei historischen Feuerwehr-Pumpsystemen nennt man diesen Effekt „Windkessel“-Effekt.

Die Haupterkrankung der großen und mittleren Arterien wird als Arteriosklerose bezeichnet und kann zu Gefäßverengungen bis hin zum völligen Gefäßverschluss führen. In ihrem Krankheitsverlauf kommt es zu Funktionsstörungen des Endothels sowie zu Entzündungen der Gefäßwand. Der Entstehungsprozess der Arteriosklerose ist noch nicht vollständig bekannt. Als bisherige Ursache wird weithin die Theorie der „Reaktion auf Verletzung“ anerkannt [11]. Dabei kommt es nach



**Abbildung 2.6:** Entstehung von arteriosklerotischen Ablagerungen (modifiziert nach [12]).

einer initialen mikroskopisch kleinen Verletzung des Endothels - durch beispielsweise eine zu starke mechanische Belastung wie Bluthochdruck - zum Anlagern von Monozyten. Um die Verletzung zu beheben, differenzieren diese Monozyten zu Makrophagen und dringen durch das Endothel in die Zellwand ein. Dabei beginnen die Makrophagen in den Arterienwänden ungehindert oxidierte LDL (Low-Density-Lipoproteine) aufzunehmen und bilden sogenannte Schaumzellen, wie in Abbildung 2.6 dargestellt. Der subendothelale Bereich von lipidreichen Schaumzellen beginnt zu wachsen und es kommt zur Plauebildung und zur Verdickung der Gefäßwand. Durch Platzen der Schaumzellen werden weitere Signalstoffe zur Behebung einer Entzündung ausgesendet, so dass sich erneut Makrophagen am Entzündungsort bilden. Solange genügend LDLs im Blut vorhanden sind, wird die Bildung von Schaumzellen die Ablagerung immer weiter vergrößern und weitere Makrophagen

anziehen. Es entsteht ein Kreislauf, der unausweichlich die Plaquebildung vorantreibt. Die wesentlichen Bestandteile einer atherosklerotischen Ablagerung sind eine fibröse Kappe bestehend aus einer Endothelzellschicht, ein lipidreicher Kern sowie Kalkablagerung gebildet durch Entzündungsprozesse. Kommt es zum Bruch der fibrösen Kappe, so führt dies zur Bildung eines Blutgerinnsels (Thrombus), das entweder als weiterer Bestandteil der Ablagerung dort verhaften bleibt oder mit dem Blutfluss weitergespült wird. Durch die Bewegung in Richtung Arteriolen gelangt der Thrombus zwangsläufig zu Gefäßen mit geringeren Durchmessern und kann diese blockieren. Geschieht dies in den Herzkranzgefäßen, so kommt es zu einem Myokardinfarkt. Bei der Blockade von Hirngefäßen durch einen Thrombus spricht man von einem cerebralen Infarkt.

## 2.3 Experimenteller Aufbau

Der Großteil der Messungen aus dieser Arbeit wurde an einem Bruker 17.6 Tesla Hochfeldgerät durchgeführt. Zur Untersuchung des Einflusses der Feldstärke auf die Fragestellungen einiger Projektabschnitte wurden zusätzlich Messungen an einem 7 Tesla Gerät durchgeführt. Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über beide Systeme und die verwendeten Zusatzgeräte gegeben werden.

### 2.3.1 Biopsec 70/20

#### 2.3.1.1 Hauptmagnet und Gradientensystem

Das Biospec 70/20 (Bruker BioSpin GmbH, Rheinstetten, Deutschland) dient als horizontales Kleintier-MR-Spektrometer mit einem  $B_0$ -Feld der Stärke 7.05 Tesla. Zur Kompensation von  $B_0$ -Feldinhomogenitäten ist der Hauptmagnet mit einem System von 15 Shimspulen ausgestattet. Der Innendurchmesser der Magnetbohrung beträgt 210 mm. Für die in dieser Arbeit vorgestellten Messungen wurde ein zusätzlicher Gradientensystemeinbau verwendet mit einem für HF-Spulen nutzbaren Innendurchmesser von 60 mm. Das Gradientensystem besitzt keine aktive Abschirmung zur Minimierung von Wirbelstromartefakten.

#### 2.3.1.2 HF-Spulen und Tierhandlingsystem

Für das Biospec-System wurde ausschließlich ein am Lehrstuhl entwickelter HF-Resonator verwendet. Die Spule wurde im Birdcage Design realisiert und erlaubt den Betrieb als Quadraturspule. Dadurch ist es möglich, auf zwei orthogonal zueinander stehenden Kanälen unabhängig HF-Signale zu senden und zu detektieren. Durch den entkoppelten Zweikanalempfang ist auch das Rauschen auf beiden Kanälen unkorreliert, so dass sich im Vergleich zu einer Einkanalspule ein Signalgewinn von  $\sqrt{2}$  erzielen lässt. Die Spule verfügt über einen Innendurchmesser von 35 mm. Die Tiere konnten mit Hilfe einer Präparationsschiene in der Magnetfeldbohrung positioniert werden. Die Körpertemperatur wurde über ein elektrisches Heizkissen konstant auf 37 °C gehalten.

### 2.3.2 Avance 750

#### 2.3.2.1 Hauptmagnet und Gradientensystem

Der Großteil der Messungen wurde an einem AVANCE 750 Spektrometer (Bruker) durchgeführt. Das System besteht aus einem vertikalen 17.6 Tesla Hauptmagneten. Die Magnetfeldbohrung beträgt 89 mm. Da Feldinhomogenitäten mit wachsendem  $B_0$ -Feld an Stärke zunehmen, ist das AVANCE 750 Spektrometer mit einem System von integrierten Shimspulen ausgestattet. Für die Bildgebung

stehen zwei Gradientensysteme mit Stärken von 0,2 T/m bzw. 1T/m (Mikroskopiesystem) zur Verfügung. Das schwächere System hat dabei einen Innendurchmesser von 57 mm, das Stärkere einen Innendurchmesser von 40 mm. Zur Kompensation von Wirbelströmen sind beide Gradientensysteme aktiv geschirmt. Über eine externe Kühleinheit kann die Temperatur reguliert werden. Die Gradientenkühleinheit wurde auch verwendet, um den Messraum für die in vivo Experimente auf 37°C zu halten.

### 2.3.2.2 HF-Spulen und Tierhandlingsystem

Alle in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse des Avance-Systems wurden mit dem Mikroskopiesystem gemessen. Für die unterschiedlichen Tiergrößen standen zwei HF-Spulen zur Verfügung. Tiere mit einem Gewicht von weniger als 28 g konnten mit einem linearen Birdcage (Bruker; ID = 20 mm) gemessen werden. Dabei musste aus Platzgründen auf ein zusätzliches Schienensystem zur Positionierung verzichtet werden. Die Tiere wurden wie für vertikale Systeme üblich über eine Aufhängevorrichtung innerhalb der Spule an den Zähnen fixiert. Ab einem Gewicht von 28 g (bis ca. 35 g) wurde ein von Daniel Gareis am Lehrstuhl entwickelter TEM (engl.: transversal-electromagnetic)-Resonator verwendet (ID = 27 mm). Die Positionierung erfolgte ebenfalls über eine vertikale Aufhängevorrichtung.

# Kapitel 3

## Untersuchung der Morphologie und Funktion arteriosklerotischer Ablagerungen

### 3.1 Einleitung

Genetisch veränderte Tiermodelle können Aufschluss geben über die Entstehungsmechanismen und die biologische Zusammensetzung von Gefäßablagerungen. Gerade die Verwendung transgener Mäuse in der medizinischen Grundlagenforschung ist von zunehmendem Interesse im Bereich der Arteriosklerose-Forschung [13]. Tiere mit einem apolipoprotein-E-knockout ( $\text{apoE}^{-/-}$ ; apoE-KO) entwickeln Gefäßablagerungen, die mit denen des Menschen in Zusammensetzung und Verteilung übereinstimmen [14]. Darüber hinaus gibt es weitreichende Bestrebungen durch neuartige Genveränderungen weitere Erkenntnisse auf dem Gebiet der Gefäßforschung zu erlangen [15].

Die Optimierung von MR-Hardware hinsichtlich mikroskopischer Fragestellungen und die Anpassung von Bildgebungssequenzen führten dazu, dass sich die MR-Tomographie als vielversprechendes Verfahren für die vaskuläre Bildgebung in Mäusen etablierte [16, 17, 18, 19, 20]. Aufgrund der kleinen Abmessungen der murinen Arterien werden jedoch sehr hohe Anforderungen an die MR-Spektrometer und die entsprechende Hochfrequenztechnik gestellt. Neben der zwingend notwendigen hohen Bildauflösung führen gerade Bewegungseffekte aufgrund der hohen Herzrate der Maus zu einer Reihe von Abbildungsfehlern. Anfängliche MR-Messungen konzentrierten sich deshalb vor allem auf die Darstellung der *Aorta abdominalis* (Bauchaorta) und der *Arteria iliaca* (abgehende Gefäßverzweigung der Bauchaorta) [16].

Um Messungen in der Nähe des Herzens durchzuführen, müssen die Bildgebungssequenzen entsprechend des Herzschlages getriggert werden. Erste Ergebnisse darüber konnten zeigen, dass sich gerade in herznahen Regionen frühzeitig arteriosklerotische Ablagerungen bilden [17]. In vivo Messungen am Aortenbogen bei 7 Tesla zeigten eine hohe Korrelation zwischen Ergebnissen aus MR-Messungen und histologischen Untersuchungen [18]. Dennoch ist es bei Mäusen bisher nicht möglich die Plaque-Progression von einem möglichst frühen Stadium aus zu beobachten. Bisherige MR-Bildgebungsverfahren waren nur in der Lage eine bereits erfolgte arteriosklerotische Veränderung nachzuweisen. Darüber hinaus wurden Artefaktquellen wie chemische Verschiebung und Fehler durch das Restsignal von Blut nur unzureichend berücksichtigt. Diese Fehlerquellen können dazu führen, dass Wandveränderungen quantitativ falsch beurteilt werden.

In bisherigen Studien zur vaskulären MR-Bildgebung an Mäusen fanden funktionelle Aspekte kaum Beachtung. Dennoch gelten mechanische Merkmale, wie beispielsweise die Wandelastizität, als wichtige Parameter zur Beschreibung des vaskulären Systems [21, 22, 23]. Gerade Bluthochdruck

und die daraus resultierende mechanische Belastung der Gefäßwand ist ein Hauptrisikofaktor für das Entstehen der Arteriosklerose [24, 25]. Darüber hinaus gilt eine Veränderung in der Wandelastizität auch als Hinweis auf eine Gefäßerkrankung [26, 27]. Zusammenhänge zwischen mechanischen Eigenschaften und der Plaquemorphologie spielen vor allem in der Entwicklung von Medikamenten eine wesentliche Rolle [28, 29, 30]. Das mit dem Alter anwachsende Risiko der arteriellen Verkalkung wird im Wesentlichen mit der veränderten Wandelastizität in Verbindung gebracht [31, 32]. In der MR-Bildgebung am Menschen etablierten sich in jüngster Zeit verschiedene Methoden zur Darstellung und Quantifizierung von elastischen Eigenschaften der Gefäßwand. Grundlage aller Messungen ist die Akquisition mehrerer zeitabhängiger Datensätze zur Darstellung verschiedener Bewegungszustände innerhalb eines Herzzyklus. Als robuste Methode hat sich die Cine-Bildgebung etabliert. Dabei handelt es sich um die Aufnahme einer kurzen Bildfolge, die die Bewegungsphasen während eines Herzschlags abbildet. Durch das Vermessen der Gefäßwandbewegung kann somit das elastische Verhalten der Gefäße bestimmt werden. Messungen dieser Art wurden bisher nur am Menschen durchgeführt [33]. Für die Kleintierbildgebung insbesondere bei Mäusen ergeben sich neben den Anforderungen an ein hohes Singal-zu-Rausch-Verhältnis noch zusätzliche Artefaktquellen. Insbesondere schneller pulsierender Blutfluss kann in hohem Maße die Quantifizierung der Gefäßwandbewegung verfälschen.

In diesem Teil der Arbeit wurden in einem ersten Schritt vorhandene Bildgebungsmethoden zur Plaque-Morphologie von einem 7 Tesla Spektrometer auf ein 17,6 Tesla Spektrometer übertragen, um zu überprüfen, inwieweit eine Erhöhung des Magnetfeldes die Gefäßwandbildgebung in Mäusen begünstigt. In einem zweiten Schritt konnten die Bildgebungsmethoden zur Plaque-Morphologie erweitert und optimiert werden.

Darüber hinaus wurden an dem vorhandenen 17,6 Tesla Tomographen Cine-Methoden basierend auf bewegungskompensierten FLASH-Sequenzen mit sehr kurzen Echozeiten implementiert. Dadurch war es erstmals möglich, Elastizitätsparameter der Mauseorta mit MR-Methoden zu quantifizieren.

Ziel dieses Projektabschnitts der vorliegenden Arbeit war es, zu zeigen, inwieweit eine Korrelation zwischen morphologischen Erscheinungen und funktionellen Parametern während der Plaqueprogression besteht. Nach Implementierung und Validierung aller notwendigen MR-Sequenzen wurden in einer Verlaufsstudie die Bildgebungsverfahren in Hinblick auf die genannte Fragestellung für eine Gruppe von apoE<sup>(-/-)</sup>-Mäusen und eine Kontrollgruppe angewandt.

## 3.2 Messaufbau und Methoden

Im Folgenden sollen die für diesen Teil der Arbeit verwendeten Messapparaturen sowie die dafür implementierten Sequenzprogramme kurz vorgestellt werden.

### 3.2.1 Hardware

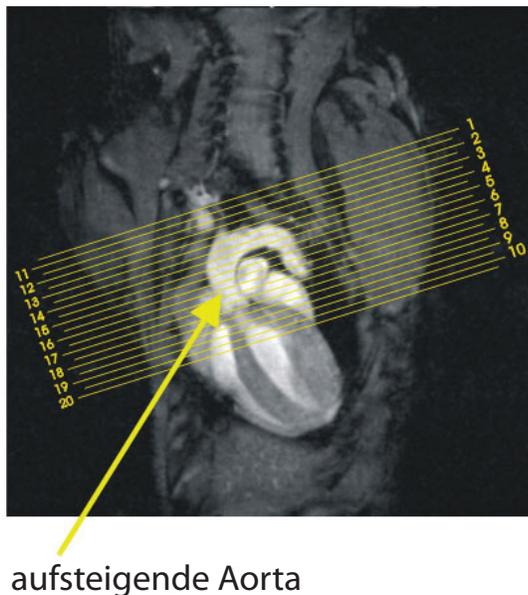
In einem ersten Teil dieser Arbeit wurden das bereits vorgestellte 7 Tesla MR-Spektrometer und das für Mäusebildgebung vorgesehene Gradientensystem, einschließlich der dafür entwickelten Hochfrequenzspule, verwendet (siehe Kapitel 2.3.1). Ausgehend von grundlegenden Bildgebungssequenzen wurden diese für die weiteren Anwendungen optimiert und anschließend auf das AVANCE 750 Hochfeldspektrometer übertragen. Da das BIOSPEC-System zum Zeitpunkt dieser Arbeit mit einer veralteten Messsoftware ausgestattet war, mussten die Bildgebungssequenzen für das neue Hochfeldspektrometer im Wesentlichen neu programmiert werden in der für Bruker-Systeme üblichen PVM-C<sup>++</sup>-Umgebung (PVM=ParaVisionMethodManager). Die verwendeten Gradientensysteme

und HF-Spulen entsprachen den in Kapitel 2.3.2.1 bereits beschriebenen Bestandteilen des 17,6 Tesla-Systems.

## 3.2.2 MR-Sequenzen und Validierung

### 3.2.2.1 Multischicht CPMG-Sequenz zur morphologischen Bildgebung

Als Ausgangssequenz zur Darstellung der Gefäßwand wurde eine Spin-Echo-Sequenz verwendet. Aufgrund des  $90^\circ$ -Anregungspulses erfordert die Spin-Echo-Sequenz eine lange Repetitionszeit zur vollkommenen Relaxation der longitudinalen Magnetisierung. Dies bedeutet zwar eine hohe Signalintensität, jedoch eine schlechte zeitliche Effizienz der Messung, das heißt ein schlechtes Verhältnis von SNR zur Messzeit. Um eine möglichst große Menge an Bildinformation bei gleicher Messzeit zu erhalten, wurde deshalb ein Multi-Schicht-Akquisitionsschema verwendet, bei dem sukzessiv  $k$ -Raumzeilen aus einem Satz paralleler Schichten während eines Relaxationsvorgangs aufgenommen werden. Somit konnte mit zwei Multischicht-Datensätzen der gesamte Aortenbogen abgetastet und zu einem dreidimensionalen Bilddatensatz rekonstruiert werden. Um Sättigungseffekte bei der Anregung von zueinander benachbarten Schichten weitestgehend zu vermeiden, wurde ein verschachteltes Aufnahmeschema verwendet wie in Abbildung 3.1 dargestellt. Die Repetitionszeit wurde auf 1-1,5 Sekunden festgelegt und ermöglichte die Aufnahme von 8-10 Einzelbildern innerhalb eines Relaxationszyklus. Dadurch ergab sich eine starke  $T_1$ -Wichtung, die am deutlichsten eine Differenzierung einzelner Plaquekompartimente erlaubt [34]. Insgesamt konnten somit 16-20 Einzelschichten von der Aortenwurzel bis zu den Abgängen der Karotiden aufgenommen werden.

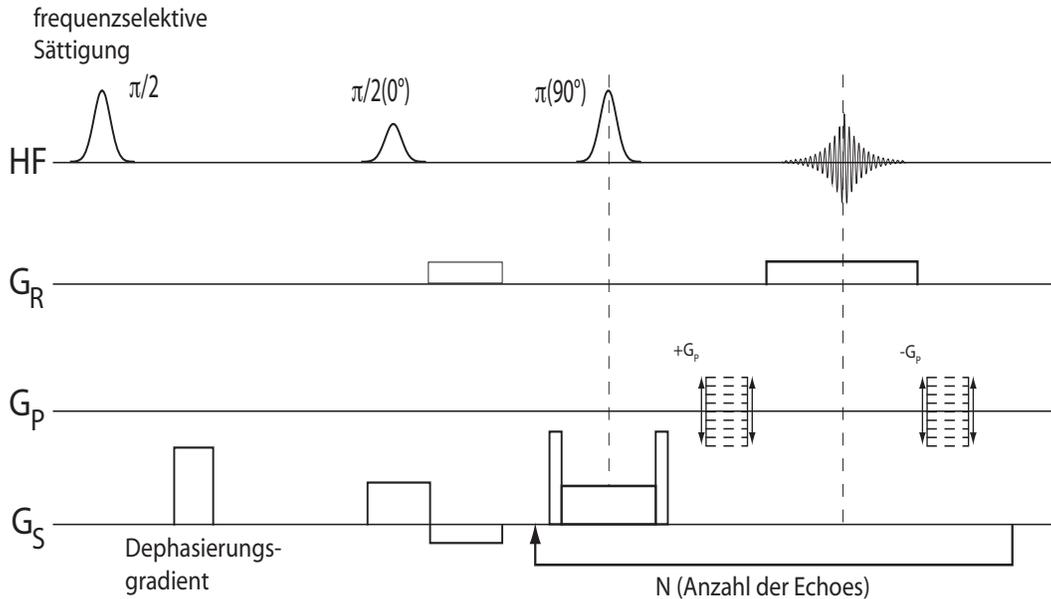


**Abbildung 3.1:** Verteilung der Messschichten am Aortenbogen aus zwei verschachtelten Multi-Schicht-Datensätzen.

Das Auslesen eines Echozugs von 5 Echos erlaubte durch Mittelung eine Verbesserung des SNRs. Zusätzlich enthält ein über die einzelnen Echos gemittelt Bild einen intrinsischen  $T_2$ -Kontrast, der zur Identifikation der Plaquezusammensetzung benutzt werden kann [34].

In einem realen Experiment werden in der Regel die wahren Pulswinkel der Rephasierungspulse von einem exakten  $180^\circ$ -Puls abweichen. Diese Fehler pflanzen sich dann in einer Multi-Spin-Echo-Sequenz durch die weiteren Rephasierungspulse fort, so dass es zusätzlich zu einem Verlust von

transversaler Magnetisierung kommt. Um dies zu verhindern, wurde eine CPMG-Sequenz als Erweiterung der von Carr und Purcell vorgeschlagenen Multi-Echo-Sequenz verwendet [35, 36]. Dabei wird die Phase der Refokussierungspulse gegenüber der Phase des Anregungspulses um  $90^\circ$  verschoben. In Abbildung 3.2 ist ein Pulsdiagramm der verwendeten Sequenz dargestellt.



**Abbildung 3.2:** Multi-Spin-Echo-Sequenz mit vorangestelltem Fettsättigungsmodul.

Wird die beschriebene Pulssequenz während jedes Herzzyklus genau zum Zeitpunkt des maximalen Blutflusses angewendet, so bietet gerade die Spinechomethode einen weiteren wichtigen Vorteil gegenüber schnellen Gradientenechomethoden. Durch die hohe Blutflussgeschwindigkeit während der Systole von bis zu 120 cm/s fließt das angeregte Blut zwischen Anregungspuls und Rephasierung eine Strecke von bis zu 12 mm (bei einer Echozeit von 9 ms). Mit Schichtdicken kleiner als 0.5 mm wird aus der Schicht herausfließendes Blut nicht refokussiert - unter der Voraussetzung einer schichtselektiven Refokussierung. Der dadurch entstehende Effekt der Unterdrückung von Blutsignal wird auch als *Black-Blood*-Effekt bezeichnet. Gerade in der Gefäßwanddarstellung ist er von besonderer Bedeutung, um zwischen Blutsignal und Signal der Gefäßwand unterscheiden zu können. Bei der Bildgebung an der Maausaorta genügen in der Regel Echozeiten von 8-12 ms. Wichtige Voraussetzung ist ein exaktes Timing des Triggersignals. Um das mechanische Triggersignal (siehe Kapitel 3.2.3.1) vom kardialen Zyklus gegenüber den einzelnen Herzphasen zu kalibrieren, wurde deshalb zu Beginn jeder Messung ein circa einminütiges Cine-Experiment an der aufsteigenden Aorta durchgeführt. Diejenigen Zeitphasen, deren Bilder die stärkste Dephasierung des Blutsignals zeigten, wurden dabei der Systole zugeordnet.

Kommt es während der Messung zu Veränderungen der Herzschlagfrequenz, oder werden die Gefäße nicht exakt orthogonal von den Messschichten geschnitten, so kann restliches Blutsignal innerhalb des Gefäßes erscheinen und mit dem Signal von Ablagerungen verwechselt werden. Mithilfe der Information aus einem Multi-Echo-Datensatz lässt sich dieser Messfehler vermeiden. Durch die langen Echozeiten höherer Echos stellt sich für fließendes Blut ein wesentlich schnellerer „Signalzerfall“ ein, als der  $T_2$ -Zerfall des statischen Gewebes.

### 3.2.2.2 3D-Black-Blood-FLASH-Sequenz zur morphologischen Bildgebung

Um die Gesamtmesszeit von ca. 20 bis 30 Minuten zu reduzieren, wurden zusätzliche Experimente mit schnellen Gradientenechomethoden durchgeführt. Als Basis diente eine segmentierte und bewegungskompensierte 3D-FLASH-Sequenz. Um das FLASH-Verfahren effizient zu nutzen, wurden mehrere  $k$ -Raum-Zeilen während eines Herzzyklus ausgelesen. Die Datenakquisition erfolgte dabei nur zu einer Herzphase, bei der sich das Gewebe möglichst wenig bewegt. Die Messungen wurden so angelegt, dass vier  $k$ -Raum-Zeilen am Ende der Diastole und vor Beginn der Systole aufgenommen wurden. Zum Erreichen einer Steady-State-Akquisition wurden vor Beginn der Messungen in jedem Herzzyklus zusätzlich 5-mal die vollständigen Gradienten und HF-Pulse einer Sequenz ohne Datenakquisition (engl.: *Dummy Scans*) durchlaufen.

Zur Blutunterdrückung wurde während der Diastole mit einem 90°-Sättigungspuls, gefolgt von einem Dephasiergradienten, das Blutsignal im linken Ventrikel gesättigt. Zur Vermeidung von Bewegungsartefakten und zur erfolgreichen Unterdrückung des Blutsignals ist der stabile Zeitablauf der einzelnen Sequenzabschnitte wichtig. Beginnend mit der Blutsättigung kurz vor der Systole erfolgten Dummy Scans am Ende der Systole und leiteten die Datenakquisition von vier Phasenkodierschritten ein wie in Abbildung 3.3 dargestellt.

### 3.2.2.3 Cine-/Phasendifferenz-Bildgebung zur Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit und der Umfangsdehnung

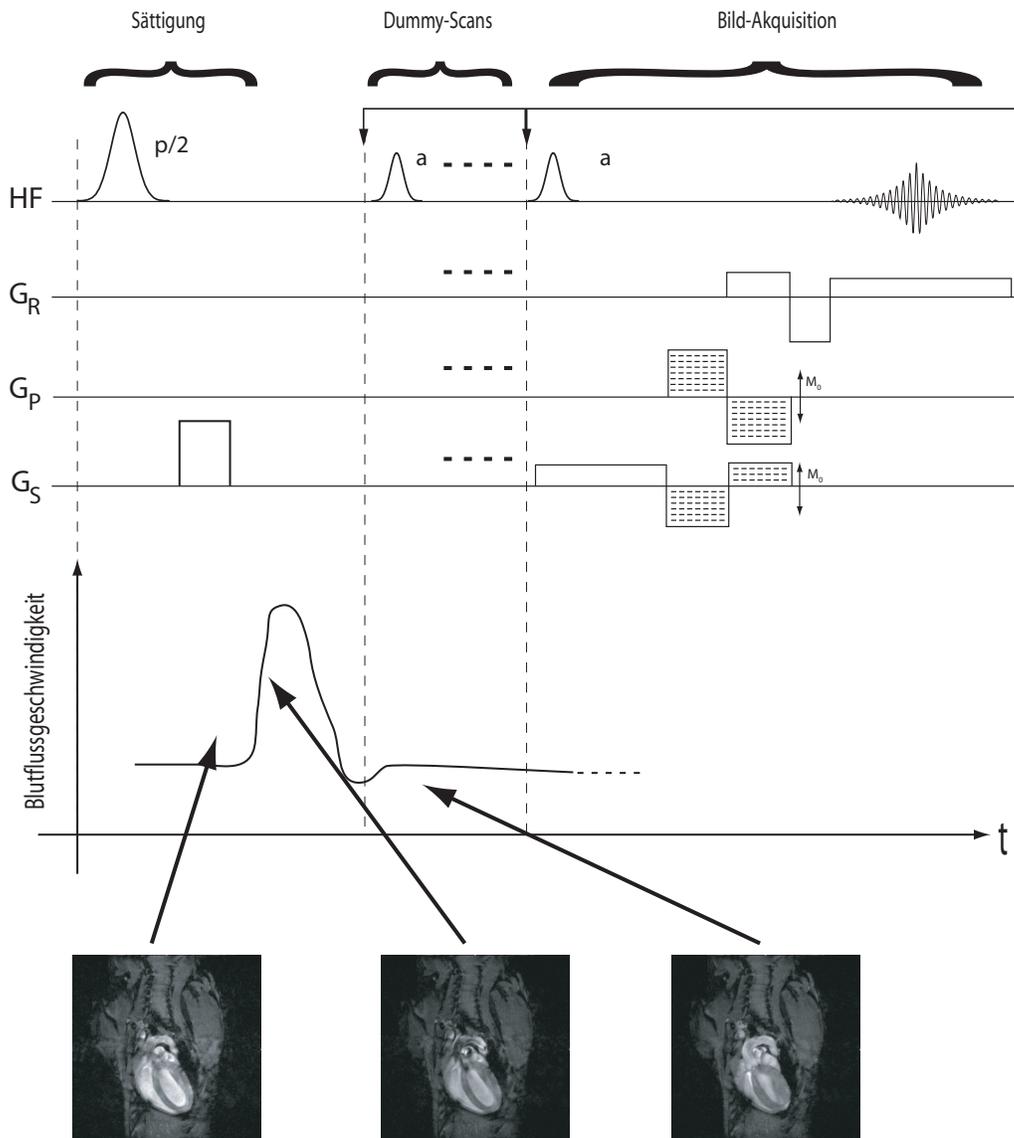
Zur Messung der Flussgeschwindigkeiten in der aufsteigenden Aorta wurde eine in alle drei Raumrichtungen bewegungskompensierte Cine-FLASH-Sequenz verwendet. Zur Kodierung der Blutflussgeschwindigkeiten wurden zusätzlich zum bewegungskompensierten Datensatz zwei bewegungskodierte Datensätze für die Schichtselektionsrichtung mit den Geschwindigkeitsfenstern  $\pm 1/2v_w = \pm 130$  cm/s verwendet. Die Flusskodierung erfolgte mit bipolaren Gradienten in Schichtselektionsrichtung, die auf das Dephasierungsmodul addiert wurden (siehe Abbildung 3.4). Die Berechnung der einzelnen Gradientenstärken ergab sich mit  $v_w$  gemäß den Gleichungen 2.28 und 2.32. Bei der Verwendung von mehr als zwei Phasenkodierschritten lässt sich die Qualität der Anpassung der Phasendaten an eine Gerade beurteilen. Somit ergibt sich ein Kriterium zur Bestimmung des Messfehlers der Phasenwerte. Für die hohen Flussgeschwindigkeiten in der Mäuseaorta hat sich eine Anzahl von 3 Kodierschritten als ausreichend erwiesen [37].

Zur Messung der Umfangsdehnung wurde eine flusskompensierte Cine-FLASH-Sequenz analog Abbildung 3.4 verwendet. Zusätzliche nichtlineare Bewegungsartefakte konnten durch Vorziehen der Echomitte um ein Viertel der Akquisitionszeit reduziert werden.

## 3.2.3 Optimierung und Validierung

### 3.2.3.1 Interferenzfreie Erzeugung von Herz und Atemtriggersignalen

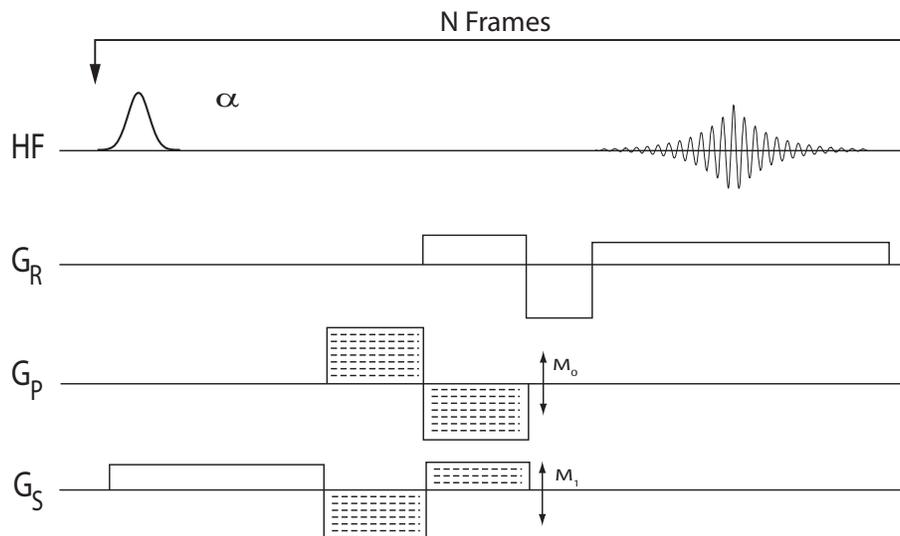
Um Bewegungsabläufe während eines Herzzyklus aufzuzeichnen und um Artefakte zu vermeiden, mussten alle MR-Messungen entsprechend des Herzrhythmus getriggert werden. In den anfänglichen Experimenten zu dieser Arbeit wurde ein herkömmliches Elektrokardiogramm (EKG) abgeleitet. Zu diesem Zweck wurden die Vorderläufe mit einem Elektrodengel bestrichen und mit einer selbstklebenden Kupferfolie umwickelt. Das davon abgegriffene elektrische Signal wurde zu einer am Lehrstuhl entwickelten und optimierten Verstärkereinheit weitergeleitet [38]. Dort konnten zusätzliche Filter angewendet werden, so dass sich das EKG-Signal von seinem hochfrequenten Rauschhintergrund und weiteren Störungen trennen ließ. Vor allem das Schalten der Magnetfeldgradienten induzierte elektrische Ströme im EKG-Kabel. Auch durch Verwenden von abgeschirmten Kabeln



**Abbildung 3.3:** Pulsdiagramm der verwendeten bewegungskompensierten 3D-FLASH-Sequenz. Zur Veranschaulichung des Zeitablaufs im Zusammenhang mit der Blutflussgeschwindigkeit ist noch zusätzlich schematisch ein Blutflussdiagramm als Funktion der Zeit eingezeichnet. Die Magnituden-Bilder im unteren Teil sind Auszüge aus einer Cine-Messung.

und sorgfältiges Anbringen der Elektroden ohne zusätzliche Leiterschleifen ließ sich die Interferenz zwischen EKG-Signal und Gradientensignal nicht vollständig vermeiden. Ein Großteil der Störungen konnte durch die Verwendung von Filtern in der EKG-Einheit unterdrückt werden. Stimmt jedoch die Frequenz der Gradientenschaltpunkte mit der Herzfrequenz überein, wie beispielsweise bei der Anwendung eines einmaligen Spoiling-Gradienten pro Herzzyklus, so können diese Interferenzeffekte nicht durch einen Filter beseitigt werden ohne das eigentliche EKG-Signal signifikant zu beeinträchtigen. In dieser Arbeit wurden einige MR-Sequenzen verwendet, die diese Probleme aufwiesen. Insbesondere bei der Nutzung des Mikroskopiergradientensystems (1T/m) konnten diese Effekte nicht vermieden werden. Das Resultat war eine unzureichende und ungenau Triggerung die vor allem bei sehr bewegungssensitiven Experimenten wie z.B. der Phasendifferenzbildgebung zu massiven Problemen führte.

Um Interferenzen zwischen Gradienten und dem EKG-Signal zu vermeiden, wurde eine neuartige



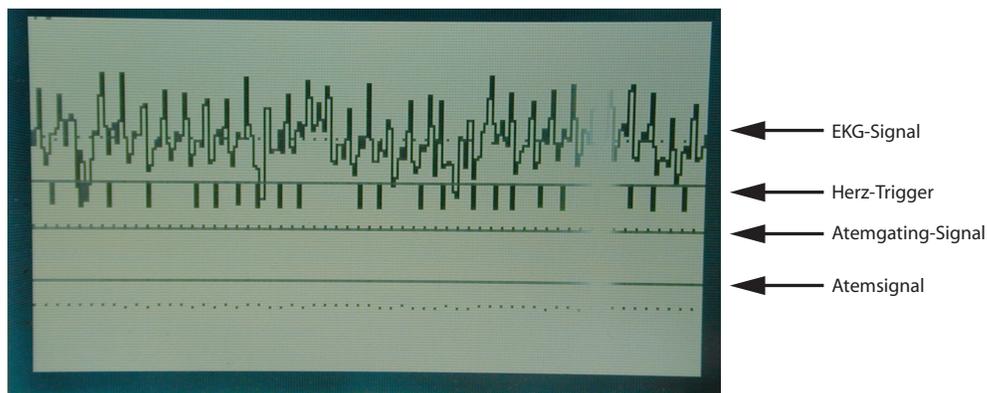
**Abbildung 3.4:** Pulsdiagramm der verwendeten bewegungskodierenden Cine-FLASH-Sequenz. Im Gegensatz zur 3D-Sequenz aus Abbildung 3.3 wird bei dem Schichtselektionsgradienten nicht  $k_x$  sondern  $k_v$  variiert.

Methode zum Ableiten des Herzsignals verwendet. Anstelle der EKG-Elektroden wurde ein drucksensitives Luftkissen (Respiration Sensor, Graseby Medical Ltd.) angebracht. Dieser Drucksensor kam bei bisherigen Messungen bereits bei der Atemüberwachung zum Einsatz. Durch Positionierung des Luftkissens auf der Außenhaut oberhalb des Herzens und Verkleben mit einem Stück Schaumstoff zwischen Spuleninnenwand und Druckballon konnte bei entsprechender Verstärkung neben dem Atemsignal auch das Herzsignal dargestellt werden. Das Drucksignal wurde über einen Luftschlauch zu einem Signalwandler außerhalb des Magneten geleitet. Über einen zusätzlich angebrachten drei-Wege-Hahn konnte mit Hilfe einer Injektionsspritze der Druck in dem abgeschlossenen Luftsystem reguliert werden. Dies erlaubte die ständige Kontrolle über die Sensitivität des Druckkissens während der Messung. Abbildung 3.8 zeigt den schematischen Aufbau des mechanischen Triggersystems. Ein Differentialdrucksensor (Honeywell International Inc.) wandelt das Drucksignal in ein elektrisches Signal um. Da dies außerhalb des Magneten geschieht, treten keine Interferenzen zwischen dem Triggersignal und dem Schalten der Gradienten auf. Durch Filterung mit Hilfe der für das herkömmliche EKG-System verwendeten Triggereinheit kann das Eingangssignal in das Herzsignal zur kardialen Triggerung und in das Atemsignal aufgespalten werden. Um Bewegungsartefakte so weit wie möglich zu minimieren, wurde neben der kardialen Triggerung für alle Messungen auch ein Atemgating verwendet. Dabei wurde die Akquisition der MR-Daten während der Bewegungsphasen der Atmung unterdrückt. Abbildung 3.6 zeigt die Darstellung des mit Hilfe des Luftkissens aufgenommenen Triggersignals an der verwendeten EKG-Einheit. Zur Demonstration wurde eine typische Multi-Schicht-Multi-Spin-Echo-Sequenz verwendet wie in Kapitel 3.2.2 vorgestellt. Zum Vergleich zeigt Abbildung 3.5 das Triggersignal aufgenommen mit EKG-Elektroden bei der gleichen MR-Sequenz. Es sind deutlich die Störungen durch Interferenzen mit dem Magnetfeld der Gradienten zu erkennen.

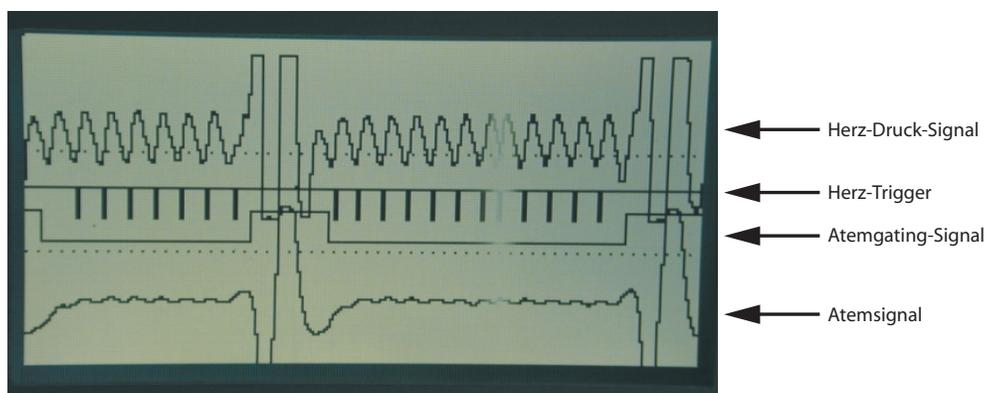
Um die Genauigkeit der druckinduzierten Triggermethode zu überprüfen, wurde eine Validierung mit Hilfe eines störungsfreien EKG-Signals durchgeführt. Das EKG-Signal wurde zu diesem Zweck außerhalb des MR-Systems gleichzeitig mit dem Herz- und Atembewegungssignal der Druckballonmethode aufgezeichnet. Zunächst wurde ein Datensatz für mehrere hundert Herzschläge an einem Tier mit konstantem Herzschlag aufgenommen. Um die Konstanz des mittleren Herzschlags für die Validierung zu gewährleisten, wurde aus den EKG-Daten ein Zeitbereich gewählt, für den

der Drift der RR-Intervalle 0 beträgt mit einer Konfidenz von  $p > 99.9\%$ . Betrachtet man die statistische Verteilung der gemessenen RR-Intervalle beider Methoden, so zeigt sich für die EKG-Methode ein mittleres RR-Intervall ( $n=513$ ) von  $(118,0 \pm 2,7)\text{ms}$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) und für die Druckballon-Methode ein RR-Intervall von  $(117,6 \pm 2,2)\text{ms}$ . Beide Methoden weisen demzufolge ähnliche Breiten für die statistischen Schwankungen ihrer Messergebnisse auf. Ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte konnte nicht festgestellt werden. Die Messfehler beruhen auf Ungenauigkeiten in der Bestimmung des RR-Intervalls bei beiden Methoden und sind nicht auf Schwankungen des tatsächlichen RR-Intervalls zurückzuführen. Dies zeigt sich, wenn man den Korrelationskoeffizient für die Messergebnisse aus beiden Methoden betrachtet. Bei konstanter Herzrate ergibt sich keine Korrelation zwischen beiden Methoden, wie im Streuplot aus Abbildung 3.7c zu sehen.

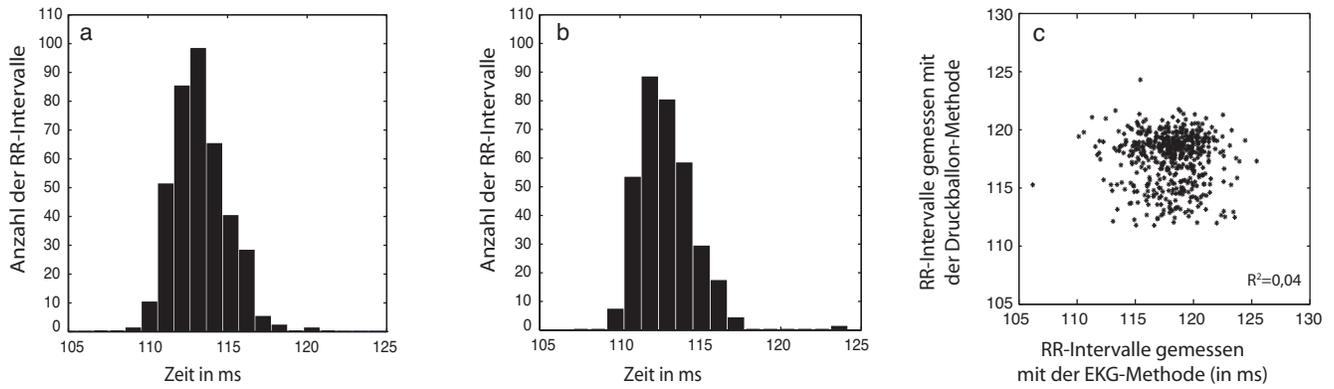
Zusammenfassend erweist sich die druckinduzierte Triggermethode in ihrer Messgenauigkeit vergleichbar mit einem störungsfreien EKG-Signal. Durch die Stabilität des Drucksignals auch während Gradientenschaltungen und durch die deutlich vereinfachte Präparation der Versuchstiere wurde die druckinduzierte Methode der EKG-Methode für alle Messungen in dieser Arbeit vorgezogen.



**Abbildung 3.5:** EKG-Triggersignal dargestellt an der verwendeten Verstärkungseinheit. Im Vergleich zu Abbildung 3.6 sind deutlich Störungen durch Interferenzen zwischen EKG-Signal und Gradientenpulsen zu erkennen.



**Abbildung 3.6:** Triggersignal aufgenommen mit einem drucksensitiven Ballon. Das in ein elektrisches Signal umgewandelte Drucksignal kann sowohl zur Herztriggerung als auch zum Atemgating verwendet werden.



**Abbildung 3.7:** Verteilung der gemessenen RR-Intervalle bei einem Experiment mit konstanter Herzrate. A: Störungsfreies EKG-Signal (außerhalb des MR-Systems). B: Druckballon-Methode. C: Streuplot der mit beiden Methoden gleichzeitig gemessenen RR-Intervalle zur Darstellung der Korrelation.

### 3.2.3.2 Fehler durch chemische Verschiebung

Die molekulare Umgebung eines Wasserstoffkerns führt zu Abschirmungseffekten des  $B_0$ -Feldes. Dies kann ausgedrückt werden durch eine proportionale Verschiebung der Larmorfrequenz:

$$B_{shift}(i) = (1 - \sigma_i)B_0 . \quad (3.1)$$

Dabei ist  $\sigma_i$  das Maß für die Frequenzverschiebung in einer bestimmten chemischen Umgebung  $i$ . Dieser Effekt wird deshalb auch als chemische Verschiebung bezeichnet (engl.: *chemical shift*). Durch die dabei entstehenden Abbildungsfehler in der MR-Bildgebung spricht man auch von chemical-shift-Artefakten. In organischem Gewebe treten diese am häufigsten zwischen fettreichem und stark wasserhaltigem Gewebe auf. Für Fett beträgt die chemische Verschiebung gegenüber Wasser beispielsweise  $f_{WF} = 3,35$  ppm. Für die einzelnen Ortskodierrichtungen hat dies verschiedene Auswirkungen:

- Entlang der Schichtselektionsrichtung kommt es zu einer Verschiebung der Kompartimente aus verschiedenen chemischen Zusammensetzungen. Die Verschiebung ist abhängig von der Schichtdicke  $SD$  und der Pulsbreite des Anregungspulses  $\Delta\nu$ :

$$\Delta_{CV\_Schicht} = \frac{SD}{\Delta\nu} f_{CS} . \quad (3.2)$$

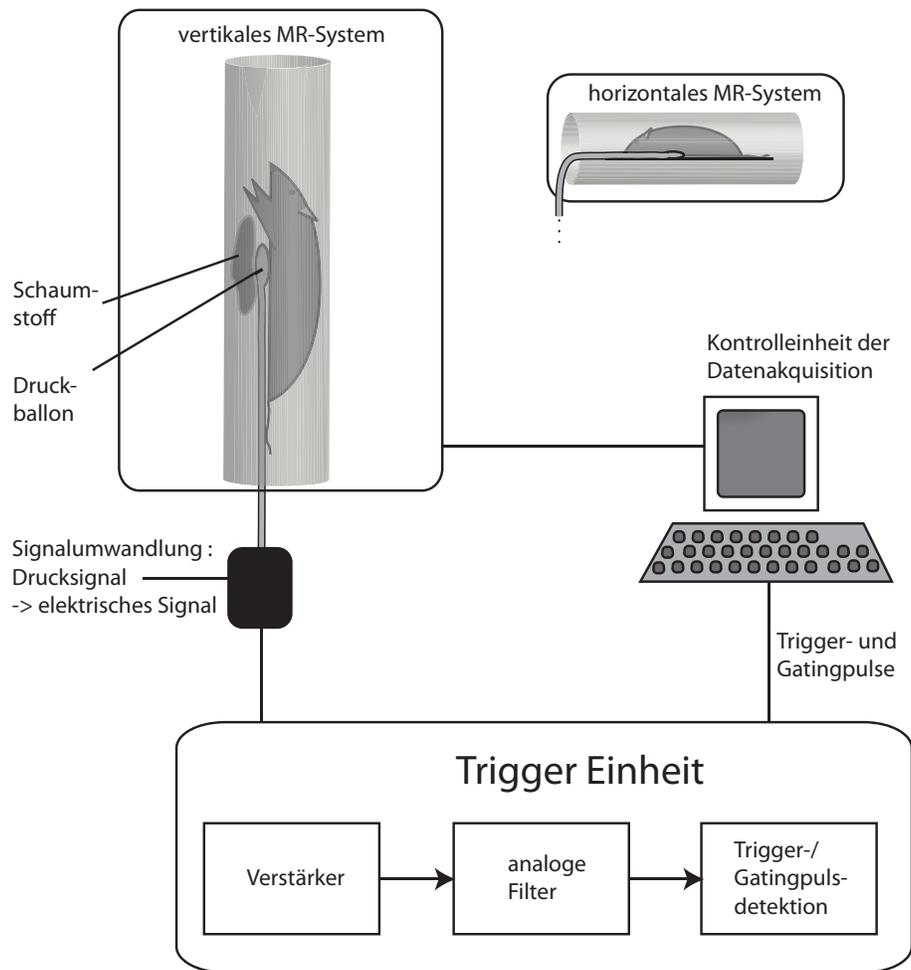
Die relative chemische Verschiebung in Bezug zu Wasser wird hier mit  $f_{CS}$  bezeichnet und  $\Delta\nu$  gibt die Frequenzbreite des Selektionspulses an.

- In Frequenzkodierrichtung verschieben sich die Abbildungen verschiedener chemischer Kompartimente um den Betrag:

$$\Delta_{CV\_Read} = \frac{FOV}{SWH} f_{CS} . \quad (3.3)$$

Dabei ist FOV das Field of View und SWH die Sweepweite für die Frequenzkodierrichtung. Wenn  $N$  die Anzahl der aufgenommenen  $k$ -Raumschritte ist, dann verschiebt sich das Signal um die folgende Anzahl von Bildpunkten:

$$\Delta_{Pixel} = \frac{N}{SWH} f_{CS} . \quad (3.4)$$



**Abbildung 3.8:** Schematischer Aufbau des mechanischen Triggersystems.

Für eine Auswahl von häufig in dieser Arbeit verwendeten Bildgebungsparametern ergeben sich für Wasser- und Fettgewebe beispielsweise die in Tabelle 3.1 angegebenen chemischen Verschiebungen.

Schon bei 7 Tesla treten deutliche Fehler durch chemical-shift-Artefakte auf. Bei 17,6 Tesla und bei sehr hoher Auflösung können derartige Artefakte nicht mehr vernachlässigt werden. Eine Verschiebung um 9 Bildpunkte entspricht bei der verwendeten Auflösung ca. der 10-fachen Wandstärke einer gesunden Aortenwand. Für Plaqueuntersuchung in der aufsteigenden Aorta können chemische Verschiebungsartefakte fälschlicherweise als arteriosklerotische Ablagerungen gedeutet werden und dadurch die qualitativen und quantitativen Ergebnisse einer Messung signifikant verfälschen, wie in Abbildung 3.9 gezeigt. Insbesondere die Fett Diäten, die bei Arteriosklerosestudien eingesetzt werden um die Plaquebildung zu beschleunigen, führen auch im extravaskulären Raum zu Fettablagerung und dadurch zu möglichen Quellen für chemische Verschiebungsartefakte.

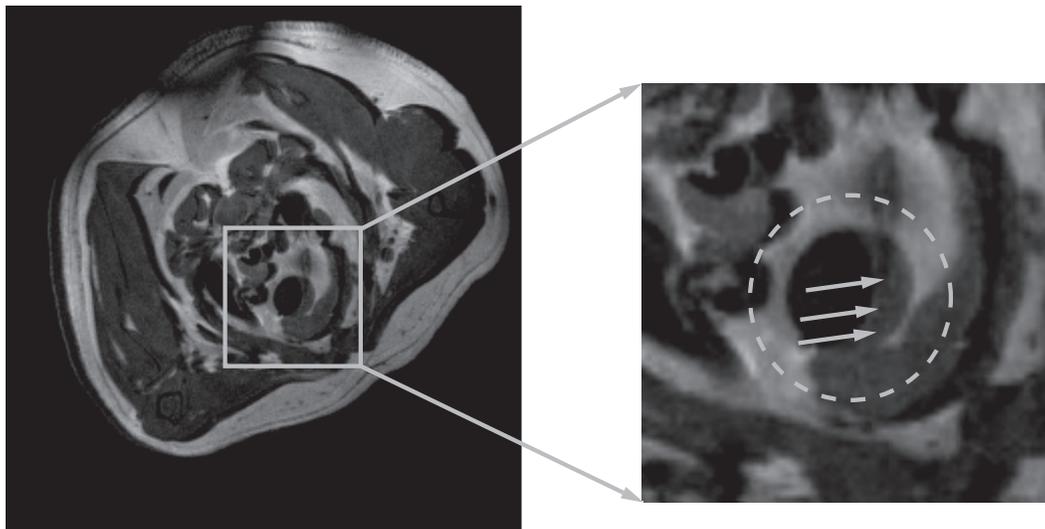
Durch frequenzselektive vorgeschaltete Sättigungspulse können Wasser und Fettgewebe selektiv dargestellt werden. In Abbildung 3.10 ist dies für ein Beispiel an der aufsteigenden Aorta gezeigt. Für die Darstellung von arteriosklerotischen Plaques hat sich gezeigt, dass es genügt, fettunterdrückte Daten aufzunehmen. Lipidreiches Gewebe in den Ablagerungen enthält genügend wasserhaltige Bestandteile, so dass eine wasserunterdrückte Aufnahme keine zusätzlich relevante Information beiträgt.

Matrix	256 <sup>2</sup>	512 <sup>2</sup>
FOV	25 mm	25 mm
Schichtdicke	0,4 mm	0,4 mm
7 Tesla <sup>a)</sup>	0,4/4/0,6	0,4/8/0,6
17,6 Tesla <sup>b)</sup>	0,9/9/0,5	0,9/18/0,5

<sup>a)</sup> weitere Parameter: SW 50 kHz;  $\Delta\nu_{Puls} = 625$  Hz

<sup>b)</sup> weitere Parameter: SW 70 kHz;  $\Delta\nu_{Puls} = 1800$  Hz

**Tabelle 3.1:** Artefakt durch chemische Verschiebung bei verschiedenen Messparametern. Die Werte in den einzelnen Zellen bedeuten jeweils: 1. chemische Verschiebung in Frequenzkodierrichtung (in mm) / 2. wie 1. (in Anzahl der Bildpunkte) / 3. chemische Verschiebung für die Schichtselektionsrichtung (in mm).

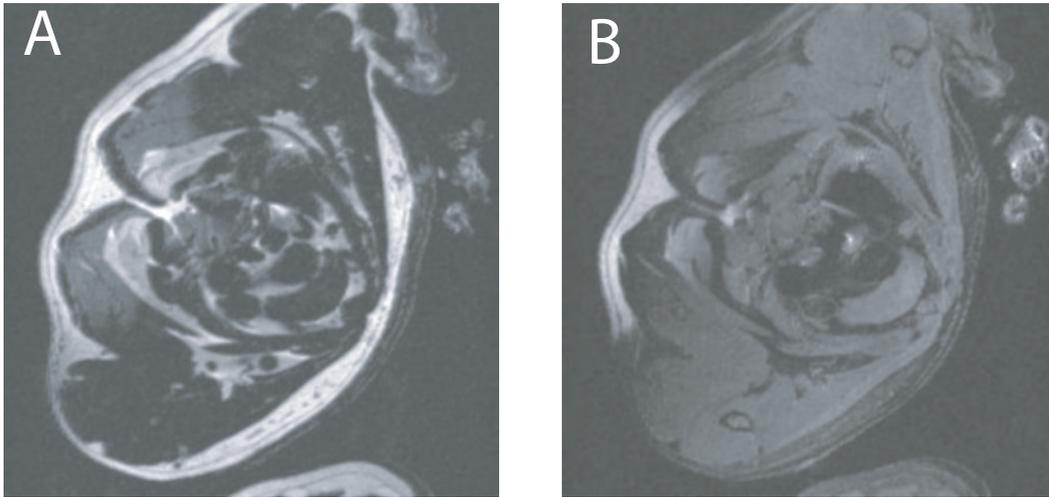


**Abbildung 3.9:** Artefakt durch chemische Verschiebung an der aufsteigenden Aorta.

### 3.2.3.3 Bewegungskompensierte und bewegungskodierende Cine-Messung

Um Bildinformation über die Gefäßwand der aufsteigenden Aorta quantitativ richtig auszuwerten, ist es wichtig, Bewegungsartefakte soweit wie möglich zu reduzieren. Für Bewegungen erster Ordnung, das heißt Bewegungen mit einer innerhalb der Datenaufnahme konstanten Geschwindigkeit, wurde dies durch Verwendung von bewegungskompensierten Gradienten realisiert, wie in Kapitel 2.1.5.1 beschrieben [39, 40, 41]. Da an dem 17,6 Tesla Hochfeldgerät bewegungskompensierte Gradienten zum ersten Mal implementiert wurden, sollte zunächst mithilfe eines Phantomexperiments die Effizienz der Korrekturen überprüft werden. Hierzu diente ein Schlauchphantom (Innendurchmesser: 6 mm), durch das mithilfe einer elektronisch steuerbaren Pumpe eine gesättigte Kupfersulfatlösung gepumpt wurde<sup>1</sup>. Die maximale Flussgeschwindigkeit bei der Überprüfung der Bewegungskompensation des laminaren Flussprofils wurde durch Auslitern auf  $(103 \pm 4)$  cm/s

<sup>1</sup>Die Kupfersulfatlösung beschleunigt die  $T_1$ -Relaxation und verhindert somit  $T_1$ -Artefakte die durch die hohe Flussgeschwindigkeit und die damit verbundene kurze Aufenthaltszeit der Flüssigkeit im Magneten entstehen.



**Abbildung 3.10:** Wasser- (A) und fettunterdrückte (B) Aufnahme der aufsteigenden Aorta. Das Restartefakt auf der linken Seite in Abbildung B ergibt sich aus einer nicht vollständigen Fettunterdrückung aufgrund eines eingeschränkten  $B_1$ -Homogenitätsbereichs der HF-Spule.

bestimmt.

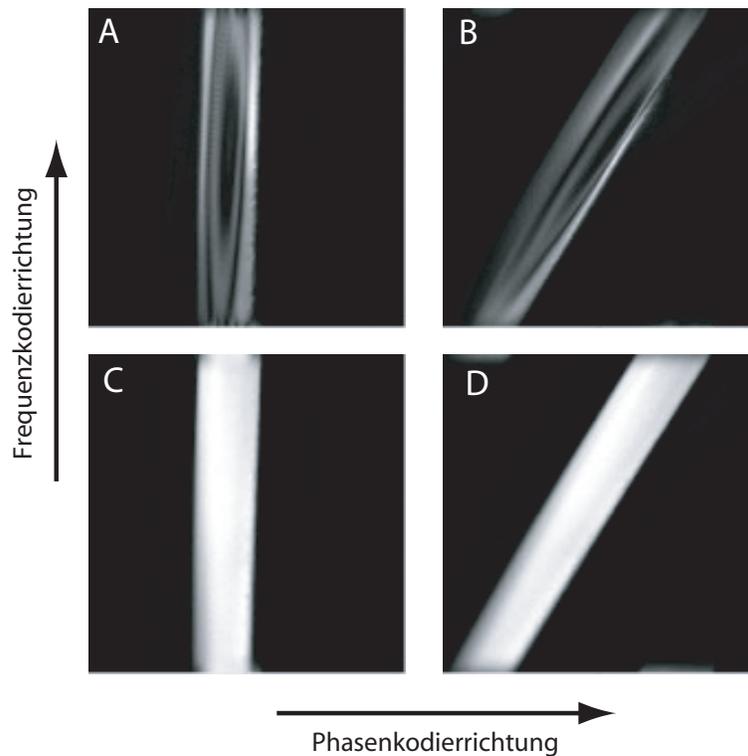
Abbildung 3.11.a-b zeigt die Ergebnisse bei einer Messung ohne bewegungskompensierte Gradienten. Es sind deutlich Signalauslöschungen durch Dephasierungen innerhalb der Voxel zu erkennen. Ergibt sich zusätzlich eine Geschwindigkeitskomponente entlang der Phasenkodierrichtung, so kommen Verschiebungsartefakte hinzu, wie in Abbildung 3.11.b zu erkennen ist. Verwendet man bewegungskompensierte Gradienten, so lassen sich beide Artefakte vollständig korrigieren, wie in Abbildung 3.11.c-d gezeigt.

Zur Überprüfung der Flusskodierung in Schichtselektionsrichtung wurde ebenfalls ein Flussphantom mit einem Innendurchmesser von 6 mm verwendet. Der Volumenfluss wurde für zwei Flussgeschwindigkeiten vorgegeben und durch Auslitern auf  $120 \pm 5$  ml/min bzw.  $720 \pm 18$  ml/min bestimmt. Bei laminarem Fluss (diese Voraussetzung war unter den gegebenen Bedingungen erfüllt) ergaben sich für die maximalen Flussgeschwindigkeiten die Werte  $14,1 \pm 0,6$  cm/s bzw.  $85 \pm 2,2$  cm/s. Abbildung 3.12 veranschaulicht das mit der Phasendifferenzmethode bestimmte dreidimensionale parabolische Flussprofil für die niedrigere der beiden vorgegebenen Flussgeschwindigkeiten. Die Integration der gemessenen Geschwindigkeiten für jeden Bildpunkt ergab für den Volumenfluss jeweils  $(122 \pm 8)$  ml/min bzw.  $(725 \pm 21)$  ml/min. In beiden Geschwindigkeitsbereichen zeigten die durch die Phasendifferenzmethode bestimmten Werte eine deutliche Übereinstimmung mit den durch Auslitern validierten Vorgaben.

### 3.3 Datenauswertung und Statistik

Alle Prozessierungsschritte in diesem Kapitel wurden mit der Datenauswertungssoftware Interactive Data Language (IDL, Research Systems, Inc. Boulder, CO, USA) durchgeführt. Darüber hinaus wurde zur Visualisierung Amira (Template Graphics Software, Inc.) verwendet. Den konkreten Prozessierungsschritten der einzelnen Bildgebungsmethoden waren zunächst eine Basislinienkorrektur sowie eine diskrete Fouriertransformation vorangestellt.

Für die Parameter: Querschnittsfläche der Gefäßwand, Querschnittsfläche des Gefäßlumens, Blutflussgeschwindigkeit sowie der Umfangsdehnung wurde eine univariate Varianzanalyse (engl.: analysis of variance; kurz: ANOVA) durchgeführt um signifikante Unterschiede der Mittelwerte zu



**Abbildung 3.11:** Ergebnisse eines Schlauchphantomexperiments zur Überprüfung der bewegungskompensierten Gradienten. **A/B:** ohne Bewegungskompensation. Man erkennt deutlich Dephasierungen innerhalb der Voxel, sowie Verschiebungsartefakte entlang der Phasenkodierrichtung.; **C/B:** mit Bewegungskompensation. Die Artefakte lassen sich vollständig korrigieren. Die maximale Flussgeschwindigkeit im Schlauch betrug 100 cm/s. Sequenzparameter: Matrix:  $256 \times 256$ ; FOV:  $30 \times 30 \text{ mm}^2$ ; Schichtdicke: 0,6 mm; TE: 2,8 ms; TR: 6,0 ms

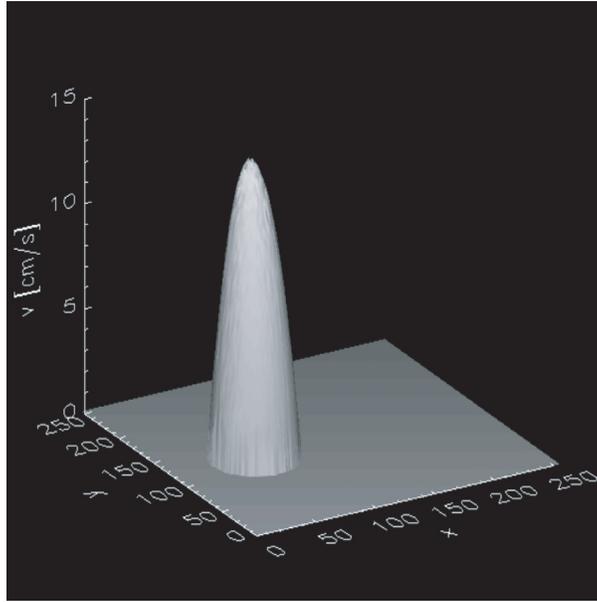
ermitteln. Signifikanz wurde angenommen wenn galt:  $P < 0,01$ .

### 3.3.1 Morphologieexperimente

Zur Bewertung der Plaque-Morphologie wurde nur die reine Magnitud-Information aus den Datensätzen der entsprechenden Bildgebungssequenzen verwendet (Multi-Schicht-Multi-Spin-Echo-Sequenz (kurz: MSME-Sequenzen), 3D-Flash-Sequenz). Bei den Datensätzen der MSME-Sequenzen wurde jede Schicht einzeln bewertet. Zur manuellen Segmentierung wurde jeweils das Bild zum ersten Echo des Echozugs verwendet. Für die Verlaufsstudie wurde die Schicht der aufsteigenden Aorta in Höhe der Pulmonararterie zum Vergleich zwischen den verschiedenen Tiergruppen und den verschiedenen Messzeitpunkten herangezogen. Diese Schicht wurde ebenfalls zur Bestimmung der Blutflussgeschwindigkeit sowie der Umfangsdehnung verwendet. Als Grenzwert für die Annahme einer arteriosklerotischen Veränderung wurde eine Verdopplung der Querschnittsfläche der Gefäßwand - ausgehend von einer gesunden Gefäßwand - festgelegt.

### 3.3.2 Messung der Umfangsdehnung

Auch zur Berechnung der Umfangsdehnung wurden ausschließlich Magnitud-Bilder der verwendeten Cine-FLASH-Sequenz ausgewertet. Der Parameter Umfangsdehnung lässt sich aus dem *Cauchy-*



**Abbildung 3.12:** Räumliche Darstellung der axialen Geschwindigkeitsverteilung innerhalb eines Flussphantoms. Es ist deutlich das parabolische Flussprofil zu erkennen.

Greenschen-Verzerrungstensor  $\mathbf{E}$  ableiten [42, 43]. Es gilt:

$$\mathbf{E} = \frac{1}{2}\mathbf{C} - \mathbf{I}, \quad (3.5)$$

dabei ist  $\mathbf{C}$  der Deformationstensor und  $\mathbf{I}$  der Einheitstensor. Der Deformationstensor lässt sich durch den Deformationsgradienten ausdrücken als:

$$\mathbf{E} = \mathbf{F}^T \mathbf{F}. \quad (3.6)$$

Wobei sich der Deformationsgradient vom Verschiebungsvektor  $\vec{u}$  ableitet:

$$\mathbf{F} = \mathbf{I} + \nabla \vec{u}. \quad (3.7)$$

Drückt man den Verschiebungsvektor  $\vec{u}$  in Zylinderkoordinaten aus:

$$\vec{u} = u_r \vec{r} + u_\theta \vec{\theta} + u_z \vec{z}, \quad (3.8)$$

so kann man  $\nabla u$  darstellen als :

$$\nabla \vec{u} = \left\{ \begin{array}{ccc} \frac{\partial u_r}{\partial r} & \frac{1}{r} \left( \frac{\partial u_r}{\partial \theta} - u_\theta \right) & \frac{\partial u_r}{\partial z} \\ \frac{\partial u_\theta}{\partial r} & \frac{1}{r} \left( \frac{\partial u_\theta}{\partial \theta} - u_r \right) & \frac{\partial u_\theta}{\partial z} \\ \frac{\partial u_z}{\partial r} & \frac{1}{r} \frac{\partial u_z}{\partial \theta} & \frac{\partial u_z}{\partial z} \end{array} \right\}. \quad (3.9)$$

Für das weitere Vorgehen soll angenommen werden, dass sich Verschiebungen nur innerhalb der Messschicht ergeben ( $u_z = 0$ ). Weiterhin sollen die Verschiebungen unabhängig von der z-Koordinate sein:

$$\frac{\partial u_r}{\partial z} = \frac{\partial u_\theta}{\partial z} = 0. \quad (3.10)$$

Dadurch wird das dreidimensionale Spannungsproblem auf ein zweidimensionales Problem reduziert. Nimmt man weiterhin eine ausschließlich radiale Deformierung sowie die Unabhängigkeit von der Winkelkoordinate an, so gilt:

$$u_\theta = \left( \frac{\partial u_\theta}{\partial \theta} = \frac{\partial u_r}{\partial \theta} = 0 \right). \quad (3.11)$$

Geht man noch davon aus, dass die radiale Deformierung unabhängig von der radialen Position ist ( $\frac{\partial u_r}{\partial r} = 0$ ), so bleibt in Matrix 3.9 nur ein einziger Eintrag stehen. Das dreidimensionale Problem wird dadurch auf ein eindimensionales Problem reduziert.

$$\nabla \vec{u} = \begin{Bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{r}(u_r) & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{Bmatrix}. \quad (3.12)$$

Mit den Gleichungen 3.5-3.7 lässt sich  $\mathbf{E}$  schreiben als:

$$\nabla \vec{u} = \begin{Bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{u_r}{r} + \frac{1}{2} \frac{u_r^2}{r^2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{Bmatrix}. \quad (3.13)$$

Der Eintrag in Matrix 3.13 bezeichnet die Umfangsdehnung  $E_{\theta\theta}$  (engl.: *circumferential strain*). Sie ist eine Angabe über die radiale kreissymmetrische Deformierung. Drückt man  $u_r$  als Funktion von einem Referenzradius  $R_0$  und dem zeitabhängigen Radius des Gefäßes  $r(t)$  aus:

$$u_r = r(t) - R_0, \quad (3.14)$$

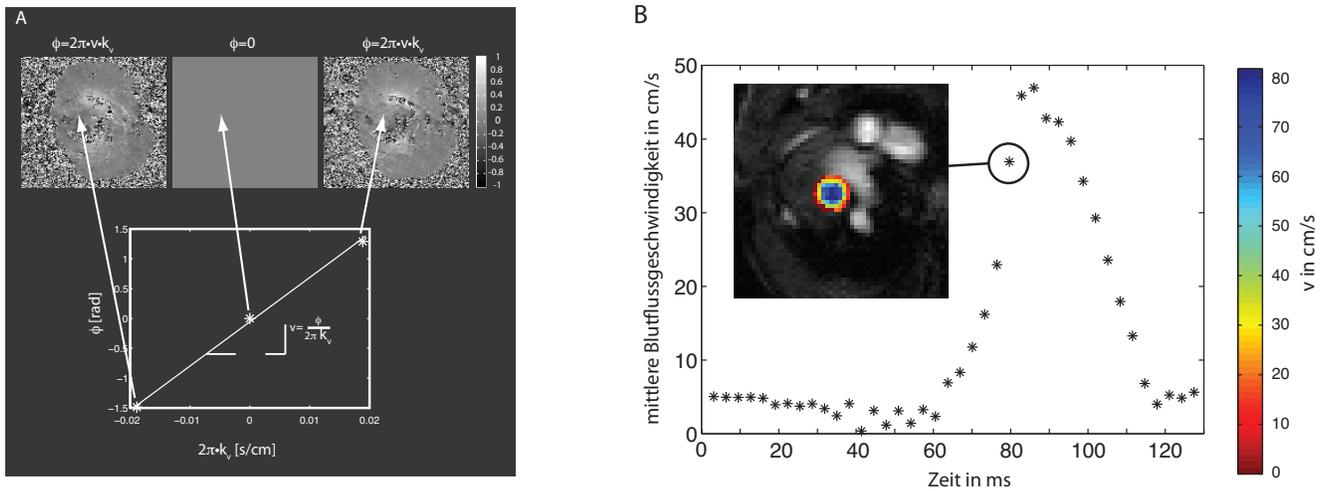
so gilt:

$$E_{\theta\theta} = \frac{1}{2} \left( \frac{r(t)^2}{R_0^2} - 1 \right) = \frac{1}{2} \left( \frac{A(t)}{A_0} - 1 \right). \quad (3.15)$$

Dabei wird der kleinste Radius als Referenzradius  $R_0$  definiert. Zur Berechnung der Umfangsdehnung ist nach Gleichung 3.14 nur die Messung des zeitabhängigen Radius  $r(t)$ , bzw. die Messung der zeitabhängigen Querschnittsfläche notwendig. Zur Auswertung der Cine-Datensätze wurden die Querschnittsflächen der aufsteigenden Aorta in jedem Zeitfenster manuell segmentiert und entsprechend der Gleichung 3.15 ausgewertet.

### 3.3.3 Flussmessung

Insgesamt wurden drei PC-Cine-Datensätze aufgenommen. Zwei flusskodierte und ein vollständig flusskompensierter Referenzdatensatz. Nach der Fouriertransformation wurde aus den komplexwertigen Einzelbildern die Phase in jedem Bildpunkt berechnet. Im Folgenden wurde für alle Phasenbilder die Phasendifferenz zu dem flusskompensierten Datensatz gebildet. Die daraus resultierenden Phasenwerte ( $\phi_1, 0, \phi_2$ ) wurden dann gemäß Gleichung 2.30 gegen die ersten Momente aufgetragen und die Geschwindigkeit als Steigung des linearen Zusammenhangs bestimmt (siehe Abbildung 3.13).



**Abbildung 3.13:** **A:** Geschwindigkeitsbestimmung mit Phasendifferenz-Cine-Bildgebung für ein repräsentatives Voxel innerhalb der aufsteigenden Aorta. **B:** Zeitverlauf der mittleren Blutflussgeschwindigkeit in der aufsteigenden Aorta.

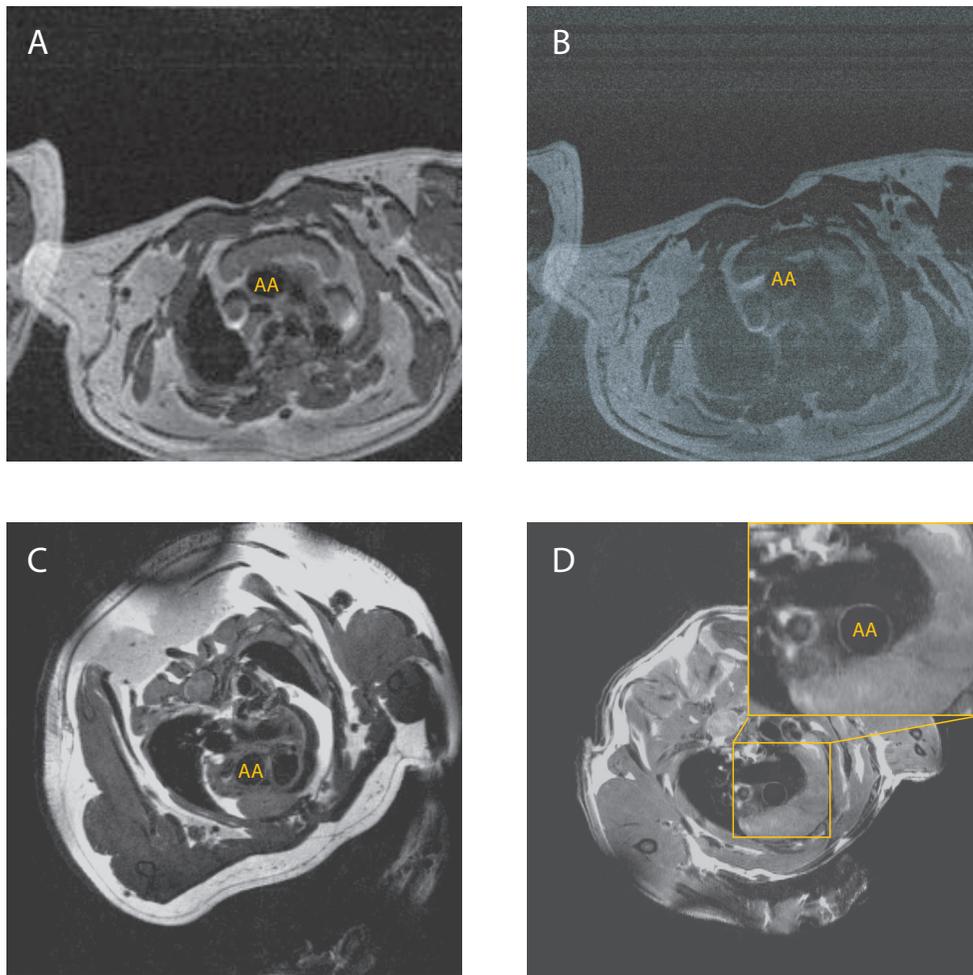
## 3.4 Ergebnisse

### 3.4.1 Untersuchung der Plaque-Morphologie bei 17,6 T und 7 T

Zur Vorbereitung einer Verlaufsstudie zur funktionellen und morphologischen Bildgebung wurden zunächst die beiden MR-Systeme bei 7 T (HF-Spule: 35 mm Quadratur-Birdcage) und 17,6 T (Spule: 27 mm TEM) im Bezug auf Durchführbarkeit und Qualität der Gefäßbildgebung verglichen. Untersucht wurden nur die Bildgebungssequenzen zur morphologischen Bildgebung, da gerade morphologische Fragestellungen hohe Anforderungen an die Ortsauflösung und das SNR stellen. In den Vorexperimenten sollten zunächst nur Messdauer und Bildqualität beurteilt werden ohne eine genaue Quantifizierung der Gefäßwandparameter, deshalb wurde auf eine Fettsättigung verzichtet.

Abbildung 3.14.A zeigt eine repräsentative Aufnahme der aufsteigenden Aorta (AA) aus einem Multi-Schicht-Multi-Spinecho-Experiment bei 7 T von einer apoE-KO-Maus. Dargestellt ist das erste Echo. Die zugehörigen Messparameter sind in Tabelle 3.2 aufgeführt. Mit einer Messdauer von ca. 20 Min. ließen sich bei dem 7 Tesla System die grundlegenden Strukturen der Aorta darstellen. Erhöht man die Auflösung jedoch auf eine Pixelgröße von  $48 \times 48 \mu\text{m}^2$ , so ist bereits eine Messdauer von ca. 40 Min. erforderlich, um ein SNR von 4 zu erreichen. Die lange Messdauer bedingt jedoch Schwankungen des RR-Intervalls und verursacht dadurch Bewegungsartefakte, die den Effekt einer höheren Auflösung aufheben und die Aussagekraft der Aufnahmen signifikant reduzieren, wie in Abbildung 3.14.B zu erkennen ist.

Durch das erhöhte Magnetfeld und den reduzierten Innendurchmesser der HF-Spule konnte bei 17,6 T bei halber Messzeit und identischer Ortsauflösung das SNR gegenüber dem 7 T System nahezu verdoppelt werden, wie die Aufnahme der aufsteigenden Aorta einer apoE-KO-Maus in Abbildung 3.14.C zeigt. Das hohe Signal-zu-Rausch-Verhältnis erlaubt auch eine Ortsauflösung von  $48 \times 48 \mu\text{m}^2$ , wie in der Aufnahme der aufsteigenden Aorta einer gesunden C57Bl/6-Maus in Abbildung 3.14.c zu sehen ist. Es ist zu erkennen, dass die gesamte gesunde Gefäßwand mit dem Bildgebungsexperiment darstellbar ist. Dies ermöglicht die Untersuchung von arteriosklerotischen Veränderungen ab einem sehr frühen Stadium, lange bevor es zu einem Gefäßverschluss oder der üblichen arteriosklerotischen Folgeerkrankungen kommt.



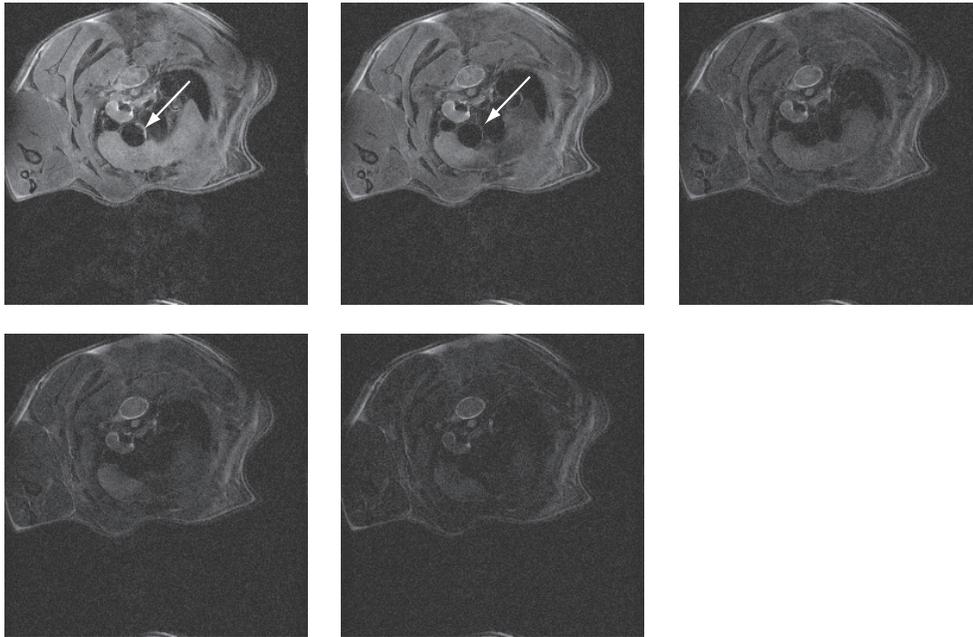
**Abbildung 3.14:** Schichtaufnahmen der aufsteigenden Aorta bei 7 T und bei 17,6 T. Die entsprechenden Bildgebungsparameter sind in Tabelle 3.2 zusammengefasst.

Abb.	Syst.	Matrix	TE	TR	Mitt.	Auflösung	Messdauer	SNR
3.14.A	7 T	256x256	8 ms	1 s	4	$98 \times 98 \times 400 \mu\text{m}^2$	(18±4) Min.	12
3.14.B	7 T	512x512	10 ms	1 s	4	$98 \times 98 \times 400 \mu\text{m}^2$	(36±8) Min.	4
3.14.C	17,6 T	256x256	8 ms	1 s	2	$98 \times 98 \times 400 \mu\text{m}^2$	(9±2) Min.	22
3.14.D	17,6 T	512x512	10 ms	1 s	2	$48 \times 48 \times 400 \mu\text{m}^2$	(18±4) Min.	13

**Tabelle 3.2:** Parameter zum Multi-Schicht-Multi-Spinechoexperiment bei 17,6 T.

Bei 17,6 T wurde insgesamt ein Echozug von 5 Spinechos während einer Herzphase ausgelesen. Die zusätzliche Bildinformation konnte verwendet werden, um eine bessere Trennung von Blutrestsignal und Gefäßwand zu erreichen. Abbildung 3.15 zeigt, dass trotz des Ausflusseffektes bei der verwendeten Black-Blood-Methode Blutsignal nicht immer vollständig unterdrückt werden konnte. Blutsignal kann dadurch fälschlicherweise mit einer Gefäßwandverdickung verwechselt werden. Unter Zuhilfenahme von höheren Echos lässt sich dieser Fehler vermeiden. In Abbildung 3.15 ist

deutlich zu sehen, dass schon beim zweiten Echobild mit der doppelten Echozeit das Blutsignal aus dem ersten Echo nicht mehr sichtbar ist.



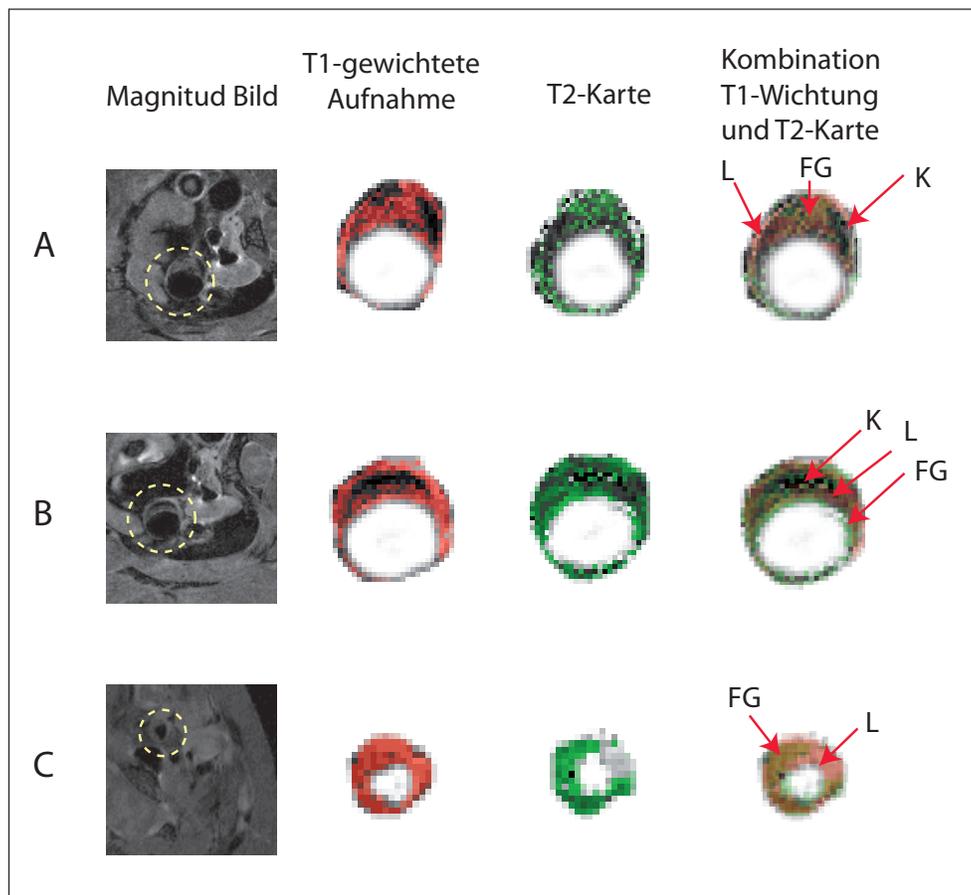
**Abbildung 3.15:** Fünf Echoaufnahmen aus einem Multi-Schicht-Multi-Spinecho-Experiment.

Das  $T_2$ -Kontrastverhalten der Aufnahmen eines Echozugs kann darüber hinaus zur Differenzierung der einzelnen Plauekompimente dienen. Für die Plauecharakterisierung hat sich das Multikontrast-Verfahren etabliert, bei dem die Resultate dreier unterschiedlich gewichteter Aufnahmen überlagert werden [44]. Die einzelnen Plaueeregionen besitzen unterschiedliche Protonendichten (PD) und weisen im MR-Experiment unterschiedliches Relaxationsverhalten auf. Fibröses Plauegewebe mit extrazellulärer Matrix beispielsweise hat eine verkürzte  $T_1$ -Zeit, während lipidreiches Gewebe mit einer verkürzten  $T_2$ -Zeit relaxiert. Kalzifizierte Plaueeregionen mit einer niedrigen Protonendichte (kurz: PD) zeigen bei allen verschiedenen Wichtungen eine niedrige Intensität. Die Signalintensität von Thromben ist nicht eindeutig und hängt vom Alter der Thromben ab. In Tabelle 3.3 ist das Kontrastverhalten der einzelnen Plauebestandteile zusammengefasst.

	T1-Wichtung	PD-Wichtung	T2-Wichtung
Frischer Thrombus	+ bis +/-	- bis +/-	- bis +/-
Lipide	+	+	-
Fibröses Gewebe	+/-	+	+/- bis +
Calcium	-	-	-

**Tabelle 3.3:** Kontrastverhalten verschiedener Plauebestandteile [44]; +: hyperintens; +/-: isointens; -: hypointens.

Man erkennt, dass sich bereits mit einer  $T_1$ -gewichteten Aufnahme kalzifizierte Bestandteile identifizieren lassen. Mit einer zusätzlichen  $T_2$ -Wichtung können lipidreiche Strukturen von fibrö-



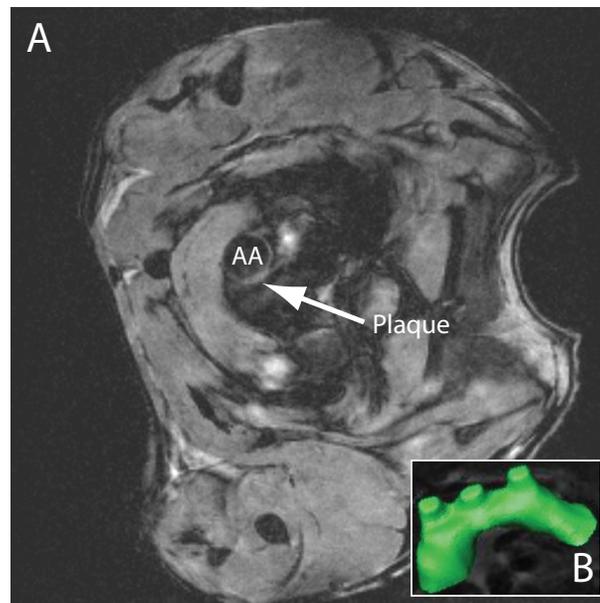
**Abbildung 3.16:** Multikontrast-Bildgebung an der aufsteigenden Aorta einer apoE<sup>(-/-)</sup>-Maus. FG: Fibröses Gewebe; L: Lipidreicher Kern; K: Kalzifiziertes Gewebe.

sem Gewebe getrennt werden. Thromben sind mit dem Multikontrast-Verfahren im Allgemeinen schwer zu erkennen. Die wesentlichen Bestandteile der Plaques können demzufolge ohne zusätzliche PD-Wichtung unterschieden werden. Kombiniert man die  $T_1$ -Wichtung der Multi-Spin-Echo-Aufnahmen zusätzlich mit den aus den einzelnen Echos erstellten  $T_2$ -Karten, so zeigt sich, dass in großen Ablagerungen eine Differenzierung einzelner Plaquestandteile möglich ist. Abbildung 3.16 zeigt eine Aufnahme der aufsteigenden Aorta und der Karotis mit einer Aufteilung der einzelnen Plaquestandteile nach dem in Tabelle 3.3 angegebenen Schema. Die  $T_2$ -Karten wurden durch Anfitzen der Echos an eine exponentielle Zerfallskurve ermittelt.

Im Rahmen der in dieser Studie verwendeten Auflösung lassen sich Differenzierungen in den arteriosklerotischen Ablagerungen jedoch nur bei großen gefäßverengenden Ablagerungen in vivo beobachten. Bei der durchgeführten Verlaufsstudie entstanden nur moderate Ablagerungen, innerhalb derer die einzelnen Plaquestandteile nicht unterschieden werden konnten.

Aufnahmen mit der Blutfluss unterdrückten 3D-FLASH-Methode bei 17,6 Tesla zeigten, dass auch mit schnellen Gradientenecho-Verfahren die Gefäßwand in vivo abgebildet werden kann. Der Kontrast zwischen Gefäßwand und Lumen hängt dabei signifikant von der Stabilität der Herzrate während der ca. 5 minütigen Messdauer ab. Starke Änderungen des RR-Intervalls bewirken eine Verschiebung des Sequenz-Timings und verhindern dadurch eine effektive Blutunterdrückung. Darüber hinaus führen die Schwankungen der Herzrate zu Bewegungsartefakten. Abbildung 3.17.A zeigt eine Schichtaufnahme aus einem 3D-Datensatz der aufsteigenden Aorta von einer 3 Monate alten apoE-KO-Maus (nach 2 monatiger cholesterinreicher Diät). Auch mit der Gradientenecho-

Methode lassen sich arteriosklerotische Veränderungen der Gefäßwand erkennen. Im Gegensatz zu dem Spin-Echo-Verfahren erlaubt der eingeschränkte Gewebekontrast jedoch keine Aussage über die Plaquezusammensetzung. Abbildung 3.17.B zeigt die 3D-Rekonstruktion des Gefäßlumens des Aortenbogens.



**Abbildung 3.17:** Schichtaufnahme aus einem 3D-FLASH-Datensatz mit Blutunterdrückung von einer apoE-KO-Maus. Die arteriosklerotische Veränderung der Gefäßwand an der aufsteigenden Aorta (AA) ist deutlich zu erkennen. Sequenzparameter: TE= 4,7 ms; TR= 13,5 ms ; Matrix: 256 × 256 × 32; FOV: (20 × 20 × 20) mm<sup>3</sup>

### 3.4.2 Ergebnisse der Verlaufsstudie

Im weiteren Verlauf dieses Projektes sollte der Zusammenhang zwischen arteriosklerotischer Plaqueprogression und der Veränderung funktioneller Parameter der Gefäße untersucht werden. Zu diesem Zweck wurde eine Studie an zwei Vergleichsgruppen mit den oben beschriebenen Messmethoden durchgeführt. Entsprechend der Vorergebnisse erfolgten alle Messungen bei 17,6 T. Dabei wurden jeweils neun apoE<sup>(-/-)</sup>-Mäuse und eine Kontrollgruppe von neun Black-Six-Mäusen über einen Messzeitraum von 12 Wochen mit einer cholesterinreichen Diät (2014, Harlan Teklad, Madison, USA) gefüttert, um den Prozess der Plaquebildung zu beschleunigen. Das Alter der Tiere zu Studienbeginn war 8-9 Wochen. MR-Messungen wurden zu Beginn der Studie, nach 6 Wochen und nach 12 Wochen durchgeführt. Das MR-Protokoll setzte sich im Einzelnen aus drei Messungen zusammen:

- Positionierung, Navigation, Anpassung der HF-Spule (Tune, Match), Kompensation von Feldinhomogenitäten (Shimmen) (ca. 10-15 Min.)
- Messung der Plaque-Morphologie mit einer Multi-Schicht-Multi-Spinecho-Methode (Dauer ca. 50 Min.).
- Messung der Umfangsdehnung mit einer flusskompensierten Cine-FLASH-Sequenz (Dauer ca. 10 Min.).

	Sequenz	TR/TE	Voxel-Größe ( $\mu\text{m}$ )	AV
Morphologie	Black-Blood-MSME	1-1,5 s / 9 ms	$78 \times 78 \times 100$	2
Blutfluss	PC-Cine-FLASH	3,2 ms / 1,8 ms	$172 \times 172 \times 1000$	4
Umfangsdehnung	Cine-FLASH	4,0 ms / 1,9 ms	$86 \times 86 \times 750$	4

**Tabelle 3.4:** Messparameter der verwendeten MR-Sequenzen für die Verlaufsstudie (AV: Anzahl der Mittelungen).

- Messung des arteriellen Blutflusses (Dauer ca. 10 Min.).

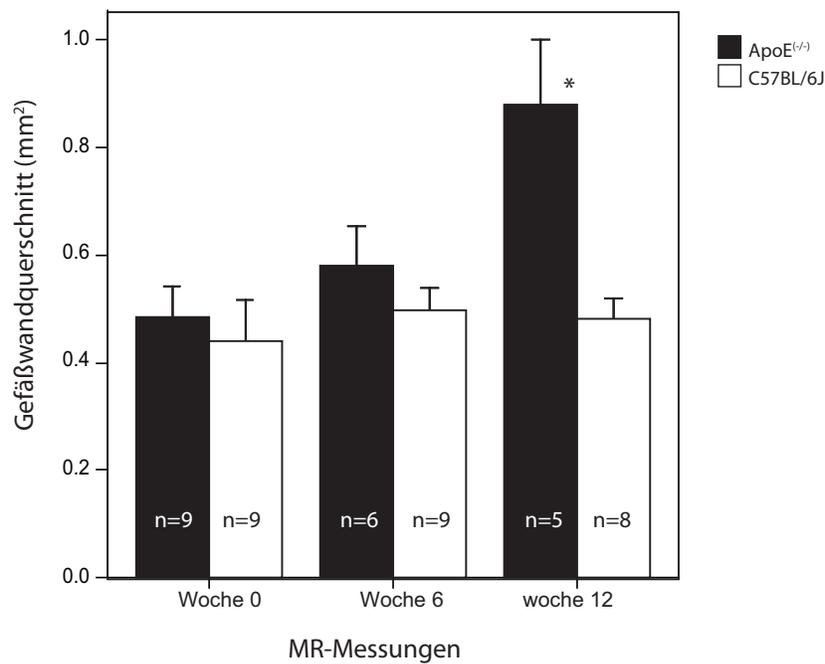
Die Messparameter sind im einzelnen in Tabelle 3.4 aufgeführt. Zusammen mit der Narkotisierung und der Präparation der Tiere für die MR-Messung (siehe Kapitel 2.3.2.2) dauerte die gesamte Messung ca. zwei Stunden. Alle MR-Experimente wurden an der aufsteigenden Aorta durchgeführt.

#### *Morphologische Veränderungen in der Gefäßwand*

Im Falle der apoE<sup>(-/-)</sup>-Mäuse konnte im Verlauf des Untersuchungszeitraums eine deutliche Zunahme des äußeren arteriellen Gefäßradius festgestellt werden. Abbildung 3.19 zeigt exemplarisch eine Zeitreihe von Black-Blood-Spin-Echo-Aufnahmen der aufsteigenden Aorta für apoE-KO-Tiere und C57Bl/6-Mäuse. Besonders an der stark gekrümmten Innenseite des Aortenbogens sind in der Regel zuerst Anzeichen einer arteriellen Gefäßverdickung aufgetreten. Da zu allen Messzeitpunkten kontinuierliche Multi-Schicht-Datensätze aufgenommen wurden, konnte ein Wiederauffinden der jeweiligen Messschichten gewährleistet werden. Darüber hinaus ließ sich auch der obere Teil des Aortenbogens im Bereich der Abgänge der Karotiden darstellen. Auch hier zeigten sich besonders früh und im Verlauf der Studie besonders ausgeprägte arteriosklerotische Veränderungen wie in Abbildung 3.20 dargestellt. Die in dieser Studie beobachteten Stellen der frühzeitigen Plaquebildung stimmen mit den Stellen besonders starker Wandspannung überein, wie sie in der Arbeit von Feintuch et al. ausgewiesen wurden [45]. Eine Übersicht über die Veränderung des mittleren Gefäßwandquerschnitts für jede Tiergruppe ist in Abbildung 3.18 dargestellt. Wie in dem Balkendiagramm veranschaulicht lässt sich eine signifikante ( $P < 0,01$ ) Verdickung der Gefäßwand bei den apoE-KO-Tieren nach 12-Wochen cholesterinreicher Diät feststellen. Die Kontrollgruppe zeigte keine statistisch signifikante Veränderung. Betrachtet man den Verlauf des Innenquerschnitts der Aorta (siehe Tabelle 3.5), so weisen beide Tiergruppen keine Reduktion während der Studienlaufzeit auf. Dies spricht für die Theorie des *positive-remodellings*, nach der arterielle Gefäßveränderungen zunächst zu einer Vergrößerung des Gesamtquerschnitts führen, während der Innenquerschnitt anfänglich noch erhalten bleibt. Im Vergleich zu den apoE<sup>(-/-)</sup>-Tieren zeigte sich die Kontrollgruppe weit weniger anfällig für Plaquebildung. Mithilfe der vorgestellten Methoden konnte auch nach 12 Wochen keine signifikante Gefäßwandverdickung festgestellt werden.

	Woche 0		Woche 6		Woche 12	
	ApoE <sup>(-/-)</sup>	C57BL/6J	ApoE <sup>(-/-)</sup>	C57BL/6J	ApoE <sup>(-/-)</sup>	C57BL/6J
Lumen ( $\text{mm}^2$ )	$1,44 \pm 0,44$	$1,33 \pm 0,24$	$1,62 \pm 0,22$	$1,80 \pm 0,20$	$1,68 \pm 0,23$	$1,80 \pm 0,26$

**Tabelle 3.5:** Veränderung des Gefäßlumens von apoE<sup>(-/-)</sup>-Mäusen und C57BL/6J-Mäusen während einer 12-wöchigen cholesterinreichen Diät.



**Abbildung 3.18:** Veränderung des Gefäßwandquerschnitts von apoE<sup>(-/-)</sup>-Mäusen während einer 12-wöchigen cholesterinreichen Diät.

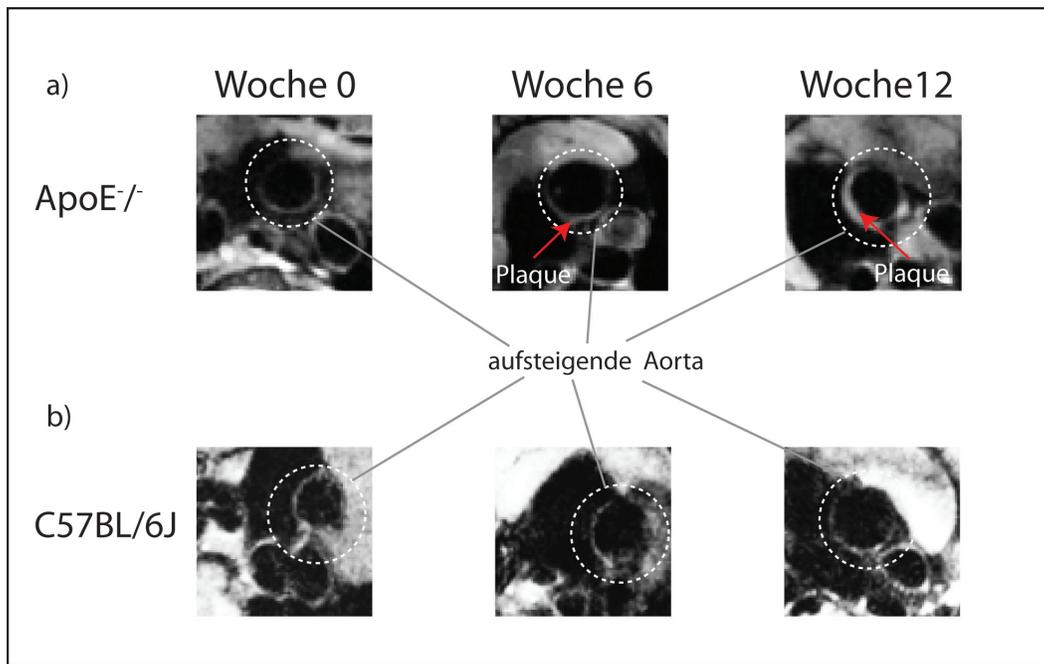
### *Blutflussgeschwindigkeit und Umfangsdehnung*

Wie in Abbildung 3.21 zu erkennen, verändert sich die mittlere systolische Blutflussgeschwindigkeit für beide Tiergruppen nur moderat. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Tiergruppen bzw. zwischen den einzelnen Messzeitpunkten konnten nicht festgestellt werden.

Die Umfangsdehnung als Maß für die Gefäßdehnung ist in Abbildung 3.22 dargestellt. Für beide Tiergruppen ist ein Rückgang der Umfangsdehnung während der Studienlaufzeit zu beobachten. Für die Kontrollgruppe sind diese Veränderungen jedoch nicht von den Schwankungen der einzelnen Messergebnisse zu trennen. Bei den apoE-KO-Mäusen zeigen sich jedoch bereits nach 6 Wochen und weiterhin nach 12 Wochen signifikante Änderung der Umfangsdehnung ( $P < 0,01$ ) bezüglich des ersten Messzeitpunktes. Nach 12 Wochen zeigt sich bei den apoE-KO-Mäusen eine um ca. 50% reduzierte Dehnbarkeit der Gefäßwand gegenüber der Kontrollgruppe.

### 3.4.3 Diskussion

In dem in diesem Abschnitt behandelten Teilprojekt sollte die Nutzbarkeit des am Lehrstuhl vorhandenen 17,6 Tesla Hochfeldgeräts für die Untersuchung von morphologischen und funktionellen Parametern des arteriellen Systems der Maus untersucht und optimiert werden. Begründet war diese Vorgehensweise durch einen vermuteten SNR-Gewinn sowie eine mögliche Reduktion der Messzeit. Vorhandene Methoden an dem speziell für Kleintieranwendungen etablierten 7 Tesla Gerät wurden dabei zunächst in ihrem strukturellen Aufbau optimiert und anschließend für das 17,6 Tesla Gerät übernommen. Auf dieser Basis konnten weitere Methoden implementiert und vorhandene optimiert werden. Dadurch wurde es erstmals möglich, funktionelle und morphologische Daten des murinen arteriellen Systems innerhalb eines Experiments zu messen. Eine in der Folge durchgeführte Verlaufsstudie zeigte in vivo einen Zusammenhang zwischen der Plaquestehung und einer Reduktion der arteriellen Gefäßdehnung.

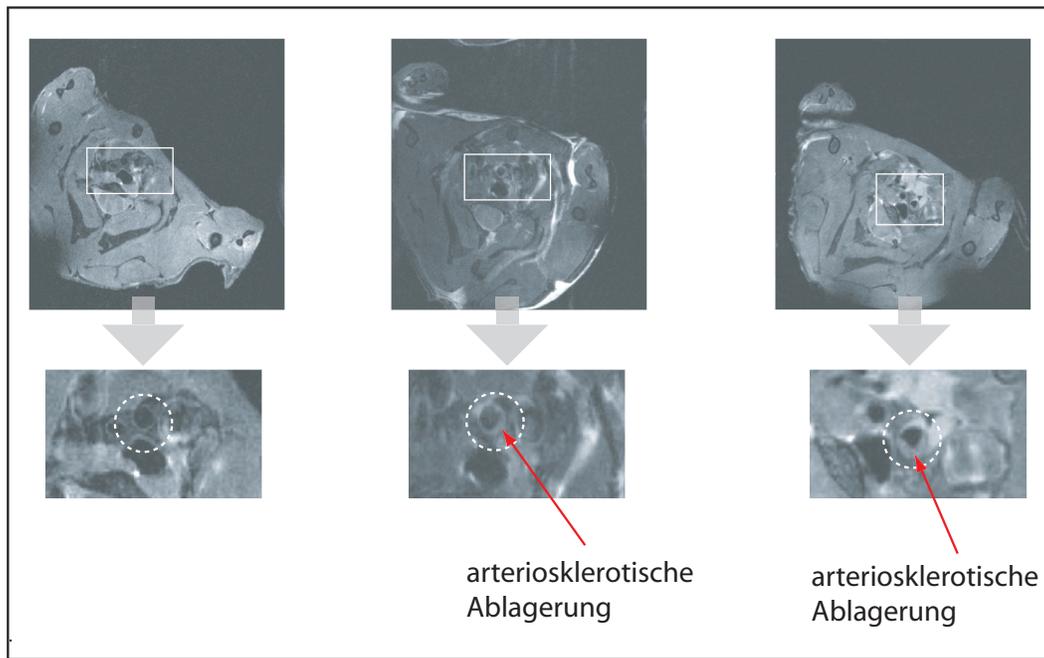


**Abbildung 3.19:** Spin-Echo-Aufnahmen der aufsteigenden Aorta in apoE<sup>(-/-)</sup>-Mäusen und C57Bl/6-Mäusen. Es ist deutlich die Gefäßwandverdickung bei den apoE<sup>(-/-)</sup>-Tieren während der 12-wöchigen cholesterinreichen Diät zu erkennen.

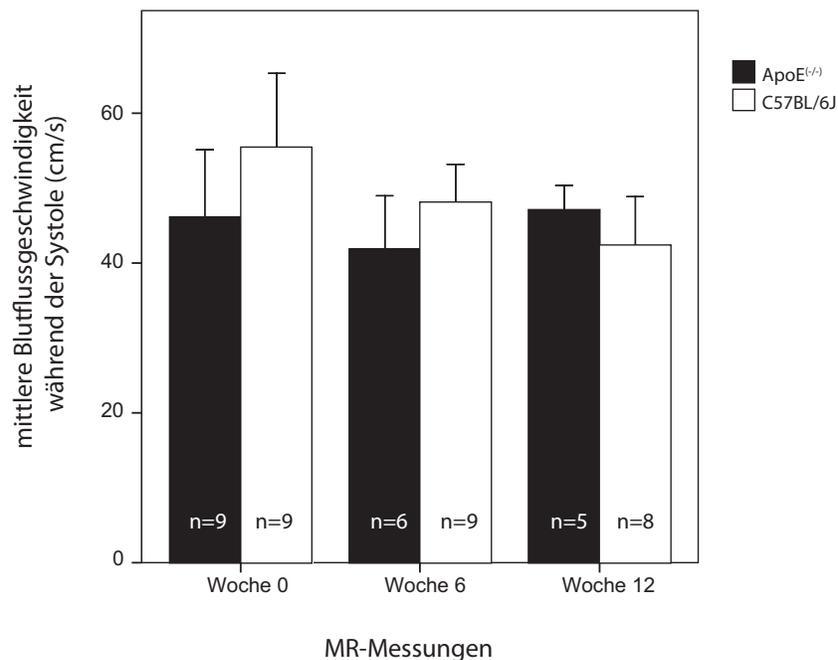
Vergleichsmessungen bei 17,6 T und 7 T an der Grenze der erreichbaren Ortsauflösung konnten zeigen, dass sich das SNR bei 17,6 Tesla signifikant steigern lässt. Bei 7 T führt eine Ortsauflösung im Bereich der Gefäßwanddicke einer gesunden Maus (ca.  $50 \mu\text{m}$ ) zu keinem signifikanten Informationsgewinn gegenüber einer deutlich schlechteren Ortsauflösung wie  $(98 \times 98) \mu\text{m}^2$ , da das geringe SNR keine Trennung detaillierter morphologischer Strukturen mehr erlaubt. Zusätzliche Mittelungen erhöhen zwar das Signal-zu-Rauschen, sind aber gerade bei getriggerten Messungen limitiert, soweit sich die physiologischen Parameter wie Herzschlag und Atmung nur über einen gewissen Zeitraum aufrecht erhalten lassen. Treten während der Messungen starke Schwankungen dieser Parameter auf, so führt dies zu Bewegungsartefakten und Verschmierungen.

Zur Messung der Plaque-Morphologie wurde eine Multi-Schicht-Multi-Spinecho-Methode verwendet. Bei einer Echozeit von 9 ms und einem durchschnittlichen RR-Intervall von 150 ms konnten - durch Auslesen von 5 Echos - ca. 35 % statt nur 7 % der zur Verfügung stehenden Messzeit zur Datenakquisition verwendet werden. Die zusätzlich ausgelesenen Echos ermöglichten die Identifizierung von Blutsignal, das bei der Auswertung von nur einem Echo fälschlicherweise als Wandverdickung identifiziert worden wäre. Bei sehr ausgeprägten Ablagerungen kann eine über die einzelnen Echos erstellte  $T_2$ -Karte in Kombination mit der  $T_1$ -Wichtung des ersten Echos zur Differenzierung der einzelnen Plaquekompartimente dienen. Da sich der Ausflusstrakt während der Akquisitionszeit von 50 ms durch den Herzmuskel bewegt, kann eine Mittelung über die Echoaufnahmen (bzw. das Erstellen einer  $T_2$  - Karte) bei sehr hohen Anforderungen an die Ortsauflösung zu Verschmierungen führen und die Quantifizierung der Wanddicke bzw. die Differenzierung von einzelnen Plaquebestandteilen im Anfangsstadium der Arteriosklerose verfälschen.

Durch die technisch schwierige Realisation der exakten Herztriggerung und der exakten zeitlichen Positionierung der einzelnen Sequenzabschnitte werden in veröffentlichten Studien häufig alternative Strategien zu Blutunterdrückung verwendet [46]. Der Goldstandard ist dabei die Durchführung einer globalen Inversion der Magnetisierung ( $180^\circ$ -Puls) mit der darauffolgenden Rückführung

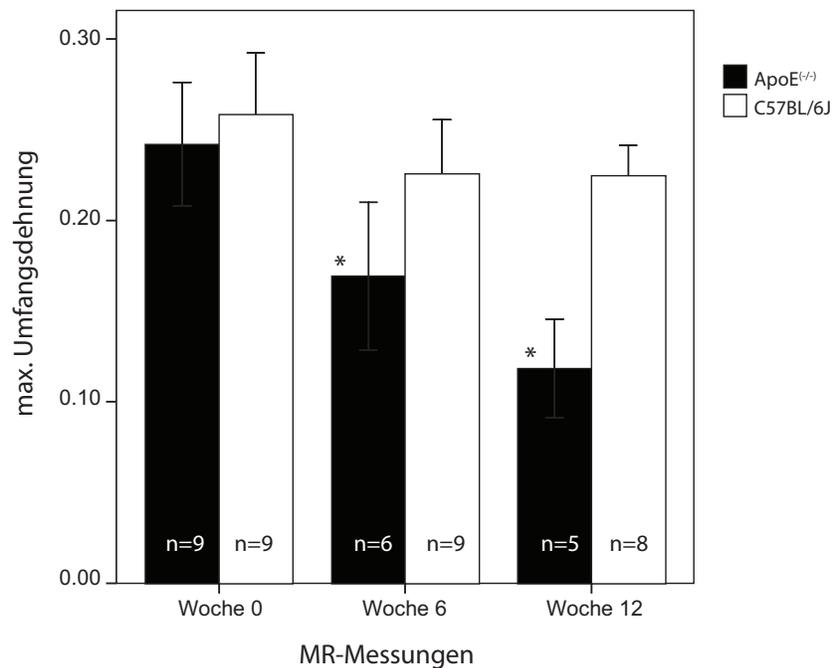


**Abbildung 3.20:** Entwicklung arteriosklerotischer Ablagerungen in der Karotis von apoE<sup>(-/-)</sup>-Mäusen während einer 12-wöchigen cholesterinreichen Diät.



**Abbildung 3.21:** Systolische Blutflussgeschwindigkeit (gemittelt über den Gefäßquerschnitt) von apoE<sup>(-/-)</sup>- und C57BL/6J-Mäusen während einer 12-wöchigen cholesterinreichen Diät.

der Spins (-180°-Puls) innerhalb der Messschicht (engl.: *double-inversion-recovery*). Die Longitudinalmagnetisierung von Gewebe außerhalb der Messschicht durchläuft dann eine  $T_1$ -Relaxation. Erfolgt nun das Bildgebungsexperiment während des Nulldurchgangs des Blutes, so wird das in die Messschicht eingeströmte Blut schwarz dargestellt. Um das Blutsignal also völlig zu unterdrücken, muss das Blut innerhalb der Schicht zwischen der doppelten Inversion und dem Bildgebungsexpe-



**Abbildung 3.22:** Veränderung der Umfangsdehnung von apoE<sup>(-/-)</sup>- und C57BL/6J-Mäusen während einer 12-wöchigen cholesterinreichen Diät. Bei den apoE<sup>(-/-)</sup>-Tieren tritt bereits nach 6 Wochen eine signifikante Reduktion der arteriellen Dehnbarkeit auf.

riment vollkommen ausgetauscht werden. Da diese Methode nur ein sehr schmales Zeitfenster für die eigentliche Bildgebung zur Verfügung stellt, bietet sie Nachteile gegenüber einer getriggerten Messung. Darüber hinaus können nur Messschichten ausgewählt werden, bei denen ausschließlich unterdrückbares Blutsignal Bewegungsartefakte erzeugt. Regionen in der Nähe des Herzens wie beispielsweise die Aorta können nur mit getriggerten Messanordnungen untersucht werden. Im Rahmen der für die Tierbildgebung an dem 17,6 Tesla Spektrometer zur Verfügung stehenden technischen Voraussetzungen war es nicht möglich, mithilfe von EKG-Elektroden ein hinreichend störungsfreies Signal abzuleiten. Die neu eingeführte Methode durch Detektieren der Hautbewegungen mittels eines druckempfindlichen Ballons konnte dieses Problem beheben. Darüber hinaus ließ sich mit dieser Methode die Präparationszeit während der Narkose deutlich verkürzen.

Durch Reduktion der Messzeit bei einer Steigerung des SNR konnte mithilfe eines verschachtelten Multi-Schicht-Akquisitionsschemas ein zusammenhängender dreidimensionaler Datensatz der aufsteigenden Aorta aufgenommen werden, wodurch sich ein großer Vorteil für die Durchführung von Verlaufsstudien beim Wiederauffinden und Verfolgen von speziellen Läsionen der Gefäßwanddicke ergibt.

Neben den Spinecho-Methoden konnte gezeigt werden, dass 3D Bildgebungsmethoden unter der Verwendung einer flusskompensierten FLASH-Sequenz ebenfalls in der Lage sind die Gefäßwand der aufsteigenden Aorta abzubilden. Voraussetzung hierfür ist die Unterdrückung von Blutsignal mithilfe von Sättigungspulsen, angewandt auf den linken Ventrikel. Durch das Auslesen mehrerer  $k$ -Raumschritte während eines Herzzyklus, ermöglichte diese Sequenz eine vergleichsweise kurze Messdauer von ca. 5 Min.. Gegenüber der Spinecho-Sequenz zeigte sich jedoch, dass das Auslesen mehrerer  $k$ -Raumzeilen in Folge das Messverfahren deutlich anfälliger für Bewegungsartefakte macht. Besteht im Rahmen einer Studie primär nur Interesse an einer groben Beurteilung der Gefäßwanddicke innerhalb möglichst kurzer Zeit, so ist diese Methode dem Spinecho-Verfahren vorzuziehen.

Suszeptibilitätsartefakte skalieren mit der magnetischen Flussdichte  $B_0$  und sind deshalb erwartungsgemäß geringer bei niedrigeren Feldstärken. Die verwendete 3D-FLASH-Methode ist deshalb auch gerade für Bildgebungsexperimente an niedrigeren Feldstärken eine denkbare Alternative. Für sehr hohe Feldstärken wie dem verwendeten 17,6 Tesla System stellt eine auf einem Spinecho oder einem stimulierten Echo basierende Methode einen entscheidenden Vorteil dar, da sich der SNR-Gewinn ohne zusätzliche Suszeptibilitätsartefakte nutzen lässt.

Aufgrund der reduzierten Messzeit konnten die hier vorgestellten Einzelmethoden innerhalb einer Studie zu einer Einzeluntersuchung kombiniert werden. Die Ergebnisse zeigten einen deutlichen Zusammenhang zwischen funktionellen und morphologischen Parametern. Die in diesem Zusammenhang untersuchte Umfangsdehnung zeigte im Gegensatz zur Gefäßwanddicke bereits nach 6 Wochen eine signifikante Änderung gegenüber dem Studienbeginn. Dies lässt vermuten, dass Elastizitätsparameter, wie beispielsweise die Gefäßelastizität oder die Pulswellengeschwindigkeit, als frühe Indikatoren für Veränderungen der Gefäßwandphysiologie eingesetzt werden können.

Bei fortgeschrittenen arteriosklerotischen Ablagerungen wäre zusätzlich die Zusammensetzung der Plaque von großem Interesse. Multikontrast-Verfahren unter Verwendung von  $T_1$ ,  $T_2$  und protonengewichteter Bildgebung haben sich hier als besonders vielversprechend erwiesen. Erste Experimente konnten im murinen Gewebe einzelne Plaquebestandteile ex vivo differenzieren [17]. Die hier vorgestellten Ergebnisse unter Verwendung von  $T_1$ -gewichteten Aufnahmen in Kombination mit einer  $T_2$ -Karte ließen auch in vivo in den Plaques einzelne Strukturen abgrenzen. Bisherige in der Literatur beschriebene Verfahren verwenden drei verschiedene Experimente, um in einem Ein-Schicht-Experiment ein Multikontrast-Bild zu erzeugen. Durch Implementierung der Multi-Schicht-Multi-Spin-Echo-Methode konnten in einem Experiment für mehrere Schichten  $T_1$ -gewichtete Aufnahmen mit  $T_2$ -Karten kombiniert werden. Unter Verwendung des Kontrastverhaltens der verschiedenen Gewebestrukturen ließen sich daraus erste Hinweise für die Zusammensetzung der Plaqueablagerung gewinnen. Durch Experimente mit schnellen Multikontrast-Verfahren in Kombination mit histologischen Untersuchungen könnten möglicherweise weitere Wege zur Plaquecharakterisierung der murinen Aorta eröffnet werden.

# Kapitel 4

## Messung der Umfangsdehnung der aufsteigenden Aorta mithilfe der Phasendifferenzmethode

### 4.1 Einleitung

Die zu Beginn des letzten Kapitels angeführte Literatur zeigt, dass ein großes Interesse daran besteht funktionelle Parameter der arteriellen Gefäße, wie beispielsweise die Wandelastizität in Zusammenhang mit arteriosklerotischen Erkrankungen, zu untersuchen [26, 21, 22, 23]. Gerade in vivo Messverfahren an der Maus können für die pharmazeutische Forschung einen wesentlichen Beitrag leisten.

Während bisherige Grundlagenstudien zunächst Untersuchungsmethoden für die menschliche Aorta bereitstellten, wird in Zukunft ein zunehmendes Interesse an der Bildgebung am Kleintier bestehen [42, 47]. Dabei gilt es, vor allem mit einer sehr hohen Ortsauflösung die mikroskopisch kleinen Strukturen des arteriellen Systems der Maus abzubilden. Im Hinblick auf die bisher am Menschen durchgeführten Studien wären dabei zunächst mehrere nicht invasive Messverfahren denkbar. So kann beispielsweise mithilfe von Ultraschall die relative Gefäßwandbewegung detektiert werden und dadurch Elastizitätsparameter als Funktion der Zeit angegeben werden. Hartley et.al. konnte als erster mithilfe eines nicht invasiven Verfahrens arterielle Wandbewegungen in Mäusen messen [48]. Mit sonographischen Verfahren wurden Radiusänderungen der Arteria Carotis von ca. 20% angegeben. Während diese Methoden einerseits geringe Kosten durch einen geringeren technischen Aufwand und einen geringeren Zeitaufwand verursachen, sind sie andererseits nur auf Gefäße anwendbar, die von wässrigem Gewebe umgeben sind. Darüber hinaus können keine vollständigen dreidimensionalen Datensätze in zugleich hoher Orts- und Bewegungsauflösung akquiriert werden, so dass lokale Veränderungen im Rahmen einer Verlaufsstudie nicht untersucht werden können.

Nicht invasive MR-Methoden zur Darstellung der Gefäßdynamik wurden bisher ausschließlich am Menschen oder an größeren Säugetieren, wie bspw. an Schweinen, durchgeführt [49]. Als robuste Methode hat sich dabei die Cine-Bildgebung erwiesen. Aufgrund der im Vergleich zur Maus wesentlich größeren geometrischen Verhältnisse genügen Gradientenechoexperimente mit hinreichend kurzen Echo- und Repetitionszeiten, um den zeitlichen Verlauf der Gefäßwandbewegung zu detektieren [50, 51]. Auf eine zusätzliche Bewegungskompensation kann verzichtet werden.

Soll die Verschiebung der Isochromaten über mehrere Bildpunkte hinweg dargestellt werden, so kann dies geschehen, indem einzelne Bildbereiche virtuell markiert (engl.: to tag) werden. Bei dieser Methode, dem so genannten Tagging wird durch eine Kombination von Gradienten und HF-Pulsen ein Markierungsraster von Signalauslöschungen auf die Messschicht gelegt [52]. Bewegt

sich dann das Gewebe zwischen zwei Bildgebungsexperimenten, so wird dieses Raster verzerrt und es können daraus Verschiebungen berechnet werden. Da bei der Gefäßwandbildgebung bereits die Ortsauflösung des normalen Bildgebungsexperiments in der Größenordnung der Gefäßwanddicke liegt, ist es sehr schwierig, mithilfe eines aufgeprägten Bewegungsrasters - mit deutlich niedrigerer Auflösung - die Bewegung der Gefäßwand abzubilden.

Eine wesentlich höhere Ortsauflösung der Bewegungsinformation kann mithilfe der in Kapitel 2.1.5.2 vorgestellten Phasendifferenzmethode erzielt werden [53]. Da mit diesem Verfahren jedem Bildpunkt ein Geschwindigkeitswert zugeordnet werden kann, erlaubt die Phasendifferenzmethode die hochaufgelöste Untersuchung von Bewegungsvorgängen. Integriert man die Geschwindigkeitsinformation über der Zeit, so können Ortsverschiebungen berechnet werden, die deutlich unter dem eigentlichen Auflösungsvermögen des Bildgebungsexperiments liegen [53, 54]. Im Rahmen einer Studie wurde diese Methode bereits am Menschen untersucht [55]. Da eindimensionale geometrische Strukturen der Maus etwa um den Faktor 20 kleiner sind als vergleichbare Strukturen am Menschen, ergeben sich sehr hohe Anforderungen an die Ortsauflösungen, wenn Bewegungen der Aortenwand dargestellt werden sollen. Bisher gibt es daher keine Studien, in denen nicht invasiv Bewegungseigenschaften der arteriellen Gefäße in Mäusen mit MR-Methoden untersucht wurden. Im letzten Kapitel konnte gezeigt werden, dass mithilfe einer flusskompensierten Cine-Methode bereits quantitativ Daten der Gefäßumfangsspannung ermittelt werden können. Da bei den gezeigten Experimenten die Ortsauflösung in der Größenordnung des Gefäßwanddurchmessers liegt, treten mit dem verwendeten Verfahren jedoch noch signifikante Messfehler auf.

In diesem Kapitel soll unter der Verwendung der Phasendifferenzmethode untersucht werden, inwieweit sich die Auflösung der Verschiebungsmessung erhöhen und damit auch gleichzeitig die Genauigkeit des Messverfahrens verbessern lässt.

## 4.2 Messaufbau und Methode

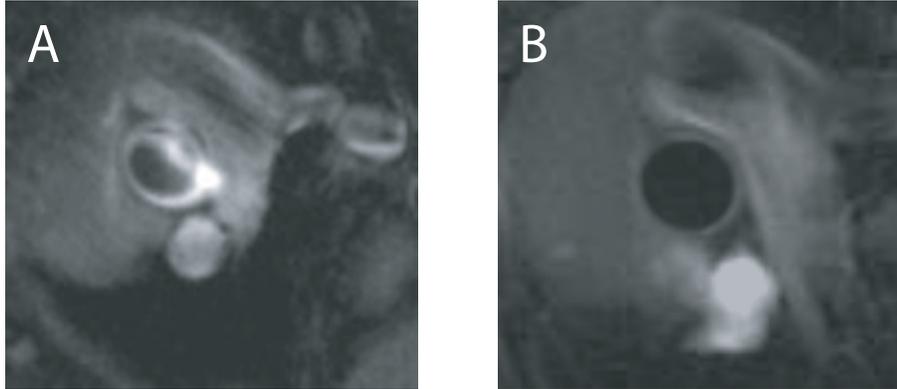
### 4.2.1 Hardware

Alle Experimente aus diesem Abschnitt wurden an dem bereits beschriebenen 17.6 Tesla Gerät mit dem eingebauten aktiv geschirmten Mikroskopiesystem durchgeführt. HF-Sende- und Empfangsspule war der in Kapitel 2.3.2.2 beschriebene lineare Birdcage-Resonator. Für alle Messungen wurde das mechanische drucksensitive Triggersystem mit Atemgating aus Kapitel 3.2.3.1 verwendet.

### 4.2.2 MR-Sequenzen und Validierung

Um bewegungssensitive Daten aufzunehmen, wurde eine zweidimensionale Cine-Phasendifferenzmethode implementiert. Als Basissequenz diente dabei eine bewegungskompensierte Cine-FLASH-Sequenz. Zusätzlich zu dem bewegungskompensierten Datensatz wurden für jede Raumrichtung zwei weitere bewegungskodierte Datensätze aufgenommen. Da innerhalb der Schicht die Bewegung der Gefäßwand untersucht werden sollte, wurden die jeweils ersten Momente für die Frequenzkodier- und die Phasenkodierichtung so gewählt, dass gilt:  $1/2 v_w = 2 \text{ cm/s}$ . Das heißt, Geschwindigkeiten unterhalb von  $2 \text{ cm/s}$  konnten mit einer eindeutigen Phasenzuordnung aufgenommen werden. Senkrecht zur Messschicht, also entlang der Schichtselektionsrichtung sollte zusätzlich der Blutfluss gemessen werden. Entsprechend den zu erwartenden wesentlich höheren Geschwindigkeiten wurde hier  $1/2 v_w = 130 \text{ cm/s}$  gewählt. Während eines Herzschlags wurden 25 Zeitfenster aufgenommen. Eine schematische Übersicht der Pulssequenz ist in Abbildung 4.2 dargestellt. Um Bewegungsartefakte durch schnell pulsierenden Blutfluss zu vermeiden, wurde ein Blut-Sättigungspuls kurz vor der Systole auf den linken Ventrikel angewendet. Darüber

hinaus erlaubt die Blutsättigung eine klare Segmentierung der Aortenwand wie in Abbildung 4.1 dargestellt. Während der Phantomexperimente zur Validierung der Messmethode wurde auf einen Sättigungspuls verzichtet.



**Abbildung 4.1:** Aufnahme aus einem PC-Cine-Datensatz der aufsteigenden Aorta. **A:** ohne vorangeschaltete Blutsättigung. **B:** mit Blutsättigung.

Die einzelnen Sequenzparameter können der Tabelle 4.1 entnommen werden.

	Matrix	FOV	Schichtdicke	TE	TR	Mittelungen	Auflösung
A	256x256	14 x 14 mm <sup>2</sup>	1,0 mm	4 ms	5,5-6,5 ms	8	55 x 55 μm <sup>2</sup>
B	512x512	28 x 28 mm <sup>2</sup>	1,0 mm	4 ms	83 ms	1-6	55 x 55 μm <sup>2</sup>

**Tabelle 4.1:** Sequenzparameter für die Bewegungsanalyse in der aufsteigenden Aorta. **A:** In vivo Experiment; **B:** Phantomexperiment.

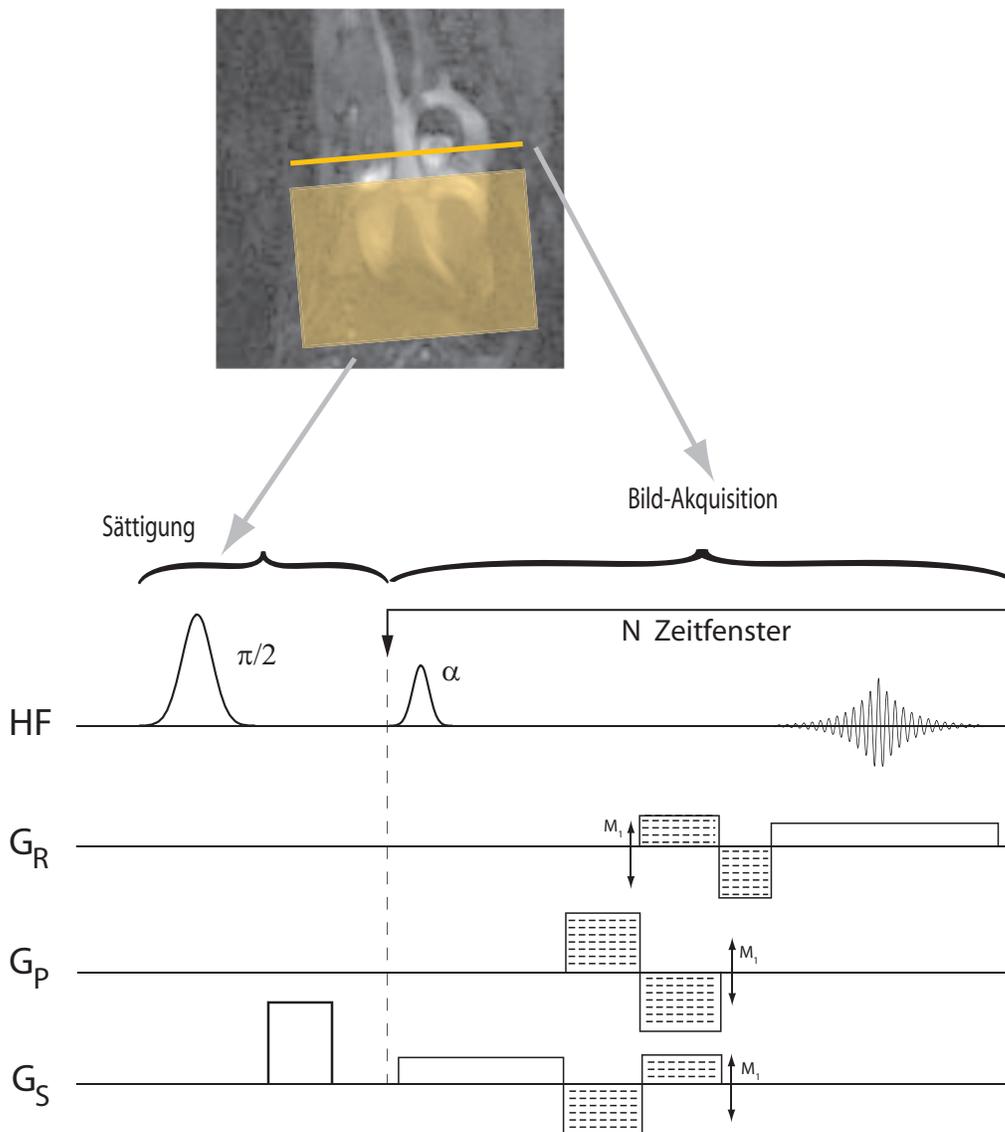
### 4.2.3 Datenauswertung

Für die Datenprozessierung wurde IDL verwendet. Die manuelle Segmentierung der Gefäßwand in den einzelnen Cine-Datensätzen wurde mithilfe der Software Amira durchgeführt. In den segmentierten Bereichen (engl.: **R**egion **O**f **I**nterest, kurz: ROI ) wurde darauf folgend der maximale Signalwert der Gefäßwand bestimmt und alle Bildpunkte, die weniger als 40% dieses Wertes erreichten, von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Die so gefundenen Bildpunkte wurden in 12 Kreisbogensegmente zu je 30° aufgeteilt. Ein einzelnes Bogensegment enthielt ca. 4-6 Bildpunkte. An die Mittelpunkte der einzelnen Kreissegmente wurde daraufhin ein kubisches Spline angepasst und die Länge dieser Kurve ermittelt. Unter der Annahme eines kreisförmigen Aortenquerschnitts wurde der Radius des Gefäßes durch:

$$r(t) = \frac{U_{Spline}(t)}{2\pi} \quad (4.1)$$

bestimmt.

Um zusätzlich die Bewegungsinformation aus den Phasendaten in die Auswertung einzubeziehen, wurde zunächst für alle segmentierten Bildpunkte die Geschwindigkeit gemäß Gleichung 2.31 berechnet. Die Geschwindigkeitsvektoren wurden jeweils für die Frequenz- und die Phasenkodierichtung getrennt bestimmt und zu einem zweidimensionalen Geschwindigkeitsvektor zusammengefasst. Um auftretende Fehler durch Wirbelströme zu korrigieren, wurde ein Bereich von statischem



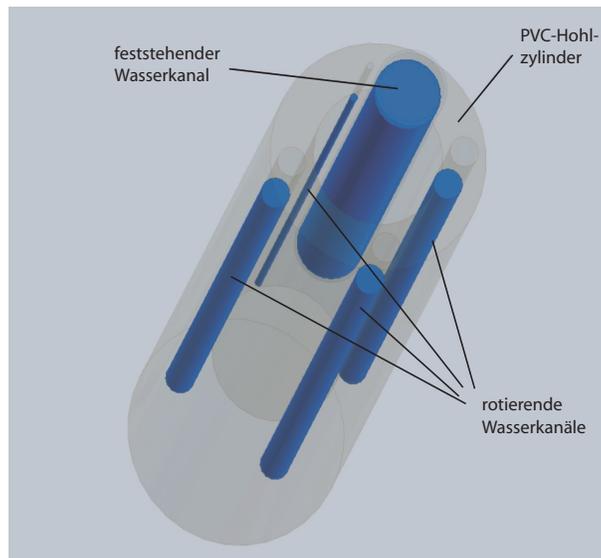
**Abbildung 4.2:** PC-Cine-Pulssequenz mit vorangeschalteter Blutsättigung. Die Bewegungskodierung in Schichtselektionsrichtung dient zur Bestimmung des Blutflusses ( $1/2 v_w = 130 \text{ cm/s}$ ). Die Bewegungskodierung in Phasenkodier- und Frequenzkodierichtung erlaubt die Aufzeichnung der Bewegung der Aortenwand ( $1/2 v_w = 2 \text{ cm/s}$ ).

Gewebe in der Nähe des zu untersuchenden Gefäßes ausgewählt. Für jeden Datensatz wurden dann die Mittelwerte der Phasen dieses ROIs von den Phasenwerten aller anderer Bildpunkte als Basislinie subtrahiert. In allen Bildpunkten der Gefäßwand wurde daraufhin die radiale Komponente der Geschwindigkeit berechnet und dem Betrag nach in den selektierten Bereichen gemittelt. Zur Festlegung des minimalen Gefäßradius  $R_0$  (siehe Kapitel 3.3.2) wurde das letzte Zeitfenster mit einer negativen radialen Geschwindigkeit der Gefäßwand bestimmt. Für das darauf folgende Zeitfenster wurde angenommen, dass es den kleinsten Gefäßradius enthält. Die Radien in den zeitlich folgenden Bildern wurden durch Integration der Geschwindigkeitswerte bestimmt. Um Fehlerakkumulationen zu vermeiden, wurde ein zyklisches Integrationsschema (engl.: *forward-backward-tracking*) benutzt [55, 54]. Durch Integration der Geschwindigkeitswerte ist die Bestimmung der Radien nicht mehr an die Ortsauflösung gebunden. Verschiebungen im Subpixelbereich können somit dargestellt werden.

## 4.3 Ergebnisse

### 4.3.1 Phantom Experimente und Validierung

Um die Genauigkeit der Bestimmung von Gewebeverschiebungen mit der oben angeführten Methode zu validieren, wurden Experimente an einem rotierenden Phantom durchgeführt [56]. Der rotierende Kopfteil des Phantoms bestand dabei aus einem PVC Hohlzylinder mit einem Außendurchmesser von 15 mm. In die Wand des Zylinders waren jeweils drei Bohrungen, zwei mit einem Durchmesser von 2 mm und eine Bohrung mit einem Durchmesser von 0,5 mm eingearbeitet. Die Bohrungen wurden mit Wasser gefüllt und versiegelt. Das Zentrum aller Bohrungen befand sich in einem Abstand von 6 mm zum Mittelpunkt des PVC-Zylinders. In Abbildung 4.3 ist der



**Abbildung 4.3:** Kopfteil des verwendeten Rotationsphantoms.

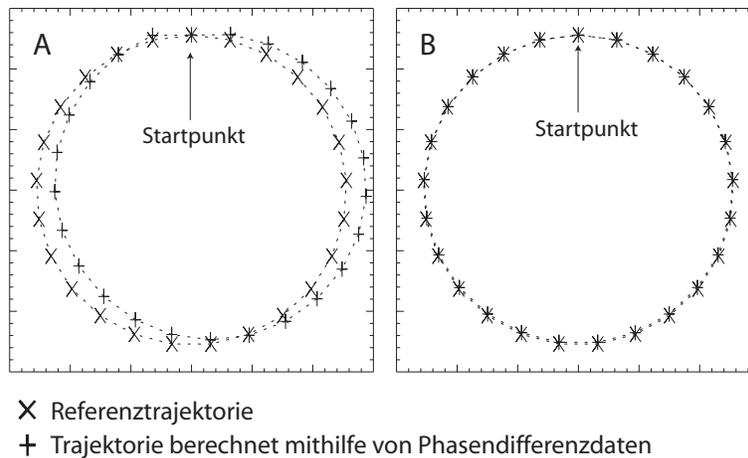
Phantomkopf mit den enthaltenen Wasserkanälen dargestellt. Über eine Antriebsachse konnte der PVC-Zylinder mit einer außerhalb des Spektrometers liegenden Motor-Getriebe-Einheit angetrieben werden. Die genaue Regelung der Rotationsgeschwindigkeit erfolgte mit einem externen Labornetzgerät. Die Geschwindigkeit wurde mit einer an der Antriebsachse befestigten Triggerscheibe und einer Lichtschranke bestimmt. Für die in diesem Teilprojekt durchgeführten Validierungsexperimente wurde die Rotationsgeschwindigkeit des Zentrums der Bohrungen auf  $(1,812 \pm 0,001)$  cm/s eingestellt und lediglich die Bewegung der kleinsten Bohrung für eine vollständige Rotation verfolgt. Zu diesem Zweck wurden fünf Bildpunkte<sup>1</sup> aus dem Zentrum der Bohrung ausgewählt und ihre Bewegung ausschließlich mithilfe der aus den MR-Daten gewonnenen Geschwindigkeiten ausgewertet. Dabei wurde das Mittel der Geschwindigkeiten über alle fünf Bildpunkte für jedes einzelne Cine-Bild bestimmt. Die dadurch erhaltenen Positionen (geometrischer Schwerpunkt der vier Bildpunkte) wurden dann mit jenen Werten verglichen, die sich aus einer rechnerischen Bestimmung ergaben (mithilfe der über die Lichtschranke bestimmten Winkelgeschwindigkeit und der radialen Position). Da die Messung der Winkelgeschwindigkeit mit sehr hoher Genauigkeit erfolgte, stellten diese direkt berechneten Positionen gut Referenzwerte für die mit der Phasendifferenzmethode berechneten Werte dar. In Abbildung 4.4 sind die berechneten Trajektorien für jeweils eine vollstän-

<sup>1</sup>Dies entspricht in etwa der Anzahl der Punkte eines Kreisbogensegments, wie es für die in vivo Auswertung verwendet wird.

dige Rotation mit der Aufnahme von 25 Zeitfenstern gezeigt. Werden zur Berechnung ausschließlich die Geschwindigkeitsdaten verwendet, so zeigt sich eine signifikante Abweichung zwischen den berechneten Positionen und der Referenztrajektorie wie in Abbildung 4.4.A zu sehen. Die mittlere Abweichung von der Referenztrajektorie beträgt 24 Bildpunkte und ist deutlich schlechter als dies mit gewöhnlicher Cine-Bildgebung erreichbar wäre. Unter Verwendung einer Abschätzung für die Beschleunigung durch Berechnung aus zwei zeitlich aufeinander folgenden Geschwindigkeitswerten kann dieser systematische Fehler jedoch deutlich reduziert werden [57]. Für die Beschleunigungswerte gilt:

$$a_{12} = \frac{v_2 - v_1}{\Delta t} \quad (4.2)$$

Der mittlere Fehler reduziert sich nunmehr auf 4 Bildpunkte, wie in Abbildung 4.4.B dargestellt. Diese mittlere Unschärfe bei der Bestimmung der Trajektorie ist immer noch deutlich schlechter als die Bildauflösung und würde keinen Gewinn durch die Phasendifferenzbildgebung bedeuten. Betrachtet man jedoch die zeitliche Auflösung von Phantom- und in vivo Experiment, so zeigt



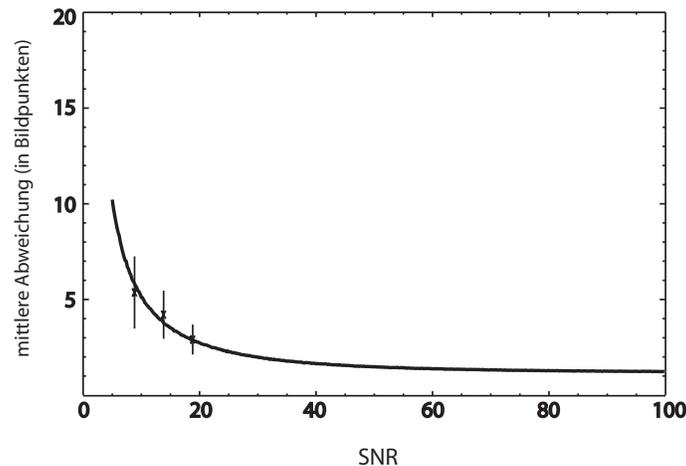
**Abbildung 4.4:** Bestimmung einer Bildpunkttrajektorie mit Phasendifferenzbildgebung. **A:** Nur die Geschwindigkeitswerte werden zur Berechnung der Ortsverschiebungen verwendet. **B:** Durch Einbeziehen von Schätzwerten für die Beschleunigung können systematische Fehler deutlich reduziert werden.

sich, dass die verwendete Methode im in vivo Experiment zu wesentlich kleineren Messfehlern führt. Die Dauer für eine Rotation des Phantoms ( $2,080 \pm 0,001$  s) war etwa 15-mal länger als die Dauer eines Herzschlags der Maus<sup>2</sup>. Die jeweiligen Fehler bei der Bestimmung der einzelnen Geschwindigkeitswerte geben einen statistischen Messfehler an, der unabhängig von der zeitlichen Auflösung ist, somit für Phantom- und in vivo Experiment gleichermaßen auftritt. Verfeinert man die Schritte der Zeitdiskretisierung, so reduziert sich der Fehler bei der Bestimmung der Trajektorie. Der Übergang vom Phantom- zum in vivo Experiment bedeutet eine Erhöhung der Zeitauflösung um den Faktor 15 und somit eine Verringerung des Messfehlers um das 15-fache. Die Bestimmung der Trajektorie im in vivo Experiment weist also einen Fehler von weniger als 0,3 Bildpunkte auf.

Die Hauptquelle für den Messfehler bleibt jedoch das statistische Rauschen in den Phasenwerten. Um den Einfluss des Signalrauschens auf die Messgenauigkeit zu prüfen, wurde das Phantomexperiment bei verschiedenen Signal-zu-Rausch-Werten durchgeführt. Das Ergebnis ist in Abbildung 4.5 dargestellt. Die einzelnen Messpunkte entsprechen der mittleren Abweichung von den Referenzpunkten. Zu jedem Messpunkt wurden fünf Experimente durchgeführt und die Ergebnisse gemittelt.

<sup>2</sup>Aus messtechnischen Gründen konnte für die Phantommessungen nicht die gleiche Zeitauflösung verwendet werden wie für die in vivo Experimente.

Die Messpunkte in Abbildung 4.5 entsprechen den Mittelwerten, die Fehlerbalken stellen die Standardabweichung dar. Zur Überprüfung der Messwerte wurden die Daten noch zusätzlich mit einem IDL-Programm (mit generiertem Phasenrauschen) simuliert. Dabei wurde jedes Experiment 5000 mal für jeden der dargestellten SNR-Werte wiederholt. Die Messkurve zeigt, dass ein SNR-Niveau von mehr als 20 keinen signifikanten Gewinn für die Messgenauigkeit bedeutet. Die Resultate des Phantomexperiments und der zugehörigen Simulationen erlaubten, bei der Gestaltung der in vivo Bildgebungsparameter einen optimalen Kompromiss zwischen SNR-Level und der Messdauer zu finden.

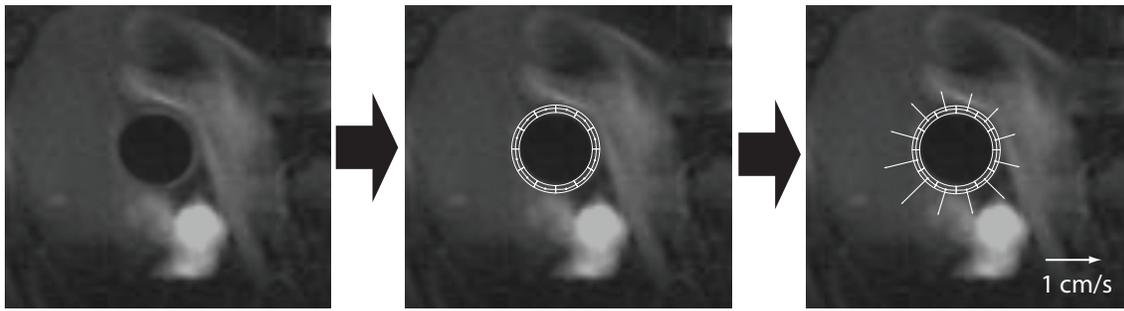


**Abbildung 4.5:** Mittlere Abweichung bei der Berechnung einer Bildpunkttrajektorie mit dem beschriebenen Phantomexperiment. Die einzelnen Messpunkte entsprechen Phantommessungen. Die Werte der durchgezogenen Linie entstammen einer Simulation. Ab einem SNR-Niveau von 20 führt ein weiterer SNR Gewinn zu keiner zusätzlichen Reduktion des Messfehlers.

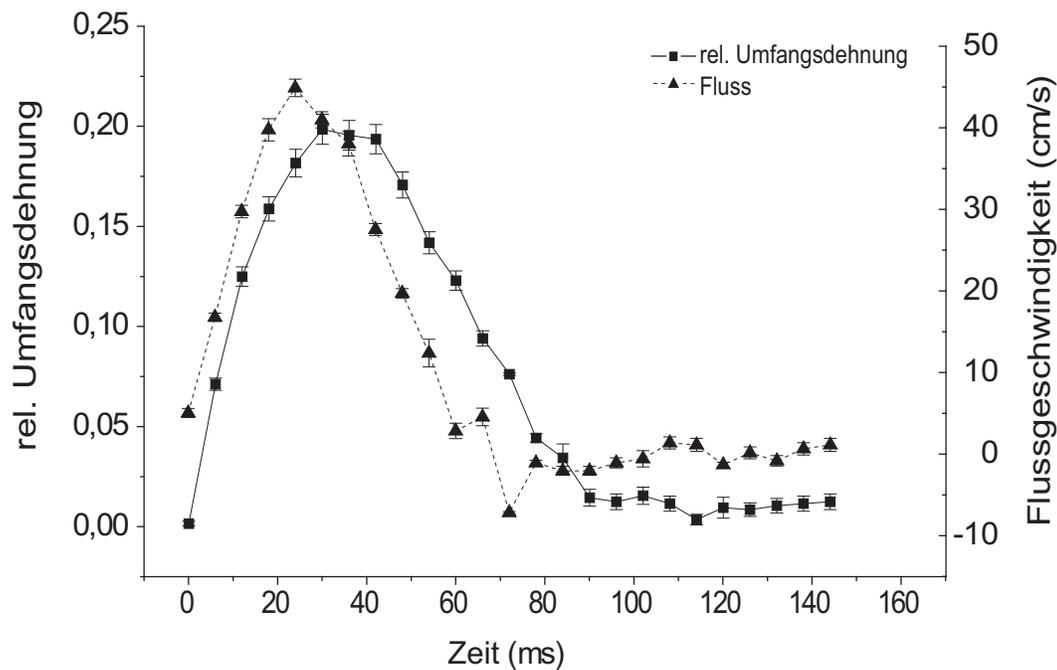
### 4.3.2 In vivo Resultate

Die hier vorgestellten MR-Experimente wurden an sechs gesunden Mäusen (Typ-C57Bl/6) mit Körpergewichten zwischen 24 g und 27 g durchgeführt. Während aller Messungen wurden die Tiere durch ein Isofluran-Sauerstoff-Gemisch mit einer Konzentration von 1.5-2.0 % narkotisiert. Die Körpertemperatur der Tiere konnte mithilfe des Gradientenkühlsystems konstant bei  $(38 \pm 1)^\circ\text{C}$  gehalten werden. Die Messdauer für ein in vivo Experiment betrug ca. 30-35 Min..

In Abbildung 4.6 ist repräsentativ ein systolisches Zeitfenster aus der Schnittebene der aufsteigenden Aorta gezeigt. Die einzelnen Bildabschnitte veranschaulichen die Segmentierung der Gefäßwand und die Bestimmung der radialen Geschwindigkeitskomponente. Der Gefäßdurchmesser betrug im Durchschnitt 1,1 mm. Messungen des SNRs für die Gefäßwand ergaben Werte zwischen 18 und 21, wodurch die Voraussetzungen für eine genaue Bestimmung der Wandbewegung gegeben waren. Der zeitliche Verlauf der Umfangsdehnung sowie der Verlauf der über den Aortenquerschnitt gemittelten Blutflussgeschwindigkeit ist in Abbildung 4.7 dargestellt. Alle Experimente wurden jeweils viermal durchgeführt. Die einzelnen Messpunkte geben die Mittelwerte aus den vier Messungen wieder, die Fehlerbalken entsprechen dem berechneten Standardfehler. Gemittelt über die Anzahl der 6 Versuchstiere wurde eine maximale Umfangsdehnung von  $0,21 \pm 0,02$  und eine maximale systolische Blutflussgeschwindigkeit von  $(103 \pm 12)$  cm/s bestimmt. Vergleicht man die Kurven für die Flussmessung und die Umfangsdehnung, so ist eine Verschiebung zwischen beiden Zeitverläufen erkennbar. Dabei eilt der Verlauf der Flussgeschwindigkeit dem der Gefäßumfangspannung voraus. Ursache dafür ist der sogenannte Windkessel-effekt, der durch die Elastizität des



**Abbildung 4.6:** Systolisches Zeitfenster aus der Schnittebene der aufsteigenden Aorta. Der mittlere Bildabschnitt veranschaulicht die Segmentierung der Gefäßwand und die Einteilung in 12 Bogensegmente. Für jedes Bogensegment wurde die mittlere radiale Geschwindigkeit bestimmt.



**Abbildung 4.7:** Zeitlicher Verlauf der Umfangsdehnung sowie des über den Aortenquerschnitts gemittelten Blutflusses. Beide Kurven zeigen eine leichte Phasenverschiebung zueinander. Die maximale Umfangsdehnung tritt erst verzögert zum maximalen Blutfluss auf.

Gefäßbaums eine gewisse Dämpfung und Verzögerung der Druckwelle gegenüber der Pulswelle der Flussgeschwindigkeit verursacht.

## 4.4 Diskussion

In diesem Abschnitt wurde ein MR-Verfahren an einem 17,6 Tesla Hochfeldgerät zur Untersuchung der elastischen Eigenschaften der Mäuseaorta implementiert. Durch Berechnung von Ortsverschiebungen mittels der Integration von Geschwindigkeitsdaten ließ sich die Information der Signalphase effektiv ausnutzen, um die Ortsauflösung der Bewegungsinformation zu erhöhen. Phantomexperimente konnten zeigen, dass sich dadurch der Messfehler der berechneten Verschiebungen bis zu einem Faktor 3 gegenüber der Ortsauflösung reduzieren ließ.

Da in dieser Arbeit zum ersten Mal in vivo Messungen der relativen Umfangsdehnung in der

Mausaorta durchgeführt wurden, gibt es in der Literatur keine direkt vergleichbaren Messdaten. Dennoch lassen sich die Größenordnungen der Messwerte mit Ergebnissen aus Studien vergleichen, in denen ähnliche Gefäßabschnitte untersucht wurden. Hartley et al. konnten zeigen, dass sich die Wandbewegungen von murinen arteriellen Gefäßen mithilfe von Ultraschallmessungen bestimmen lassen. Dabei wurden verschiedene Genotypen untersucht. In der Karotis konnten Gefäßwandausdehnungen von bis zu 20 % gemessen werden, was einer relativen Umfangsdehnung von 0,22 entspricht [48]. In Wildtyp-Mäusen waren die Änderungen der Gefäßdurchmesser in der Karotis um 10-30 % kleiner als die ermittelten Werte in der vorliegenden Studie. Eine denkbare Ursache wäre eine erhöhte Elastizität der Aortenwurzel und der aufsteigenden Aorta zur Dämpfung systolischer Druckmaxima. Ergebnisse der Studie von Hartley et al. zeigen darüber hinaus eine starke Abhängigkeit der Gefäßwandelastizität vom Genotyp der Maus. Da die vorliegenden Ergebnisse nur Untersuchungen des Typs C57Bl/6 beinhalten, lassen sich keine Aussagen über den Einfluss genetischer Faktoren treffen. Die Größenordnungen der Messwerte zeigen jedoch eine gute Übereinstimmung mit den Literaturwerten.

Generell ergeben sich Schwierigkeiten beim Vergleich von MR-Messungen mit Ultraschallmessungen aufgrund der unterschiedlichen technischen Verfahren und Limitationen. MR-Methoden ermöglichen die Untersuchung nahezu aller Bereiche des vaskulären Systems, sofern die Auflösung den Anforderungen genügt. Ultraschallmethoden sind sehr empfindlich bezüglich des Gewebes entlang des Signalwegs. Befinden sich Knochengewebe oder Lufteinschlüsse zwischen dem zu untersuchenden Organ und der Messsonde, führt dies zu Störungen des Messsignals. Die wichtigste Anwendung findet das Ultraschallverfahren deshalb vor allem bei der Untersuchung der Karotis.

Verursachen heterogene Gewebestrukturen starke Suszeptibilitätssprünge, so führt dies auch bei MR-Messungen gerade bei sehr hohen  $B_0$ -Feldern zu Signalauslöschungen. Untersuchungen von Gefäßen in unmittelbarer Nähe von Lungengewebe ließen sich deshalb bei 17,6 Tesla nur eingeschränkt durchführen. Bezüglich der Aorta führte dies jedoch nur in wenigen Bereichen der Bauchaorta zu starken Messfehlern.

Ein wesentlicher Vorteil der Ultraschallmessung ist die hohe zeitliche Abtastrate. Die so erreichte Zeitauflösung erlaubt eine bessere Quantifizierung der Maximalwerte und lässt darüber hinaus detaillierte Untersuchungen des Kurvenverlaufs der Gefäßwandbewegung zu. Ein signifikantes Problem ergibt sich jedoch durch die eingeschränkte Möglichkeit zur Korrektur von Bewegungsartefakten. Korrekturen können nur für eine Schwerpunktbewegung in Richtung des Sendestrahls erfolgen. Dazu senkrecht liegende Bewegungen werden nicht korrigiert und führen zu Messfehlern.

Das hier vorgestellte Verfahren ermöglichte erstmals ein ausreichendes Signal-zu-Rausch-Verhältnis, um in vivo mechanische Parameter der Gefäßwand darzustellen. Dennoch sind Auflösung und SNR auch bei optimierten HF-Spulen der limitierende Faktor für die hier behandelte Fragestellung. Obwohl die Ortsauflösung bereits in einem mikroskopischen Bereich von  $55 \mu\text{m}$  liegt, entspricht sie noch nicht dem Gefäßwanddurchmesser einer gesunden murinen Aorta von ca.  $50 \mu\text{m}$ . In den MR-Bildern der einzelnen PC-Cine-Datensätze kann der Dicke der Gefäßwand jedoch in der Regel eine Anzahl von 1-3 Bildpunkten zugeordnet werden. Dies zeigt, dass die vorgestellte Methode zu einer Überschätzung der Gefäßwanddicke führt. Die Ursache dafür liegt an einem Restsignal von ungesättigtem Blut, das wegen des parabolischen Flussprofils langsamer fließt als das Blut im Zentrum des Gefäßes. Da die segmentierten Bildpunkte an eine theoretisch unendlich dünne Gefäßwand angefittet wurden, und da nur relative Änderungen betrachtet wurden, kann eine Fortpflanzung des Fehlers durch die Überschätzung der Wanddicke weitestgehend vermieden werden. Die Ergebnisse in diesem Teilabschnitt zeigen, dass MR-Verfahren bei 17,6 Tesla reproduzierbare Messungen der Umfangsdehnung in der Mauseorta erlauben. Gleichzeitig durchgeführte Flussmessungen erlaubten einen quantitativen Vergleich der zeitlichen Abläufe von Fluss und Umfangsdehnung. Die zeitlichen Zusammenhänge zwischen beiden Kurven entsprechen qualitativ den Ergebnissen aus Studien am

Menschen [42].

# Kapitel 5

## In vivo Bestimmung des arteriellen Pulsdrucks in Mäusen mit MR-Methoden

### 5.1 Physikalische Grundlagen zur Beschreibung von pulsierendem Fluss in elastischen Gefäßen

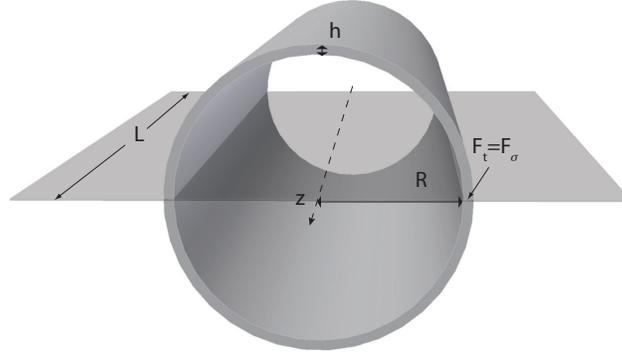
Die in diesem Abschnitt hergeleiteten Beziehungen sind auch Grundlage für die im nächsten Kapitel beschriebenen Methoden zur Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit.

#### 5.1.1 Gefäßmechanik

In einem ersten Schritt sollen aufgrund empirischer Ansätze grundlegende mechanische Eigenschaften des menschlichen Gefäßsystems erfasst werden. Anhand dieses vereinfachten Einstiegs in die Hämodynamik lassen sich erste Beziehungen zwischen mechanischen Parametern der Gefäßwand, dem Blutvolumenfluss sowie den zu beschreibenden Größen arterieller Pulsdruck und Pulswellengeschwindigkeit finden. Geometrie und elastische Eigenschaften der arteriellen Gefäße legen den Vergleich mit einem zylindrischen dehnbaren Rohr (bzw. Schlauch) nahe. Für Flüssigkeiten und Gase innerhalb dieses Rohrs gilt für die Ausbreitungsgeschwindigkeit einer Pulswelle näherungsweise die bekannte Webersche Formel:

$$c = \sqrt{\frac{\kappa}{\rho}} \quad (5.1)$$

mit der Dichte  $\rho$  des Fluids und dem Volumenelastizitätsmodul  $\kappa$  der Gefäßwand.



**Abbildung 5.1:** Schlauchmodell eines arteriellen Gefäßes.

Um die Pulswellengeschwindigkeit in Zusammenhang mit geometrischen und mechanischen Eigenschaften der Gefäßwand zu bringen, empfiehlt es sich, den Schlauch durch eine Symmetrieebene in zwei hohle Halbzylinder zu teilen und die Wirkung des Innendrucks  $p$  auf die Gefäßwand zu untersuchen (siehe Abbildung 5.1) [58]. Auf die Schnittflächen der beiden Halbzylinder wirkt dann die tangentielle Kraft  $F_t$ :

$$F_t = 2 \cdot R \cdot L \cdot p . \quad (5.2)$$

Im Gleichgewicht ist diese Kraft gleich der durch die tangentielle Wandspannung verursachten Gegenkraft

$$F_\sigma = 2 \cdot h \cdot L \cdot \sigma_t \quad (5.3)$$

mit der tangentialen Wandspannung  $\sigma_t$ . Mit 5.2 und 5.3 ergibt sich demnach:

$$\sigma_t = \frac{p \cdot R}{h} \quad (5.4)$$

und in differentieller Form:

$$d\sigma_t = \frac{dp \cdot R}{h} . \quad (5.5)$$

Der Volumenelastizitätsmodul aus 5.1 lässt sich von den elastischen Eigenschaften der Gefäßwand ableiten. Mit  $L = \text{konstant}$  gilt:

$$\kappa = \frac{dp}{dV/V} = \frac{dp}{dA/A} = \frac{dp}{2\pi R dR / \pi R^2} = \frac{E_t \cdot h}{D} \quad (5.6)$$

mit dem tangentialen Elastizitätsmodul

$$E_t = \frac{dp \cdot R^2}{dR \cdot h} \quad (5.7)$$

und dem Gefäßdurchmesser  $D$ . Der tangentielle Elastizitätsmodul bestimmt das Verhältnis von Wandspannung zur relativen Umfangslängenänderung  $dl/l$  und lässt sich mit 5.5 schreiben als:

$$E_t = \frac{dp \cdot R^2}{dR \cdot h} = \frac{d\sigma_t \cdot R}{dR} = \frac{d\sigma_t}{dl/l} . \quad (5.8)$$

Nach 5.6 und 5.1 ergibt sich für die Pulswellengeschwindigkeit in einem elastischen Rohr die bekannte Formel von Moen und Korteweg [59]:

$$c = \sqrt{\frac{E_t \cdot h}{\rho \cdot D}}. \quad (5.9)$$

Diese Beziehung gibt zunächst nur einen Näherungswert für die Pulswellengeschwindigkeit an, unter der Voraussetzung einer vernachlässigbar dünnen Gefäßwand und eines viskosefreien Fluids. Weiterhin gilt sie nur bei konstanter Dichte des Flussmediums. Wellenleitungsphänomene durch longitudinale Dichteschwankungen werden demgemäß nicht berücksichtigt. Weiterhin wird hier von einer elastischen Gefäßwand im Sinne des Hookschen Gesetzes ausgegangen, die zwischen Druck und Volumenänderung keine Phasenverschiebung aufweist. Die Komplexität des Aufbaus der Blutgefäße aus kollagenem Gewebe, elastischem Gewebe und glatter Muskulatur legt jedoch vielmehr eine viskoelastische Natur der Gefäßwand nahe. Für das Verhältnis von Volumenpuls zu Druckpuls bedeutet das eine Phasenverschiebung mit Dämpfungseffekten. Dies zeigt sich deutlich in der Hysterese von Druck und Volumenpuls [60]. Durch Einführung eines frequenzabhängigen, komplexen Elastizitätsmoduls lässt sich die Viskoelastizität der Gefäßwand modellieren. Die oben abgeleitete Beziehung zur Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit gilt dann nicht mehr in dieser Form. Experimentelle Ergebnisse zeigen jedoch, dass der viskose Anteil im Vergleich zum elastischen lediglich ca. 10 % beträgt [61]. Vergleicht man darüber hinaus den Einfluss der Viskoelastizität der Gefäßwand mit den deutlich stärker zu Tage tretenden Phänomenen der Viskosität des Blutes und den Effekten durch Reflexionen, so kann die Gefäßwand für das Weitere in guter Näherung als linear elastischer Schlauch angenommen werden [62].

Das hier dargestellte einfache mechanische Modell mit der resultierenden Moen-Korteweg-Gleichung erlaubt auch eine näherungsweise Bestimmung des arteriellen Pulsdrucks aus Elastizitätsparametern und des Dehnungspulses. Aus 5.8 und 5.9 folgt

$$dp = \frac{dR \cdot \rho \cdot 2 \cdot c^2}{R} = \frac{c^2 \cdot \rho \cdot 2\pi R dR}{\pi R^2} = \frac{c^2 \cdot \rho \cdot dA}{A}. \quad (5.10)$$

Der differentielle Pulsdruck lässt sich also direkt aus der relativen Änderung des Gefäßquerschnitts sowie der Pulswellengeschwindigkeit und der Blutdichte bestimmen. Abgesehen von der Blutdichte, die als konstant angenommen werden kann, genügen die in Kapitel 3 und 4 beschriebenen Messmethoden, um differentielle Druckänderungen im arteriellen Gefäß zu bestimmen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die vereinfachten Annahmen in der Modellierung des Gefäßes wesentliche Aspekte außer Acht lassen. So führt beispielsweise die Viskosität des Blutes zu einer komplexen Beziehung zwischen Volumenpuls und Druckpuls mit einer dispersiven Pulswellengeschwindigkeit mit Dämpfungsanteil. Des Weiteren weist das Gefäßsystem in Menschen oder Tiermodellen zahlreiche Impedanzsprünge auf, die zu Reflexionen führen und die Charakteristik der Pulswellen stark beeinflussen [62]. Um dem Rechnung zu tragen, soll im Folgenden das beschriebene gefäßmechanische Modell erweitert werden.

### 5.1.2 Navier-Stokes-Gleichungen zur Beschreibung von pulsierendem Fluss in elastischen Röhren

Entsprechend der Zylindersymmetrie von Blutgefäßen werden im Weiteren Zylinderkoordinaten  $z, r, \theta$  mit den entsprechenden Geschwindigkeitskomponenten  $u, v, w$  verwendet. Zur vollständigen Beschreibung des Blutflusses in jedem Punkt des Gefäßes sind die drei Geschwindigkeitskomponenten sowie zusätzlich der Druck  $p$  jeweils als Funktionen der Ortskoordinaten  $z, r, \theta$  und der Zeit  $t$

ausreichend. Um die vier Unbekannten zu ermitteln, werden vier Gleichungen benötigt, die sich aus der Kontinuitätsgleichung sowie den drei Gleichungen aus der Impulsbilanz für die entsprechende Raumrichtung zusammensetzen.

*Kontinuitätsgleichung:*

Für ein kleines Raumelement  $r\delta\theta\delta r\delta z$  lässt sich die Gleichung zur Massenerhaltung in Zylinderkoordinaten wie folgt formulieren:

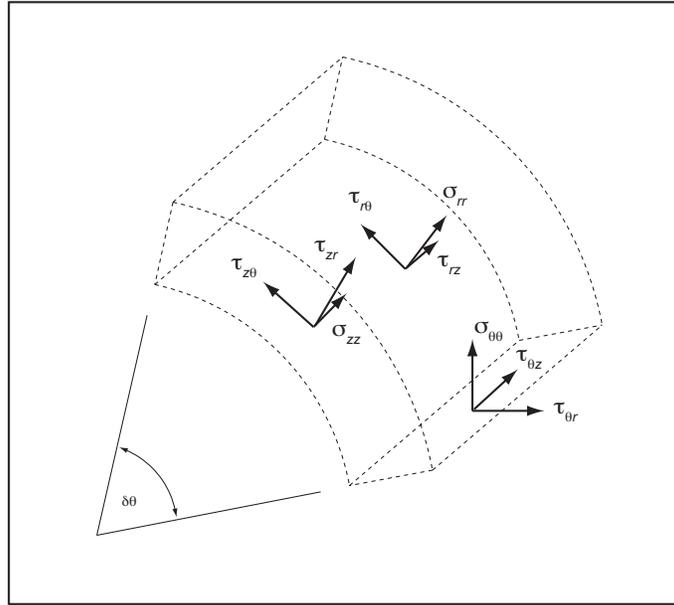
$$-\left\{\frac{\partial(\rho u)}{\partial z} + \frac{\partial(\rho v)}{\partial r} + \frac{\rho v}{r} + \frac{1}{r}\frac{\partial(\rho w)}{\partial\theta}\right\}r\delta\theta\delta r\delta z = \frac{\partial\rho}{\partial t}r\delta\theta\delta r\delta z. \quad (5.11)$$

Setzt man eine konstante Dichte  $\rho$  für das gesamte Blutvolumen voraus, so ergibt sich beim Grenzübergang hin zu einem infinitesimal kleinen Volumen:

$$\frac{\partial u}{\partial z} + \frac{\partial v}{\partial r} + \frac{v}{r} + \frac{1}{r}\frac{\partial w}{\partial\theta} = \nabla\mathbf{v} = 0. \quad (5.12)$$

*Impulsgleichungen:*

Zur Aufstellung der Impulsgleichungen müssen die auf ein Volumenelement wirkenden Kräfte untersucht werden.



**Abbildung 5.2:**

Auf ein Raumelement  $r\delta\theta\delta r\delta z$  wirken zum einen Kräfte die am Volumenkörper selbst angreifen und Kräfte, die an der Oberfläche angreifen. Die durch die Masse des Volumenelements verursachte Gravitation spielt bei der Behandlung pulsierender Flüsse in Gefäßen eine untergeordnete Rolle. Die verbleibenden Kräfte auf die Oberfläche setzen sich für jede der drei Raumrichtungen aus tangentialen und normal zur Oberfläche orientierten Komponenten zusammen. Normiert man diese auf die Flächenelemente, so ergeben sich die neun Koeffizienten des Spannungstensors:

$$S = \begin{bmatrix} \sigma_{rr} & \tau_{r\theta} & \tau_{rz} \\ \tau_{\theta r} & \sigma_{\theta\theta} & \tau_{\theta z} \\ \tau_{zr} & \tau_{z\theta} & \sigma_{zz} \end{bmatrix}. \quad (5.13)$$

In Zylinderkoordinaten lassen sich die einzelnen Koeffizienten des Kraftdichtevektors wie folgt aus den Einträgen des Spannungstensors bilden:

$$\begin{aligned} f_z &= \frac{\partial \sigma_{zz}}{\partial z} + \frac{\tau_{rz}}{\partial r} + \frac{\tau_{rz}}{r} + \frac{1}{r} \frac{\partial \tau_{\theta z}}{\partial \theta} \\ f_r &= \frac{\partial \tau_{zr}}{\partial z} + \frac{\sigma_{rr}}{\partial r} + \frac{\sigma_{rr}}{r} + \frac{1}{r} \frac{\partial \tau_{\theta r}}{\partial \theta} \\ f_\theta &= \frac{\partial \tau_{z\theta}}{\partial z} + \frac{\tau_{r\theta}}{\partial r} + \frac{\tau_{r\theta}}{r} + \frac{1}{r} \frac{\partial \sigma_{\theta\theta}}{\partial \theta}. \end{aligned} \quad (5.14)$$

Betrachtet man ein Raumelement  $r\delta\theta\delta r\delta z$ , so können auf jede Seite Kräfte aus den drei orthogonalen Koordinatenachsen wirken. Um die Gleichungen für die Kraftdichtekomponenten in Zusammenhang mit den Flussgeschwindigkeiten zu bringen, werden die teilempirisch gefundenen, sogenannten konstitutiven Gleichungen in 5.14 benötigt [63]:

$$\begin{aligned} \sigma_{zz} &= -p + 2\mu \left( \frac{\partial u}{\partial z} \right) \\ \sigma_{rr} &= -p + 2\mu \left( \frac{\partial v}{\partial r} \right) \\ \sigma_{\theta\theta} &= -p + 2\mu \left( \frac{1}{r} \frac{\partial w}{\partial \theta} + \frac{v}{r} \right) \\ \tau_{zr} &= \tau_{rz} = \mu \left( \frac{\partial u}{\partial r} + \frac{\partial v}{\partial z} \right) \\ \tau_{z\theta} &= \tau_{\theta z} = \mu \left( \frac{\partial w}{\partial z} + \frac{1}{r} \frac{\partial u}{\partial \theta} \right) \\ \tau_{r\theta} &= \tau_{\theta r} = \mu \left( \frac{\partial w}{\partial r} - \frac{w}{r} + \frac{1}{r} \frac{\partial v}{\partial \theta} \right). \end{aligned} \quad (5.15)$$

Dabei ist  $\mu$  die Viskosität des Bluts. Die konstitutiven Gleichungen zeigen die Abhängigkeit der Koeffizienten des Spannungstensors von den einzelnen Geschwindigkeitsgradienten. Die Linearität der Gleichungen 5.15 entspricht der Eigenschaft eines Newtonschen Fluids. Die Spannung auf ein Volumenelement ist also linear abhängig von den anliegenden Geschwindigkeitsgradienten.

Im Allgemeinen ist Blut kein Newtonsches Fluid. Unter den Bedingungen, bei denen Blutfluss stattfindet, das heißt unter den vorliegenden Geschwindigkeitsgradienten und für Gefäße, deren Durchmesser groß gegenüber den Blutzellbestandteilen ist, kann jedoch von einem Newtonschen Fluid ausgegangen werden [63].

Der Druck  $p$ , der in den konstitutiven Gleichungen auftritt, ist zunächst eine thermodynamische Größe, die für ein Fluidelement im statischen Fall definiert ist als Normalkraft im Bezug auf eine beliebig orientierte Randfläche des Fluidelements. Im statischen Fall ( $u = v = w = 0$ ) lässt sich diese dann auch über die Diagonalelemente des Spannungstensors identifizieren:

$$\sigma_{zz} = \sigma_{rr} = \sigma_{\theta\theta} = -p. \quad (5.16)$$

Wenn das Fluid in Bewegung ist, lässt sich dieses thermodynamische Konzept des Drucks nicht länger aufrechterhalten, denn die Diagonalelemente des Spannungstensors unterscheiden sich in der Regel voneinander. Um diese Schwierigkeit zu umgehen, führte Stokes deshalb den Druck im dynamischen Fall als Mittelwerte über die Diagonalelemente des Spannungstensors ein [63]:

$$-p = \frac{(\sigma_{zz} + \sigma_{rr} + \sigma_{\theta\theta})}{3}. \quad (5.17)$$

Wendet man die Bewegungsgleichungen in Zylinderkoordinaten:

$$\begin{aligned}\rho a_z &= f_z \\ \rho a_r &= f_r \\ \rho a_\theta &= f_\theta\end{aligned}\tag{5.18}$$

unter Verwendung von 5.14 an, so lassen sich die inkompressiblen Navier-Stokes-Gleichungen aufstellen:

$$\begin{aligned}\rho \left( \frac{\partial u}{\partial t} + u \frac{\partial u}{\partial z} + v \frac{\partial u}{\partial r} + \frac{w}{r} \frac{\partial u}{\partial \theta} \right) + \frac{\partial p}{\partial z} = \\ \mu \left( \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial u}{\partial r} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 u}{\partial \theta^2} \right)\end{aligned}\tag{5.19}$$

$$\begin{aligned}\rho \left( \frac{\partial v}{\partial t} + u \frac{\partial v}{\partial z} + v \frac{\partial v}{\partial r} + \frac{w}{r} \frac{\partial v}{\partial \theta} - \frac{w^2}{r} \right) + \frac{\partial p}{\partial r} = \\ \mu \left( \frac{\partial^2 v}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 v}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial v}{\partial r} - \frac{v}{r^2} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 v}{\partial \theta^2} - \frac{2}{r^2} \frac{\partial w}{\partial \theta} \right)\end{aligned}\tag{5.20}$$

$$\begin{aligned}\rho \left( \frac{\partial w}{\partial t} + u \frac{\partial w}{\partial z} + v \frac{\partial w}{\partial r} + \frac{w}{r} \frac{\partial w}{\partial \theta} + \frac{vw}{r} \right) + \frac{1}{r} \frac{\partial p}{\partial \theta} = \\ \mu \left( \frac{\partial^2 w}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 w}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial w}{\partial r} - \frac{w}{r^2} + \frac{1}{r^2} \frac{\partial^2 w}{\partial \theta^2} - \frac{2}{r^2} \frac{\partial v}{\partial \theta} \right).\end{aligned}\tag{5.21}$$

Die Navier-Stokes-Gleichungen zusammen mit der Kontinuitätsgleichung beschreiben die physikalischen Zusammenhänge zwischen Masse, Impuls und Beschleunigung von infinitesimal kleinen Fluidelementen. Durch Einbeziehung der konstitutiven Gleichungen lassen sich diese Zusammenhänge auf die Größen Geschwindigkeit und Druck übertragen. Mit MR-Methoden sind von diesen Größen zunächst nur die einzelnen Geschwindigkeiten zugänglich. Im Folgenden ist es Ziel, durch näherungsweise Anpassung dieser sehr allgemeinen Gleichungen an reale Randbedingungen, Ausdrücke zur Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit und des arteriellen Pulsdrucks in Abhängigkeit von den Geschwindigkeitsprofilen zu finden.

### 5.1.2.1 Statischer Fluss in einem starren Rohr

Reduziert man die Untersuchung der Navier-Stokes-Gleichungen auf statische Flussprofile bei einem konstant anliegenden Druckgradienten, so können folgende vereinfachende Annahmen gemacht werden:

- Bei kreisförmigem Querschnitt und bei geradem Gefäßverlauf sowie ohne Einwirkung äußerer Kräfte, die zu einer Rotation des Fluids führen könnten, sind die Flussprofile zylindersymmetrisch und die Winkelgeschwindigkeit sowie alle Ableitungen nach dem Winkel verschwinden.

$$w = \frac{\partial w}{\partial \theta} = \frac{\partial v}{\partial \theta} = \frac{\partial u}{\partial \theta} = \frac{\partial p}{\partial \theta} = 0.\tag{5.22}$$

Die Navier-Stokes-Gleichungen reduzieren sich dann auf zwei Gleichungen und ergeben zusammen mit der Kontinuitätsgleichung:

$$\rho \left( \frac{\partial u}{\partial t} + u \frac{\partial u}{\partial z} + v \frac{\partial u}{\partial r} \right) + \frac{\partial p}{\partial z} = \mu \left( \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial u}{\partial r} \right) \quad (5.23)$$

$$\rho \left( \frac{\partial v}{\partial t} + u \frac{\partial v}{\partial z} + v \frac{\partial v}{\partial r} \right) + \frac{\partial p}{\partial r} = \mu \left( \frac{\partial^2 v}{\partial z^2} + \frac{\partial^2 v}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial v}{\partial r} - \frac{v}{r^2} \right) \quad (5.24)$$

$$\frac{\partial u}{\partial z} + \frac{\partial v}{\partial r} + \frac{v}{r} = 0. \quad (5.25)$$

- Geht man zusätzlich davon aus, dass die Geschwindigkeitsprofile voll entwickelt sind, das heißt, dass es keine Abhängigkeit von der  $z$ -Koordinate gibt, so gilt:

$$\frac{\partial u}{\partial z} = \frac{\partial v}{\partial z} = 0. \quad (5.26)$$

Aus der Kontinuitätsgleichung

$$\frac{\partial v}{\partial r} + \frac{v}{r} = \frac{1}{r} \frac{\partial(rv)}{\partial r} = 0 \quad (5.27)$$

folgt dann  $rv = \text{konstant}$ . Da  $v$  an der Gefäßwand ( $r = R$ ) verschwindet, gilt also  $v = 0$  für  $0 < r < R$ . Gleichung 5.24 reduziert sich dann zu:

$$\frac{\partial p}{\partial r} = 0. \quad (5.28)$$

Mit diesen Annahmen reduzieren sich die Navier-Stokes-Gleichungen auf die starke Vereinfachung der Gleichung 5.23:

$$\rho \frac{\partial u}{\partial t} + \frac{\partial p}{\partial z} = \mu \left( \frac{\partial^2 u}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial u}{\partial r} \right) \quad (5.29)$$

mit  $u = u(r, t)$  und  $p = p(z, t)$ . Für ein zeitlich konstant anliegendes Druckfeld  $p_s = p(z)$  bildet sich auch ein statisches Flussprofil  $u_s = u(r)$  aus und 5.29 wird zu:

$$k_s = \mu \left( \frac{d^2 u_s}{dr^2} + \frac{1}{r} \frac{du_s}{dr} \right) \quad (5.30)$$

mit dem Druckgradienten

$$k_s = \frac{dp_s}{dz}. \quad (5.31)$$

Als Lösung für 5.30 ergibt sich das bekannte parabolische Flussprofil für laminaren Fluss:

$$u_s(r) = \frac{k_s}{4\mu} (r^2 - R^2). \quad (5.32)$$

Durch Integration über den Gefäßquerschnitt bestimmt sich der Volumenfluss zu:

$$q_s = \int_0^R u_s 2\pi r dr = \frac{-k_s \pi R^4}{8\mu}. \quad (5.33)$$

### 5.1.2.2 Eindimensionale Wellengleichung

Um grundlegende Eigenschaften der Wellenleitung in elastischen Gefäßen zu untersuchen, empfiehlt sich die Reduzierung der Navier-Stokes-Gleichung auf eine eindimensionale Wellengleichung [64]. Ausgangspunkt der Betrachtungen sind die Gleichungen für radialsymmetrische Flussprofile 5.23-5.25. Im Weiteren sollen folgende Annahmen gemacht werden:

- Lang-Wellen-Näherung: Es soll angenommen werden, dass die Wellenlänge  $\lambda$  deutlich größer ist als der Gefäßradius  $R$ .

$$\frac{R}{\lambda} \ll 1 . \quad (5.34)$$

Die Pulswellengeschwindigkeit in der Mäuseaorta beträgt ca. 3 m/s. Mit einer Herzrate von ca. 8 Hz und einem Radius von ca. 0,5 mm ergibt sich für die Grundfrequenz ein Verhältnis  $R/\lambda = 1,3 \cdot 10^{-3}$ . Aufgrund des geringen Durchmessers der Mäuseaorta ist diese Approximation bei Mäusen ca. um den Faktor 5 besser als bei der menschlichen Aorta.

- Neben der Lang-Wellen-Näherung soll angenommen werden, dass die Pulswellengeschwindigkeit  $c_0$  deutlich größer ist als die durchschnittliche Blutflussgeschwindigkeit  $\bar{u}$ :

$$\frac{\bar{u}}{c_0} \ll 1 . \quad (5.35)$$

Für Mäuse mit einem Schlagvolumen von 40  $\mu\text{l}$  ergibt sich  $\frac{\bar{u}}{c_0} \approx 0,1$ . Für die menschliche Aorta mit Pulswellengeschwindigkeit von  $c_0 = 5$  m/s und einem Schlagvolumen von 70 ml ist in diesem Fall die Näherung um ca. das 5-fache besser.

Mit den angegebenen Näherungen vereinfachen sich die Gleichungen 5.23 -5.25 zu [63]:

$$\rho \frac{\partial u}{\partial t} + \frac{\partial p}{\partial z} = \mu \left( \frac{\partial^2 u}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial u}{\partial r} \right) \quad (5.36)$$

$$\rho \frac{\partial v}{\partial t} + \frac{\partial p}{\partial r} = \mu \left( \frac{\partial^2 v}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial v}{\partial r} - \frac{v}{r^2} \right) \quad (5.37)$$

$$\frac{\partial u}{\partial z} + \frac{\partial v}{\partial r} + \frac{v}{r} = 0 . \quad (5.38)$$

Diese Gleichungen beschreiben ein zweidimensionales Flussprofil mit einer radialen Abhängigkeit. Zur Reduktion auf eine eindimensionale Wellenleitung genügt es, die Gleichungen 5.36 und 5.38 zu betrachten. Multipliziert man beide Gleichungen mit  $2\pi r$  und integriert von  $r = 0$  bis  $r = R$ , so ergeben sich unter Einbeziehung folgender Randbedingung:

$$v(R, t) = \frac{\partial R}{\partial t} \quad (5.39)$$

sowie

$$\tau_w = -\mu \left( \frac{\partial u}{\partial r} \right)_{r=R} = 0 \quad (5.40)$$

die beiden Gleichungen:

$$\frac{\partial q}{\partial t} + \frac{A}{\rho} \frac{\partial p}{\partial z} = 0 \quad (5.41)$$

$$\frac{\partial q}{\partial z} + \frac{A}{\rho c_0^2} \frac{\partial p}{\partial t} = 0 \quad (5.42)$$

mit dem Volumenfluss  $q$ , dem Druck  $p$ , der Querschnittsfläche  $A$ , sowie der Pulswellengeschwindigkeit:

$$c_0^2 = \frac{A}{\rho} \frac{\partial p}{\partial A}. \quad (5.43)$$

Die Randbedingung 5.39 bedeutet, dass die radiale Geschwindigkeit an der Gefäßwand mit der zeitlichen Änderung des Radius übereinstimmt. In Gleichung 5.40 verbirgt sich die Annahme, dass es sich um ein viskosefreies Flussmedium handelt, bei dem keine Scherspannung  $\tau_w$  an der Gefäßwand auftritt. Kreuzweises Differenzieren und Umordnen ergibt die beiden eindimensionalen Wellengleichungen für Druck- bzw. Volumenflusswellen:

$$\frac{\partial^2 q}{\partial t^2} = c_0^2 \frac{\partial^2 q}{\partial z^2} \quad (5.44)$$

$$\frac{\partial^2 p}{\partial t^2} = c_0^2 \frac{\partial^2 p}{\partial z^2}. \quad (5.45)$$

Druck- und Volumenpuls gehorchen also derselben Wellengleichung mit identischer Pulswellengeschwindigkeit. Allgemeine Lösungen für 5.44 und 5.45 lassen sich mit dem d'Alembert-Ansatz finden. Im Falle einer harmonischen Aufspaltung des einfallenden Druck-/Flusspulses ohne rücklaufende Welle lassen sich die einzelnen Lösungen angeben als <sup>1</sup>:

$$p(x, t) = p_0 e^{i\omega(t-x/c_0)} \quad (5.46)$$

$$q(x, t) = q_0 e^{i\omega(t-x/c_0)} = Y_0 p_0 e^{i\omega(t-x/c_0)} \quad (5.47)$$

mit der charakteristischen Admittanz (aus Gleichung 5.41 bzw. 5.42)

$$Y_0 = \frac{A}{\rho c_0} \quad (5.48)$$

beziehungsweise der charakteristischen Impedanz

$$Z_0 = \frac{1}{Y_0} = \frac{\rho c_0}{A} \quad (5.49)$$

mit der Pulswellengeschwindigkeit  $c_0$ . Die Modellierung der Wellenleitung im Gefäß mit dem eindimensionalen Wellenansatz ermöglicht eine einfache Behandlung von Reflexionsvorgängen und soll im Späteren dazu herangezogen werden. Die charakteristische Impedanz, die sich hier als konstante Beziehung zwischen den Harmonischen des Druck- und Flusspulses ergibt, kann als Näherung zur Bestimmung des Druckpulses dienen. Die starken Einschränkungen durch die eindimensionale Wellenleitung vernachlässigen jedoch die Reibungseffekte der Blutviskosität. In einem realistischeren Modell muss von einer komplexen frequenzabhängigen Beziehung zwischen den Harmonischen des Fluss- und Druckpulses ausgegangen werden. Darüber hinaus zeigt auch die Pulswellengeschwindigkeit im Allgemeinen Dispersion und führt zur Dämpfung der propagierenden Wellen.

Um diese Effekte zu untersuchen und gegebenenfalls in die Messmethodik mit einzubeziehen, sollen im Folgenden die Lösungen für zweidimensionale Flussprofile unter Einbeziehung der Viskosität erörtert werden. Die physikalischen Zusammenhänge hierfür werden in den Gleichungen 5.36-5.38 beschrieben.

---

<sup>1</sup>Da im Folgenden ausschließlich Fourierkomponenten verwendet, wird im Weiteren auf die explizite Angabe des Arguments  $\omega$  verzichtet.

### 5.1.2.3 Wellenleitung im elastischen Schlauchmodell mit Dämpfung

Womersley konnte 1955 eine vollständige Lösung für pulsierenden Fluss in elastischen Rohren gemäß den Differentialgleichungen 5.36-5.38 angeben [65]. Unter den vorausgesetzten Annahmen lässt sich das Problem für statischen Fluss/Druck von den dynamischen Druck-/Flusspulsen separieren. Die Lösung für statischen Fluss ist bereits in Kapitel 5.1.2.1 angegeben. Um eine Lösung für den dynamischen Pulsanteil zu finden, sind die Differentialgleichungen für das Fluid und die Gefäßwand zu lösen. Eine analytische Lösung kann dabei nur erreicht werden, wenn Randbedingungen für einen festen Radius  $R_0$  formuliert werden, für den im Weiteren der mittlere Radius des Gefäßes angenommen wird. Nimmt man als Druckpuls eine Überlagerung ebener Wellen der folgenden Form an:

$$p(z, t) = p_0 e^{i\omega(t-z/c)}, \quad (5.50)$$

so lassen sich zweidimensionale Flussprofile als Lösung für 5.36-5.38 angeben [65, 64]:

$$u(z, r, t) = \frac{p_0}{\rho c} [1 + N \cdot F_{00}] e^{i\omega(t-z/c)} \quad (5.51)$$

mit

$$N = \frac{(c/c_0)^2(1 - \sigma^2) - (1 - 2\sigma)}{F_{10} - 2\sigma} \quad (5.52)$$

sowie

$$F_{00} = \frac{J_0(i^{3/2}\alpha r/R_0)}{J_0(i^{3/2}\alpha)} \quad \text{und} \quad F_{10} = \frac{2J_1(i^{3/2}\alpha)}{i^{3/2}\alpha J_0(i^{3/2}\alpha)}. \quad (5.53)$$

Der vollständige Flusspuls setzt sich aus der Summe über die einzelnen harmonischen Beiträge zusammen. Für eine ausreichende Genauigkeit genügt die Berücksichtigung der ersten zehn Harmonischen. Die Wellengeschwindigkeit  $c$  ist nun eine komplexe Größe mit einem Dämpfungsanteil. Der Parameter  $c_0$  geht aus der Moen-Korteweg-Gleichung 5.9 hervor. Der dimensionslose Frequenzparameter

$$\alpha = R_0 \sqrt{\omega \rho / \mu} \quad (5.54)$$

mit der Viskosität  $\mu$  wurde erstmals von Womersley eingeführt und wird auch als Womersley-Parameter bezeichnet. Der Womersley-Parameter kann als Verhältnis von durch Trägheitskräfte dominierter Bewegung zu Bewegung dominiert durch viskose Effekte aufgefasst werden. Für kleine  $\alpha$  treten viskose Effekte wie Dämpfung und Dispersion in den Vordergrund. Das Flussprofil ist jedoch weitestgehend parabolisch. Für große  $\alpha$  dominieren die Trägheitsterme in den Navier-Stokes-Gleichungen. Das Flussprofil ist abgeflacht und unterscheidet sich deutlich von einem parabolischen Profil. In Tabelle 5.1 sind exemplarische Werte von  $\alpha$  für die Mäuseaorta und die menschliche Aorta angegeben.

Harmonische	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
$\alpha$ (Mensch)	18,2	25,7	31,5	36,4	40,7	44,6	48,2	51,5	54,6	57,6
$\alpha$ (Maus)	2,1	2,9	3,6	4,1	4,6	5,0	5,4	5,8	6,2	6,5

**Tabelle 5.1:** Exemplarische Womersley-Parameter für die menschliche Aorta ( $\rho = 1,055 \text{ g/cm}^3$ ,  $R_0 = 1,5 \text{ cm}$ ,  $\mu = 4,5 \text{ mPas}$ ,  $\omega = n2\pi/RR$ ,  $RR$  (Dauer einer Herzschlagperiode) = 1 s) und die Mäuseaorta ( $\rho = 1,055 \text{ g/cm}^3$ ,  $R_0 = 0,6 \text{ mm}$ ,  $\mu = 4,5 \text{ mPas}$ ,  $\omega = n2\pi/RR$ ,  $RR = 0,125 \text{ s}$ ).

Der Term  $F_{00}$  in Gleichung 5.51 mit den einfachen Bessel-Funktionen nullter Ordnung tritt in der gleichen Form in der Lösung für ein nicht-elastisches Rohr auf [65]:

$$u(r, t) = \frac{ik_s R_0^2}{\mu \alpha^2} [1 - F_{00}] e^{i\omega(t)} \quad (5.55)$$

mit der Amplitude des Druckgradienten  $k_s$  (siehe Gleichung 5.31) im statischen Fall. Vergleicht man die Amplitude des oszillierenden Druckgradientes der elastischen Lösung mit dem Druckgradienten der statischen Lösung 5.50,

$$\frac{\partial p}{\partial z} = -\frac{i\omega}{c} p_0 e^{i\omega(t-z/c)} \quad \text{das heißt} \quad p_0 = \frac{ic}{\omega} k_s . \quad (5.56)$$

und setzt man dann  $p_0$  in Gleichung 5.51 ein, unter Anwendung von 5.54, so zeigt sich, dass der Unterschied zwischen elastischer (5.51) und nicht-elastischer Lösung (5.55) lediglich in der Wellenausbreitungsgeschwindigkeit und in dem Korrekturterm  $N$  besteht, mit der Querkontraktionszahl  $\sigma$  (auch Poissonzahl) als weiteren Parameter zur Beschreibung der Elastizitätseigenschaften der Gefäßwand. Im nicht-elastischen Grenzfall ist die Wellengeschwindigkeit unendlich groß und die Pulswelle wird zu einer an allen Stellen des Rohrs gleichzeitig auftretenden Schwingung.

### **Einfluss des Womersley-Parameters auf die Flussprofile:**

Um die grundlegenden Eigenschaften der Flussprofile für verschiedene Gefäßgeometrien zu untersuchen, genügt es, wenn zunächst der nicht-elastische Grenzfall betrachtet wird. Die Übertragung auf die Wellenausbreitung im elastischen Fall geschieht durch Hinzunahme des Korrekturterms  $N$  sowie die Einbeziehung der komplexen Wellenausbreitungsgeschwindigkeit  $c$ . Untersucht man die Flussprofile aus der nicht-elastischen Lösung 5.55 in Abhängigkeit des Womersley-Parameters, so lassen sich diese in zwei Gruppen einteilen:

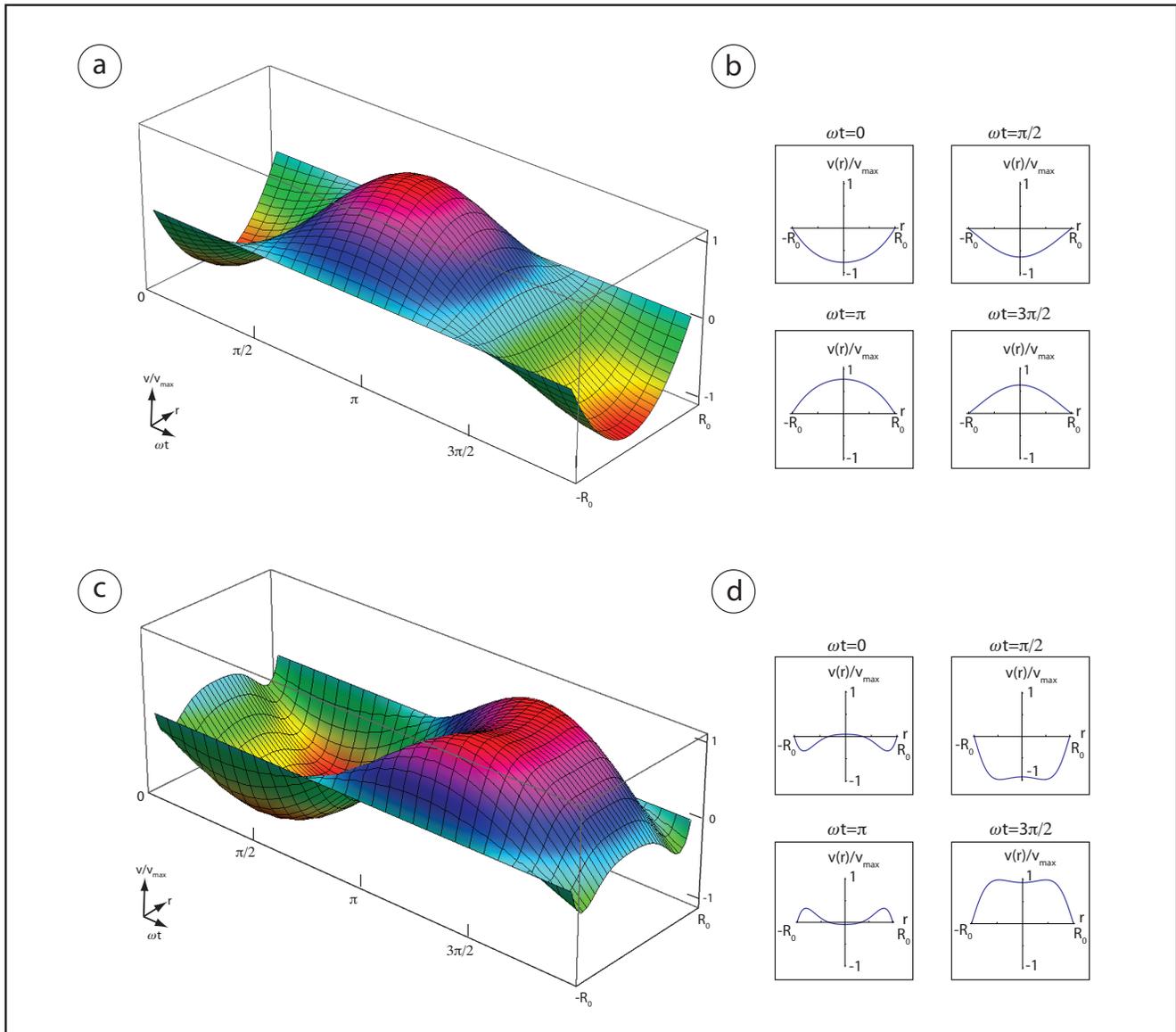
#### *Flussprofile für kleine $\alpha$ :*

Bei kleinen Womersley-Parametern dominieren die viskosen Eigenschaften des Fluids. Analog zum statischen laminaren Fluss in starren Rohren entstehen annähernd parabolische Flussprofile. Bei konstanter Dichte und Viskosität wird der Betrag von  $\alpha$  durch den Gefäßradius sowie die Winkelgeschwindigkeit  $\omega$  der entsprechenden Schwingung bestimmt. Laminare Flussprofile werden also vorwiegend bei den ersten Harmonischen und bei kleinen Radien beobachtet. Bei einer sehr schnellen Änderung des Flusspulses wie beispielsweise während der frühen Systole sind höhere Frequenzanteile beteiligt und nicht-laminare Flussprofile treten deutlicher zum Vorschein, insbesondere bei großen Gefäßradien.

#### *Flussprofile für große $\alpha$ :*

Bei großen Gefäßradien bzw. großem  $\alpha$  treten die Viskositätseffekte in den Hintergrund und die Ausbildung der Flussprofile wird durch die Trägheitsterme in den Navier-Stokes-Gleichungen dominiert. Die Bessel-Funktionen in den Lösungen 5.51 und 5.55 führen dann zu einer Abflachung des Flussprofils. Da der Radius linear und nicht als Wurzel (wie die Winkelgeschwindigkeit) in den Womersley-Parameter eingeht, hat er einen dominierenden Effekt auf die Ausbildung der Flussprofile. Für die Gefäßabmessungen in der Maus bedeutet das, dass sich bei schwach pulsierendem Fluss im Allgemeinen parabolische Flussprofile ausbilden. Ausnahmen sind während des starken Flussanstiegs in der frühen Systole zu beobachten. Für große Radien wie in der menschlichen Aorta treten nicht-parabolische Profile verstärkt auf. In Abbildung 5.3 sind die Flussprofile für Schwingungen bei  $\alpha = 2,05$  und  $\alpha = 6,50$  dargestellt. Die Womersley-Parameter wurden aus Gefäßparametern bestimmt, wie sie typischerweise in der Mäuseaorta auftreten ( $\rho = 1,055 \text{ g/cm}^3$ ,  $R_0 = 0,6 \text{ mm}$ ,  $\mu = 4,5 \text{ mPas}$ ,  $\omega = n2\pi/RR$ ,  $RR$  (Dauer einer Herzschlagperiode) =  $0,125 \text{ s}$ ). Die verschiedenen

Womersley-Parameter beziehen sich hierbei auf die 1. Harmonische ( $n = 1$ , Abbildung 5.3.A,B ) und die 10. Harmonische ( $n = 10$ , Abbildung 5.3.C,D) eines Flusspulses. Es ist deutlich zu erkennen, dass bei kleinem  $\alpha$  ein annähernd parabolisches Profil ausgebildet wird, während sich das Flussprofil für ein großes  $\alpha$  stark abflacht.



**Abbildung 5.3:** Einfluss des Womersley-Parameters  $\alpha$  auf die Form der Flussprofile. **A, B:** Für kleine  $\alpha$  ( $\alpha = 2,05$ ) dominieren die viskosen Eigenschaften des Fluids. Es bildet sich ein annähernd parabolisches Flussprofil. **C, D:** Für große  $\alpha$  ( $\alpha = 6,50$ ) dominieren die Trägheitsterme in den Navier-Stokes-Gleichungen. Das Flussprofil erscheint deutlich abgeflacht.

### Einfluss des Womersley-Parameters auf Dämpfungseffekte:

Zur Untersuchung von Dämpfungseffekten muss das Verhalten der komplexen Wellenausbreitungsgeschwindigkeit  $c$  aus Gleichung 5.51 betrachtet werden. Die Kopplung der Bewegungsgleichungen der Gefäßwand an (siehe [63]) die Bewegung des Fluids führen zu folgender Bestimmungsgleichung für  $c$  [64]:

$$0 = 4(1 - F_{10})(c_0/c)^4 + [F_{10}(4\sigma - 1) - 2k(1 - F_{10}) - 4](c_0/c)^2 + (2k + F_{10})(1 - \sigma^2) \quad (5.57)$$

mit dem Gefäßparameter  $k = d/R_0$  und der Poissonzahl  $\sigma$ . Für  $y = (c_0/c)^2$  ergibt sich folgende Lösung dieser quadratischen Gleichung:

$$y = \frac{-F_{10}d_1 + d_2 \pm \sqrt{c_1 F_{10}^2 + c_2 F_{10} + c_3}}{8(1 - F_{10})}. \quad (5.58)$$

mit

$$\begin{aligned} c_1 &= (4\sigma + 2k - 1)^2 + 16(1 - \sigma^2), \\ c_2 &= 16(2k - 1)(1 - \sigma^2) - 4(k + 2)(4\sigma + 2k - 1), \\ c_3 &= 4(k + 2)^2 - 32k(1 - \sigma^2), \\ d_1 &= 4\sigma + 2k - 1, \\ d_2 &= 2k + 4. \end{aligned} \quad (5.59)$$

Die Dispersion und die Dämpfung der Wellenausbreitung lassen sich also bestimmen, wenn  $c_0$  aus 5.9 sowie die Parameter  $k$  und  $\alpha$  bekannt sind. Die Pulswellengeschwindigkeit  $c_0$  ist mit MR-Methoden bestimmbar, wie in Kapitel 6 gezeigt wurde. Das Verhältnis von Wanddicke zu Gefäßdurchmesser kann ebenfalls aus den MR-Daten geschätzt werden. Lediglich die Poissonzahl ist nicht direkt zugänglich. Sie gibt das Verhältnis von relativer Dickenänderung zur relativen Längenänderung der Gefäßwand an. Typische Werte elastischer Materialien liegen zwischen 0,1 und 0,5. Eine Poissonzahl von 0,5 bedeutet, dass das Volumen unter Belastung konstant bleibt.

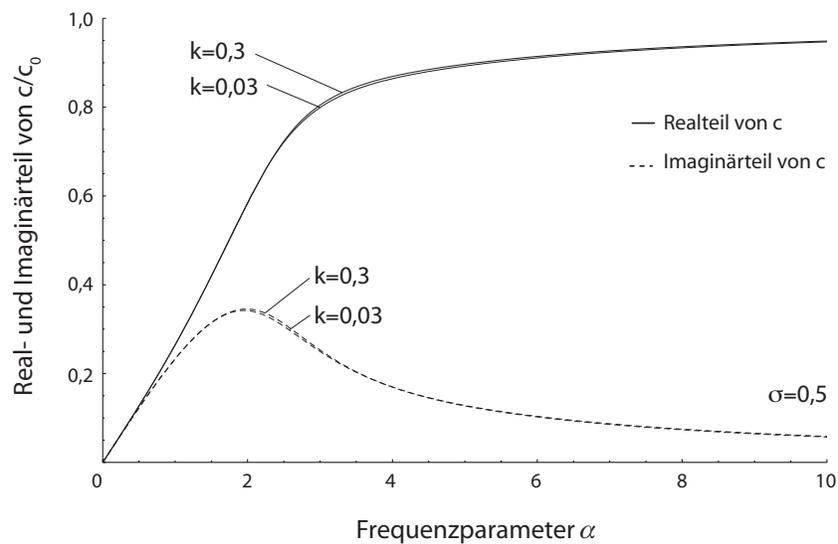
Die Abbildungen 5.4 und 5.5 zeigen die Abhängigkeit der Pulswellengeschwindigkeit nach Gleichung 5.58 von den Parametern  $k$ ,  $\sigma$  und  $\alpha$ . Starke Frequenzabhängigkeit und ausgeprägte Dämpfungseffekte treten nur für kleine Womersley-Parameter bis ca.  $\alpha < 3$  auf. In diesem Bereich sind die Flussprofile weitestgehend laminar, wie oben bereits beschrieben. Für Womersley-Parameter wie sie in der Mäuseaorta auftreten, bedeutet dies, dass Korrekturen der Wellenausbreitungsgeschwindigkeit sowie Einbeziehung der Dämpfung nur für die ersten drei Harmonischen notwendig sind (siehe Tabelle 5.1). Für die menschliche Aorta mit  $\alpha > 18$  können Dispersion und Dämpfung weitestgehend vernachlässigt werden.

Die Abhängigkeit der Pulswellengeschwindigkeit von dem Parameter  $k$  ist äußerst gering. Für die Mäuseaorta kann  $k \approx 0,1$  angenommen werden. Jedoch auch in einem Bereich von  $0,03 < k < 0,3$  bleibt die Pulswellengeschwindigkeit  $c$  nahezu unverändert. Auch die Variation von  $\sigma$  in einem Intervall  $0,4 < \sigma < 0,5$  führt nur zu einer geringen Änderung der Pulswellengeschwindigkeit. Ein typischer Wert für die menschliche Aorta ist  $\sigma = 0,45$  [66].

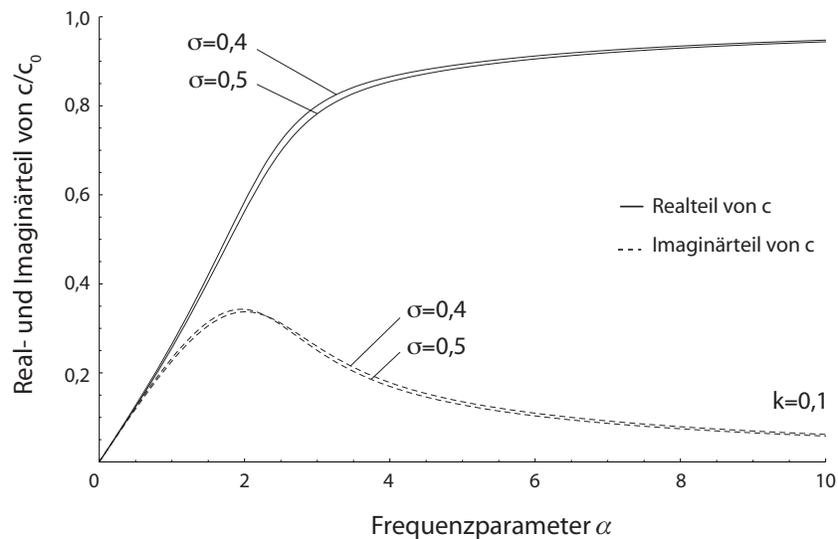
Auch wenn die Parameter  $\sigma$  und  $k$  nicht exakt bekannt sind, können Schätzwerte zur Bestimmung von Dispersion und Dämpfung angenommen werden, da die dabei entstehenden Fehler deutlich geringer sind als der Fehler, der durch die Bestimmung von  $c_0$  mit MR-Methoden entsteht.

## 5.2 Einführung in das MR-Messverfahren

Bluthochdruck gilt als Ursache einer Vielzahl von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie beispielsweise Herzinsuffizienz oder Arteriosklerose mit ihren Folgeerkrankungen. Die Entwicklung geeigneter



**Abbildung 5.4:** Abhängigkeit der komplexen Pulswellengeschwindigkeit vom Womersley-Parameter  $\alpha$ . Die Variation der Verhältniszahl  $k$  (Wanddicke/Gefäßradius) hat nur minimalen Einfluss auf den Verlauf von  $c$ .



**Abbildung 5.5:** Abhängigkeit der komplexen Pulswellengeschwindigkeit vom Womersley-Parameter  $\alpha$ . Auch die Variation der Poissonzahl  $\sigma$  in für die Aorta üblichen Bereichen wirkt sich nur geringfügig auf den Verlauf von  $c$  aus.

Medikamente zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen erfordert häufig Langzeituntersuchungen im Rahmen von Kleintierstudien. Der gezielte Einsatz von vielfältigen Genotypen der Maus beispielsweise ermöglicht die Simulation von kardiovaskulären Krankheitsverläufen im Labor und die Untersuchung der Wirksamkeit von Pharmazeutika. Im Falle von Verlaufsstudien ist dabei ein möglichst nicht-invasives und genaues Monitoring der Herz-Kreislaufparameter wünschenswert. Wie bereits in Kapitel 3 beschrieben, erlaubt die Magnetresonanzbildgebung die Möglichkeit zur Darstellung einer Reihe von funktionellen und morphologischen Parametern. Der dynamische Verlauf des arteriellen Blutdrucks in der Maus lässt sich jedoch bisher nicht aus den vorhandenen MR-Daten ableiten. Zur Bestimmung des Blutdrucks müssen bislang zusätzliche Messungen durchgeführt werden.

Als in vivo Verfahren hat sich die Verwendung einer Druckmanschette zur Manipulation des Blutflusses in der Schwanzarterie etabliert [67, 68]. Der Blutfluss selbst wird photoelektrisch bzw. mit einer Ultraschall-dopplersonde registriert. Blutflussänderungen durch die Druckmanschette können auch über elektrische Impedanzmessungen registriert werden [69]. Neben hohen messtechnischen Herausforderungen bei der Ermittlung des Blutflusses in der Schwanzarterie der Maus erfordert diese Methode eine gewisse Erwärmung des Tieres, um eine ausreichende Durchblutung zu gewährleisten. Dadurch verändert sich jedoch häufig die Kerntemperatur des Tieres, was wiederum den gemessenen Blutdruck beeinflusst [67]. Wegen der Fehleranfälligkeit dieser in vivo Druckbestimmung an der Schwanzarterie wird häufig die Validierung mit einer invasiven Methode gefordert.

Als invasive Methoden können Katheter in das arterielle System der Maus eingeführt werden. Häufige Verwendung findet dabei ein mit NaCl-Lösung gefüllter Katheterschlauch, an dessen distalem Ende ein Druckumwandler angebracht ist. Eine weitere Realisierung verwendet Sonden mit integriertem Miniaturdruckumwandler in der Katheterspitze, die jedoch für die Anwendung in der Maus sehr kostenintensiv und wenig robust sind. Durch miniaturisierte Drucksonden ist es inzwischen auch möglich, Druckkatheter dauerhaft zu implantieren und radiotelemetrische Verlaufsstudien des arteriellen Pulsdrucks durchzuführen [67, 70]. Die Anwendung solcher invasiver Methoden ermöglicht eine genaue lokale und dynamische Bestimmung des Druckpulses. Im Experiment an der Maus erfordert dies jedoch eine sehr hohe Geschicklichkeit und Erfahrung bei der Präparation der Tiere und dem Einführen des Katheters, um die Stabilität des Herz-Kreislaufsystems zu erhalten.

Nachdem mit MR-Methoden bereits eine Reihe von kardiovaskulären Parametern bestimmt werden können, wäre es wünschenswert, aufgrund der messbaren Daten wie Fluss, Gefäßradius und Pulswellengeschwindigkeit Aussagen über den arteriellen Pulsdruck treffen zu können. Bisherige Verfahren, die mit MR-Methoden Druckdifferenzen in der menschlichen Aorta bestimmen, gehen im Wesentlichen von den Zusammenhängen in Gleichung 5.10 aus [71, 72]. Aus der Pulswellengeschwindigkeit und den Querschnittsänderungen können dann differentielle Druckschwankungen bestimmt werden, die durch Integration einen Druckpuls ergeben. Gleichung 5.10 gilt jedoch nur für ein flaches Flussprofil, das heißt für viskosefreien Fluss in einem stark vereinfachten Schlauchmodell (siehe Kapitel 5.1.1). Darüber hinaus ist die exakte Bestimmung des Gefäßradius aufgrund der begrenzten Ortsauflösung deutlich fehleranfälliger als die Bestimmung des Blutflusses und überträgt sich somit auf die Abschätzung des Druckpulses.

Eine weitere Möglichkeit besteht in der numerischen Lösung der Navier-Stokes-Gleichungen durch Messung der Beschleunigung des Fluids mit tripolaren Gradienten [73]. Vernachlässigt man die Blutviskosität, so kann in einer vereinfachten Form der Navier-Stokes-Gleichungen durch Messung der Beschleunigung der zeitabhängige Druckgradient bestimmt werden [74]. Für die Anwendung in der Mäuseaorta sind jedoch kurze Echozeiten bei einer hohen Ortsauflösung notwendig, die eine Beschleunigungskodierung für die wünschenswerten Echozeiten nicht ermöglicht.

Da Viskositätseffekte in der Mauseaorta eine größere Rolle spielen als in der menschlichen Aorta (siehe Kapitel 5.1.2.3) und um die physiologischen Parameter der Gefäße möglichst vollständig in die Modelle mit einzubeziehen, soll im Folgenden eine neue Methode zur Bestimmung des Druckpulses aus MR-Messungen vorgestellt werden. Reflexionsvorgänge, Elastizität der Gefäßwand und Viskosität des Fluids sollen dabei berücksichtigt werden. Der Druckpuls soll aus dem Volumenfluss, der Pulswellengeschwindigkeit und dem mittleren Gefäßradius bestimmt werden. Der genaue Zeitverlauf des schwer zu messenden Gefäßradius ist dabei nicht notwendig.

### 5.3 Messmethodik

Zur Bestimmung des arteriellen Pulsdrucks wird das MR-Bildgebungsverfahren verwendet wie es in Kapitel 6 eingeführt wird. Um aus dem Flusspuls den vor- und rücklaufenden (reflektierten) Anteil zu ermitteln, wird an zwei benachbarten Punkten in einem Abstand von 4 mm längs der absteigenden Aorta der Volumenfluss gemessen (siehe unten). Im Gegensatz zur Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit muss jedoch der Verlauf des Flusspulses einer vollständigen Herzperiode ermittelt werden. Die dadurch erhöhte Gradientenleistung pro Zeit bewirkt bei der vollständigen Abtastung einer Herzperiode eine Störung des Temperaturgleichgewichts innerhalb des Probenvolumens und führt zur Erwärmung der Maus und dadurch zur Beschleunigung der Herzrate. Zur Reduktion der Gradientenleistung pro Zeit wurden deshalb nur innerhalb jeder zweiten Herzperiode Daten aufgenommen. Da sich dadurch die Gesamtmesszeit für zwei Messschichten gegenüber der Bestimmung der lokalen Pulswellengeschwindigkeit um den Faktor vier verlängert, wurde die Verschachtelung der Cine-Akquisition auf den Faktor zwei reduziert. Die effektive Zeitauflösung für die Druckpulsbestimmung verringerte sich somit auf 2,5 ms. Die Gesamtmessdauer betrug ca. 8 Min..

Die Berechnung des Druckpulses erfordert die Ermittlung der Pulswellengeschwindigkeit zwischen den beiden Messschichten. Da die Zeitauflösung von 2,5 ms nicht hinreichend genau ist, um die Pulswellengeschwindigkeit zu bestimmen, wurde innerhalb einer dritten Messschicht, zentral liegend zwischen den Messschichten zur Druckbestimmung, die lokale Pulswellengeschwindigkeit gemessen (siehe Kapitel 6). Die Methode zur Ermittlung der lokalen Pulswellengeschwindigkeit beruht auf der Auswertung frühsystolischer Fluss- und Volumenpulsdaten. Durch die rapide Änderung des Flusses während der frühen Systole sind also die hochfrequenten Anteile des Flusspulses maßgebend für die Datenauswertung. Wie in den Abbildungen 5.4 und 5.5 zu erkennen ist, nähert sich die Pulswellengeschwindigkeit für hochfrequente Anteile des Pulses dem durch die Moen-Korteweg-Gleichung beschriebenen Wert  $c_0$ . Für die weiteren Betrachtungen wird also die lokal bestimmte Pulswellengeschwindigkeit als identisch mit  $c_0$  angenommen.

Die Bestimmung der Dispersion und des Dämpfungsanteils von  $c$  erfolgt nach Gleichung 5.58. Für die Verhältniszahl  $k$  wurde ein Wert von 0,1 angenommen. Für die Poissonzahl wurde der typische Wert 0,45 verwendet [66]. Integriert man Gleichung 5.51 über den Gefäßquerschnitt, so lässt sich folgende Beziehung zwischen dem Volumenfluss  $Q$  und dem Druck  $p$  finden:

$$\begin{aligned} q(z, t) &= \int_0^R 2\pi r \frac{p_0}{\rho c} (1 + N \cdot F_{00}(r)) e^{i\omega(t-z/c)} dr \\ &= \frac{p_0 R^2 \pi}{\rho c} (1 + N F_{10}) e^{i\omega(t-z/c)}. \end{aligned} \tag{5.60}$$

Die Impedanz  $Z$  als Beziehung zwischen Flusswelle  $Q(z, t)$  und Druckwelle  $P(z, t)$  lässt sich mit 5.50 demnach für jede Harmonische schreiben als:

$$Z = \frac{p(z, t)}{q(z, t)} = \frac{\rho c}{R^2 \pi (1 + N F_{10})}. \tag{5.61}$$

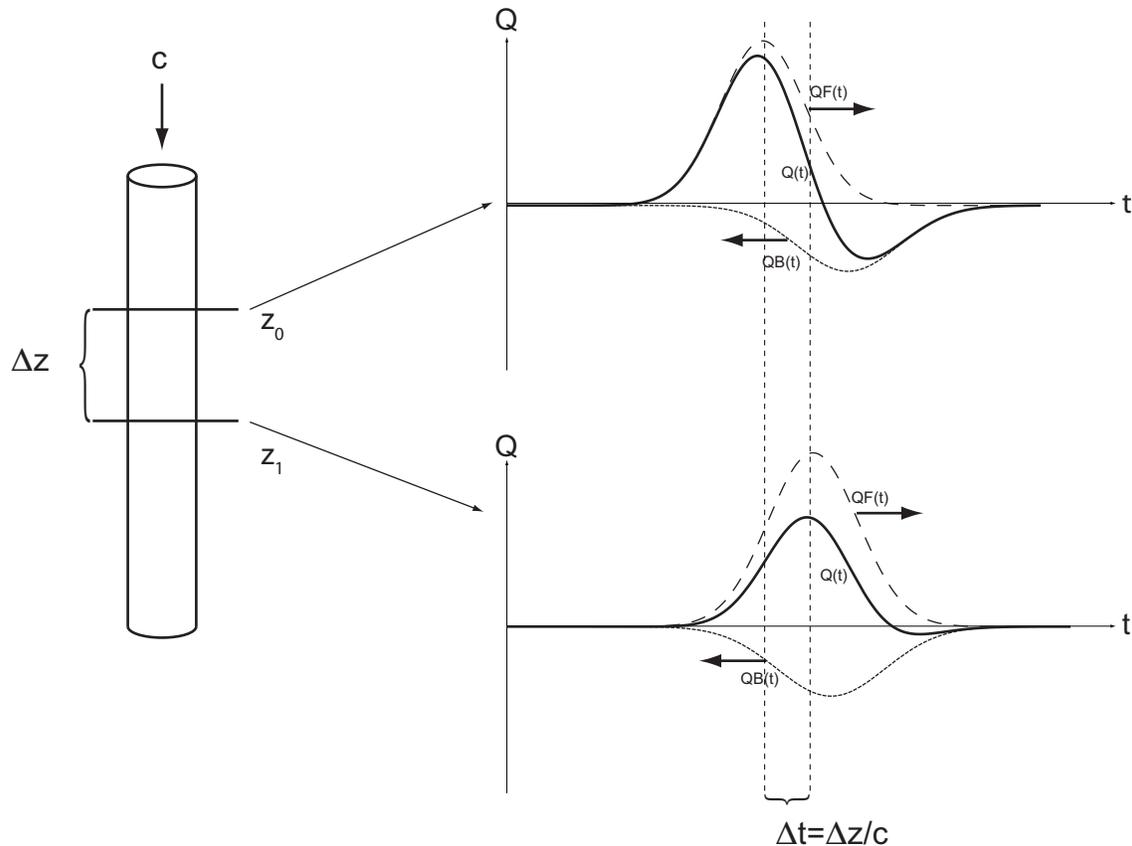
Demnach kann der Druckpuls nach einer Fourierzerlegung aus dem Flusspuls bestimmt werden:

$$p(z, t) = Z \cdot q(z, t). \tag{5.62}$$

Die Impedanz in Gleichung 5.61 gilt für pulsierenden Fluss in einem elastischen Schlauch mit einem viskosen Fluid. Im Gefäßsystem von Mensch bzw. Maus sind jedoch an vielerlei Stellen, besonders

an Verzweigungsstellen und an den Arteriolen Impedanzsprünge vorzufinden, die zur Reflexion des einfallenden Flusspulses führen. Eine exakte Bestimmung des Druckpulses erfordert deshalb im Allgemeinen die Bestimmung der Impedanzen für jeden einzelnen Ast des Gefäßbaums und daraus die Ableitung des Reflexionskoeffizienten. Die einfallende Welle wird in der Regel mehrfach reflektiert und führt zu einer Überlagerung von mehreren vorwärts und rückwärts laufenden Wellen. Einige Studien konnten jedoch zeigen, dass bereits eine gute Näherung des realen Reflexionsverhaltens erreicht wird, wenn man nur von einer primären Reflexion ausgeht [75, 76, 77]. Für die in diesem Kapitel beschriebene Bestimmung des Pulsdrucks soll deshalb von einer einfachen Reflexion der Pulsquelle ausgegangen werden.

Zur Aufspaltung des gemessenen Flusspulses in eine vorlaufende und eine reflektierte Welle wurde an zwei Stellen in einem Abstand von  $\Delta z = 4$  mm der absteigenden Aorta gemessen (siehe Abbildung 5.6). Der Abstand ergab sich aus einem Kompromiss zwischen der Möglichkeit Dämpfungseffekte zu vernachlässigen und der ausreichenden Differenzierung beider Pulswellen durch die Messmethodik. An den beiden Stellen  $z_0$  und  $z_1$  setzen sich die gemessenen Schwingungen jeweils



**Abbildung 5.6:** Methode zur Zerlegung des Flusspulses in vor- und rücklaufende Welle. Werden an zwei benachbarten Messschichten die Flusspulse simultan aufgenommen, so können durch Verschieben einer der beiden Wellen um den Zeitbetrag  $\Delta t = \Delta z/c$  und Subtrahieren von der anderen Welle die vor- und rücklaufenden Anteile ermittelt werden.

zusammen aus vorlaufendem  $QF(t)$  und rücklaufendem Anteil  $QB(t)$ :

$$Q_{z_0}(t) = QF_{z_0}(t) + QB_{z_0}(t) \quad (5.63)$$

$$Q_{z_1}(t) = QF_{z_1}(t) + QB_{z_1}(t) . \quad (5.64)$$

Vernachlässigt man Dämpfung und Dispersion zwischen den Punkten  $z_0$  und  $z_1$ , so können vor- und rücklaufende Anteile numerisch ermittelt werden<sup>2</sup>. Für den vorlaufenden Anteil an der Stelle  $z_1$  gilt:

$$\begin{aligned} QF_{z_1}(n\Delta t) &= \sum_{k=0}^n [Q_{z_0}(k\Delta t) - Q_{z_1}(k\Delta t - \Delta z/c_0)] \frac{2\Delta z}{c_0\Delta t} \\ &= \sum_{k=0}^n [QF_{z_1}(k\Delta t + \Delta z/c_0) - QF_{z_1}(k\Delta t - \Delta z/c_0)] \frac{2\Delta z}{c_0\Delta t}. \end{aligned} \quad (5.65)$$

Der rücklaufende Anteil ergibt sich aus:

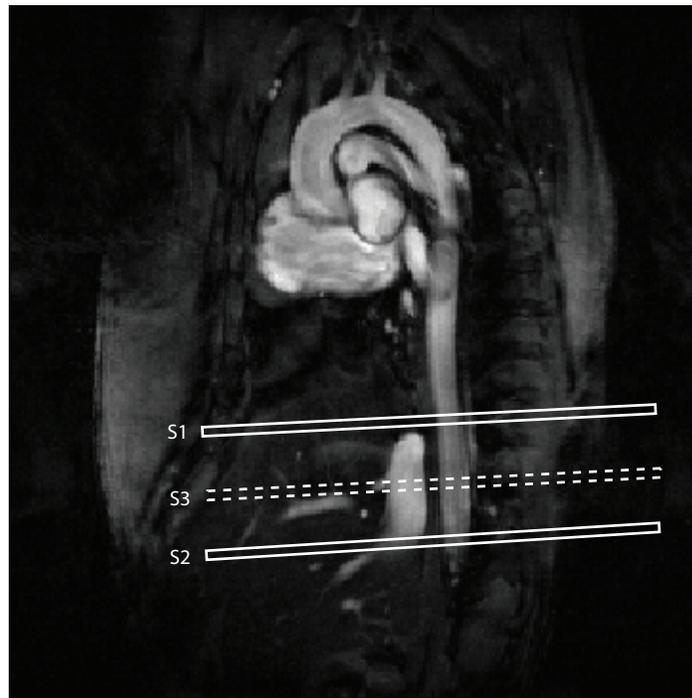
$$\begin{aligned} QB_{z_1}(n\Delta t) &= - \sum_{k=0}^n [Q_{z_0}(k\Delta t) - Q_{z_1}(k\Delta t + \Delta z/c_0)] \frac{2\Delta z}{c_0\Delta t} \\ &= - \sum_{k=0}^n [QB_{z_1}(k\Delta t - \Delta z/c_0) - QB_{z_1}(k\Delta t + \Delta z/c_0)] \frac{2\Delta z}{c_0\Delta t}. \end{aligned} \quad (5.66)$$

Vor- und rücklaufende Welle des arteriellen Pulsdrucks können dann mithilfe der Impedanz 5.61 bestimmt werden. Somit ist eine Möglichkeit gefunden, aus dem Flusspuls und den Gefäßparametern Pulswellengeschwindigkeit  $c$ , Poissonzahl  $\sigma$ , Verhältniszahl  $k$  und dem Gefäßradius  $R_0$  den arteriellen Pulsdruck zu bestimmen. Für die Poissonzahl  $\sigma$  wurde der Schätzwert 0,45 (siehe oben) angenommen. Für das Verhältnis von Wanddicke zu Gefäßradius wurde der Wert 0,1 verwendet. Der mittlere Gefäßradius  $R_0$  wurde aus den Betragsbildern der Cine-Datensätze ermittelt.

## 5.4 Ergebnisse

Das beschriebene Verfahren zur Bestimmung des arteriellen Pulsdrucks wurde an vier C57Bl/6-Mäusen (Alter: 10 Monate) durchgeführt. Die Tierpräparation erfolgte analog zu der in Kapitel 6.2 beschriebenen Vorgehensweise. Der arterielle Pulsdruck wurde in der absteigenden Aorta auf der Höhe des Zwerchfells bestimmt. Die Anordnung der Messschichten ist in Abbildung 5.7 dargestellt. Die hinreichende numerische Genauigkeit des Verfahrens zur Trennung von einfallender und reflektierter Welle hängt von der Zeit ab, in der sich die Welle zwischen dem Punkt  $z_0$  und  $z_1$  fortpflanzt. Für große Abstände zwischen den Messschichten, lassen sich die vor- und rücklaufenden Wellen nicht mehr exakt rekonstruieren. Legt man vor- und rücklaufende Welle entsprechend der Wellenfortpflanzung für zwei Messschichten an den Stellen  $z_0$  und  $z_1$  fest, so kann die Genauigkeit der numerischen Bestimmung simuliert werden. Als Wellenformen wurden gaußförmige Pulse verwendet. Abbildung 5.8a zeigt die Rekonstruktion von vor- und rücklaufender Welle an der Stelle  $z_1$  für die Parameter ( $c = 4$  m/s und einem Schichtabstand von  $\Delta z = 4$  mm das heißt  $\Delta t = 1$  ms). Die rekonstruierte Gesamtwelle bei  $z_1$  stimmt genau mit der für diese Stelle simulierten Gesamtwelle überein. Für große  $\Delta t$  ist die rekonstruierte vor- und rücklaufende Welle fehlerhaft und die berechnete Gesamtwelle unterscheidet sich deutlich von der simulierten Pulswelle an der Stelle  $z_1$ , wie in

<sup>2</sup>Mit den Parametern für die Mäuseaorta aus Tabelle 5.1 ergibt sich für die erste Harmonische eine Dämpfung um ca. 8 % und für die zweite Harmonische eine Dämpfung um ca. 5 % . Dies führt zwar zu einer Veränderung der Pulsform, die jedoch im Vergleich zu dem Anteil der reflektierten Welle gering ist.



**Abbildung 5.7:** Messschichten zur Bestimmung des Druckpulses in der absteigenden Aorta. S1, S2: Bestimmung von vor- und rücklaufendem Flusspuls. S3: Bestimmung der lokalen Pulswellengeschwindigkeit.

Abbildung 5.8b zu sehen (Parameter:  $c = 2 \text{ m/s}$ ;  $\Delta z = 15 \text{ mm} \implies \Delta t = 7,5 \text{ ms}$ ). Um die gemessenen Wellenformen im Submillisekundenbereich zu verschieben, wurde mit einer Fourierinterpolation zwischen den Messwerten auf eine Zeitauflösung von  $0,1 \text{ ms}$  interpoliert.

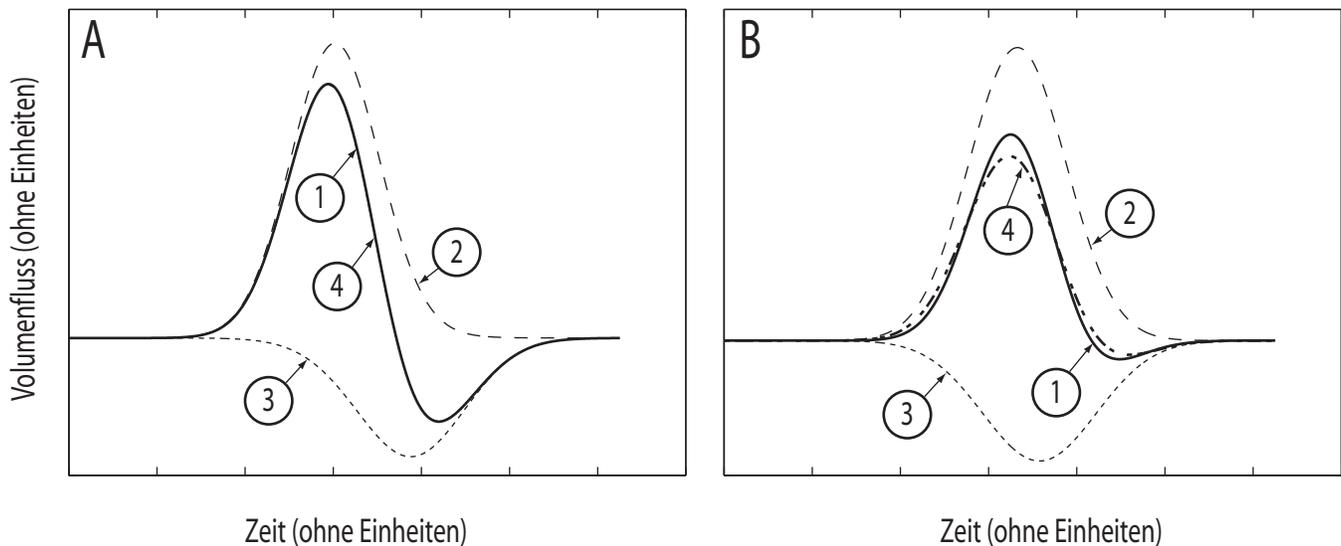
Alle hier beschriebenen Datenauswertungsschritte wurden mit MATLAB (The Mathworks, Inc., Natick, MA) durchgeführt.

Exemplarische Ergebnisse für die Bestimmung von vor- und rücklaufender Flusswelle sowie den entsprechenden Druckpulsen sind in Abbildung 5.9 und 5.10 gezeigt. Zur Rekonstruktion des Druckpulses wurden die ersten 15 Harmonischen berechnet [63]. Der starke Anteil der reflektierten Welle an der Pulsform des Fluss- bzw. des Druckpulses ist deutlich zu erkennen. Der Druckpuls wird durch die reflektierte Welle verstärkt, während der reflektierte Fluss den Gesamtfluss reduziert. Die Modulationen der Pulsformen im diastolischen Bereich rühren von Messfehlern bei kleinen Geschwindigkeitswerten und lassen sich keinen physiologischen Bedingungen zuordnen. Betrachtet man die Überlagerung von Druck- und Flusspuls, so ist deutlich die Phasenverschiebung zwischen beiden Pulsformen durch die komplexe Impedanz zu erkennen. Der Druckpuls erreicht sein Maximum erst nach dem Flusspuls (siehe Abbildung 5.11).

Eine Übersicht der gemessenen Gefäßparameter ist in Tabelle 5.2 dargestellt. Die Pulswellengeschwindigkeit betrug im Mittel  $(3,2 \pm 0,2) \text{ m/s}$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Für den maximalen Volumenfluss ergaben sich Werte von  $(0,50 \pm 0,09) \text{ m/s}$ . Der mittlere arterielle Pulsdruck lag bei einem Mittelwert von  $(29,4 \pm 8,7) \text{ mmHg}$ .

## 5.5 Diskussion

Die Resultate in dem vorangegangenen Kapitel zeigen die prinzipielle Machbarkeit der Bestimmung des arteriellen Pulsdrucks aus Volumenflussdaten, Pulswellengeschwindigkeit und mittlerem Gefäßradius. Vergleicht man die Ergebnisse für den arteriellen Pulsdruck mit Werten aus der Literatur,

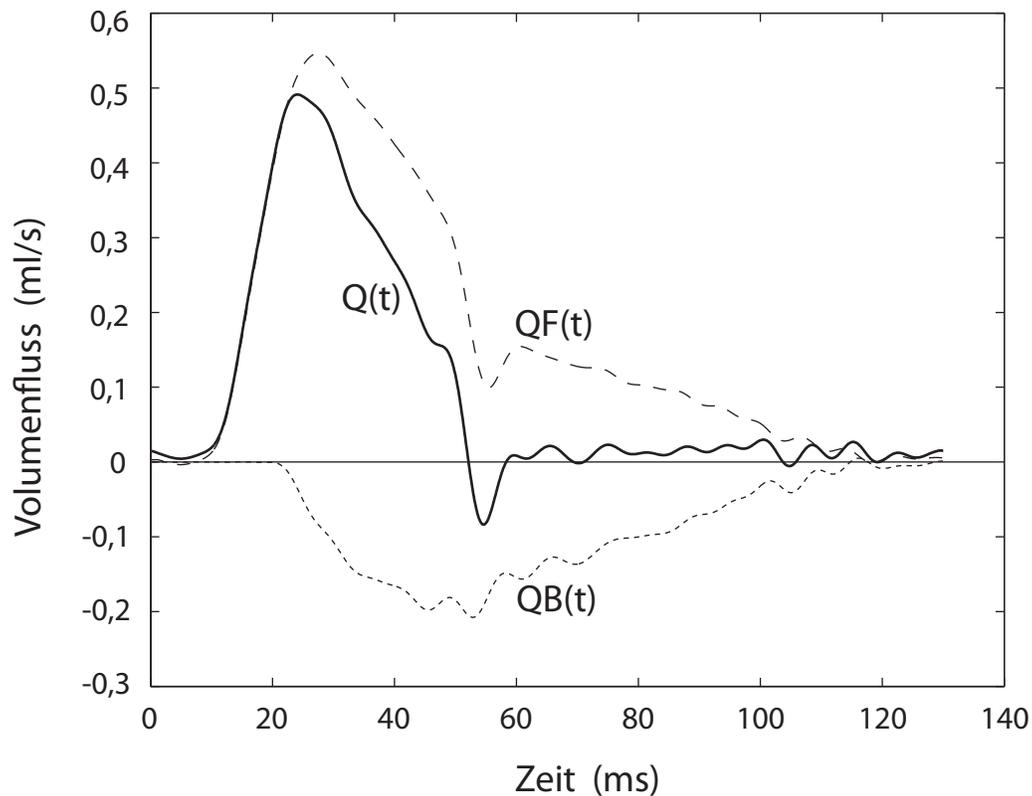


**Abbildung 5.8:** Simulation der Rekonstruktion von vor- und rücklaufender Welle. (1): Simulierte Pulsquelle an der Stelle  $z_1$  (siehe Abbildung 5.6). (2): Rekonstruierte vorlaufende Welle an der Stelle  $z_1$  (3): Rekonstruierte rücklaufende Welle an der Stelle  $z_1$  (4): Summe aus rekonstruierter vor- und rücklaufender Welle. **A:** Bei nahe beieinanderliegenden Messschichten und ausreichender Pulswellengeschwindigkeit (das heißt kleinem Zeitversatz  $\Delta t$ ) lassen sich vorlaufende und reflektierte Welle exakt rekonstruieren. Parameter:  $c = 4$  m/s,  $\Delta z = 4$  mm,  $\Delta t = 1$  ms. **B:** Bei großem Zeitversatz  $\Delta t$  zwischen den Messschichten  $z_0$  und  $z_1$  führt die numerische Bestimmung der vor- und rücklaufenden Welle zu Abweichungen. Parameter:  $c = 2$  m/s,  $\Delta z = 15$  mm,  $\Delta t = 7,5$  ms.

Tier	art. Pulsdruck (mmHg)	max. Volumenfluss (ml/s)	PWG (m/s)
1	26,5	0,49	3,2
2	30,7	0,52	3,3
3	19,8	0,39	2,9
4	40,5	0,61	3,3

**Tabelle 5.2:** Messergebnisse aus der Bestimmung des dynamischen arteriellen Pulsdrucks.

so zeigt sich im Rahmen der Messungenauigkeit und der individuellen Streuung eine gute Übereinstimmung. Yang et al. konnten mit Kathetermessungen in der rechten Karotis an 7,5 Monate alten C57Bl/6-Mäusen ( $n = 10$ ) systolische arterielle Pulsdrücke (SAP) mit einem Mittelwert von  $(122 \pm 6)$  mmHg (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler) und diastolische arterielle Pulsdrücke (DAP) von  $(95 \pm 3)$  mmHg ermitteln [78]. Die Differenz zwischen SAP und DAP beträgt ca. 27 mmHg. Da die MR-Messung keine Angaben über die Absolutwerte des Pulsdrucks erlaubt, lassen sich nur die Differenzen zwischen SAP und DAP (arterieller Pulsdruck) mit MR Messungen vergleichen. Der mittlere arterielle Pulsdruck aus den MR Messungen beträgt  $(29,4 \pm 4,4)$  mmHg (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler). Diese im Vergleich zur Literatur leicht erhöhten Druckwerte entsprechen der Tatsache, dass der Druckpuls verstärkt wird, je weiter er distal wandert [62]. Bei Telemetrie-Messungen in der abdominalen Aorta erhalten Vliet et al. ähnliche Druckpulsverläufe wie durch die MR-Methoden ermittelt (siehe Abbildung 5.12) [67]. Auch hier ist der arterielle Pulsdruck (Einzelmessung: ca.

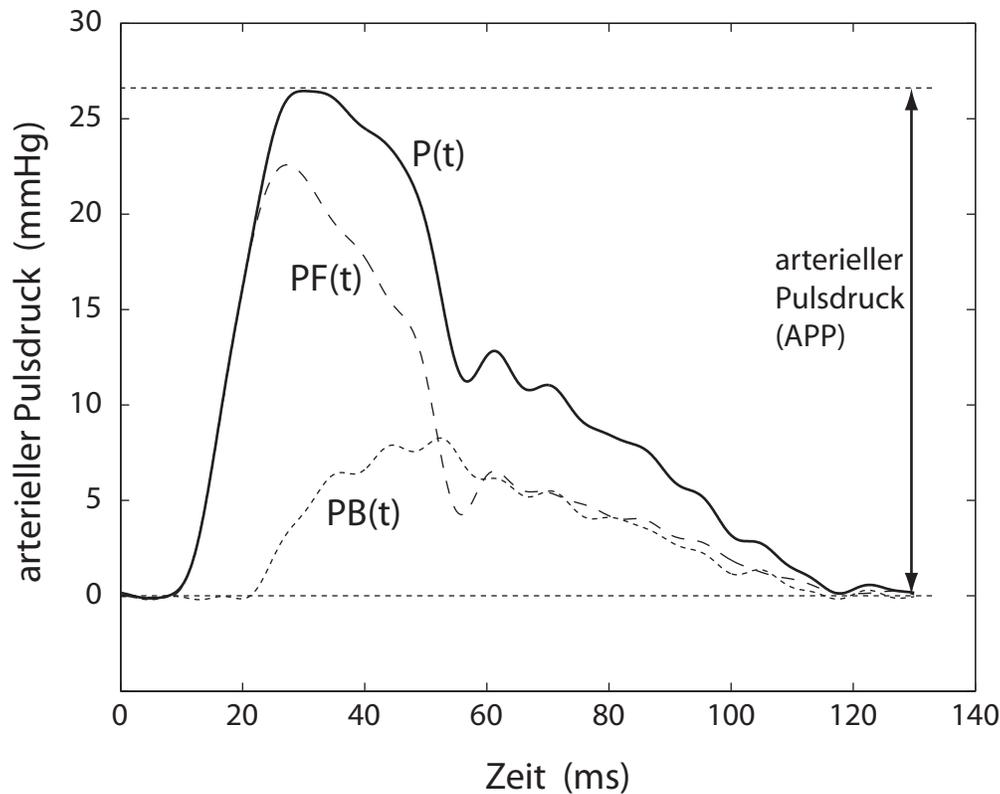


**Abbildung 5.9:**  $Q(t)$ : Mit Phasendifferenzbildung gemessener Flusspuls.  $QF(t)$ : Rekonstruierter vorlaufender Flusspuls.  $QB(t)$ : Rekonstruierter rücklaufender Flusspuls.

38 mmHg) deutlich höher als in den bestimmten Mittelwerten von Yang [78]. Die Pulsform des Druckpulses entspricht in guter Näherung dem hier durch das MR-Verfahren ermittelten Druckverlauf. Eine weitere mögliche Quelle für Abweichungen der Ergebnisse von Literaturwerten besteht in dem Altersunterschied der untersuchten Gruppen (MR-Messungen: 11 Monate; Yang et al.: 7,5 Monate).

Zu einer genauen individuellen Validierung der Ergebnisse ist die Überprüfung der MR-Resultate mit einem unabhängigen Verfahren, wie beispielsweise einer Kathetermessung erforderlich. Experimente zur Bestimmung des Pulsdrucks mittels einer Drucksonde, eingeführt über die Karotis, an den hier untersuchten Tieren, ergaben keine verwertbaren Resultate und führten zu einem vorzeitigen Ableben der Tiere. Hierzu muss die Methode der Kathetermessung verfeinert werden, um die Belastung der Tiere durch den operativen Eingriff zu verringern. Zusätzlich wäre die Überprüfung an einem geeigneten Gefäßphantom denkbar. Das in Kapitel 6 beschriebene PVA-Phantom konnte nicht zur Validierung der hier vorgestellten Methode verwendet werden, da durch die starken Impedanzsprünge an den Enden des PVA-Schlauchs eine Vielzahl von nicht vernachlässigbaren Reflexionen auftreten. Die Annahme nur einer primären Reflexion würde in diesem Fall die Messergebnisse stark verfälschen.

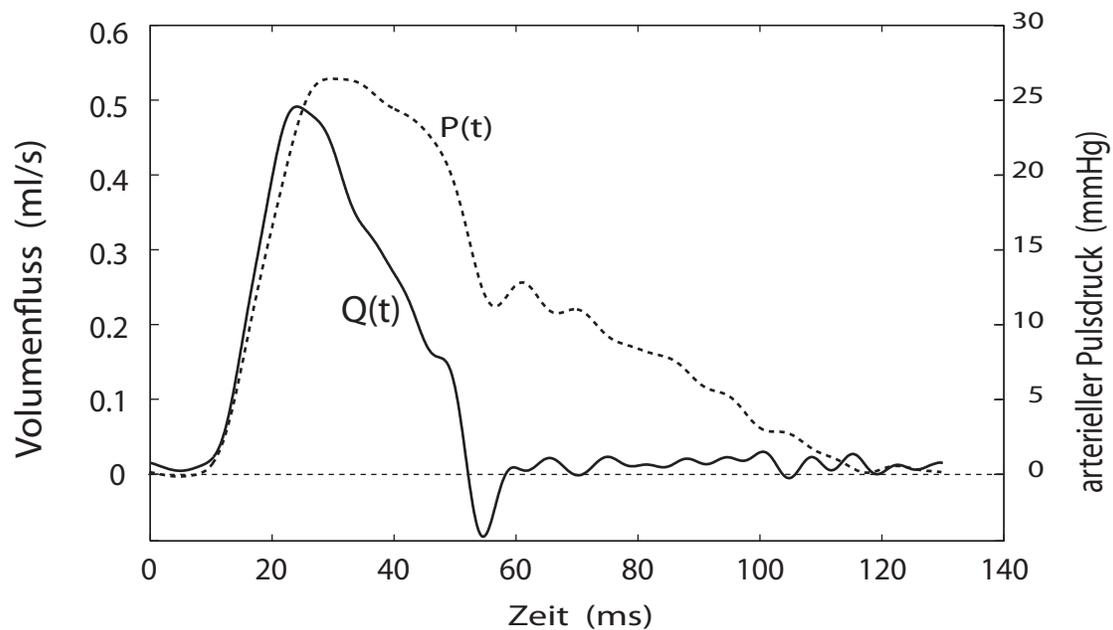
Untersucht man die vorgestellte Messtechnik und das Auswerteverfahren auf mögliche Fehlerinflüsse, so ergeben sich zwei Hauptquellen für Messabweichungen. Zum einen ist die Bestimmung des mittleren Radius von großem Einfluss auf den Betrag des berechneten Druckpulses. Der Radius geht quadratisch in die charakteristische Impedanz ein, so dass der korrekten Bestimmung der Gefäßgeometrie ein hoher Einfluss auf die genaue Quantifizierung des Druckpulses zukommt. Bei einer



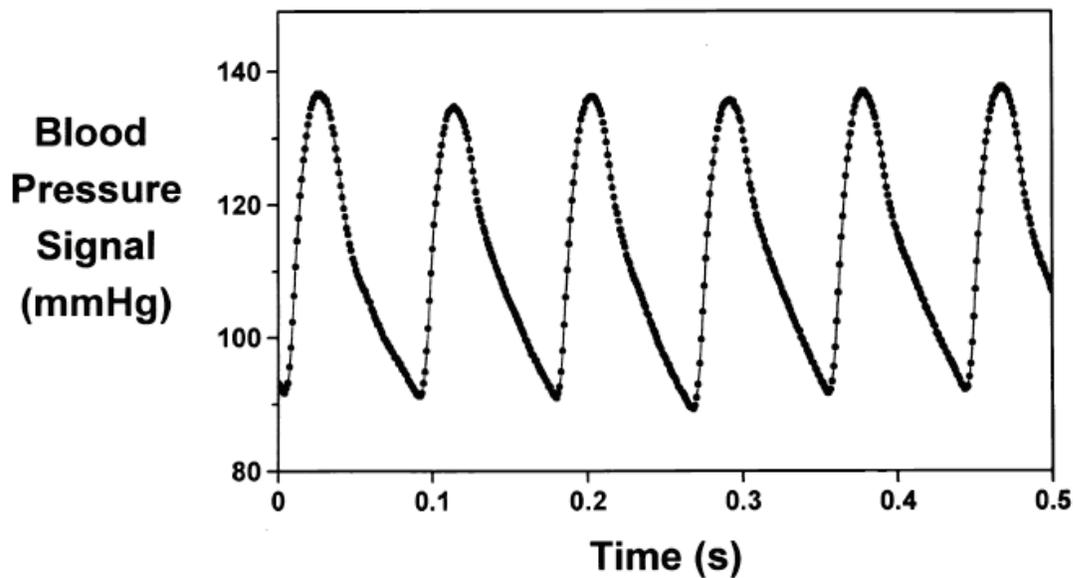
**Abbildung 5.10:** Über Impedanzbestimmung berechneter dynamischer Anteil des arteriellen Druckpulses.  $P(t)$  Gesamter Druckpuls;  $PF(t)$  Vorlaufender Druckpuls;  $PB(t)$  Rücklaufender Druckpuls. Reflektierter und vorlaufender Puls addieren sich zum Gesamtpuls.

Bestimmung des mittleren Radius von 5 mm mit einem relativen Fehler von 10 % ergibt sich durch Fehlerfortpflanzung ein relativer Fehler des Druckpulses von 18 %. Um den mittleren Gefäßradius möglichst genau zu bestimmen, wurde deshalb die Segmentierung des Gefäßquerschnittes 5 Mal gemittelt. Die Bestimmung der Gefäßgeometrie mit Phasenkontrastmethoden wie in Kapitel 4 beschrieben, wurde hier wegen der langen Messdauer nicht angewandt. Eine zweite Fehlerquelle geht auf die Schwankung der Herzrate zurück. Zur Abschätzung der reflektierten Welle wird an zwei eng benachbarten Stellen der Aorta gemessen, für deren Durchlaufen die Pulswelle ca. (1-2) ms benötigt. Um die zeitliche Zuordnung einzelner Cine-Messpunkte möglichst genau zu bestimmen, ist es wichtig, dass die gesamte Messdauer so weit wie möglich minimiert wird, so dass es zu keinem systematischen Drift der Herzrate kommt. Die in Kapitel 3 vorgestellte Methode zur mechanischen Erfassung des Herz-Triggersignals ist für die stabile Darstellung der Herzbewegung und somit zur Bestimmung des reflektierten Anteils der Pulswelle unerlässlich.

In diesem Kapitel wurde eine Methode zur nicht-invasiven Messung des dynamischen Pulsdrucks aus MR-Daten vorgestellt. Durch Erfassen des Blutvolumenflusses, des mittleren Gefäßradius und der Pulswellengeschwindigkeit konnte der dynamische Druckpuls bestimmt werden. Erste Messergebnisse zeigen eine gute Übereinstimmungen mit Literaturwerten. Eine genaue Validierung mit unabhängigen Druckkathetermessungen sollte in einer zukünftigen Studie durchgeführt werden, um individuelle Ergebnisse zu verifizieren.



**Abbildung 5.11:** Vergleich von Fluss- und berechnetem Druckpuls. Es ist deutlich die Phasenverschiebung zwischen den Maxima der Pulse zu erkennen. Der Flusspuls eilt dem Druckpuls voraus.



**Abbildung 5.12:** Druckpulsbestimmung in der abdominalen Aorta der Maus mit einer Katheter-Telemetrie-Methode (Vliet et al.) [67].



# Kapitel 6

## In vivo Messung der arteriellen Pulswellengeschwindigkeit in Mäusen

### 6.1 Einleitung

Arterielle Versteifung bedingt durch fibröse Plaqueablagerungen wird mit vielen Formen von kardiovaskulären Krankheiten (kurz: KVK) in Verbindung gebracht [79]. Die Gefäßelastizität ist deshalb ein wichtiger Indikator zur Beurteilung von Veränderungen der Endothelfunktion [80]. Die Pulswellengeschwindigkeit nimmt mit einer zunehmenden Versteifung der Gefäßwand zu und erlaubt als Parameter der Elastizität ebenfalls Aussagen über kardiovaskuläre Risiken [81, 82, 83].

Die Untersuchung am Kleintiermodell ist ein wichtiger Bestandteil der Erforschung von Ursachen und Verlauf der KVK. Apolipoprotein-E-Knockout-(apoE-KO bzw. apoE<sup>(-/-)</sup>)-Mäuse entwickeln beispielsweise charakteristische arteriosklerotische Ablagerungen, die denen in menschlichen Gefäßen in Zusammensetzung und Verteilung sehr ähnlich sind. In der pharmazeutischen Entwicklung dienen apoE-KO-Mäuse deshalb häufig als Modell für die Arteriosklerose am Menschen [84, 14, 85].

Die Messung der arteriellen PWV erlaubt die quantitative Bestimmung der Gefäßelastizität. Üblicherweise werden Doppler-Ultraschall-Methoden verwendet, um lokale und regionale Pulswellengeschwindigkeiten an verschiedenen Stellen des arteriellen Systems der Maus zu quantifizieren [86, 87, 88, 89, 90]. Eine weitverbreitete Vorgehensweise ist dabei die Bestimmung des Zeitversatzes des Flusspulses an zwei Stellen des arteriellen Gefäßes. Diese sogenannte Transit-Zeit (TT: engl.: *transit-time*) Methode gibt einen durchschnittlichen Schätzwert der Pulswellengeschwindigkeit, für das von den zwei Messpunkten eingeschlossene Gefäßsegment, an. Dadurch besteht jedoch die Gefahr, dass lokale Veränderungen der Gefäßwand und dadurch der PWV unerkannt bleiben. Um lokal die Gefäßelastizität zu untersuchen, schlägt Vulliémoz eine Möglichkeit vor, bei der mithilfe des frühsystolischen Fluss- ( $Q(t)$ ) und Flächenpulses ( $A(t)$ ) die lokale PWV bestimmt werden kann [91] (kurz: QA-Methode). Mit Ultraschalltechniken wurde die Machbarkeit dieser Methode an der Karotis von Mäusen bestätigt [92].

Durch die kleinen Abmessungen des Gefäßbaums und den gekrümmten Verlauf arterieller Gefäße führen Ultraschallmessungen häufig zu einer Überschätzung von Längenabmessungen [93]. Darüber hinaus sind Ultraschallmethoden nur zur Untersuchung von Gefäßen geeignet, die sich nahe an der Körperoberfläche befinden. Messungen an der Bauchaorta oder an der aufsteigenden Aorta können durch Interferenzquellen zwischen Probenkopf und Gefäß zu Messfehlern führen.

Hochfeld-Magnetresonanzbildgebung hat sich neben der Ultraschallmessung als weitere Methode zur Untersuchung von funktionellen und morphologischen Parametern im kardiovaskulären System der Maus etabliert [94, 45, 95, 96, 18]. MR-Bildgebung unter Verwendung von Atemgating und EKG-Triggerung ermöglichte beispielsweise die Quantifizierung morphologischer Parameter

von arteriosklerotischen Ablagerungen [97]. Obwohl MRI die Charakterisierung der Gefäßwandphysiologie durch mehrere morphologische Parameter erlaubt, sind funktionelle Messwerte wie die Pulswellengeschwindigkeit und die Elastizität der murinen Aorta nach wie vor nicht zugänglich. Um ein möglichst vollständiges Bild der Gefäßphysiologie zu erhalten, sind diese Parameter von besonderer Bedeutung.

In dem vorliegenden Kapitel sollen zwei auf MR-Bildgebungsverfahren beruhende Methoden zur Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit in der Mäuseaorta vorgestellt werden. Zum einen soll eine Erweiterung der TT-Methode verwendet werden, um regionale PWV-Werte zu erfassen. Des Weiteren soll eine für MR-Verfahren messtechnische Realisierung der QA-Methode zur lokalen Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit entwickelt werden. Zur Erfassung der zeit- und ortsabhängigen Flusspulse in der Aorta wurde die PC-Cine-Bildgebung verwendet mit einer effektiven Zeitaufösung von 1 ms.

Ziel der vorgestellten Untersuchungen in diesem Kapitel ist es, die Machbarkeit der Messung der Pulswellengeschwindigkeit in der Mäuseaorta zu zeigen und beide Implementierungen auf ihre Genauigkeit und Vergleichbarkeit hin zu überprüfen. Zur Validierung der MR-Verfahren wurden Experimente mit einem Gefäßphantom aus PVA (Polyvinyl Alkohol) durchgeführt.

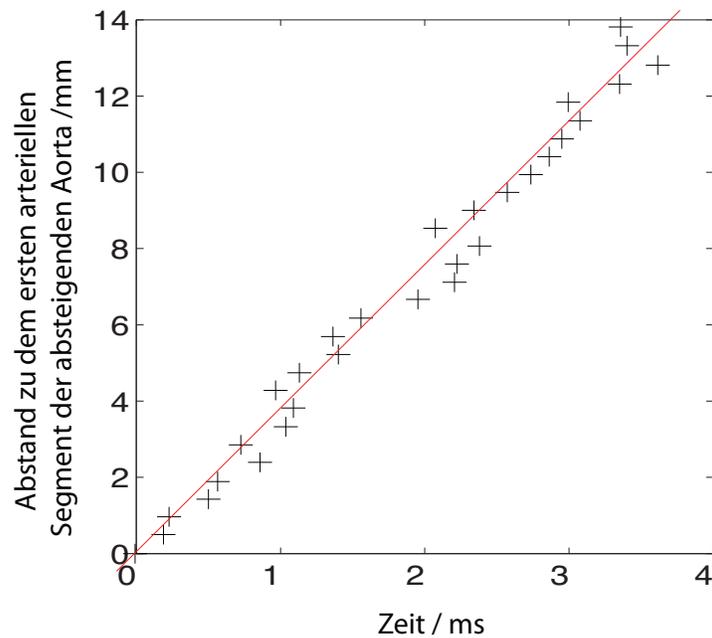
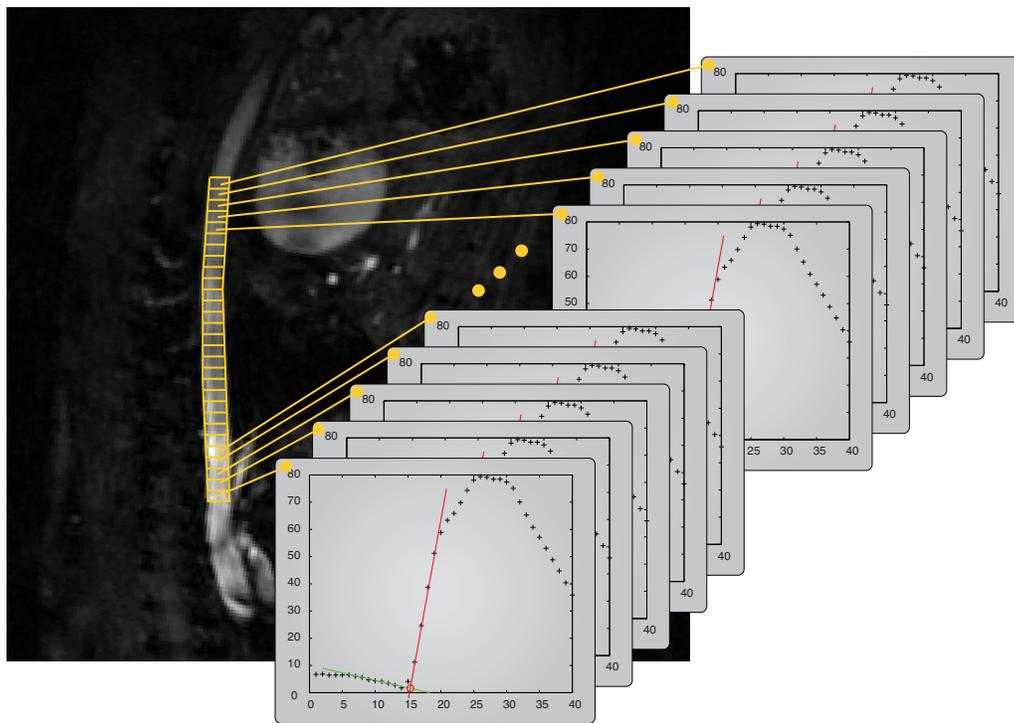
## 6.2 Materialien und Messmethodik

### Multipunkt-Transit-Zeit-Methode

Um die Pulswellengeschwindigkeit mithilfe der Transit-Zeit-Methode zu ermitteln, wurde eine PC-Cine-Methode mit Flusskodierung entlang der Wellenfortpflanzungsrichtung implementiert. Die Bewegungskodierung erfolgte durch bipolare Gradienten entlang der Frequenzkodierichtung mit  $v_{enc}=1,7$  m/s. Insgesamt wurden zwei bewegungskodierte und ein für alle drei Raumrichtungen flusskompensierter Datensatz aufgenommen. Die Bildgebungsschicht wurde dabei so gewählt, dass die zu vermessende absteigende Aorta mit der Frequenzkodierichtung übereinstimmte. Zur Bestimmung der PWV wurde die absteigende Aorta in 30 Segmente aufgeteilt. Für jedes Segment wurde daraufhin das Flusspulssignal, sowie der Zeitpunkt des systolischen Flussanstiegs bestimmt (siehe Datenprozessierung). Trägt man die Orte der einzelnen Segmente gegen die Startzeitpunkte des Flusspulses auf, so kann unter Annahme eines homogenen Gefäßverlaufs die PWV als Steigung dieser Auftragung bestimmt werden wie Abbildung 6.1 zeigt.

Da die Stabilität der Herzrate während der Messung von großer Bedeutung für die Genauigkeit der Messergebnisse ist, wurde die Bewegungskodierung nur für die Frequenzkodierichtung realisiert, um die gesamte Messdauer zu minimieren. Die Messparameter für die PC-Cine-Bildgebung wurden wie folgt gewählt: Matrix:  $160 \times 160$ ; field of view (FOV):  $2,2 \text{ cm} \times 2,2 \text{ cm}$ ; TE = 1,7 ms; TR = 5 ms; Schichtdicke: 1 mm; Anzahl der Zeitmesspunkte pro Herzzyklus (frames): 40; gesamte Messdauer: ca. 5 Min..

Die Repetitionszeit der Cine-Bildgebung von 5 ms gibt die intrinsische Zeitaufösung vor. Da die Transitzeit der Pulswelle im Bereich weniger Millisekunden liegt, ist es notwendig die effektive Zeitaufösung deutlich zu erhöhen. Zu diesem Zweck wurden 5-Cine-Datensätze akquiriert, die jeweils ein um 1 ms verschobenes Zeitfenster von 8 Cine-Frames aufnehmen, wie in Abbildung 6.2 dargestellt [98].

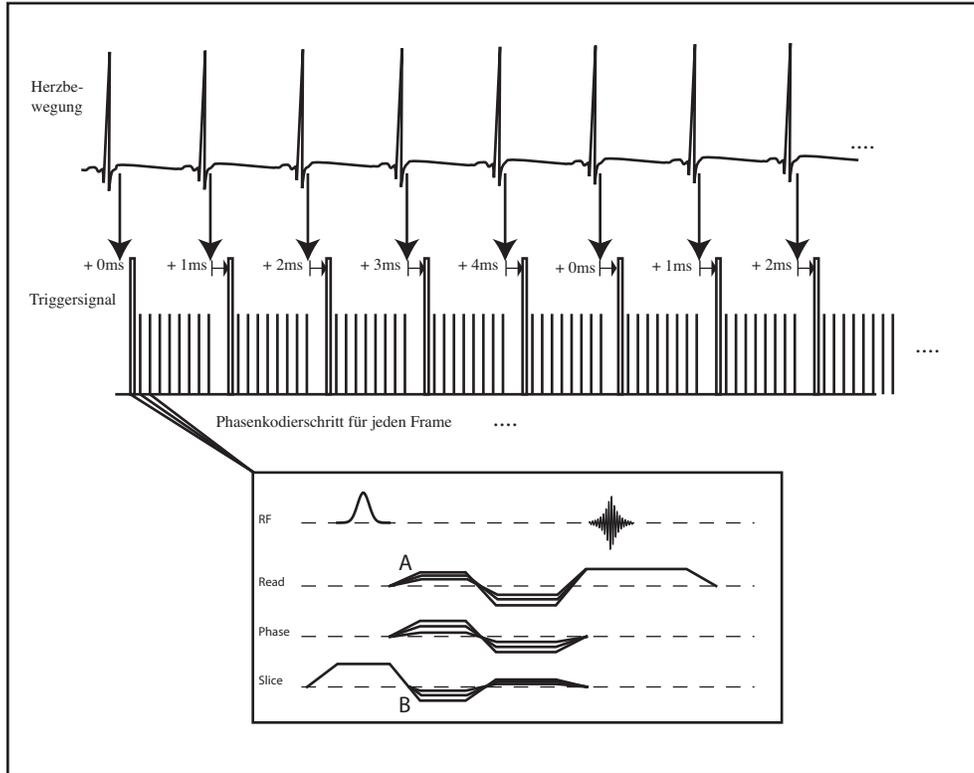


**Abbildung 6.1:** Schematische Darstellung der Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit nach der Multipunkt-TT-Methode.

### QA-Methode

Um die Pulswellengeschwindigkeit entsprechend der QA-Methode zu bestimmen, muss die Annahme erfüllt sein, dass der frühe systolische Flusspuls frei von Reflexionen ist. Für den systolischen Puls im menschlichen arteriellen System in der aufsteigenden und absteigenden Aorta gilt diese Annahme

als erfüllt [62]. Ultraschallstudien zu PWV-Messungen in der Maus deuten darauf hin, dass dies auch analog auf die Maus übertragen werden kann [92]. Ergebnisse im Rahmen dieser Arbeit aus Kapitel 5.4 bestätigen ebenfalls diese Annahme.



**Abbildung 6.2:** PC-Cine-Pulssequenz zur Messung der Blutflussgeschwindigkeit. Die verschachtelte Akquisition von einem um jeweils 1 ms verschobenen Akquisitionsfenster ermöglicht eine effektive Zeitauflösung von 1000 Bildern pro Sekunde. **A:** Für die Multipunkt-Transit-Zeit-Methode wurde die Bewegungskodierung entlang der Frequenzkodierrichtung implementiert. **B:** Zur Bestimmung der lokalen Pulswellengeschwindigkeit wurden zur Flussrichtung orthogonale Schichten aufgenommen. Die Bewegungskodierung erfolgt deshalb entlang der Schichtkodierrichtung. Zur Bestimmung des Gefäßquerschnitts wurden die entsprechenden Magnitudenbilder ausgewertet.

Für hochfrequente Anteile der Pulswelle können Viskositätseffekte vernachlässigt werden. Im reflexionsfreien Fall nähert sich dann die in der Frequenzdomäne bestimmte Impedanz  $Z$  der charakteristischen Impedanz  $Z_0$  aus Gleichung 5.49 an. Dujardin et al. konnten zeigen, dass während des frühen systolischen Pulsanstiegs, bei dem hohe Frequenzanteile dominieren, die charakteristische Impedanz durch eine Bestimmung in der Zeitdomäne aus dem Druck  $P(t)$  und dem Volumenfluss  $Q(t)$  angenähert werden kann [99]:

$$Z_C = \frac{dP}{dQ} = \frac{dP}{dA} \frac{dA}{dQ} = \frac{1}{C_A} \frac{dA}{dQ} . \quad (6.1)$$

Dabei wird  $C_A = dA/dP$  als die lokale Gefäßcompliance bezeichnet. Aus Gleichung 5.10 folgt darüber hinaus:

$$\frac{1}{C_A} = \frac{c_0^2 \cdot \rho}{A} . \quad (6.2)$$

Die charakteristische Impedanz lässt sich auch entsprechend der eindimensionalen Wellengleichung schreiben als (siehe Gleichung 5.49):

$$Z_0 = \frac{\rho c_0}{A} . \quad (6.3)$$

Gleichsetzen von 6.1 und 6.3 unter Verwendung von 6.2 ergibt für die Pulswellengeschwindigkeit:

$$c_0 = \frac{dQ}{dA} . \quad (6.4)$$

Somit kann in der Zeitdomäne die Pulswellengeschwindigkeit aus der Änderungen des Flusspulses und der Querschnittsfläche des Gefäßes während der frühen Systole lokal bestimmt werden.

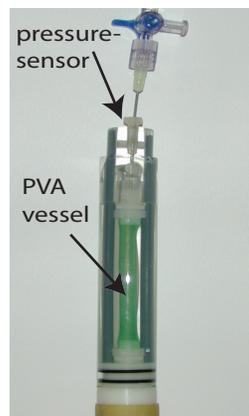
Zur Erfassung der Änderung der Querschnittsfläche und des Blutflusses mit einer Messsequenz wurde die Messschicht senkrecht zum arteriellen Gefäß positioniert. Unter Verwendung einer PC-Cine-Sequenz mit Bewegungskodierung in Schichtselektionsrichtung wurden analog zu den Messungen für die Transit-Zeit-Methode 40 Frames während der frühen Systole aufgenommen, wie in Abbildung 6.2 schematisch dargestellt. Die verwendeten Messparameter waren identisch mit den Einstellungen für die Transit-Zeit-Methode (siehe oben).

### MR-Hardware

Alle in diesem Kapitel vorgestellten Messungen wurden bei 17.6 Tesla durchgeführt. Als Hochfrequenzspule wurde ein von Daniel Gareis am Lehrstuhl entwickelter TEM (engl.: transverse-electromagnetic)-Resonator mit einem Innendurchmesser von 27 mm verwendet. Das Gradientensystem entsprach dem in Kapitel 4.2.1 beschriebenen Messaufbau. Die Temperatur innerhalb des Probenraums konnte mithilfe der Gradientenkühleinheit auf 37°C konstant gehalten werden. Alle Messungen wurden gemäß der in Kapitel 3 beschriebenen Methode auf den Herzschlag getriggert. Zur Vermeidung von Bewegungsartefakten durch die Atmung wurde zusätzlich ein Atemgating verwendet.

### Phantomaufbau

Die Ergebnisse der Pulswellengeschwindigkeitsmessung für die Transit-Zeit-Methode und für die QA-Methode wurden an einem von Marco Parczyk am Lehrstuhl entwickeltem Gefäßphantom aus Polyvinyl-Alkohol-Cryogel (PVA-Cryogel) validiert. In Abbildung 6.3 ist der schematische Aufbau des Pulswellenphantoms dargestellt.



**Abbildung 6.3:** **A:** Schematischer Aufbau des Pulswellenphantoms. **B:** Phantomkopf mit Drucksensor.

Die Länge des Schlauchphantoms betrug 6 cm, bei einem Durchmesser von 6 mm und einer Wanddicke von 0,25 mm. Als Fluid wurde eine Kupfersulfatlösung verwendet (1,75 mM). Das Phantom wurde an der einen Seite über eine Schlauchleitung an einen elektrisch angetriebenen Pulsgenerator angeschlossen. Die Erzeugung der Flusspulse erfolgte durch einen elektrischen Blechbügelmagneten, der über eine Gummimembran Druckpulse auf das Schlauchsystem überträgt. Der Elektromagnet wurde von einem Frequenzgenerator (IEC, F34 Function Generator) angesteuert.

Die zweite Seite des PVA-Phantoms wurde mit einem Reservoir aus Kupfersulfatlösung verbunden, um den hydrostatischen Druck zu justieren. Die Frequenz der erzeugten Flusspulse betrug bei allen Messungen 1 Hz. Um die MR-Experimente anhand einer unabhängigen Methode zu validieren, wurde im Zentrum des PVA-Phantoms ein axial verschiebbarer Druckkatheter mit einem integrierten Druckwandler angebracht. Das von dem Druckwandler erzeugte elektrische Signal konnte über eine Kalibrierungseinheit von einem Speicheroszilloskop (Tektronic, TDS 3032) bei einer Samplingrate von 2,5 kHz aufgezeichnet werden. Alle MR-Messungen wurden durch das Pulssignal für die elektrische Pumpe getriggert. Druckmessungen erfolgten an 12 Messpunkten des PVA-Phantoms mit einem jeweiligen Abstand von 4 mm. Zur Rauschreduktion wurden alle Druckaufnahmen 16-mal gemittelt. Die Messparameter der MR-Messungen am Pulswellenphantom sind in Tabelle 6.1 aufgeführt.

Methode	Matrix	TE	TR	Auflösung	Zeitauflösung	Messdauer	Posit.
TT	64x64	1,8 ms	5 ms	469 x 469 $\mu\text{m}^2$	1 ms	(22±2) Min.	axial
QA	128x128	2,0 ms	5 ms	172 x 172 $\mu\text{m}^2$	1 ms	(22±2) Min.	transversal

**Tabelle 6.1:** MR-Parameter zu den Validierungsmessungen am Pulswellenphantom.

### Tierpräparation

Im Rahmen einer Tierstudie wurden die beiden hier vorgestellten Methoden im in vivo Experiment an zwei Monate alten C57Bl/6-Mäusen ( $n = 5$ ) und 8 Monate alten apoE-KO-Mäusen ( $n = 5$ ) erprobt. Untersuchungen nach der QA-Methode wurden zusätzlich noch an 8 Monate alten C57Bl/6-Mäusen ( $n = 5$ ) durchgeführt. Die apoE-KO-Tiere wurden für zehn Wochen vor Beginn der MR-Untersuchung mit einer cholesterinreichen Diät (TD 88137, Harlan Winkelmann) gefüttert. Während der MR-Messungen wurden die Tiere mit einem Isofluran-Sauerstoff-Gemisch (Isofluran: 1,2-2,0 Vol.%; O<sub>2</sub>: 2 L/Min.) narkotisiert.

### Datenprozessierung

Die gesamte Datennachbearbeitung der MR-Rohdaten, abgesehen von der Bildsegmentierung, erfolgte mit Matlab. Zur Segmentierung der Gefäßgeometrien wurden Betragsbilder der rekonstruierten Datensätze in das Visualisierungsprogramm Amira exportiert. Alle Segmentierungsschritte erfolgten manuell. Das Flussdiagramm in Abbildung 6.4 zeigt die einzelnen Bearbeitungsschritte für die TT- bzw. die QA-Methode. Die Phasen- und Bilddatensätze mit einer nativen Matrixgröße von  $160 \times 160$  wurden durch Zerofilling auf Matrizen der Größe  $256 \times 256$  angepasst. Die Verwendung von drei Bewegungskodierschritten erlaubte die Beurteilung des linearen Fits zur Bestimmung der kodierten Flussgeschwindigkeit. Alle Geschwindigkeitswerte, für die gilt  $R^2 < 0,85$  ( $R$ : Korrelationskoeffizient), wurden von der weiteren Prozessierung ausgeschlossen. Für die Bestimmung des Volumenflusses nach der QA-Methode wurden zur Rekonstruktion dieser fehlenden Geschwindigkeitswerte die Mittelwerte der Geschwindigkeiten aus den umliegenden 8 Pixeln gebildet. Des Weiteren mussten zur Quantifizierung von Wirbelstromartefakten die Phasenkarten der einzelnen Bewegungskodierschritte korrigiert werden. Dazu wurden die mittleren Phasenwerte aus Bereichen von umliegendem statischem Gewebe (mit einer Anzahl von ca. 100 Pixel) als Basislinie von den Phasenwerten innerhalb des Gefäßlumens subtrahiert [100].

#### *Multipunkt TT-Methode*

Zur Bestimmung der PWV mit der Multipunkt-TT-Methode wurde ein linearer Abschnitt der absteigenden Aorta in 30 gleich große Segmente (ROIs: engl.: **R**egions **O**f **I**nterest), wie in Ab-

bildung 6.1 dargestellt, unterteilt. Die Distanz zwischen zwei ROIs wurde als Abstand zwischen den geometrischen Schwerpunkten definiert. Für jedes Segment wurde der Startpunkt der systolischen Flusspulsquelle bestimmt. Dazu wurde zum einen eine Gerade als Basislinie an die Flusswerte (Q-Werte) prä-systolischer Datenpunkte gefittet. Als zweites wurde der systolische Anstieg linear approximiert. Der Beginn der Systole wurde zunächst näherungsweise bestimmt als derjenige Q-Wert, der um mehr als das Zweifache der Standardabweichung der Basislinie von dieser abweicht. Der systolische Anstieg wurde dann durch einen linearen Fit durch den näherungsweise bestimmten Startzeitpunkt der Systole und alle folgenden 5 Q-Werte angenähert. Die Zeitkoordinate des Schnittpunkts aus der linearen Näherung des systolischen Flussanstiegs und der Basislinie wurde dann als Startpunkt des Flusspulses registriert. Durch Auftragen der Distanz jedes Segments zu dem ersten ROI, gegen die jeweiligen Startpunkte des Flusspulses, kann die Pulswellengeschwindigkeit als Steigung des linearen Fits bestimmt werden.

#### *QA Methode*

Die manuelle Segmentierung des Gefäßquerschnitts mit der Auswertesoftware Amira wurde vier Mal durchgeführt und gemittelt, um den Standardfehler des Mittelwerts zu reduzieren. Der Volumenfluss wurde bestimmt durch Integration der Geschwindigkeitswerte jedes Pixels über den gesamten Gefäßquerschnitt. Die Pulswellengeschwindigkeit konnte dann aus dem linearen Fit über die früh-systolischen Wertepaare von Q und A bestimmt werden. Der Start des systolischen Flusspulses wurde dabei wie in der TT-Methode beschrieben (siehe oben) ermittelt. Um sicher zu gehen, dass keine reflektierten Anteile der Pulswelle die Messergebnisse beeinflussen, wurden nur die ersten 5 systolischen Datenpaare (entspricht einem Messzeitfenster von 5 ms) verwendet. Um durch Messfehler bedingte statistische Hochfrequenzanteile aus dem Volumenfluss- und Flächenpulssignal zu entfernen, wurde auf beide Messsignale ein Tiefpassfilter angewandt.

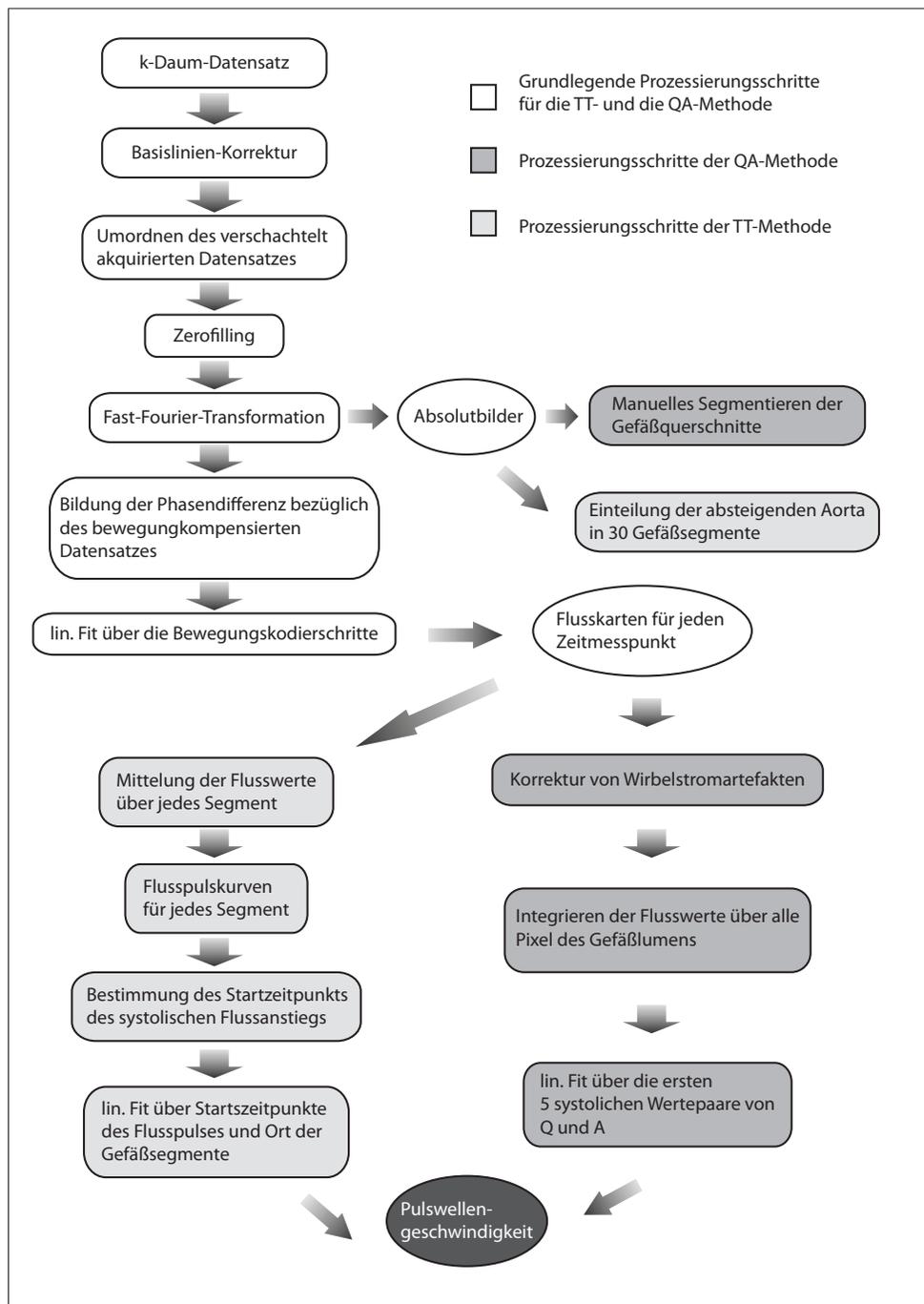
## 6.3 Ergebnisse

### Phantomexperimente

Abbildung 6.5 zeigt die Anordnung der Messbereiche für die MR-Messungen sowie die Validierungsexperimente mit dem Ducksensor. Der maximal erzeugte Pulsdruck im PVA-Phantom betrug  $0,5 \pm 0,1$  kPa. Die maximale Dehnung, bestimmt durch Auswertung der Cine-Datensätze, entsprach ca.  $(20 \pm 5)$  %. In Abbildung 6.6.A sind die Messergebnisse aus der Bestimmung der PWV mithilfe der Drucksonde dargestellt. Es wurde insgesamt ein Messbereich von 30 mm untersucht. Die Bestimmung des Druckpulses und des entsprechenden Startpunkts des systolischen Anstiegs erfolgte in Abständen von 2 mm. Der Startpunkt der Pulswelle wurde analog der im Abschnitt *Multipunkt-TT-Methode* beschriebenen Vorgehensweise ermittelt. Trägt man die Position der Drucksonde gegen die einzelnen Zeitmesswerte für die Fußpunkte des Druckpulses auf, so lässt sich die PWV als Steigung des linearen Fits bestimmen. Für die Druckmethode ergab sich der Wert  $(1,46 \pm 0,07)$  m/s.

Für die Validierung der MR-Multipunkt-TT-Methode wurde analog der in vivo Messungen ein Messbereich von 15 mm mit der Aufteilung in 30 Segmente gewählt. Dabei ergab sich für die Pulswellengeschwindigkeit am Schlauchphantom ein Wert von  $(1,49 \pm 0,06)$  m/s.

Um diese Ergebnisse mit der lokal bestimmten PWV abzugleichen, wurden an drei weiteren Schichten Messungen nach der QA-Methode durchgeführt. Eine Messschicht im Zentrum des TT-Messbereichs ( $S_2$ ) und zwei Messschichten um jeweils +6 mm ( $S_1$ ) und -6 mm ( $S_3$ ) verschoben. Für den Mittelwert der mit der QA-Methode bestimmten Pulswellengeschwindigkeiten ergab sich  $(1,43 \pm 0,06)$  m/s. Tabelle 6.2 zeigt eine Zusammenstellung der mit den verschiedenen Methoden am PVA Phantom ermittelten Pulswellengeschwindigkeiten. Die Messfehler der Einzelmesswerte gehen auf die Schwankungen bei den entsprechenden linearen Fits hervor. Vergleicht man die Er-



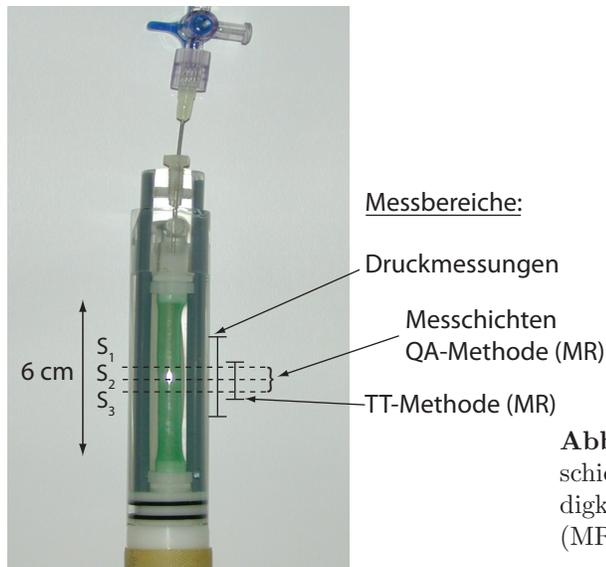
**Abbildung 6.4:** Datenprozessierungsschritte zur Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit mit der QA- und der TT-Methode.

gebnisse der drei vorgestellten Methoden, so zeigt sich eine gute Übereinstimmung im Rahmen der Fehlertoleranzen.

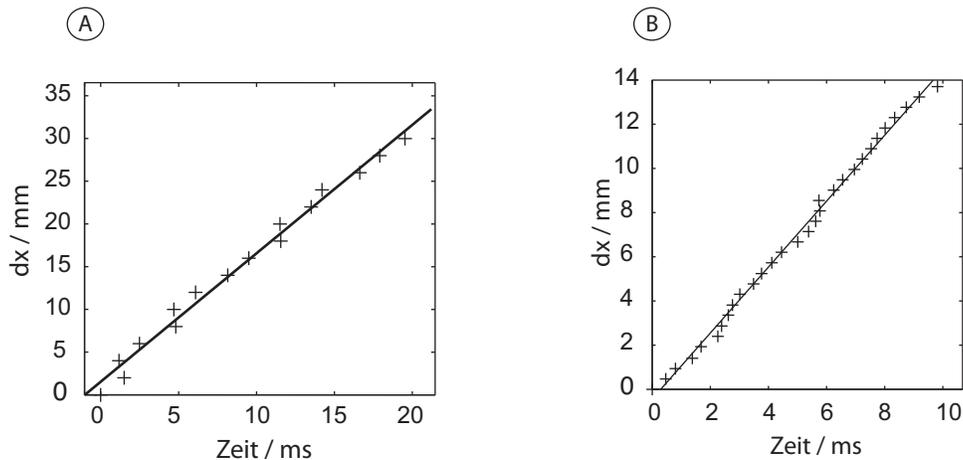
### In vivo Experimente

Zusätzlich zu den Phantommessungen wurde eine in vivo Studie an den oben beschriebenen Tiergruppen unter Verwendung der beiden MR basierten Methoden durchgeführt.

#### *TT-Methode*



**Abbildung 6.5:** Anordnung der Messbereiche für die drei verschiedenen Methoden zur Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit am PVA-Phantom (Druckmessmethode, TT-Methode (MR), QA-Methode (MR)).

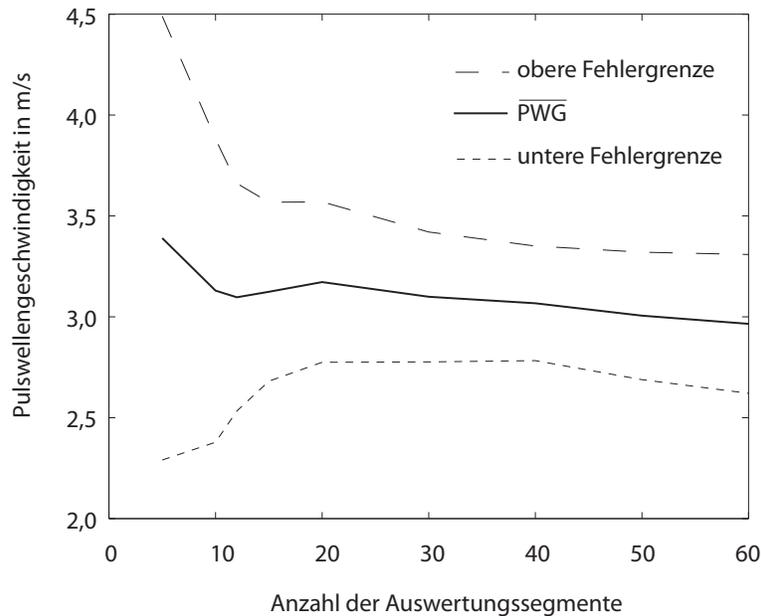


**Abbildung 6.6:** Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit mit einer Multi-Punkt-Transit-Zeit-Methode. **A:** Die einzelnen Datenpunkte wurden durch Auswerten der jeweiligen Druckpulskurven bestimmt. **B:** Entsprechende MR-Messung durch Auswerten der jeweiligen Flusspulskurven.

Um die optimale Anzahl von ROIs zu finden, die der Auswerterroutine zugrunde liegt, wurden drei in vivo Datensätze mit einer variierenden Anzahl von Segmenten ausgewertet. Die Datenprozessierung wurde mit 5 bis 30 ROIs (an drei C57Bl/6-Mäusen) durchgeführt und das 95%-Konfidenzintervall für die Bestimmung der PWV als Geradensteigung wurde bestimmt. Die Mittelwerte der Pulswellengeschwindigkeiten und die Grenzen der Konfidenzintervalle sind in Abbildung 6.7 als Funktion der Segmentenanzahl dargestellt. Die Grenzen, in denen sich die mittleren PWV-Werte bewegen, ändern sich ab einer Anzahl von 30 Segmenten nicht mehr merklich. Zwar würde eine höhere Anzahl von ROIs im Allgemeinen die statistischen Fehler bei der Bestimmung der PWV verringern, durch die geringe Größe der zugrundeliegenden Segmente wird jedoch die Bestimmung des systolischen Startpunkts zunehmend fehlerbehaftet und hebt damit den Vorteil einer großen Anzahl von ROIs auf. Aus den hier hervorgehenden Ergebnissen wurde eine Aufteilung des Pulswellenpfads in 30 Segmente als sinnvoll erachtet und im Weiteren angewandt. Für die Gruppe der C57Bl/6-Mäuse (Alter: 2 Monate) ergab sich eine mittlere regionale Pulswellengeschwindigkeit von  $(3,04 \pm 0,05)$  m/s. In der Gruppe der apoE-KO-Tiere (Alter: 8 Monate) zeigt sich das Gruppenmittel der

	Druckmethode	TT-Meth.	QA-Meth. ( $S_1$ )	QA-Meth. ( $S_2$ )	QA-Meth. ( $S_3$ )
PWV in m/s	$1,46 \pm 0,07$	$1,49 \pm 0,06$	$1,4 \pm 0,1$	$1,4 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$

**Tabelle 6.2:** Ergebnisse der Validierungsexperimente zur Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit am PVA-Phantom.

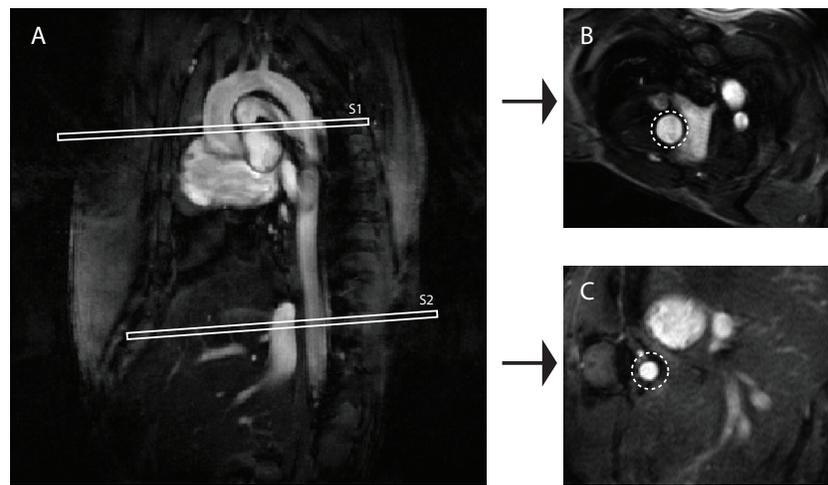


**Abbildung 6.7:** Bestimmung der PWV in Abhängigkeit der Anzahl der gewählten ROIs. Ab einer Anzahl von 30 Segmenten reduzieren sich die Schwankungen bei Bestimmung der PWV nicht mehr merklich.

Pulswellengeschwindigkeit mit  $(4,17 \pm 0,08)$  m/s deutlich erhöht gegenüber dem Wildtiertyp.

#### QA-Methode

In Abbildung 6.8 sind repräsentative Bilder aus PC-Cine-Datensätzen der aufsteigenden und absteigenden Aorta dargestellt. Durch die zeitliche Auflösung von 1 ms konnte die frühe systolische Phase des Flusspulses mit 5-10 Datenpunkten abgetastet werden. Die intraluminale Geschwindigkeitsverteilung des Blutflusses zeigt signifikante Unterschiede zwischen der aufsteigenden und der absteigenden Aorta wie in Abbildung 6.9 zu sehen. Während der Blutfluss in der abdominalen Aorta einem nahezu parabolischen Flussprofil einer laminaren Rohrströmung entspricht, unterscheidet sich das Profil in der aufsteigenden Aorta deutlich davon. Die verzerrten Flussmuster wurden in allen Tiergruppen beobachtet und entsprechen den Ergebnissen von Feintuch et al., die mit computerunterstützter Fluidynamik ähnliche Profile für die aufsteigende Mäuseaorta vorhersagen konnten [45]. Der zeitliche Verlauf des Flusspulses in der abdominalen Aorta einer C57Bl/6-Maus ist in Abbildung 6.10.A exemplarisch dargestellt. Die entsprechenden Querschnittsänderungen sind in Abbildung 6.10.B gezeigt. Trägt man den Volumenfluss gegen den Querschnitt auf, so zeigt sich der lineare Verlauf der frühsystolischen Datenpunkte konsistent mit dem vermuteten Zusammenhang in Gleichung 6.4. Die gemessenen Pulswellengeschwindigkeiten erreichten Werte von 2,4 m/s (Minimum der C57Bl/6-Gruppe, Alter: 2 Monate) bis 4,3 m/s (Maximum der apoE-KO-Gruppe). Für die Wildtypgruppe (WT: C57Bl/6-Gruppe) wurden mittlere Pulswellengeschwindigkeiten in der aufsteigenden Aorta von  $(2,8 \pm 0,2)$  m/s (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler) und  $(2,6 \pm 0,1)$  m/s für die 2 Monate bzw. die 8 Monate alten Tiere gemessen. In der ApoE-KO-Gruppe ergab sich



**Abbildung 6.8:** **A:** Schichtpositionierung zur Bestimmung der lokalen Pulswellengeschwindigkeit. **B:** Aufsteigende Aorta. **C:** Abdominelle Aorta.

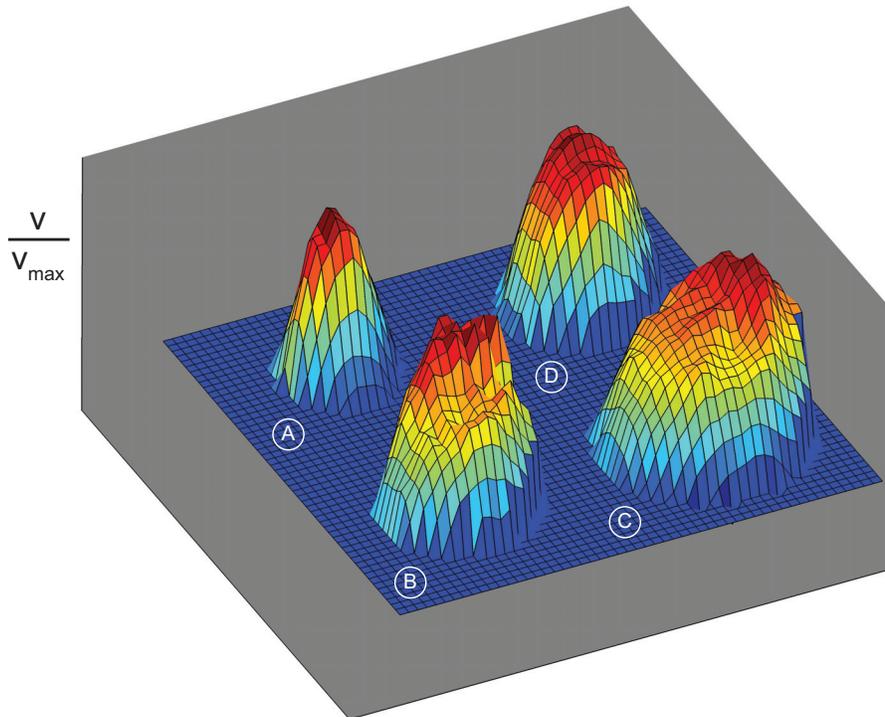
die PWV zu  $(3,6 \pm 0,2)$  m/s. Messungen in der abdominalen Aorta zeigten ähnliche Ergebnisse mit Werten für die WT-Gruppen von  $(2,9 \pm 0,1)$  m/s und  $(2,6 \pm 0,2)$  m/s für die zwei Monate bzw. die 8 Monate alten Tiere. Die mittleren PWVs der WT-Gruppen unterschieden sich statistisch signifikant ( $P < 0,01$ ) von den erhöhten Werten der ApoE-KO-Gruppe. In Tabelle 6.3 sind die Messergebnisse für die einzelnen Gruppen zusammengefasst.

Parameter	ApoE-KO (8 Monate)	WT (2 Monate)	WT (8 Monate)
Gewicht	$38 \pm 2$	$22,6 \pm 0,6$	$30,4 \pm 0,5$
Aufsteigende Aorta			
Max. Gefäßquerschnitt ( $\text{mm}^2$ )	$3,1 \pm 0,3$	* $1,51 \pm 0,03$	$2,5 \pm 0,1$
Max. Volumenfluss ( $\text{cm}^3/\text{s}$ )	$1,3 \pm 0,2$	$1,13 \pm 0,04$	$1,04 \pm 0,04$
PWV (m/s)	* $3,6 \pm 0,2$	$2,8 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,1$
Abdominelle Aorta			
Max. Gefäßquerschnitt ( $\text{mm}^2$ )	$1,52 \pm 0,05$	$0,98 \pm 0,07$	$1,2 \pm 0,2$
Max. Volumenfluss ( $\text{cm}^3/\text{s}$ )	$0,61 \pm 0,06$	$0,48 \pm 0,02$	$0,5 \pm 0,1$
PWV (m/s)	* $4,0 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,2$

**Tabelle 6.3:** Ergebnisse zur Bestimmung der lokalen Pulswellengeschwindigkeit in der aufsteigenden und in der absteigenden Aorta (alle Angaben als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler). \* Bedeutet ein statistisch signifikanter Unterschied der Mittelwerte im Vergleich zur Gruppe des acht Monate alten Wildtyps (WT) ( $P < 0,01$ ).

Innerhalb der WT-Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede der Pulswellengeschwindigkeit festgestellt werden. Aufgrund des Altersunterschieds zeigen sich jedoch deutliche Unterschiede bei der Größe des Gefäßquerschnitts.

Vergleicht man die in vivo Messergebnisse der TT-Methode mit der QA-Methode für die beiden gemeinsam untersuchten Tiergruppen, so zeigt sich eine gute Übereinstimmung der regionalen PWV mit der lokalen PWV. In Abbildung 6.11 sind in einem Streuplot die Pulswellengeschwindigkeiten

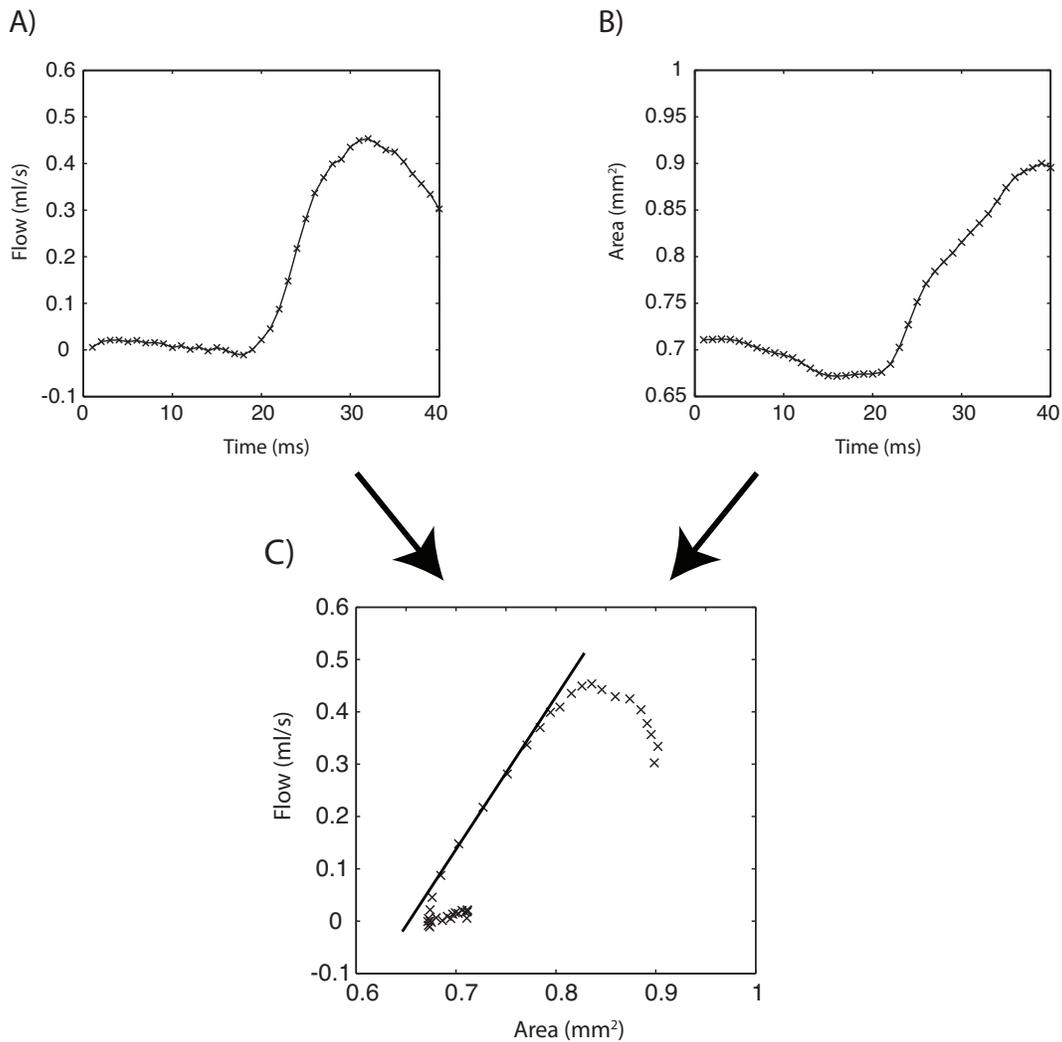


**Abbildung 6.9:** Intraluminale Geschwindigkeitsverteilung für systolische Messzeitpunkte in der aufsteigenden und der absteigenden Aorta. **A:** Abdominelle Aorta einer C57Bl/6-Maus (Alter: 2 Monate). **B:** Aufsteigende Aorta einer C57Bl/6-Maus (Alter: 2 Monate). **C:** Aufsteigende Aorta einer apoE-KO-Maus. **D:** abdominelle Aorta einer apoE-KO-Maus.

aus der TT-Methode (regional: absteigenden Aorta) gegen die mit der QA-Methode bestimmten Werte aufgetragen (lokal: abdominelle Aorta). Der Korrelationskoeffizient für die individuellen Messwerte beträgt  $R = 0,86$ .

## 6.4 Diskussion

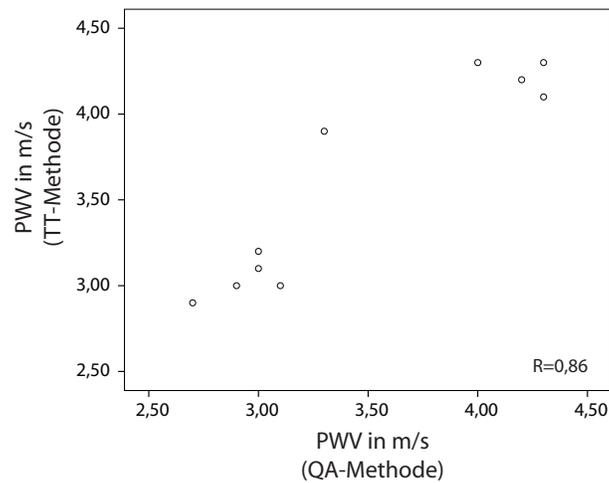
Die in diesem Kapitel vorgestellten Methoden zeigen, dass die in vivo MR-Mikroskopie die Bestimmung der lokalen und regionalen Pulswellengeschwindigkeiten an verschiedenen Stellen der Mäuseaorta erlaubt. Die mittlere PWV der apoE-KO-Tiere stimmt gut mit Ultraschallmesswerten aus der Literatur von 13 Monate alten apoE-KO-Tieren ( $3,8 \pm 0,2$  m/s) überein [90]. Wang et al. konnten zeigen, dass es in apoE-KO-Tieren im Alter von 13 Monaten zu einer zunehmenden Versteifung der Gefäßwand und der damit einhergehenden Erhöhung der Pulswellengeschwindigkeit kommt. Die hier vorgestellten Ergebnisse zeigen eine Erhöhung der PWV bereits bei 8 Monate alten apoE-KO-Tieren im Vergleich zu zwei und acht Monate alten WT-Gruppen. Die Ursache der hier früh festgestellten Versteifung der Gefäßwand kann möglicherweise auf die fettreiche Diät zurückgeführt werden, die die arteriosklerotische Gefäßveränderungen beschleunigt. Magnitudbilder aus den PC-Cine-Datensätzen lassen bei den apoE-KO-Tieren bereits auf eine Verdickung der Gefäßwände durch arteriosklerotische Plaquebildung schließen. Die Überprüfung durch eine histologische Unter-



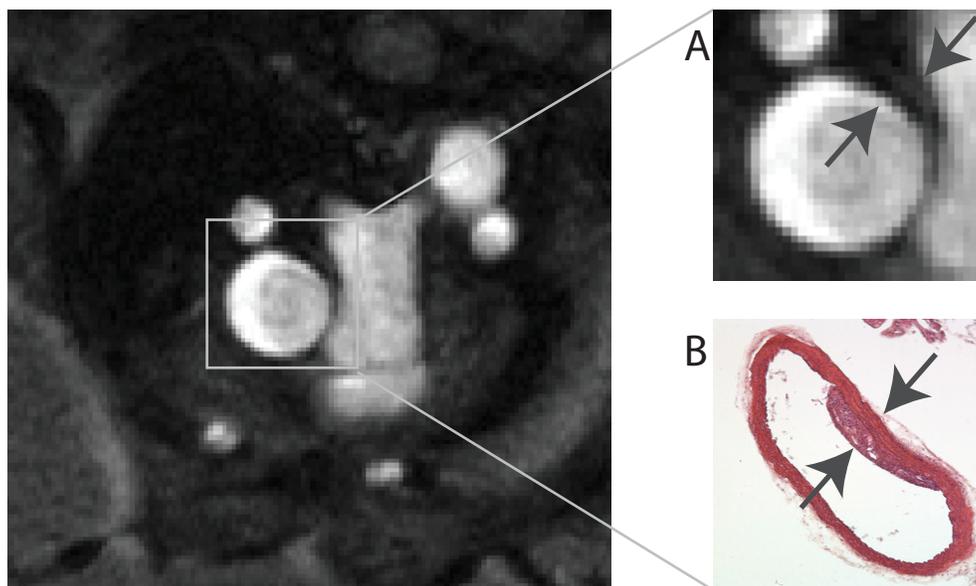
**Abbildung 6.10:** Repräsentative Ergebnisse der Fluss-Flächen-Messung in der abdominalen Aorta (C57Bl/6-Maus). **A:** Flusspuls ( $Q$ ) während der frühen Systole. **B:** Entsprechender Verlauf der Querschnittsänderung (A) **C:** Bestimmung der PWV als Steigung der  $Q(A)$ -Kurve.

suchung der aufsteigenden Aorta bei den ApoE-KO-Tieren nach Beendigung der MR-Messungen konnte diese Vermutung bestätigen. Abbildung 6.12 zeigt ein MR-Magnitudbild der aufsteigenden Aorta mit dem korrespondierenden histologischen Schnitt (Hämatoxylin-Eosin-Färbung). In beiden Abbildungen ist deutlich die Wandverdickung durch arteriosklerotische Ablagerungen zu erkennen.

Die Multi-Punkt-Transit-Zeit-Methode ermöglicht die Bestimmung der mittleren PWV für einen bestimmten Gefäßabschnitt. Im Vergleich zur QA-Methode ist zwar der Zugang zu lokalen Veränderungen der Gefäßelastizität nicht möglich, jedoch erweist sich die TT-Methode im Allgemeinen als robuster als die lokale Bestimmung der PWV. Ein wesentlicher Vorteil der TT-Methode ergibt sich daraus, dass die exakte Quantifizierung der Flusskurven nicht notwendig ist. Lediglich der genaue Zeitpunkt des Beginns der Systole muss rekonstruierbar sein. Eine Basislinienverschiebung der Flusskurve durch Phasenartefakte bedingt durch Wirbelströme beeinträchtigt die Messgenauigkeit nicht. Weiterhin führt auch ein schräges Anschneiden der Gefäßachse nur zu geringen Fehlern, solange das Gefäß die Messebene nicht verlässt. Ein weiteres Merkmal, das zur Stabilität der Messergebnisse und zur Halbierung der Messdauer beiträgt, ist die Verwendung des Multi-Punkt-Verfahrens.



**Abbildung 6.11:** Streuplot der PWV-Messwerte bestimmt mittels der TT- und der QA-Methode. Beide Methoden zeigen eine gute Übereinstimmung bei den individuellen Messwerten.



**Abbildung 6.12:** A: Betragsbild eines PC-Cine-Datensatzes der aufsteigenden Aorta einer apoE-KO-Maus. Die Pfeile zeigen den Bereich der arteriosklerotischen Plaquebildung. B: Entsprechender histologischer Schnitt (Hämatoxylin-Eosin-Färbung).

Im Gegensatz zum üblichen Zweipunkt-Verfahren mit der Erfassung zweier transversaler Datensätze mit Flusskodierung in Schichtselektionsrichtung genügt dem Multi-Punkt-Verfahren nur ein Datensatz mit Flusskodierung entlang der Gefäßachse (hier Frequenzkodierrichtung). Bei geradem Verlauf des Gefäßes innerhalb der Messschicht ist dann der zeitliche Verlauf des Flusspulses an jeder Stelle des zu untersuchenden Gefäßabschnitts zugänglich. Dies erlaubt die Bestimmung des Zeitpunkts für den systolischen Pulsanstieg für 30 verschiedene Segmente. Der lineare Fit an die sich dadurch ergebenden 30 Messpunkte ist deutlich zuverlässiger als die Bestimmung der PWV aus nur zwei Messpunkten wie im normalen TT-Verfahren üblich.

Die größte Fehlerquelle bei der Bestimmung der PWV mit dem Mehrpunkt-TT-Verfahren besteht in der exakten zeitlichen Bestimmung des Starts der Systole. Aufgrund der eingeschränkten Zeitauflösung von 1 ms muss ein Verfahren verwendet werden, das den systolischen Startzeitpunkt

im Submillisekundenbereich genau angibt. Fielden et al. verwenden die Kreuzkorrelation zweier aufeinanderfolgender Flusskurven, um die zeitliche Verschiebung des Flusspulses zu bestimmen [101]. Dies hat den Vorteil, dass alle Datenpunkte einer Flusskurve in die Berechnung mit einbezogen werden und nicht nur wenige Datenpunkte aus der frühen Systole. Da bei den hier gezeigten Messungen jedoch nicht der gesamte Herzzyklus abgetastet wurde, sondern nur wenige Punkte kurz vor und während der Systole, insgesamt 40 ms, wurde auf die Verwendung der Kreuzkorrelationsmethode verzichtet. Darüber hinaus führen Reflexion und Dämpfung der Pulswellen zu einer Veränderung der Pulsform entlang des Ausbreitungspfad und können das Ergebnis der Kreuzkorrelationsmethode stark verfälschen. Die Unabhängigkeit von exakt quantitativen Angaben des Flusspulses könnte ebenfalls nicht erhalten werden und die Methode würde deutlich an Robustheit verlieren. Aus diesen Gründen wurde der systolische Startzeitpunkt durch lineares Anfitten an die Basislinie und den frühen systolischen Puls bestimmt, wie oben beschrieben.

Die QA-Methode basiert auf der gleichzeitigen Akquisition von Gefäßquerschnitt und Volumenfluss. Trotz des im Vergleich zur Ultraschall Methoden sehr guten Signal-zur-Rausch- und Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses stellt die genaue Bestimmung des Gefäßquerschnitts die Hauptfehlerquelle der QA-Methode dar. Flächenänderungen zwischen zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten sind in der Größenordnung von wenigen Bildpunkten. Aus diesem Grund wurde die manuelle Segmentierung der Gefäßgrenzen jeweils viermal ausgeführt und die Ergebnisse gemittelt. Die relative Standardabweichung vom Mittelwert betrug danach 2,2 %. <sup>1</sup>

Neben der begrenzten Ortsauflösung führt jedes weitere Bildartefakt zu Beeinträchtigungen in der Genauigkeit der Bildsegmentierung. Besonders Bewegungsartefakte durch hohe Blutflussgeschwindigkeiten während der frühen Systole führen bei ungünstigen Messparametern zu Signalauslöschungen. Darüber hinaus können örtliche Verschiebungsartefakte bei der Bildgebung an der aufsteigenden Aorta auftreten, da die Gefäßachse nur für einen kurzen Abschnitt von ca. 2-3 mm orthogonal zur Messschicht verläuft. Durch Verwendung einer vollständig flusskompensierten Basissequenz sowie der kurzen Echozeit (TE= 1,7 ms), konnte diese Art von Bewegungsartefakten weitestgehend reduziert werden, um eine möglichst genaue Segmentierung zu ermöglichen. Die kurze Echozeit ist darüber hinaus maßgebend zur Reduktion von Suszeptibilitätsartefakten, die besonders bei der verwendeten hohen Feldstärke von 17,6 Tesla als Fehlerquelle einzubeziehen sind. Aus diesem Grund war auch die Untersuchung von Gefäßen, die stark von lokalen Feldinhomogenitäten beeinflusst werden (wie beispielsweise Gefäße in unmittelbarer Nähe des Lungengewebes), nicht möglich.

Die wichtigste Voraussetzung für die Anwendung der QA-Methode ist die Annahme einer reflexionsfreien Pulswelle. Die ungleichmäßige Geometrie und Elastizität des arteriellen Systems führt zu Impedanzsprüngen und Reflexionen an verschiedenen Stellen des Gefäßbaums. Beim Menschen wird ein Großteil der reflektierten Welle im mikrovaskulären Bett erzeugt [62]. Aus diesem Grund sollte die QA-Methode genügend weit von den Arteriolen entfernt zur Anwendung kommen, um den Einfluss einer reflektierten Welle auf den frühsystolischen Puls auszuschließen. Der zeitliche Versatz zwischen der einfallenden Pulswelle und der reflektierten Welle ist bei Messungen an der aufsteigenden Aorta deutlich höher als bei der abdominellen Aorta. Deshalb wäre zunächst die aufsteigende Aorta für die Anwendung der QA-Methode am günstigsten. Geht man jedoch von mittleren Pulswellengeschwindigkeit von ca. 3-5 m/s aus, so würde die reflektierte Pulswelle ca. 5-10 ms benötigen, um bis zur abdominellen Aorta zurückzuwandern. Diese Zeitspanne ist immer noch ausreichend, um von einem reflexionsfreien frühsystolischen Flusspuls (Dauer ca. 5-10 ms) auszugehen.

Für Messungen in der aufsteigenden Aorta ist zwar der frühsystolische Puls im Wesentlichen

---

<sup>1</sup>Mittel der Standardabweichungen über alle in vivo Datensätze.

frei von Reflexionen, jedoch stellt das verzerrte nichparabolische Flussprofil an dieser Stelle eine Hauptquelle der Messfehler dar. Die Strömungsprofile an dieser Stelle ähneln denen von Rohrströmungen durch ein gebogenes Rohr und führen zu den dabei typisch auftretenden Wirbeln [45, 102, 103]. Durch leichte Schwankungen der Stabilität dieser Wirbel entstehen Fehler bei der Bestimmung der Flussgeschwindigkeiten mit der Phasendifferenzmethode. Durch die Verwendung von drei Flusskodierschritten konnte der Korrelationskoeffizient zwischen den ersten Gradientenmomenten und der entsprechenden Phase des Voxels als Ausschlusskriterium für die Bestimmung der Flussgeschwindigkeit verwendet werden. Zeigen die Phasenwerte der drei Flusskodierschritte einen deutlich nichtlinearen Zusammenhang bezüglich der jeweiligen ersten Gradientenmomente ( $R^2 < 0,85$ ), so wurden diese Messwerte von der Auswertung ausgeschlossen.

Mithilfe der Untersuchungen von Wolf et al. können die Fehler in der Bestimmung des Volumenflusses unter der Verwendung der Phasendifferenzmethode quantifiziert werden [104]. Die Messgenauigkeit kann signifikant durch Partialvolumeneffekte beeinträchtigt werden. Partialvolumeneffekte entstehen, wenn die Ortsauflösung gegenüber der heterogenen Struktur des Messobjekts gering ist und infolgedessen die Verteilung der Spindichte und die Verteilung der Geschwindigkeiten innerhalb eines Voxels zu signifikanten Messfehlern führen. Bei den hier vorliegenden Messungen wurde die Messschicht stets möglichst senkrecht zum Gefäßverlauf positioniert. Darüber hinaus soll angenommen werden, dass die axiale Geschwindigkeitsverteilung ausschließlich von der radialen Position abhängt. Dann werden Partialvolumeneffekte in der Volumenflussbestimmung verursacht durch:

**A:** Eine unzureichende Ortsauflösung.

**B:** Abweichungen zwischen der Flusskodierichtung und der tatsächlichen Flussrichtung.

Für den Fall **A** lässt sich folgende Gleichung aufstellen, die den systematischen relativen Fehler für die Blutvolumenflussbestimmung angibt [104]:

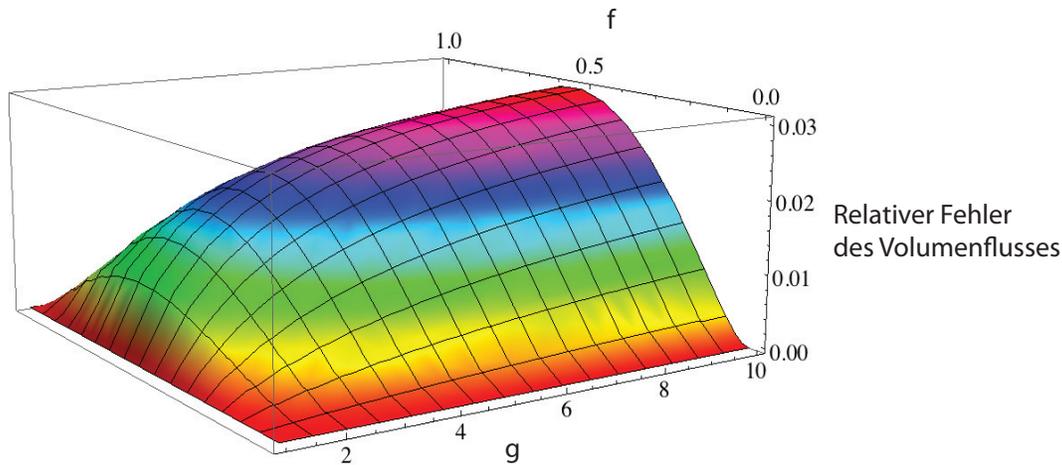
$$\varepsilon_{Fluss} = 2\pi(f\Delta x)^2\nu_p \left[ \frac{g}{1+f(g-1)} - 1 \right] \left[ 1 - \frac{2f\Delta x}{2D} \right] \quad (6.5)$$

mit

$$g = \frac{M_V}{M_S} \quad \text{und} \quad f = \frac{N_V}{N_V + N_S}.$$

Dabei bedeuten im Einzelnen:

- $\nu_P$  = Max. Geschwindigkeit im Zentrum des Gefäßes
- $D$  = Gefäßdurchmesser
- $M_V$  = Betrag des Magnetisierungsvektors von bewegten Isochromaten  
(wird als konstant angenommen innerhalb eines Voxels)
- $M_S$  = Betrag des Magnetisierungsvektors von statischen Isochromaten  
(wird als konstant angenommen innerhalb eines Voxels)
- $N_V$  = Anzahl der bewegten Isochromaten
- $N_S$  = Anzahl der statischen Isochromaten
- $\Delta x$  = Ortsauflösung im eindimensionalen Fall



**Abbildung 6.13:** Relativer Fehler innerhalb eines Voxels bei der Quantifizierung der Flussgeschwindigkeit mit Phasendifferenzmethoden nach Wolf et al. [104]. Die hier verwendeten Parameter sind:  $\Delta x = 0,14$  mm,  $D = 1$  mm.

Für die in dieser Studie verwendeten Messparameter beträgt  $\Delta x = 0,14$  mm. Nimmt man für den Gefäßdurchmesser  $D = 1$  mm an, so lässt sich der relative Fehler der Flussbestimmung durch Partialvolumeneffekte abschätzen. Abbildung 6.13 zeigt den relativen Fehler als Funktion der Parameter  $g$  (Verhältnis der Beträge von statischen und bewegten Isochromaten innerhalb eines Voxels) und  $f$  (Anteil der bewegten Isochromaten zur Gesamtzahl der Isochromaten eines Voxels). Es ist deutlich zu erkennen, dass nur in besonderen Fällen ein maximaler relativer Fehler von hier 3 % erreicht wird. Dies gilt dann, wenn die Anzahl der bewegten Isochromaten der Anzahl der statischen entspricht (das heißt  $f = 0,5$ ) und die Beträge der Magnetisierung für die bewegten Isochromaten deutlich höher sind als die Beträge der statischen Isochromaten. Da diese Bedingung sicher nur für sehr wenige Voxel am Gefäßrand zutrifft, ist im Allgemeinen bei der Flussbestimmung von einem deutlich kleineren Fehler als 3 % durch derartige Partialvolumeneffekte auszugehen.

Durch numerische Analysen konnten Wolf et al. zusätzlich zeigen, dass der relative Fehler durch eine Abweichung der Flusskodierichtung von der tatsächlichen Flussrichtung (Fall **B**) kleiner ist als 5 %, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind. Bei einem Verhältnis von Schichtdicke zu Gefäßdurchmesser von  $\Delta z/D = 1$  (wie es für die vorliegende Studie in etwa zutrifft) muss die Abweichung von Flusskodierichtung zu tatsächlicher Flussrichtung weniger als  $15^\circ$  betragen. Bei realen Messungen sind die Abweichungen bei der Positionierung der Messschicht in der Regel deutlich kleiner. Fasst man die möglichen Messungenauigkeiten durch Partialvolumeneffekte zusammen, so treten diese im Vergleich zu anderen Fehlerquellen (siehe oben) in den Hintergrund und können deshalb vernachlässigt werden.

Die in diesem Kapitel vorgestellte Arbeit zeigt die Machbarkeit der Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit in der Maus mit Magnetresonanzmikroskopie. Dabei bietet die MR-Technologie zum einen die Möglichkeit zur Erfassung der regionalen PWV mit einer robusten Multipunkt-Transit-Zeit-Methode. Aufgrund der weitestgehend qualitativen Auswertung der Messdaten bei denen nur die Zeitpunkte des systolischen Anstiegs quantifiziert werden müssen, zeigt sich die TT-Methode weniger fehleranfällig gegenüber Artefakten in den Betragbildern sowie den Phasendaten-

sätzen. Zum anderen erlaubt die QA-Methode die Ermittlung von lokalen Elastizitätseigenschaften und könnte somit in einem weiteren Schritt die heterogene Struktur von arteriellen Gefäßen untersuchen, indem beispielsweise Mehrpunktmessungen durchgeführt werden.

Die Ergebnisse beider Messverfahren zeigen eine gute Übereinstimmung mit den Validierungsexperimenten an einem PVA-Phantom. MR-Verfahren bewiesen bisher ein großes Potenzial bei der qualitativen und quantitativen Untersuchung von arteriosklerotischen Gefäßablagerungen in Mäusen. Durch die in diesem Kapitel beschriebenen zusätzlichen Möglichkeiten der Erfassung funktionseller Parameter in vergleichsweise kurzer Messzeit können MR-Mikroskopie-Methoden in Zukunft ein deutlich weiteres Spektrum der Gefäßcharakterisierung abdecken und qualifizieren sich dadurch als wertvolles Diagnosewerkzeug zur in vivo Untersuchung von Gefäßkrankheiten in der pharmazeutischen Entwicklung.

# Kapitel 7

## Zeitaufgelöste Evaluierung dreidimensionaler Bewegungsverläufe im Mäusemyokard

### 7.1 Einleitung

Neben Parametern zur Beschreibung des Gesundheitszustandes arterieller Gefäße gilt besonders die Funktion des Herzmuskels (Myokard) als ein wichtiger Indikator für die Beurteilung des Herzkreislaufsystems. Mit Arteriosklerose ursächlich verknüpfte Krankheiten wie Hypertrophie oder der Myokardinfarkt führen zu signifikanten strukturellen Veränderungen des Herzmuskels [105]. Zur Erarbeitung gezielter Behandlungsstrategien sind daher *in vivo* Untersuchungsmethoden unerlässlich, die möglichst hochaufgelöst Information über die funktionellen Parameter des Myokards liefern. Erste Erfolge konnten dabei mit der Echokardiographie erzielt werden, einem Ultraschall-Messverfahren zur Darstellung der Ventrikelfunktionen [106, 107, 108, 109, 110]. Um jedoch detaillierte Information über lokale ventrikuläre Bewegungsmuster zu erhalten, genügt die Auflösung der Ultraschallmethode meist nicht den geforderten Ansprüchen.

Im Rahmen der Bildgebung an Mäusen hat sich deshalb gerade die Magnetresonanztomographie in den letzten Jahren als vielversprechendes *in vivo* Messverfahren etabliert [111]. Ein wichtiger Parameter ist dabei die Perfusion, die das Blutvolumen pro Zeit angibt, das in einen bestimmten Gewebereich fließt. Als Charakteristikum für die Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff und Nährstoffen ist sie ein wichtiger Indikator für Vitalität und Funktionalität. Mit dem sogenannten Spin-Labeling-Verfahren konnte in bisherigen Studien die Perfusion im Kleintierexperiment quantitativ bestimmt werden [112]. Das Verfahren beruht im Wesentlichen auf der Bestimmung der Spin-Gitter-Relaxationszeit  $T_1$  für Blut und das zu untersuchende Gewebe. Im Vergleich zwischen gesundem Myokardgewebe und Infarktgewebe konnte eine deutliche Reduktion der Perfusion festgestellt werden.

Neben der Bestimmung der Durchblutung des Herzmuskels sind vor allem Bewegungsmuster des Myokards für die Erfassung und Beurteilung der Effizienz der Herzmuskelarbeit von großer Bedeutung. Ein möglicher Ansatz zur Untersuchung kardialer Bewegungsstrukturen ist dabei die Anwendung von Cine-MRT-Verfahren. Durch zeitaufgelöste Darstellungen des Herzmuskelgewebes können funktionelle Parameter wie Herzmuskelgröße und endsystolisches bzw. enddiastolisches Muskel- und Blutvolumen bestimmt werden [7]. Um die Bewegung einzelner Myokardbereiche differenziert zu untersuchen, wurde in den bisherigen Publikationen unter anderem das in Kapitel 4 beschriebene Tagging-Verfahren vorgeschlagen [113, 114, 115]. Ein wesentlicher Nachteil dieser Messmethode ergibt sich durch die geringe örtliche Auflösung des Markierungsgitters im Vergleich zur Bildauflö-

sung. Dies gilt insbesondere bei der Darstellung des murinen Myokards. In jüngst veröffentlichten Studien wurde eine Zellengröße von 0,7 mm für das Sättigungsgitter bei einer Bildauflösung von  $133 \times 267 \mu\text{m}^2$  erreicht [113]. Vergleicht man dies mit der Wanddicke des Mäusemyokards von 1-2 mm, so zeigt sich, dass mithilfe des Tagging-Verfahrens lediglich 1-3 Punkte in radialer Richtung die Bewegung des Herzmuskels abbilden. Die geringe Dichte der Punkte mit Bewegungsinformation sowie die aufwendige Datenprozessierung tragen wesentlich zur Limitierung dieses Verfahrens bei. Insbesondere bei Messungen an einer verdünnten Herzwand (durch einen Infarkt beispielsweise) kann das Tagging-Verfahren zu erheblichen Messfehlern führen. Ein weiterer Nachteil ergibt sich durch die Überlagerung der Bildinformation mit dem beschriebenen Sättigungsraaster. Die Magnitudeninformation der Bildpunkte innerhalb des Sättigungsraasters können nicht rekonstruiert werden, so dass signifikant Bildinformation auf Kosten der Bewegungsinformation verloren geht.

Um Bewegungsdaten für alle Bildpunkte zu generieren, kombinierten Aletras et al. das Tagging-Verfahren mit zusätzlichen Dekodiergradienten [116]. Das mit DENSE (engl.: **D**isplacement **EN**coding with **S**timulated **E**choes) bezeichnete Verfahren ermöglicht den Zugang zu bildpunktgenauer Bewegungsinformation, dabei kommt es zu einer Phasenaufladung bewegter Spins innerhalb einer gewissen Kodierdauer. Die Auswertung der Phasenwerte ermöglicht daraufhin die Zuordnung einer örtlichen Verschiebung für jeden Bildpunkt. Eine erste Studie am Mäusemyokard konnte hochaufgelöste Bewegungen innerhalb des Herzmuskels darstellen [8]. Durch die Überlagerung mehrerer Echosignale wird beim DENSE-Verfahren jedoch zusätzlich die Akquisition von mehreren Korrektur-Datensätzen erforderlich, was die Messzeit deutlich erhöht [117, 118, 119]. Die lange Kodierdauer von mehreren Millisekunden erlaubt darüber hinaus nur Aussagen über gemittelte Gewebegeschwindigkeiten. Das bewegungskodierende Spinpräparationsmodul der DENSE-Sequenz lässt zudem kein Steady-State-Akquisitionsschema zu, so dass zusätzlich  $T_1$ -Relaxationseffekte zu Signalverlust führen.

Eine weitere Möglichkeit stellt die Phasendifferenzmessung dar [120, 121]. Erste Experimente bei 7 Tesla ermöglichten die Darstellung hochaufgelöster Bewegungskarten aus verschiedenen Kontraktionsphasen des Mäusemyokards [9]. Aufgrund des reduzierten SNRs und der limitierten Messzeit wurden dabei jedoch zunächst nur Bewegungen innerhalb der Messschicht erfasst. Das Verfahren ermöglichte darüber hinaus nur die Untersuchung einer einzelnen Schicht.

In diesem Teilabschnitt der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, inwieweit das Phasendifferenzverfahren für die Untersuchung des murinen Myokards bei 17,6 Tesla einsetzbar ist. Durch die Erweiterung und Optimierung des Phasenkodierschemas konnte die Messzeit reduziert und somit die Erfassung dreidimensionaler Bewegungsinformation realisiert werden. Weiterhin wurde die Möglichkeit geschaffen, durch die Akquisition von Datensätzen aus mehreren Messschichten globale und lokale Bewegungsparameter des Mäusemyokards gegenüberzustellen. Die Validierungsexperimente und erste in vivo Vorexperimente wurden in Kooperation mit Philipp Mörchel durchgeführt, im Rahmen einer betreuten Diplomarbeit.

## 7.2 Messaufbau und Methoden

### 7.2.1 Hardware

Alle in diesem Kapitel vorgestellten Messungen wurden bei 17,6 Tesla durchgeführt. Die verwendete Hochfrequenzspule und das Gradientensystem entsprechen dem in Kapitel 4.2.1 beschriebenen Messaufbau.

PC-Cine Datensatz	Frequenzkodierung Vorzeichen von $k_v$	Phasenkodierung Vorzeichen von $k_v$	Schichtselektion Vorzeichen von $k_v$
$\partial_1$	—	—	—
$\partial_2$	+	+	—
$\partial_3$	+	—	+
$\partial_4$	—	+	+

**Tabelle 7.1:** Vier-Punkt-Kodierschema für die Phasendifferenzmessungen. Die einzelnen Vorzeichen beziehen sich auf das zusätzliche erste Gradientenmoment, das den Ortskodiergradienten aufgeprägt wurde.

## 7.2.2 MR-Sequenzen und Validierung

Zur Aufnahme bewegungssensitiver MR-Daten wurde eine PC-Cine-FLASH-Sequenz implementiert [10, 39]. Um Bewegungsartefakte zu vermeiden, diente als Basissequenz die in Kapitel 3.2.3.3 beschriebene, bewegungskompensierte schnelle Gradientenechosequenz [39, 40, 41]. Die Bewegungskodierung erfolgte durch zusätzliche bipolare Gradienten, die den Gradienten zur Ortskodierung überlagert wurden [120, 122, 121]. Zusätzlich wurde für alle Kodiersequenzen die Akquisition der Echomitte um 1/4 der gesamten Auslesezeit vorgezogen [123]. Beide Maßnahmen, Kombination der Orts- und Bewegungskodierung sowie das Vorziehen der Echomitte, erlaubten eine Reduktion der Echozeit um 65 %. Bewegungskodierte Daten wurden für alle drei Raumrichtungen aufgenommen. Die ersten Momente für die einzelnen Gradientenkodierrichtungen wurden dabei so eingestellt, dass eine eindeutige Bewegungsmessung bis zu einer Geschwindigkeit von  $1/2 v_w = 9$  cm/s ermöglicht wurde. Um möglichst zeiteffizient dreidimensional bewegungskodierte Daten zu akquirieren, wurde ein Vier-Punkt-Kodierschema angewandt [53, 124]. Die Komponenten des dreidimensionalen Geschwindigkeitsvektors werden bei diesem Verfahren aus Linearkombinationen der Phasendaten berechnet. Bei jedem Bewegungskodierschritt werden Kodierungen in alle drei Raumrichtungen gleichzeitig vorgenommen. In Tabelle 7.1 ist dieses Schema dargestellt. Die Gleichungen in 7.1 zeigen beispielhaft die Berechnung der Phasenaufladung für die Ausleserichtung:

$$\begin{aligned}
 \phi_R^1 &= \frac{1}{2}(\partial_1 + \partial_4) \\
 \phi_R^2 &= \frac{1}{2}(\partial_2 + \partial_3) .
 \end{aligned}
 \tag{7.1}$$

Gegenüber einer selektiven Kodierung für jede Raumrichtung, bei der jeweils ein bewegungskompensierter Referenzwert und ein für eine Richtung isoliert kodierter Phasenpunkt aufgenommen werden, ergeben sich bei dem hier verwendeten Vier-Punkt-Schema deutliche Vorteile. Durch geeignete Wahl der Kodierschritte kann erreicht werden, dass bei gleicher Auslastung der Gradienten ein vierfach höherer bewegungskodierter Phasenwert erzeugt wird. Bei limitierter Gradientenauslastung bedeutet dies einen zur Steigerung des Phasenwertes proportionalen SNR-Gewinn [125]. Darüber hinaus können die Gradientenstärken reduziert werden, was den Einfluss von Wirbelstromartefakten vermindert.

Bei dem Vier-Punkt-Schema können zwei Phasenwerte pro Gradientenrichtung aufgenommen werden. Bei dem vorausgesetzten linearen Zusammenhang zwischen den Phasenwerten und der

Geschwindigkeit lässt sich jedoch mit zwei Datenpunkten keinerlei Kriterium für den Fehler der Messung angeben. Aus diesem Grund wurde noch zusätzlich ein Referenzdatensatz mit bewegungskompensierten Gradienten für alle drei Raumrichtungen aufgenommen[126]. Subtrahiert man jeweils die Phasenwerte des Referenzdatensatzes von den Phasenwerten der bewegungskodierten Datensätze, so müssen die Werte aus Gleichung 7.1 bei einer Auftragung gegen die entsprechenden ersten Momente eine Gerade durch den Ursprung bilden. Der Referenzdatensatz liefert dabei für alle drei Raumrichtungen einen weiteren Datenpunkt. Bilden die beiden Phasenwerte aus 7.1 mit dem Ursprung keine Gerade, so kann diese Abweichung als Ausschlusskriterium für den Datenpunkt verwendet werden.

Zur Darstellung der Herzwand wurden keine zusätzlichen Blutunterdrückungsmechanismen verwendet. Durch den Inflow-Effekt des Blutes lässt sich ein deutlicher Kontrast zwischen dem weniger bewegten Myokardgewebe und dem schnellströmenden intraventrikulären Blut einstellen. Bewegungsartefakte durch stark pulsierenden Blutfluss, wie in Kapitel 4.2.2 beschrieben, lassen sich bei Messungen an der Myokardwand weitestgehend vernachlässigen, da die Wanddicke des Myokards um den Faktor 20-60 dicker ist als die Gefäßwand eines arteriellen Gefäßes. Eventuelle nicht kompensierbare Verschiebungsartefakte führen deshalb bei Messungen an der Herzwand zu keinem signifikanten Messfehler. Da keine zusätzlichen Spin-Präparationsmodule verwendet wurden, konnten alle Phasen des Herzschlages mit einer konstant hohen Zeitaufösung abgetastet werden. Die Zeitaufösung ergibt sich aus der Repetitionszeit  $T_R = 6,0$  ms. Weitere Messparameter für die in vivo Messungen sind in Tabelle 7.2 gegeben.

Matrix	FOV	Schichtdicke	TE	TR	Mittelungen	Auflösung
256x256	25 x 25 $mm^2$	0,6 mm	2,7 ms	6,0 ms	8	98 x 98 $\mu m^2$

**Tabelle 7.2:** Sequenzparameter für die in vivo Bewegungsmessungen am Mäusemyokard

Eine quantitative Validierung der Phasendifferenzmessung für Bewegungen innerhalb der Messschicht wurde mit dem in Kapitel 4.3.1 beschriebenen Rotationsphantom durchgeführt. Zur Validierung der Geschwindigkeitsmessung senkrecht zur Messschicht wurde die in 3.2.3.3 beschriebene Flussmessung mit einem Schlauchphantom durchgeführt.

### 7.2.3 Datenauswertung

Die Datenauswertung erfolgte mit IDL. Alle bewegungssensitiven Phasenwerte wurden relativ zu den Phasenwerten des Referenzdatensatzes berechnet. Um Messfehler durch Wirbelstromeffekte oder externe Bewegungen zu korrigieren, wurde ein mittlerer Phasenwert aus einer statischen Geweberegion in der Nähe des Myokards von allen Phasenkarten subtrahiert. Die entsprechende ROI wurde manuell bestimmt und enthielt ca. 80 Datenpunkte.

Für die in vivo Datenprozessierung wurde weiterhin der Bereich des Myokards in allen Zeitfenstern manuell segmentiert. Gemäß den Gleichungen 7.1 wurden daraufhin alle bewegungskodierten Phasenwerte für die einzelnen Gradientenrichtungen berechnet. Schließt man den Datenpunkt des Referenzdatensatzes ( $\phi_3 = 0$ ) mit ein, so ergeben sich dadurch 3 Phasenwerte für jede Gradientenkodierrichtung. Die Geschwindigkeit jedes einzelnen Voxels wurde bestimmt, indem diese drei Phasenwerte als Funktion des ersten Moments an eine Gerade angepasst wurden. Dabei diente die mittlere quadratische Abweichung als Kriterium für die Messgenauigkeit. Ergab sich ein Wert  $\chi^2 > 1,0$ , so wurden die zugehörigen Bildpunkte von der weiteren Prozessierung ausgeschlossen.

Die Werte der Geschwindigkeiten für die einzelnen Gradientenrichtungen wurden zu einem dreidimensionalen Vektor zusammengefasst.

Zur Berechnung der Torsion wurde zunächst der Mittelpunkt des linken Ventrikels in jedem Zeitfenster manuell bestimmt. Darauffolgend wurden die radialen Komponenten der Geschwindigkeiten für den Anteil der Bewegung *innerhalb der Messschicht* berechnet und in die radiusunabhängige Winkelgeschwindigkeit umgerechnet. Die Werte der Winkelgeschwindigkeiten wurden für vier Regionen des Myokards gemittelt (anterior, septal, posterior und lateral) und für den Zeitbereich der Systole integriert. Die so erhaltenen Winkelbeträge  $\alpha_T$  sind ein Maß für die Torsion des linken Ventrikels während einer Herzphase.

## 7.3 Ergebnisse

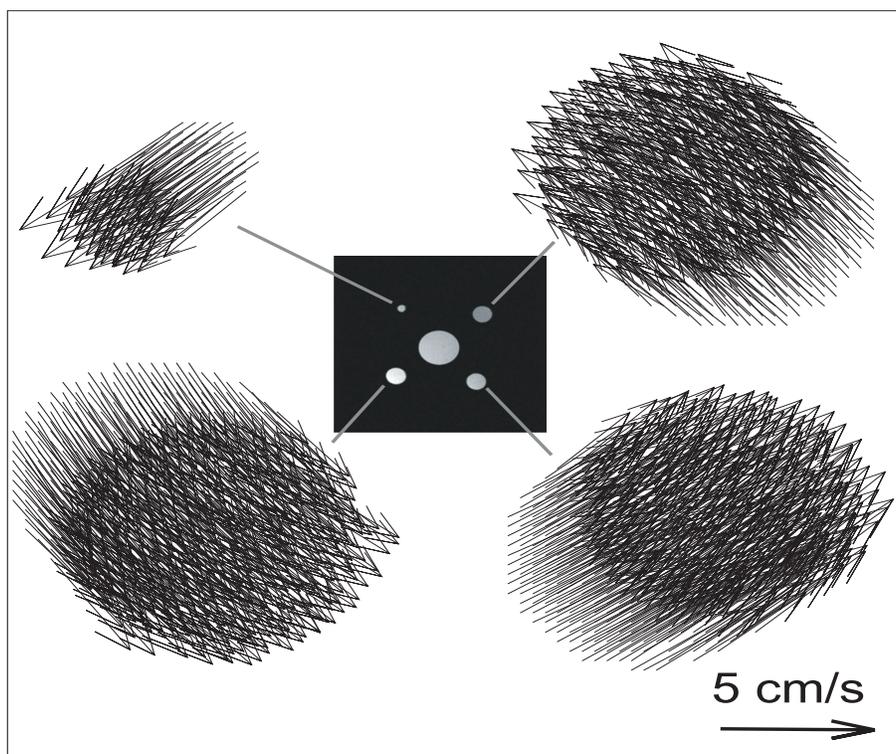
### 7.3.1 Validierungsmessungen

Die Rotationsfrequenz des Drehphantoms wurde auf  $1,25 \pm 0,01$  Hz eingestellt. Abbildung 7.1 zeigt eine Vektordarstellung der berechneten Geschwindigkeiten innerhalb der Messschicht. Die Richtung der Geschwindigkeitsvektoren spiegelt den tangentialen Verlauf der Bewegung wider. In Abbildung 7.2 sind die Geschwindigkeitsbeträge als Helligkeitsstufen dargestellt. Es ist deutlich zu sehen, dass innerhalb des statischen Röhrchens im Zentrum des Phantoms nahezu keine Bewegung gemessen wurde. Trägt man die Geschwindigkeiten der rotierenden Röhrchen in einem Profplot auf, so erkennt man zusätzlich die radiale Geschwindigkeitsabhängigkeit, wie in Abbildung 7.2 verdeutlicht. Zur quantitativen Auswertung wurde der Radius der Drehbewegung für jedes Pixel automatisch bestimmt und die Winkelgeschwindigkeiten berechnet. Eine Mittelung über alle Winkelgeschwindigkeiten ergibt einen Wert von  $(7,78 \pm 0,13)$  rad/s, was einer Drehfrequenz von  $(1,24 \pm 0,02)$  Hz entspricht. Dies zeigt eine sehr gute Übereinstimmung zwischen der Geschwindigkeitsbestimmung mittels der MR-Phasendifferenz-Methode und der mechanischen Bestimmung der Drehfrequenz.

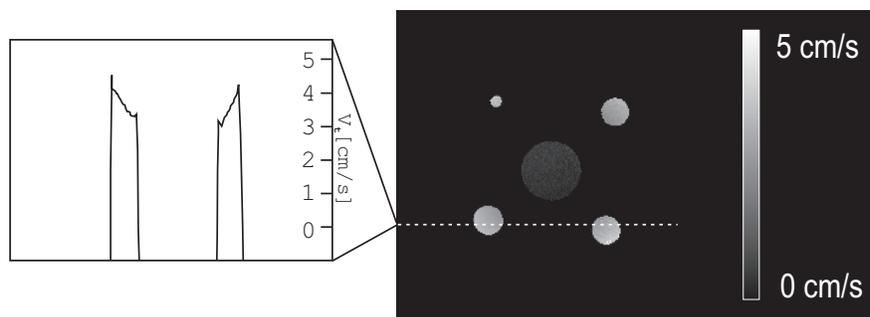
### 7.3.2 In vivo Messungen

In Abbildung 7.3 sind repräsentativ die Kurzachsschnitte zweier verschiedener Herzphasen gezeigt. Die Zeitfenster der Aufnahmen sind dabei der Mitte der Diastole (7.3.A) sowie der Mitte der Systole (7.3.B) zuzuordnen. Die zweidimensionale vektorielle Darstellung der systolischen Bewegung ist in den Abbildungen 7.3.C-D gezeigt. Es ist deutlich zu erkennen, dass sich die Kontraktion des Herzens aus einer Rotation gegen den Uhrzeigersinn und einer radial zum Zentrum gerichteten Bewegung vollzieht. Während der diastolischen Entspannungsphase kehrt sich diese Bewegung wieder um in eine Ausdehnung überlagert von einer Rotation im Uhrzeigersinn. Beide Bewegungskomponenten sind deutlich in der diastolischen Bewegungskarte erkennbar 7.3.3.

Die Graustufendarstellungen in Abbildung 7.3 zeigen deutlich, dass das Herz neben einer planaren Kontraktions- und Expansionsbewegung auch eine periodische axiale Bewegung durchführt. Alle Messungen wurden an einer basalen, einer mitventrikulären und einer apikalen Kurzachsschnittenebene durchgeführt. Dadurch konnte während eines Experiments ein Großteil der verschiedenen Herzbereiche erfasst werden. In den Tabellen 7.3 sowie 7.4 sind gemittelte Werte der axialen Geschwindigkeit für die vier Bereiche anterior, septal, posterior und lateral angegeben. Entsprechend der transversalen Kontraktion und Entspannung zeigt sich auch bei der axialen Bewegung während der Systole eine Kontraktion zum Zentrum des Herzens hin, die sich während der Diastole wieder umkehrt. Axiale Bewegungen in der mitventrikulären Kurzachsebene sind im Vergleich zu der apikalen und der basalen Ebene signifikant verringert.



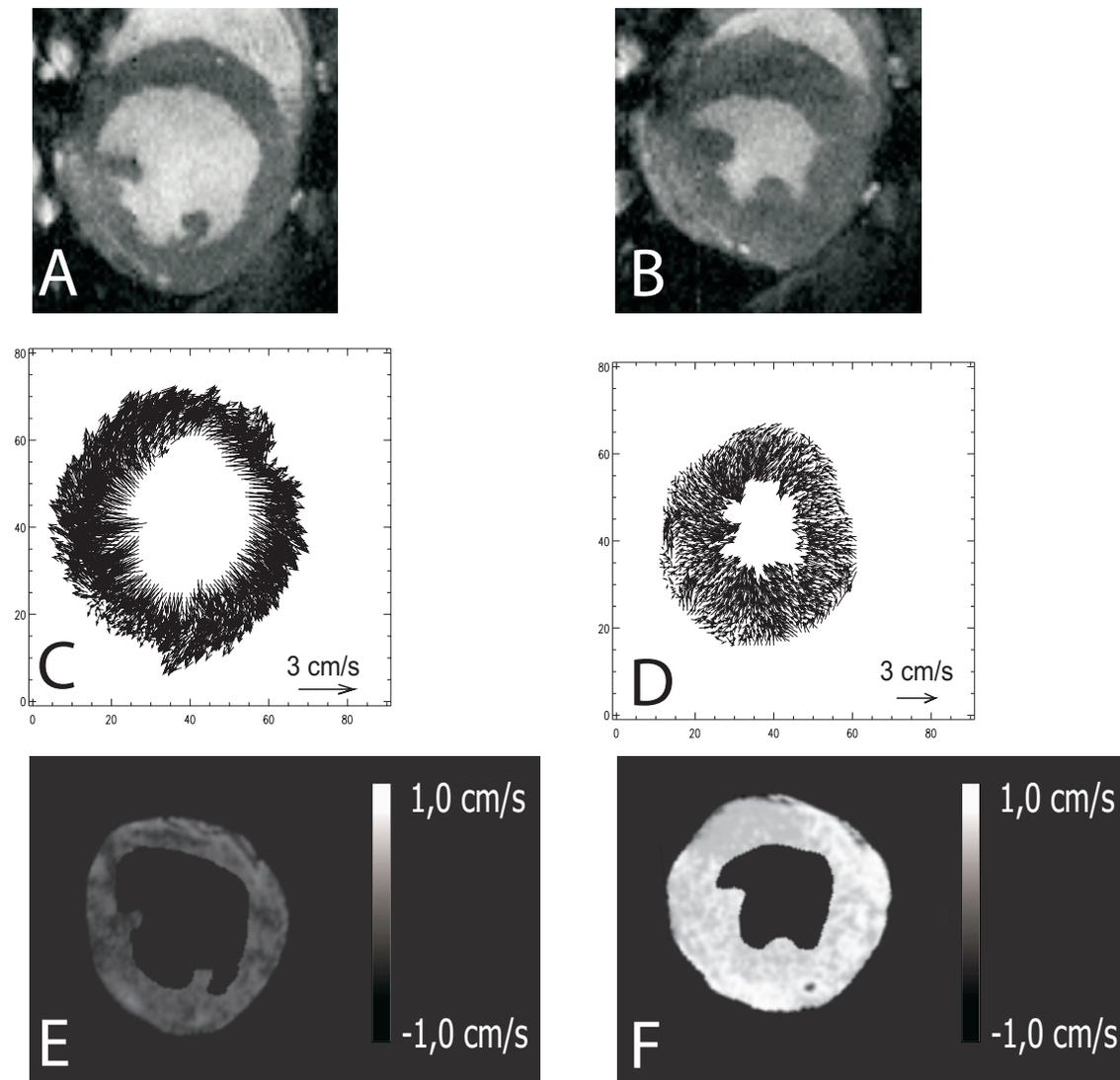
**Abbildung 7.1:** Ergebnisse der Validierungsmessungen mit dem Rotationsphantom. Betrag und Richtung der Vektoren geben quantitativ den tangentialen Verlauf der Bewegung wieder.



**Abbildung 7.2:** Graustufendarstellung der tangentialen Geschwindigkeiten. Die Profildarstellung für eine Bildzeile zeigt deutlich die radiale Abhängigkeit der tangentialen Geschwindigkeit.

Schichtposition/Wandsegment	basal	mitventrikulär	apikal
Vorderwand (cm/s)	$-0,43 \pm 0,06$	$0,11 \pm 0,08$	$0,83 \pm 0,05$
Septum (cm/s)	$-0,65 \pm 0,04$	$0,15 \pm 0,07$	$0,43 \pm 0,04$
Hinterwand (cm/s)	$-0,62 \pm 0,03$	$0,22 \pm 0,06$	$0,59 \pm 0,03$
Seitenwand (cm/s)	$-0,74 \pm 0,08$	$0,13 \pm 0,05$	$0,52 \pm 0,11$

**Tabelle 7.3:** Maximale axiale Geschwindigkeit der Myokardbewegung während der Systole. Die Werte sind Durchschnittswerte von sechs Tieren (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung). Ein positives Vorzeichen bedeutet eine Bewegung von einer basalen zu einer apikalen Position.



**Abbildung 7.3:** Repräsentative Aufnahmen und Bewegungsanalysen aus verschiedenen Herzphasen einer gesunden Maus. Die Bilder wurden innerhalb einer basalen Messschicht aufgenommen. **A-B:** Vergrößerte Cine-Aufnahmen aus einer diastolischen und einer systolischen Herzphase. **C-D:** Entsprechende Vektorarten für die diastolische (C) und die systolische (D) Phase. Die Bereiche des Myokards wurden manuell segmentiert. **E-F** Graustufendarstellung der axialen Geschwindigkeit der Diastole bzw. der Systole.

Schichtposition/Wandsegment	basal	mitventrikulär	apikal
Vorderwand (cm/s)	$0,33 \pm 0,03$	$0,07 \pm 0,05$	$-0,73 \pm 0,03$
Septum (cm/s)	$0,52 \pm 0,02$	$-0,13 \pm 0,06$	$-0,37 \pm 0,02$
Hinterwand (cm/s)	$0,53 \pm 0,04$	$-0,18 \pm 0,07$	$-0,53 \pm 0,04$
Seitenwand (cm/s)	$0,72 \pm 0,05$	$-0,13 \pm 0,06$	$-0,39 \pm 0,04$

**Tabelle 7.4:** Maximale axiale Geschwindigkeit der Myokardbewegung während der Diastole. Die Werte sind Durchschnittswerte von sechs Tieren (Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung). Ein positives Vorzeichen bedeutet eine Bewegung von einer basalen zu einer apikalen Position.

Die Torsionswinkel für eine apikale und eine basale Ebene sind in Tabelle 7.5 gegeben. Die angegebenen Werte beziehen sich auf die gemessenen Torsionswinkel am Ende der Systole. Ähnlich wie bei der axialen Bewegung wirkt auch bei der Rotationsbewegung das Zentrum des Herzens als Spiegelpunkt. Die systolische Rotationsrichtung der apikalen Ebene ist der Rotationsrichtung der basalen Ebene entgegengesetzt. Die Kontraktion des Herzens entspricht also einer Art Wringbewegung. Darüber hinaus zeigen die Torsionswinkel in verschiedenen Herzsegmenten unterschiedliche Werte, was wiederum auf unterschiedliche mechanische Spannungsparameter hinweist.

Schichtposition/Wandsegment	basal	apikal
Vorderwand	$-3,3 \pm 0,8$	$4,2 \pm 0,9$
Septum	$-6,1 \pm 0,5$	$10,2 \pm 0,7$
Hinterwand	$-5,5 \pm 0,9$	$8,3 \pm 1,1$
Seitenwand	$-4,9 \pm 0,5$	$9,7 \pm 0,8$

**Tabelle 7.5:** Torsionswinkel für eine basale und eine apikale Schicht (Mittelwert von sechs Tieren  $\pm$  Standardabweichung). Ein positives Vorzeichen bedeutet eine Rotation im Gegenuhrzeigersinn bei einer basal-apikalen-Blickrichtung.

### 7.3.3 Diskussion

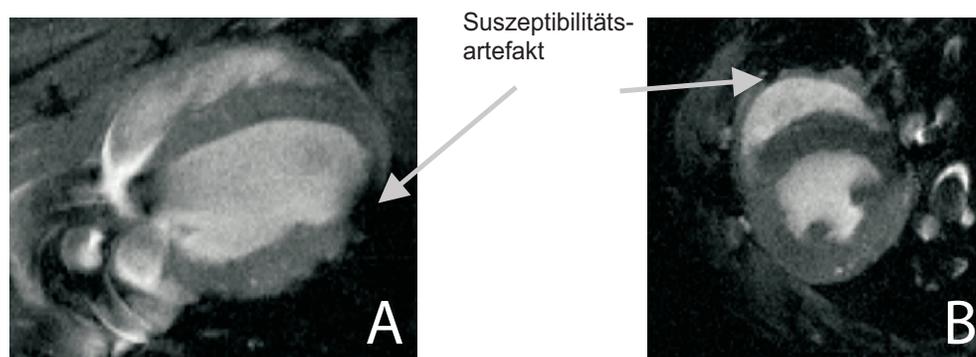
Die Ergebnisse der in diesem Kapitel vorgestellten Arbeit zeigen, dass die Phasendifferenz-Bildgebung auch bei sehr hohen Feldstärken eine wirkungsvolle Methode zur Untersuchung kardialer Funktionsparameter in hoher zeitlicher und örtlicher Auflösung darstellt. Die verringerte Messzeit ermöglicht die Beurteilung und Auswertung von Bewegungsdaten aus mehreren Schichten innerhalb des linken Ventrikels, so dass erstmals ein großer Teil des Herzens innerhalb einer einzigen Messung untersucht werden konnte. Durch zusätzlich eingesetzte Bewegungskodiergradienten konnte neben der planaren Bewegung eine axiale Bewegung vermessen werden. Die Resultate bestätigten, dass die systolische Bewegung des linken Ventrikels eine dreidimensionale Kontraktionsbewegung, überlagert von einer zum Zentrum symmetrischen Rotationsbewegung, darstellt. Während der Diastole kehrt sich dieser Bewegungsvorgang um.

Vergleicht man die hier vorgestellte Methode mit bisherigen in vivo Verfahren wie beispielsweise der Echokardiographie, so zeichnet sich das MR-Verfahren vor allem durch die Kombination von zeitlich und örtlich hochaufgelöster Bewegungsinformation und dem gleichzeitigen Zugang zu globalen Parametern aus. Gerade die durch dieses Verfahren dargestellten intramuralen Bewegungsmuster spielen eine Schlüsselrolle zur Beurteilung von häufigen Herzerkrankungen wie beispielsweise dem Myokardinfarkt.

Im Vergleich zum Tagging-Verfahren scheint die Phasendifferenz-Methode ein für das Mäusemyokard optimales Bildgebungsverfahren zu sein. Die Gewinnung der Bewegungsinformation aus der Phase des komplexen Bildpunktes erlaubt eine Trennung zwischen Bildinformation und Bewegungsinformation mit der jeweils gleich hohen Ortsauflösung. Eine Herausforderung stellt dieses Verfahren jedoch gerade durch die Verwendung der sehr störungsempfindlichen Phase als Informationsträger dar. Speziell bei sehr hohen Feldstärken gibt es eine Reihe von möglichen Fehlerquellen. Generell muss ein Kompromiss zwischen der Reduktion der Echozeit verbunden mit einer Steigerung des SNR und der Reduktion der maximalen Gradientenstärken zur Vermeidung von Wirbelstromeffekten gefunden werden. Um Phasenfehler so gering wie möglich zu halten, ist es unerlässlich,

die Kodiergradienten durch eine Verlängerung der Schaltzeiten zu minimieren. Dies führt zu einer Verlängerung der Echozeit und bedeutet besonders bei geringen Feldstärken einen deutlichen Verlust an Bild- und Phasensignal. Aus diesem Grund konnten hochaufgelöste PC-MRI-Methoden bei niedrigeren Feldstärken nur unter einer entsprechend hohen Anzahl von Mittelungen durchgeführt werden [9]. Bisherige Studien erlaubten lediglich die zweidimensionale Bewegungsuntersuchung in nur einer einzigen Messschicht.

Die hohe Feldstärke, die in dieser Arbeit verwendet wurde, konnte das Signal-zu-Rausch-Verhältnis für Bild- und Phaseninformation signifikant verbessern. Dies erlaubte erstmals die Aufnahme dreidimensionaler Bewegungsdaten in verschiedenen Ebenen des Myokards. Durch die Kombination der Orts- und der Bewegungskodiergradienten wurde darüber hinaus die Echozeit deutlich verkürzt und die Bildqualität verbessert. Die Verkürzung der Echozeit ermöglichte weiterhin die Verminderung von Suszeptibilitätsartefakten. Durch lokale Feldinhomogenitäten verursachte Bildauslöschungen sind besonders bei hohen Feldstärken eine Quelle von Bildartefakten. Trotz kurzer Echozeiten konnten diese bei 17,6 Tesla nicht vollständig vermieden werden. Besonders Messschichten in einer apikalen Ebene, bei denen weite Bereiche des Myokards an das Lungengewebe angrenzen, sind Suszeptibilitätsartefakten ausgesetzt, wie in Abbildung 7.4.A dargestellt. Die Suszeptibilitätssprünge am Rande des linken Ventrikels führen zu Bildauslöschungen in diesem Bereich. Um derartige Artefakte so gering wie möglich zu halten, ging jeder Messung eine intensive manuelle Shim-Prozedur voraus die entsprechend dem Herzschlag getriggert wurde. Am deutlichsten trat der Signalverlust in der apikalen Vorderwand-Region zutage. Bei der Berechnung des Torsionswinkels wurden Bildpunkte, deren Betrag weniger als 30 % des durchschnittlichen Bildsignals des Myokards aufwiesen, von der weiteren Datenprozessierung ausgeschlossen. In der apikalen Vorderwand-Region führte dies zu einem maximalen Verlust von 50 % der Bildpunkte, die zur Datenprozessierung zur Verfügung standen. Nachdem zur Berechnung des Torsionswinkels die Bewegungsdaten der einzelnen Bildpunkte in jeder Herzregion und in jeder Schicht gemittelt wurden, konnte trotz des Verlusts einiger Bildpunkte eine ausreichende Genauigkeit der Berechnungen erzielt werden (siehe Tabelle 7.5). Bei Messungen mit einer basalen Schichtposition wurden Signalauslöschungen nur im rechten Ventrikel beobachtet und beeinflussten nicht die Datenauswertung für den linken Ventrikel, wie in Abbildung 7.4.B gezeigt.



**Abbildung 7.4:** Suszeptibilitätsartefakt bei einer PC-Cine-Aufnahme des linken Ventrikels. **A:** Langachschnitt: Die apikale Region ist besonders den Feldinhomogenitäten ausgesetzt. **B:** Kurzachsschnitt einer basalen Messschicht: Signalauslöschungen sind hier nur im rechten Ventrikel beobachtbar.

Da die hier verwendeten Gradienten nur eine Bewegungskompensation erster Ordnung bewirkten, musste zusätzlich berücksichtigt werden, inwieweit Beschleunigungseffekte und Bewegungen höherer Ordnung Phasenfehler verursachen. Das Bewegungsphantom wurde zu diesem Zweck eigens so konzipiert, dass es eine Bewegung mit konstant berechenbarer Beschleunigung ausführt.

In allen Validierungsexperimenten konnten jedoch keine signifikanten Abweichung der berechneten Geschwindigkeiten aufgrund von beschleunigungsbedingten Phasenaufładungen festgestellt werden.

Zusammenfassend stellt sich die Phasendifferenz-Methode als effizientes Verfahren zur Untersuchung von kardialen Funktionsparametern dar. Insbesondere konnte gezeigt werden, dass durch Optimierung der Sequenzparameter auch bei sehr hohen Feldstärken Messungen möglich sind und darüber hinaus detaillierte Aussagen über den physiologischen Zustand des Herzens der Maus ermöglichen.

# Kapitel 8

## Zusammenfassung

Als Tiermodell ist die Maus aus der pharmazeutischen Grundlagenforschung nicht mehr wegzudenken. Dies gilt insbesondere bei der Erforschung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Aus diesem Grund nimmt besonders die Verfügbarkeit nicht invasiver Diagnoseverfahren für das Mausmodell einen sehr hohen Stellenwert ein. Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung von in vivo MR-Untersuchungsmethoden zur Charakterisierung des kardiovaskulären Systems der Maus. Neben der morphologischen Bildgebung wurde ein besonderer Schwerpunkt auf die Quantifizierung funktionaler Parameter der arteriellen Gefäße wie auch des Herzens gelegt.

Zur Darstellung von Elastizitätseigenschaften arterieller Gefäße haben sich Ultraschalltechniken etabliert, mit deren Hilfe die Pulswellengeschwindigkeit sowie die Gefäßdehnung bestimmt werden können. Diese Verfahren sind jedoch nur auf die Anwendung in spezifischen Gefäßsegmenten wie den Karotiden oder der abdominalen Aorta beschränkt und liefern keine Information über die Gefäßmorphologie. Bei der Untersuchung des Herzmuskels lassen sich Einblicke in Morphologie und Funktion durch die Verwendung der Echokardiographie gewinnen. Die eingeschränkte Orstaufflösung und das geringe Signal-zu-Rausch-Verhältnis limitieren jedoch wesentlich die Aussagekraft der Echokardiographie.

Als Alternative der Ultraschalltechniken bietet die MRT die Möglichkeit, funktionelle und morphologische Daten gleichzeitig zu akquirieren und gegenüberzustellen. Im Rahmen der Herzbildgebung sollte in dieser Arbeit eine Phasendifferenz-Cine-Methode von einem 7 Tesla Spektrometer auf ein 17,6 Tesla Spektrometer übertragen und weiterentwickelt werden. Mit dem bestehenden Verfahren konnten keine dreidimensionalen Bewegungsverläufe dargestellt werden. Darüber hinaus ließ das limitierte SNR nur die Aufnahme einer einzelnen Schicht pro Untersuchung zu. Durch Implementieren einer PC-Cine-Sequenz mit dreidimensionaler Phasenkodierung, bei gleichzeitigem Schalten von Ortskodier- und Bewegungskodiergradienten konnte die Echozeit deutlich reduziert und dadurch das SNR verbessert werden. Das erhöhte  $B_0$ -Feld erlaubte einen zusätzlichen Signalgewinn. Dies ermöglichte eine wesentlich zuverlässigere Bestimmung von funktionellen Parametern wie z.B. des Torsionswinkels. Mit dem implementierten Vierpunkt Akquisitionsschema zur Bewegungskodierung wurde die gesamte Messzeit deutlich verringert, so dass erstmals drei Schichten während einer MR-Untersuchung erfasst werden konnten. Dadurch war es möglich, die Charakteristik der Bewegung des gesamten Myokards zu untersuchen. Die Aufnahme von dreidimensionalen Bewegungsvektoren für jeden Bildpunkt und die Bestimmung des Torsionswinkels innerhalb der drei Messschichten konnte die systolische Kontraktion als dreidimensionale Wringbewegung des Herzens bestätigen.

Um die Qualität der morphologischen Gefäßbildgebung zu verbessern, sollte untersucht werden, inwieweit bestehende Verfahren zur Gefäßwanddarstellung optimiert werden können. Mit einer Multi-Schicht-Spin-Echo-Methode an einem 7 Tesla Spektrometer konnte bereits gezeigt werden, dass die arteriosklerotische Wanddicke bei fortgeschrittenen Ablagerungen quantitativ ermittelt

werden kann [18]. Implementieren einer Multi-Schicht-Multi-Spin-Echo-Sequenz an einem 17,6 Tesla Spektrometer im Rahmen dieser Arbeit erlaubte durch das höhere  $B_0$ -Feld einen deutlichen Signalgewinn. Erstmals wurde es möglich, die gesunde Gefäßwand darzustellen und so morphologische Veränderungen in einem möglichst frühen Zustand zu untersuchen. Besonders bei der Ursachenforschung für das Entstehen arteriosklerotischer Läsionen in der Gefäßwand ist dies von großer Bedeutung. Durch die verwendete Multi-Echo-Akquisition konnten gleichzeitig  $T_1$ -gewichtete Aufnahmen in Kombination mit  $T_2$ -Karten untersucht werden. Beide Wichtungen ergaben ein unterschiedliches Kontrastverhalten innerhalb der Plaqueablagerungen. Dadurch wurde es möglich, durch eine einzelne in vivo Messung Substrukturen innerhalb der Gefäßwand zu identifizieren.

Neben der Untersuchung morphologischer Veränderungen sollte vor allem ein Schwerpunkt auf das Studium funktioneller Parameter der Gefäßwand gelegt werden. Bisherige Methoden waren ausschließlich auf Ultraschallverfahren zurückzuführen. Zunächst sollte evaluiert werden, inwieweit die MR-Bildgebung in der Lage ist mechanische Eigenschaften der murinen Gefäßwand abzubilden. Dazu wurde in einem ersten Schritt mit einem Cine-Verfahren die Umfangsdehnung in ihrem zeitlichen Verlauf ermittelt. Die Verwendung von bewegungskompensierten Gradienten erlaubte die artefaktfreie Darstellung des Gefäßquerschnitts. Durch Kombination dieses Messverfahrens mit einer Phasendifferenz-Methode zur Flussbestimmung sowie der morphologischen Bildgebung konnte im Rahmen einer 12-wöchigen Verlaufstudie mit apoE<sup>(-/-)</sup>-Mäusen und einer Kontrollgruppe die Entwicklung der Parameter Gefäßwanddicke, Blutfluss und Umfangsdehnung untersucht werden. Dabei zeigte sich, dass im Laufe einer arteriosklerotischen Plaqueprogression eine Änderung der Umfangsdehnung vor einer Änderung morphologischer Parameter beobachtet werden kann.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigten die potentielle Überlegenheit funktioneller Parameter gegenüber morphologischen Eigenschaften. Deshalb war es Ziel, im Verlauf dieser Arbeit weitere Verfahren zur Charakterisierung funktioneller Parameter des Gefäßsystems zu entwickeln. Dazu wurde zunächst die verwendete Cine-Methode zu Bestimmung der Umlaufspannung optimiert. Die minimale Bewegung der murinen Aortenwand während des Herzzyklus beschränkt sich nur auf eine Ausdehnung über wenige Bildpunkte, so dass die Ortsauflösung die Genauigkeit des Segmentierverfahrens deutlich limitiert. Zur Behebung dieser Einschränkung konnte mithilfe einer PC-Sequenz die Phaseninformation in jedem Bildpunkt genutzt werden, um Gewebeverschiebungen im Subpixelbereich zu detektieren. Die Messung von zweidimensionalen Geschwindigkeits-Karten ermöglichte durch Integration die Bestimmung von Gefäßwandbewegungen in einer dreifach höheren Auflösung als die Ortsauflösung der Bildgebung. Nimmt man eine rein-elastische Gefäßwand (ohne viskosen Anteil) an, was in weiten Bereichen als richtig vorausgesetzt werden kann, so ist der Verlauf der Gefäßdehnung ein Maß für den Verlauf des arteriellen Pulsdrucks (AP). Die Kombination von Flussmessungen in der aufsteigenden Aorta und Messungen der Umfangsdehnung konnten erstmals die Phasenverschiebung zwischen Dehnungspuls/Druckpuls und Flusspuls in der murinen Aorta zeigen.

Die Bestimmung der Gefäßdehnung erlaubt jedoch nur einen Hinweis auf die Gefäßsteifigkeit. Um direkt Elastizitätsparameter ermitteln zu können, fehlt als Bezugsgröße der arterielle Pulsdruck (AP). Für Mäuse existiert bisher kein MR-Verfahren zur Bestimmung des arteriellen Pulsdrucks. Näherungsmethoden zur Quantifizierung des AP im Menschen gehen dabei von einfachen gefäßmechanischen Modellen aus, die wesentliche Aspekte des pulsierenden Flusses in elastischen Gefäßen außer Acht lassen. So wird beispielsweise die Voraussetzung gemacht, dass der Blutfluss in menschlichen Gefäßen ein parabolisches Profil ausbildet [71]. Die Rechnungen in der vorliegenden Arbeit konnten jedoch zeigen, dass gerade in den großen Arterien des Menschen ein stark abgeflachtes Flussprofil vorliegt, insbesondere während der starken systolischen Flussänderungen. Weiterhin wird die Blutviskosität vernachlässigt, die zu einer komplexen Pulswellengeschwindigkeit mit Dispersion und Dämpfung führt. Die wesentlichen Einflüsse durch Reflexionen an Impedanzsprüngen innerhalb des Gefäßbaums werden ebenfalls außer Acht gelassen. Zur nicht invasiven

Bestimmung des dynamischen Verlaufs des AP in Mäusen sollte deshalb ein MR-Verfahren gefunden werden, das sowohl die elastischen Eigenschaften der Gefäßwand, die Blutviskosität sowie die Reflexionserscheinungen durch Impedanzänderungen einbezieht. Die Lösung der inkompressiblen Navier-Stokes-Gleichungen unter Anwendung der Lang-Wellen-Näherung und der Näherung für große Pulswellengeschwindigkeiten erlaubte die Bestimmung der komplexen Impedanz und somit des arteriellen Pulsdrucks in der Frequenzdomäne. Unter Annahme einer einfach reflektierten Pulswelle konnten vor- und rücklaufende Welle durch ein Zwei-Punkt-Messverfahren identifiziert werden. Zur Berechnung der Gefäßimpedanz sind neben der Pulswellengeschwindigkeit und des Blutflusses auch die Poissonzahl und das Verhältnis von Wanddicke zu Gefäßdurchmesser erforderlich. Die beiden letzten Parameter können dabei nicht direkt aus MR-Messdaten bestimmt werden. Das Verhältnis von Wanddicke zu Gefäßdurchmesser lässt sich aufgrund der beschränkten Ortsauflösung nur für einen gewissen Bereich abschätzen, für die Poissonzahl mussten Schätzwerte aus der Literatur übernommen werden. Die in Kapitel 5 aufgeführten Rechnungen zeigen, dass der frequenzabhängige Verlauf der Pulswellengeschwindigkeit und somit auch die Bestimmung der Impedanz nur minimal von der Variation dieser Parameter abhängt. Dadurch war es letztendlich möglich, den dynamischen Anteil des arteriellen Druckpulses direkt aus einer Messung der Pulswellengeschwindigkeit sowie aus dem Verlauf des Flusspulses zu bestimmen. Vergleiche von dem so berechneten Druckpuls mit dem Flusspuls ergaben die bereits bei der Untersuchung der Umfangsdehnung beobachtete Phasenverschiebung zwischen beiden Pulswellen. Die ermittelten Amplituden des maximalen Pulsdrucks zeigten im Rahmen der Schwankungen eine gute Übereinstimmung mit Literaturwerten aus Studien mit invasiven Methoden.

Zur Ermittlung des AP muss die Pulswellengeschwindigkeit bestimmt werden. Für die MR-Bildgebung in murinen Gefäßen waren hierzu bisher keine Verfahren verfügbar. Da sich die Gefäßdehnung möglicherweise als Indikator für eine frühe Wandveränderung bei der Plaqueprogression zeigt, bestand ein großes Interesse in der Untersuchung von spezifischen gefäßmechanischen Eigenschaften wie beispielsweise der PWV. Im Rahmen dieser Arbeit konnten zwei MR-Methoden für die nicht invasive Bildgebung in der Maus entwickelt werden, die es ermöglichten, die lokale und die regionale Pulswellengeschwindigkeit zu bestimmen. Die Messung der lokalen Pulswellengeschwindigkeit beruht dabei auf der zeitaufgelösten Bestimmung der Gefäßwanddehnung sowie des Blutvolumenflusses. Beide Parameter konnten innerhalb einer PC-Cine-Sequenz mit einem für die hohe Zeitauflösung (1 ms) angepassten Akquisitionsschema ermittelt werden. Zur Bestimmung der regionalen Pulswellengeschwindigkeit wurde eine Erweiterung der Zwei-Punkt-Transit-Zeit-Methode verwendet. Durch zeitaufgelöste bewegungskodierte Bildgebung entlang der Aorta konnte anhand von 30 Stützpunkten die Propagation des arteriellen Flusspulses vermessen werden. Die Messzeit gegenüber einer Zwei-Punkt-Methode ließ sich dadurch halbieren. Gleichzeitig bietet die Auswertung von 30 Messpunkten eine größere Sicherheit in der Bestimmung der PWV. Beide Methoden wurden an einem elastischen Gefäßphantom validiert. In vivo Tierstudien an apoE<sup>(-/-)</sup>-Mäusen und einer Kontrollgruppe zeigten für beide Methoden eine gute Übereinstimmung. Darüber hinaus konnte ein Ansteigen der Pulswellengeschwindigkeit in apoE<sup>(-/-)</sup>-Mäusen durch arteriosklerotische Veränderungen nachgewiesen werden.

Alle in dieser Arbeit verwendeten Verfahren beruhen auf zeitlich präzise an den Herzschlag der Maus angepasste Akquisitionsschemata. Das üblich verwendete EKG-Signal zur Triggern der Messung entsprechend des Herzschlags konnte durch zu starke Interferenzen mit dem Signal der Gradientenpulse nicht verwendet werden. Aus diesem Grund wurde eine neue Triggernmethode eingeführt, die ausschließlich auf mechanischem Wege und somit interferenzfrei Herz- und Atemsignal bestimmt. Das Prinzip besteht dabei im Aufzeichnen der Herz- und der Atembewegung durch einen drucksensitiven Ballon. Die Validierung dieser interferenzfreien Methode konnte zeigen, dass die Präzision des druckinduzierten Triggersignals mit der Präzision eines ungestörten

EKG-Triggersignals vergleichbar ist. Durch die zusätzlich wesentlich erleichterte Tierpräparation unter Verwendung des Druckballons hat sich diese neuartige Methode gegenüber der Verwendung des EKG-Signals als überlegen gezeigt.

Zusammenfassend wurden in dieser Arbeit grundlegende Verfahren zur Untersuchung des kardiovaskulären Systems der Maus optimiert und entwickelt. Die Vielseitigkeit der MR-Bildgebung ermöglichte dabei die Erfassung von morphologischen und funktionellen Parametern. In Kombination können die beschriebenen Methoden als hilfreiche Werkzeuge für die pharmakologische Grundlagenforschung zur Charakterisierung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Mausmodellen eingesetzt werden.

# Summary

The mouse model is considered as an essential animal model for the basic research in pharmacology, particularly when investigating cardiovascular disease. Therefore, the availability of non-invasive diagnostic methods for this species has gained important significance. The objective of this study was the development of methods to investigate the characteristics of the cardio-vascular system of mice with MR-technology. In addition to morphological imaging, the study was focused on the quantification of functional parameters of the arterial system as well as the mouse heart.

Ultrasound techniques have established as a method to monitor basic elastic parameters of the vessel wall by which the pulse wave velocity (PWV) can be derived. However these methods are basically reduced to the application in only some specific sections of the arterial vessel such as the carotid artery and the abdominal aorta. Moreover, ultrasound methods only deliver poor information about the vessel morphology. Echocardiography allows for the investigation of morphology and function of the myocardium. However, the limited spatial resolution and the poor signal-to-noise-ratio (SNR) result in the impairment of its significance.

As an alternative to ultrasound techniques, MR-methods provide the possibility to acquire morphological and functional data simultaneously. In the course of this study a MR-Cine-Phase-Contrast (PC)- method was ported from a 7 T to a 17.6 T spectrometer to investigate three dimensional motional patterns of the murine myocardium. With the established method at 7 T, three-dimensional movements were not able to be monitored. In addition, the limited SNR only allowed for the acquisition of one slice per measurement. By implementing a PC-Cine-sequence with three-dimensional motion encoding simultaneously with two dimensional spatial encoding, the echotime could be reduced and the SNR could be enhanced significantly. The increased  $B_0$ -field additionally improved the signal to noise ratio. Thus functional parameters such as the torsion angle could be determined at higher accuracy. The applied four-point motion encoding scheme allowed for the reduction of the total measurement time and enabled the acquisition of three different motion and spatial encoded slices. The comprehensive motion encoded datasets provided the access to motion patterns of the entire myocardium. It could be shown that the movement of the murine myocardium during systole is equivalent to a three-dimensional wring movement.

To improve the quality of morphological imaging, this study also focused on the optimization of established methods visualizing the arterial wall. Using a multi-slice-spine-echo-technique at 7 T it could already be shown that lesions can be quantified when atherosclerosis causes highly pronounced thickening of the arterial vessel wall [18]. Implementing a multi-slice-multi-spin-(MSME)-echo method at 17.6 T in the course of this study allowed for a significant improvement of the SNR due to the high  $B_0$ -field. For the first time the healthy vessel wall could thus be imaged; enabling the investigation of morphological changes at an early state of the atherosclerotic disease.

When studying the process and the cause of early lesion development in particular, this technique is of great importance. By using a multi-echo acquisition scheme, a combination of  $T_1$ -weighted and  $T_2$ -weighted images was acquired simultaneously. Both weightings generate different contrast behaviors of the specific plaque compartments. Thus a dataset of a single measurement provided

multicontrast information to identify different atherosclerotic plaque compositions.

In addition to the investigation of morphological changes, this paper was focused on the study of functional parameters of the arterial vessel wall. Previous methods examining the vessel wall function were all based on ultrasonic principles. Initial experiments could confirm the feasibility of MR-imaging to monitor mechanical properties of the vessel wall. For that purpose, a FLASH-Cine-method was applied to determine the time course of the circumferential strain. The use of motion compensated gradients allowed for the artifact reduced quantification of the vessel cross-sectional area. By combining this method with a PC-Cine-technique in order to quantify the blood flow velocity and additional experiments to visualize the vessel wall morphology (as described above), the time course of the parameters blood flow, vessel wall thickness and circumferential strain could be investigated within the scope of a twelve-week follow up study with apoE<sup>(-/-)</sup>-mice and a control group (C57BL/6J). The interim results thereby revealed that during atherosclerotic plaque progression, changes of the circumferential strain precede significant changes of the arterial wall thickness.

These findings indicated the potential superiority of functional parameters over morphological properties and have motivated the development of further methods characterizing different functional parameters of the vessel wall. For that purpose, the established Cine-method to quantify circumferential strain was improved. The movement of the murine aortic vessel wall during one cardiac cycle only extends a few voxels, so that the spatial resolution significantly limits the accuracy of the vessel wall segmentation. To overcome this limitation, a PC-Cine-method was implemented to apply additional phase data in order to calculate sub-pixel movements of the aortic vessel wall. By acquiring two-dimensional vector maps the tissue displacement could be identified at a resolution three times higher than the intrinsic spatial resolution of the imaging experiment. Assuming a pure elastic vessel wall (without viscosity), which holds for a wide range of applications, the time course of the circumferential strain reflects the time course of a local pressure pulse. The combination of blood flow measurements and the determination of the circumferential strain could show for the first time in vivo the phase shift between the strain/pressure-pulse and the flow-pulse in the murine aorta.

The quantified arterial strain value, however, is not a direct measure of the vessel wall stiffness. To calculate direct parameters of the vessel wall elasticity the according arterial pulse pressure (AP) is needed. As yet there are no MR-techniques to measure the AP in the murine aorta. Approximation methods to quantify the arterial pulse pressure in the human aorta are based on an elementary vessel wall model disregarding essential aspects of pulsatile flow in elastic vessels. The flow profile in the human aorta, for example, is assumed to be parabolic throughout the entire systole [71]. The calculation in the present thesis, however, could show that the flow pulse profile is flattened significantly in human arteries at high diameters; in particular during early systole. Moreover the blood viscosity is often neglected, disregarding the complex nature of the pulse wave velocity with dispersion and attenuation. Essential effects caused by reflected pulse waves are also not included in previous studies measuring the AP in human arteries. To determine the arterial pulse pressure in the murine aorta, a method was developed in this study incorporating the effects of the vessel wall elasticity, blood viscosity and pulse reflections. Therefore the solution of the incompressible Navier-Stokes equations was applied using the long-wave approximation and the assumption of a high pulse wave velocity compared to the blood flow velocity. Thus the complex impedance could be calculated enabling the computation of the pressure pulse in the frequency domain. Assuming just a primary wave reflection, forward and backward waves could be identified using a two point measuring method. To calculate the impedance, the blood flow velocity and the pulse wave velocity is needed as well as the Poisson ration and the ratio of vessel wall thickness to vessel diameter. The ratio of vessel wall thickness to vessel diameter can only be approximated due to the restricted

spatial resolution. The Poisson ratio is not directly accessible, so estimates from literature have to be taken for the calculations. However, the calculations in chapter 5 show, that the frequency-response curve of the pulse-wave-velocity, as well as the impedance, show only small variations by changing these parameters.

Thus the dynamic fraction of the arterial pulse pressure could be calculated by directly measuring the PWV and the time course of the blood flow velocity. Comparison of the calculated pressure pulses with the accordant flow pulses showed the expected phase shift between both pulse waves. The calculated maximum pressure amplitudes were in good accordance with pressure values from the literature obtained by invasive methods.

To determine the AP the pulse wave velocity has to be known. Since no MR-methods were available for that purpose, two different approaches to calculate the PWV with MR methods were established in the course of this study. Moreover, since the PWV potentially serves as an early indicator of vascular remodeling, this parameter is of great interest as it reflects the elasticity of the vessel wall. The two different approaches to estimate the PWV in the murine aorta allow the determination of the local PWV at a predefined location along the propagation pathway and the estimation of the regional PWV as the averaged value along a certain vessel wall segment. The measurement of the local pulse wave velocity is based on the time-resolved acquisition of the vessel wall strain and the blood volume flow. Both parameters were accessible by using a PC-Cine-sequence incorporating a specific acquisition scheme to sample the time-dependant data at a temporal resolution of 1000 frames per second. To determine the regional PWV an improvement of the two-point-transit-time method was implemented. By using time-resolved motion encoding along the propagation pathway 30 different interpolation points could be used to identify the respective starting time of the systolic pulse wave. Compared to the conventional two-point-measurement scheme, the total measurement time could thus be halved. Additionally, the use of 30 interpolation points significantly increased the accuracy of the calculation of the pulse wave velocity. Both methods were validated using an elastic vessel wall phantom. In vivo experiments with apoE<sup>(-/-)</sup>-mice and wild-type animals showed a good correlation between both methods. For the apoE<sup>(-/-)</sup>-mice an increase of the PWV could be identified when compared to the control group.

All measurements presented in this study are based on a precise synchronization of the data acquisition with the cardiac cycle of the mouse. Due to the strong interferences with rapid switching gradients, deriving an electrical signal by using common ECG-pads was not applicable. Therefore a new mechanical trigger-technique was introduced to generate cardiac and respiratory trigger pulses. The method is based on the monitoring of cardiac and respiratory motion with a pressure-sensitive balloon. Validation experiments could confirm the accuracy of the new trigger technique. Additionally, the simplified animal preparation makes the trigger technique with the pressure-sensitive balloon superior to the use of ECG-electrodes.

In summary, this study provides the development and the optimization of MR-applications to investigate the cardiovascular system of mice. Measurements of functional parameters in combination with the study of morphological parameters can serve as a helpful tool for pharmacological research.



# Literaturverzeichnis

- [1] CONSORTIUM, MOUSE GENOME SEQUENCING: *Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome*. Nature, 420(6915):520–562, 2002.
- [2] MURAL, RICHARD J ET AL.: *A comparison of whole-genome shotgun-derived mouse chromosome 16 and the human genome*. Science, 296(5573):1661–1671, 2002.
- [3] BLOCH, F., W.W. HANSEN und M. PACKARD: *Nuclear Induction*. Phys Rev, 70:460–474, 1946.
- [4] PURCELL, E.M., H.C. TORREY und R.V. POUND.: *Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid*. Phys Rev, 69:37–38, 1946.
- [5] LAUTERBUR, P. C.: *Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance*. Nature, 242:190–191, 1973.
- [6] MANSFIELD, P. und B. CHAPMAN: *NMR diffraction in solids*. J Phys C, 6:L422–L426, 1973.
- [7] RUFF, J., F. WIESMANN, K. H. HILLER, S. VOLL, M. VON KIENLIN, W. R. BAUER, E. ROMMEL, S. NEUBAUER und A. HAASE: *Magnetic resonance microimaging for noninvasive quantification of myocardial function and mass in the mouse*. Magn Reson Med, 40(1):43–48, 1998.
- [8] GILSON, W. D., Z. YANG, B. A. FRENCH und F. H. EPSTEIN: *Complementary displacement-encoded MRI for contrast-enhanced infarct detection and quantification of myocardial function in mice*. Magn Reson Med, 51(4):744–752, 2004.
- [9] STREIF, J. U., V. HEROLD, M. SZIMTENINGS, T. E. LANZ, M. NAHRENDORF, F. WIESMANN, E. ROMMEL und A. HAASE: *In vivo time-resolved quantitative motion mapping of the murine myocardium with phase contrast MRI*. Magn Reson Med, 49(2):315–321, 2003.
- [10] HAASE, A., J. FRAHM, D. MATHAEI, W. HÄNICKE und D. MERBOLDT: *FLASH imaging: rapid NMR imaging using low flip-angle pulses*. J Magn Reson, 67:258–266, 1986.
- [11] ROSS, R.: *Mechanisms of atherosclerosis—a review*. Adv Nephrol Necker Hosp, 19:79–86, 1990.
- [12] SANZ, J. und Z. A. FAYAD: *Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease*. Nature, 451(7181):953–957, 2008.
- [13] PLUMP, A. S. und J. L. BRESLOW: *Apolipoprotein E and the apolipoprotein E-deficient mouse*. Annu Rev Nutr, 15:495–518, 1995.

- [14] NAKASHIMA, Y., A. S. PLUMP, E. W. RAINES, J. L. BRESLOW und R. ROSS: *ApoE-deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree*. *Arterioscler Thromb*, 14(1):133–140, 1994.
- [15] FARACI, F. M. und C. D. SIGMUND: *Vascular biology in genetically altered mice : smaller vessels, bigger insight*. *Circ Res*, 85(12):1214–1225, 1999.
- [16] FAYAD, Z. A., J. T. FALLON, M. SHINNAR, S. WEHRLI, H. M. DANSKY, M. POON, J. J. BADIMON, S. A. CHARLTON, E. A. FISHER, J. L. BRESLOW und V. FUSTER: *Noninvasive In vivo high-resolution magnetic resonance imaging of atherosclerotic lesions in genetically engineered mice*. *Circulation*, 98(15):1541–1547, 1998.
- [17] ITSKOVICH, V. V., R. P. CHOUDHURY, J. G. AGUINALDO, J. T. FALLON, S. OMERHODZIC, E. A. FISHER und Z. A. FAYAD: *Characterization of aortic root atherosclerosis in ApoE knockout mice: high-resolution in vivo and ex vivo MRM with histological correlation*. *Magn Reson Med*, 49(2):381–385, 2003.
- [18] WIESMANN, F., M. SZIMTENINGS, A. FRYDRYCHOWICZ, R. ILLINGER, A. HUNECKE, E. ROMMEL, S. NEUBAUER und A. HAASE: *High-resolution MRI with cardiac and respiratory gating allows for accurate in vivo atherosclerotic plaque visualization in the murine aortic arch*. *Magn Reson Med*, 50(1):69–74, 2003.
- [19] SCHNEIDER, J. E., M. A. MCATEER, D. J. TYLER, K. CLARKE, K. M. CHANNON, R. P. CHOUDHURY und S. NEUBAUER: *High-resolution, multicontrast three-dimensional-MRI characterizes atherosclerotic plaque composition in ApoE<sup>-/-</sup> mice ex vivo*. *J Magn Reson Imaging*, 20(6):981–989, 2004.
- [20] HOCKINGS, P. D., T. ROBERTS, G. J. GALLOWAY, D. G. REID, D. A. HARRIS, M. VIDGEON-HART, P. H. GROOT, K. E. SUCKLING und G. M. BENSON: *Repeated three-dimensional magnetic resonance imaging of atherosclerosis development in innominate arteries of low-density lipoprotein receptor-knockout mice*. *Circulation*, 106(13):1716–1721, 2002.
- [21] LYON, R. T., A. RUNYON-HASS, H. R. DAVIS, S. GLAGOV und C. K. ZARINS: *Protection from atherosclerotic lesion formation by reduction of artery wall motion*. *J Vasc Surg*, 5(1):59–67, 1987.
- [22] THUBRIKAR, M. J., J. W. BAKER und S. P. NOLAN: *Inhibition of atherosclerosis associated with reduction of arterial intramural stress in rabbits*. *Arteriosclerosis*, 8(4):410–420, 1988.
- [23] KOHLER, T. R., T. R. KIRKMAN und A. W. CLOWES: *The effect of rigid external support on vein graft adaptation to the arterial circulation*. *J Vasc Surg*, 9(2):277–285, 1989.
- [24] TROPEA, B. I., S. P. SCHWARZACHER, A. CHANG, C. ASVAR, P. HUIE, R. K. SIBLEY und C. K. ZARINS: *Reduction of aortic wall motion inhibits hypertension-mediated experimental atherosclerosis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20(9):2127–2133, 2000.
- [25] XU, C. P., S. GLAGOV, M. A. ZATINA und C. K. ZARINS: *Hypertension sustains plaque progression despite reduction of hypercholesterolemia*. *Hypertension*, 18(2):123–129, 1991.
- [26] FUNG, Y. C. und S. Q. LIU: *Change of residual strains in arteries due to hypertrophy caused by aortic constriction*. *Circ Res*, 65(5):1340–1349, 1989.

- [27] GLAGOV, S., C. ZARINS, D. P. GIDDENS und D. N. KU: *Hemodynamics and atherosclerosis. Insights and perspectives gained from studies of human arteries.* Arch Pathol Lab Med, 112(10):1018–1031, 1988.
- [28] NABULSI, A. A., A. R. FOLSOM, A. WHITE, W. PATSCH, G. HEISS, K. K. WU und M. SZKLO: *Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women.* The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. N Engl J Med, 328(15):1069–1075, 1993.
- [29] CHELSKY, R., R. A. WILSON, M. J. MORTON, K. A. BURRY, P. E. PATTON, J. SZUMOWSKI und G. D. GIRAUD: *Alteration of ascending thoracic aorta compliance after treatment with menotropin.* Am J Obstet Gynecol, 176(6):1255–129, 1997.
- [30] BREITHAAPT-GROGLER, K., M. LING, H. BOUDOULAS und G. G. BELZ: *Protective effect of chronic garlic intake on elastic properties of aorta in the elderly.* Circulation, 96(8):2649–2655, 1997.
- [31] VAN DER HEIJDEN-SPEK, J. J., J. A. STAESSEN, R. H. FAGARD, A. P. HOEKS, H. A. BOUDIER und L. M. VAN BORTEL: *Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study.* Hypertension, 35(2):637–642, 2000.
- [32] KAWASAKI, T., S. SASAYAMA, S. YAGI, T. ASAKAWA und T. HIRAI: *Non-invasive assessment of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries.* Cardiovasc Res, 21(9):678–687, 1987.
- [33] MORENO, M. R., J. E. MOORE JR und R. MEULI: *Cross-sectional deformation of the aorta as measured with magnetic resonance imaging.* J Biomech Eng, 120(1):18–21, 1998.
- [34] FAYAD, Z. A. und V. FUSTER: *Clinical Imaging of the High-Risk or Vulnerable Atherosclerotic Plaque.* Circ Res, 89:305–316, 2001.
- [35] CARR, H. Y. und E. M. PURCELL: *Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments.* Phys Rev, 94:630–638, 1954.
- [36] MEIBOOM, S. und D. GILL: *Modified spin-echo method for measuring nuclear relaxation times.* Rev Sci Instrum, 29:688–691, 1958.
- [37] KUHSTREBE, J.: *Flußmessung am Mäuseherzen mit NMR-Methoden.* Diplomarbeit, Universität Würzburg, 2000.
- [38] ROMMEL, E., J. KUHSTREBE, F. WIESMANN, M. SZIMTENINGS, J. STREIF und A. HAASE: *A double trigger unit for ECG and breath triggered mouse heart imaging.* In: Proc 17th Annual Meeting, European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology, Seite 568, 2000.
- [39] KORIN, H. W., F. FARZANEH, R. C. WRIGHT und S. J. RIEDERER: *Compensation for effects of linear motion in MR imaging.* Magn Reson Med, 12(1):99–113, 1989.
- [40] NISHIMURA, D. G., J. I. JACKSON und J. M. PAULY: *On the nature and reduction of the displacement artifact in flow images.* Magn Reson Med, 22(2):481–492, 1991.
- [41] HAACKER, E. M. und G. W. LENZ: *Improving MR image quality in the presence of motion by using rephasing gradients.* AJR Am J Roentgenol, 148(6):1251–1258, 1987.

- [42] WEDDING, K. L., M. T. DRANEY, R. J. HERFKENS, C. K. ZARINS, C. A. TAYLOR und N. J. PELC: *Measurement of vessel wall strain using cine phase contrast MRI*. J Magn Reson Imaging, 15(4):418–428, 2002.
- [43] LAI, W. M., D. RUBIN und E. KREMPEL: *Introduction to continuum mechanics*. Pergamon Press Inc., Tarrytown, New York, 1993.
- [44] HOMBACH, V., O. GREBE und R.M. BOTNAR: *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*. Schattauer, Berlin, 2005.
- [45] FEINTUCH, A., P. RUENGSAKULRACH, A. LIN, J. ZHANG, Y. Q. ZHOU, J. BISHOP, L. DAVIDSON, D. COURTMAN, F. S. FOSTER, D. A. STEINMAN, R. M. HENKELMAN und C. R. ETHIER: *Hemodynamics in the mouse aortic arch as assessed by MRI, ultrasound, and numerical modeling*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 292(2):H884–H892, 2007.
- [46] BERR, S. S., R. J. ROY, B.A. FRENCH, Z. YANG, W. GILSON, C.M. KRAMER und F.H. EPSTEIN: *Black blood gradient echo cine magnetic resonance imaging of the mouse heart*. Magn Reson Med, 53(5):1074–1079, 2005.
- [47] HOKANSON, D. E., D. J. MOZERSKY, D. S. SUMNER und D. E. STRANDNESS JR: *A phase-locked echo tracking system for recording arterial diameter changes in vivo*. J Appl Physiol, 32(5):728–733, 1972.
- [48] HARTLEY, C. J., A. K. REDDY, S. MADALA, M. L. ENTMAN, L. H. MICHAEL und G. E. TAFFET: *Noninvasive ultrasonic measurement of arterial wall motion in mice*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 287(3):H1426–H1432, 2004.
- [49] DRANEY, M. T., F. R. ARKO, M. T. ALLEY, M. MARKL, R. J. HERFKENS, N. J. PELC, C. K. ZARINS und C. A. TAYLOR: *Quantification of vessel wall motion and cyclic strain using cine phase contrast MRI: in vivo validation in the porcine aorta*. Magn Reson Med, 52(2):286–295, 2004.
- [50] CHIEN, D., D. SALONER, G. LAUB und C. M. ANDERSON: *High resolution cine MRI of vessel distension*. J Comput Assist Tomogr, 18(4):576–580, 1994.
- [51] LALANDE, A., P. KHAU VAN KIEN, N. SALVE, D. BEN SALEM, L. LEGRAND, P. M. WALKER, J. E. WOLF und F. BRUNOTTE: *Automatic determination of aortic compliance with cine-magnetic resonance imaging: an application of fuzzy logic theory*. Invest Radiol, 37(12):685–691, 2002.
- [52] ZERHOUNI, E. A., D. M. PARISH, W. J. ROGERS, A. YANG und E. P. SHAPIRO: *Human heart: tagging with MR imaging—a method for noninvasive assessment of myocardial motion*. Radiology, 169(1):59–63, 1988.
- [53] PELC, N. J., R. J. HERFKENS, A. SHIMAKAWA und D. R. ENZMANN: *Phase contrast cine magnetic resonance imaging*. Magn Reson Q, 7(4):229–254, 1991.
- [54] PELC, N. J., M. DRANGOVA, L. R. PELC, Y. ZHU, D. C. NOLL, B. S. BOWMAN und R. J. HERFKENS: *Tracking of cyclic motion with phase-contrast cine MR velocity data*. J Magn Reson Imaging, 5(3):339–345, 1995.

- [55] PELC, L. R., J. SAYRE, K. YUN, L. J. CASTRO, R. J. HERFKENS, D. C. MILLER und N. J. PELC: *Evaluation of myocardial motion tracking with cine-phase contrast magnetic resonance imaging*. Invest Radiol, 29(12):1038–1042, 1994.
- [56] MÖRCHEL, P.: *Quantitative 3D-Bewegungsmessung am Myokard der Maus mit Phasendifferenz NMR-Methoden bei 17,6 Tesla*. Diplomarbeit, Universität Würzburg, 2003.
- [57] LINGAMNENI, A., P. A. HARDY, K. A. POWELL, N. J. PELC und R. D. WHITE: *Validation of cine phase-contrast MR imaging for motion analysis*. J Magn Reson Imaging, 5(3):331–338, 1995.
- [58] ELTER, PETER: *Methoden und Systeme zur nichtinvasiven kontinuierlichen und belastungsfreien Blutdruckmessung*. Doktorarbeit, Universität Karlsruhe, 2001.
- [59] CARO, C. G., T.J. PEDLEY, R.C. SCHROTER und W.A. SEED: *The Mechanics of the Circulation*. Oxford University Press, Oxford, 1978.
- [60] HOPPE, W., W. LOHMANN, H. MARKL und H. ZIEGLER (Herausgeber): *Biophysik*. Springer, Berlin, 1978.
- [61] LI, J. K., J. MELBIN, R. A. RIFFLE und A. NOORDERGRAAF: *Pulse wave propagation*. Circ Res, 49(2):442–452, 1981.
- [62] LI, J. K.: *Dynamics of the vascular system*. World Scientific Publishing, 2004.
- [63] ZAMIR, M.: *The Physics of Pulsatile Flow*. Springer, New York, 2000.
- [64] DUAN, B. und M. ZAMIR: *Viscous damping in one-dimensional wave transmission*. J. Acoust. Sec. Am, 92(6):3358–3363, 1992.
- [65] WOMERSLEY, J.R.: *Oscillatory Motion of a Viscous Liquid in a Thin-Walled Elastic Tube-I: The Linear Approximation of Long Waves*. Philosophical Magazine, 46, 1955.
- [66] HASHIM, SHAHRUL und DAVID RICHENS: *Finite element method in cardiac surgery*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 5(1):5–8, 2006.
- [67] VLIET, B. N. VAN, L. L. CHAFE, V. ANTIC, S. SCHNYDER-CANDRIAN und J. P. MONTANI: *Direct and indirect methods used to study arterial blood pressure*. J Pharmacol Toxicol Methods, 44(2):361–373, 2000.
- [68] BLIZARD, D. A., A. LIONIKAS, D. J. VANDENBERGH, T. VASILOPOULOS, G. S. GERHARD, J. W. GRIFFITH, L. C. KLEIN, J. T. STOUT, H. A. MACK, J. M. LAKOSKI, L. LARSSON, J. M. SPICER, G. P. VOGLER und G. E. MCCLEARN: *Blood pressure and heart rate QTL in mice of the B6/D2 lineage: sex differences and environmental influences*. Physiol Genomics, 36(3):158–166, 2009.
- [69] WEN, S. F., J. M. TREMBLAY, M. H. QU und J. G. WEBSTER: *An impedance method for blood pressure measurement in awake rats without preheating*. Hypertension, 11(4):371–375, 1988.
- [70] CARLSON, S. H. und J. M. WYSS: *Long-term telemetric recording of arterial pressure and heart rate in mice fed basal and high NaCl diets*. Hypertension, 35(2):E1–E5, 2000.

- [71] LAFFON, E., R. MARTHAN, M. MONTAUDON, V. LATRABE, F. LAURENT und D. DUCASSOU: *Feasibility of aortic pulse pressure and pressure wave velocity MRI measurement in young adults*. J Magn Reson Imaging, 21(1):53–58, 2005.
- [72] URCHUK, S. N., S. E. FREMES und D. B. PLEWES: *In vivo validation of MR pulse pressure measurement in an aortic flow model: preliminary results*. Magn Reson Med, 38(2):215–223, 1997.
- [73] BALLEUX-BUYENS, F., O. JOLIVET, J. BITTOUN und A. HERMENT: *Velocity encoding versus acceleration encoding for pressure gradient estimation in MR haemodynamic studies*. Phys Med Biol, 51(19):4747–4758, 2006.
- [74] TASU, J. P., E. MOUSSEAU, A. DELOUCHE, C. ODDOU, O. JOLIVET und J. BITTOUN: *Estimation of pressure gradients in pulsatile flow from magnetic resonance acceleration measurements*. Magn Reson Med, 44(1):66–72, 2000.
- [75] McDONALD, D.A.: *Blood Flow in arteries*. Edward Arnold, Londond, 1974.
- [76] DUAN, B. und M. ZAMIR: *Reflection coefficients in pulsatile flow through converging junctions and the pressure distribution in a simple loop*. J Biomech, 26(12):1439–1447, 1993.
- [77] DUAN, B. und M. ZAMIR: *Mechanics of wave reflections in a coronary bypass loop model: the possibility of partial flow cut-off*. J Biomech, 28(5):567–574, 1995.
- [78] YANG, R., L. POWELL-BRAXTON, A. K. OGAWARA, N. DYBDAL, S. BUNTING, O. OHNEDA und H. JIN: *Hypertension and endothelial dysfunction in apolipoprotein E knockout mice*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 19(11):2762–2768, 1999.
- [79] O’ROURKE, M. F., J. A. STAESSEN, C. VLACHOPOULOS, D. DUPREZ und G. E. PLANTE: *Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values*. Am J Hypertens, 15(5):426–444, 2002.
- [80] LAURENT, S., J. COCKCROFT, L. VAN BORTEL, P. BOUTOUYRIE, C. GIANNATTASIO, D. HAYOZ, B. PANNIER, C. VLACHOPOULOS, I. WILKINSON, H. STRUIJKER-BOUDIER und EUROPEAN NETWORK FOR NON-INVASIVE INVESTIGATION OF LARGE ARTERIES: *Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications*. Eur Heart J, 27(21):2588–2605, 2006.
- [81] BLACHER, J., B. PANNIER, A. P. GUERIN, S. J. MARCHAIS, M. E. SAFAR und G. M. LONDON: *Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease*. Hypertension, 32(3):570–574, 1998.
- [82] BLACHER, J., A. P. GUERIN, B. PANNIER, S. J. MARCHAIS, M. E. SAFAR und G. M. LONDON: *Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease*. Circulation, 99(18):2434–2439, 1999.
- [83] LAURENT, S., S. KATSAHIAN, C. FASSOT, A. I. TROPEANO, I. GAUTIER, B. LALOUX und P. BOUTOUYRIE: *Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension*. Stroke, 34(5):1203–1206, 2003.
- [84] REDDICK, R. L., S. H. ZHANG und N. MAEDA: *Atherosclerosis in mice lacking apo E. Evaluation of lesional development and progression*. Arterioscler Thromb, 14(1):141–147, 1994.

- [85] OSADA, J., J. JOVEN und N. MAEDA: *The value of apolipoprotein E knockout mice for studying the effects of dietary fat and cholesterol on atherogenesis*. *Curr Opin Lipidol*, 11(1):25–29, 2000.
- [86] HARTLEY, C. J., G. E. TAFFET, L. H. MICHAEL, T. T. PHAM und M. L. ENTMAN: *Noninvasive determination of pulse-wave velocity in mice*. *Am J Physiol*, 273(1):H494–H500, 1997.
- [87] HARTLEY, C. J., A. K. REDDY, S. MADALA, B. MARTIN-McNULTY, R. VERGONA, M. E. SULLIVAN, M. HALKS-MILLER, G. E. TAFFET, L. H. MICHAEL, M. L. ENTMAN und Y. X. WANG: *Hemodynamic changes in apolipoprotein E-knockout mice*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 279(5):H2326–H2334, 2000.
- [88] REDDY, A. K., G. E. TAFFET, S. MADALA, L. H. MICHAEL, M. L. ENTMAN und C. J. HARTLEY: *Noninvasive blood pressure measurement in mice using pulsed Doppler ultrasound*. *Ultrasound Med Biol*, 29(3):379–385, 2003.
- [89] WANG, YI-XIN: *Cardiovascular functional phenotypes and pharmacological responses in apolipoprotein E deficient mice*. *Neurobiol Aging*, 26(3):309–316, 2005.
- [90] WANG, Y. X., M. HALKS-MILLER, R. VERGONA, M. E. SULLIVAN, R. FITCH, C. MALLARI, B. MARTIN-McNULTY, V. DA CUNHA, A. FREAY, G. M. RUBANYI und K. KAUSER: *Increased aortic stiffness assessed by pulse wave velocity in apolipoprotein E-deficient mice*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 278(2):H428–H434, 2000.
- [91] VULLIÉMOZ, S., N. STERGIOPULOS und R. MEULI: *Estimation of local aortic elastic properties with MRI*. *Magn Reson Med*, 47(4):649–654, 2002.
- [92] WILLIAMS, R., A. NEEDLES, E. CHERIN, Y. Q. ZHOU, R. M. HENKELMAN, S. L. ADAMSON und F. S. FOSTER: *Noninvasive ultrasonic measurement of regional and local pulse-wave velocity in mice*. *Ultrasound Med Biol*, 33(9):1368–1375, 2007.
- [93] KARAMANOGLU, M.: *Errors in estimating propagation distances in pulse wave velocity*. *Hypertension*, 41(6):e8; author reply e8, 2003.
- [94] CHOUDHURY, R. P., Z. A. FAYAD, J. G. AGUINALDO, V. V. ITSKOVICH, J. X. RONG, J. T. FALLON und E. A. FISHER: *Serial, noninvasive, in vivo magnetic resonance microscopy detects the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice and its progression by arterial wall remodeling*. *J Magn Reson Imaging*, 17(2):184–189, 2003.
- [95] HEROLD, V., P. MÖRCHEL, C. FABER, E. ROMMEL, A. HAASE und P. M. JAKOB: *In vivo quantitative three-dimensional motion mapping of the murine myocardium with PC-MRI at 17.6 T*. *Magn Reson Med*, 55(5):1058–1064, 2006.
- [96] RUFF, J., F. WIESMANN, T. LANZ und A. HAASE: *Magnetic resonance imaging of coronary arteries and heart valves in a living mouse: techniques and preliminary results*. *J Magn Reson*, 146(2):290–296, 2000.
- [97] BRILEY-SAEBO, K. C., W. J. M. MULDER, V. MANI, F. HYAFIL, V. AMIRBEKIAN, J. G. S. AGUINALDO, E. A. FISHER und Z. A. FAYAD: *Magnetic resonance imaging of vulnerable atherosclerotic plaques: current imaging strategies and molecular imaging probes*. *J Magn Reson Imaging*, 26(3):460–479, 2007.

- [98] PARCZYK, M., G. KLUG, T. SCHULZE-TILL, W. BAUER, E. ROMMEL und P.M. JAKOB: *In vivo MR-Messung der Pulswellengeschwindigkeit in der murinen Aorta bei 17,6 Tesla*. In: *10. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM e. V.*, 2007.
- [99] DUJARDIN, J. P. und D. N. STONE: *Characteristic impedance of the proximal aorta determined in the time and frequency domain: a comparison*. *Med Biol Eng Comput*, 19(5):565–568, 1981.
- [100] HEROLD, V.: *In vivo Bewegungsmessung am Myokard der Maus mit NMR-Methoden*. Diplomarbeit, Universität Würzburg, 2001.
- [101] FIELDEN, S. W., B. K. FORNWALT, M. JEROSCH-HEROLD, R. L. EISNER, A. E. STILLMAN und J. N. OSHINSKI: *A new method for the determination of aortic pulse wave velocity using cross-correlation on 2D PCMR velocity data*. *J Magn Reson Imaging*, 27(6):1382–1387, 2008.
- [102] DEAN, W.R.: *Note on the motion of fluid in a curved pipe*. *Philos Mag*, 4:208–223, 1927.
- [103] DEAN, W.R.: *The stream line motion of fluid in a curved pipe*. *Philos Mag*, 5:674–695, 1928.
- [104] WOLF, R. L., R. L. EHMAN, S. J. RIEDERER und P. J. ROSSMAN: *Analysis of systematic and random error in MR volumetric flow measurements*. *Magn Reson Med*, 30(1):82–91, 1993.
- [105] ARAI, A. E., C. C. GAITHER 3RD, F. H. EPSTEIN, R. S. BALABAN und S. D. WOLFF: *Myocardial velocity gradient imaging by phase contrast MRI with application to regional function in myocardial ischemia*. *Magn Reson Med*, 42(1):98–109, 1999.
- [106] GARDIN, J. M., F. M. SIRI, R. N. KITSIS, J. G. EDWARDS und L. A. LEINWAND: *Echocardiographic assessment of left ventricular mass and systolic function in mice*. *Circ Res*, 76(5):907–914, 1995.
- [107] GUI, Y. H., K. K. LINASK, P. KHOWSATHIT und J. C. HUHTA: *Doppler echocardiography of normal and abnormal embryonic mouse heart*. *Pediatr Res*, 40(4):633–642, 1996.
- [108] POLLICK, C., S. L. HALE und R. A. KLONER: *Echocardiographic and cardiac Doppler assessment of mice*. *J Am Soc Echocardiogr*, 8(5):602–610, 1995.
- [109] HOIT, B. D., S. F. KHOURY, E. G. KRANIAS, N. BALL und R. A. WALSH: *In vivo echocardiographic detection of enhanced left ventricular function in gene-targeted mice with phospholamban deficiency*. *Circ Res*, 77(3):632–637, 1995.
- [110] TANAKA, N., N. DALTON, L. MAO, H. A. ROCKMAN, K. L. PETERSON, K. R. GOTTS-HALL, J. J. HUNTER, K. R. CHIEN und J. ROSS JR: *Transthoracic echocardiography in models of cardiac disease in the mouse*. *Circulation*, 94(5):1109–1117, 1996.
- [111] ORITA, J., E. SATO, S. SABURI, T. NISHIDA und Y. TOYODA: *Magnetic resonance imaging of the internal structure of the mouse fetus*. *Exp Anim*, 45(2):171–174, 1996.
- [112] STREIF, J. U. G., M. NAHRENDORF, K.-H. HILLER, C. WALLER, F. WIESMANN, E. ROMMEL, A. HAASE und W. R. BAUER: *In vivo assessment of absolute perfusion and intracapillary blood volume in the murine myocardium by spin labeling magnetic resonance imaging*. *Magn Reson Med*, 53(3):584–592, 2005.

- [113] EPSTEIN, F. H., Z. YANG, W. D. GILSON, S. S. BERR, C. M. KRAMER und B. A. FRENCH: *MR tagging early after myocardial infarction in mice demonstrates contractile dysfunction in adjacent and remote regions*. Magn Reson Med, 48(2):399–403, 2002.
- [114] ZHOU, R., S. PICKUP, J. D. GLICKSON, C. H. SCOTT und V. A. FERRARI: *Assessment of global and regional myocardial function in the mouse using cine and tagged MRI*. Magn Reson Med, 49(4):760–764, 2003.
- [115] KOLANDAIVELU, A. und R. BALABAN: *Quantitative evaluation of regional strain in mice using SPAMM tagging and DENSE*. In: *Proc 8th Annual Meeting*, Seite 1610, Denver, 2000.
- [116] ALETRAS, A. H., S. DING, R. S. BALABAN und H. WEN: *DENSE: displacement encoding with stimulated echoes in cardiac functional MRI*. J Magn Reson, 137(1):247–252, 1999.
- [117] KIM, D., W. D. GILSON, C. M. KRAMER und F. H. EPSTEIN: *Myocardial tissue tracking with two-dimensional cine displacement-encoded MR imaging: development and initial evaluation*. Radiology, 230(3):862–871, 2004.
- [118] ALETRAS, A. H. und H. WEN: *Mixed echo train acquisition displacement encoding with stimulated echoes: an optimized DENSE method for in vivo functional imaging of the human heart*. Magn Reson Med, 46(3):523–534, 2001.
- [119] EPSTEIN, F. H. und W. D. GILSON: *Displacement-encoded cardiac MRI using cosine and sine modulation to eliminate (CANSEL) artifact-generating echoes*. Magn Reson Med, 52(4):774–781, 2004.
- [120] BRYANT, D. J., J. A. PAYNE, D. N. FIRMIN und D. B. LONGMORE: *Measurement of flow with NMR imaging using a gradient pulse and phase difference technique*. J Comput Assist Tomogr, 8(4):588–593, 1984.
- [121] FIRMIN, D. N., G. L. NAYLER, R. H. KLIPSTEIN, S. R. UNDERWOOD, R. S. REES und D. B. LONGMORE: *In vivo validation of MR velocity imaging*. J Comput Assist Tomogr, 11(5):751–756, 1987.
- [122] NAYLER, G. L., D. N. FIRMIN und D. B. LONGMORE: *Blood flow imaging by cine magnetic resonance*. J Comput Assist Tomogr, 10(5):715–722, 1986.
- [123] STAHLBERG, F., C. THOMSEN, L. SONDERGAARD und O. HENRIKSEN: *Pulse sequence design for MR velocity mapping of complex flow: notes on the necessity of low echo times*. Magn Reson Imaging, 12(8):1255–1262, 1994.
- [124] MARKL, M., B. SCHNEIDER, J. HENNIG, S. PESCHL, J. WINTERER, T. KRAUSE und J. LAUBENBERGER: *Cardiac phase contrast gradient echo MRI: measurement of myocardial wall motion in healthy volunteers and patients*. Int J Card Imaging, 15(6):441–452, 1999.
- [125] HAACKER, E. M., R. W. BROWN, M. R. THOMPSON und RAMESH VENKATESAN: *Magnetic Resonance Imaging*. John Wiley and Sons, Inc., 1999.
- [126] AXEL, L. und D. MORTON: *MR flow imaging by velocity-compensated/uncompensated difference images*. J Comput Assist Tomogr, 11(1):31–34, 1987.



# Publikationsliste

## Originalarbeiten

**V Herold**, M Parczyk, P Mörchel, CH Ziener, G Klug, WR Bauer, E Rommel, PM Jakob. *In vivo measurement of local aortic pulse-wave velocity in mice with MR microscopy at 17.6 Tesla*; Magn. Reson. Med. 61:1293-1299 (2009).

**V Herold**, J Wellen, CH Ziener, T Weber, KH Hiller, P Nordbeck, E Rommel, A Haase, WR Bauer, PM Jakob, SK Sarkar. *In vivo comparison of atherosclerotic plaque progression with vessel wall strain and blood flow velocity in apoE<sup>(-/-)</sup>-mice with MR-microscopy at 17.6 T*; Magn. Reson. Mater. Phys. 22:159-166 (2009).

**V Herold**, E Rommel, M Parczyk, X Helluy, P Nordbeck, WR Bauer, PM Jakob. *Interference free cardiac and respiratory gating for cardiovascular MRI in Mice*; J. Magn. Reson. Imag. (eingereicht).

**V Herold**, P Mörchel, C Faber, E Rommel, A Haase, PM Jakob. *In vivo quantitative three-dimensional motion mapping of the murine myocardium with PC-MRI at 17.6 T*; Magn. Reson. Med. 55:1058-1064 (2006).

**V Herold**, M Parczyk, CH Ziener, WR Bauer, E Rommel, PM Jakob. *In vivo quantification of aortic vessel wall strain in mice with PC-Cine-MRI at 17.6 T*; (in Vorbereitung).

**V Herold**, M Parczyk, CH Ziener, P Nordbeck, WR Bauer, E Rommel, PM Jakob. *In vivo measurement of local and regional aortic pulse-wave velocity in mice with MR-microscopy*; J. Magn. Reson. Imag. (eingereicht).

M Parczyk, **V Herold**, G Klug, WR Bauer, E Rommel, PM Jakob. *In vivo transit time measurements of aortic pulse wave velocity in mice with high-field MRI at 17.6 Tesla*; (in Vorbereitung).

F Wiesmann, **V Herold**, JUG Streiff, M Nahrendorf, S Neubauer, E Rommel, A Haase. *Novel insights into LV remodeling after murine myocardial infarction by in vivo magnetic resonance tissue velocity mapping*; Int J Cardiovasc Imaging. 20(4):289-91 (2004).

JUG Streif, **V Herold**, M Szimtenings, TE Lanz, M Nahrendorf, F Wiesmann, E Rommel, A Haase. *In vivo time-resolved quantitative motion mapping of the murine myocardium with phase contrast MRI*; Magn. Reson. Med. 49:315-321 (2003).

CH Ziener, WR Bauer, G Melkus, T Weber, **V Herold**, PM Jakob. *Structure-specific magnetic field inhomogeneities and its effect on the correlation time*; Magn. Reson. Imaging 24, 1341-1347 (2006).

CH Ziener, T Kampf, G Melkus, **V Herold**, T Weber, G Reents, PM Jakob, WR Bauer. *Local frequency density of states around field inhomogeneities in magnetic resonance imaging: Effects of diffusion*; Phys. Rev. E 76, 031915 (2007).

CH Ziener, T Kampf, **V Herold**, PM Jakob, WR Bauer, W Nadler. *Frequency autocorrelation function of stochastically fluctuating fields caused by specific magnetic field inhomogeneities*; J Chem Phys 129, 014507 (2008).

G Klug, T Kampf, CH Ziener, M Parczyk, E Bauer, **V Herold**, T Schulze-Till, E Rommel, PM Jakob, W Bauer. *Murine atherosclerotic plaque imaging with the USPIO Ferumoxtran-10*; Front Biosc. 14:2546-52 (2009).

P Nordbeck, I Weiss, P Ehses, O Ritter, M Warmuth, F Fidler, **V Herold**, PM Jakob, ME Ladd, HH Quick, WR Bauer. *Measuring RF-induced currents inside implants: Impact of device configuration on MRI safety of cardiac pacemaker leads*; Magn. Reson. Med. 61:570-8 (2009).

C Schlünder, R Brederlow, P Wieczorek, C Dahl, J Holz, M Röhner, S Kessel, **V Herold**, K Goser, W Weber, R Thewes. *Trapping mechanisms in negative bias temperature stressed p-MOSFETs*; Microelectronics Reliability. 39:821-826 (1999).

## Vorträge

**V Herold**, P Mörchel, C Faber, A Haase, PM Jakob. *In vivo time resolved measurement of vessel wall strain of the ascending aorta in mice at 17.6 T*; Proc. ISMRM 12:555, (Kyoto 2005).

**V Herold**, P Mörchel, C Faber, E Rommel, A Haase, PM Jakob, *In vivo cardiac and vascular imaging in mice at 17.6 T*; Proc. Highfield Symposium, (Würzburg 2006), (eingeladen).

JUG Streif, **V Herold**, M Szimtenings, TE Lanz, M Nahrendorf, F Wiesmann, E Rommel, A Haase. *In vivo time-resolved quantitative motion mapping of the myocardium of mice with phase-contrast cine MRI*; Proc. High resolution imaging in small animals, 154, (Washington DC 2001).

P Mörchel, **V Herold**, C Faber, E Rommel, A Haase. *High field in-vivo quantitative 3D motion mapping of murine myocardium with phase contrast MRI*; Proc. ICMRM, C-38, (Snowbird 2003).

P Mörchel, **V Herold**, C Faber, E Rommel, A Haase. *Quantitative 3D in vivo motion mapping of murine myocardium with phase contrast MRI at 17.6 Tesla*; Proc. ESMRMB, (Rotterdam 2004).

G Klug, T Kampf, X Helluy, M Parczyk, T Schulze-Till, **V Herold**, E Rommel, PM Jakob, WR Bauer. *Murine atherosclerotic plaque characterization with multimodal MR-imaging and data post-processing at 17.6 Tesla*; Molekulare Bildgebung, (Kiel 2007).

M Parczyk, **V Herold**, G Klug, WR Bauer, E Rommel, PM Jakob. *In vivo measurement of regional and local aortic pulse-wave velocity in mice with MRI at 17.6 Tesla*; ESC, Hot Line Session, (München 2008).

## Poster

**V Herold**, M Parczyk, G Klug, WR Bauer, PM Jakob, E Rommel. *In vivo measurement of regional and local pulse-wave velocity in mice with MRI at 17.6 T*; Proc. ISMRM 17:1859, (Honolulu 2009).

**V Herold**, M Parczyk, C Ziener, G Klug, E Rommel, WR Bauer, PM Jakob. *In vivo Magnetresonanzbildgebung zur Messung der lokalen Pulswellengeschwindigkeit an der Maus bei 17,6 Tesla*; 74. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Herz - und Kreislaufforschung e.V., Poster 841, (Mannheim 2008).

**V Herold**, G Klug, M Parczyk, C Ziener, T Weber, S Sarkar, WR Bauer, E Rommel, PM Jakob. *In vivo measurement of local pulse-wave velocity in mice with MRI at 17.6 T*; Proc. ISMRM 16:907, (Toronto 2008).

**V Herold**, S Aussenhofer, KH Hiller, D Gareis, C Faber, A Haase, PM Jakob. *In vivo atherosclerotic plaque visualization and assessment of functional vessel wall parameters in the murine aorta using high resolution MRI at 17.6 T*; Proc. ISMRM 13:1767, (Miami 2005).

**V Herold**, JUG Streif, M Szimtenings, TE Lanz, M Nahrendorf, F Wiesmann, E Rommel, A Haase. *In vivo time-resolved quantitative motion mapping of healthy and infarcted murine myocardium with phase contrast MRI*; Proc. ISMRM 10:1689, (Honolulu 2002).

M Parczyk, **V Herold**, G Klug, PM Jakob, WR Bauer, E Rommel. *Regional transit time measurement of pulse wave velocity in the murine aorta*; Proc. ISMRM 17:1850, (Honolulu 2009).

M Parczyk, **V Herold**, G Klug, T Schulze-Till, WR Bauer, E Rommel, PM Jakob. *In vivo transit time MR-measurements of pulse wave velocity in the murine aorta at 17.6 Tesla*; Proc. ISMRM 16:906, (Toronto 2008).

G Klug, **V Herold**, M Parczyk, E Bauer, T Schulze-Till, E Rommel, PM Jakob, WR Bauer. *In vivo and ex vivo plaque characterisation in the aortic arch of apoE<sup>(-/-)</sup>-mice with high-resolution multi-parametric magnetic resonance imaging at 17.6 Tesla*; Proc. ISMRM 16:2855, (Toronto 2008).

G Klug, **V Herold**, M Parczyk, E Bauer, T Schulze-Till, E Rommel, PM Jakob, WR Bauer. *In vivo und ex vivo Plaque Charakterisierung im Aortenbogen von apoE<sup>(-/-)</sup>-Mäusen mittels hochaufgelöster multi-parametrischer MRT bei 17,6 Tesla*; 114. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, (Wiesbaden 2008).

G Klug, **V Herold**, M Parczyk, E Bauer, T Schulze-Till, E Rommel, PM Jakob, WR Bauer. *In vivo and ex vivo plaque characterisation in the aortic arch of apoE<sup>(-/-)</sup>-mice with high-resolution multi-parametric magnetic resonance imaging at 17.6 Tesla*; ESC, (München 2008).

G Klug, **V Herold**, M Parczyk, E Bauer, T Schulze-Till, E Rommel, PM Jakob, WR Bauer. *In vivo and ex vivo plaque characterisation in the aortic arch of apoE<sup>(-/-)</sup>-mice with high-resolution multi-parametric magnetic resonance imaging at 17.6 Tesla*; ESC, (München 2008).

C Ziener, **V Herold**, G Klug, M Parczyk, E Rommel, PM Jakob, WR Bauer. *Nichtinvasive in vivo Messung der regionalen Pulswellengeschwindigkeit mittels hochauflösender MRI*; 74. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Herz - und Kreislaufforschung e.V., 1491, (Mannheim 2008).

CH Ziener, **V Herold**, M Parczyk, G Klug, T Kampf, E Rommel, P Jakob, W Bauer. *In-vivo-Messung der regionalen und lokalen Pulswellengeschwindigkeit in der Aorta der Maus mittels MR-Bildgebung bei 17,6 Tesla*; 114. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, 245, (Wiesbaden 2008).

CH Ziener, T Kampf, **V Herold**, PM Jakob, WR Bauer, W Nadler. *Temporal correlation function around spheres and cylinders*; 9th International Bologna Conference Magnetic Resonance in Porous Media, 101, (Cambridge MA 2008).

S Köhler, JUG Streif, **V Herold**, M Szimtenings, TR Lanz, M Nahrendorf, F Wiesmann, A Greiser, T Neuberger, E Rommel, C Waller, KH Hiller, WR Bauer, A Haase. *Charakterisierung der Funktion von Kleintierherzen mit MR-Methoden*; 17. Physiologen / Kardiologen Workshop, (Würzburg 2001).

G Klug, TC Basse-Lüsebrink, C Schnell, T Kampf, E Bauer, **V Herold**, M Parczyk, E Rommel, G Stoll, PM Jakob, WR Bauer.  *$^1H/^{19}F$  molecular MR-imaging in mouse models of acute and chronic inflammation*; Proc ISMRM 17:3172, (Honolulu 2009).

# Danksagung

Diese Arbeit konnte nur entstehen durch die tatkräftige Unterstützung und den Beitrag vieler Einzelner, bei denen ich mich an dieser Stelle bedanken möchte. Mein ganz besonderer Dank gilt...

...**Prof. Dr. Peter Michael Jakob**, der mir die Möglichkeit gab am Lehrstuhl für Experimentelle Physik 5 zu promovieren. Mit seiner Arbeit hat er die Voraussetzungen für ein besonders positives und fruchtbares Arbeitsumfeld geschaffen, indem es viel Spaß gemacht hat zu forschen. Durch seine Fähigkeit mit den richtigen Fragen wesentliche Zusammenhänge aufzuzeigen waren die Gespräche mit ihm stets ein Wegweiser und eine wichtige Motivation.

...**Prof. Dr. Dr. Wolfgang Rudolf Bauer** für die vielen Anregungen und Fragestellungen rund um die Herzbildgebung, die mir eine große Hilfe waren, sowie für die Finanzierung großer Teile dieser Arbeit durch den Sonderforschungsbereich 688.

...**Prof. Dr. Axel Haase** für die Bereitstellung des Themas der Doktorarbeit und die Initiierung der Kooperation zwischen unserem Lehrstuhl und Glaxo-Smith-Kline.

...**Eberhard Rommel**, der uns als Teilprojektleiter des SFB-Projekts B4 in vielen Gesprächen unterstützt hat und mit uns nach Lösungen gesucht hat.

...**Marco Parczyk** für die ausgezeichnete Zusammenarbeit im Rahmen unseres „Pulswellenprojekts“. Die unzähligen fruchtbaren Diskussionen mit ihm haben stets zu neuen Erkenntnissen geführt und unsere Arbeit wesentlich bereichert.

...**Dr. Karl-Heinz Hiller** für die Klärung unzähliger Fragen rund um die Organisation der Tierexperimente und die Hilfe bei der Kooperation mit Glaxo-Smith-Kline.

...**Sabine Voll, Carmen Bundschuh und Sebastian Außenhofer** für die Hilfe bei allen Fragen rund um das „Tierhandling“. Besonders für die Vor- und Nachbereitung der Messungen in unserem GSK-Projekt schulde ich ihnen großen Dank.

...**Dr. Christian Ziener** als angenehmen Zimmergenossen, „Motivator“ und aufmerksamen Korrekturleser.

...**Thomas Kampf** für viele Diskussionen und Anregungen rund um mathematische und physikalische Probleme bei den Pulswellen- und Druckmessungen.

...**Susanta Sarkar, Jeremy Wellen** aus Philadelphia für die Gastfreundschaft bei meinem Aufenthalt bei GSK und die gute Kooperation.

...**Philipp Mörchel**, als sehr angenehmen Diplomand, mit dem das Arbeiten großen Spaß gemacht hat. Darüberhinaus hat mir seine unkomplizierte und schnelle Hilfe bei Computerfragen viel Zeit erspart.

...**Dr. Volker Behr** für die ausgezeichnete Betreuung unseres Computernetzwerkes.

...den 750ern: **Prof. Dr. Cornelius Faber, Philipp Mörchel, Gerd Melkus, Dr. Thomas Neuberger, Dr. Thomas Weber, Vikas Gulani MD, Dr. Xavier Helluy** für die Hilfe bei allen Unwegbarkeiten mit unserem 750er und die tolle Zusammenarbeit.

... allen Korrekturlesern dieser Arbeit und der englischen Manuskripte: **Marco Parczyk, Thomas Kampf, Philipp Mörchel, Dr. Karl-Heinz Hiller, Dr. Christian Ziener, Nicole Weidinger, Tanja Herold, Ashley und Thomas Basse-Lüsebrink, Dr. Nicole Seiberlich, Dr. Florian Fidler**.

... und natürlich der gesamten **Arbeitsgruppe EP5**.



# Eidesstattliche Versicherung

Gemäß §5 Absatz 1 Satz 4 und Absatz 2 Satz 2 der Promotionsordnung der Fakultät für Physik und Astronomie der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg.

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich, Volker Herold, geboren am 08.04.1975 in Markt-Heidenfeld, die Dissertation selbständig angefertigt habe. Ich habe keine anderen Hilfsmittel als die in der Arbeit angegebenen benutzt. 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 21.6.2001 wurde mir von der Julius-Maximilians-Universität Würzburg der akademische Grad „Diplom-Physiker (Univ.)“ verliehen. Am 12.09.2007 wurde mir vom Bayerischen Staatsministerium für Unterricht und Kultus das Bestehen der zweiten Staatsprüfung für das Lehramt am Gymnasium in Bayern (Fächergruppe Mathematik und Physik) bescheinigt und die Berechtigung zum Führen der Bezeichnung „Lehramtsassessor“ erteilt. Weitere akademische Grade habe ich weder erworben, noch versucht zu erwerben.

Mir wurde kein akademischer Grad entzogen. Es wurde kein strafrechtliches Ermittlungsverfahren oder ein Disziplinarverfahren gegen mich eingeleitet.

Würzburg, 8. März 2010

Volker Herold

