

Masterarbeit

DOI: https://doi.org/10.15480/882.5075 Lizenz: CC BY 4.0 (Attribution)

Miriam Exner

Perfusionsbildgebung anhand positiver und negativer Bolusanwendung in der Magnetpartikelbildgebung

01.07.2022

Betreuer: Prof. Dr.-Ing. Tobias Knopp Prof. Dr.-Ing. Ralf Pörtner Fabian Mohn, M.Sc.

Technische Universität Hamburg Institut für Biomedizinische Bildgebung Schwarzenbergstraße 95 21073 Hamburg Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Sektion für Biomedizinische Bildgebung Lottestraße 55 22529 Hamburg

Ich versichere an Eides statt, die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Benutzung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt zu haben.

Hamburg, den 01.07.2022

Zusammenfassung

Ein möglicher Anwendungsbereich der Magnetpartikelbildgebung ist die Echtzeit-Perfusionsbildgebung. Diese wird zur Beurteilung des vaskulären Systems und der Durchblutung von Organen und Geweben eingesetzt. Anhand der Konzentrations-Zeitverläufe in einem interessierenden Volumen, die durch die intravenöse Injektion eines Tracer-Bolus hervorgerufen werden, können unterschiedliche Perfusionsparameter, wie z.B. die Zeit zum Peak, die mittlere Transitzeit, das Blutvolumen und der Blutfluss bestimmt und in Form von räumlichen Perfusionskarten dargestellt werden.

Bei bestimmten Erkrankungen kann eine regelmäßige Überwachung der Perfusion bestimmter Organe erforderlich sein. Da sich die injizierten Partikel mit der Zeit im Blut des Patienten verteilen, bis ein Steady State erreicht ist und die Konzentrations-Zeitverläufe kein Profil mehr zeigen, ist für jede Aufnahme die Injektion eines weiteren Bolus notwendig. Die maximale Tracer-Menge, die einem Patienten in einem bestimmten Zeitraum injiziert werden darf, ist begrenzt. Außerdem steigt die Tracerkonzentration im Blut mit jedem Bolus weiter an, sodass durch Tracer-Boli mit der Zeit möglicherweise keine erkennbaren Konzentrationsänderungen mehr verursacht werden.

In dieser Arbeit wurde ein Ansatz zur Lösung dieses Problems untersucht, bei dem die Form der Injektion für die Aufnahme eines erneuten Perfusionsbildes invertiert wird, indem anstelle eines weiteren Tracer-Bolus (positiver Bolus) ein Bolus aus Wasser oder NaCl (negativer Bolus) verwendet wird. Anhand eines an eine Pumpe angeschlossenen Rattenherz-Phantoms wurde untersucht, ob negative Boli ebenso für die Perfusionsbildgebung verwendet werden können wie positive Boli und ob dieselben Ergebnisse für die Berechnung von Perfusionsparametern erzielt werden können. Voraussetzung dafür ist, dass die Konzentrations-Zeitverläufe der negativen Boli auf die der positiven Boli normiert werden können. Für diese Untersuchungen wurden optische Vorversuche mithilfe von Tinte und Wasser sowie MPI-Messungen unter der Verwendung von Tracer und Wasser für die positiven bzw. negativen Boli durchgeführt. Auf Basis dieser Versuche wurden Zeitverläufe erstellt und hinsichtlich der Normierbarkeit ausgewertet sowie Perfusionskarten berechnet und ein quantitativer Vergleich der Karten der positiven und negativen Boli vorgenommen. Anhand der Experimente konnte gezeigt werden, dass positive und negative Boli identischer Größe aufeinander normiert werden können und negative genauso wie positive Boli prinzipiell zur Perfusionsbildgebung genutzt werden können.

Summary

Real-time perfusion imaging is a potential application of magnetic particle imaging. It is used to assess the vascular system and the perfusion of organs and tissues. The intravenous injection of a tracer bolus causes concentration-time curves in a volume of interest. Based on this, various perfusion parameters can be assessed and visualized in perfusion maps, e.g. time to peak, mean transit time, blood volume and blood flow.

At certain diseases the consistent monitoring of the perfusion of certain organs is required. Until the reach of a steady state (when the concentration-time curves do not show a profile anymore), the injected particles spread in the patient's blood. Thus, the injection of another bolus is necessary for every image acquisition. The maximum amount of tracer that may be injected to a patient in a certain time frame is limited. Additionally, the concentration of the tracer in the blood is increased by every bolus. Though, the change of concentration might not be detectable anymore.

In this work a possible approach to this problem is considered. Therein, the form of the injection for the acquisition of a new perfusion image is inverted by the use of a water or NaCl bolus (negative bolus) instead of a tracer bolus (positive bolus). On the basis of a phantom of a rat's heart that is connected to a pump, it is investigated if negative boluses might also be used for perfusion imaging as positive boluses to obtain the same results for the calculation of perfusion parameters. The concentration-time curves of the negative boluses necessarily need to be normalized to the positive ones. For this study, optical experiments were performed by use of ink and water as well as MPI measurements by use of tracer and water for the positive and negative boluses, respectively. Based on these experiments, time-curves were derived and assessed concerning their possibility of normalization. Besides, perfusion maps were calculated and compared quantitatively. As can be seen from the experiments, positive and negative boluses of identic size can be normalized to each other. Furthermore, negative boluses could in principle be used for perfusion imaging such as positive boluses.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einle	eitung		1
2.	Theo	oretisch	e Grundlagen	3
	2.1.	Grundl	agen der Magnetpartikelbildgebung	3
		2.1.1.	Signalkodierung	3
		2.1.2.	Ortskodierung	4
		2.1.3.	Rekonstruktion	8
	2.2.	Grundl	agen der Perfusionsbildgebung	11
		2.2.1.	Grundlagen der Perfusion	12
		2.2.2.	Physiologisches Modell der Gewebeperfusion	13
		2.2.3.	Perfusionsparameter	14
	2.3.	Anator	nische Grundlagen des Rattenherzens	18
3.	Mate	erialien	und Methoden	19
•••	3.1.	Rattenl	herz-Phantom	19
		3.1.1.	Wahl des Phantoms	19
		3.1.2.	Phantom-Design	20
		3.1.3.	Anpassungen	21
		3.1.4.	Technische Daten	22
		3.1.5.	Herstellung des Phantoms	23
	3.2.	Experi	menteller Aufbau	23
		3.2.1.	MPI-Scanner	25
		3.2.2.	Aufnahmeparameter	26
4	Exp	eriment	۵	27
	4 1	Ontiscl	he Vorversuche	27
	1.1.	4.1.1	Ziel der Vorversuche und Auswahl der Bolusparameter	27
		4.1.2.	Aufbau	29
	4.2	MPI-E	xperimente	31
		4.2.1.	Ziel der Messungen und Auswahl der Bolusparameter	31
		4.2.2	Aufbau	34
	4.3	Durchf	jihrung der Experimente	35
	4.4	Auswe	rtung der Vorversuche und MPI-Experimente	36
		4.4.1.	Bildrekonstruktion	36
		4.4.2	Erstellung der Zeitverläufe	37
		4.4.3	Normierung der Zeitverläufe mithilfe linearer Regression	39
		4.4.4.	Berechnung der Perfusionskarten	39

5.	Erge	bnisse	43	
	5.1.	Optische Vorversuche	43	
	5.2.	MPI-Messungen	46	
		5.2.1. Versuchsteil A	46	
		5.2.2. Versuchsteil B	48	
	5.3.	Perfusionskarten	51	
	5.4. Vergleich der zeitlichen Signalverläufe in rechter und linker Herzhälfte			
		5.4.1. Angepasste Berechnung des relativen Blutvolumens	64	
		5.4.2. Angepasste Berechnung der TTP	65	
6. Diskussion				
	6.1.	Diskussion der Methodik	67	
		6.1.1. Rattenherz-Phantom	67	
		6.1.2. Optische Vorversuche	69	
		6.1.3. MPI-Messungen: Versuchsteil A	70	
		6.1.4. MPI-Messungen: Versuchsteil B	70	
		6.1.5. Probleme beim experimentellen Aufbau	71	
6.2. Diskussion der Ergebnisse			72	
		6.2.1. Auflösung	72	
		6.2.2. Streuung der Perfusionsparameter bei positiven und negativen Boli .	73	
		6.2.3. Perfusionsparameter	74	
		6.2.4. Übertragbarkeit auf das Mäuseherz	79	
		6.2.5. Potential von MPI zur Perfusionsbildgebung	80	
	6.3.	Ausblick	81	
7.	Fazit		83	
Lit	eratu	verzeichnis	91	
Α.	Anha	ing	93	
	A.1.	Inhalt der beigefügten CD	93	

Abbildungsverzeichnis

2.1.	Grundprinzip der Signalkodierung	5
2.2.	Partikelantwort bei Überlagerung des Anregungsfeldes mit einem statischen	
	Selektionsfeld in ausreichendem Abstand vom FFP	6
2.3.	Abhängigkeit der Partikelantwort vom Selektionsfeld-Offset	7
2.4.	3D-Lissajous-Trajektorie	8
2.5.	Physiologisches Modell der Gewebeperfusion	13
2.6.	Typische Zeit-Konzentrationsverläufe	14
2.7.	Berechnung der Perfusionsparameter	15
2.8.	Schematische Abbildung des Rattenherzens	18
3.1.	CAD-Modell des Rattenherz-Phantoms	20
3.2.	Schnittansichten des Rattenherz-Phantoms	21
3.3.	Experimenteller Aufbau	24
3.4.	Präklinischer MPI-Scanner von Bruker	26
4.1.	Aufbau der Vorversuche	30
4.2.	Kameraperspektiven Vorversuche	31
4.3.	Versuchsaufbau am Scanner	34
4.4.	Grauwertbilder des Bolus 1 (positiv) der Vorversuche	37
4.5.	Rekonstruktionsergebnisse für den Bolus 17 (positiv) aus Versuchsteil B	38
4.6.	Beispiel einer linearen Regression zur Normierung der Zeitverläufe	40
4.7.	Vorgehen bei der Berechnung der Perfusionskarten für die positiven und	
	negativen Boli	41
5.1.	Ergebnisse der optischen Vorversuche	44
5.2.	Ergebnisse der MPI-Experimente (Versuchsteil A)	47
5.3.	Ergebnisse der MPI-Experimente (Versuchsteil B) - nicht normierte Zeitverläufe	49
5.4.	Ergebnisse der MPI-Experimente (Versuchsteil B) - normierte Zeitverläufe .	50
5.5.	TTP-Karten	52
5.6.	Vergleich der TTP zwischen Bolus 17 und Bolus 16	53
5.7.	rBV-Karten	54
5.8.	rBF-Karten	56
5.9.	MTT-Karten	57
5.10.	Vergleich der TTP zwischen positiven und negativen Boli	58
5.11.	Vergleich des rBV in der rechten und linken Herzhälfte zwischen positiven	50
5 10	Und negativen Boll	59
5.12.	Vergleich der MTT zwischen positiven und negativen Boli	59 60
5.13.	Vergieich der MTTTZwischen positiven und negativen Boli	60
5.14.	Ungeniterte Signal-Zeitverlaufe in der rechten und linken Hauptkammer	62

5.15.	Gefilterte Signal-Zeitverläufe in der rechten und linken Hauptkammer	63
5.16.	Vergleich des rBV in der rechten und linken Herzhälfte zwischen positiven	
	und negativen Boli nach der Anpassung der Intervallgrenzen	64
5.17.	Vergleich der TTP für den Bolus 16 vor und nach der angepassten Berechnung	65
6.1.	Typischer Konzentrations-Zeitverlauf im VOI unter Berücksichtigung der	
	Rezirkulation des Bolus	77

Tabellenverzeichnis

3.1.	Technische Daten des Phantoms	22
4.1. 4.2. 4.3. 4.4.	Übersicht über die injizierten Boli für die Vorversuche Übersicht über die injizierten Boli für die MPI-Messungen (Versuchsteil A) Übersicht über die injizierten Boli für die MPI-Messungen (Versuchsteil B) Übersicht über die verwendeten Rekonstruktionsparameter	28 32 33 37
6.1.	Vergleich ausgewählter biologischer Parameter des Herz-Kreislaufsystems von Ratte und Maus	80

Einleitung

Die Magnetpartikelbildgebung (engl. magnetic particle imaging, MPI) ist ein medizinisches Bildgebungsverfahren, das von Bernhard Gleich und Jürgen Weizenecker erfunden und erstmals im Jahr 2005 veröffentlicht wurde [1]. Mit MPI wird die räumliche Verteilung von magnetischen Nanopartikeln in einem Volumen durch die Überlagerung unterschiedlicher Magnetfelder bestimmt. Das Verfahren zeichnet sich durch eine hohe räumliche Auflösung von unter einem Millimeter, eine hohe zeitliche Auflösung von mehr als 46 Bildern pro Sekunde sowie eine hohe Sensitivität aus [2]. Zudem wird bei MPI keine ionisierende Strahlung verwendet, die den Patienten belasten könnte [2].

Ein möglicher Anwendungsbereich von MPI ist die Echtzeit-Perfusionsbildgebung, die zur Beurteilung des vaskulären Systems und der Durchblutung von Organen und Geweben eingesetzt wird. Für die Berechnung der Perfusion wird die zeitliche Änderung der Konzentration von Nanopartikeln in den einzelnen Voxeln des rekonstruierten Bildes verwendet, die durch die intravenöse Injektion eines Tracer-Bolus hervorgerufen wird. Anhand der Konzentrations-Zeitverläufe, die bei der ersten Passage des Bolus durch das Gewebe entstehen, können unterschiedliche Perfusionsparameter, wie z.B. die Zeit zum Peak (engl. time to peak, TTP), die mittlere Transitzeit (engl. mean transit time, MTT), das Blutvolumen (BV) und der Blutfluss (BF) bestimmt und in Form von farbkodierten Karten dargestellt werden. Mithilfe der Perfusionskarten lassen sich physiologische Informationen gewinnen und die Funktion der Organe und Gefäße bewerten. Die Perfusionsbildgebung mit MPI kann bei der Diagnose von Erkrankungen verschiedener Organe helfen. Am Gehirn können z.B. ischämische Schlaganfälle diagnostiziert und das zu rettende Hirngewebe erkannt werden: So war es in der Arbeit von Ludewig et al. [3] möglich, mit MPI ein zerebrales Perfusionsdefizit am Mausmodell innerhalb von Sekunden zu identifizieren. Darüber hinaus wurde in der Arbeit von Gräser et al. [4] ein MPI-Scanner vorgestellt, der auf die Größe eines menschlichen Kopfes zugeschnitten und zur Erkennung ischämischer Schlaganfälle im menschlichen Maßstab geeignet ist, wie an unterschiedlichen Phantomen gezeigt wurde. In der Arbeit von Molwitz et al. [5] konnte mit MPI die Perfusion in einer Schweineniere dargestellt werden. Durch die Bestimmung des renalen Blutvolumens und des renalen Blutflusses lassen sich Gefäßerkrankungen wie eine Nierenarterienstenose oder Nierenobstruktion erkennen [6]. Bei der myokardialen Perfusionsbildgebung kann durch die Bestimmung des Blutflusses im Herzmuskel z.B. eine koronare Herzkrankheit diagnostiziert werden [7, 8]. Des Weiteren lässt sich durch die Verfolgung eines Tracer-Bolus durch die Herzkammern die pulmonale Transitzeit (engl. pulmonary transit time, PTT) berechnen, wie in der Arbeit von Kaul et al. [9] an einem Mausmodell gezeigt wurde, wobei die PTT bei der Diagnose von Erkrankungen des Herzens und der Lunge hilfreich sein kann [10, 11, 12].

Bei bestimmten Erkrankungen, wie z.B. einem Schlaganfall, kann eine regelmäßige Überwachung der Perfusion erforderlich sein, damit bei einer Verschlechterung des Zustandes frühzeitig Maßnahmen ergriffen werden können. Denkbar wäre z.B. ein Szenario, bei dem eine stündliche Überwachung des Patienten über mehrere Tage hinweg notwendig ist. Aufgrund der Strahlungsfreiheit von MPI wäre eine regelmäßige Überwachung möglich. Da sich die injizierten Partikel mit der Zeit im Blut des Patienten verteilen, bis ein Steady State erreicht ist und die Konzentrations-Zeitverläufe kein Profil mehr zeigen, ist für jede Aufnahme die Injektion eines weiteren Bolus notwendig. Zum einen ist die maximale Tracer-Menge, die einem Patienten in einem bestimmten Zeitraum injiziert werden darf, begrenzt [13]. Zum anderen steigt die Tracerkonzentration im Blut mit jedem Bolus weiter an, vor allem wenn langzirkulierende Tracer verwendet werden, sodass das Blut mit der Zeit gesättigt sein könnte bzw. durch Tracer-Boli keine erkennbaren Konzentrationsänderungen mehr verursacht werden. Ein Ansatz zur Lösung dieses Problems besteht darin, die Form der Injektion für die Aufnahme eines erneuten Perfusionsbildes zu invertieren, indem anstelle eines weiteren Tracer-Bolus (positiver Bolus) ein Bolus aus Wasser oder NaCl (negativer Bolus) verwendet wird.

Im Rahmen dieser Arbeit wird untersucht, ob negative Boli ebenso für die Perfusionsbildgebung verwendet werden können wie positive Boli und ob dieselben Ergebnisse für die Berechnung von Perfusionsparametern und ableitbaren Parametern wie der PTT erzielt werden können. Zu diesem Zweck wird ein Flussphantom eines Rattenherzens verwendet, welches an eine Pumpe angeschlossen ist, und es werden die zeitlichen Konzentrationsverläufe innerhalb des Phantoms ausgewertet, die durch die Injektion der Boli in den geschlossenen Kreislauf erzeugt werden. Voraussetzung dafür, dass bei den negativen Boli die gleichen Algorithmen für die Berechnung der Perfusion verwendet werden können, ist, dass die zeitlichen Konzentrationsverläufe der negativen Boli, unabhängig von der Skalierung der Konzentration, ein vergleichbares Profil (z.B. Flankensteigung, Peakbreite, Zeitpunkt der maximalen bzw. minimalen Konzentration) wie die der positiven Boli aufweisen. Daher wird zunächst untersucht, inwieweit die Konzentrationsverläufe aufeinander normiert werden können, bevor anschließend Perfusionskarten berechnet und die Unterschiede zwischen den Karten der positiven und negativen Boli quantitativ analysiert werden. Zur Vorbereitung der MPI-Messungen und Evaluierung der Experimente werden optische Vorversuche durchgeführt, bei denen Tinte anstelle von Tracer verwendet wird und die Passage des Bolus durch das Phantom mithilfe von Kameras ausgewertet wird.

In Kapitel 2 werden die Grundlagen der Magnetpartikelbildgebung und der Perfusionsbildgebung sowie die anatomischen Grundlagen des Rattenherzens behandelt. Anschließend werden das Design und die Herstellung des Rattenherz-Phantoms, die experimentellen Aufbauten sowie die für die Auswertung genutzten Methoden in Kapitel 3 vorgestellt. In Kapitel 4 werden die optischen Vorversuche und MPI-Messungen beschrieben. Die Ergebnisse der Experimente werden in Kapitel 5 präsentiert und anschließend in Kapitel 6 diskutiert. In Kapitel 7 wird eine kurze Zusammenfassung gegeben.

2

Theoretische Grundlagen

Im folgenden Kapitel werden zunächst das Grundprinzip der Magnetpartikelbildgebung anhand der Signal- und Ortskodierung beschrieben und die Bildrekonstruktion aus den gemessenen Daten erläutert. Anschließend werden die Grundlagen der Perfusionsbildgebung vorgestellt und die Berechnung der Perfusionsparameter hergeleitet. Im letzten Abschnitt werden die anatomischen Grundlagen des Rattenherzens behandelt.

2.1. Grundlagen der Magnetpartikelbildgebung

Bei der Magnetpartikelbildgebung (engl. magnetic particle imaging, MPI) wird das nichtlineare Magnetisierungsverhalten von superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln (engl. superparamagnetic iron oxide nanoparticles, SPION) genutzt, um deren räumliche Verteilung in einem Volumen zu bestimmen. Dabei werden für die Signal- und Ortskodierung unterschiedliche statische und oszillierende Magnetfelder verwendet [1]. Die Prinzipien der Signalund Ortskodierung werden im Folgenden vorgestellt.

2.1.1. Signalkodierung

Im Folgenden wird das Grundprinzip der Signalkodierung für die eindimensionale Anregung beschrieben. Für die Signalkodierung wird das magnetische Verhalten von SPIONs genutzt. Die SPIONs sind aus einem Eisenoxid-Kern und einer magnetisch neutralen Hülle aufgebaut. Während der Kern für das magnetische Verhalten verantwortlich ist, sorgt die Hülle für eine räumliche Trennung der einzelnen Kerne und verhindert eine Agglomeration der Partikel. Die Partikel weisen ein superparamagnetisches Verhalten auf, da sie sich zum einen nicht gegenseitig magnetisch beeinflussen und zum anderen ein hohes magnetisches Moment besitzen, welches deutlich größer als das atomare magnetische Moment ist [2].

Die magnetischen Nanopartikel werden mit einem durch eine Sendespule erzeugten magnetischen Wechselfeld (engl. drive field) $H^{D}(t) = A^{D} \cdot \sin(2\pi f_{0}t)$ angeregt [2]. Dieses Feld hat die Amplitude A^{D} und die Anregungsfrequenz f_{0} . Mit t wird die Zeit bezeichnet. Das magnetische Wechselfeld ist in Abbildung 2.1 unten links dargestellt. Wenn die SPIONs in ein magnetisches Feld gebracht werden, richten sie sich nach diesem aus, wodurch eine Magnetisierung in Richtung des angelegten Feldes verursacht wird. Die Beziehung zwi-

schen dem äußeren Magnetfeld und der Partikelmagnetisierung ist nicht linear, wie in der Magnetisierungskurve M(H) in Abbildung 2.1 oben links zu sehen ist [14]. Während die Magnetisierung um den Nullpunkt herum einen starken Anstieg aufweist, flacht diese bei höheren Feldstärken ab, da die Partikel in Sättigung gehen. Infolgedessen bleibt die Magnetisierung bei einer Änderung der Feldstärke konstant [15, 14]. Wie sich die zeitliche Magnetisierung der Partikel M(t) als Reaktion auf das sinusförmige Wechselfeld ändert, ist in Abbildung 2.1 in der Mitte dargestellt. Aufgrund des nichtlinearen Verlaufs der Magnetisierungskurve hat die zeitliche Magnetisierung zwar dieselbe Periode wie das Wechselfeld, verläuft aber nicht sinusförmig [15]. Zur Messung der Magnetisierungsänderung wird das Prinzip der elektromagnetischen Induktion herangezogen [2]. Nach dem Faradayschen Induktionsgesetz wird durch eine zeitliche Änderung der magnetischen Flussdichte ein elektrisches Feld erzeugt. Aus diesem Grund wird zur Messung der Magnetisierungsänderung eine Empfangsspule verwendet, an deren Enden durch die Magnetisierungsänderung eine elektrische Spannung u(t)(Abbildung 2.1 oben rechts) induziert wird [2]. Diese Spannung entspricht der Ableitung der zeitlichen Magnetisierung. Folglich ist das gemessene Signal bei einer Richtungsänderung der Magnetisierung am höchsten [2, 14]. Wird das induzierte Signal im Frequenzraum betrachtet (Abbildung 2.1 unten rechts), werden die verschiedenen Frequenzanteile des Signals sichtbar. Das induzierte Signal sowie die zeitliche Magnetisierung enthalten neben der sinusförmigen Anregungsfrequenz, der Grundfrequenz f_0 , harmonische Frequenzen f_k . Diese harmonischen Frequenzen sind Vielfache der Grundfrequenz ($f_k = kf_0, k \in \mathbb{N}$) [2]. Durch das Anregungsfeld wird ein Signal in der Empfangsspule erzeugt, welches deutlich größer als das Partikelsignal ist. Da es nur aus der Grundfrequenz besteht, kann es herausgefiltert werden. Dazu kann ein Bandstoppfilter verwendet werden, mit dessen Hilfe die Anregungsfrequenzen unterdrückt werden. Übrig bleiben die harmonischen Frequenzen des Partikelsignals, die für die Bildgebung genutzt werden [2]. Das gefilterte Signal hat eine geringe Amplitude, weswegen es anschließend durch einen rauscharmen Verstärker (engl. Low Noise Amplifier, LNA) verstärkt wird [2].

Das beschriebene Prinzip gilt für die eindimensionale Anregung. Bei der dreidimensionalen Anregung erfolgt eine Überlagerung von drei orthogonal zueinander stehenden Anregungsfeldern. Das Gesamtanregungsfeld kann beschrieben werden durch [2]:

$$\boldsymbol{H}^{\mathrm{D}}(t) = \begin{pmatrix} A_{x}^{\mathrm{D}} \cdot \sin(2\pi f_{x}t) \\ A_{y}^{\mathrm{D}} \cdot \sin(2\pi f_{y}t) \\ A_{z}^{\mathrm{D}} \cdot \sin(2\pi f_{z}t) \end{pmatrix}.$$
(2.1)

2.1.2. Ortskodierung

Mit dem Anregungsfeld allein kann die räumliche Verteilung der SPIONs nicht bestimmt werden. Das Anregungsfeld $H^{D}(t)$ ist üblicherweise homogen im Raum, sodass der Magnetisierungsverlauf M(t) aller Partikel gleich ist [2]. Das Prinzip der Signalkodierung ohne räumliche Kodierung findet bei der Magnetpartikelspektroskopie (engl. magnetic particle



Abbildung 2.1.: Grundprinzip der Signalkodierung - entnommen aus [2]. Die Anregung der Partikel erfolgt mit einem magnetischen Wechselfeld $H^{D}(t)$. Mit der Magnetisierungskurve M(H) wird die Abhängigkeit der Partikelmagnetisierung von dem äußeren Feld angegeben. Aufgrund des nichtlinearen Verlaufs der Magnetisierungskurve enthalten die zeitliche Magnetisierung M(t) der Partikel und das in der Empfangsspule induzierte Spannungssignal u(t) harmonische Frequenzen, die zur Bildgebung verwendet werden.

spectroscopy, MPS) Anwendung, mit der z.B. verschiedene Nanopartikel hinsichtlich ihrer Eignung für die Magnetpartikelbildgebung geprüft werden [2].

Um die örtliche Verteilung der Partikel bei der eindimensionalen Bildgebung zu ermitteln, wird neben dem Anregungsfeld ein statisches magnetisches Selektionsfeld $H^{S}(x) = G \cdot x$ verwendet, wobei mit G die Gradientenstärke und mit x der Ort angegeben wird [2]. Ein solches Feld kann z.B. mithilfe von zwei gegeneinander ausgerichteten Permanentmagneten erzeugt werden [2]. Das Selektionsfeld weist einen feldfreien Punkt (engl. field free point, FFP) auf, an dem die magnetische Feldstärke gleich Null ist. Vom FFP ausgehend steigt das Feld linear mit der Gradientenstärke an, wodurch die Partikelmagnetisierung außerhalb des FFPs gesättigt ist [2]. Das Gesamtmagnetfeld ergibt sich durch die Überlagerung des Selektionsfeldes mit dem sinusförmigen Anregungsfeld zu [2]:

$$H(x,t) = H^{\rm D}(t) + H^{\rm S}(x) = A^{\rm D} \cdot \sin(2\pi f_0 t) + G \cdot x.$$
(2.2)



Abbildung 2.2.: Partikelantwort bei Überlagerung des Anregungsfeldes $H^{D}(t)$ mit einem statischen Selektionsfeld H^{S} - entnommen aus [2]. Befinden sich die Partikel in einem ausreichenden Abstand zum FFP, bleiben sie die gesamte Zeit über im Sättigungsbereich der Magnetisierungskurve M(H), sodass kein messbares Signal in der Empfangsspule erzeugt wird.

Durch die Überlagerung der beiden Felder bleibt der FFP nicht an einer Stelle, sondern bewegt sich durch den Raum [2]. Das durch Partikel an verschiedenen Orten induzierte Signal, das sich in einem ausreichenden Abstand zum FFP befinden, ist in Abbildung 2.2 dargestellt. An der gewählten Position ist die Gradientenstärke des Selektionsfeldes so hoch, dass die Partikel sich die gesamte Zeit über im Sättigungsbereich der Magnetisierungskurve M(H) befinden. Infolgedessen ändert sich die zeitliche Partikelmagnetisierung M(t) kaum und in der Empfangsspule wird kein messbares Signal induziert [2]. Im Gegensatz dazu befinden sich die Partikel im FFP im dynamischen Bereich der Magnetisierungskurve, wobei die Magnetisierung an der genauen Position des FFPs gleich Null ist. Dadurch reagieren die Partikel auf das Anregungsfeld mit einer zeitlichen Änderung ihrer Magnetisierung, wodurch ein messbares Signal in der Empfangsspule induziert wird. Mithilfe des Selektionsfeldes kann das induzierte Signal somit dem Bereich des FFPs zugeordnet werden, wodurch eine räumliche Kodierung erreicht wird [14].

Wie bereits beschrieben, bewegt sich der FFP aufgrund der Überlagerung von Anregungsund Selektionsfeld durch den Raum. Dadurch setzt sich das induzierte Signal aus Beiträgen von Partikeln unterschiedlicher Positionen zusammen [14]. Wie in Abbildung 2.3 dargestellt ist, variiert das erzeugte Spannungsprofil, je nachdem an welcher Position sich die Partikel befinden. Dies liegt an dem durch das Selektionsfeld erzeugten Offset, der linear mit dem Ort xansteigt. In Abhängigkeit des Offsets treten die Nulldurchgänge des Gesamtmagnetfeldes



Abbildung 2.3.: Partikelantwort in Abhängigkeit des durch das Selektionsfeld $H^{S}(x)$ erzeugten Offsets - entnommen aus [2]. Von links nach rechts sind die Position der Probe, das Gesamtmagnetfeld $H^{D} + H^{S}$, die zeitliche Magnetisierung der Partikel M(t), das in der Empfangsspule induzierte Signal u(t) sowie das Spektrum des Signals zu sehen.

an unterschiedlichen Positionen und Zeitpunkten auf. Die Partikel, die sich direkt am FFP befinden, leisten den größten Beitrag zum induzierten Signal, da die Magnetisierung das Vorzeichen ändert [2, 14].

Das beschriebene Prinzip der Signalkodierung bezieht sich auf die eindimensionale Bildgebung. Das dreidimensionale Selektionsfeld kann beschrieben werden durch [2]:

$$\boldsymbol{H}^{S}(\boldsymbol{r}) = \boldsymbol{G} \cdot \boldsymbol{r} = \boldsymbol{G} \cdot \begin{pmatrix} -\frac{1}{2} & 0 & 0\\ 0 & -\frac{1}{2} & 0\\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \cdot \boldsymbol{r}.$$
 (2.3)

Dabei ist G die Gradientenmatrix und r die Position im Raum. Vom FFP ausgehend steigt das Feld in die drei Raumrichtungen linear mit der Gradientenstärke G an. Die Gradientenstärke ist in z-Richtung doppelt so groß wie in x- und y-Richtung, da laut des Gaußschen Gesetzes des Magnetismus die Summe der Gradientenstärken gleich Null sein muss [2].

Der Pfad, entlang dem sich der FFP im Raum bewegt, wird als Trajektorie bezeichnet, wobei die Form der Trajektorie über die Wahl der Anregungsfrequenzen festgelegt werden kann [2]. In dem System, mit dem in dieser Arbeit gearbeitet wird, wird eine Lissajous-Trajektorie



Abbildung 2.4.: 3D-Lissajous-Trajektorie - entnommen aus [14].

verwendet (siehe Abbildung 2.4). Dazu werden die Anregungsfrequenzen $f_x = 2.5$ MHz/102, $f_y = 2.5$ MHz/96 und $f_z = 2.5$ MHz/99 gewählt.

Der Bildgebungsbereich (engl. field-of-view, FOV), der durch die Bewegung des FFPs abgetastet wird, lässt sich aus dem Quotienten aus zweifacher Anregungsfeldamplitude und Gradientenstärke berechnen [2]:

$$FOV = \left[-2\frac{A_x^{\rm D}}{G}, 2\frac{A_x^{\rm D}}{G}\right] \times \left[-2\frac{A_y^{\rm D}}{G}, 2\frac{A_y^{\rm D}}{G}\right] \times \left[-\frac{A_z^{\rm D}}{G}, \frac{A_z^{\rm D}}{G}\right].$$
 (2.4)

2.1.3. Rekonstruktion

Die aufgenommenen Daten können nicht direkt visualisiert werden, da zunächst die in den Empfangsspulen gemessenen Spannungen in die räumliche Konzentrationsverteilung der Partikel umgewandelt werden müssen. Dieser Schritt wird als Rekonstruktion bezeichnet. Das gefilterte Signal wird dazu mithilfe der Fourier-Transformation in den Frequenzraum übertragen [2].

Kleinste-Quadrate-Ansatz

Das Spektrum der induzierten Spannung besteht aus der Überlagerung der spektralen Antworten der Partikel an unterschiedlichen Positionen im Raum. Für die Rekonstruktion wird daher angenommen, dass eine lineare Beziehung zwischen der Partikelverteilung und den gemessenen Spannungssignalen besteht. Dieser Zusammenhang kann mit der Signalgleichung beschrieben werden [2]:

$$\hat{u}_k^F = \int_{\Omega} \hat{s}_k(\boldsymbol{r}) c(\boldsymbol{r}) \mathrm{d}^3 \boldsymbol{r}.$$
(2.5)

Dabei ist \hat{u}_k^F der *k*-te Fourierkoeffizient des Messsignals u(t), Ω das Gebiet, in dem sich magnetisierbare Nanopartikel befinden, $c(\mathbf{r})$ die Partikelverteilung und $\hat{s}_k(\mathbf{r})$ die Systemfunktion. Nach der räumlichen Diskretisierung ergibt sich das folgende lineare Gleichungssystem [2]:

$$\mathbf{S}\boldsymbol{c} = \hat{\boldsymbol{u}}.\tag{2.6}$$

Dabei wird mit $S \in \mathbb{C}^{M \times N}$ die Systemmatrix, mit $c \in \mathbb{R}^N$ der Vektor der unbekannten Partikelverteilung und mit $\hat{u} \in \mathbb{C}^M$ der ideale rauschfreie Messvektor beschrieben. Die Spalten der Systemmatrix bestehen aus den spektralen Partikelantworten an den verschiedenen Positionen. Mithilfe der Systemmatrix wird die Beziehung zwischen dem gemessenen Signal und der Partikelverteilung angegeben. Zur Bestimmung kann z.B. eine Kalibriermessung durchgeführt werden, bei der eine Punktprobe durch das Messvolumen bewegt und dabei die Partikelantwort an jedem Punkt gemessen wird. Dies erzeugt einen eindeutigen spektralen Fingerabdruck [2, 16].

In Gleichung (2.6) wurde ein rauschfreier Messvektor \hat{u} angenommen. Das reale Messsignal \tilde{u} ist rauschbehaftet, es gilt $\tilde{u} = \hat{u} + \eta$, wobei mit η das Rauschen bezeichnet wird. Für die Signalgleichung folgt [2]:

$$Sc \approx \tilde{u}.$$
 (2.7)

Somit existiert für das Gleichungssystem möglicherweise keine exakte Lösung. In diesem Fall wird eine Näherung gesucht, bei der der auftretende Fehler minimiert werden soll. Dazu wird ein Kleinste-Quadrate-Ansatz verwendet, den es zu lösen gilt [2]:

$$\|\boldsymbol{\mu}\|_2^2 = \|\boldsymbol{S}\boldsymbol{c} - \tilde{\boldsymbol{u}}\|_2^2 \stackrel{c}{\to} \min.$$
(2.8)

Der Fehler wird über die euklidische Norm des Residuums $\mu = Sc - \tilde{u}$ beschrieben [2].

Tikhonov-Regularisierung

In der Anwendung führt der Kleinste-Quadrate-Ansatz häufig zu unbrauchbaren Ergebnissen, da das Gleichungssystem schlecht gestellt ist. Hauptursache dafür sind schlecht konditionierte Systemmatrizen, die zu einer Verstärkung des Rauschens in den Messdaten führen [2]. Um mit schlecht gestellten Gleichungssystemen umzugehen, werden Regularisierungstechniken genutzt [17]. Ein häufig verwendetes Regularisierungsverfahren ist die Tikhonov-Regularisierung, die in dieser Arbeit verwendet wird. Bei dieser Methode wird das Kleinste-Quadrate-Problem um einen Regularisierungsterm $\lambda ||c||_2^2$ erweitert [2]:

$$\|\mathbf{S}\boldsymbol{c} - \tilde{\boldsymbol{u}}\|_{2}^{2} + \lambda \|\boldsymbol{c}\|_{2}^{2} \xrightarrow{\boldsymbol{c}} \min$$
(2.9)

mit [18, 19]:

$$\lambda = l \cdot \lambda_0 = l \frac{\operatorname{Spur}(S^{\mathsf{H}}S)}{N}.$$
(2.10)

Mithilfe des Spur-Operators wird die Summe der Diagonalelemente der quadratischen Matrix bestimmt. Die Anzahl der Voxel der Systemmatrix wird mit N angegeben. Mit dem Skalierungsfaktor l kann die glättende Wirkung auf das Ergebnis des Kleinste-Quadrate-Problems gesteuert werden [2, 19]. Das Ziel dabei ist es, durch eine geeignete Wahl des Regularisierungsparameters λ einen Kompromiss zwischen zu verrauschter (kleines λ) und zu glatter Lösung (großes λ) zu finden. Eine zu glatte Lösung hat eine Herabsetzung der Auflösung zur Folge [2]. In den meisten Fällen wird der Regularisierungsparameter manuell festgelegt [2].

Kaczmarz-Verfahren

Zum Lösen des linearen Gleichungssystems können unterschiedliche Algorithmen verwendet werden. Ein weit verbreitetes iteratives Lösungsverfahren ist das Kaczmarz-Verfahren, das in dieser Arbeit zur Rekonstruktion verwendet wird. Das Kaczmarz-Verfahren ist auf allgemeine $M \times N$ -Systeme anwendbar. Bei diesem Verfahren wird das lineare Gleichungssystem in eine Fixpunktgleichung umgeformt [2, 15]:

$$c^{l+1} = c^{l} + \frac{\tilde{u}_{j} - s_{j}^{\mathrm{T}} \cdot c^{l}}{\|s_{j}\|_{2}^{2}} s_{j}^{\mathrm{H}}.$$
 (2.11)

Hierbei stellt \tilde{u}_j das j-te Element des Messvektors dar, s_j ist die j-te Zeile der Systemmatrix und s_j^T bzw. s_j^H die j-te Zeile der transponierten bzw. adjungierten Systemmatrix. Der Zeilenindex *j* wird in der Form $j = l \mod M$ gewählt, wobei mit dem Index *l* die innere Iteration angegeben wird [15]. Eine Kaczmarz-Iteration umfasst den Durchlauf durch alle Matrixzeilen. Die Iteration wird normalerweise mit einem Nullvektor initialisiert [2]. Das Kaczmarz-Verfahren hat den Vorteil, dass es aufgrund der nahezu orthogonal zueinander stehenden Systemmatrixzeilen sehr schnell konvergiert [15].

Bei der in Gleichung (2.11) beschriebenen Fixpunktgleichung wird die Regularisierung nicht berücksichtigt. Zur Lösung des regularisierten Kleinste-Quadrate-Problems kann die Kaczmarz-Iteration auf das folgende erweiterte lineare Gleichungssystem angewendet werden [15]:

$$(\mathbf{S} \ \lambda^{\frac{1}{2}} \mathbf{I}) \begin{pmatrix} \mathbf{c} \\ \mathbf{v} \end{pmatrix} = \tilde{\mathbf{u}}.$$
(2.12)

Der unbekannte Vektor *v* entspricht hier dem Residuum $v = -\lambda^{-\frac{1}{2}}(Sc - \tilde{u})$.

Auf Basis des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses (engl. signal to noise ratio, SNR) und der minimalen Frequenz kann eine Frequenzauswahl getroffen werden.

2.2. Grundlagen der Perfusionsbildgebung

In der klinischen Praxis wird die Perfusionsbildgebung unter anderem mit der Computertomografie (CT), der Magnetresonanztomografie (MRT), der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) und der Single-Photon-Emissionscomputertomografie (SPECT) durchgeführt. Die Hauptanwendung der Perfusionsbildgebung mit CT ist die Diagnose ischämischer Schlaganfälle. Für die Perfusions-CT wird dem Patienten ein Kontrastmittel-Bolus verabreicht. Das Kontrastmittel führt zu einer Erhöhung der Röntgendichte im zu untersuchenden Gewebe. Anhand des zeitlichen Verlaufs der Dichtewerte können die Perfusionsparameter berechnet werden [20, 21]. Die CT hat eine hohe räumliche Auflösung von bis zu 0.5 mm und eine zeitliche Auflösung, die bei 1 s [2] liegt. Das Verfahren hat allerdings den Nachteil, dass der Patient während der Untersuchung schädlicher Röntgenstrahlung ausgesetzt ist, weswegen es nicht zu einer kontinuierlichen Überwachung der Perfusion eingesetzt werden kann [2, 3]. Die Perfusions-MRT wird z.B. zur Diagnose von ischämischen Schlaganfällen und Myokardinfarkten eingesetzt [22, 23]. Für die Perfusionsbildgebung mit der MRT wird ein paramagnetisches Kontrastmittel für die Bolusgabe verwendet. Die erste Passage des Bolus durch das Gewebe wird je nach Anwendung mithilfe einer T1- oder T2*-gewichteten Sequenz registriert. Aus dem durch das Kontrastmittel verursachten Signalanstieg (T1) bzw. Signalabfall (T2*) lässt sich die Kontrastmittelkonzentration ableiten. Mithilfe des zeitlichen Konzentrationsverlaufs können anschließend die Perfusionsparameter bestimmt werden [24, 25, 26, 27]. Die MRT hat den Vorteil, dass der Patient nicht durch Strahlung belastet wird [2]. Die zeitliche und räumliche Auflösung liegen bei den meisten Standard-MRT-Scannern zwischen 0.5 mm und 5 mm bzw. 1 s und 1 h [3]. Zwei weitere Methoden, die zur Perfusionsbildgebung verwendet werden können, sind PET und SPECT. Diese finden z.B. bei der Diagnose von myokardialen Durchblutungsstörungen Anwendung [28]. Ein Nachteil von PET und SPECT ist die auftretende Strahlenbelastung für den Patienten [2].

Im Rahmen dieser Arbeit wird untersucht, ob die Perfusionsbildgebung mit MPI unter Verwendung von negativen Boli genauso wie unter Verwendung von positiven Boli möglich ist. Die Verwendung der positiven und negativen Boli bei MPI, durch die ein Anstieg bzw. Abfall in den Konzentrations-Zeitverläufen erzeugt wird, können mit dem Ansatz in der Perfusions-MRT verglichen werden, bei dem je nachdem ob eine T1- oder T2*-gewichtete Sequenz verwendet wird, ein Signalanstieg oder ein Signalabfall verursacht wird. Mit MPI kann eine räumliche Auflösung von unter einem Millimeter erreicht werden [2]. Zudem verfügt MPI über eine hohe zeitliche Auflösung und eine niedrige Akquisitionszeit. Dadurch, dass mehr als 46 Volumina pro Sekunde aufgenommen werden können, können Gefäße und die Perfusion in Echtzeit beobachtet und der Zustand des Gewebes innerhalb kurzer Zeit beurteilt werden [2, 3]. Auf diese Weise kann eine Diagnose früher gestellt und eine Behandlung früher eingeleitet werden. Das ist vor allem für Erkrankungen nützlich, bei denen ein schnelles Handeln notwendig ist, wie bei einem ischämischen Schlaganfall. Durch die verkürzte Zeit bis zur Behandlung, kann der Erfolg verbessert werden [3, 4]. Ein weiterer Vorteil von MPI ist, dass der Patient keiner Strahlenbelastung ausgeliefert ist. Wegen des Risikos der peripheren Nervenstimulation (PNS) sind die Frequenz und die Amplitude des Anregungsfeldes begrenzt [29, 30]. Solange die Felder im zulässigen Bereich betrieben werden, ist das Verfahren über einen längeren Zeitraum unschädlich für den Patienten [2, 15]. Die Technologie hinter MPI erlaubt zudem den Bau mobiler Scanner, die wenig Platz benötigen und flexibel eingesetzt werden können. Dadurch können die Geräte direkt am Patientenbett verwendet werden. Ein eventueller Transport des Patienten ist somit nicht mehr erforderlich [3, 4]. Aufgrund der obengenannten Vorteile kann das Verfahren für eine kontinuierliche Überwachung der Perfusion eingesetzt werden. Solch ein Gerät könnte für die regelmäßige Überwachung von Erkrankungen nützlich sein, bei denen bei einer Verschlechterung des Zustands ein schnelles Eingreifen erforderlich ist [3, 4]. Der durch Gräser et al. in [4] vorgestellte Scanner ist auf die Größe eines menschlichen Kopfes ausgerichtet und kann für die Schlaganfall-Bildgebung eingesetzt werden. Die hohe Empfindlichkeit dieses Scanners erlaubt eine Beobachtung der Hirnperfusion über einen Zeitraum von 72 Stunden mit je einem Bolus pro Stunde ohne dabei die zulässige Tracer-Dosis zu überschreiten. Im Vergleich dazu wird der Patient in der Praxis gewöhnlicherweise nur im Abstand von mehreren Stunden neurologisch untersucht [3]. Im Gegensatz zu Bildgebungsverfahren wie MRT und CT ist MPI ein tracerbasiertes Verfahren. Das bedeutet, dass die Bilder keine Informationen über das Gewebe selbst enthalten, sondern ausschließlich die Verteilung der Partikel als positiver Kontrast dargestellt wird [14, 31]. Ein Nachteil von MPI ist daher, dass ein Referenz-Verfahren (z.B. MRT) notwendig ist, um eine Korrelation zur Anatomie herstellen zu können. Alternativ können z.B. auch Hybrid-Geräte aus MPI und MRT verwendet werden [32, 33].

2.2.1. Grundlagen der Perfusion

Mit dem Begriff Perfusion wird der Blutfluss auf Kapillarebene im Gewebe bezeichnet. Die Perfusion entspricht der Blutmenge in ml $(100 \text{ g})^{-1} \text{ min}^{-1}$, die das interessierende Gewebe erreicht. Eine angemessene Perfusion ist Voraussetzung, um ein gesundes Gewebe zu erhalten. Mit ihrer Hilfe werden die Zellen des Gewebes mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt und Abfallstoffe abgeführt [34]. Im gesunden Menschen wird die Durchblutung über metabolische, neuronale und hormonelle Regulationsmechanismen an den gegenwärtigen Bedarf des Organs angepasst, indem z.B. das Herzzeitvolumen oder der Gefäßwiderstand der zuleitenden Blutgefäße und Organgefäße verändert wird [35]. Verschiedene Erkrankungen können dazu führen, dass die Perfusion nicht mehr dem Bedarf entspricht. Durch den Verschluss eines arteriellen Gefäßes kann die Durchblutung eines Organs (teilweise) deutlich reduziert sein, wobei Ursachen für einen solchen Gefäßverschluss z.B. Arteriosklerose oder eine Thrombose sein können. Bei einer unzureichenden Durchblutung (Ischämie) kann das Gewebe nicht mehr ausreichend mit Nährstoffen versorgt werden. Ein Sauerstoffmangel und eine Anhäufung von Giftstoffen können zu einem Verlust der Organfunktion und schließlich zu einem Gewebsinfarkt (Zelltod) führen. Im Gegensatz dazu kann z.B. eine Herzinsuffizienz einen erschwerten Blutabfluss und somit eine übermäßige Durchblutung zur Folge haben. Eine entzündungsbedingte Erweiterung der arteriellen Gefäße kann ebenfalls zu einer erhöhten Durchblutung führen. Eine übermäßige Perfusion (Hyperämie) kann eine Bildung von Öde-



Abbildung 2.5.: Physiologisches Modell der Gewebeperfusion nach [37]. Das interessierende Gewebevolumen V_{voi} wird über einen einzigen arteriellen Einlass versorgt und über einen einzigen venösen Auslass entleert. Die Tracerkonzentrationen im arteriellen Einlass, im VOI und im venösen Auslass werden mit c_{art} , c_{voi} bzw. c_{ven} angegeben.

men und das Auftreten von Kapillarblutungen (akute Hyperämie) oder eine Fibrosierung (chronische Hyperämie) mit sich bringen [34, 36].

Mithilfe bildgebender Verfahren können Perfusionsstörungen diagnostiziert und geeignete Behandlungsmethoden bestimmt werden. Zur Beurteilung der Perfusion werden unterschiedliche Parameter verwendet, die in den einzelnen Bildvoxeln bestimmt und in Form von Karten dargestellt werden. Zu diesem Zweck wird dem Patienten ein Bolus eines Kontrastmittels bzw. Tracers injiziert. Mithilfe der Konzentration-Zeitverläufe in den einzelnen Voxeln können die Perfusionsparameter bestimmt werden. Häufig verwendete Perfusionsparameter sind die Zeit zum Peak, das Blutvolumen, der Blutfluss und die mittlere Transitzeit. Durch eine kombinierte Betrachtung der Parameter kann abgeschätzt werden, ob eine Perfusionsstörung im Gewebe vorliegt. Die Berechnung der genannten Parameter wird im folgenden Abschnitt hergeleitet.

2.2.2. Physiologisches Modell der Gewebeperfusion

Zur Herleitung der Perfusionsparameter wird das in [37] vorgestellte Modell zur Beschreibung der Gewebeperfusion verwendet (siehe Abbildung 2.5). In diesem Modell wird ein interessierendes (Gewebe-)Volumen (engl. volume of interest, VOI) betrachtet, welches sich aus dem Volumen des organspezifischen Parenchyms und des interstitiellen Raums V_{voi}^* sowie dem Volumen des Kapillarbetts V_{cap} zusammensetzt [37]:

$$V_{\rm voi} = V_{\rm voi}^* + V_{\rm cap}. \tag{2.13}$$

Es wird angenommen, dass das VOI durch einen einzigen arteriellen Einlass mit Blut versorgt und über einen einzigen venösen Auslass entleert wird. Wird Tracer injiziert, gelangt dieser über den arteriellen Einlass in das VOI, wobei die Tracerkonzentration in der Arterie direkt vor dem Kapillarbett mit $c_{art}(t)$ bezeichnet wird. Anschließend wird der Tracer im Kapillarbett verdünnt, wobei angenommen wird, dass der Tracer den intravaskulären Raum nicht verlässt. Die Tracerkonzentration im Kapillarbett sowie die mittlere Tracerkonzentration im VOI werden mit $c_{cap}(t)$ bzw. $c_{voi}(t)$ angegeben. Über den venösen Auslass tritt der Tracer schließlich aus dem VOI aus. Die Tracerkonzentration in der Vene direkt nach dem Kapillarbett wird mit $c_{ven}(t)$ beschrieben. In der Praxis werden die Tracerkonzentrationen nicht in unmittelbarer Nähe des VOI gemessen, sondern in größeren Gefäßen, um ein besseres SNR zu erreichen. In Abbildung 2.6 ist ein typischer Verlauf der Zeit-Konzentrations-Kurven $c_{art}(t)$, $c_{voi}(t)$ und $c_{ven}(t)$ bei der ersten Passage des Bolus gegeben. Eine weitere Annahme des Modells ist, dass sich der Tracer vollständig mit dem Blut vermischt und dabei die physikalischen Eigenschaften des Blutes nicht beeinflusst werden [37].



Abbildung 2.6.: Typische Zeit-Konzentrationsverläufe im arteriellen Einlass $c_{art}(t)$, im VOI $c_{voi}(t)$ und im venösen Auslass $c_{ven}(t)$ - nach [37]. Im rechten Bild ist eine vergrößerte Ansicht des Konzentrationsverlaufs im VOI gezeigt. Der Bolus wurde zum Zeitpunkt t = 0 injiziert.

2.2.3. Perfusionsparameter

Im folgenden Abschnitt wird die Berechnung der Perfusionsparameter Zeit zum Peak, Blutvolumen, Blutfluss und mittlere Transitzeit hergeleitet. Die Berechnung der einzelnen Parameter ist in Abbildung 2.7 visualisiert. Außerdem werden die von der Zeit zum Peak ableitbaren Parameter, die pulmonale Transitzeit und das pulmonale Blutvolumen, beschrieben.

Zeit zum Peak

Die Zeit zum Peak (engl. time to peak, TTP) wird als die Zeit von der Bolus-Injektion bis zum Erreichen der maximalen Tracerkonzentration im VOI definiert (siehe Abbildung 2.7(a)) [37]:

$$TTP = \arg\max_{t}(c_{voi}(t)).$$
(2.14)



Abbildung 2.7.: Berechnung der Perfusionsparameter. In (a) ist die Berechnung der TTP, der MTT und des BF visualisiert. Die TTP entspricht der Zeit zwischen der Bolus-Injektion und dem Auftreten der maximalen Tracerkonzentration im VOI. Die MTT wird über die Breite des Konzentrationspeaks bei halber Maximalkonzentration ermittelt (FWHM). Über den Quotienten aus maximaler Steigung der Tracerkonzentration im VOI und maximaler Tracerkonzentration im zuführenden Gefäß lässt sich der BF bestimmen. In (b) ist die Berechnung des BV dargestellt. Das BV kann über das Verhältnis der Flächen unter den Zeit-Konzentrationskurven im VOI und in der zuführenden Arterie bzw. der ableitenden Vene errechnet werden.

Pulmonale Transitzeit

Die pulmonale Transitzeit (engl. pulmonary transit time, PTT) entspricht der Zeit, die das Blut benötigt, um von der rechten zur linken Hauptkammer zu gelangen und kann über die Differenz der Bolus-Ankunftszeiten bzw. der TTP zwischen den Hauptkammern bestimmt werden [9, 38]. Die PTT kann z.B. bei der Diagnose des Hepatopulmonalen Syndroms (HPS) helfen, einer Störung der Lungenfunktion, die bei Erkrankungen der Leber auftreten kann [39].

Pulmonales Blutvolumen

Über die Multiplikation des Herzzeitvolumens mit der PTT kann das pulmonale Blutvolumen (engl. pulmonary blood volume, PBV) bestimmt werden [9]. Das PBV kann zur Diagnose

unterschiedlicher Erkrankungen des Herzens und der Lunge verwendet werden. Beispiele dafür sind die chronische Herzinsuffizienz [10], systemische Sklerose [11] und akute Lungenembolie [12].

Blutvolumen

Die Berechnung des Blutvolumens (BV) basiert auf der Annahme, dass die Beziehung zwischen der durchschnittlichen Tracerkonzentration im Gewebevolumen $c_{voi}(t)$ und im Kapillarbett $c_{cap}(t)$ wie folgt beschrieben werden kann [37]:

$$c_{\rm voi}(t) = \rho_{\rm voi} \cdot \text{BV} \cdot c_{\rm cap}(t). \tag{2.15}$$

Dabei wird mit ρ_{voi} die Dichte des Gewebevolumens bezeichnet. Das Prinzip der Massenerhaltung besagt, dass die Gesamtmasse des sich durch das VOI bewegenden Tracers $m_{c,tot}$ konstant ist [37]:

$$m_{c,\text{tot}} = F \cdot \int_0^\infty c_{\text{art}}(\tau) \,\mathrm{d}\tau = F \cdot \int_0^\infty c_{\text{cap}}(\tau) \,\mathrm{d}\tau = F \cdot \int_0^\infty c_{\text{ven}}(\tau) \,\mathrm{d}\tau.$$
(2.16)

Mit F wird der Blutfluss bezeichnet. Unter Berücksichtigung der Gleichungen (2.15) und (2.16) lässt sich das Blutvolumen wie folgt abschätzen [37]:

$$BV = \frac{1}{\rho_{\text{voi}}} \cdot \frac{\int_0^\infty c_{\text{voi}}(\tau) \, \mathrm{d}\tau}{\int_0^\infty c_{\text{art}}(\tau) \, \mathrm{d}\tau} = \frac{1}{\rho_{\text{voi}}} \cdot \frac{\int_0^\infty c_{\text{voi}}(\tau) \, \mathrm{d}\tau}{\int_0^\infty c_{\text{ven}}(\tau) \, \mathrm{d}\tau}.$$
 (2.17)

Das Blutvolumen lässt sich somit aus dem Verhältnis der Flächen unter den Zeit-Konzentrationskurven im VOI und in der zuführenden Arterie oder der ableitenden Vene errechnen (siehe Abbildung 2.7(b)).

Blutfluss

Der Blutfluss (BF) ist definiert als der Blutvolumenstrom F bezogen auf die Masse des VOI m_{voi} [37]:

$$BF = \frac{F}{m_{\text{voi}}} = \frac{F}{V_{\text{voi}} \cdot \rho_{\text{voi}}}.$$
(2.18)

Zur Schätzung des Blutflusses im VOI kann die Methode der maximalen Steigung herangezogen werden. Nach dem Prinzip der Massenerhaltung gilt für die Masse des Tracers im VOI $m_{c,voi}(t)$ [37]:

$$m_{c,\text{voi}}(t) = m_{c,\text{voi,in}}(t) - m_{c,\text{voi,out}}(t) = F \cdot \int_0^t (c_{\text{art}}(\tau) - c_{\text{ven}}(\tau)) \,\mathrm{d}\tau.$$
(2.19)

Es wird angenommen, dass während des beobachteten Zeitraums kein venöser Abfluss aus dem VOI stattfindet, wodurch die Gleichung (2.19) vereinfacht werden kann zu [37]:

$$m_{c,\text{voi}}(t) = m_{c,\text{voi,in}}(t) = F \cdot \int_0^t c_{\text{art}}(\tau) \,\mathrm{d}\tau.$$
(2.20)

Dabei gilt $m_{c,voi}(t) = c_{voi}(t) \cdot V_{voi}$. Unter Berücksichtigung der Gleichung (2.18) ergibt sich [37]:

$$c_{\rm voi}(t) = \rho_{\rm voi} \cdot BF \cdot \int_0^t c_{\rm art}(\tau) \,\mathrm{d}\tau.$$
 (2.21)

Die Ableitung der Gleichung (2.21) führt zu [37]:

$$\frac{\mathrm{d}c_{\mathrm{voi}}(t)}{\mathrm{d}t} = \rho_{\mathrm{voi}} \cdot \mathrm{BF} \cdot c_{\mathrm{art}}(t). \tag{2.22}$$

Da Gleichung (2.22) für alle Zeitpunkte t gelten muss, kann diese wie folgt vereinfacht werden [37]:

$$\left[\frac{\mathrm{d}c_{\mathrm{voi}}(t)}{\mathrm{d}t}\right]_{\mathrm{max}} = \rho_{\mathrm{voi}} \cdot \mathrm{BF} \cdot [c_{\mathrm{art}}(t)]_{\mathrm{max}}.$$
(2.23)

Folglich kann der Blutfluss über die maximale Steigung der Tracerkonzentration im VOI dividiert durch die maximale Tracerkonzentration im zuführenden Gefäß abgeschätzt werden (siehe Abbildung 2.7(a)).

Relatives Blutvolumen und relativer Blutfluss

Da im Rahmen dieser Arbeit ein als Hohlkörper konstruiertes Rattenherz-Phantom gewählt wurde, in dem sich kein perfundiertes Gewebe befindet und daher keine echte Perfusion vorliegt, werden das relative Blutvolumen (rBV) und der relative Blutfluss (rBF) berechnet. Das Blutvolumen ist proportional zu der Fläche unter der Zeit-Konzentrationskurve, sodass das relative Blutvolumen durch die Integration der Fläche unter der Konzentrationskurve im VOI während der ersten Passage des Bolus bestimmt werden kann:

$$rBV = \int_0^\infty c_{voi}(\tau) \,\mathrm{d}\tau. \tag{2.24}$$

Entsprechend verhält sich der Blutfluss proportional zu der maximalen Steigung der Tracerkonzentration im VOI. Für die Berechnung des relativen Blutflusses gilt:

$$rBF = \left[\frac{dc_{voi}(t)}{dt}\right]_{max}.$$
 (2.25)

Das rBV und der rBF werden auf die jeweilige Maximalkonzentration normiert.



Abbildung 2.8.: Schematische Abbildung des Rattenherzens (Ventralansicht) nach [41, 42]. Mit den Pfeilen wird die Flussrichtung des Blutes angegeben.

Mittlere Transitzeit

Die mittlere Transitzeit (engl. mean transit time, MTT) entspricht der Zeit, die ein Bolus für die Passage des VOI benötigt, und wird in dieser Arbeit über die Halbwertsbreite (engl. full width half maximum, FWHM) bestimmt. Das FWHM entspricht der Breite des Konzentrationspeaks bei halber Maximalkonzentration (siehe Abbildung 2.7(a)) [40].

2.3. Anatomische Grundlagen des Rattenherzens

In Abbildung 2.8 ist eine schematische Darstellung des Rattenherzens gezeigt. Das Rattenherz ist in eine linke und eine rechte Herzhälfte unterteilt, welche jeweils aus einem Vorhof (Atrium) und einer Hauptkammer (Ventrikel) bestehen. Über die Vena cava caudalis wird das Blut der kaudalen Körperhälfte zum Herzen geführt. Das Blut der kranialen Körperhälfte wird gleichzeitig über die linke und rechte Vena cava cranialis in Richtung Herz transportiert. Das sauerstoffarme Blut der drei Gefäße tritt zunächst in den rechten Vorhof des Herzens ein. Über die Trikuspidalklappe gelangt es aus dem rechten Vorhof in die rechte Hauptkammer. Von dort wird es über die Pulmonalklappe in die linke und rechte Lungenarterie (Arteriae pulmonales) gepumpt und zur Lunge geleitet. Das mit Sauerstoff angereicherte Blut aus der Lunge wird über die Lungenvenen (Venae pulmonales) zurück zum Herzen geführt. Nachdem es im rechten Vorhof angekommen ist, gelangt es über die Bikuspidalklappe in die linke Hauptkammer. Durch die Aortenklappe wird das Blut schließlich in die Aorta gepumpt, über die es im Körper der Ratte verteilt wird [41, 42].

3

Materialien und Methoden

Dieses Kapitel beginnt mit der Vorstellung des für die Experimente verwendeten Phantoms. Anschließend wird der experimentelle Aufbau beschrieben.

3.1. Rattenherz-Phantom

Im folgenden Abschnitt wird zunächst die Wahl des Phantoms erläutert. Danach werden das Design sowie die Herstellung des Phantoms vorgestellt.

3.1.1. Wahl des Phantoms

Für die in dieser Arbeit durchgeführten Experimente wurde ein Phantom eines Rattenherzens inklusive zu- und abführender Gefäße gewählt. Für die Erforschung möglicher Anwendungsbereiche von MPI werden häufig Tiermodelle wie Mäuse und Ratten eingesetzt, weshalb eine solche Anatomie gewählt wurde. Da das Herz der Ratte größer ist als das der Maus, lässt sich ein entsprechendes Phantom leichter herstellen. Die Verwendung eines Herz-Phantoms hat den Vorteil, dass sich in den Gefäßen sowie den Vorhöfen und Kammern kein perfundiertes Gewebe befindet. Somit kann das Phantom als Hohlkörper konstruiert und ohne den Einsatz von Perfusionsmaterialien (z.B. Schwämme, kleine Kugeln, gedruckte Strukturen) hergestellt werden. Der Druck einer feinen Struktur innerhalb des Phantoms zur Nachbildung des Gewebes würde ebenso eine Herausforderung darstellen wie die nachträgliche Befüllung des Phantoms mit Schwämmen und Kugeln, auf die durch die Wahl des Phantoms verzichtet werden kann. Bei der Verwendung von Schwämmen könnten sich Nanopartikel in diesen anreichern. Darüber hinaus ist das innere Volumen bei dem gewählten Phantom bekannt, was die Auswertung erleichtert. Durch die Verwendung des Herzphantoms können die Untersuchungen an einem realistischen Setup ohne die Verwendung von Perfusionsmaterialien durchgeführt werden. Indem keine gewebeähnliche Struktur, sondern der gesamte Hohlraum durchflossen wird, wird die Perfusion mit dem gewählten Modell vereinfacht dargestellt. Diese Entscheidung wird in Kapitel 6.1.1 diskutiert. Ein weiterer Vorteil des gewählten Phantoms ist, dass es so konstruiert werden kann, dass es nur einen einzigen Flussweg gibt. Dadurch kann sichergestellt werden, dass alle Abschnitte des Phantoms durchflossen werden.



Abbildung 3.1.: CAD-Modell des Rattenherz-Phantoms. Über die Schlauchanschlüsse an den Enden der Aorta und der Vena cava kann das Phantom mit einer Pumpe verbunden werden. Durch das Anschließen eines Schlauchs an die Lungengefäße können ein Lungenkreislauf simuliert und die PTT eingestellt werden.

3.1.2. Phantom-Design

Das in dieser Arbeit verwendete Rattenherz-Phantom basiert auf dem in [43] entwickelten CAD-Rattenmodell, welches auf der Grundlage eines Anatomieatlas [44] konstruiert wurde und eine Ratte darstellt, die ein Gewicht von 200 g aufweist. Auf Basis dieses Modells wurde ein Flussphantom entwickelt, mithilfe dessen der Weg eines Tracer-Bolus durch das Herz beobachtet werden kann. Dabei sollte eine zeitliche Verzögerung zwischen den beiden Herzhälften erzeugt werden, die der PTT entspricht. Das Modell wurde in der 3D-CAD-Software SolidWorks 2021 (Dassault Systèmes) angepasst, erweitert und anschließend 3D-gedruckt. In Abbildung 3.1 ist das für diese Arbeit konstruierte Phantom als CAD-Modell aus zwei unterschiedlichen Perspektiven zu sehen. Das Herz sowie die Aorta und Vena cava caudalis wurden aus dem Rattenmodell übernommen. Das Herz wurde in vier Hohlräume (linker und rechter Vorhof sowie linke und rechte Hauptkammer) unterteilt. Außerdem wurden die Gefäße gekürzt, sodass diese 35 mm hinter dem Herzen enden. Die linke und rechte Vena cava cranialis wurden im Modell vernachlässigt, um das System auf einen einzigen Zufluss zum Herzen zu beschränken. An den Enden der Aorta und Vena cava befindet sich jeweils ein Anschluss, an den die mit der Pumpe verbundenen Schläuche (Ø 1.6 mm) angeschlossen werden können, um einen Flüssigkeitskreislauf herzustellen. Um den Lungenkreislauf zu simulieren, wurde das Modell um zwei Gefäße erweitert. Diese stellen die linke Lungenarterie bzw. eine von der rechten Seite der Lunge kommende Lungenvene dar. Die rechte Lungenarterie sowie weitere Lungenvenen wurden im Modell vernachlässigt, um parallel zueinander verlaufende Gefäße zu vermeiden. Für den Zweck des Modells ist ein zu- sowie ein abführendes Lungengefäß ausreichend. Die beiden Gefäße enden an der Unterseite des Herzens, sodass sich der Verlauf der Gefäße von der Anatomie einer echten Ratte unterscheidet. Der Fokus liegt hier nicht auf einer anatomisch korrekten Form der Gefäße, sondern darauf, eine Verzögerung der Ankunftszeiten des Bolus zu erreichen. An den Enden der beiden Lungengefäße befindet sich zu diesem Zweck ebenfalls jeweils ein Anschluss, an den ein Schlauch (\emptyset 1.6 mm) mit flexibler Länge angeschlossen werden kann. Über diesen Schlauch können der Lungenkreislauf simuliert und die PTT über die Schlauchlänge eingestellt werden. Um das Phantom an dem



Abbildung 3.2.: Rattenherz-Phantom. Links sind zwei unterschiedliche Schnittansichten zu sehen. In den Bildern rechts ist die Position der Schnittansicht gezeigt. Mit den Pfeilen (1 - 10) wird die Reihenfolge des Flusses durch das Phantom angegeben. Das Koordinatensystem bezieht sich auf die Abbildung oben links.

Roboterstab des MPI-Scanners zu befestigen, besitzt das Phantom einen Roboteranschluss, der in Abbildung 3.1 zu sehen ist.

In Abbildung 3.2 ist der innere Aufbau des Phantoms dargestellt. In den beiden linken Bildern sind zwei unterschiedliche Schnittansichten gezeigt, wobei die Bilder auf der rechten Seite die Position des Schnittes kennzeichnen. Der transparente Bereich des Phantoms ist in den Schnittansichten nicht zu sehen. Anhand der Schnitte ist zu erkennen, welchen Weg die Flüssigkeit durch das Phantom nimmt, wobei mit den Nummern die Reihenfolge angegeben wird. Über die Vena cava wird die Flüssigkeit von der Pumpe zum rechten Vorhof befördert (1). Anschließend tritt sie in den rechten Vorhof ein (2). Durch eine kreisförmige Öffnung mit einem Durchmesser von 2 mm am äußeren Rand des Herzens gelangt sie in die rechte Hauptkammer (3). Über die linke Lungenarterie verlässt die Flüssigkeit die rechte Herzhälfte (4). Am Ende der Lungenarterie strömt sie in den Schlauch, der den Lungenkreislauf ersetzt (5). Nachdem der Lungenkreislauf passiert wurde, kehrt die Flüssigkeit über die rechte Lungenarterie zurück zum Herzen (6) und tritt in den linken Vorhof ein (7). Durch eine 2 mm große Öffnung fließt sie in die linke Hauptkammer (8) und wird von dort in die Aorta geleitet (9). Über die Aorta wird die Flüssigkeit vom Herzen weg zur Pumpe befördert (10).

3.1.3. Anpassungen

In der echten Ratte verläuft die Herzachse von rechts kranial nach links kaudal. Um die Dimensionen des Modells und somit das benötigte FOV möglichst gering zu halten, wurde die Herzachse im Phantom parallel zur x-Achse des in Abbildung 3.2 gezeigten Koordinatensystems ausgerichtet, wodurch die Herzachse in etwa parallel zu den Gefäßen verläuft. Da der verwendete MPI-Scanner ein FOV besitzt, das in der Höhe (z-Richtung) halb so groß ist wie in der Länge und Breite (x- und y-Richtung), wurde das gesamte Phantom um 90 Grad auf die Seite gedreht, sodass sich im Scanner nicht die Vena cava und die Aorta, sondern die rechte Herzhälfte und die Lungenvene oben befinden. Dadurch besitzt das Phantom in der Höhe die geringste Ausdehnung. Das Phantom ist im Scanner demnach so orientiert, wie in Abbildung 3.2 oben links dargestellt.

Um den 3D-Druck des Modells zu erleichtern, wurden alle Gefäße auf einen Mindestdurchmesser von 1.6 mm erweitert, der dem Durchmesser der verwendeten Schläuche entspricht, und eine minimale Wandstärke von 1 mm für das gesamte Phantom festgelegt.

3.1.4. Technische Daten

Die Maße und die Volumen der einzelnen Komponenten sowie des gesamten Modells können der Tabelle 3.1 entnommen werden. Die Werte beziehen sich hierbei auf das innere Volumen des Modells. Einschließlich der Wandstärke (mind. 1 mm im gesamten Phantom) weist das Modell Gesamtmaße von $66.1 \times 36.1 \times 18.7$ mm³ auf. Das gesamte innere Volumen des Phantoms beträgt 1763 mm³, wobei das Herzvolumen einen Anteil von knapp 60 % ausmacht. Während die beiden Vorhöfe ein Volumen von 155 mm³ bzw. 145 mm³ aufweisen, beträgt das Volumen der beiden Hauptkammern je 351 mm³. Über die Schlauchlängen kann das Flüssigkeitsvolumen im Kreislauf so eingestellt werden, dass es dem Blutvolumen einer 200 g schweren Ratte (10.8 ml bis 14.0 ml [45]) entspricht (siehe Kapitel 3.2).

Organ oder Gefäß	Länge l_x	Breite l_y	Höhe l_z	Volumen V
	[mm]	[mm]	[mm]	[mm ³]
Rechter Vorhof	5.7	11.5	5.5	155
Rechte Hauptkammer	10.1	11.9	5.8	351
Linker Vorhof	5.7	11.5	5.1	145
Linke Hauptkammer	10.1	11.9	5.8	351
Herz	16.8	11.9	12.7	1014
Vena cava	57.1	11.0	3.9	407
Aorta	64.4	19.2	6.5	162
Lungenvene	18.9	21.2	9.8	86
Lungenarterie	18.9	21.2	10.0	93
Gesamtes Modell	65.1	33.4	16.7	1763

Tabelle 3.1.: Technische Daten des Phantoms. Die Angaben beziehen sich auf das innere Volumen des Phantoms inklusive der Anschlüsse und das in Abbildung 3.2 gezeigte Koordinatensystem. Einschließlich der Wandstärke weist das Modell Gesamtmaße von $66.1 \times 36.1 \times 18.7$ mm³ auf.

3.1.5. Herstellung des Phantoms

Das Rattenherz-Phantom wurde mit dem 3D-Drucker Form 3 von Formlabs hergestellt, dessen Funktionsweise auf dem Prinzip der Stereolithografie basiert. Die Stereolithografie ist eine additive Fertigungstechnologie, bei der ein Kunstharz (Photopolymer) schichtweise mithilfe eines Lasers ausgehärtet wird. Das Kunstharz befindet sich dabei in einem Tank mit transparentem Boden. Das Druckteil entsteht an einer Konstruktionsplattform, die in den Tank abgesenkt wird, wobei ein Abstand in der Größenordnung einer Schichtdicke eingehalten wird. Zwischen der Konstruktionsplattform bzw. dem Druckteil und dem Tankboden befindet sich eine dünne Schicht Harz. Durch den Boden des Tanks wird das Licht eines UV-Lasers nach oben fokussiert, wodurch das Harz an entsprechenden Stellen ausgehärtet wird. Die ablaufende Reaktion wird als Photopolymerisation bezeichnet. Um die nächste Schicht auszuhärten, wird die Konstruktionsplattform um eine Schichtdicke angehoben. Dieser Vorgang wird so lange wiederholt, bis das Druckteil fertiggestellt ist [46]. Der Form 3 hat ein Fertigungsvolumen von $17.5 \times 17.5 \times 18.5$ cm³, je nach Material eine Schichthöhe zwischen 25 und 300 µm und arbeitet mit einem 250-mW-Laser mit einer Spotgröße von 85 µm (FWHM) [47].

Nach dem Druck wurde das Phantom mit Isopropylalkohol gespült, um verbliebenes, unausgehärtetes Harz zu entfernen, und in einer UV-Kammer nachgehärtet, um die Polymerisationsreaktion vollständig abzuschließen. Das Phantom war mit Stützstrukturen an der Konstruktionsplattform befestigt, die aus demselben Material wie das Druckteil selbst bestehen und nach dem Druck manuell entfernt wurden. In dieser Arbeit wurde das wasserdichte *Clear Resin V4* als Druckmaterial verwendet. Um bei der späteren Benutzung eine Absorption von Flüssigkeit in das Material zu vermeiden, wurde das Phantom mit Nano-Seal (JELN GmbH) behandelt. *Clear Resin V4* ist frei von magnetisierbarem Material und erzeugt somit kein Signal im MPI-Scanner. Da das Druckmaterial außerdem transparent ist, kann die Passage eines Bolus (z.B. aus Tinte) durch das Phantom optisch verfolgt werden, was in den Vorversuchen genutzt wurde.

3.2. Experimenteller Aufbau

In Abbildung 3.3 ist der experimentelle Aufbau für die optischen Voversuche und MPI-Messungen (siehe Kapitel 4) visualisiert. Zur Herstellung des Flüssigkeitskreislaufs, der den Blutkreislauf der Ratte simulieren soll, wurde eine Peristaltikpumpe verwendet. Die Pumpe ersetzt die Pumpfunktion des Herzens in den Experimenten und wurde auf einen Volumenstrom von 31 ml min⁻¹ eingestellt, der im realistischen Bereich des Herzzeitvolumens einer betäubten Ratte (30 ml min⁻¹ bis 64.4 ml min⁻¹ [48]) liegt. Die Pulsationsfrequenz betrug bei dieser Einstellung 48 min⁻¹. Die Pumpe und das Phantom waren über transparente Kunststoffschläuche mit einem Durchmesser von 1.6 mm miteinander verbunden. Die Injektionsstelle des Katheters, über den die Boli in den Kreislauf gebracht wurden, befand sich 13 cm vor der Vena cava des Phantoms. Dieser Abstand wurde gewählt, da sich an dieser Position in der echten Ratte die Schwanzvene befindet, über die die Boli in Tierversuchen



Abbildung 3.3.: Experimenteller Aufbau. Rechts ist das Rattenherz-Phantom zu sehen. Der Lungenkreislauf wird über den gezeigten Kunststoffschlauch realisiert. Über die Pumpe auf der linken Seite wird der Flüssigkeitskreislauf hergestellt, wobei mit dem Pfeil die Flussrichtung angegeben ist. Eine an einen Dreiwegehahn angeschlossene Spritze wird als Flüssigkeitsreservoir genutzt, welches dazu dient, den Druck im Kreislauf bei der Bolus-Injektion auszugleichen. Die Injektion erfolgt über einen Katheterschlauch 13 cm vor dem Phantom. Mithilfe der Blasenfallen werden Luftblasen, die während der Experimente auftreten, abgefangen. Ein CAD-Modell der Blasenfalle ist oben rechts zu sehen. Die untere Blasenfalle wurde in den Vorversuchen, aber nicht in den MPI-Experimenten verwendet.

häufig injiziert werden. Der Katheterschlauch hatte einen Innendurchmesser von 0.28 mm und war an einer Nadelspitze befestigt, die durch die Schlauchwand gestochen wurde, wobei die Einstichstelle abgedichtet und fixiert wurde. Am Ende des Katheters war eine Spritze angeschlossen, mit der die Boli injiziert wurden. Durch die Injektion eines Bolus steigt das Flüssigkeitsvolumen im Kreislauf an. Um dieses auszugleichen bzw. den Druck im Kreislauf konstant zu halten, wurde der Kreislauf über einen Dreiwegehahn mit einer Spritze verbunden, die am Ausgang der Pumpe positioniert war. Vor der Bolus-Injektion befand sich jeweils ein Flüssigkeitsvolumen von 1 ml in der Spritze. Steigt das Flüssigkeitsvolumen im Kreislauf an, füllt sich die Spritze mit Flüssigkeit und umgekehrt. Im Tier sind die Blutgefäße elastisch und können Druckunterschiede ausgleichen, indem sie zusammengezogen oder gedehnt werden. Die im Experiment verwendeten Schläuche sind weniger elastisch als die Gefäße im Tier, weswegen sich der Druck im System ohne Reservoir durch das Hinzufügen von Flüssigkeit erhöhen würde.

Beim Schließen des Kreislaufs kann der Eintritt von Luft nicht vollständig vermieden werden. In den Schläuchen am Eingang der Pumpe bilden sich aufgrund des erzeugten Unterdrucks
während der Experimente weitere Luftblasen. Da sich diese Luftblasen während des Experiments im Phantom ansammeln können, wurde das System um zwei Blasenfallen erweitert. Eine Blasenfalle befand sich zwischen dem Dreiwegehahn und dem Katheter. Eine weitere Blasenfalle, die nur bei den optischen Vorversuchen verwendet wurde, war zwischen dem Phantomausgang und der Pumpe angeordnet. Die zweite Falle wurde bei den MPI-Messungen nicht verwendet, da hierbei längere Schläuche erforderlich waren, um die Distanz zwischen Scannerbohrung und Pumpe zu überbrücken und gleichzeitig das Gesamtflüssigkeitsvolumen realistisch zu halten. In Abbildung 3.3 rechts oben ist das CAD-Modell der Blasenfalle hat ein Volumen von 1.49 ml und Gesamtmaße von 26.8 (Höhe) \times 32.6 (Länge) \times 7.0 (Breite) mm³, wobei die Wandstärke 1 mm beträgt.

Die Längen der Schläuche wurden so eingestellt, dass ein realistisches, der Gesamtblutmenge einer Ratte entsprechendes Flüssigkeitsvolumen und eine realistische PTT erreicht wurden. Laut [49] liegt die PTT einer gesunden Ratte bei 0.99 s. Die Schlauchlänge des Lungenkreislaufs, die erforderlich ist, um eine ähnliche PTT zu erzielen, wurde in den optischen Vorversuchen abgeschätzt. Durch eine Länge von 9 cm konnte eine Differenz der Bolus-Ankunftszeiten zwischen linkem und rechtem Vorhof von 1 s erreicht werden. Zur Abschätzung der PTT wurden die Vorhöfe herangezogen, da in den gewählten Kameraperspektiven nicht beide Hauptkammern sichtbar waren. Für die Experimente am Scanner muss mit den Schläuchen des Körperkreislaufs die Distanz zwischen der Scannerbohrung und der sich außerhalb des Scanners befindenden Pumpe überbrückt werden. Wie beschrieben, kann das Gesamtblutvolumen einer 200 g schweren Ratte zwischen 10.8 ml und 14 ml variieren. Um die Distanz am Scanner überbrücken zu können, wurde ein Gesamtflüssigkeitsvolumen von 14 ml für das Kreislaufsystem angenommen. Dennoch musste bei den MPI-Experimenten auf die zweite Blasenfalle verzichtet werden. Das Phantom weist inklusive Lungenkreislauf ein inneres Gesamtvolumen von 1.94 ml auf, während das Volumen der Blasenfalle bei 1.49 ml liegt. Der Dreiwegehahn und das Reservoir in der Spritze sowie das innere Volumen der Pumpe haben zusammen ein Volumen von 3.7 ml. Über die übrigen Schläuche musste somit ein Volumen von 6.87 ml realisiert werden. Die Schläuche des Körperkreislaufs $(\emptyset$ 1.6 mm) wiesen dementsprechend zusammen eine Länge von 3.42 m auf, wobei die hinund rückführenden Schläuche etwa gleich lang waren. Bei den Vorversuchen betrug das Gesamtflüssigkeitsvolumen 15.5 ml.

3.2.1. MPI-Scanner

Die MPI-Messungen wurden an einem präklinischen MPI-Scanner (Bruker, Ettlingen) mit einem Bohrungsdurchmesser von 11.8 cm durchgeführt (siehe Abbildung 3.4). Die Anregungsfeldamplitude kann bei diesem Scanner zwischen 0 und 14 mT μ_0^{-1} gewählt werden, während der Gradient des Selektionsfeldes Werte zwischen 0 und 2.5 Tm⁻¹ μ_0^{-1} annehmen kann [50]. Darüber hinaus wurde eine gradiometrische Empfangsspule mit einem Bohrungsdurchmesser von 77.4 mm verwendet, welche am Institut für Biomedizinische Bildgebung (Hamburg) entwickelt wurde und vergleichbar zu der in [51] vorgestellten Spule ist.



Abbildung 3.4.: Präklinischer MPI-Scanner von Bruker [50]. Hinter dem Scanner befindet sich der ISEL 3-Achsen-Roboter, mit dem das Phantom in die Scannerbohrung gefahren wird.

3.2.2. Aufnahmeparameter

Für die Messungen wurden eine Anregungsfeldamplitude von $A_{x,y,z}^{D} = 12 \text{ mT}\mu_0^{-1}$ und ein Selektionsfeld mit einer Gradientenstärke von $G = \text{diag}(-0.6, -0.6, 1.2) \text{ Tm}^{-1}\mu_0^{-1}$ gewählt. Das resultierende FOV der Trajektorie betrug somit 40 × 40 × 20 mm³. Das Phantom wurde mithilfe des ISEL 3-Achsen-Roboters in der Bohrung positioniert, sodass sich das Herz sowie die an das Herz angrenzenden Abschnitte der Gefäße im FOV befanden. Der Roboterstab wurde dazu um -23 mm in x-Richtung und um 5 mm in y-Richtung bewegt, wobei sich diese Angaben auf das Koordinatensystem in Abbildung 3.4 beziehen. Für jeden Bolus wurde eine Anzahl von 12000 Frames aufgenommen, was bei einer Akquisitionszeit von 21.54 ms pro Frame einem Zeitraum von 4 min 18.5 s entspricht. Für die Bestimmung der Systemmatrix wurden ebenfalls eine Anregungsfeldamplitude von $A_{x,y,z}^{D} = 12 \text{ mT}\mu_0^{-1}$ und ein Selektionsfeld mit einer Gradientenstärke von $G = \text{diag}(-0.6, -0.6, 1.2) \text{ Tm}^{-1}\mu_0^{-1}$ genutzt. Die verwendete Delta-Probe hatte eine Größe von 2 × 2 × 1 mm³ und war mit 4 µl perimag (micromod, Rostock) mit einer Konzentration von 10 mg/ml befüllt. Die Probe wurde an 22 × 22 × 22 Positionen bewegt, wobei die Anzahl der Mittlungen pro Position 150 betrug. Das resultierende FOV der Systemmatrix betrug 44 × 44 × 22 mm³.

4 Experimente

In diesem Kapitel werden die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Vorversuche und MPI-Messungen vorgestellt. Dabei werden die Ziele der Versuche, die Wahl der Bolusparameter, die Versuchsaufbauten und die Durchführung sowie die Auswertung der Versuche beschrieben.

4.1. Optische Vorversuche

Vor den Messungen am MPI-Scanner wurden optische Vorversuche mithilfe von Tinte (positiver Bolus) und Wasser (negativer Bolus) durchgeführt. Die Passage der Boli wurde mithilfe von Kameras aufgenommen und der zeitliche Verlauf der Grauwerte an einzelnen Positionen im Bild analysiert, um positive und negative Boli nachzuweisen. Im Folgenden werden die Ziele der Vorversuche erläutert und die Wahl der Bolusparameter begründet, bevor anschließend der Aufbau vorgestellt wird.

4.1.1. Ziel der Vorversuche und Auswahl der Bolusparameter

Ziel der optischen Vorversuche war zunächst das Testen und Verifizieren des experimentellen Aufbaus und die Evaluierung der Experimente. Zuerst wurde der durch die Pumpe erzeugte Volumenstrom gemessen und auf einen Wert von 31 ml min⁻¹ eingestellt. Daraufhin wurden die Schläuche des Lungen- und Körperkreislaufs zugeschnitten, um eine realistische PTT bzw. ein realistisches, dem Gesamtblutvolumen einer Ratte entsprechendes Flüssigkeitsvolumen im Kreislauf zu erreichen. Der fertige Aufbau wurde auf Undichtigkeiten überprüft. Außerdem wurde in den Vorversuchen der Umgang mit Luftblasen im Kreislauf untersucht. Mit den ersten Vorversuche wurde gezeigt, dass sich Luftblasen in der Vena cava und der rechten Herzkammer ansammeln, weshalb der Versuchsaufbau um eine bzw. zwei Blasenfallen ergänzt wurde. Des Weiteren wurde die Handhabung der Boli getestet. Zunächst sollte für die Injektion eine mechanische Spritzenpumpe verwendet werden. Diese hätte den Vorteil, dass die Boli wiederholbar und mit gleichmäßigem Druck injiziert werden könnten. Da sich der Widerstand des Katheters als zu hoch für die Pumpe herausgestellt hat, sodass die Boli nicht vollständig injiziert werden konnten, wurden die Boli in allen folgenden Vorversuchen und MPI-Experimenten von Hand injiziert. Im zweiten Schritt wurde untersucht, ob negative Boli optisch erkennbar sind. Zu diesem Zweck wurden Versuche mit den in Tabelle 4.1

aufgeführten Boli durchgeführt. Insgesamt wurden neun Boli injiziert, welche alle das gleiche Gesamtvolumen von 500 µl (V_{Gesamt}) aufwiesen, sodass bei jeder Injektion die gleiche Volumenänderung im Kreislauf verursacht wurde. In den Vorversuchen wurde ein Szenario betrachtet, bei dem der Patient noch keinen Bolus erhalten hat und zunächst mehrere positive Boli injiziert bekommt. Durch die wiederholte Injektion von positiven Boli kann ein Zustand erreicht werden, in dem keine erkennbare Konzentrationsänderung mehr verursacht wird, da die Eisenkonzentration im Blut mit jedem Bolus weiter ansteigt. Darüber hinaus kann die zulässige Dosis, die dem Patienten in einem bestimmten Zeitraum injiziert werden darf, erreicht sein, sodass der Patienten keinen weiteren Tracer-Bolus erhalten darf. Wenn eine dieser Situationen eintritt, wird statt eines weiteren positiven Bolus ein negativer Bolus verwendet. Um dieses Szenario nachzustellen, wurde die Tintenkonzentration im Kreislauf zunächst durch die Injektion fünf positiver Boli (Bolus 1 bis 5) stufenweise erhöht und anschließend ein negativer Bolus (Bolus 6) injiziert. Da die Passage der positiven Boli durch das Phantom während der Experimente mit dem Auge nicht sichtbar war und die Konzentrationsänderung erst in der späteren Auswertung erkennbar wurde, wurde ein zweiter negativer Bolus (Bolus 9) injiziert, wobei die anfängliche Tintenkonzentration zuvor durch zwei positive Boli (Bolus 7 und 8) erhöht wurde. Die positiven Boli waren jeweils aus 60 µl Tinte (V_{Tinte}) gefolgt von 440 µl eines Gemisches aus Wasser und Tinte (V_{Wasser-Tinte-Gemisch}) zusammengesetzt. Die Konzentration dieses Gemisches entsprach der Tintenkonzentration im Kreislauf vor der Bolusgabe, wodurch ein negativer Peak im zeitlichen Konzentrationsverlauf vermieden werden sollte. Die negativen Boli (in der Tabelle 4.1 grau hinterlegt) bestanden jeweils aus 500 µl Wasser (V_{Wasser}). Neben den verwendeten Volumen ist in der Tabelle 4.1 außerdem angegeben, welche Tintenkonzentration sich vor der jeweiligen Bolusgabe im Kreislauf befand (c_{Tinte,Kreislauf}).

Tabelle 4.1.: Übersicht über die injizierten Boli für die Vorversuche. Negative Boli sind grau hinterlegt. In diesem Versuchsteil wird ein Szenario dargestellt, bei dem der Patient zuvor keinen Bolus erhalten hat und die Tintenkonzentration im Kreislauf zunächst stufenweise hochdosiert wird, bevor ein negativer Bolus injiziert wird. Anschließend folgen zwei weitere positive und ein weiterer negativer Bolus. Mit c_{Tinte, Kreislauf} ist die Tintenkonzentration im Kreislauf vor der Bolusgabe angegeben, die der Konzentration des Wasser-Tinte-Gemisches des jeweiligen Bolus entspricht. Das Gesamtblutvolumen des Kreislaufs betrug vor der Injektion der einzelnen Boli jeweils 15.5 ml.

Bolusnr.	Bolusart	V _{Tinte}	V _{Wasser-Tinte-Gemisch}	V _{Wasser}	V _{Gesamt}	c _{Tinte, Kreislauf}
		[µl]	[µl]	[µl]	[µl]	[µl/ml]
1	positiv	60	440	0	500	0
2	positiv	60	440	0	500	3.69
3	positiv	60	440	0	500	7.21
4	positiv	60	440	0	500	10.57
5	positiv	60	440	0	500	13.78
6	negativ	0	0	500	500	16.83
7	positiv	60	440	0	500	16.06
8	positiv	60	440	0	500	19.01
9	negativ	0	0	500	500	21.82

Anders als im Tier wird der Bolus zwischen den Aufnahmen nicht abgebaut. Allerdings wurde nach jedem Bolus Flüssigkeit über den Katheter aus dem Kreislauf entfernt, nachdem sich die Tinte gleichmäßig in diesem verteilt hatte, um für alle Boli die gleichen Ausgangsbedingungen zu schaffen. Das entnommene Volumen war dabei genauso groß wie das Volumen, das bei der Vorbereitung und Injektion des Bolus in den Kreislauf gebracht wurde (insgesamt etwa 575 μ l). Das gesamte injizierte Volumen ist größer als das Bolus-Volumen, da bei der Vorbereitung des Bolus im Katheter bereits 75 μ l Flüssigkeit, die dem inneren Volumen des Katheters entsprechen, injiziert wurden. Die Durchführung der Versuche wird in Kapitel 4.3 detailliert beschrieben.

4.1.2. Aufbau

Der Aufbau für die optischen Vorversuche ist in Abbildung 4.1 gezeigt, wobei mit den Pfeilen die Flussrichtung angeben wird. Die in Abbildung 4.1(a) gezeigte Pumpe wurde verwendet, um einen Flüssigkeitskreislauf herzustellen. Sie wurde über eine einstellbare Spannungsquelle betrieben, welche im Hintergrund der Abbildung sichtbar ist. In der unteren Hälfte der Abbildung ist der abführende Schlauch zu sehen, über den die Flüssigkeit aus dem Phantom zurück zur Pumpe geführt wurde, wobei eine der beiden Blasenfallen durchflossen wurde. Nachdem die Pumpe passiert wurde, wurde der Dreiwegehahn mit angeschlossener Spritze erreicht (Flüssigkeitsreservoir), mit der bei der Injektion eines Bolus Flüssigkeit aus dem Kreislauf aufgenommen werden kann. Anschließend sind der zuführende Schlauch zum Phantom und die zweite Blasenfalle zu sehen, wobei der Schlauch hinter der Pumpe weitergeführt wurde.

In Abbildung 4.1(b) ist das Phantom mit den zu- und abführenden Schläuchen und den Kameras gezeigt. Im Vordergrund des Bildes ist die Pumpe sichtbar. Das Phantom wurde auf einem weißen Hintergrund befestigt, um farbliche Veränderungen im Phantom während der Versuche besser beobachten zu können. Die Vorversuche wurden mit zwei Kameras aus unterschiedlichen Perspektiven aufgenommen, wie in der Abbildung rechts zu sehen ist. In Abbildung 4.2 sind die beiden Kameraperspektiven dargestellt. Die erste Kamera war frontal auf das Phantom gerichtet (siehe Abbildung 4.2(a)), sodass die Ankunft des Bolus in den beiden Vorhöfen erfasst werden konnte. Mit der zweiten Kamera wurde das Phantom aus einer seitlichen Perspektive aufgenommen (siehe Abbildung 4.2(b)), sodass neben der rechten Herzhälfte die Gefäße zu erkennen sind. Für die Auswertung der Vorversuche wurde der zeitliche Verlauf des Grauwertes in der rechten und linken Herzhälfte sowie in der Vena cava und der Aorta über die Zeit betrachtet. Für das Herz wurden die frontalen Aufnahmen der ersten Kamera verwendet, wodurch sich die gewählten Punkte am äußeren Rand der Vorhöfe befanden. Die seitlichen Aufnahmen der zweiten Kamera wurden hingegen für die Gefäße verwendet. In Abbildung 4.1(c) ist das Phantom mit den zu- und abführenden Schläuchen gezeigt, wobei hier ein Zustand zu sehen ist, in dem sich die Tinte gleichmäßig im Kreislauf verteilt hat. Der Schlauch, der über dem Phantom zu sehen ist, stellt den Lungenkreislauf dar. In der Mitte der Abbildung ist der Katheterschlauch erkennbar, über den die Boli injiziert wurden. Die Injektionsstelle, an der die Boli in den Kreislauf gebracht wurden, ist ebenfalls



(a)

(b)



(c)

Abbildung 4.1.: Aufbau der Vorversuche. Mit den Pfeilen wird die Flussrichtung angegeben. Der Flüssigkeitskreislauf wird über die in (a) gezeigte Pumpe hergestellt, welche über die Spannungsquelle im Hintergrund betrieben wird. Mithilfe der Blasenfallen werden während der Versuche auftretende Luftblasen abgefangen. Die Spritze stellt ein Flüssigkeitsreservoir dar, das dem Volumenausgleich während der Bolusinjektion dient. Die Vorversuche wurden mit zwei Kameras aufgenommen, die in (b) dargestellt sind. Die Injektion der Boli erfolgte über den in (c) gezeigten Katheterschlauch, der an der markierten Position in den Kreislauf mündet. Der Schlauch, der über dem Phantom zu sehen ist, stellt den Lungenkreislauf dar.

gekennzeichnet. Diese befand sich 13 cm vor der Vena cava des Phantoms. An dieser Position befindet sich in der echten Ratte die Schwanzvene, über die die Boli in Tierversuchen häufig injiziert werden.



(a) Kameraperspektive 1

(b) Kameraperspektive 2

Abbildung 4.2.: Die Vorversuche wurden mithilfe von zwei Kameras aus unterschiedlichen Perspektiven aufgezeichnet. Im linken Bild (Kamera 1) ist der Zeitpunkt zu sehen, zu dem sich der Bolus aus der rechten Herzkammer in den Lungenkreislauf bewegt. Im rechten Bild (Kamera 2) erreicht der Bolus die rechte Herzkammer. Mit den Nummern sind die Abschnitte des Phantoms gekennzeichnet: Vena cava (1), rechter Vorhof (2), rechte Hauptkammer (3), Lungenarterie (4), Lungenkreislauf (5), Lungenvene (6), linker Vorhof (7) und Aorta (8). Die linke Hauptkammer ist nicht zu sehen.

4.2. MPI-Experimente

Im Anschluss an die Vorversuche wurden Messungen am MPI-Scanner durchgeführt, wobei für die positiven Boli der Tracer perimag (micromod, Rostock) und für die negativen destilliertes Wasser verwendet wurde. Im Folgenden werden das Ziel der Messungen und die Wahl der Bolusparameter erläutert. Anschließend wird der Aufbau am MPI-Scanner vorgestellt.

4.2.1. Ziel der Messungen und Auswahl der Bolusparameter

Ziel der MPI-Experimente war es, zu untersuchen, ob die zeitlichen Konzentrationsverläufe aufeinander normiert werden können. Anschließend sollte anhand der Ergebnisse der MPI-Messungen ein Vergleich von negativen und positiven Boli durchgeführt werden, indem Perfusionskarten erstellt und diese quantitativ ausgewertet werden. Die MPI-Messungen umfassten dazu zwei Versuchsteile A und B, die nacheinander durchgeführt wurden. In Versuchsteil A wurde das gleiche Versuchsprotokoll wie in den Vorversuchen verwendet, mit dem Ziel, die bei MPI erwartete Linearität bei der stufenförmigen Erhöhung der Eisenkonzentration im Kreislauf zu zeigen und negative Boli sichtbar darzustellen. In Versuchsteil B wurde die in Versuchsteil A gewonnene Erkenntnis genutzt, dass die Boli in Bezug auf das Volumen, das eine zeitliche Konzentrationsänderung bewirkt, gleich groß sein müssen, um eine direkte Vergleichbarkeit von positiven und negativen Boli zu erreichen und diese aufeinander normieren zu können. Dass die Profile der normierten Konzentrationsverläufe vergleichbar sind, ist Voraussetzung dafür, dass die in Kapitel 2.2.3 vorgestellten Gleichungen ebenfalls für Perfusionsberechnung mit den negativen Boli verwendet werden können. Für die Berechnung der Perfusionsparameter ist nicht die Höhe der Peaks entscheidend, sondern die Form des Peaks unabhängig von der Skalierung der Konzentration.

Versuchsteil A

In Versuchsteil A wurde das gleiche Szenario wie in den Vorversuchen angenommen, bei dem der Patient noch keinen Bolus erhalten hat. Die Reihenfolge der Boli und die verwendeten Volumen wurden aus den Vorversuchen übernommen, da mit diesen sowohl durch die positiven als auch durch die negativen Boli eine erkennbare Grauwertänderung verursacht werden konnte. Eine Übersicht über die einzelnen Boli ist in Tabelle 4.2 gegeben. Insgesamt wurden neun Boli injiziert, welche alle das gleiche Gesamtvolumen von 500 μ l (V_{Gesamt}) aufwiesen. Über fünf positive Boli wurde die Konzentration zunächst stufenweise erhöht (Bolus 1 bis 5), bevor ein negativer Bolus (Bolus 6) injiziert wurde. Darauf folgend wurden zwei weitere positive (Bolus 7 und 8) und ein weiterer negativer Bolus (Bolus 9) verabreicht. Die positiven Boli bestanden jeweils aus 60 µl Tracer (V_{Tracer}) gefolgt von 440 µl eines Gemisches aus Wasser und Tracer (V_{Wasser-Tracer-Gemisch}), das die gleiche Eisenkonzentration wie die Flüssigkeit im Kreislauf vor der Bolusgabe aufwies. Dadurch sollte ein negativer Peak im Konzentrations-Zeiverlauf verhindert werden. Die Konzentration des Tracers wurde auf 10 mg(Fe)/ml (c_{Fe Tracer}) festgelegt. Somit wurde mit jedem Bolus eine Eisenmenge von 600 µg injiziert. Die negativen Boli (in der Tabelle 4.2 grau hinterlegt) enthielten jeweils 500 µl Wasser (V_{Wasser}). Neben den für die Boli verwendeten Volumen und der Eisenkonzentration ist in Tabelle 4.2 angegeben, welche Eisenkonzentration sich vor der jeweiligen Bolusgabe im Kreislauf befand (c_{Fe Kreislauf}).

Tabelle 4.2.: Übersicht über die injizierten Boli für die MPI-Messungen (Versuchsteil A). Negative Boli sind grau hinterlegt. In diesem Versuchsteil wird ein Szenario dargestellt, bei dem der Patient zuvor keinen Bolus erhalten hat und die Eisenkonzentration im Kreislauf zunächst stufenweise hochdosiert wird, bevor ein negativer Bolus injiziert wird. Anschließend folgen zwei weitere positive und ein weiterer negativer Bolus. Mit c_{Fe, Kreislauf} ist die Eisenkonzentration im Kreislauf vor der Bolusgabe angegeben, die der Konzentration des Wasser-Tracer-Gemisches des jeweiligen Bolus entspricht. Das Gesamtblutvolumen des Kreislaufs betrug vor der Injektion der einzelnen Boli jeweils 14 ml.

Bolusnr.	Bolusart	V _{Tracer}	c _{Fe,Tracer}	$V_{Wasser-Tracer-Gemisch}$	V _{Wasser}	V _{Gesamt}	c _{Fe,Kreislauf}
		[µl]	[mg/ml]	[µl]	[µl]	[µl]	[µg/ml]
1	positiv	60	10	440	0	500	0
2	positiv	60	10	440	0	500	41
3	positiv	60	10	440	0	500	81
4	positiv	60	10	440	0	500	118
5	positiv	60	10	440	0	500	155
6	negativ	0	-	0	500	500	189
7	positiv	60	10	440	0	500	181
8	positiv	60	10	440	0	500	215
9	negativ	0	-	0	500	500	247

Versuchsteil B

In Versuchsteil B wurde ein Szenario betrachtet, bei dem ein Patient bereits mehrere positive Boli erhalten hat, sodass sich Tracer im Blut angereichert hat. Die Flüssigkeit wurde zwischen den Versuchsteilen nicht ausgetauscht, sodass die Konzentration am Ende des Versuchsteils A (237 µg/ml) als anfängliche Eisenkonzentration für den Versuchsteil B angenommen wurde. Da der Tracer in dem experimentellen Aufbau zwischen den Aufnahmen nicht abgebaut wird, wurden abwechselnd positive und negative Boli injiziert, wobei die Eisenkonzentration im Kreislauf ungefähr konstant geblieben ist. Insgesamt wurden zehn Boli verwendet, wobei davon fünf positiv und fünf negativ waren. Aus Versuchsteil A wurde die Erkenntnis gewonnen, dass bei den MPI-Experimenten nicht nur das Gesamtvolumen der positiven und negativen Boli gleich sein muss, damit die Konzentrations-Zeitverläufe aufeinander skaliert werden können, sondern auch der Volumenanteil des Bolus, der eine zeitliche Konzentrationsänderung bewirkt. Daher wurden für Versuchsteil B positive Boli verwendet, deren gesamtes Volumen Tracer, als gleichmäßig verdünntes Gemisch, enthielt. Nachdem die negativen Boli mit einem Volumen von 500 µl in Versuchsteil A eine erkennbare Konzentrationsänderung in den Zeitverläufen verursacht hatten, wurde das Volumen der negativen Boli in Versuchsteil B auf 150 µl reduziert, um zu untersuchen, ob kleinere Boli sichtbar sind. Die positiven Boli bestanden jeweils aus 150 µl Tracer (V_{Tracer}) und die negativen aus 150 µl destilliertem Wasser (V_{Wasser}). Da das Tracervolumen bei den positiven Boli von 60 µl auf 150 µl erhöht wurde, wurde die Eisenkonzentration des Tracers reduziert. Der Tracer wurde im Verhältnis 1:10 verdünnt, sodass eine Konzentration von 1 mg(Fe)/ml (c_{Fe.Tracer}) erreicht wurde.

Tabelle 4.3.: Übersicht über die injizierten Boli für die MPI-Messungen (Versuchsteil B). Negative Boli sind grau hinterlegt. In diesem Versuchsteil wird ein Szenario dargestellt, bei dem der Patient zuvor bereits mehrere positive Boli erhalten hat. Es werden abwechselnd positive und negative Boli von identischem Volumen injiziert, wodurch die Tracerkonzentration ungefähr konstant gehalten wird. Mit c_{Fe, Kreislauf} ist die Tracerkonzentration im Kreislauf vor der Bolusgabe angegeben. Das Gesamtblutvolumen des Kreislaufs betrug vor der Injektion der einzelnen Boli jeweils 14 ml.

Bolusnr.	Bolusart	V _{Tracer}	C _{Fe,Tracer}	V _{Wasser}	V _{Gesamt}	C _{Fe,Kreislauf}
		[µl]	[mg/ml]	[µl]	[µl]	[µg/ml]
10	negativ	0	-	150	150	237
11	positiv	150	1	0	150	233
12	negativ	0	-	150	150	239
13	positiv	150	1	0	150	235
14	negativ	0	-	150	150	242
15	positiv	150	1	0	150	237
16	negativ	0	-	150	150	244
17	positiv	150	1	0	150	240
18	negativ	0	-	150	150	246
19	positiv	150	1	0	150	242



Abbildung 4.3.: Versuchsaufbau am Scanner (siehe Abbildung 3.3 für eine detaillierte Darstellung des Aufbaus). Mit den Pfeilen wird die Flussrichtung angegeben. Zum Zeitpunkt der Aufnahme wurden bereits positive Boli injiziert, wie anhand der Färbung zu erkennen ist. (a) Die Pumpe, die Blasenfalle, das Flüssigkeitsreservoir und das Ende des Katheterschlauchs mit der für die Injektion verwendeten Spritze waren außerhalb des Scanners positioniert. Die Spannungsquelle, mit der die Pumpe betrieben wurde, ist in der Abbildung nicht zu sehen, da diese sich außerhalb des Scannerraums befand. Über eine kleine Öffnung (links unten im Bild) wurden die zu- und abführenden Schläuche Richtung Scanner geführt. (b) Das Phantom wurde in eine Plastiktüte eingewickelt, um den Scanner bei möglichen Undichtigkeiten zu schützen, und am ISEL 3-Achsen-Roboter befestigt, mit dem es in die Bohrung des Scanners bewegt wurde.

Die je Bolus injizierte Eisenmenge wurde somit auf 150 μ g reduziert. Eine Übersicht über die einzelnen Boli ist in Tabelle 4.3 gegeben. Neben den Bolusparametern ist angegeben, welche Eisenkonzentration sich vor der jeweiligen Bolusgabe im Kreislauf befand (c_{Fe,Kreislauf}).

Wie bei den Vorversuchen wurde bei den MPI-Experimenten nach der gleichmäßigen Verteilung jedes Bolus im Kreislauf Flüssigkeit über den Katheter entfernt, wobei das entnommene Volumen genauso groß war wie das Volumen, das bei der Vorbereitung und Injektion des Bolus in den Kreislauf gebracht wurde (insgesamt etwa 600 µl bei Versuchsteil A und 250 µl bei Versuchsteil B). Das gesamte injizierte Volumen ist größer als das Bolus-Volumen, da bei der Vorbereitung des Bolus im Katheter bereits 100 µl Flüssigkeit, die dem inneren Volumen des Katheters entsprechen, injiziert wurden. Durch die Entfernung der Flüssigkeit sollten für alle Boli die gleichen Ausgangsbedingungen geschaffen werden. Die Durchführung der MPI-Experimente wird in Kapitel 4.3 detailliert beschrieben.

4.2.2. Aufbau

Der Aufbau des Kreislaufsystems am Scanner ist in Abbildung 4.3 dargestellt. Zum Zeitpunkt der Aufnahme wurden bereits mehrere positive Boli injiziert, weshalb die Flüssigkeit eine Färbung aufweist. Außerhalb des Scanners befanden sich die Pumpe, die Blasenfalle, der

Dreiwegehahn inklusive Spritze (Flüssigkeitsreservoir) und das Ende des Katheterschlauchs mit der zur Injektion der Boli verwendeten Spritze (siehe Abbildung 4.3(a)). Die Spannungsquelle für die Pumpe befand sich außerhalb des Scannerraums, um mögliche Störsignale zu vermeiden, und ist daher in der Abbildung nicht zu sehen. Mit den Pfeilen auf den Schläuchen am Ein- bzw. Ausgang der Pumpe wird die Flussrichtung in den Experimenten angegeben. Die Flüssigkeit wurde vom Phantom über den unteren Schlauch zurück zur Pumpe geleitet, während sie über den oberen Schlauch durch den Dreiwegehahn und die Blasenfalle zum Phantom befördert wurde. Wie in der Abbildung zu erkennen ist, wurden mit der Blasenfalle während der Versuche bereits einige Luftblasen abgefangen. Die zu- und abführenden Schläuche sowie der Katheterschlauch wurden durch eine kleine Öffnung (in der Abbildung links unten zu sehen) zum Scanner geleitet, wobei der Katheterschlauch für die MPI-Messungen ein Volumen von 100 ul hatte, was einer Länge von 1.6 m entspricht. Im Hintergrund der Abbildung 4.3(a) befanden sich der ISEL 3-Achsen-Roboter und der MPI-Scanner, die ebenfalls in Abbildung 4.3(b) dargestellt sind. Das Rattenherz-Phantom wurde am Roboterstab befestigt, mit dem es in die Scannerbohrung bewegt wurde. Um den Scanner während des Versuchs vor dem Tracer bei möglichen Undichtigkeiten zu schützen, wurde das Phantom in eine Plastiktüte eingewickelt. In der unteren Hälfte der Abbildung sind die zu- und abführenden Schläuche zu sehen, die aus dem Scanner zur Pumpe geführt wurden.

4.3. Durchführung der Experimente

In diesem Abschnitt werden die Durchführung der Experimente und das Vorgehen bei der Bolus-Injektion beschrieben, die in gleicher Weise für die optischen Vorversuche und die MPI-Experimente umgesetzt wurden. Zur Vorbereitung der Experimente wurde das Kreislaufsystem zunächst vollständig mit Wasser gefüllt und bei laufender Pumpe auftretende Luftblasen mit den Blasenfallen abgefangen. Dabei wurde sichergestellt, dass sich keine Luft mehr im Phantom befand. Der Katheterschlauch füllte sich bei laufender Pumpe durch den herrschenden Überdruck mit Wasser, sodass die Luft aus diesem verdrängt wurde. Anschließend wurde die Pumpe abgeschaltet und der erste positive Bolus im Katheter vorbereitet. Für die Bolusvorbereitung wurden drei Spritzen verwendet, die mit Wasser, Luft bzw. Tinte oder Tracer befüllt waren. Zunächst wurde eine geringe Menge Luft in den Katheter gegeben, um ein Vermischen von Wasser und Tinte bzw. Tracer innerhalb des Katheters zu vermeiden. Anschließend wurde die festgelegte Menge an Tinte bzw. Tracer, gefolgt von einer weiteren kleinen Menge Luft, in den Katheter injiziert. Zum Abschätzen des Volumens wurden die Teilstriche auf der Spritze sowie auf dem Schlauch aufgetragene Markierungen betrachtet. Im nächsten Schritt wurde Wasser in den Katheter gegeben, bis sich der Tinten- bzw. Tracer-Bolus wenige Zentimeter vor der Injektionsstelle befand. Der Abstand diente dazu, eine vorzeitige Vermischung mit der Flüssigkeit im Kreislauf zu vermeiden. Danach wurde die Wasserspritze mit der Menge an Flüssigkeit befüllt, die dem Volumen des gesamten Bolus entspricht. Durch dieses Vorgehen konnte sichergestellt werden, dass das korrekte Gesamtvolumen injiziert wurde. Die Videoaufnahme bzw. die MPI-Messung wurde zu diesem Zeitpunkt gestartet und

mehrere Sekunden später der Bolus injiziert. Die Injektion wurde von Hand durchgeführt und dauerte ein bis zwei Sekunden. Nach der Injektion blieb die Pumpe so lange angeschaltet, bis sich die Tinte bzw. der Tracer gleichmäßig im Kreislauf verteilt hatten. Danach wurde die Videoaufnahme bzw. die MPI-Messung beendet, sodass für jeden Bolus eine eine separate Aufnahme bzw. Messung vorgenommen wurde. Zur Vorbereitung des nächsten Bolus wurde die Pumpe abgeschaltet. Das geschilderte Vorgehen bezieht sich auf die positiven Boli der Vorversuche und den Versuchsteil A der MPI-Experimente. Bei den negativen Boli fiel das Hinzufügen der Tinte bzw. des Tracers weg, ansonsten erfolgte die Bolusinjektion wie zuvor beschrieben. Für die positiven Boli aus Versuchsteil B wurde die Injektion auf die gleiche Weise wie für die negativen Boli durchgeführt, mit dem Unterschied, dass Tracer anstelle von Wasser verwendet wurde. Durch die Injektion der Boli erhöht sich das Flüssigkeitsvolumen im System. Um für alle Boli die gleiche Ausgangssituation zu schaffen, wurde nach jedem Bolus das injizierte Volumen über den Katheter wieder entfernt. Der erste Abschnitt, der dem Innenvolumen des Katheters entspricht, wurde dabei entsorgt. Das übrige Volumen wurde aufbewahrt und für die positiven Boli der Vorversuche und des Versuchsteils A der MPI-Messungen als Wasser-Tinte- bzw. Wasser-Tracer-Gemisch verwendet.

4.4. Auswertung der Vorversuche und MPI-Experimente

In dem folgenden Kapitel werden die Methoden zur Auswertung der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Experimente beschrieben. Für die Auswertung der Versuche wurde der zeitliche Verlauf des Grauwerts im Bild herangezogen. In Abbildung 4.4 sind beispielhaft die Grauwertbilder des ersten positiven Bolus zu vier verschiedenen Zeitpunkten gezeigt. Für die Auswertung der MPI-Experimente wurde der zeitliche Verlauf der rekonstruierten Eisenkonzentrationen betrachtet. Die Rekonstruktion der Daten wird im folgenden Kapitel beschrieben.

4.4.1. Bildrekonstruktion

Für die Rekonstruktion der im Rahmen der MPI-Messungen aufgenommenen Daten wurde ein in Julia implementierter, iterativer, regularisierter Kaczmarz-Algorithmus verwendet [52]. Die Frequenzauswahl kann auf Basis des SNR und der minimalen Frequenz getroffen werden. Alle im Rahmen dieser Arbeit vorgenommenen Rekonstruktionen wurden mit 5 Iterationen, einem SNR von 5 und einer minimalen Frequenz von 80 kHz durchgeführt. Eine Hintergrundkorrektur wurde bei den Messdaten, jedoch nicht bei der Systemmatrix vorgenommen. Die Rekonstruktion der Daten des Versuchsteils A (Abbildung 5.2) erfolgte mit einem relativen Regularisierungsparameter von $\lambda_{rel} = 0.1$ und einer Mittlung über 15 Frames. Die gleichen Parameter wurden für die Rekonstruktion der Daten des Versuchsteils B, die zur Darstellung der Zeitverläufe über einen Zeitraum von 120 s verwendet wurden (Abbildung 5.3(a)), gewählt. Um die erste Passage des Peak durch das Phantom über einen Zeitraum von 12 s in den Zeitverläufen des Versuchsteils B (Abbildung 5.3(b)) zu visualisieren, wurde ein



Abbildung 4.4.: Grauwertbilder des Bolus 1 (positiv) der Vorversuche zu vier verschiedenen Zeitpunkten. Im ersten Bild ist ein Zeitpunkt vor Ankunft des Bolus gezeigt. Im zweiten Bild hat der Bolus die rechte Herzhälfte und die Lungenarterie erreicht, während sich der Bolus im dritten Bild im gesamten Phantom befindet. Im letzten Bild verlässt der Bolus das Phantom.

relativer Regularisierungsparameter von $\lambda_{rel} = 0.01$ verwendet und eine Mittlung über 5 Frames durchgeführt. Die mit diesen Parametern rekonstruierten Daten wurden gleichzeitig zur Erstellung der Perfusionskarten verwendet. Eine Übersicht über die Perfusionsparameter ist in Tabelle 4.4 gegeben. In Abbildung 4.5 sind die Rekonstruktionsergebnisse ($\lambda_{rel} = 0.01$ und Mittlung über 5 Frames) beispielhaft für den Bolus 17 (positiv) aus Versuchsteil B zu vier unterschiedlichen Zeitpunkten gezeigt.

Tabelle 4.4.: Übersicht über die verwendeten Rekonstruktionsparameter. Angegeben sind der relative Regularisierungsparameter λ_{rel} , die Anzahl der Frames, über die gemittelt wurde sowie das SNR und die minimale Frequenz.

	$\lambda_{\rm rel}$	Mittlung	SNR	minimale Frequenz
Versuchsteil A (Abb. 5.2)	0.1	15 Frames	5	80 kHz
Versuchsteil B (Abb. 5.3(a))	0.1	15 Frames	5	80 kHz
Versuchsteil B (Abb. 5.3(b) und 5.4)	0.01	5 Frames	5	80 kHz
Versuchsteil B (Perfusionskarten)	0.01	5 Frames	5	80 kHz

4.4.2. Erstellung der Zeitverläufe

Für die Auswertung der Vorversuche wurden die Videoaufnahmen in die einzelnen Frames gesplittet und in Graubilder umgewandelt. Der zeitliche Verlauf des Grauwerts wurde an unterschiedlichen Positionen des Phantoms betrachtet, indem einzelne Pixel im Bild ausgewählt wurden. Da die Kameras zwischen den Aufnahmen bewegt wurden, wurde in jeder Aufnahme manuell ein Punkt ausgewählt, an dem der Zeitverlauf ausgewertet wurde. Dabei wurde versucht, möglichst die gleiche Position in Bezug auf das Phantom festzulegen. Die



Abbildung 4.5.: Rekonstruktionsergebnisse für den Bolus 17 (positiv) aus Versuchsteil B. In der Abbildung links ist die dargestellte Schicht visualisiert, wobei mit der grün markierten Ecke die Orientierung der Bilder gekennzeichnet ist. In der oberen Reihe sind vier verschiedene Zeitpunkte dargestellt. Im ersten Bild (t = 2.2 s) ist ein Zeitpunkt vor Ankunft des Bolus zu sehen. Im zweiten (t = 4.0 s) und dritten Bild (t = 4.9 s) befindet sich der Bolus hauptsächlich im rechten Vorhof bzw. in der rechten Hauptkammer, während der Bolus im letzten Bild (t = 5.9 s) die linke Herzhälfte erreicht hat. In der unteren Reihe sind dieselben Zeitpunkte wie in der oberen Reihe dargestellt, wobei das erste Bild subtrahiert wurde.

Zeitverläufe wurden mit einem Gleitender-Mittelwert-Filter geglättet. Für die Erstellung der Zeit-Konzentrationsverläufe aus den MPI-Messungen wurde je ein Voxel an unterschiedlichen Positionen des Phantoms in den rekonstruierten Bildern ausgewählt. Die Voxel wurden so festgelegt, dass sie sich mittig in der jeweiligen Geometrie (Gefäß, Vorhof, Hauptkammer) befinden und waren für alle Boli gleich. Die Zeitverläufe wurden mit einem Hann-Filter geglättet, welcher auch für die Erstellung der Perfusionskarten verwendet wurde (siehe Kapitel 4.4.4). Die Zeitverläufe der Vorversuche und der MPI-Experimente wurden so synchronisiert, dass die Flanken der Peaks, die durch die erste Passage des Bolus erzeugt wurden, für die einzelnen Boli möglichst übereinanderliegen.

4.4.3. Normierung der Zeitverläufe mithilfe linearer Regression

Damit mit einem negativen Bolus dieselben Informationen über die Perfusion gewonnen werden können, müssen die normierten Zeitverläufe ein vergleichbares Profil aufweisen. Für die Normierung der Zeitverläufe wurde in dieser Arbeit eine lineare Regression verwendet, deren Prinzip im folgenden Abschnitt beschrieben wird. Die Normierung wird in dieser Arbeit durchgeführt, um die Zeitverläufe der positiven und negativen Boli miteinander vergleichen zu können. Für die Erstellung der Perfusionskarten werden die nicht normierten Zeitverläufe verwendet.

Bei der linearen Regression können beliebig viele Datenpunkte berücksichtigt werden. Im Folgenden wird angenommen, dass die Daten zu einem positiven und zu einem negativen Bolus vorliegen, wobei der Zeitverlauf des negativen Bolus auf den des positiven normiert werden soll. Die zeitlichen Grauwert- bzw. Konzentrationsverläufe sind in Abbildung 4.6(a) dargestellt. Das Ziel der linearen Regression ist es, eine Zielgröße *Y* (abhängige Variable) durch eine Einflussgröße *X* (unabhängige Variable) zu erklären, wobei in diesem Fall die Zielgröße den Daten des positiven Bolus und die Einflussgröße den Daten des negativen Bolus entspricht. Der Zusammenhang der beiden Größen ist im Streudiagramm in Abbildung 4.6(b) veranschaulicht. Im Zuge der linearen Regression wird mithilfe von zwei Parametern *a* und *b* eine Gerade durch die Punkte in diesem Diagramm gelegt, sodass der Zusammenhang zwischen den beiden Größen bestmöglich beschrieben wird [53]:

$$Y = a \cdot X + b. \tag{4.1}$$

In dieser Arbeit wird a als Skalierungsfaktor und b als Offset bezeichnet. Durch Einsetzen der Daten des negativen Bolus kann somit der zeitliche Grauwert- bzw. Konzentrationsverlauf auf den des positiven Bolus normiert werden. Die Zeitverläufe des positiven und des normierten negativen Bolus sind in Abbildung 4.6(c) dargestellt. Eine zeitliche Skalierung der Verläufe findet bei der linearen Regression nicht statt.

4.4.4. Berechnung der Perfusionskarten

Das Vorgehen bei der Berechnung der Perfusionskarten ist in Abbildung 4.7 visualisiert. Für die Berechnung der Perfusionskarten wurden die nicht normierten Konzentrations-Zeitverläufe in den einzelnen Voxeln verwendet, die wie in Kapitel 4.4.1 beschrieben rekonstruiert wurden. Vor der Berechnung der Perfusionskarten wurden die Zeitverläufe synchronisiert, sodass die Flanken der Peaks, die durch die erste Passage des Bolus erzeugt wurden, für die einzelnen Boli übereinanderliegen. Anschließend wurden die Zeitverläufe auf den durch die erste Passage des Bolus erzeugten Peak zugeschnitten, da dieser für die Berechnung relevant ist. Dies entspricht dem Zeitraum von t = 0 s bis t = 13.5 s. Um die Parameter mit den vorhandenen Gleichungen berechnen zu können, ist ein positiver Peak erforderlich. Aus diesem Grund wurden die Konzentrationskurven der negativen Boli negiert und ein Offset addiert, sodass der anfängliche Wert gleich bleibt.



(c) Normierte Zeitverläufe

Abbildung 4.6.: Beispiel einer linearen Regression zur Normierung der Zeitverläufe. In (a) sind die nicht normierten Zeitverläufe eines positiven und eines negativen Bolus zu sehen. Der Verlauf des negativen Bolus soll mithilfe linearer Regression auf den des positiven Bolus normiert werden. In (b) ist die Regressionsgrade dargestellt, über die der Zusammenhang zwischen den Daten beschrieben wird. Die normierten Daten sind in (c) gezeigt.



Abbildung 4.7.: Vorgehen bei der Berechnung der Perfusionskarten für die positiven und negativen Boli. Im Anschluss an die MPI-Messung erfolgte die Rekonstruktion der Daten wie in Kapitel 4.4.1 beschrieben. Die rekonstruierten Daten wurden synchronisiert und auf die erste Passage des Bolus zugeschnitten. Die Daten der negativen Boli wurden negiert, sodass der negative Peak in den Zeitverläufen in einen positiven Peak umgewandelt wurde. Danach wurden die Daten beider Boli gefiltert und eine Offset-Korrektur durchgeführt, indem der jeweilige Mittelwert der Konzentrationswerte zwischen den ersten beiden Peaks, der in etwa der anfänglichen Konzentration entspricht, von den Verläufen subtrahiert wurde. Anschießend wurden die Perfusionskarten berechnet und eine Maske auf diese angewendet, um diejenigen Voxel auszuwählen, die vom Bolus durchflossen werden.

Für die Berechnung der Perfusionskarten wurde das Paket PerfusionMaps.jl, ein Teil des Julia-Pakets ImageUtils.jl verwendet und angepasst. Bevor die Berechnung der Perfusionsparameter durchgeführt wurde, wurden die Daten gefiltert und eine Offset-Korrektur vorgenommen. Für die Filterung wurde eine Hann-Funktion verwendet, die in dem verwendeten Julia-Paket integriert ist. Die Hann-Funktion ist eine Fensterfunktion, die zur Signal- und Bildfilterung unter Verwendung einer schnellen Fourier-Transformation eingesetzt wird [54]. Für alle Daten in dieser Arbeit wurde die gleiche Hann-Fenster-Größe gewählt. Im Anschluss an die Filterung wurde die Offset-Korrektur durchgeführt. Wie in Kapitel 2.2.3 beschrieben, wird für die Berechnung des relativen Blutvolumens die Fläche unter den Zeit-Konzentrationskurven im VOI herangezogen. Hierbei wird angenommen, dass sich zu Beginn kein Eisen im Blut befindet. Bei einer wiederholten Bildgebung ist die anfängliche Eisenkonzentration jedoch ungleich Null, weswegen die zeitliche Konzentrationskurve einen Offset besitzt. Durch diesen Konzentrationsoffset würde bei der Berechnung neben der durch den Tracer-Bolus erzeugten Fläche gleichzeitig die durch den Offset verursachte Fläche erfasst werden. Zur korrekten Berechnung des Blutvolumens wurde daher der anfängliche Konzentrationswert in jedem Voxel von den (negierten) gefilterten Kurven subtrahiert, sodass alle Kurven bei einem Wert von Null beginnen. Der jeweilige Offset wurde über den Mittelwert der Konzentrationswerte zwischen den ersten beiden Peaks berechnet, der in etwa dem anfänglichen Konzentrationswert entspricht. Auf die berechneten Perfusionskarten wurde eine Maske angewendet, mit der diejenigen Voxel ausgewählt wurden, die vom Bolus durchflossen wurden. Die Offsetkorrigierten (und negierten) zeitlichen Verläufe werden im Folgenden als Signal-Zeitverläufe bezeichnet.

5 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden zunächst die Ergebnisse der optischen Vorversuche sowie der MPI-Experimente in Form der (normierten) Zeitverläufe vorgestellt. Anschließend werden die mithilfe des Versuchsteils B der MPI-Experimente erzeugten Perfusionskarten gezeigt und quantitativ ausgewertet.

5.1. Optische Vorversuche

In Abbildung 5.1 sind die Ergebnisse der optischen Vorversuche dargestellt. Die Daten wurden für die einzelnen Diagramme jeweils zwischen 0 und 1 normiert. Die Kurven der negativen Boli sind gestrichelt dargestellt. In Abbildung 5.1(a) sind die zeitlichen Grauwertverläufe des Bolus 1 (positiv) an unterschiedlichen Positionen im Phantom (Vena cava, rechter und linker Vorhof und Aorta) zu sehen. Es wurde eine Offset-Korrektur durchgeführt, sodass alle Kurven mit demselben Grauwert beginnen. Die Passage eines positiven Bolus durch das Phantom bewirkt einen Anstieg des Grauwertes in den Zeitverläufen. Wie in der Abbildung zu sehen ist, passiert der Bolus in dem dargestellten Zeitraum von 120 s etwa fünfmal das Phantom, wobei die Anzahl der anhand der Zeitverläufe identifizierbaren Passagen von der Vena cava über den rechten und linken Vorhof hin zur Aorta abnimmt. Die jeweiligen maximalen Grauwerte treten zeitlich versetzt auf, da die ausgewählten Positionen zu unterschiedlichen Zeitpunkten von dem Bolus erreicht werden. In der Aorta tritt der maximale Grauwert etwa 2.2 s später auf als in der Vena cava, während die zeitliche Verzögerung zwischen den beiden Vorhöfen, die der PTT entspricht, etwa 1.3 s beträgt. Da die PTT für die Einstellung des Lungenkreislaufs über die Ankunftszeit des Bolus und nicht über die TTP bestimmt wurde, weichen die Werte voneinander ab. Die Höhe des Grauwert-Peaks nimmt mit der Bewegung des Bolus durch das Phantom ab. Mit der Zeit verteilt sich die Tinte im Kreislauf, sodass die Kurven breiter und flacher werden und sich auf einen bestimmten stationären Grauwert einpendeln, der je nach Position variiert. Die Zeitverläufe in den Vorhöfen erreichen dabei einen höheren Endwert als die in den Gefäßen.

In Abbildung 5.1(b) sind die zeitlichen Grauwertverläufe im linken Vorhof für alle sieben positiven und zwei negativen Boli gezeigt. Während durch die Passage eines positiven Bolus ein Anstieg des Grauwertes verursacht wird, führt ein negativer Bolus entsprechend zu einem Abfall des Grauwertes, wobei die Grauwertdifferenz bei den negativen Boli geringer ausfällt als



Abbildung 5.1.: Ergebnisse der optischen Vorversuche. Die Kurven der einzelnen Diagramme wurden jeweils zwischen 0 und 1 normiert. Die Kurven der negativen Boli sind gestrichelt dargestellt. Für die Normierung der Zeitverläufe in (c) wurden die Grauwerte im Bereich des ersten Peaks berücksichtigt und der Bolus 1 als Referenz verwendet.

bei den positiven Boli. Da für alle Boli dieselbe Position gewählt wurde, treten die jeweiligen maximalen bzw. minimalen Grauwerte in dieser Abbildung zum selben Zeitpunkt auf. Mit zunehmender Zeit tritt eine zeitliche Verschiebung der Kurven auf. Diese Verschiebung lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass durch das Abschalten der Pumpe zwischen den Injektionen der einzelnen Boli Schwankungen in dem erzeugten Volumenstrom aufgetreten sind. Mithilfe eines Flüssigkeitsreservoirs wurde der Druck im Kreislauf möglichst konstant gehalten. Je höher die Tintenkonzentration im Kreislauf vor der Bolusgabe ist, desto höher fällt der anfängliche Grauwert in den Zeitverläufen aus. Entsprechend nimmt der anfängliche Grauwert von Bolus zu Bolus zu, während die Höhe des Peaks bezogen auf den anfänglichen Grauwert abnimmt. Der Bolus 7 stellt hierbei eine Ausnahme dar, da dieser auf einen negativen Bolus folgt. In Abhängigkeit des anfänglichen Grauwerts können anhand der Kurven bis zu fünf Durchgänge des Bolus durch das Phantom identifiziert werden, bevor der Grauwert einen stationären Wert annimmt. Hierbei fällt auf, dass die Grauwerte, auf die sich die Kurven mit zunehmender Zeit einpendeln, nicht mit den anfänglichen Grauwerten des darauffolgenden Bolus übereinstimmen. Dies ist damit zu erklären, dass die Kameras nach jedem Bolus neu gestartet wurden, sodass die Belichtungseinstellungen und der Weißabgleich von Bolus zu Bolus variierten.

Die in Abbildung 5.1(b) gezeigten Zeitverläufe wurden normiert. Die Ergebnisse sind in Abbildung 5.1(c) dargestellt. Die Normierung der Daten erfolgte wie in Kapitel 4.4.3 beschrieben, wobei die Grauwerte im Bereich des ersten Peaks berücksichtigt wurden und der Bolus 1 als Referenz diente. Wie in der Abbildung zu sehen ist, weichen die Kurvenverläufe im Laufe der Zeit zunehmend voneinander ab. Die Verwendung aller Grauwerte über den gesamten Aufnahmebereich würde daher zu einer Überschätzung des ersten Peaks führen, welcher für die Berechnung der Perfusionsparameter relevant ist. Bei Betrachtung der einzelnen Verläufe fällt auf, dass vor allem bei den negativen Boli nach dem ersten Peak teilweise niedrigere Grauwerte als zu Beginn erreicht werden. Beim Vergleich der normierten Kurvenverläufe ist zu sehen, dass die Flanken des ersten Peaks sowohl für die positiven als auch für die negativen Boli übereinanderliegen, sodass die Flankensteigung für alle Boli ähnlich ist. In der Breite des Bolus ist hingegen ein Unterschied zwischen den Kurven der positiven und negativen Boli zu erkennen. Im Vergleich zu den positiven Boli ist das FWHM der negativen Boli um ein Drittel größer, wodurch der maximale Grauwert später erreicht wird. Durch diese Abweichungen wäre ein direkter Vergleich der MTT und der TTP zwischen positiven und negativen Boli nicht möglich. Die genannten Unterschiede sind zu erwarten, da der Volumenanteil der Boli, der eine zeitliche Konzentrationsänderung bewirkt, bei den positiven und negativen Boli unterschiedlich groß war (siehe Tabelle 4.1).

Mit den Vorversuchen wurde gezeigt, dass negative Boli erkennbar sind, nachdem mehrere positive Boli verabreicht wurden. Der Zusammenhang zwischen dem Grauwert und der Tintenkonzentration unterliegt jedoch nichtlinearen Bedingungen. Zudem ist ein Vergleich der Kurven untereinander nicht möglich, da der Grauwert durch äußere Faktoren wie den Einstellungen der Kamera und den Lichtverhältnissen beeinflusst wird.

5.2. MPI-Messungen

5.2.1. Versuchsteil A

Die Ergebnisse des Versuchsteils A der MPI-Messungen sind in Abbildung 5.2 gezeigt, wobei die negativen Boli in allen Diagrammen gestrichelt dargestellt sind. In Abbildung 5.2(a) sind die Konzentrations-Zeitverläufe des Bolus 1 (positiv) an unterschiedlichen Positionen im Phantom (Vena cava, Vorhöfe, Hauptkammern und Aorta) zu sehen, wobei in dem eingefügten Diagramm ein Ausschnitt des erstes Peaks dargestellt ist. In dem abgebildeten Zeitraum können bis zu sechs Peaks identifiziert werden, die der Anzahl der Passagen durch das Phantom entsprechen. Je nach Position sind unterschiedlich viele Passagen des Bolus zu erkennen. Die jeweiligen Maximalkonzentrationen treten zeitlich versetzt auf, da die ausgewählten Positionen nacheinander vom Bolus erreicht werden. Die maximalen Konzentrationen treten in der Vena cava und in der Aorta mit einem zeitlichen Unterschied von 2.1 s auf, während zwischen den Konzentrationsmaxima im linken und rechten Vorhof 1.6 s vergehen, wobei diese Zeit der PTT entspricht. Die PTT wurde für die Einstellung des Lungenkreislaufs über die Ankunftszeit des Bolus und nicht über die TTP bestimmt, weswegen die Werte voneinander abweichen. Die Peakhöhe variiert je nach Position. In den Gefäßen sind die Peaks am niedrigsten, gefolgt von der linken und rechten Herzhälfte. Im Laufe der Zeit pendeln sich die Konzentrationen auf einen bestimmten stationären Endwert ein, der für die Gefäße geringer ausfällt als für die Vorhöfe und Hauptkammern.

In Abbildung 5.2(b) sind die Konzentrations-Zeitverläufe im linken Vorhof für alle sieben positiven und zwei negativen Boli des Versuchsteils A zu sehen. Der erste Peak der Zeitverläufe tritt zum gleichen Zeitpunkt auf, während die darauffolgenden Peaks im Laufe der Zeit zunehmend versetzt auftreten. Wie bei den Vorversuchen lässt sich diese Verschiebung vermutlich durch Schwankungen in dem durch die Pumpe erzeugten Volumenstrom erklären, welche durch das zwischenzeitliche Abschalten der Pumpe aufgetreten sind. Insgesamt können fünf Bolus-Passagen identifiziert werden. Durch die Injektion von sieben positiven Boli (Bolus 1 - 5 und 7 - 8) steigt die Anfangskonzentration, Bolus 7 ausgenommen, stufenweise an. Die anfängliche Eisenkonzentration bei dem Bolus 7 liegt aufgrund des zuvor injizierten negativen Bolus niedriger. Vor dem ersten Peak tritt bei den positiven Boli, mit Ausnahme des Bolus 1, ein Konzentrationsabfall auf. Dieser Abfall hängt wahrscheinlich mit dem Konzentrationsunterschied und dem Dynamikbereich von MPI zusammen [55]. Wie in der Abbildung zu sehen ist, erzeugen die negativen Boli einen Konzentrationsabfall, der geringer ausfällt als der durch die positiven Boli hervorgerufene Konzentrationsanstieg. Die Konzentrationsänderung bei den positiven Boli fällt etwa fünfzehnmal so stark aus wie bei den negativen Boli. Durch den Konzentrations-Offset verlaufen die Kurven der positiven bzw. der negativen Boli versetzt zueinander. Mit zunehmender Verteilung des Tracers im Kreislauf pendeln sich die Kurven jeweils auf einen bestimmten stationären Konzentrationswert ein. Anders als bei den Vorversuchen entspricht dieser Endwert der anfänglichen Konzentration, die in dem Zeitverlauf des darauffolgenden Bolus zu sehen ist, wie von einem Bildgebungssystem mit linearen Konzentrationsrekonstruktionen zu erwarten ist.



Abbildung 5.2.: Ergebnisse der MPI-Experimente (Versuchsteil A). Die Kurven der negativen Boli sind gestrichelt dargestellt. In dem eingefügten Diagramm in (a) ist ein Ausschnitt des ersten Peaks gezeigt. Die Zeitverläufe der positiven Boli wurden auf den Zeitverlauf des Bolus 1 normiert, wobei die Signalwerte im Bereich des ersten Peaks berücksichtigt wurden. Die negativen Boli wurden so normiert, dass der Signalwert zum Zeitpunkt Null und der maximale Signalwert mit denen des Bolus 1 übereinstimmen.

In Abbildung 5.2(c) sind die Zeitverläufe aller Boli im linken Vorhof (siehe Abbildung 5.2(b)) nach der Normierung visualisiert, wobei die ersten 50 s dargestellt sind. Die Zeitverläufe der positiven Boli wurden wie in Kapitel 4.4.3 beschrieben normiert, wobei die Signalwerte im Bereich des ersten Peaks verwendet wurden und der Bolus 1 als Referenz diente. Im Gegensatz dazu wurden die Kurven der negativen Boli anhand von zwei Punkten, dem Signalwert zum Zeitpunkt Null und dem maximalen Signalwert, normiert. Wie in der Abbildung zu erkennen ist, sind die normierten Zeitverläufe der positiven Boli ähnlich. Die Breite der Peaks, der Zeitpunkt des maximalen Signals und die Flankensteigung stimmen im Fall der positiven Boli ungefähr überein. Im Vergleich dazu sind die Peaks der negativen Boli mehr als doppelt so breit und die Flankensteigung ist geringer, wodurch das Signalmaximum zu einem späteren Zeitpunkt auftritt. Durch diese Abweichungen wäre ein direkter Vergleich der MTT und der TTP zwischen positiven und negativen Boli nicht möglich. Die genannten Unterschiede sind zu erwarten, da der Volumenanteil der Boli, der eine zeitliche Konzentrationsänderung verursacht, bei den positiven und negativen Boli unterschiedlich groß war (siehe Tabelle 4.2). Im Vergleich zu den Vorversuchen zeigt sich bei den MPI-Messungen das erwartete lineare Verhalten, wobei das gleiche Versuchsprotokoll verwendet wurde. Negative Boli konnten sichtbar dargestellt werden. Um eine direkte Vergleichbarkeit von positiven und negativen Boli herzustellen und zu untersuchen, inwieweit die positiven und negativen Boli aufeinander normiert werden können, wurde Versuchsteil B (siehe Tabelle 4.3) durchgeführt.

5.2.2. Versuchsteil B

Die Ergebnisse des Versuchsteils B der MPI-Messungen sind in den Abbildungen 5.3 und 5.4 gezeigt. Negative Boli sind in den Abbildungen gestrichelt dargestellt. Die Ergebnisse des Bolus 15 fehlen in den Abbildungen, da die Pumpe bei diesem Bolus nicht eingeschaltet war und daher keine erfolgreiche Messung durchgeführt werden konnte. In Abbildung 5.3 sind die Zeitverläufe aller übrigen positiven und negativen Boli im linken Vorhof zu sehen, wobei eine Offset-Korrektur durchgeführt wurde, indem der jeweilige Mittelwert der Signalwerte nach dem ersten Peak von den gesamten Daten abgezogen wurde. Dieser Mittelwert entspricht in etwa dem anfänglichen Signalwert. Während in Abbildung 5.3(a) die Zeitverläufe über einen Zeitraum von 120 s gezeigt sind, ist in Abbildung 5.3(b) ausschließlich der erste Peak dargestellt. Die Zeitverläufe wurden für diese Abbildung auf identische Art und Weise rekonstruiert und gefiltert wie für die Erstellung der Perfusionskarten. Das Rauschen, das in den Zeitverläufen der oberen Abbildung zu sehen ist, ist wahrscheinlich auf die geringe Konzentration (1 mg/ml) der 150 uL großen Boli und die Pulsation der Pumpe zurückführen. Die Höhe der ersten Peaks ist in den beiden Abbildungen 5.3(a) und 5.3(b) nicht identisch, da die Daten unterschiedlich rekonstruiert wurden (siehe Kapitel 4.4.1). Wie in diesen Abbildungen zu sehen ist, haben die Peaks für die positiven und negativen Boli in diesem Versuchsteil eine ähnliche Breite. Mit jeder Passage des Bolus werden die Peaks breiter und flacher, da sich der Tracer im Kreislauf verteilt. Insgesamt finden sechs Bolus-Passagen in dem gezeigten Zeitraum von 120 s statt. Die Kurven der positiven und negativen Boli pendeln sich im Laufe der Zeit auf unterschiedliche Endwerte ein, die über bzw. unter dem anfänglichen Signals



Abbildung 5.3.: Ergebnisse der MPI-Experimente (Versuchsteil B). Die Kurven der negativen Boli sind gestrichelt dargestellt. In (a) sind die ungefilterten Zeitverläufe der Boli im linken Vorhof gezeigt, während in (b) ein Ausschnitt des ersten Peaks dargestellt ist (gefiltert). Es wurde eine Offset-Korrektur durchgeführt, indem der jeweilige Mittelwert der Signalwerte nach dem ersten Peak von den gesamten Daten abgezogen wurde. Die Verläufe des Bolus 15 fehlen in den Abbildungen, da die Pumpe bei diesem Bolus ausgeschaltet war und keine erfolgreiche Messung durchgeführt werden konnte.

liegen. Der daraus resultierende Offset am Ende des Zeitraums ist in Abbildung 5.3(a) zu sehen. Die Tiefe bzw. Höhe des ersten Peaks in Bezug auf das anfängliche Signal fällt bei den negativen Boli um ca. 43 % geringer aus als bei den positiven Peaks.

Die normierten Zeitverläufe für die positiven und negativen Boli sind in Abbildung 5.4 zu sehen, wobei ausschließlich der erste Peak dargestellt ist. Dazu wurden vier unterschiedliche Positionen ausgewählt: die Vena cava, der rechte und linke Vorhof sowie die rechte Hauptkam-





Abbildung 5.4.: Ergebnisse der MPI-Experimente (Versuchsteil B). Die Kurven der negativen Boli sind gestrichelt dargestellt. Es sind die normierten und gefilterten Zeitverläufe an verschiedenen Positionen dargestellt. Die Kurven des Bolus 15 sind nicht abgebildet, da die Pumpe bei diesem Bolus ausgeschaltet war und keine erfolgreiche Messung durchgeführt werden konnte.

mer. Die Zeitverläufe wurden für diese Abbildung auf identische Art und Weise rekonstruiert und gefiltert wie für die Erstellung der Perfusionskarten. Für die Normierung wurden die Signalwerte im Bereich des ersten Peaks verwendet und der Bolus 11 als Referenz genutzt. Vor der Normierung wurde der Zeitverlauf des Bolus 11 entlang der y-Achse verschoben, indem der Mittelwert der Signalwerte nach dem ersten Peak von den gesamten Daten abgezogen wurde. Dieser Mittelwert entspricht in etwa dem anfänglichen Signal. Die Peaks treten mit einer zeitlichen Verzögerung zwischen den Positionen auf, da diese vom Bolus zu unterschiedlichen Zeitpunkten erreicht werden. Wie in den Abbildungen zu erkennen ist, sind die Peaks in den Zeitverläufen der negativen Boli an allen gezeigten Positionen im Durchschnitt schmaler als in denen der positiven Boli. Die geringsten Unterschiede in der Peakbreite treten im linken Vorhof (Abbildung 5.4(c)) und in der linken Hauptkammer (Abbildung 5.4(d)) auf. Das FWHM ist bei den Kurven der negativen Boli um 8 % bzw. 4 % geringer als bei den positiven Boli. Im Vergleich dazu ist das FWHM in der Vena cava (Abbildung 5.4(a)) und im rechten Vorhof (Abbildung 5.4(b)) jeweils um 22 % niedriger. Die größten Unterschiede treten in der Flankensteigung auf. An allen gezeigten Positionen ist die maximale Steigung für die negativen Boli im Durchschnitt höher als für die positiven Boli. Die Abweichung variiert dabei zwischen 21 % im linken Vorhof und 30 % in der Vena cava. Die zuvor genannten Abweichungen führen dazu, dass das maximale Signal bei den negativen Boli im Durchschnitt zu einem früheren Zeitpunkt erreicht wird. Der Unterschied beträgt in der Vena cava 3 % und an den anderen Positionen jeweils 2 %. Anhand der Abbildung 5.4 konnte gezeigt werden, dass sich die Zeitverläufe der negativen Boli auf die der positiven Boli normieren lassen. Es sind Abweichungen erkennbar, allerdings ist die statistische Erhebung mit 4 bzw. 5 Boli noch nicht erschöpft.

5.3. Perfusionskarten

In den Abbildungen 5.5 bis 5.9 sind die für einen positiven (Bolus 17) und einen negativen Bolus (Bolus 16) berechneten Perfusionskarten visualisiert. In den einzelnen Bildern sind Schnittansichten des Phantoms zu sehen, deren Reihenfolge in der Abbildung unten links neben den Karten dargestellt ist. Mit der grün markierten Ecke ist die Orientierung der Abbildung gekennzeichnet. In der ersten Reihe und den ersten drei Bildern der zweiten Reihe sind die Aorta (links) und die Vena cava (rechts) zu sehen, wobei die Vena cava im dritten Bild der zweiten Reihe in das Herz mündet. Links oben vom Herzen ist in diesem Bild die Lungenarterie zu erkennen. In dem vierten Bild der zweiten Reihe ist der vorderste Abschnitt der Aorta zu sehen, der von der linken Hauptkammer durch den rechten Vorhof verläuft. In den letzten zwei Bildern der zweiten Reihe und in der dritten Reihe ist das Herz dargestellt. Die rechte Herzhälfte befindet sich auf der rechten Seite und die linke Herzhälfte auf der linken Seite der Bilder. Im oberen Bereich des Herzens liegen die Vorhöfe, während im unteren Bereich die Hauptkammern zu finden sind. Seitlich über dem Herzen verlaufen die Lungenarterie (links) und die Lungenvene (rechts). Der Lungenkreislauf ist in der unteren Reihe zu sehen.



(a) TTP: Bolus 17 (positiv)



(b) TTP: Bolus 16 (negativ)

Abbildung 5.5.: TTP-Karten für einen positiven (a) und einen negativen Bolus (b). Siehe Abbildung unten links für die Orientierung und Reihenfolge der Bilder. In der ersten Reihe und den ersten drei Bildern der zweiten Reihe sind die Aorta und die Vena cava gezeigt. In den letzten zwei Bildern der zweiten Reihe und in der dritten Reihe ist das Herz zu sehen, wobei sich die rechte Herzhälfte auf der rechten und die linke auf der linken Seite der Bilder befindet. Die Vorhöfe und Hauptkammern liegen im oberen bzw. unteren Bereich des Herzens. In der letzten Reihe befindet sich der Lungenkreislauf.



(a) TTP positiver Bolus [Schicht 13]

(b) TTP negativer Bolus [Schicht 13]

Abbildung 5.6.: Vergleich der TTP zwischen dem positiven Bolus 17 und dem negativen Bolus 16. Mit den Nummern sind die Vorhöfe und Hauptkammern gekennzeichnet: rechter Vorhof (1), rechte Hauptkammer (2), linker Vorhof (3) und linke Hauptkammer (4).

Die TTP ist in den Abbildungen 5.5(a) (positiver Bolus) und 5.5(b) (negativer Bolus) visualisiert. Anhand der TTP kann die Passage des Bolus durch das Phantom nachvollzogen werden. Je früher ein Bereich vom Bolus erreicht wird, desto niedriger ist die TTP und umgekehrt. Die niedrigste TTP weist dementsprechend die Vena cava mit 4.0 s auf. Danach folgt die rechte Herzhälfte mit einer TTP von 4.2 s im Vorhof und 4.5 s in der Hauptkammer. In der linken Herzhälfte, die nach der Passage des Lungenkreislaufs erreicht wird, liegt die TTP bei 5.6 s im Vorhof und 5.9 s in der Hauptkammer. In der Aorta ist die TTP mit 6.2 s am höchsten, da dieses Gefäß als letztes durchflossen wurde. Die berechneten Werte sind für die Perfusionskarten des positiven und des negativen Bolus ähnlich. In Abbildung 5.6 ist die TTP für den positiven und den negativen Bolus in einer ausgewählten Schicht gegenübergestellt, wobei mit den Nummern die Vorhöfe und Hauptkammern markiert sind. Wie in den Karten zu erkennen ist, können anhand der TTP nicht nur die Gefäße und Herzhälften unterschieden werden, sondern es ist auch eine Unterscheidung zwischen Vorhof und Hauptkammer derselben Herzhälfte möglich. Die TTP ist in den Vorhöfen geringer als in der jeweiligen Hauptkammer, da diese zuerst durchflossen werden. Die Unterscheidung der einzelnen Abschnitte des Phantoms hinsichtlich der TTP ist sowohl mit den Karten des positiven Bolus als auch mit denen des negativen Bolus möglich. Beim Vergleich der Karten fällt auf, dass beim negativen Bolus am äußeren Rand der Herzhälfte die TTP nicht dargestellt ist, während beim positiven Bolus in diesem Bereich Werte angegeben sind, die ähnlich zu denen im Vorhof sind (siehe grüne Pfeile in den ersten beiden Bildern der dritten Reihe). Diese Abweichungen sind vermutlich auf eine Luftblase in der rechten Hauptkammer zurückzuführen (siehe Kapitel 5.4).

Das relative Blutvolumen ist in den Abbildungen 5.7(a) (positiver Bolus) und 5.7(b) (negativer Bolus) dargestellt. In den beiden letzten Bildern der zweiten Reihe und den ersten vier Bildern der dritten Reihe ist die Verteilung des relativen Blutvolumens im Herzen zu sehen, wobei zwischen rechter und linker Herzhälfte unterschieden werden kann. Wie in den Karten zu



(a) rBV: Bolus 17 (positiv)



(b) rBV: Bolus 16 (negativ)

Abbildung 5.7.: rBV-Karten für einen positiven (a) und einen negativen Bolus (b). Siehe Abbildung unten links für die Orientierung und Reihenfolge der Bilder. In der ersten Reihe und den ersten drei Bildern der zweiten Reihe sind die Aorta und die Vena cava gezeigt. In den letzten zwei Bildern der zweiten Reihe und in der dritten Reihe ist das Herz zu sehen, wobei sich die rechte Herzhälfte auf der rechten und die linke auf der linken Seite der Bilder befindet. Die Vorhöfe und Hauptkammern liegen im oberen bzw. unteren Bereich des Herzens. In der letzten Reihe befindet sich der Lungenkreislauf.

erkennen ist, sind die berechneten relativen Blutvolumenwerte im Fall der linken Herzhälfte für den positiven und den negativen Bolus ähnlich. In beiden Karten tritt das maximale relative Blutvolumen in der linken Hauptkammer auf. Dagegen variiert das relative Blutvolumen in der rechten Herzhälfte stärker. Mit dem negativen Bolus wird sowohl das relative Blutvolumen im Vorhof als auch in der Hauptkammer höher eingeschätzt als mit dem positiven Bolus. Bei Verwendung des positiven Bolus ist das relative Blutvolumen in der rechten Herzhälfte in Summe kleiner als in der linken, während dies bei der Verwendung des negativen Bolus umgekehrt ist. In der oberen Reihe und den ersten drei Bildern der zweiten Reihe ist das relative Blutvolumen in der Aorta und der Vena cava zu sehen. Im Vergleich zum Herzen ist das relative Blutvolumen in den Gefäßen geringer, wobei die berechneten Werte für den positiven und den negativen Bolus ungefähr übereinstimmen.

In den Abbildungen 5.8(a) (positiver Bolus) und 5.8(b) (negativer Bolus) ist der relative Blutfluss visualisiert. Der relative Blutfluss im Herzen ist in den letzten beiden Bildern der zweiten Reihe und den ersten vier Bildern der dritten Reihe zu sehen, wobei die rechte und linke Herzhälfte voneinander getrennt werden können. Wie bei den rBV-Karten treten beim Vergleich der rBF-Karten des negativen und des positiven Bolus in der rechten Herzhälfte größere Unterschiede als in der linken auf. Bei Betrachtung der linken Herzhälfte ist der relative Blutfluss sowohl im Vorhof als auch in der Hauptkammer ähnlich. Eine Ausnahme stellt die Mitte der Hauptkammer dar, in der bei den Karten des negativen Bolus in einigen Voxeln höhere relative Blutflüsse auftreten. Der Fluss in der Hauptkammer ist bei beiden Boli größer als im Vorhof. In der rechten Herzhälfte treten vergleichsweise größere Abweichungen auf. In den Karten des positiven Bolus ist der Fluss in der rechten Herzhälfte größer als in der linken. Dies gilt für den Vorhof genauso wie für die Hauptkammer. In den Karten des negativen Bolus fällt der relative Blutfluss im rechten Vorhof höher, in der Hauptkammer hingegen niedriger aus als in der linken Herzhälfte. Im Vergleich zu den Karten des positiven Bolus ist der Fluss im rechten Vorhof ähnlich, aber in der rechten Hauptkammer geringer. Darüber hinaus fällt beim Vergleich der Karten auf, dass die Verteilung des relativen Blutflusses im Fall des negativen Bolus weniger gleichmäßig ist als beim positiven Bolus. Dies ist vor allem in der rechten Herzhälfte am Übergang zwischen Vorhof und Hauptkammer zu beobachten. Der relative Blutfluss in der Aorta und der Vena cava ist in der oberen Reihe und den ersten drei Bildern der zweiten Reihe zu sehen. Die Höhe des relativen Blutflusses ist für den positiven und den negativen Bolus ähnlich und fällt im Vergleich zum Herzen geringer aus.

Die MTT ist in den Abbildungen 5.9(a) (positiver Bolus) und 5.9(b) (negativer Bolus) dargestellt. Sowohl in den Karten des negativen Bolus als auch in denen des positiven Bolus sind Unterschiede in der MTT zwischen den Abschnitten des Phantoms zu erkennen. Die geringste MTT tritt in der Vena cava auf und die höchste in der Aorta. Die MTT im Herzen liegt zwischen der MTT der Vena cava und der Aorta und nimmt für die beiden Herzhälften unterschiedliche Werte an. So fällt die MTT in der rechten Herzhälfte geringer aus als in der linken. Beim Vergleich der beiden Karten fällt auf, dass die MTT beim negativen Bolus im Durchschnitt geringer ist als beim positiven Bolus. Während die MTT in der rechten und linken Herzhälfte bei Verwendung des positiven Bolus bei 2.1 s bzw. 2.4 s liegt, beträgt sie bei Verwendung des negativen Bolus 1.8 s bzw. 2.2 s. Abgesehen davon fällt beim Vergleich der



(a) rBF: Bolus 17 (positiv)



(b) rBF: Bolus 16 (negativ)

Abbildung 5.8.: rBF-Karten für einen positiven (a) und einen negativen Bolus (b). Siehe Abbildung unten links für die Orientierung und Reihenfolge der Bilder. In der ersten Reihe und den ersten drei Bildern der zweiten Reihe sind die Aorta und die Vena cava gezeigt. In den letzten zwei Bildern der zweiten Reihe und in der dritten Reihe ist das Herz zu sehen, wobei sich die rechte Herzhälfte auf der rechten und die linke auf der linken Seite der Bilder befindet. Die Vorhöfe und Hauptkammern liegen im oberen bzw. unteren Bereich des Herzens. In der letzten Reihe befindet sich der Lungenkreislauf.



(a) MTT: Bolus 17 (positiv)



(b) MTT: Bolus 16 (negativ)

Abbildung 5.9.: MTT-Karten für einen positiven (a) und einen negativen Bolus (b). Siehe Abbildung unten links für die Orientierung und Reihenfolge der Bilder. In der ersten Reihe und den ersten drei Bildern der zweiten Reihe sind die Aorta und die Vena cava gezeigt. In den letzten zwei Bildern der zweiten Reihe und in der dritten Reihe ist das Herz zu sehen, wobei sich die rechte Herzhälfte auf der rechten und die linke auf der linken Seite der Bilder befindet. Die Vorhöfe und Hauptkammern liegen im oberen bzw. unteren Bereich des Herzens. In der letzten Reihe befindet sich der Lungenkreislauf.



Abbildung 5.10.: Vergleich der TTP zwischen positiven und negativen Boli an vier unterschiedlichen Positionen im Herzen. An jeder Position wurde die mittlere TTP in einer ROI von jeweils $3 \times 3 \times 3$ Voxeln bestimmt. Aus den für die einzelnen Boli ermittelten Daten wurden der Mittelwert und die Standardabweichung getrennt für die positiven (Bolus 11, 13, 17 und 19) und negativen Boli (Bolus 10, 12, 14, 16 und 18) berechnet.

Karten auf, dass die MTT beim negativen Bolus innerhalb eines Abschnitts weniger homogen ist als beim positiven Bolus (siehe grüne Pfeile). Insbesondere in der rechten Hauptkammer variiert die MTT in den Karten des negativen Bolus deutlicher. In den Karten beider Boli sind Ausreißer (MTT > 4 s) zu finden, die alle in der rechten Herzhälfte liegen.

Im Folgenden wird ein quantitativer Vergleich der über die positiven und negativen Boli berechneten Perfusionsparameter durchgeführt. Für die Auswertung der TTP-Karten wurde an vier Positionen im Herzen (linker und rechter Vorhof sowie linke und rechte Hauptkammer) jeweils eine Interessensregion (engl. region of interest, ROI) von $3 \times 3 \times 3$ Voxeln definiert und die mittlere TTP in dieser ROI bestimmt. Die TTP wurde auf diese Weise für alle Boli ermittelt. Aus diesen Daten wurden der Mittelwert und die Standardabweichung der TTP an den einzelnen Positionen getrennt für die positiven bzw. negativen Boli berechnet. Die Ergebnisse sind in Abbildung 5.10 zu sehen, wobei der Mittelwert und die Standardabweichung, dargestellt in Form eines Punktes bzw. eines Intervalls, an den vier Positionen für die positiven und negativen Boli gegenübergestellt werden. Auf der linken Seite der Abbildung sind die Daten der linken Herzhälfte dargestellt und umgekehrt. Dies entspricht der Orientierung des Phantoms in den Perfusionskarten, in denen sich die linke Herzhälfte auf der linken und die rechte Herzhälfte auf der rechten Bildseite befindet. Die Reihenfolge der Positionen von rechts nach links entspricht der Reihenfolge, in der die Positionen im Phantom durchflossen werden. Entsprechend steigt die TTP von Position zu Position an. Wie in der Abbildung zu sehen ist, ist der Mittelwert der TTP für die negativen Boli an allen Positionen niedriger als für die positiven, wobei der Offset zwischen den beiden Bolus-Typen zwischen 2 % und 3 % variiert.



Abbildung 5.11.: Vergleich des rBV in der rechten und linken Herzhälfte zwischen positiven und negativen Boli. Das rBV der einzelnen Voxel wurde im Bereich der rechten bzw. linken Herzhälfte aufsummiert. Aus den für die einzelnen Boli ermittelten Daten wurden der Mittelwert und die Standardabweichung getrennt für die positiven (Bolus 11, 13, 17 und 19) und negativen Boli (Bolus 10, 12, 14, 16 und 18) berechnet.



Abbildung 5.12.: Vergleich des rBF zwischen positiven und negativen Boli an vier unterschiedlichen Positionen im Herzen. An jeder Position wurde der mittlere rBF in einer ROI von jeweils $3 \times 3 \times 3$ Voxeln bestimmt. Aus den für die einzelnen Boli ermittelten Daten wurden der Mittelwert und die Standardabweichung getrennt für die positiven (Bolus 11, 13, 17 und 19) und negativen Boli (Bolus 10, 12, 14, 16 und 18) berechnet.



Abbildung 5.13.: Vergleich der MTT zwischen positiven und negativen Boli an vier unterschiedlichen Positionen im Herzen. An jeder Position wurde die mittlere MTT in einer ROI von jeweils $3 \times 3 \times 3$ Voxeln bestimmt. Aus den für die einzelnen Boli ermittelten Daten wurden der Mittelwert und die Standardabweichung getrennt für die positiven (Bolus 11, 13, 17 und 19) und negativen Boli (Bolus 10, 12, 14, 16 und 18) berechnet.

Die Streuung ist in der rechten Herzhälfte bei den negativen Boli größer als bei den positiven, während dies in der linken Herzhälfte umgekehrt ist. Am stärksten streut die TTP für beide Bolus-Typen in der rechten Hauptkammer. Bei getrennter Betrachtung der positiven und negativen Boli tritt keine Überschneidung der Intervalle zwischen den Positionen auf und der Offset zwischen den Positionen ist für beide Bolus-Typen ähnlich. Über die Differenz der TTP in der linken und rechten Hauptkammer kann die pulmonale Transitzeit (PTT) berechnet werden. Anhand der Mittelwerte für die linke und rechte Hauptkammer aus Abbildung 5.10 ergibt sich für die positiven und negativen Boli eine PTT von 1.401 s bzw. 1.400 s, wobei die Abweichung 0.07 % entspricht. Durch die Multiplikation der PTT mit dem durch die Pumpe erzeugten Volumenstrom, der dem Herzzeitvolumen entspricht, ergibt sich ein PBV von 0.7239 ml (positive Boli) bzw. 0.7233 ml (negative Boli).

Für die Auswertung der rBV-Karten wurde das relative Blutvolumen der einzelnen Voxel getrennt für die rechte und linke Herzhälfte aufsummiert. Das Gesamtvolumen der beiden Herzhälften wurde für alle Boli bestimmt und der Mittelwert sowie die Standardabweichung separat für die negativen bzw. positiven Boli berechnet. Die Ergebnisse sind in Abbildung 5.11 visualisiert. Während der Mittelwert in der linken Herzhälfte für die negativen Boli niedriger ausfällt als für die positiven, ist dies in der rechten Herzhälfte umgekehrt. In der rechten Herzhälfte beträgt die Abweichung der Mittelwerte 3 %. Mit 7 % ist die Abweichung der Mittelwerte in der linken Herzhälfte betraus als bei den positiven, sodass die Intervalle der Standardabweichung en der positiven Boli vollständig in die der der negativen Boli fallen.
Die Auswertung der rBF-Karten erfolgte auf die gleiche Weise wie bei der TTP. Die Ergebnisse sind in Abbildung 5.12 visualisiert, wobei der Mittelwert und die Standardabweichung des rBF an den vier Positionen für die positiven und negativen Boli gegenübergestellt werden. Mit Ausnahme der rechten Hauptkammer liegt der Mittelwert der negativen Boli über dem der positiven Boli. Die Abweichung variiert dabei je nach Position (10 % im rechten Vorhof, 20 % in der rechten Hauptkammer, 1 % im linken Vorhof, 2 % in der linken Hauptkammer). In der linken Herzhälfte ist bei beiden Bolus-Typen der relative Blutfluss in der Hauptkammer größer als im Vorhof. Für die positiven Boli gilt das Gleiche in der rechten Herzhälfte, während bei den negativen Boli der relative Blutfluss im Vorhof und in der Hauptkammer ungefähr gleich hoch ausfällt. Der relative Blutfluss streut in der rechten Hauptkammer stärker als an den anderen Positionen. Die Streuung der negativen Boli ist an dieser Position fast doppelt so hoch wie bei den positiven Boli. In der linken Herzhälfte überschneiden sich die Intervalle der beiden Bolus-Typen an den einzelnen Positionen, sodass der Mittelwert des einen im Bereich der Standardabweichung des anderen liegt.

Die Auswertung der MTT-Karten erfolgte auf die gleiche Weise wie bei der TTP und dem rBF. Die Mittelwerte inklusive Standardabweichung der MTT sind für die negativen bzw. positiven Boli in Abbildung 5.13 für die unterschiedlichen Positionen gegenübergestellt. Die Reihenfolge der Positionen von rechts nach links entspricht der Reihenfolge, in der die Positionen im Phantom durchflossen werden. Der Mittelwert der MTT der positiven Boli liegt an allen Positionen unter dem der negativen Boli, wobei die Abweichung in Abhängigkeit der Position variiert (14 % im rechten Vorhof, 1 % in der rechten Hauptkammer, 9 % im linken Vorhof, 9 % in der linken Hauptkammer). Bei den positiven Boli nimmt die MTT im Verlauf durch das Phantom zu. Das Gleiche gilt für die negativen Boli, wobei der Anstieg zwischen linkem Vorhof und rechter Hauptkammer weniger stark ausgeprägt ist als bei den positiven Boli. Wie anhand der Intervalle zu erkennen ist, streut die MTT bei den negativen Boli an allen Positionen stärker als bei den positiven Boli. Die höchste Streuung tritt in der rechten Hauptkammer auf, dort ist die Standardabweichung fast siebenmal so hoch wie bei den positiven Boli. Während sich die Intervalle der positiven und negativen Boli in den Hauptkammern überschneiden, tritt in den Vorhöfen keine Überschneidung auf.

5.4. Vergleich der zeitlichen Signalverläufe in rechter und linker Herzhälfte

In Abbildung 5.14 sind die ungefilterten Signalverläufe in der rechten und linken Hauptkammer im Zeitraum der ersten Bolus-Passage beispielhaft für einen positiven (Bolus 17) und einen negativen Bolus (Bolus 16) dargestellt. In der linken Hauptkammer (siehe Abbildung 5.14(b)) weist der Verlauf beider Bolus-Typen ein typisches Profil auf, wie es bei der ersten Passage des Bolus zu erwarten ist. Das Rauschen ist auf die Pulsation der Pumpe und auf die geringe Konzentration (1 mg/ml) der 150 μ l großen Boli zurückzuführen. Im Gegensatz dazu ist in der rechten Hauptkammer (siehe Abbidungen 5.14(a)) der durch den Bolus erzeugte Signalpeak



Abbildung 5.14.: Ungefilterte Signal-Zeitverläufe in der rechten und linken Hauptkammer für einen positiven (Bolus 17) und einen negativen Bolus (Bolus 16). Während in der linken Hauptkammer typische Signalverläufe zu finden sind, tritt in der rechten Hauptkammer neben dem durch den Bolus verursachten Signalpeak eine Störung auf, die durch die Bewegung der Luftblase in der rechten Hauptkammer verursacht wurde und die gleiche Frequenz wie die Pulsation der Pumpe hat.

durch eine Störung überlagert. Wie in Kapitel 4.3 beschrieben, wurde mit jedem Bolus eine geringe Menge Luft in den Kreislauf injiziert. Da sich das Phantom und insbesondere die rechte Hauptkammer während der Experimente am höchsten Punkt des Kreislaufs befand, hat sich die Luft in dieser angesammelt. Aufgrund der Pulsation der Pumpe bewegt sich die angesammelte Luft in der rechten Hauptkammer, wodurch eine Konzentrationsänderung mit der Pulsationsfrequenz der Pumpe (48 min⁻¹) erzeugt wird.

In Abbildung 5.15 sind die gefilterten Signalverläufe in der rechten und linken Hauptkammer im Zeitraum der ersten Bolus-Passage für die positiven Boli (Bolus 11, 13, 17 und 19) und die negativen Boli (Bolus 10, 12, 14, 16 und 18) visualisiert, die für die Berechnung der Perfusionskarten verwendet wurden. Hierbei wurden dieselben Voxel wie in Abbildung 5.14 ausgewählt. In der linken Hauptkammer (siehe Abbildung 5.15(b)) ist ein typischer Signalpeak sowohl für die negativen als auch für die positiven Boli zu sehen, wie er nach der Filterung zu erwarten ist. Die Kurven wurden durch die Filterung geglättet. Die Verläufe in der linken Hauptkammer sind für die positiven bzw. negativen Boli ähnlich. Die Flankensteigung, das FWHM und der Zeitpunkt, zu der das Signalmaximum auftritt, sind für die positiven bzw. negativen Boli ungefähr gleich. Bis auf den Abfall unmittelbar vor dem Peak liegt das Signal vor und nach dem Peak annähernd konstant bei Null. Die für die linke Hauptkammer dargestellten



Abbildung 5.15.: Gefilterte Signal-Zeitverläufe in der rechten und linken Hauptkammer, wie sie für die Erstellung der Perfusionskarten genutzt wurden. Die Kurven der negativen Boli sind gestrichelt dargestellt. Während in der linken Hauptkammer typische Signalverläufe zu finden sind, weichen die Verläufe in der rechten Hauptkammer aufgrund der Störung durch die Luftblase von dieser Form ab.

Signalverläufe sind beispielhaft für die Verläufe an unterschiedlichen Positionen im Phantom, an denen keine Luftblase zu finden war. Im Gegensatz dazu weichen die Kurvenverläufe in der rechten Hauptkammer (siehe Abbildung 5.15(a)) aufgrund der Störung durch die Luftblase nach der Filterung von dem typischen Profil ab, wobei die Unterschiede bei den negativen Boli stärker ausfallen. Sowohl für die positiven als auch für die negativen Boli streuen die Kurvenverläufe stärker, als es in der linken Hauptkammer der Fall ist. Die Flankensteigung, das FWHM und der Zeitpunkt, zu der das Signalmaximum auftritt, variieren für die positiven bzw. negativen Boli deutlicher. Vor und nach dem Peak treten in der rechten Hauptkammer stärkere Signalschwankungen auf. Anders als in der linken Hauptkammer ist das Signal nicht annähernd konstant. Während die Signalwerte vor dem ersten Peak bei den negativen Boli im Mittel geringer ausfallen als nach dem ersten Peak, ist dies bei den negativen Boli umgekehrt. Dadurch fällt bei den negativen Boli der Unterschied zwischen anfänglichem Signal und Signalmaximum geringer aus als in der linken Hauptkammer. In Abbildung 5.15(a) sind die Zeitverläufe im Zentrum der rechten Hauptkammer zu sehen. Am Rand der Hauptkammer ist der beschriebene Effekt verstärkt, sodass in den ersten Sekunden der Zeitverläufe Signalwerte auftreten, die höher als der durch den Bolus erzeugte Signalpeak sind. Dies hat zur Folge, dass an einigen Positionen in der rechten Hauptkammer bei der Bestimmung der TTP nicht der Zeitpunkt des durch den Bolus verursachten Signalpeaks, sondern ein früherer Zeitpunkt,



Abbildung 5.16.: Vergleich des rBV in der rechten und linken Herzhälfte zwischen positiven und negativen Boli nach der Anpassung der Intervallgrenzen. Das rBV der einzelnen Voxel wurde im Bereich der rechten bzw. linken Herzhälfte aufsummiert. Aus den für die einzelnen Boli ermittelten Daten wurden der Mittelwert und die Standardabweichung getrennt für die positiven (Bolus 11, 13, 17 und 19) und negativen Boli (Bolus 10, 12, 14, 16 und 18) berechnet.

ausgewählt wird. Diese Werte sind so gering ist, dass sie außerhalb des Darstellungsbereichs der Perfusionskarten liegen, wie in Abbildung 5.5(b) zu sehen ist.

Dadurch, dass die Signalwerte bei den positiven und negativen Boli vor dem Peak nicht bei Null liegen, werden zusätzliche Flächen in die Berechnung des relativen Blutvolumens miteinbezogen, die nicht im direkten Zusammenhang mit dem durch den Bolus erzeugten Signalpeak stehen und das Ergebnis verfälschen. Aus diesen Gründen wird im Folgenden eine angepasste Berechnung für die TTP und das rBV vorgeschlagen.

5.4.1. Angepasste Berechnung des relativen Blutvolumens

Um die Berechnung des relativen Blutvolumens auf die Fläche unter dem durch den Bolus erzeugten Signalpeak zu beschränken, können die Integralgrenzen angepasst werden. Dadurch werden entsprechende Signalwerte vor und nach dem eigentlichen Signalpeak, die ungleich Null sind, vernachlässigt. In Abbildung 5.16 ist das Gesamtvolumen der beiden Herzhälften in Form des Mittelwerts und der Standardabweichung für die positiven bzw. negativen Boli gegenübergestellt, wobei die Berechnung des relativen Blutvolumens wie beschrieben angepasst wurde. Es wurden die Zeitverläufe ab dem Eintritt des Bolus in die Vena cava bis zum Austritt des Bolus aus der Aorta verwendet. Der Zeitraum zwischen der Injektion des Bolus und dem Eintritt in das Phantom sowie der Zeitraum nach dem Austritt des Phantoms wurde für die Berechnung nicht berücksichtigt. Wie in der Abbildung zu sehen ist, sind die Mittelwerte für beide Herzhälften und beide Bolus-Typen nach der Anpassung fast gleich.



(b) TTP negativer Bolus mit Korrektur [Schicht 11 und 12]

Abbildung 5.17.: Vergleich der TTP für den negativen Bolus 16 vor (a) und nach der angepassten Berechnung (b), bei der die Signalwerte im Zeitraum zwischen der Injektion und dem Eintritt des Bolus in das Phantom auf Null gesetzt wurden. Vor der Anpassung fällt die TTP am Rand der rechten Hauptkammer (siehe grüner Pfeil) geringer aus als in der Umgebung, sodass die Werte außerhalb des Darstellungsbereichs liegen. Nach der Anpassung treten an entsprechenden Positionen höhere Werte auf, die in einer ähnlichen Größenordnung wie die TTP in der Umgebung liegen.

Die Abweichung der Mittelwerte zwischen positivem und negativem Bolus beträgt in der linken Herzhälfte 0.13 % und in der rechten Herzhälfte 0.05 %. Die Differenz der Mittelwerte zwischen den Herzhälften liegt in der gleichen Größenordnung.

5.4.2. Angepasste Berechnung der TTP

Um zu vermeiden, dass für die TTP in der Umgebung, in der sich die Luftblase befand, ein zu früher Zeitpunkt angenommen wird, können die Signalwerte im Zeitraum von der Injektion bis zum Eintritt des Bolus in das Phantom auf Null gesetzt werden. In den Abbildungen 5.17(a) und 5.17(b) ist die TTP in zwei ausgewählten Schichten vor bzw. nach der Anpassung visualisiert. Vor der Anpassung war die TTP am Rande der rechten Hauptkammer in den

Perfusionskarten nicht dargestellt, da diese Werte zu niedrig waren, sodass sie außerhalb des Darstellungsbereichs lagen. Nach der Anpassung können realistischere Werte berechnet werden, die weniger stark von der TTP in der Umgebung abweichen. Die entsprechende Position in der rechten Hauptkammer ist in den Abbildungen mit dem grünen Pfeil markiert.

6 Diskussion

In diesem Kapitel wird zunächst die Methodik diskutiert, bevor anschließend auf die Ergebnisse eingegangen wird. Abgeschlossen wird dieses Kapitel mit einem Ausblick.

6.1. Diskussion der Methodik

In diesem Kapitel wird zunächst diskutiert, inwieweit das Phantom für den Vergleich von positiven und negativen Boli in Hinblick auf die Perfusionsbildgebung geeignet ist. Anschließend werden die einzelnen Versuchsteile und die beim experimentellen Aufbau aufgetretenen Probleme diskutiert.

6.1.1. Rattenherz-Phantom

Das Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob negative Boli ebenso wie positive Boli für die Perfusionsbildgebung verwendet und dieselben Ergebnisse für die Berechnung von Perfusionsparametern und ableitbaren Parametern erzielt werden können.

Im Vergleich zu der Anatomie einer echten Ratte besitzt das Rattenherz-Phantom keinen Herzmuskel und keine Herzklappen. Stattdessen wird die Pumpfunktion des Herzens in den Experimenten durch eine Peristaltikpumpe ersetzt. Mit dieser kann eine Pulsation erzeugt, aber kein echter Herzzyklus mit Systole und Diastole nachgeahmt werden. Über die Pumpe und die Schläuche konnte der Körperkreislauf einer Ratte simuliert werden. Dieser hatte einen Volumenstrom, der im realistischen Bereich des Herzzeitvolumens einer betäubten Ratte liegt, und ein realistisches Gesamtblutvolumen. Allerdings fehlt ein Großteil des Körpers der Ratte, da der Körper- sowie der Lungenkreislauf durch Schläuche ersetzt wurden. In dem Körper einer echten Ratte würde sich der Bolus anders verteilen und es wären weniger Bolus-Passagen erkennbar. Außerdem würde sich das Fließverhalten ändern, wenn für die Flüssigkeit im Kreislauf Blut statt Wasser verwendet worden wäre. Während Wasser eine newtonsche Flüssigkeit ist, bei der das Fließverhalten unabhängig von der Scherkraft ist, weist das Blut eine Abhängigkeit von der Scherkraft auf (nicht-newtonsche Flüssigkeit). Dadurch nimmt die Viskosität des Blutes ab, wenn der Durchmesser der Gefäße reduziert wird [56]. Nach der Berechnung der TTP über die Differenz der TTP in der rechten und linken Hauptkammer wurde über den Schlauch des Lungenkreislaufs eine PTT von 1.401 s (positiver Bolus) bzw. 1.400 s (negativer Bolus) realisiert, die über der PTT einer echten Ratte liegt (0.99 s). Dabei ist zu beachten, dass der Volumenstrom an der unteren Grenze des realistischen Bereichs des Herzzeitvolumens liegt, bei der die PTT vermutlich länger ist als bei einem höheren Herzzeitvolumen. Durch die Multiplikation der TTP mit dem durch die Pumpe erzeugten Volumenstrom, der dem Herzzeitvolumen entspricht, ergibt sich ein PBV von 0.7239 ml (positive Boli) bzw. 0.7233 ml (negative Boli). Dies ist im Vergleich zu dem PBV einer echten Ratte (0.65 ml [57]) um 11 % größer. Im Vergleich zu einer echten Ratte hat das Phantom zudem den Vorteil, dass der Volumenstrom und die PTT reproduzierbar eingestellt werden und sich nicht wie in der echten Ratte zwischen der Injektion der einzelnen Boli verändern können, was insbesondere für den Vergleich von positiven und negativen Boli wichtig ist.

Das Rattenherz-Phantom wurde in Bezug auf die Perfusion vereinfacht, da sich innerhalb des Phantoms, wie auch in der echten Anatomie, kein Perfusionsmaterial bzw. Gewebe befindet und das innere Volumen vollständig durchflossen wird. Die Berechnung der TTP in den Herzkammern hat auch ohne das Vorliegen von echter Perfusion eine medizinische Bedeutung. Über die TTP in den Herzkammern kann die PTT berechnet werden, von der wiederum das PBV abgeleitet werden kann. Die TTP konnte somit in einem realistischen Szenario für die positiven und negativen Boli verglichen werden. Die Berechnung der MTT, des rBV und des rBF hat an dem gewählten Herz-Phantom keinen medizinischen Hintergrund. Die drei Parameter werden in der Praxis stattdessen z.B. zur Identifizierung von Perfusionsdefiziten im Hirngewebe verwendet. Dennoch konnten der Blutfluss, das Blutvolumen und die MTT anhand des gewählten Phantoms berechnet und für die positiven und negativen Boli verglichen werden. Da in dem Phantom kein Gewebe durchflossen wurde, konnten der Blutfluss und das Blutvolumen nur relativ und keine absoluten Werte bestimmt werden. Im Fall von echtem Gewebe können über die in dieser Arbeit verwendeten Parameter Perfusionsunterschiede festgestellt werden, die z.B. durch Gefäßverschlüsse verursacht werden. Solche Unterschiede sind mit dem gewählten Phantom nicht darstellbar. Da das innere Volumen im Phantom nicht mit Gewebe gefüllt ist, müsste das relative Blutvolumen in der Theorie an allen Positionen gleich groß sein. Unterschiede in der MTT durch Gefäßverschlüsse können mit dem Phantom nicht simuliert werden, da es nur einen einzigen Flussweg gibt. Dadurch treten in Bezug auf die MTT nur geringe Veränderungen auf, die dadurch erklärt werden können, dass der Bolus mit der Zeit flacher und breiter wird, da sich die Partikel im Kreislauf verteilen, aber nicht wie im Tier vom Gewebe aufgenommen werden. Ein Unterschied zwischen der echten Perfusion und dem Fluss durch den gesamten Hohlraum besteht darin, dass die Eisenkonzentration bei der echten Perfusion von Gewebe innerhalb eines Voxels geringer ist, da nicht der gesamte Raum mit Blut bzw. Flüssigkeit gefüllt ist und das Blutvolumen je Voxel reduziert ist. Welche Bedingungen in Bezug auf die Boli bei der echten Perfusion geeignet sind, muss in weiterführenden Experimenten untersucht werden.

Die Simulation von echtem Gewebe im Phantom würde eine Herausforderung darstellen. Der 3D-Druck einer feinen Struktur im Inneren des Phantoms ist mit den zur Verfügung stehenden Druckern aufgrund der begrenzten Auflösung schwierig, ebenso wie die nachträgliche Befüllung des Phantoms mit Schwämmen oder Kugeln. Die Materialien müssten entweder über die Gefäße eingebracht oder das Phantom in mehreren Teilen gedruckt und anschließend zusammengefügt werden. Nachteile der Verwendung von Schwämmen sind außerdem die fehlende Reproduzierbarkeit und die potentielle Anreicherung von Nanopartikeln in diesen. Aus diesen Gründen wurde auf die Verwendung von Perfusionsmaterialien verzichtet. Zudem war das Ziel der Verwendung des Rattenherz-Phantoms nicht die korrekte Nachbildung der Perfusion oder der Funktion des Herzens, sondern der Vergleich von positiven und negativen Boli. Mithilfe des Rattenherz-Phantoms konnte dieser Vergleich in einem anatomischen Setup durchgeführt werden. Die TTP konnte in Hinblick auf ein praxisnahes Szenario bestimmt und ein medizinisch relevanter Parameter von dieser abgeleitet werden. Zusätzlich konnten die MTT, das relative Blutvolumen sowie der relative Blutfluss berechnet und die Ergebnisse zwischen positivem und negativem Bolus verglichen werden.

6.1.2. Optische Vorversuche

Ziel der optischen Vorversuche war es zum einen, den experimentellen Aufbau zu testen und zu verifizieren. So konnte mithilfe der Vorversuche der Umgang mit Luftblasen im Phantom und die Durchführung der Bolus-Injektion erfolgreich erprobt werden und der Versuchsaufbau entsprechend angepasst werden. Zum anderen war das Ziel, zu untersuchen, ob negative Boli optisch erkennbar sind. Mithilfe der Vorversuche konnte gezeigt werden, dass negative Boli nach der Injektion mehrerer positiver Boli sichtbar dargestellt werden können und es konnte ein geeignetes Versuchsprotokoll entwickelt werden, mit dem auch bei den MPI-Messungen negative Boli sichtbar gemacht werden können.

Die optischen Vorversuche weisen jedoch einige Limitationen auf, die berücksichtigt werden müssen. Als ausschlaggebende Limitation der Vorversuche können die vorliegenden nichtlinearen Bedingungen angesehen werden. Anderes als bei MPI, bei der ein linearer Zusammenhang zwischen Eisenkonzentration und den gemessenen Spannungssignalen vorliegt, steigt der Grauwert bei den Vorversuchen nicht linear mit der Tintenkonzentration an. Je höher die Tintenkonzentration im Kreislauf ist, desto geringer fällt die Grauwertänderung bei der Injektion eines Tinten-Bolus (positiver Kontrast) oder Wasser-Bolus (negativer Kontrast) aus (Vergleich Bolus 1 und Bolus 8 bzw. Bolus 6 und Bolus 9 in Abbildung 5.1(b)). Außerdem hängt der Grauwert von äußeren Faktoren ab. Die variierenden Belichtungseinstellungen der Kamera und Unterschiede im Weißabgleich wirken sich ebenfalls auf den Grauwert aus. Dies führt dazu, dass der stationäre Grauwert, der sich nach der Verteilung des Bolus im Kreislauf einstellt, nicht mit dem anfänglichen Grauwert des darauffolgenden Bolus übereinstimmt (siehe Abbildung 5.1(b)). Durch das unterschiedliche Volumen der einzelnen Abschnitte erscheint die Flüssigkeit z.B. im Herzen dunkler als in den Gefäßen. Aus diesen Gründen ist ein Vergleich der Kurven untereinander nicht möglich, weder für die einzelnen Positionen noch für die einzelnen Boli. Die Voraussetzungen (wie das Volumen des negativen Bolus und die Tintenkonzentration im Kreislauf) unter denen negative Boli sichtbar gemacht werden können, waren bei den Vorversuchen im Vergleich zu den MPI-Experimenten stark eingeschränkt, da die durch die negativen Boli verursachte Grauwertänderung im Vergleich zu den positiven Boli gering ausfällt (siehe Abbildung 5.1(b)). Während bei den Vorversuchen negative Boli, die ein Volumen von weniger als 500 µl aufweisen, nicht sichtbar waren, konnten diese mit MPI dargestellt werden.

6.1.3. MPI-Messungen: Versuchsteil A

Im Versuchsteil A der MPI-Experimente wurde das gleiche Versuchsprotokoll wie in den Vorversuchen verwendet. Anhand dieser Experimente konnte gezeigt werden, dass negative Boli eine sichtbare Konzentrationsänderung verursachen. Außerdem konnte mit den Ergebnissen das bei MPI erwartete lineare Verhalten gezeigt werden. Durch die wiederholte Injektion mehrerer positiver Boli steigt die stationäre Konzentration im Kreislauf linear an. Bei Versuchsteil A wurden wie bei den Vorversuchen negative Boli verwendet, deren Volumen (500 µl) größer war als das Tracervolumen der positiven Boli (60 µl). In den Zeitverläufen des Versuchsteils A traten, wie zu erwarten, Unterschiede hinsichtlich der maximalen Flankensteigung, des FWHM und des Zeitpunkts des Signalmaximums auf. Folglich kann keine Normierung der positiven und negativen Boli erreicht werden. Aufgrund der Unterschiede in den Zeitverläufen wird zudem ein Vergleich der berechneten Perfusionsparameter erschwert, da z.B. durch das verlängerte FWHM unterschiedliche Werte für die MTT berechnet werden. Aus diesen Ergebnissen konnte die Erkenntnis gewonnen werden, dass die Volumenanteile der positiven und negativen Boli, die eine Konzentrationsänderung verursachen, gleich groß sein müssen, um eine direkte Vergleichbarkeit der Bolus-Typen herstellen und die Konzentrationskurven aufeinander normieren zu können. Diese Erkenntnisse wurden in Versuchsteil B genutzt, bei dem das Volumen von gleichmäßig verdünntem Tracer bei den positiven Boli und Wasser bei den negativen Boli gleich groß war.

6.1.4. MPI-Messungen: Versuchsteil B

Anhand des Versuchsteils B der MPI-Experimente konnte gezeigt werden, dass auch die Identifikation kleinerer negativer Boli (150 µl) als in Versuchsteil A möglich ist. Die gewählte Basiskonzentration im Kreislauf und das Volumen der Boli waren geeignet, um eine sichtbare Konzentrationsänderung mit den negativen Boli zu erzeugen, die etwa 43% geringer ausfällt als bei den positiven Boli. Anhand der abwechselnden Injektion von positiven und negativen Boli konnte nachgewiesen werden, dass die Konzentrationsverläufe der negativen und positiven Boli durch die Verwendung identischer Volumen für das Wasser und den verdünnten Tracer für die negativen bzw. positiven Boli aufeinander normiert werden können. Anhand der normierten Zeitverläufe konnte gezeigt werden, dass positive und negative Boli ein vergleichbares Profil aufweisen und dadurch die negativen Boli potentiell ebenso für die Berechnung der Perfusionsparameter verwendet werden können. Die Ergebnisse der einzelnen Perfusionsparameter werden in Kapitel 6.2.3 diskutiert.

Im Vergleich zu Versuchsteil A treten geringe Abweichungen hinsichtlich der Flankensteigung, des FWHM und dem Zeitpunkt des Signalmaximums auf, die z.B. auf Messrauschen oder die Rekonstruktion zurückgeführt werden können. Durch die Anpassung der Rekonstruktionsparameter könnten die Unterschiede möglicherweise reduziert werden. Zudem ist zu berücksichtigen, dass nur eine geringe Datenmenge vorlag (n = 4 für die positiven Boli bzw. n = 5 für die negativen Boli) und die Ergebnisse hinsichtlich dieser Abweichungen daher nur begrenzt aussagekräftig sind. Durch die geringe Datenmenge fallen außerdem Ausreißer stärker ins Gewicht. In Versuchsteil B wurde nur ein Szenario mit einer nahezu konstanten Basiskonzentration und einer festen Bolusgröße betrachtet. Für den Vergleich von positiven und negativen Boli sollten in weiterführenden Versuchen größere Datenmengen und auch andere Szenarien einbezogen werden, bei denen das Volumen der Boli und die Basiskonzentration im Kreislauf verändert werden.

6.1.5. Probleme beim experimentellen Aufbau

Dieser Abschnitt bezieht sich auf alle in dieser Arbeit durchgeführten Experimente. Die Injektion der Boli wurde in den Experimenten von Hand durchgeführt, da der Widerstand des Katheters zu hoch für die zur Verfügung stehende mechanische Spritzenpumpe war und die Boli daher nicht vollständig injiziert werden konnten. Bei der Injektion können daher Abweichungen in der Dauer und der Gleichmäßigkeit der Injektion aufgetreten sein. Diese können sich auf die Konzentrations-Zeitverläufe und damit auf die Berechnung der Perfusionsparameter auswirken.

Mit jedem Bolus wurde eine geringe Menge Luft, die die Vermischung von Wasser und Tinte im Katheter verhindern sollte, in den Kreislauf injiziert. Das Phantom und insbesondere die rechte Herzhälfte befand sich an der höchsten Position im Kreislauf, sodass sich die Luft in dieser angesammelt hat. Die Luftblase wurde durch die Pulsation der Pumpe in Bewegung versetzt. Wie bei der Auswertung der Experimente aufgefallen ist, hat die Luftblase einen Einfluss auf die (gefilterten) Zeitverläufe, die infolgedessen von dem zu erwartenden Verlauf abweichen und stärker streuen (siehe Kapitel 5.4). Zu Beginn des Versuchsteils A befand sich keine Luft im Phantom, weswegen die Konzentrationsverläufe der ersten Boli gar nicht oder kaum durch diese Störung betroffen waren. Mit jedem Bolus hat sich die Menge an Luft in der rechten Hauptkammer und der Einfluss der Luftblase auf die Konzentrations-Zeitverläufe jedoch erhöht. Der Versuchsteil B wurde im Anschluss an den Versuchsteil A durchgeführt und die Bedingungen im Kreislauf übernommen. Aufgrund der neun Boli, die zuvor in Versuchsteil A injiziert wurden, befand sich von Beginn an Luft im Phantom, sodass sich die Störung durch die Luftblase auf die Konzentrationsverläufe aller Boli des Versuchsteils B ausgewirkt hat. Da die Luftmenge mit jedem weiteren Boli zugenommen hat, hat sich der Einfluss der Luftblase von Bolus zu Bolus zudem verstärkt. Der Einfluss der Störung durch die Luftblase auf die Berechnung der Perfusionsparameter wird in Kapitel 6.2 diskutiert.

Welche Anpassungen für zukünftige Experimente am experimentellen Aufbau vorgenommen werden könnte, um die genannten Problematiken zu verbessern, wird in Kapitel 6.3 beschrieben.

6.2. Diskussion der Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der MPI-Messungen diskutiert. Zunächst werden allgemeine Punkte, wie die Auflösung und die unterschiedlich starke Streuung der Perfusionsparameter bei positiven und negativen Boli, betrachtet, bevor auf die einzelnen Perfusionsparameter eingegangen wird.

6.2.1. Auflösung

Bei Betrachtung der rBV-Karten (siehe Abbildung 5.7) fällt auf, dass das Volumen im Herzen größer ist als in den Gefäßen. Da das Phantom vollständig als Hohlraum konstruiert wurde, sollte das relative Blutvolumen jedoch an allen Positionen gleich groß sein. Die Fläche unter dem Signal-Zeitverlauf, über die das Blutvolumen berechnet wird, kann während der Passage durch das Phantom nicht zunehmen, sodass das berechnete Blutvolumen im Herzen in der Theorie nicht höher sein kann als in den Gefäßen. Dass für das rBV in den Gefäßen dennoch geringere Werte berechnet wurden, kann auf Partialvolumeneffekte zurückgeführt werden. Die Auflösung der Karten (Voxelgröße = $2 \times 2 \times 1 \text{ mm}^3$) ist im Vergleich zu dem Durchmesser der Gefäße (minimaler Durchmesser 1.6 mm) zu gering, sodass sich entsprechende Voxel teilweise nicht vollständig im Hohlraum der Gefäße befinden. Infolgedessen fällt die Signalintensität und damit die Fläche unter der Kurve geringer aus, als wenn das Voxel vollständig im Hohlraum liegen würde. Zudem hat die Regularisierung bei der Rekonstruktion einen Einfluss auf die Auflösung. Je höher der Regularisierungsparameter gewählt wird, desto glatter wird das Ergebnis, was eine Reduktion der Auflösung zur Folge hat. Dass die Signalintensität in den Gefäßen niedriger ausfällt, ist in Abbildung 5.2(a) zu erkennen, in der die Konzentrations-Zeitverläufe des Bolus 1 des Versuchsteils A an unterschiedlichen Positionen dargestellt sind. Dort ist die Maximalkonzentration bzw. die Signalintensität in der Aorta am kleinsten, gefolgt von der Vena cava, wobei die Vena cava einen größeren Durchmesser als die Aorta hat. Obwohl sich das gewählte Voxel in der Vena cava vollständig im Hohlraum befindet, fällt die Signalintensität geringer aus. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass sich das gewählte Voxel außerhalb des FOV der Trajektorie befindet [58]. Wie in Abbildung 5.4 zu sehen ist, sind auch im Versuchsteil B die Signalintensität und die Fläche unter der Kurve in der Vena cava niedriger als an den übrigen Positionen.

Dadurch, dass die Signalintensität aufgrund der Partialvolumeneffekte geringer ausfällt, ist neben der Fläche auch die maximale Flankensteigung reduziert. Folglich wird der rBF in den Gefäßen geringer geschätzt, als er tatsächlich ist. Wie in den rBF-Karten in Abbildung 5.8 zu sehen ist, fällt der Fluss in den Gefäßen geringer aus als im Herzen. Da der gesamte Volumenstrom durch die schmalen Gefäße geleitet wird, müsste der Fluss in diesen jedoch vergleichsweise höher sein.

Aus den beschriebenen Gründen fällt auch der stationäre Endwert, auf den sich die Konzentration an den einzelnen Positionen während der Verteilung des Tracers im Kreislauf einpendelt. Die Konzentration in der Flüssigkeit ist theoretisch an allen Positionen innerhalb des Kreislaufs gleich. Wie in Abbildung 5.2(a) zu sehen ist, pendeln sich die Zeit-Konzentrationsverläufe der Gefäße jedoch aus den genannten Gründen auf niedrigere stationäre Endwerte ein als die der übrigen dargestellten Positionen.

6.2.2. Streuung der Perfusionsparameter bei positiven und negativen Boli

Beim Vergleich der Perfusionskarten der positiven und negativen Boli ist aufgefallen, dass die Ergebnisse bei den negativen Boli im Mittel stärker streuen als bei den positiven. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass MPI auf den positiven Kontrast der SPIONs ausgelegt ist. Das heißt, wenn sich in einem Volumen keine detektierbaren Partikel befinden, bleibt im gemessenen Signal ausschließlich Rauschen übrig. In Versuchsteil B betrug die Basiskonzentration im Kreislauf im Mittel 240 µg(Fe)/ml. Durch die Injektion der positiven Boli mit einer Konzentration von 1 mg(Fe)/ml wurde der positive Kontrast im Bild verstärkt, wohingegen die Konzentration durch die Injektion der negativen Boli reduziert wurde, sodass der positive Kontrast im Bild verringert wurde. Aus diesem Grund könnte für die negativen Boli eine höhere Basiskonzentration im Kreisauf sinnvoll sein. Im Vergleich zu der Differenz zwischen Basiskonzentration und der Konzentration der positiven Boli ist die Basiskonzentration für die negativen Boli vergleichsweise gering. Um möglichst vergleichbare Bedingungen zu schaffen, müsste die Differenz zwischen der Basiskonzentration und der Konzentration des Bolus für beide Bolus-Typen identisch sein. Während bei den positiven Boli das Volumen sowie die Tracerkonzentration verändert werden können, kann bei den negativen Boli nur das Volumen angepasst werden. Ob die negativen Boli identifiziert werden können, hängt daher verstärkt von der Basiskonzentration im Kreislauf ab. Wenn ein Szenario angenommen wird, bei dem die Ratte den ersten positiven Bolus erhält und die Eisenkonzentration im Blut bei Null liegt, entspricht die Konzentrationsdifferenz zwischen dem Blut und dem Bolus der Eisenkonzentration des Tracers. Um für einen negativen Bolus möglichst vergleichbare Bedingungen zu schaffen, müsste die Basiskonzentration vor der Injektion identisch zu der Tracerkonzentration des positiven Bolus sein. Eine so hohe Konzentration im Kreislauf kann jedoch nicht erreicht werden, da das Volumen, das einer Ratte injiziert werden darf, begrenzt ist. Aus den genannten Gründen sollte die Basiskonzentration für die negativen Boli dennoch möglichst hoch sein. Im Fall einer 200 g schweren Ratte darf ein Maximalvolumen von 1 ml intravenös injiziert werden [59]. Durch die Injektion eines 1 ml großen Bolus mit einer Konzentration von 56 mg(Fe)/ml könnte somit z.B. eine Basiskonzentration von 3.86 mg(Fe)/ml erreicht werden, auf dessen Grundlage die negativen Boli injiziert werden könnten. Ein solches Szenario könnte in zukünftigen Experimenten simuliert und anhand der Ergebnisse untersucht werden, ob negative Boli ebenfalls detektiert und die Streuung der über die einzelnen Boli berechneten Perfusionsparameter reduziert werden kann. Bei diesen Untersuchungen ist zu berücksichtigen, dass die Signalintensität vom Tracer abhängt [60].

Da MPI auf den positiven Kontrast der SPIONs ausgelegt ist, hat außerdem die Störung durch die Luftblase einen größeren Einfluss auf die Zeitverläufe der negativen Boli als auf die der

positiven Boli. Durch die Injektion des Tracers bei den positiven Boli fällt die Luftblase aufgrund des erzeugten positiven Kontrasts weniger ins Gewicht als bei den negativen Boli, bei denen Wasser injiziert wird. Wie in Abbildung 5.15 zu sehen ist, weichen die Zeitverläufe der negativen Boli an entsprechenden Positionen deutlicher von dem typischen Profil ab und streuen vermehrt untereinander. Aufgrund der Störung durch die Luftblase und der starken Streuung der Kurven in der rechten Hauptkammer sind die Ergebnisse an den entsprechenden Positionen nur begrenzt aussagekräftig.

6.2.3. Perfusionsparameter

Mithilfe der Signal-Zeitverläufe des Versuchsteils B wurden Perfusionskarten erstellt und diese quantitativ ausgewertet. Im Folgenden werden die Ergebnisse der einzelnen Parameter unter Einbeziehung der Zeitverläufe diskutiert.

Zeit zum Peak

Wie in Abbildung 5.10 zu erkennen ist, fällt die TTP der negativen Boli in den beiden Vorhöfen und Hauptkammern je nach Position um 2 % bis 3 % niedriger aus als die der positiven Boli. Da die TTP anhand des Zeitpunktes, zu dem das Signalmaximum auftritt, bestimmt wird, lässt sich diese Abweichung in den Zeitverläufen (siehe Abbildung 5.4) wiederfinden, bei denen das Signalmaximum entsprechend zwischen 2 % und 3 % früher auftritt. Die Abweichung der TTP zwischen den positiven und negativen Boli ist über die Positionen in etwa konstant, sodass unabhängig von dieser Abweichung positive und negative Boli gleichermaßen verwendet werden können, um Unterschiede in Bezug auf die TTP innerhalb des Phantoms aufzuzeigen. Bei getrennter Betrachtung der Bolus-Typen ist die Abweichung zwischen den Mittelwerten der einzelnen Positionen größer als die Streuung (siehe Abbildung 5.10). Dadurch ist sowohl mit den positiven als auch mit den negativen Boli nicht nur eine Unterscheidung der beiden Herzhälften, sondern auch eine Unterscheidung des Vorhofs und der Hauptkammer derselben Herzhälfte in Bezug auf die TTP möglich. Dadurch, dass der Offset zwischen den Positionen für die positiven und negativen Boli etwa gleich ist, liefert die Berechnung der PTT über die positiven und negativen Boli die gleichen Ergebnisse (Abweichung 0.07 %). Wird die PTT nicht über den Mittelwert, sondern über die TTP der einzelnen Boli berechnet, treten für die positiven bzw. negativen Boli höhere Abweichungen auf, was dafür spricht, dass die Berechnung mithilfe beider Bolus-Typen die gleichen Ergebnisse liefert. Die relative Standardabweichung bei der Berechnung der PTT liegt für die positiven Boli bei 6 % und für die negativen Boli bei 13 %.

Beim Vergleich der TTP-Karten in Abbildung 5.5 ist aufgefallen, dass bei der Verwendung des negativen Bolus am Rand der rechten Kammer die TTP als Null angenommen wird, während bei der Verwendung des positiven Bolus an diesen Positionen Werte in der gleichen Größenordnung wie in den umliegenden Voxeln auftreten. Beim negativen Bolus sind die Werte an diesen Positionen zu gering, sodass sie außerhalb des Darstellungsbereichs

der Perfusionskarten liegen. Diese Abweichungen können mit dem Auftreten der Luftblase in der rechten Hauptkammer erklärt werden, durch deren Bewegung eine Störung in den Konzentrations-Zeitverläufen erzeugt wurde. Infolgedessen treten in den gefilterten Daten der negativen Boli zu Beginn höhere Signalwerte als bei dem durch den Bolus verursachten Signalpeak auf (siehe Abbildung 5.15), sodass für die TTP ein falscher Zeitpunkt angenommen wird. Durch eine Anpassung, bei der die Signalwerte vor dem ersten Peak auf Null gesetzt wurden, konnten die Ergebnisse verbessert werden, sodass die Abweichung der TTP zu den Voxeln in der Umgebung reduziert wurde. Dennoch treten in der rechten Hauptkammer größere Schwankungen auf als in der linken, da die Kurvenverläufe und der Zeitpunkt des Signalmaximums aufgrund der Störung durch die Luftblase verstärkt streuen.

Relatives Blutvolumen

In Abbildung 5.11 ist zu sehen, dass das rBV in der rechten Herzhälfte bei den negativen Boli im Mittel höher ist als bei den positiven Boli (3 % Abweichung) und in der linken Herzhälfte umgekehrt (7 % Abweichung). Wie in der Abbildung 5.15 zu erkennen ist, können die Unterschiede dadurch erklärt werden, dass in der rechten Hauptkammer neben dem durch den Bolus erzeugten Peak zusätzliche Flächen auftreten, die in die Berechnung des Blutvolumens eingehen. Aufgrund von Luftblasen, die sich in der rechten Hauptkammer angesammelt haben, weichen die Konzentrationsverläufe an den entsprechenden Positionen von dem zu erwartenden Verlauf ab und streuen stärker. Zwischen der Injektion des Bolus und der Ankunft des Bolus liegt das Signal nicht wie an anderen Positionen ungefähr bei Null. Bei den negativen Boli ist das Signal bis zur Ankunft des Bolus im Mittel höher als erwartet, wodurch das Blutvolumen überschätzt wird, während dies bei den positiven Boli umgekehrt ist. Aus diesem Grund wurde eine angepasste Berechnung durchgeführt, bei der ausschließlich der Zeitraum zwischen dem Eintritt des Bolus in die Vena cava und dem Austritt des Bolus aus der Aorta verwendet wurde, sodass möglichst nur die Fläche unter dem durch den Bolus erzeugten Peak berücksichtigt wird. Nach der Anpassung treten geringere Unterschiede zwischen den positiven und negativen Boli auf (0.05 % in der rechten Herzhälfte und 0.13 % in der linken Herzhälfte), wie in Abbildung 5.16 zu sehen ist. Obwohl in der linken Herzhälfte typische Signalkurven auftreten, da die Berechnung des Blutvolumens nicht durch die Luftblase beeinflusst wurde, und die Korrektur daher einen vergleichsweise geringen Einfluss auf die Ergebnisse hat, konnte die Abweichung in der linken Herzhälfte reduziert werden. Dies liegt daran, dass das Blutvolumen auf den jeweiligen maximalen Wert normiert wurde, der bei den negativen Boli aufgrund der Überschätzung des Blutvolumens vor der Anpassung in der rechten Herzhälfte aufgetreten ist. Da das Blutvolumen bei den negativen Boli durch die Anpassung in der rechten Herzhälfte reduziert wurde und der Maximalwert geringer ausfällt, ist das Blutvolumen in der linken Herzhälfte vergleichsweise höher.

Auch nach der Anpassung streut das Blutvolumen bei den negativen Boli stärker als bei den positiven. Grund dafür ist der Bolus 10, bei dem das Blutvolumen um 16 % (rechts) bzw. 22 % (links) geringer ausfällt als bei den anderen negativen Boli. Diese Abweichung könnte damit zusammenhängen, dass die Peakbreite in den Zeitverläufen beim Bolus 10 zwischen

den Positionen stärker variiert, wie in Abbildung 5.4 zu sehen ist. An einigen Positionen, wie der Vena cava und dem rechten Vorhof, fällt die Peakbreite geringer aus als bei den übrigen negativen Boli, an anderen Positionen, wie dem linken Vorhof und der linken Hauptkammer, ist die Breite ähnlich. Möglicherweise ist hier ein Fehler in der Messung aufgetreten. Ohne den Bolus 10 liegt die Streuung in der gleichen Größenordnung wie bei den positiven Boli. Da nur wenige Daten (n = 5) vorliegen, wirkt sich ein solcher Ausreißer deutlicher auf die Streuung aus. Wird der Bolus 10 für die Berechnung des Mittelwertes nicht berücksichtigt, ist das Blutvolumen für die negativen Boli um 4 % (rechte Herzhälfte) bzw. 3 % (linke Herzhälfte) höher als für die positiven Boli. Dies liegt daran, dass für die angepasste Berechnung eine globale Ankunfts- und Austrittszeit für den Bolus bestimmt wurde, sodass die für die Berechnung integrierte Fläche zwar reduziert wurde, aber die Grenzen nicht genau auf den durch den Bolus erzeugten Peak zugeschnitten wurden. Denkbar wäre daher eine weitere Anpassung, bei der für jede Position eine lokale Ankunfts- und Austrittszeit des Bolus bestimmt wird, die den Integralgrenzen bei der Berechnung der Fläche entsprechen. Die jeweiligen Zeitpunkte könnten z.B. über die Steigung der Konzentrationsverläufe ermittelt werden. Als Ankunftszeit wird der Zeitpunkt, zu dem die Steigung einen festgelegten Wert überschreitet, und als Austrittszeit der Zeitpunkt, zu dem die Steigung nach der TTP einen festgelegten Wert betragsmäßig unterschreitet, ausgewählt. Für die Bestimmung dieser Grenzen sind geglättete Kurven erforderlich.

Durch die Bestimmung der Integralgrenzen können in einem weiteren Schritt auch die Verschiebung der Basislinie und Rezirkulationseffekte bei der Berechnung berücksichtigt werden. Im Anschluss an den durch die erste Passage des Bolus erzeugten Peak kann ein zweiter verbreiterter Peak mit reduzierter Amplitude auftreten, der dadurch verursacht wird, dass der Bolus das Gewebe nach der Zirkulation durch den Körper erneut passiert [61]. Der resultierende Konzentrationsverlauf setzt sich dementsprechend aus dem Konzentrationspeak, der durch die erste Passage des Bolus verursacht wird, und der durch die Rezirkulation verursachten Konzentrationsänderung zusammen (siehe Abbildung 6.1 links) [62]. Infolgedessen kehrt die Konzentrationskurve nicht auf die Ausgangskonzentration zurück, was zu einer Verschiebung der Basislinie führt. Das Blutvolumen ist proportional zu der Fläche unter der Kurve (engl. area under curve, AUC), die bei der ersten Passage des Bolus durch das Gewebe erzeugt wird [40]. Bei einer Vernachlässigung der Rezirkulationseffekte würde die AUC demnach überschätzt werden. Um die AUC ohne den Einfluss der Rezirkulation zu ermitteln und die Verschiebung der Basislinie zu berücksichtigen, müssen die Integralgrenzen t_1 und t_2 bestimmt und die schräge Flächengrenze berücksichtigt werden (siehe Abbildung 6.1 rechts), indem z.B. die Fläche unter der AUC (rotes Dreieck) von dem berechneten Integral subtrahiert wird. In der Praxis werden mathematische Modelle verwendet, um die Rezirkulationseffekte zu korrigieren [62].

Damit die Zeitverläufe für die Berechnung des Blutvolumens keinen Signaloffset aufgrund der vorliegenden Basiskonzentration im Kreislauf aufweisen, wurde vor der Berechnung eine Filterung inklusive Offset-Korrektur durchgeführt. Für die Bestimmung des Offsets wurde der jeweilige Mittelwert aus den Signalwerten zwischen den beiden ersten Peaks verwendet, der in etwa dem anfänglichen Signal entspricht. Insbesondere in der rechten Hauptkammer, in der



Abbildung 6.1.: Typischer Konzentrations-Zeitverlauf im VOI unter Berücksichtigung der Rezirkulation des Bolus. Der resultierende Konzentrationsverlauf setzt sich aus dem durch die erste Passage des Bolus erzeugten Konzentrationspeak und der durch die Rezirkulation verursachten Konzentrationsänderung zusammen (Abbildung links). Um die durch die erste Passage des Bolus erzeugte Fläche (AUC) zu berechnen, müssen die Integralgrenzen t_1 und t_2 bestimmt und die durch die Verschiebung der Basislinie (siehe grüner Pfeil) verursachte schräge Flächengrenze berücksichtigt werden (Abbildung rechts).

die Störung durch die Luftblase aufgetreten ist, gab es vor dem Peak größere Schwankungen im Signalverlauf als zwischen dem ersten und zweiten Peak. Durch die Verwendung der Signalwerte vor dem ersten Peak traten entsprechend größere Abweichungen zwischen den rBV-Karten auf, weswegen diese nicht zur Offset-Berechnung verwendet wurden. Wie zuvor beschrieben, kann jedoch nicht davon ausgegangen werden, dass die Signalwerte nach dem ersten Peak identisch zu denen vor dem ersten Peak sind. Häufig kehrt die Signalkurve nicht auf das anfängliche Signal zurück. Aus diesem Grund sollte die Offset-Korrektur mit den Signalwerten vor dem Peak durchgeführt werden. Durch die Offset-Korrektur können zudem negative Signalwerte auftreten. Um dies zu vermeiden, könnte für den Offset nicht nur der Mittelwert der Signalwerte vor dem ersten Peak berechnet werden, sondern auch die Standardabweichung dieser Werte ermittelt und beim Abzug des Offsets berücksichtigt werden.

Relativer Blutfluss

Wie in Abbildung 5.12 zu erkennen ist, ist der rBF in der linken Herzhälfte für die positiven und negativen Boli ungefähr gleich (Abweichungen 1 % im Vorhof und 2 % in der Hauptkammer), sodass die Mittelwerte im Intervall der Standardabweichung des jeweils anderen Bolus-Typen liegen. In den Zeitverläufen (siehe Abbildung 5.4) ist hingegen zu sehen, dass die Steigung, über die der rBF berechnet wird, bei den negativen Boli an allen ausgewählten Positionen im Schnitt höher ausfällt als bei den positiven Boli. Zum einen ist zu berücksichtigen, dass die Peakhöhe der negativen Boli nach der Normierung überschätzt wird, da die Peaks schmaler ausfallen als bei den positiven, und die maximale Steigung dadurch erhöht wird. Zum anderen wurden die Karten auf das jeweilige Maximum normiert, sodass nur das Verhältnis der Steigungen an den einzelnen Positionen zueinander relevant ist. Während der rBF in der

linken Herzhälfte für die positiven und negativen Boli ähnlich ist, treten in der rechten Herzhälfte deutlichere Abweichungen auf (10 % im Vorhof und 20 % in der Hauptkammer). Die Abweichung und die vergleichsweise große Streuung in der rechten Hauptkammer können mit der Störung durch die Luftblase erklärt werden. Wie in Abbildung 5.15 zu sehen ist, streuen die Verläufe in Bezug auf die Steigung in der rechten Hauptkammer stärker als in der linken. Im Vergleich zu den Kurven der anderen negativen Boli, verläuft die Kurve des Bolus 18 an dieser Stelle besonders flach, woraus eine vergleichsweise geringe Steigung resultiert. Bei den positiven Boli treten in der rechten Hauptkammer ebenfalls deutlichere Abweichungen zwischen den Kurven auf als in der linken Hauptkammer, allerdings streuen die Kurven weniger stark als bei den negativen Boli. Die Abweichung zwischen positiven und negativen Boli im rechten Vorhof könnte möglicherweise ebenfalls auf die Luftblase zurückgeführt werden, wobei dies weiter untersucht werden muss. Im Fall des Blutflusses werden die Werte in der linken Herzhälfte durch die Schwankungen in der rechten Herzhälfte nicht beeinflusst, da entweder der Maximalwert in der linken Herzhälfte auftritt oder die jeweiligen Maximalwerte in der linken und rechten Herzhälfte ähnlich sind. Wird die rechte Hauptkammer für die negativen Boli ausgenommen, ist der Blutfluss in der rechten Herzhälfte größer als in der linken (siehe Abbildung 5.12). Dies könnte zum einen auf die Auswahl der Voxel und zum anderen darauf zurückzuführen sein, dass der Bolus mit der Zeit flacher und breiter wird. Die Wahl der Voxel könnte außerdem den Unterschied zwischen Vorhof und Hauptkammer beeinflusst haben. Der Vorhof hat ein geringeres Volumen, sodass möglicherweise nicht alle ausgewählten Voxel vollständig im Hohlraum liegen.

Mittlere Transitzeit

Wie in Abbildung 5.13 zu erkennen ist, fällt die MTT bei den negativen Boli an allen Positionen geringer aus als bei den positiven Boli, wobei die Abweichung in der rechten Hauptkammer weniger deutlich ist (14 % rechter Vorhof, 1 % rechte Hauptkammer, 9 % linker Vorhof, 9 % linke Hauptkammer). Bei der rechten Hauptkammer ist zu berücksichtigen, dass die Streuung im Vergleich zu den anderen Positionen hoch ist. Da die MTT über das FWHM bestimmt wird, lassen sich dementsprechend Unterschiede in den Signalverläufen (siehe Abbildung 5.4) erkennen. Das FWHM fällt bei den negativen Boli an allen Positionen geringer aus als bei den positiven (22 % rechter Vorhof, 22 % rechte Hauptkammer, 8 % linker Vorhof, 4 % linke Hauptkammer). Die Abweichungen in den MTT-Karten und den Signalverläufen liegen somit in einer ähnlichen Größenordnung, wobei zu berücksichtigen ist, dass bei der Auswertung der Karten über mehrere Voxel gemittelt wurde und sich die Zeitverläufe nur auf ein Voxel beziehen. Mit Ausnahme der rechten Hauptkammer liegt der Offset zwischen positiven und negativen Boli in einer ähnlichen Größenordnung (zwischen 0.224 s und 0.285 s). Bei getrennter Betrachtung der beiden Bolus-Typen überschneiden sich die Intervalle der Standardabweichung zwischen linkem und rechtem Vorhof nicht, was bedeutet, dass sowohl mit den negativen als auch mit den positiven Boli die beiden Herzhälften in Bezug auf die MTT unterschieden werden können. Unter Verwendung der Mittelwerte beträgt die Differenz bei den positiven und negativen Boli 0.36 s bzw. 0.42 s (siehe Abbildung 5.13).

In der rechten Hauptkammer fällt der Unterschied der MTT zwischen positiven und negativen Boli im Vergleich zu den übrigen Positionen geringer aus und es tritt eine höhere Streuung bei den negativen Boli auf. Diese Unterschiede können mit dem Auftreten der Luftblase in der rechten Hauptkammer erklärt werden, durch deren Bewegung eine Störung in den Konzentrations-Zeitverläufen erzeugt wurde. Infolge dieser Störung streuen die Kurvenverläufe in der rechten Hauptkammer vor allem für die negativen Boli verstärkt im Vergleich zu anderen Positionen (siehe Abbildung 5.15). Die Kurve des Bolus 18 verläuft besonders flach, wodurch das FWHM vergleichsweise hoch ausfällt. Zudem können die Signalschwankungen, die vor dem durch die Passage des Bolus erzeugten Konzentrationspeak auftreten, zu einer fehlerhaften Bestimmung des FWHM führen. Bei den positiven Boli variiert das FWHM ebenfalls deutlicher als an anderen Positionen im Phantom, aber weniger ausgeprägt als bei den negativen Boli. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass in der Abbildung nur eine einzige Position gezeigt ist, wohingegen die MTT in Abbildung 5.13 über mehrere Voxel gemittelt wurde. Aus demselben Grund erscheint die MTT in den Karten des negativen Bolus in der rechten Hauptkammer weniger homogen und es treten vor allem in der rechten Hauptkammer Ausreißer auf.

6.2.4. Übertragbarkeit auf das Mäuseherz

Für die Erforschung und Weiterentwicklung von Bildgebungsverfahren werden häufiger Mäuse als Ratten verwendet. So werden in Deutschland jährlich knapp zwei Millionen Mäuse und ungefähr 350.000 Ratten für wissenschaftliche Zwecke und Sicherheitsprüfungen eingesetzt [63]. Aus diesem Grund wird im Folgenden ein Vergleich ausgewählter biologischer Parameter des Herz-Kreislaufsystems der Ratte mit denen der Maus durchgeführt und diskutiert, inwieweit die Ergebnisse in dieser Arbeit auf die Maus übertragbar sind. Die im Folgenden beschriebenen Parameter können der Tabelle 6.1 entnommen werden. Alle Angaben beziehen sich auf eine 200 g schwere Ratte bzw. eine 20 g schwere Maus. Das Gewicht des Herzens beträgt bei der Ratte und der Maus 0.33 % bzw. 0.5 % des Körpergewichts [64]. Das entspricht einem absoluten Gewicht von 660 mg bzw. 100 mg. Das Herzzeitvolumen der Maus beträgt 14.0 ml min⁻¹. Im Vergleich dazu ist das Herzzeitvolumen der Ratte mit 110.4 ml min⁻¹ knapp achtmal so hoch [64]. Bei der Ratte variiert die Herzfrequenz zwischen 250 und 450 min⁻¹. Die Herzfrequenz der Maus variiert stärker, sie kann zwischen 310 und 840 min⁻¹ schwanken [45]. Das Gesamtblutvolumen der Ratte beträgt 54-70 ml pro kg Körpergewicht [45]. Für eine 200 g schwere Ratte liegt das Blutvolumen somit zwischen 10.8 ml und 14.0 ml. Bei der Maus beträgt das Gesamtblutvolumen 60-75 ml pro kg Körpergewicht [45]. Dies entspricht einer Blutmenge zwischen 1.2 ml und 1.5 ml für eine 20 g schwere Maus. Die Ratte besitzt folglich das Neunfache des Blutvolumens der Maus.

Aufgrund des geringeren Blutvolumens der Maus würde die Eisenkonzentration bei den gewählten Bolus-Parametern schneller ansteigen. Dies wäre ein Vorteil für die negativen Boli, da eine höhere Basiskonzentration vorliegen würde. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass das Maximalvolumen eines intravenös injizierten Bolus bei einer 20 g schweren Maus 100 µl beträgt. [59]. Um die Experimente auf das Mäuseherz zu übertragen, müssten die Boli daher

entsprechend angepasst werden. Zudem würden sich bei der Verwendung eines Mäuseherzens aufgrund der Abweichungen in Bezug auf das Herzzeitvolumen und die Gesamtblutmenge die Zirkulationszeiten im Lungen- und Körperkreislauf verändern. Während die PTT bei einer Ratte etwa bei 0.99 s liegt, beträgt die PTT bei einer Maus etwa 0.745 s [9]. Entsprechend fällt die Differenz der TTP in der rechten und linken Herzhälfte bei der Maus geringer aus als bei der Ratte.

Für die Untersuchungen in dieser Arbeit wurde aufgrund der Größe ein Rattenherz-Phantom und kein Mäuseherz-Phantom gewählt. Aufgrund der Größe kann das Phantom nicht nur leichter hergestellt werden, sondern hat zudem den Vorteil, dass eine geringere Auflösung für die Perfusionskarten erforderlich ist. Mit einer Voxelgröße von $2 \times 2 \times 1$ mm³ konnten die Vorhöfe und Hauptkammern im Rattenherz-Phantom unterschieden werden, wohingegen die Gefäße nicht ausreichend aufgelöst werden konnten. Da das Mäuseherz etwa ein Sechstel der Größe eines Rattenherzens aufweist und die Gefäße einen geringeren Durchmesser haben, wäre für die Perfusionskarten eine höhere Auflösung erforderlich. In [51] konnten mit einer Voxelgröße von $0.7 \times 0.7 \times 0.7$ mm³ die Vena cava, der rechte und linke Vorhof sowie die rechte und linke Hauptkammer in einem Mäuseherzen unterschieden werden.

Tabelle 6.1.: Vergleich ausgewählter biologischer Parameter des Herz-Kreislaufsystems von Ratte und Maus. Die Werte beziehen sich auf eine Ratte mit einem Gewicht von 200 g bzw. auf eine Maus mit einem Gewicht von 20 g.

	Gewicht Herz	Herzzeitvolumen	Herzfrequenz	Gesamtblutmenge
	[mg]	$[ml min^{-1}]$	$[\min^{-1}]$	[ml]
Ratte	660	110.4	250-450	10.8-14.0
Maus	100	14.0	310-840	1.2-1.5

6.2.5. Potential von MPI zur Perfusionsbildgebung

MPI weist einige Vorteile im Vergleich zu herkömmlichen Bildgebungsverfahren auf, weswegen das Verfahren ein großes Potential für die Verbesserung der Bildgebung des Gefäßsystems und der Organperfusion bietet. MPI hat im Vergleich zu MRT eine hohe zeitliche Auflösung und kurze Untersuchungszeiten [3, 4]. Dadurch können mit MPI die Perfusion in Echtzeit beobachtet und der Zustand des Gewebes innerhalb kurzer Zeit beurteilt werden. Zudem ist MPI im Vergleich zu CT, SPECT und PET ein strahlungsfreies Verfahren [2]. Wie anhand der Ergebnisse in dieser Arbeit gezeigt werden konnte, ist eine Perfusionsbildgebung mit MPI potentiell sowohl unter der Verwendung von positiven als auch unter der Verwendung von negativen Boli nach der Injektion mehrerer positiver Boli möglich.

6.3. Ausblick

Mithilfe der mit dem Rattenherz-Phantom durchgeführten Experimenten konnte gezeigt werden, dass negative Boli ebenso wie positive Boli prinzipiell für die Berechnung von Perfusionsparametern verwendet werden können. Um zu überprüfen, ob tatsächlich Abweichungen zwischen den positiven und negativen Boli hinsichtlich der Flankensteigung, dem Zeitpunkt, zu dem das Signalmaximum auftritt, und dem FWHM in den normierten Daten vorliegen, ist eine statistische Auswertung mit einer höheren Anzahl an Daten notwendig. Zudem müssen die Gründe für diese Abweichungen analysiert werden. Da die Abweichungen möglicherweise auf die Rekonstruktion der Daten zurückzuführen sind, sollte eine Anpassung der Rekonstruktionsparameter durchgeführt werden.

Aufgrund der in Kapitel 6.1.5 beschriebenen Probleme sollte der experimentelle Aufbau für zukünftige Experimente angepasst werden. In den in dieser Arbeit durchgeführten Experimenten wurde die Boli-Injektion von Hand durchgeführt, wodurch Abweichungen in der Dauer und Gleichmäßigkeit der Injektion aufgetreten sein können. Für zukünftige Experimente wäre daher die Verwendung einer Spritzenpumpe sinnvoll, mit der der Widerstand des Katheters überwunden und die Boli mit einer wiederholbaren Injektionszeit und gleichmäßigem Druck injizieren werden können. Mit jedem Bolus wurde eine geringe Menge Luft in den Kreislauf injiziert, die sich in der rechten Hauptkammer des Phantoms gesammelt hat und an den entsprechenden Positionen eine Störung in den Konzentrations-Zeitverläufen verursacht hat. In zukünftigen Versuchen sollte daher vermieden werden, dass Luft ins Phantom gerät. Diese könnte z.B. durch eine weitere Blasenfalle mit geringerem Volumen abgefangen werden. Dabei sollte darauf geachtet werden, dass die Form des Bolus durch die Verwirbelung der Flüssigkeit in der Falle nicht verändert wird. Zudem könnte die Menge an Luft reduziert werden. Wenn die Boli aus nur einem Volumenanteil bestehen, wie in Versuchsteil B, könnten diese möglicherweise auch direkt über eine Spritze und ohne die Verwendung eines Katheters injiziert werden, sodass keine Luft benötigt wird.

Für zukünftige Untersuchungen könnte zusätzlich zum Rattenherz-Phantom ein Krankheitsmodell in Form eines weiteren Phantoms verwendet werden. Denkbar wäre z.B. die Entwicklung eines Gehirnphantoms, mit dem ein Schlaganfall simuliert werden kann.

In weiteren Untersuchungen hinsichtlich der Vergleichbarkeit von positiven und negativen Boli sollten unterschiedliche Szenarien in Bezug auf Basiskonzentration im Kreislauf und die Bolusparameter einbezogen werden. Darüber hinaus sollte ermittelt werden, welche Basiskonzentration und Bolus-Volumen am besten für die negativen Boli geeignet sind und ob die Streuung der über die einzelnen Boli berechneten Perfusionsparameter reduziert werden kann. Im Zusammenhang mit dieser Frage sollte zudem analysiert werden, unter welchen Bedingungen die Injektion von positiven bzw. negativen Boli geeignet ist, und wo die Grenzen der Verwendung der beiden Bolus-Typen liegen. In weiterführenden Experimenten sollten die Grenzfälle der Konzentrationen in beide Richtungen ausgetestet werden und das am besten geeignete Verhältnis von Basiskonzentration im Kreislauf und Konzentration des Tracers im Bolus ermittelt werden. Zu diesem Zweck sollten auch Untersuchungen unter echten Perfusionsbedingungen durchgeführt werden.

Die Berechnung des Blutvolumens sollte für zukünftige Auswertungen angepasst werden, da die Integration der gesamten Fläche unter der Signal-Zeitkurve zu einer Überschätzung des (relativen) Blutvolumens führen kann. Um dies zu vermeiden, sollten die Verschiebung der Basislinie und eventuell auftretende Rezirkulationseffekte berücksichtigt werden.

Zudem sollte die Auflösung der Perfusionskarten verbessert werden, um Partialvolumeneffekte, wie sie teilweise bei den Gefäßen aufgetreten sind, zu vermeiden. Um in dem Fall, dass echte Perfusion vorliegt, absolute Werte für das Blutvolumen und den Blutfluss zu berechnen, wird der Signal-Zeitverlauf im zuführenden Gefäß als Referenz verwendet und sollte daher nicht durch die genannten Effekte beeinflusst werden. Um die Auflösung der Karten zu verbessern, ist eine feinere Systemmatrix notwendig. Zu diesem Zweck könnte eine Interpolation des Ortes durchgeführt werden oder alternativ eine Systemmatrix mit höherer Auflösung aufgenommen werden, wobei eine solche Kalibrierung aufwendig und zeitintensiv ist.

Des Weiteren könnte ein Vergleich der Perfusionsbildgebung unter Verwendung von positiven und negativen Boli bei MPI mit der Perfusionsbildgebung mithilfe anderer Modalitäten durchgeführt werden. Die positiven Boli könnten mit der Perfusions-CT verglichen werden, bei der ein Kontrastmittel-Bolus injiziert wird und der zeitliche Verlauf der Dichtewerte für die Perfusionsbildgebung genutzt wird. Die negativen Boli könnten hingegen mit der Perfusions-MRT unter der Verwendung einer T2*-gewichteten Sequenz verglichen werden, bei der das injizierte Kontrastmittel einen Signalabfall verursacht.

Fazit

Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, ob negative Boli ebenso wie positive Boli für die Perfusionsbildgebung mit MPI verwendet und dieselben Ergebnisse für die Berechnung von Perfusionsparametern wie der TTP und ableitbaren Parametern wie der PTT erzielt werden können. Zu diesem Zweck wurden die zeitlichen Konzentrationsverläufe innerhalb eines an eine Pumpe angeschlossenen Rattenherz-Phantoms ausgewertet, die durch die Injektion der Boli in den geschlossenen Kreislauf erzeugt wurden. Zunächst wurde untersucht, inwieweit die durch die erste Passage des Bolus erzeugten zeitlichen Konzentrationsverläufe der negativen Boli auf die der positiven Boli normiert werden können, da für die Verwendung der gleichen Algorithmen zur Perfusionsberechnung wie bei den positiven Boli ein vergleichbares Profil unabhängig von der Skalierung der Konzentration erforderlich ist. Anschließend wurden Perfusionskarten berechnet und die Unterschiede zwischen den Karten der positiven und negativen Boli quantitativ analysiert.

Zur Vorbereitung der MPI-Messungen und der Evaluierung der Experimente wurden optische Vorversuche mit Tinte für die positiven und Wasser für die negativen Boli durchgeführt, wobei die Passage der Boli mithilfe von Kameras aufgenommen und der zeitliche Verlauf der Grauwerte einzelner Positionen im Bild analysiert wurden. Für die Vorversuche wurden Boli verwendet, bei denen der Volumenanteil des Tracers in den positiven Boli kleiner war als das Volumen des Wassers in den negativen Boli. Mithilfe der Vorversuche wurde gezeigt, dass negative Boli nach der Injektion von mehreren positiven Boli sichtbar dargestellt werden können. Die Vorversuche weisen jedoch Limitationen aufgrund der vorliegenden nichtlinearen Bedingungen auf.

Im Rahmen der MPI-Messungen wurden zwei Versuchsteile A und B durchgeführt, wobei Tracer für die positiven und destilliertes Wasser für die negativen Boli verwendet wurde. In Versuchsteil A wurde das gleiche Versuchsprotokoll wie in den Vorversuchen verwendet und es konnte die erwartete Linearität bei den MPI-Messungen gezeigt werden. In Versuchsteil B wurde die aus Versuchsteil A gewonnene Erkenntnis genutzt, dass die Volumenanteile der positiven und negativen Boli, die eine Konzentrationsänderung verursachen, gleich groß sein müssen, um eine direkte Vergleichbarkeit der beiden Bolus-Typen zu erreichen. Anhand des angepassten Versuchsprotokolls, bei dem abwechselnd positive und negative Boli identischer Größe injiziert wurden, wurde gezeigt, dass die Konzentrationsverläufe der positiven und negativen Boli aufeinander normiert werden können. Die dabei auftretenden Abweichungen der Verläufe zwischen positiven und negativen Boli sind möglicherweise auf die Rekonstruktion, Messrauschen und die begrenzte Datenbasis zurückzuführen. Anhand der normierten Zeitverläufe konnte gezeigt werden, dass positive und negative Boli ein vergleichbares Profil aufweisen und die negativen Boli ebenfalls für die Berechnung der Perfusionsparameter verwendet werden können.

Mithilfe der Zeitverläufe aus Versuchsteil B wurden anschließend Perfusionskarten berechnet. Die Streuung der berechneten Perfusionsparameter ist bei negativen Boli allgemein höher als bei den positiven, was darauf zurückgeführt werden kann, dass MPI auf den positiven Kontrast der SPIONs ausgelegt ist. Die für die rechte Hauptkammer berechneten Perfusionswerte sind nur begrenzt aussagekräftig, da sich während der Experimente Luft in dieser angesammelt hat. Durch diese Luft wurde eine Störung in den Zeit-Konzentrationsverläufen verursacht, infolgedessen vor allem die gefilterten Verläufe der negativen Boli von dem zu erwartenden Verlauf abweichen und stärker untereinander streuen. In zukünftigen Experimenten sollte daher vermieden werden, dass Luft ins Phantom gerät.

Für die einzelnen Perfusionsparameter wurde ein quantitativer Vergleich zwischen den Karten der positiven und denen der negativen Boli vorgenommen. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Perfusionsberechnung mit beiden Bolus-Typen vergleichbare Ergebnisse liefert und Unterschiede innerhalb des Phantoms hinsichtlich der Parameter mit beiden Bolus-Typen identifiziert werden können. Die TTP fällt in den Karten der negativen Boli um 2 - 3 % geringer aus als in denen der positiven, wobei der Offset über die einzelnen Positionen hinweg etwa konstant ist. Folglich liefert die Berechnung des abgeleiteten Parameters PTT mithilfe beider Bolus-Typen die gleichen Ergebnisse. Da das Rattenherz-Phantom als Hohlraum konstruiert und dadurch in Bezug auf die Perfusion vereinfacht wurde, wurden das Blutvolumen und der Blutfluss auf relative Weise bestimmt. Die Berechnung des rBV unter Verwendung der positiven und negativen Boli führte zu annähernd gleichen Ergebnissen (Abweichung 0.13 % linke Herzhälfte bzw. 0.05 % rechte Herzhälfte), nachdem eine angepasste Berechnung durchgeführt wurde, bei der ausschließlich der Zeitraum zwischen dem Eintritt des Bolus in die Vena cava und dem Austritt des Bolus aus der Aorta berücksichtigt wurde. Die Berechnung des rBV kann in Zukunft weiter verbessert werden, indem die Integralgrenzen auf den durch den Bolus erzeugten Signalpeak im jeweiligen Voxel zugeschnitten werden und die Verschiebung der Basislinie berücksichtigt wird. Der rBF ist in der linken Herzhälfte für die positiven und negativen Boli etwa gleich (Abweichung 1 - 2 % Prozent). In der rechten Herzhälfte treten Abweichungen zwischen 10 % im Vorhof bis 20 % in der Hauptkammer auf, wobei die Abweichung in der rechten Hauptkammer auf die Luftblase zurückzuführen ist. Die MTT der negativen Boli ist im Herzen in Abhängigkeit der Position bis zu 14 % geringer als die der positiven Boli. Mit beiden Bolus-Typen ist eine Unterscheidung der Herzhälften hinsichtlich der MTT, die durch die Verteilung des Tracers im Kreislauf erzeugt wird, möglich, wobei die Differenz für die positiven und negativen Boli in einer ähnlichen Größenordnung liegt.

Mit dem Rattenherz-Phantom und den durchgeführten Experimenten konnte gezeigt werden, dass negative Boli nach der Injektion mehrerer positiver Boli prinzipiell ebenso wie positive Boli für die Perfusionsbildgebung verwendet werden können. Aufbauend auf dieser Arbeit könnte durch zukünftige Untersuchungen die Datenbasis für die statistische Auswertung erweitert werden. Dabei könnten weitere Szenarien in Bezug auf die Basiskonzentration im Kreislauf und auf die Bolusparameter (z.B. das Volumen des negativen Bolus) berücksichtigt werden und zudem die am besten geeigneten Bedingungen für die negativen Boli sowie die Grenzen der beiden Bolus-Typen ermittelt werden.

Literaturverzeichnis

- [1] B. Gleich and J. Weizenecker. Tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic particles. *Nature*, 435(7046):1214–1217, 2005.
- [2] T. Knopp. *Effiziente Rekonstruktion und alternative Spulentopologien für Magnetic-Particle-Imaging*. Vieweg + Teubner Verlag, Wiesbaden, 2011.
- [3] P. Ludewig, N. Gdaniec, J. Sedlacik, N. D. Forkert, P. Szwargulski, M. Graeser, G. Adam, M. G. Kaul, K. M. Krishnan, R. M. Ferguson, A. P. Khandhar, P. Walczak, J. Fiehler, G. Thomalla, C. Gerloff, T. Knopp, and T. Magnus. Magnetic particle imaging for real-time perfusion imaging in acute stroke. *ACS nano*, 11(10):10480–10488, 2017.
- [4] M. Graeser, F. Thieben, P. Szwargulski, F. Werner, N. Gdaniec, M. Boberg, F. Griese, M. Möddel, P. Ludewig, D. van de Ven, O. M. Weber, O. Woywode, B. Gleich, and T. Knopp. Human-sized magnetic particle imaging for brain applications. *Nature communications*, 10(1):1936, 2019.
- [5] I. Molwitz, H. Ittrich, T. Knopp, T. Mummert, J. Salamon, C. Jung, G. Adam, and M. G. Kaul. First magnetic particle imaging angiography in human-sized organs by employing a multimodal ex vivo pig kidney perfusion system. *Physiological measurement*, 40(10):105002, 2019.
- [6] N. Grenier, F. Cornelis, Y. Le Bras, G. Rigou, J. R. Boutault, and M. Bouzgarrou. Perfusion imaging in renal diseases. *Diagnostic and interventional imaging*, 94(12):1313–1322, 2013.
- [7] K. D. Knott, C. Camaioni, A. Ramasamy, J. A. Augusto, A. N. Bhuva, H. Xue, C. Manisty, R. K. Hughes, L. A. E. Brown, R. Amersey, C. Bourantas, P. Kellman, S. Plein, and J. C. Moon. Quantitative myocardial perfusion in coronary artery disease: A perfusion mapping study. *Journal of magnetic resonance imaging*, 50(3):756–762, 2019.
- [8] G. Schütz. The potential of magnetic particle imaging in the competitive environment of cardiac diagnostics. In *Magnetic Particle Imaging*, volume 140 of *Springer Proceedings in Physics*, pages 129–134. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2012.
- [9] M. G. Kaul, T. Mummert, M. Graeser, J. Salamon, C. Jung, E. Tahir, H. Ittrich, G. Adam, and K. Peldschus. Pulmonary blood volume estimation in mice by magnetic particle imaging and magnetic resonance imaging. *Scientific reports*, 11(1):4848, 2021.
- [10] F. Ricci, A. Barison, G. Todiere, C. Mantini, A. R. Cotroneo, M. Emdin, R. de Caterina, S. Galllina, and G. D. Aquaro. Prognostic value of pulmonary blood volume by first-pass contrast-enhanced CMR in heart failure outpatients: the PROVE-HF study. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 19(8):896–904, 2018.

- [11] M. Kanski, H. Arheden, D. M. Wuttge, G. Bozovic, R. Hesselstrand, and M. Ugander. Pulmonary blood volume indexed to lung volume is reduced in newly diagnosed systemic sclerosis compared to normals–a prospective clinical cardiovascular magnetic resonance study addressing pulmonary vascular changes. *Journal of cardiovascular magnetic resonance*, 15:86, 2013.
- [12] F. N. Rahaghi, R. San José Estépar, S. Z. Goldhaber, J. K. Minhas, P. Nardelli, G. Vegas Sanchez-Ferrero, I. de La Bruere, S. M. Hassan, S. Mason, S. Y. Ash, C. E. Come, G. R. Washko, and G. Piazza. Quantification and significance of pulmonary vascular volume in predicting response to ultrasound-facilitated, catheter-directed fibrinolysis in acute pulmonary embolism (SEATTLE-3D). *Circulation. Cardiovascular imaging*, 12(12):e009903, 2019.
- [13] P. Southern and Q. A. Pankhurst. Using the 'dispersion-retention-formulation method' to estimate clinical and preclinical dosage limits for interstitial nanomedicines or agents. *Journal of magnetism and magnetic materials*, 473:74–78, 2019.
- [14] T. Knopp and T. M. Buzug. *Magnetic Particle Imaging: An Introduction to Imaging Principles and Scanner Instrumentation*. Springer Berlin Heidelberg, 2012.
- [15] T. Knopp, N. Gdaniec, and M. Möddel. Magnetic particle imaging: from proof of principle to preclinical applications. *Physics in medicine & biology*, 62(14):R124, 2017.
- [16] J. Rahmer, J. Weizenecker, B. Gleich, and J. Borgert. Analysis of a 3-D system function measured for magnetic particle imaging. *IEEE transactions on medical imaging*, 31(6):1289–1299, 2012.
- [17] R. C. Aster, B. Borchers, and C. Thurber. *Parameter estimation and inverse problems*. Academic Press, 2004.
- [18] J. Weizenecker, J. Borgert, and B. Gleich. A simulation study on the resolution and sensitivity of magnetic particle imaging. *Physics in medicine & biology*, 52(21):6363– 6374, 2007.
- [19] P. Szwargulski, J. Rahmer, M. Ahlborg, C. Kaethner, and T. M. Buzug. Experimental evaluation of different weighting schemes in magnetic particle imaging reconstruction. *Current Directions in Biomedical Engineering*, 1(1):206–209, 2015.
- [20] M. Koenig, E. Klotz, B. Luka, D. J. Venderink, J. F. Spittler, and L. Heuser. Perfusion CT of the brain: diagnostic approach for early detection of ischemic stroke. *Radiology*, 209(1):85–93, 1998.
- [21] M. Koenig, M. Kraus, C. Theek, E. Klotz, W. Gehlen, and L. Heuser. Quantitative assessment of the ischemic brain by means of perfusion-related parameters derived from perfusion CT. *Stroke*, 32(2):431–437, 2001.
- [22] M. F. Reiser. *Magnetresonanztomographie*. Springer Berlin / Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 3rd edition, 2002.
- [23] M. Galanski. *Thorax*. Handbuch Diagnostische Radiologie. Springer Berlin / Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2003.

- [24] B. R. Rosen, J. W. Belliveau, J. M. Vevea, and T. J. Brady. Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magnetic resonance in medicine*, 14(2):249–265, 1990.
- [25] L. Østergaard. Principles of cerebral perfusion imaging by bolus tracking. *Journal of magnetic resonance imaging*, 22(6):710–717, 2005.
- [26] M.-A. Weber, F. Risse, F. L. Giesel, L. R. Schad, H.-U. Kauczor, and M. Essig. Perfusionsmessung mit der T2*-Kontrastmitteldynamik in der Neuroonkologie. Physikalische Grundlagen und klinische Anwendungen. *Der Radiologe*, 45(7):618–632, 2005.
- [27] D. Weishaupt, V. D. Koechli, and B. Marincek. Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 6th edition, 2009.
- [28] C. T. Mesquita and M. F. Rezende. Nuclear Cardiology: Basic and Advanced Concepts in Clinical Practice. Springer International Publishing AG, Cham, 2021.
- [29] E. U. Saritas, P. W. Goodwill, G. Z. Zhang, and S. M. Conolly. Magnetostimulation limits in magnetic particle imaging. *IEEE transactions on medical imaging*, 32(9):1600–1610, 2013.
- [30] I. Schmale, B. Gleich, J. Schmidt, J. Rahmer, C. Bontus, R. Eckart, B. David, M. Heinrich, O. Mende, O. Woywode, J. Jokram, and J. Borgert. Human PNS and SAR study in the frequency range from 24 to 162 kHz. In *International Workshop on Magnetic Particle Imaging (IWMPI) 2013*. IEEE Xplore Digital Library, 2013.
- [31] N. Talebloo, M. Gudi, N. Robertson, and P. Wang. Magnetic particle imaging: Current applications in biomedical research. *Journal of magnetic resonance imaging*, 51(6):1659–1668, 2020.
- [32] P. Vogel, S. Lother, M. A. Rückert, W. H. Kullmann, P. M. Jakob, F. Fidler, and V. C. Behr. MRI Meets MPI: a bimodal MPI-MRI tomograph. *IEEE transactions on medical imaging*, 33(10):1954–1959, 2014.
- [33] J. Franke, U. Heinen, H. Lehr, A. Weber, F. Jaspard, W. Ruhm, M. Heidenreich, and V. Schulz. System characterization of a highly integrated preclinical hybrid MPI-MRI scanner. *IEEE transactions on medical imaging*, 35(9):1993–2004, 2016.
- [34] Hemedex Inc. Why perfusion? https://hemedex.com/why-perfusion/. Abgerufen am 14.02.22.
- [35] F. Antwerpes. Organdurchblutung. https://flexikon.doccheck.com/de/ Organperfusion. Abgerufen am 14.02.22.
- [36] C. Diehm. Hyperämie. https://www.pschyrembel.de/Hyper%C3%A4mie/ K0A7R. Abgerufen am 14.02.22.
- [37] A. Fieselmann, M. Kowarschik, A. Ganguly, J. Hornegger, and R. Fahrig. Deconvolutionbased CT and MR brain perfusion measurement: Theoretical model revisited and practical implementation details. *International journal of biomedical imaging*, 2011:467563, 2011.

- [38] X. L. Deán-Ben, S. J. Ford, and D. Razansky. High-frame rate four dimensional optoacoustic tomography enables visualization of cardiovascular dynamics and mouse heart perfusion. *Scientific reports*, 5:10133, 2015.
- [39] H. Zhao, J. Tsauo, X. Zhang, H. Ma, N. Weng, L. Wang, and X. Li. Pulmonary transit time derived from pulmonary angiography for the diagnosis of hepatopulmonary syndrome. *Liver international*, 38(11):1974–1981, 2018.
- [40] B. E. McGehee, J. M. Pollock, and J. A. Maldjian. Brain perfusion imaging: How does it work and what should i use? *Journal of magnetic resonance imaging*, 36(6):1257–1272, 2012.
- [41] Rat Circulatory System. https://www.biologycorner.com/ worksheets/rat_circulatory.html. Abgerufen am 13.06.22.
- [42] S. M. Dintzis P. M. Treuting and K. S. Montine. *Comparative Anatomy and Histology*. Academic Press, London; San Diego, Calif., 2nd edition, 2017.
- [43] M. Exner, P. Szwargulski, T. Knopp, M. Graeser, and P. Ludewig. 3D printed anatomical model of a rat for medical imaging. *Current Directions in Biomedical Engineering*, 5(1):187–190, 2019.
- [44] T. Hayakawa and T. Iwaki. *A Color Atlas of Sectional Anatomy of the Rat*. Adosuri, Tokyo, shohan hakko, internat. edition, 2008.
- [45] S. Wolfensohn and M. Lloyd. *Handbook of Laboratory Animal Management and Welfare*. Blackwell Publishing Ltd, Oxford, UK, 2003.
- [46] Der ultimative Leitfaden für den 3D-Druck im Stereolithographieverfahren (SLA). https://formlabs.com/de/blog/leitfaden-stereolithografiesla-3d-druck/. Abgerufen am 23.04.22.
- [47] Handbuch Form 3. https://media.formlabs.com/m/ laca9d8306856777/original/-DE-Form-3-Manual.pdf. Abgerufen am 23.04.22.
- [48] C. S. Sweet, S. E. Emmert, A. A. Seymour, I. I. Stabilito, and L. Oppenheimer. Measurement of cardiac output in anesthetized rats by dye dilution using a fiberoptic catheter. *Journal of pharmacological methods*, 17(3):189–203, 1987.
- [49] F. Su, Y.-Y. Shi, B. Wang, and X.-Z. Zheng. Comparison of the effects of adenosine, isoproterenol and their combinations on pulmonary transit time in rats using contrast echocardiography. *Medical ultrasonography*, 2021.
- [50] MPI Scanners. https://magneticparticleimaging.github.io/ OpenMPIData.jl/latest/scanners.html. Abgerufen am 13.06.22.
- [51] M. Graeser, T. Knopp, P. Szwargulski, T. Friedrich, A. von Gladiss, M. Kaul, K. M. Krishnan, H. Ittrich, G. Adam, and T. M. Buzug. Towards picogram detection of superparamagnetic iron-oxide particles using a gradiometric receive coil. *Scientific reports*, 7(1):6872, 2017.

- [52] MPI Reconstruction. https://magneticparticleimaging.github.io/ MPIReco.jl/latest/index.html. Abgerufen am 13.06.22.
- [53] Lineare Regression. https://datatab.de/tutorial/lineareregression. Abgerufen am 24.04.22.
- [54] A. V. Oppenheim and R. W. Schafer. *Digital signal processing*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 24. print edition, 1975.
- [55] M. Boberg, N. Gdaniec, P. Szwargulski, F. Werner, M. Möddel, and T. Knopp. Simultaneous imaging of widely differing particle concentrations in MPI: problem statement and algorithmic proposal for improvement. *Physics in medicine & biology*, 66(9), 2021.
- [56] Blutviskosität. https://medlexi.de/Blutviskosit%C3%A4t, November 2021. Abgerufen am 18.06.22.
- [57] L. C. Ou, G. L. Sardella, N. S. Hill, and C. D. Thron. Possible role of pulmonary blood volume in chronic hypoxic pulmonary hypertension. *Journal of applied physiology* (*Bethesda, Md. : 1985*), 74(6):3020–3026, 1993.
- [58] A. Weber, F. Werner, J. Weizenecker, T. M. Buzug, and T. Knopp. Artifact free reconstruction with the system matrix approach by overscanning the field-free-point trajectory in magnetic particle imaging. *Physics in medicine & biology*, 61(2):475–487, 2016.
- [59] A. Dülsner, R. Hack, C. Krüger, M. Pils, K. Scherer, B. Schmelting, H. Weinert M. Schmidt, and T. Jourdan. Empfehlung zur Substanzapplikation bei Versuchstieren. https://www.gv-solas.de/wp-content/uploads/2021/08/ 2017Fachinformation_Injektionsvolumina.pdf, März 2017. Abgerufen am 18.06.22.
- [60] P. Vogel, T. Kampf, M. Rückert, C. Grüttner, A. Kowalski, H. Teller, and V. Behr. Synomag®: The new high-performance tracer for magnetic particle imaging. *International journal on magnetic particle imaging*, 7(1):2103003, 2021.
- [61] C. Diekmann. *MR-Perfusionsmessungen an experimentellen Hirntumoren*. Dissertation, Freie Universität Berlin, 2001.
- [62] V. Patil and G. Johnson. An improved model for describing the contrast bolus in perfusion MRI. *Medical physics*, 38(12):6380–6383, 2011.
- [63] Tierarten und ihr Einsatz in der Forschung. https://www.tierversucheverstehen.de/tierarten-und-ihr-einsatz-in-der-forschung/. Abgerufen am 19.06.22.
- [64] R. P. Brown, M. D. Delp, S. L. Lindstedt, L. R. Rhomberg, and R. P. Beliles. Physiological parameter values for physiologically based pharmacokinetic models. *Toxicology* and industrial health, 13(4):407–484, 1997.



A.1. Inhalt der beigefügten CD

PDF-Datei der Masterarbeit SolidWorks-Dateien des Rattenherz-Phantoms und der Blasenfalle Skripte zur Erstellung der Zeitverläufe und Perfusionskarten