

Aus der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin

der Universität zu Lübeck

Direktor: Professor Dr. med. Jörg Barkhausen

**Magnetic Particle Imaging**  
**È**  
**Experimentelle Quantifizierung von**  
**vaskulären Stenosen mittels**  
**stationären Stenosephantomen**

INAUGURALDISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Sarah Linke, geb. Vaalma

aus Itzehoe

Lübeck 2020

1. Berichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. med. Julian Hägele

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. rer. nat. Salaheldien Mohamed-Glüer

Tag der mündlichen Prüfung:

07.09.2022

Zum Druck genehmigt.

Lübeck, den 07.09.2022

Promotionskommission der Sektion Medizin

**Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits publiziert:**

**Vaalma S**, et al., *Magnetic Particle Imaging (MPI): Experimental Quantification of Vascular Stenosis Using Stationary Stenosis Phantoms*. Plos One, 2017. **12**(1): e0168902.

Meinen Eltern

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Einleitung .....	4
1.1 Grundlagen der Magnetpartikelbildgebung .....	6
1.1.1 Superparamagnetische Eisenoxid-Nanopartikel (SPIOs).....	6
1.1.2 Aufbau und Funktion des MPI-Scanners.....	11
1.2 Zielsetzung der Arbeit.....	24
2 Material und Methoden .....	25
2.1 Quantifizierung und Visualisierung von Stenosen mit statischen Stenose- und Referenzphantomen .....	25
2.1.1 Aufbau der Stenose- und Referenzphantome .....	25
2.1.2 Versuchsvorbereitungen .....	26
2.1.3 MPI-Scanner und Akquisitionsparameter .....	27
2.1.4 Bildrekonstruktion.....	27
2.1.5 Bildanalyse.....	28
2.2 Auswertung der Daten.....	30
2.2.1 Referenzphantome.....	30
2.2.2 Stenosephantome .....	30
2.2.3 Verdünnungsreihe.....	31
2.2.4 Signal-Rausch-Verhältnis.....	31
2.2.5 Statistische Tests.....	32
3 Ergebnisse .....	33
3.1 Visualisierung .....	33
3.1.1 Referenzphantome.....	33
3.1.2 Stenosephantome .....	34
3.1.3 Verdünnungsreihe.....	35
3.2 Signalquantifizierung.....	36

3.2.1	Referenzphantome.....	36
3.2.2	Stenosephantome .....	39
3.2.3	Vergleich der Referenz- und Stenosephantome.....	44
3.2.4	Verdünnungsreihe.....	46
4	Diskussion.....	50
4.1	Signalintensitätsquantifizierung.....	50
4.2	Visualisierung .....	54
4.3	Tracer.....	55
4.4	Limitationen .....	57
4.5	Kardiovaskuläres MPI als klinische Methode.....	59
4.5.1	Vergleich der bildgebenden Methoden.....	59
4.5.2	Herausforderungen zur klinischen Etablierung von MPI.....	60
4.6	Schlussfolgerung .....	63
5	Zusammenfassung.....	64
6	Literaturverzeichnis .....	66
7	Danksagungen .....	71

## Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
FFP	Field Free Point
FFL	Field Free Line
FOV	Field of View
LoA	Limit of Agreement
MPI	Magnetic Particle Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie, Kernspintomographie
PNS	Peripheral Nerve Stimulation
RES	Retikuloendotheliales System
ROI	Region of interest
SAR	Spezifische Absorptionsrate
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
SNR	Signal to Noise Ratio, Signal-zu-Rausch-Verhältnis
SPIOs	Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles
VOI	Volume of Interest

## 1 Einleitung

Die moderne Medizin wurde durch wenige entscheidende Entwicklungen im Bereich der Diagnostik, Pharmakologie und interventionellen Behandlung ermöglicht: So ist neben der Entdeckung des Penicillins, der Einführung von Schutzimpfungen, dem Konzept der Asepsis und der Durchführbarkeit von Operationen durch Narkoseverfahren insbesondere die Entwicklung bildgebender Verfahren wie des Röntgens als ein solcher Meilenstein zu bezeichnen. Die große Bedeutung der bildgebenden Verfahren in der modernen Medizin ist auch darin begründet, dass sie nicht nur in der Diagnostik, sondern auch in der Therapie eingesetzt werden können.

In der Bildgebung kardiovaskulärer Erkrankungen werden aktuell Computertomographie (CT), Kernspintomographie (MRT), Sonographie und die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) eingesetzt. Die DSA spielt neben ihrer diagnostischen Funktion eine führende Rolle in der Behandlung von kardialen, zerebralen und peripheren vaskulären Erkrankungen. Sie war eine der ersten und ist weiterhin die am weitesten verbreitete bildgebende Methode zur direkten Therapiesteuerung. Im Rahmen kardiovaskulärer Interventionen spielt die Quantifizierung von Gefäßpathologien wie Stenosen eine entscheidende Rolle. Sie ist periinterventionell der wichtigste Parameter für die Entscheidung, ob bei einer Stenose eine Therapie, meist mittels einer Ballondilatation und/oder Platzierung eines Stents, erfolgen soll. Ferner ist das Ausmaß einer Stenose in der Behandlungsplanung neben der Beschwerdesymptomatik des Patienten und der Funktionsdiagnostik ein wesentlicher Punkt in der Graduierung der Erkrankung und somit essentiell für das weitere Behandlungskonzept. Auch wird das Ausmaß der Gefäßstenose in wissenschaftlichen Studien häufig als Einschlusskriterium verwendet.

Sowohl bei der DSA, als auch bei der MRT, CT und Sonographie bestehen Einschränkungen in der Stenosequantifikation. Die konventionelle, monoplanare DSA ist eine zweidimensionale, projektionsradiografische Methode und ist somit für die Beurteilung einer komplexen dreidimensionalen Struktur nur eingeschränkt verwendbar. In der klinischen Praxis entscheidet daher meist der erfahrene Blick des Interventionalisten oder es sind relativ aufwändige Kalibrationsmessungen für eine annähernde Quantifizierung notwendig. In der Sonographie lässt sich die Stenose meist nicht klar morphologisch, jedoch funktionell über die Blutflussbe-

schleunigung erfassen. Ein großer Nachteil ist jedoch die eingeschränkte Reproduzierbarkeit und große Untersucherabhängigkeit. Am zuverlässigsten lassen sich MRT und CT zur Stenosequantifikation einsetzen. Ein Nachteil der CT ist jedoch die eingeschränkte Beurteilbarkeit von stark kalzifizierten Stenosen und innerhalb von schmalen Stents, ein Nachteil der MRT die lange Untersuchungsdauer und Artefakte durch Bewegung, Stents oder andere magnetische Strukturen. Durch Suszeptibilitätsartefakte ist die Beurteilung des Stentlumens mit Ausnahme der Aorta in der MRT praktisch unmöglich.

Ein neues bildgebendes Verfahren wurde 2005 von Gleich und Weizenecker vorgestellt: Die Magnetpartikelbildgebung, Magnetic Particle Imaging (MPI) genannt (27). MPI visualisiert die zeitliche und dreidimensionale räumliche Verteilung zuvor applizierter superparamagnetischer Eisenoxid-Nanopartikel (SPIOs). Einzig die SPIOs werden mittels MPI visualisiert, somit wird MPI als tracerbasierte Methode aufgefasst. Ähnlich der DSA wird somit die umgebende Morphologie nicht abgebildet (79). Die Stärke des MPI-Signals ist dabei proportional zur Konzentration des Tracers, was eine quantitative Auswertung erlaubt (48).

Im Gegensatz zu den gängigen Modalitäten ist MPI somit in der Lage, dynamische Prozesse quantitativ und ohne den Einsatz ionisierender Strahlung oder organotoxischer Kontrastmittel mit hoher Sensitivität abzubilden. Weizenecker et al. zeigten 2009 durch die Darstellung eines schlagenden Mäuseherzens die prinzipielle Verwendbarkeit von MPI *in vivo* (82). Diese Versuche gaben den Anstoß zur weiteren Erforschung von MPI als Methode zur kardiovaskulären Bildgebung beim Menschen.

In dieser Arbeit wird in einem Modellversuch die direkte Quantifizierung und Visualisierung von vaskulären Stenosen mittels MPI anhand von Stenosephantomen evaluiert. Zudem wurde eine Quantifizierung von verschiedenen Verdünnungsstufen des verwendeten Tracers Resovist durchgeführt und in Relation zum klinischen Kontext gesetzt.

Zunächst soll das Prinzip der Funktionsweise von MPI erläutert werden.

## 1.1 Grundlagen der Magnetpartikelbildung

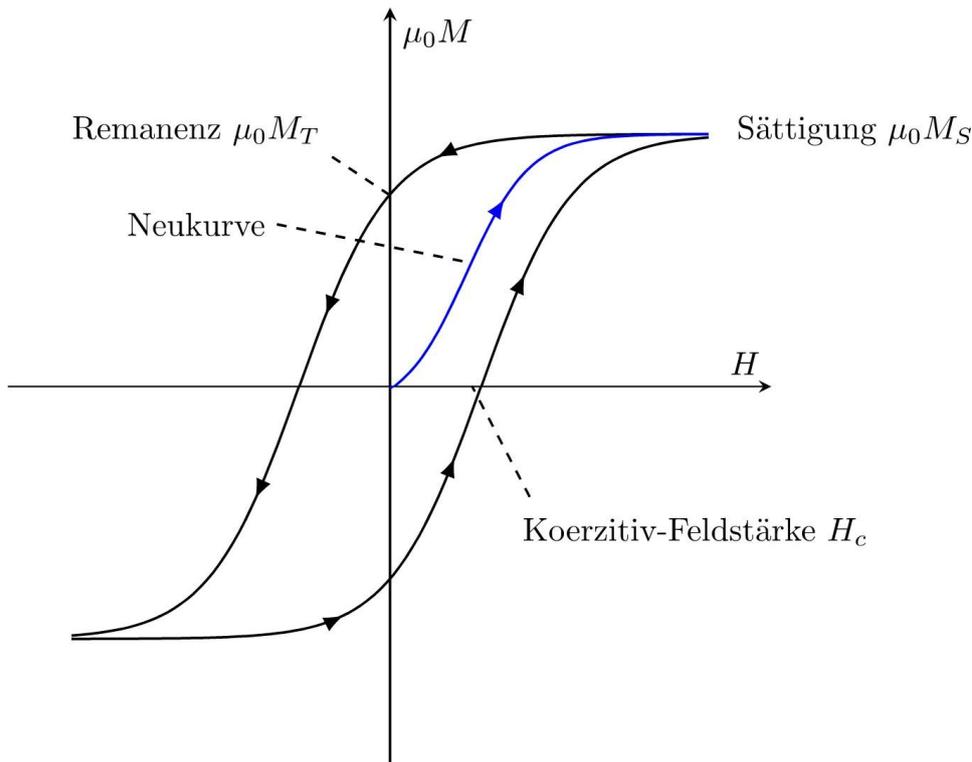
MPI visualisiert die räumliche Verteilung von magnetischen Partikeln. Im Mittelpunkt stehen dabei die superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikel, deren physikalische Eigenschaften MPI erst ermöglichen.

Die physikalischen Grundlagen von MPI, der Aufbau der SPIOs sowie deren wichtigster Vertreter, Resovist, werden im Folgenden näher erläutert.

### 1.1.1 Superparamagnetische Eisenoxid-Nanopartikel (SPIOs)

#### 1.1.1.1 Ferromagnetismus und Superparamagnetismus

Das magnetische Verhalten eines Stoffes wird durch unterschiedliche Parameter, wie z.B. Temperatur, atomare Struktur und Größe bestimmt. Ferromagneten weisen im Gegensatz zu Paramagneten eine für den jeweiligen Stoff charakteristische Magnetisierungskurve auf. Diese hängt jedoch von den vorhergehenden Zuständen des Stoffes ab. Wird an einen Ferromagneten, der zuvor noch nicht magnetisiert wurde, ein externes Magnetfeld ( $H$ ) mit ansteigender Feldstärke angelegt, verläuft seine erste Magnetisierungskurve  $M(H)$ , auch Neukurve, vom Nullpunkt bis zum Zustand der magnetischen Sättigung. Wird die Feldstärke des externen Magnetfeldes wieder gesenkt, fällt die Magnetisierung des Ferromagneten langsamer ab als sie entlang der Neukurve angestiegen ist (Abb. 1). Dieses Verhalten wird als Remanenz bezeichnet. Wird das externe Magnetfeld entfernt, verbleibt eine Restmagnetisierung des Ferromagneten, Remanenzmagnetisierung genannt. Eine vollständige Darstellung der Remanenz eines Ferromagneten gelingt mittels der sogenannten Hystereseschleife. Diese kann abgebildet werden, wenn die Magnetisierung auch in Gegenrichtung durch Anlegen eines Koerzitivfeldes ( $H_c$ ), erfolgt (Abb. 1). Dieses Magnetisierungsverhalten wird bei ferromagnetischen Stoffen in kristallinem Zustand beobachtet (5, 62).



**Abb. 1: Hystereseschleife ferromagnetischer Stoffe**

Dargestellt ist das Magnetisierungsverhalten eines Ferromagneten als Hystereseschleife. Aufgetragen wurde die magnetische Polarisation  $\mu_0 M$  (y-Achse) gegen die Magnetfeldstärke  $H$  (x-Achse). Nach erstmaliger Applikation eines steigenden externen Magnetfeldes  $H$  an einen Ferromagneten zeigt sich eine ansteigende Magnetisierungskurve, die bei einer bestimmten Magnetfeldstärke, der Sättigungsmagnetisierung  $\mu_0 M_S$ , sistiert. Diese wird auch Neukurve genannt. Nach Senkung der Magnetfeldstärke  $H$  verbleibt der Ferromagnet in einer Remanenzmagnetisierung  $\mu_0 M_T$ . Erst nach Anlegen eines Koerzitivfeldes  $H_C$  wird der Nullpunkt erreicht. Die Hystereseschleife entsteht durch eine Magnetisierung in Gegenrichtung und anschließender Umkehr.

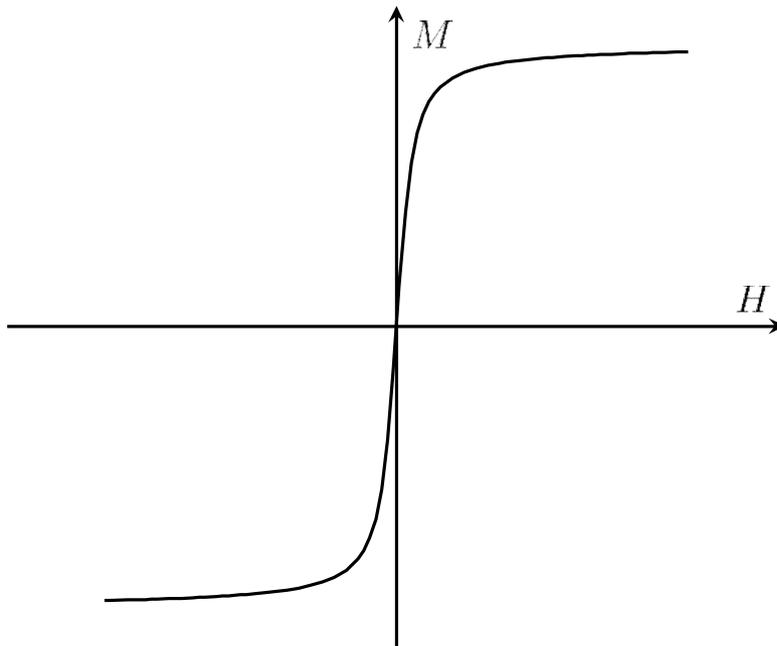
(Abbildung in Anlehnung an (5))

Wird ein Ferromagnet pulverisiert und die Partikelgröße so klein gewählt, dass ein Partikel nur eine einzige magnetische Domäne, einen sogenannten Weiss-Bezirk, enthält, verhält sich dieser ähnlich einem kleinen, magnetisch entkoppelten Permanentmagneten. Diese Partikel können mit einer grenzflächenaktiven Hülle, ähnlich einem Abstandshalter, umgeben werden, um eine Kumulation der Partikel durch magnetische und Van-der-Waals Kräfte zu verhindern. Werden diese Partikel in Lösung gebracht, richten sie sich in Anwesenheit eines externen Magnetfeldes parallel aus. Nach Abschalten des externen Magnetfeldes zeigen die Partikel keine Remanenz, sind also sofort entmagnetisiert. Ursache ist eine regellose Anordnung der magnetischen Momente im jeweiligen Partikel. Die Partikel zeigen

also keine Hystereseschleife, ihre Magnetisierungskurve verläuft durch den Nullpunkt. Dieses Phänomen wird als Superparamagnetismus beschrieben (5).

#### **1.1.1.2 Magnetisierungsverhalten superparamagnetischer Nanopartikel**

Superparamagnetische Eisenoxid-Nanopartikel bestehen aus einem ferromagnetischen Eisenoxidkern und einer organischen, nicht magnetischen Umhüllung. Die organische Umhüllung verhindert nicht nur die Agglomeration der einzelnen Partikel, sondern erhöht auch die Biokompatibilität der SPIOs, wohingegen der Eisenoxidkern die magnetischen Eigenschaften charakterisiert (14). Das magnetische Verhalten einzelner Partikel wird durch ihr magnetisches Moment  $m$  bestimmt. Nach Anlegen eines externen Magnetfeldes erfolgt die Magnetisierung superparamagnetischer Partikel nicht linear: Charakteristisch ist ein steiler Anstieg kurz nach Anlegen eines externen Magnetfeldes mit einer geringen Magnetfeldstärke, welche mit Erhöhung der Feldstärke weiter ansteigt, bis zu einer Abflachung bei einer bestimmten Magnetfeldstärke und anschließender Plateau-Phase der Magnetisierungskurve bei Sättigung der Partikel. An diesem Plateau angelangt, führt eine Erhöhung der Magnetfeldstärke nicht mehr zu einer Änderung der Partikelmagnetisierung (48). Nach Entfernung des Magnetfeldes verbleibt keine Restmagnetisierung und die Magnetisierungskurve verläuft durch den Nullpunkt. Im Gegensatz zu ferromagnetischen Stoffen gibt es keine Hystereseschleife und die Magnetisierungskurve folgt ausschließlich dem externen Magnetfeld (Abb. 2), (26).



**Abb. 2: Magnetisierungskurve superparamagnetischer Stoffe**

Dargestellt ist die Magnetisierungskurve eines superparamagnetischen Nanopartikels. Es wurde die magnetische Polarisation  $M$  (y-Achse) in Beziehung zur Magnetfeldstärke  $H$  (x-Achse) gesetzt. Nach Applikation eines steigenden Magnetfeldes  $H$  zeigt sich eine steil aufsteigende Magnetisierungskurve, die bei einer bestimmten Magnetfeldstärke, der Sättigungsmagnetisierung abflacht. Wird das Magnetfeld verringert und schließlich entfernt, verbleibt keine Restmagnetisierung und die Magnetisierungskurve verläuft durch den Nullpunkt. Die Magnetisierungskurve ist sigmoidal.

(Abbildung in Anlehnung an (26))

Das Design der SPIOs hat Einfluss auf die Abbildungsqualität bei MPI (27) und wird in Kapitel 1.1.2.5 genauer erläutert. Zu Beginn der Entwicklung von MPI wurden verschiedene kommerziell erhältliche SPIOs, welche ursprünglich für die Kernspintomographie entwickelt wurden, auf ihre Verwendbarkeit in MPI getestet. Von diesen kann Resovist als beste Alternative bezeichnet werden und wurde bisher von vielen Arbeitsgruppen als Referenzstandard genutzt um vergleichbare Ergebnisse zu produzieren (56). Da SPIOs als Tracer das wesentliche Element der MPI-Bildgebung darstellen, wird die Entwicklung maßgeschneiderter Nanopartikel für verschiedene Anwendungsgebiete von vielen Arbeitsgruppen intensiv verfolgt (30, 44, 45, 53, 56-58).

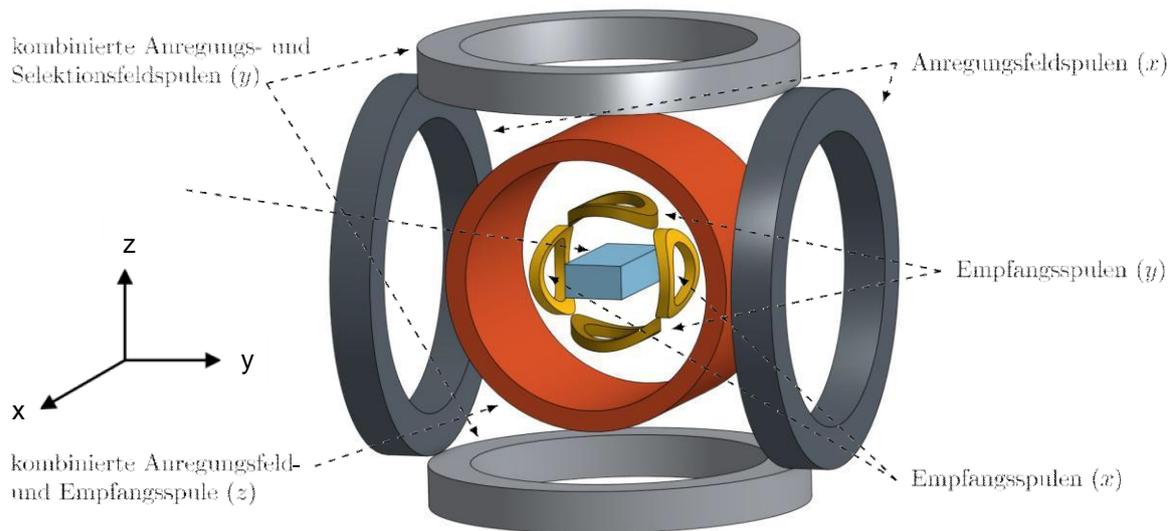
### 1.1.1.3 Resovist (Ferucarbotran)

Resovist (Ferucarbotran) wurde als paramagnetisches Kontrastmittel in der Kernspintomographie für spezielle Untersuchungen der Leber entwickelt (4, 51). Es wurde 2001 zugelassen und 2009 in Deutschland wieder vom Markt genommen, in Japan hingegen wird es über I'rom Pharmaceutical Co, Ltd, Tokyo, Japan, noch vertrieben. Für die hier vorgestellten Experimente wurden verbliebene Bestände von Bayer Schering Pharma AG verwendet. Resovist besteht aus einer Lösung superparamagnetischer Eisenoxid-Nanopartikel, welche mit niedermolekularem Carboxydextran (Verhältnis 1:1,1) ummantelt wurden. Nach intravenöser Applikation und Verteilung im Intravasalraum, wird Resovist selektiv vom retikuloendotheliale System (RES) phagozytiert (hauptsächlich in Leber und Milz), abgebaut und das enthaltene Eisen dem physiologischen Eisenspeicher des Körpers zugeführt. Der Carboxydextran-Mantel unterliegt wiederum hauptsächlich einer raschen renalen Eliminierung (4, 19, 51). Die beim Menschen untersuchte maximale Dosis von  $0,08 \text{ ml kg}^{-1}$  Körpergewicht ( $40 \text{ } \mu\text{mol Fe kg}^{-1}$ ) entspricht in etwa der vierfachen verwendeten diagnostischen Dosis bei der Kernspintomographie (4). Weizenecker et. al. verwendeten für die *in vivo* Darstellung des schlagenden Mäuseherzens Resovist in einer Dosierung von etwa  $8 \text{ } \mu\text{mol Fe kg}^{-1}$  und  $45 \text{ } \mu\text{mol Fe kg}^{-1}$ . Die Dosierung liegt daher im für das MRT gebräuchlichen Bereich von  $8 \text{ } \mu\text{mol Fe kg}^{-1}$  und  $45 \text{ } \mu\text{mol Fe kg}^{-1}$ , welche knapp oberhalb der zugelassenen Dosis von  $40 \text{ } \mu\text{mol Fe kg}^{-1}$  für klinische Anwendungen liegen. Wie bereits erwähnt, wurde Resovist bisher als Referenzstandard für MPI verwendet und bietet von den kommerziell erhältlichen SPIOs die beste Performance in MPI (56). Resovist-Lösungen bestehen aus unterschiedlich großen SPIOs. Die kleineren SPIOs bilden Aggregate, die sich wie monodomäne Partikel verhalten und somit superparamagnetisch sind. Diese Aggregate machen 30% der Nanopartikel in Resovist aus und könnten die gute MPI-Performance erklären (19). Da Resovist jedoch in Bezug auf die Eisenoxid-Nanopartikelgröße und die breite Größenverteilung der einzelnen SPIOs kein idealer MPI-Tracer ist, ist die Forschung im Hinblick auf optimierte Tracer für MPI essentiell (52).

## 1.1.2 Aufbau und Funktion des MPI-Scanners

### 1.1.2.1 Aufbau eines klassischen MPI-Scanners

Zur Visualisierung der räumlichen Verteilung der SPIOs sind verschiedene statische und dynamische Magnetfelder notwendig (27). In den letzten Jahren wurden verschiedene Scanner-Aufbauten mit unterschiedlicher Anordnung von Sendespulen zur Generierung der Magnetfelder auf der einen Seite und Empfangsspulen zur Detektion des elektromagnetischen Signals auf der anderen Seite vorgestellt. Der erste MPI-Scanner wurde von Weizenecker et. al. entwickelt. In diesem befindet sich das zu untersuchende Objekt, ähnlich der Kernspintomographie, zentral in einer Röhre umgeben von symmetrisch angeordneten Spulen. Diese Spulenpaare generieren zwei unterschiedliche Arten von Magnetfeldern: Sinusförmige magnetische Wechselfelder mit geringer Amplitude, auch Anregungsfelder oder Drive Fields genannt (Positionierung in x und z-Richtung) und ein zeitlich konstantes, jedoch inhomogenes Gradientenfeld oder Selection Field, Selektionsfeld (in z-Richtung). Die Drive-Field-Spulen in x-Richtung fungieren gleichzeitig als Empfangsspulen. Zudem befinden sich Empfangsspulen auch in z-Richtung. In diesem Scanner wurden die ersten *in vivo* MPI-Bilder akquiriert, die Visualisierung der Herz-Lungen-Passage eines Resovist-Bolus (27, 82). Dieser Scanneraufbau wurde weiterentwickelt, so dass die größere Bohrung und das größere Field of View, FOV, auch eine Untersuchung von größeren Nagetieren erlaubt. Das Konzept wird seit 2013 von der Firma Bruker als erster präklinischer Scanner, sowie nachfolgend auch von der Firma Magnetic Insight, Inc., kommerziell vertrieben (10, 73). Aufgrund der Funktionalität darf die Hardware des Scanners keine ferromagnetischen Materialien beinhalten (Abb.3), (27, 82).



**Abb. 3: Modell eines MPI-Scanners**

Modell eines MPI-Scanners mit zentral liegendem Untersuchungsfeld (FOV) und würfelförmiger umgebender Spulengeometrie, bestehend aus zwei kombinierten Anregungs- und Selektionsfeldspulen ( $y$ ), zwei weiteren Anregungsfeldspulen ( $x$ ) sowie einer zylinderförmigen kombinierten Send- und Empfangsspule ( $z$ ) und vier weiteren Empfangsspulen ( $x$  und  $y$ ).

In Anlehnung an (6)

Neben dieser ursprünglichen Scanner-Geometrie wurden weitere Scanner-Aufbauten entwickelt, wie der x-Space-Scanner der Berkeley-Arbeitsgruppe (31), das Narrowband-MPI (33) oder der Traveling-Wave-MPI-Scanner (76). Alle Scanner-Typen nutzen dasselbe physikalische Prinzip unter Verwendung differenter Hardwarekonfigurationen, Kodierungstechniken und Rekonstruktionsverfahren. Als noch junges bildgebendes Verfahren unterliegen alle Scanner-Typen einem fortwährenden Optimierungsprozess und sind aktueller Gegenstand der Forschung.

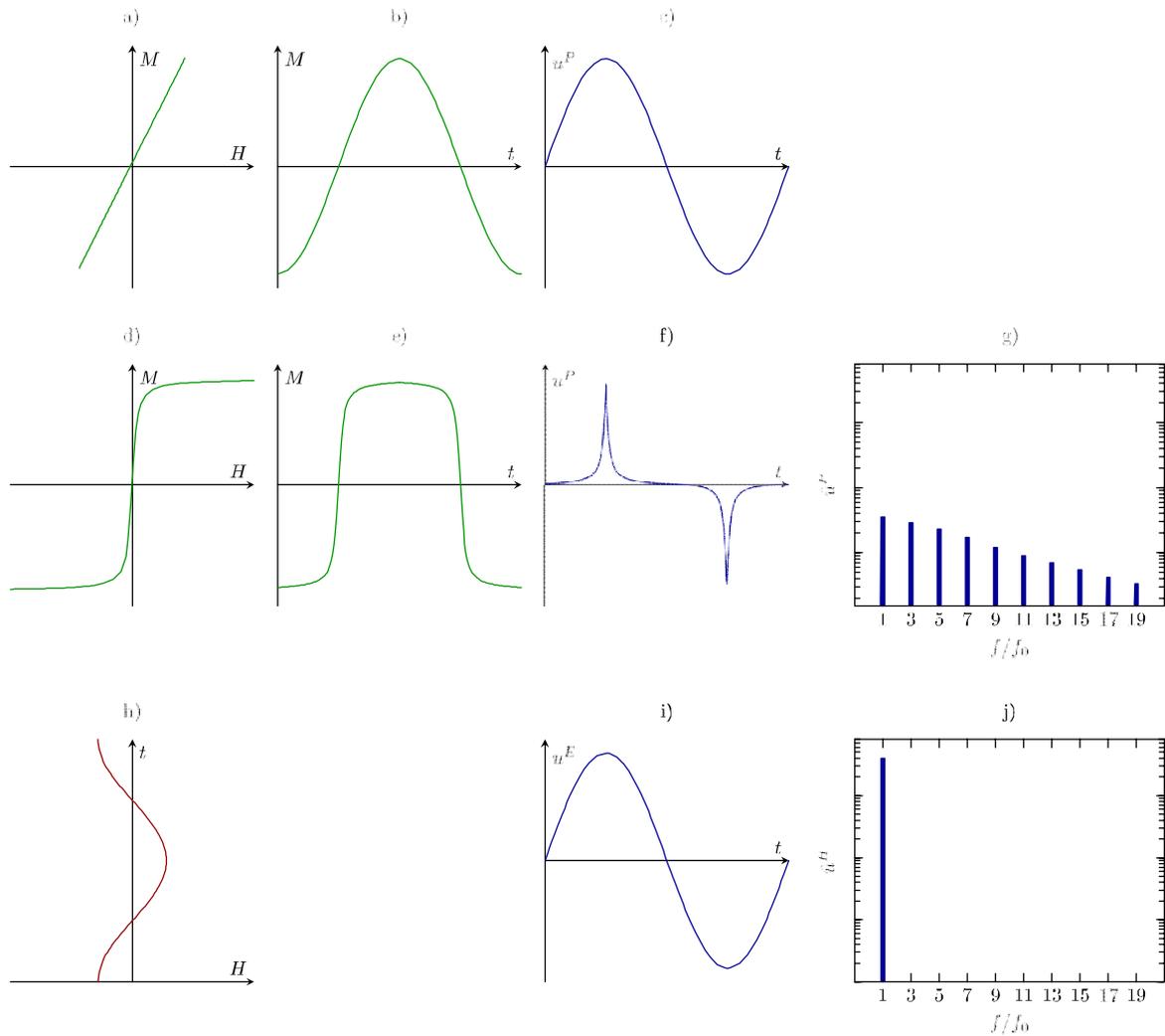
### 1.1.2.2 Signalentstehung

Wie zuvor beschrieben, wird im MPI das durch die Magnetisierungsänderung der SPIOs erzeugte elektromagnetische Signal zur Bildgebung verwendet. MPI nutzt dabei das superparamagnetische Magnetisierungsverhalten der SPIOs: Keine Remanenz, magnetische Sättigbarkeit und die nicht-lineare Magnetisierungskurve (Abb. 2) (27).

Im Prinzip erzeugt ein sinusförmiges magnetisches Wechselfeld ( $t$ ), auch Anregungsfeld genannt, mit einer bestimmten Frequenz  $f_0$  und einer ausreichend hohen Amplitude  $A$  eine periodische Magnetisierungsänderung der SPIOs. Die zeitli-

che Magnetisierungsänderung erzeugt ein elektromagnetisches Signal und induziert wiederum in den Empfangsspulen eine charakteristische Spannung  $U(t)$ , welche auf Grund der nicht-linearen Magnetisierungskurve aus einer Reihe von Oberschwingungen, sogenannten höheren Harmonischen beschrieben wird (27, 36). Diese Magnetisierungsantwort  $M(t)$  der SPIOs ist das zur Bildgebung benötigte Signal.

Das Anregungsfeld  $H(t)$  induziert jedoch ebenfalls in den Empfangsspulen eine charakteristische Spannung  $U(t)$ , welche die induzierte Spannung der SPIOs überlagert. Bei einer linearen Magnetisierungsantwort der Partikel in einem oszillierenden Anregungsfeld würde sie einer reinen sinusoidalen Funktion entsprechen und wäre der Funktion des Anregungsfeldes so ähnlich, dass keine Differenzierung zwischen den beiden induzierten Spannungen möglich wäre. Das Signal der SPIOs wäre somit nicht detektierbar. Aufgrund des nichtlinearen Charakters der Magnetisierungskurve der SPIOs in einem oszillierenden Anregungsfeld ist dies jedoch möglich. Diese zeigt sich im Gegensatz zur sinusoidalen Funktion des Anregungsfeldes als eine rechteckförmige Funktion (Abb. 4) (48).



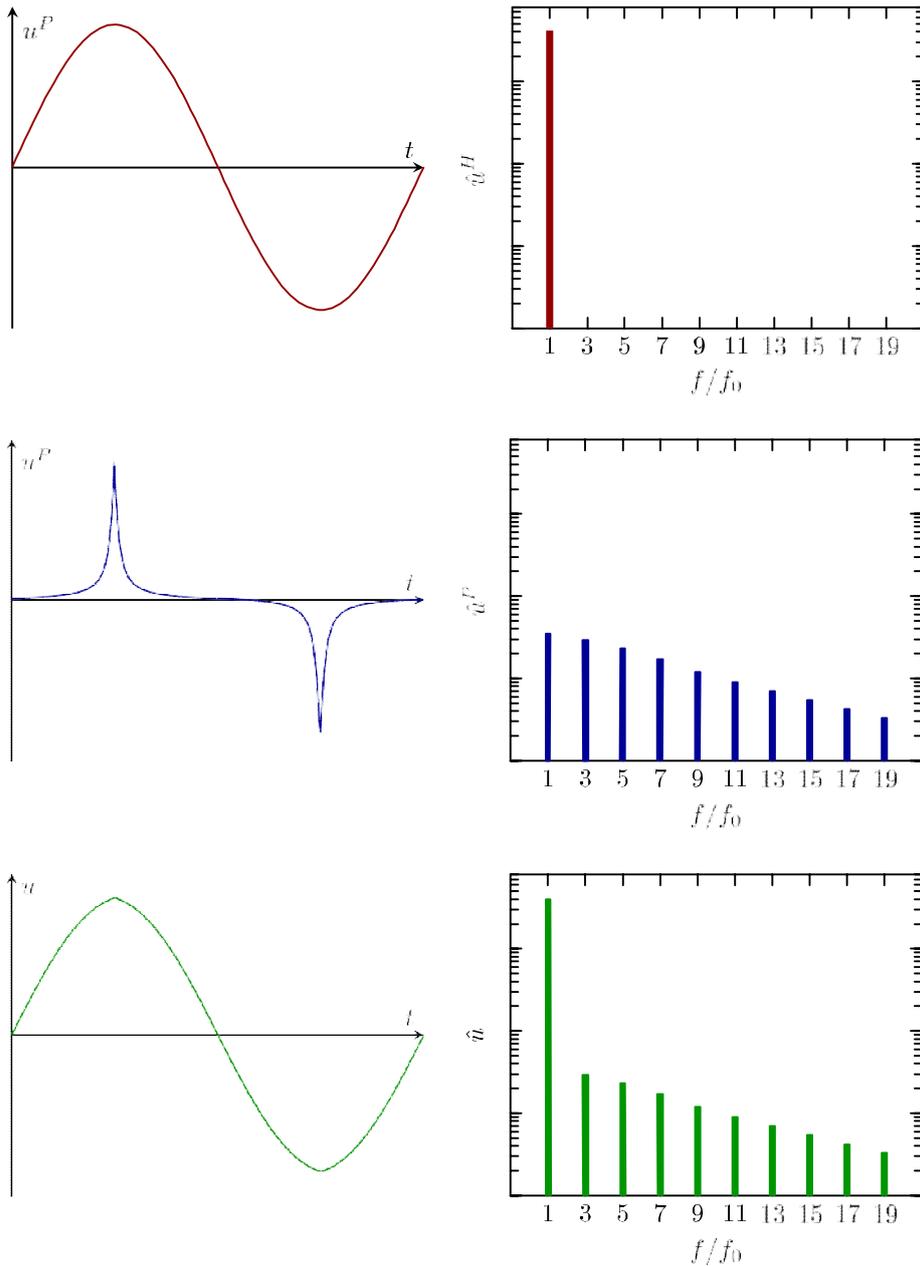
**Abb. 4: Signalentstehung im MPI**

Nach Anlegen eines sinusoidalen Magnetfeldes ( $H$ ) zeigen lineare Partikel einen sinusoidalen Magnetisierungsverlauf (a, b). Das in den Empfangsspulen induzierte Signal  $U(t)$  der Magnetisierungskurve der linearen Partikel (c) gleicht dem des sinusoidalen Feldes (i), so dass eine Differenzierung der beiden mittels Fourierspektrum (j) nicht möglich ist.

Die Signalentstehung im MPI (d-g) hingegen wird durch die sigmoidale, nicht lineare Magnetisierungskurve der SPIOs (d) ermöglicht. Ihre Magnetisierungskurve gleicht einer rechteckförmigen Funktion (e), so dass eine Differenzierung der induzierten Spannungen in den Empfangsspulen, welche sich als sinusoidale Kurve des Anregungsfeldes und als scharfe Spitzen des Partikelsignals darstellt (f), möglich ist. Dies kann auch durch eine logarithmische Auftragung der Harmonischen mittels Fourierspektrum (g) visualisiert werden.  $M$ =Magnetisierung,  $H$ =sinusoidales Magnetfeld,  $t$ =Zeit,  $U$ = induziertes Signal,  $U^E$ = Exzitationssignal, Anregungssignal,  $U^P$ =Partikelsignal  
In Anlehnung an (48)

Die Differenzierung zwischen dem Signal des Anregungsfeldes und dem des Partikelsignals erfolgt durch eine mathematische Zerlegung mithilfe der Fourier-Analyse, da sowohl das Signal des Anregungsfeldes als auch des induzierten Partikelsignals periodische Funktionen der Zeit sind (5, 48). Die Fourier-Analyse, auch harmonische Analyse, beschreibt die Fourier-Reihe einer gegebenen Funktion  $f(t)$  aus Sinus- und Kosinus-Schwingungen. Sie setzt sich aus verschiedenen Komponenten, den Grund- und Oberschwingungen, auch Harmonische genannt, zusammen, wobei die Oberschwingungen ganzzahlige Vielfache der Grundschwingungen darstellen. Die Grund- und Oberschwingungen beschreiben mit ihren unterschiedlichen Frequenzen und Amplituden die zu zerlegende Funktion  $f(t)$ . Die Größe der Amplituden der einzelnen Frequenzen von  $f(t)$  der Harmonischen können als Fourierspektrum visualisiert werden (5, 62).

Die in den Empfangsspulen induzierte gesamte Spannung  $U(t)$  muss so zerlegt werden, dass nur das Amplitudenspektrum der Harmonischen abgebildet wird. Dies erfolgt durch Subtraktion der Anregungsfrequenz, welche durch das Anregungsfeld induziert wurde, sowie durch die Filterung der Grundfrequenz der Harmonischen durch einen Bandstoppfilter. Das Amplitudenspektrum enthält dann nur noch die ungeraden Harmonischen, das Signal der SPIOs (6).



**Abb. 5: Darstellung des Gesamtsignals in den Empfangsspulen**

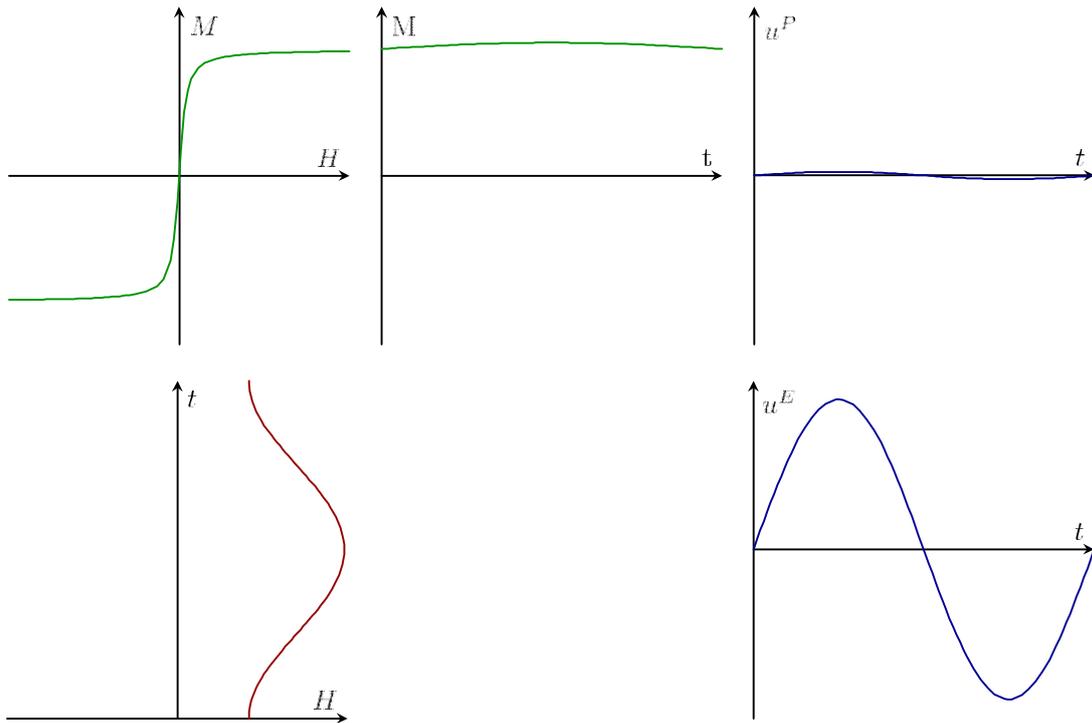
Die Diagramme der linken Spalte zeigen die zeitliche Funktion der in den Empfangsspulen induzierte Spannung  $U(t)$ , während in der rechten Spalte das daraus resultierende Fourierpektrum anhand einer logarithmischen Skala abgebildet wird. In der oberen Reihe wird das Signal des Anregungsfeldes, in der mittleren Reihe das Signal der Partikel visualisiert. Durch Überlagerung dieser beiden, dargestellt in der unteren Reihe, entsteht die Darstellung der insgesamt induzierten Spannung  $U(t)$ . Es wird deutlich, dass das Signal des Anregungsfeldes nur an der ersten Harmonischen teilnimmt, die übrigen repräsentieren das Partikelsignal. (Abbildung in Anlehnung an (48))

Das Signal der Harmonischen ist dabei direkt proportional zur Konzentration der SPIOs, so dass eine quantitative Bestimmung der signalgebenden SPIOs im untersuchten Objekt möglich ist (13).

### 1.1.2.3 Ortskodierung

Eine räumliche Zuordnung der SPIOs gelingt durch Anlegen eines inhomogenen, statischen Magnetfeldes, einem Gradientenfeld  $H_S$  (auch genannt: Selection Field oder Selektionsfeld), welches eine hohe magnetische Feldstärke in der Peripherie und einen nahezu magnetfreien oder feldstärkearmen Bereich in seinem Zentrum aufweist, den Field Free Point, folgend FFP. Ausschließlich dieser Bereich unterliegt nach Überlagerung von Anregungsfeld und Selektionsfeld der periodischen Magnetisierung des Anregungsfeldes. Das Anregungsfeld hat eine geringe Amplitude, da es sonst den FFP bei Überlagerung beeinflussen würde.

Befinden sich im FFP superparamagnetische Nanopartikel, kommt es zu einer Magnetisierungsänderung dieser SPIOs, welche wiederum wie oben beschrieben eine Spannung in den Empfangsspulen induziert und somit ein Signal aus Harmonischen generiert. Da sich die SPIOs in allen anderen Bereichen des FOV durch das Selektionsfeld in magnetischer Sättigung befinden, können sie kein Signal generieren und eine räumliche Zuordnung der SPIOs wird möglich, da die Position des FFP bekannt ist (Abb. 6) (7, 27).



**Abb. 6: Magnetisierungsantwort der Partikel in Sättigung**

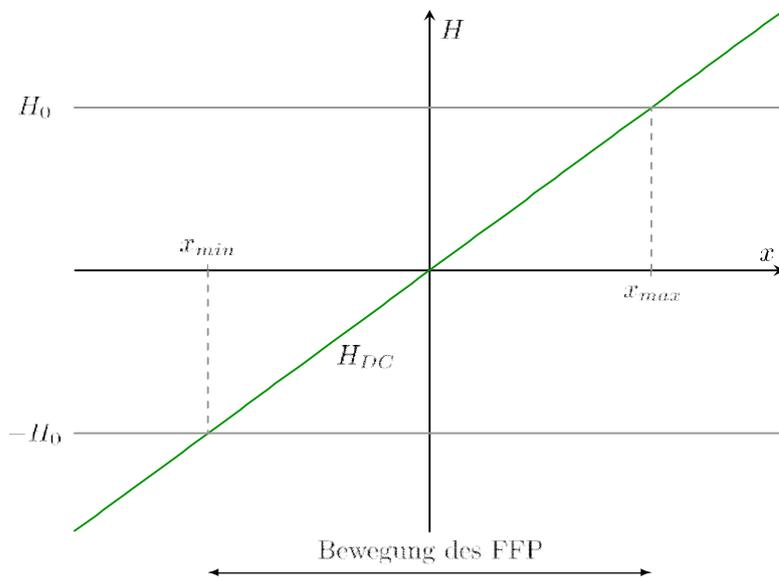
Darstellung des Magnetisierungsverhaltens der SPIOs in Sättigung. Nach Anlegen eines sinusoidalen Magnetfeldes ( $H$ ) zeigen superparamagnetische Nanopartikel einen sigmoidalen Magnetisierungsverlauf ( $M$ ). Erfahren magnetisch gesättigte Partikel eine sinusoidale Magnetisierung durch ein Anregungsfeld, kann keine magnetische Neuausrichtung und somit Änderung der Magnetisierung induziert werden. Demzufolge wird kein Partikelsignal ( $U^P$ ), sondern nur das Anregungssignal ( $U^E$ ) generiert. Gesättigte SPIOs sind nicht signalgebend.  $M$ =Magnetisierung,  $H$ =sinusoidales Magnetfeld,  $t$ =Zeit,  $U$ =induziertes Signal,  $U^E$ =Exzitationssignal, Anregungssignal,  $U^P$ =Partikelsignal

Abbildung in Anlehnung an (48)

Wird der FFP durch das FOV bewegt, kann so die räumliche Verteilung der SPIOs durch die Detektion ihrer generierten Harmonischen im untersuchten Objekt visualisiert werden. Die Erfassung des gesamten FOV durch den FFP kann entweder mittels statischem FFP, durch den das gesamte Objekt bewegt wird, oder mittels dynamischen FFP, welcher durch ein statisches Objekt bewegt wird, erfolgen. Bei statischem FFP führt die mechanische Bewegung des Objektes zu langen Scanzeiten und aufgrund der niedrigen Amplitude des Anregungsfeldes zu einem geringeren Signal (7, 27).

Um eine dreidimensionale Erfassung des statischen Objektes durch einen dynamischen FFP zu realisieren, werden zusätzliche magnetische Felder benötigt.

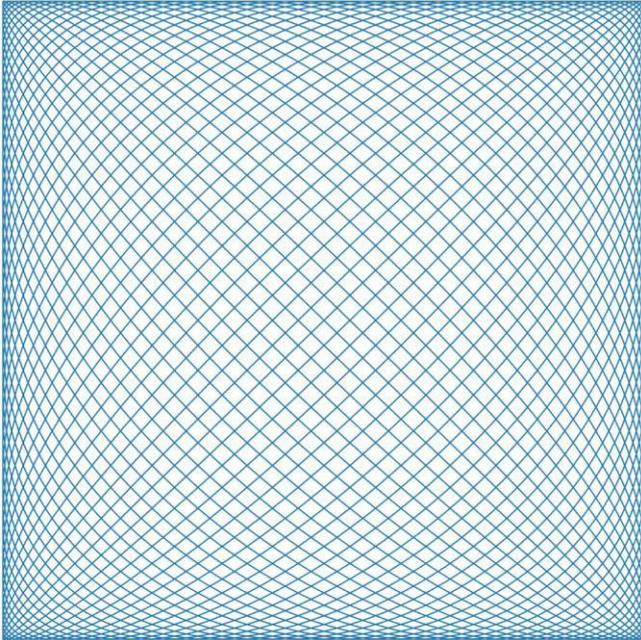
Durch die Verwendung eines sogenannten Drive Fields  $H_D$ , einem oszillierenden homogenen magnetischen Feld mit ausreichend großer Amplitude, kann eine periodische Bewegung des FFP zwischen zwei Ortspunkten  $X_{\min}$  und  $X_{\max}$  in einer Dimension erzeugt werden (27).



**Abb. 7: Verschiebung des FFP**

Durch Anlegen eines oszillierenden homogenen Magnetfeldes, dem Drive Field  $H_{DC}$ , kann eine Verschiebung zwischen den Punkten  $X_{\min}$  und  $X_{\max}$  erreicht werden. Abbildung in Anlehnung an (6)

Durch die Applikation zweier zusätzlicher orthogonal zueinanderstehender Drive Fields wird eine dreidimensionale Erfassung ermöglicht (15, 27, 48). Der FFP wird durch die Drive Fields mit unterschiedlichen Frequenzen entlang einer Lissajous-Trajektorie durch das Objekt bewegt (Abb. 8) (6). Um den FFP durch das FOV bewegen zu können, muss die Amplitude der Drive Fields größer als die des Selektionsfeldes gewählt werden. Dies führt im Gegensatz zum Anregungsfeld auch bei der Signalgenerierung zu einem erhöhten Signal-zu-Rausch-Verhältnis sowie einer besseren zeitlichen Auflösung, so dass die Funktion des Anregungsfeldes durch die der Drive Fields ersetzt werden kann (27).



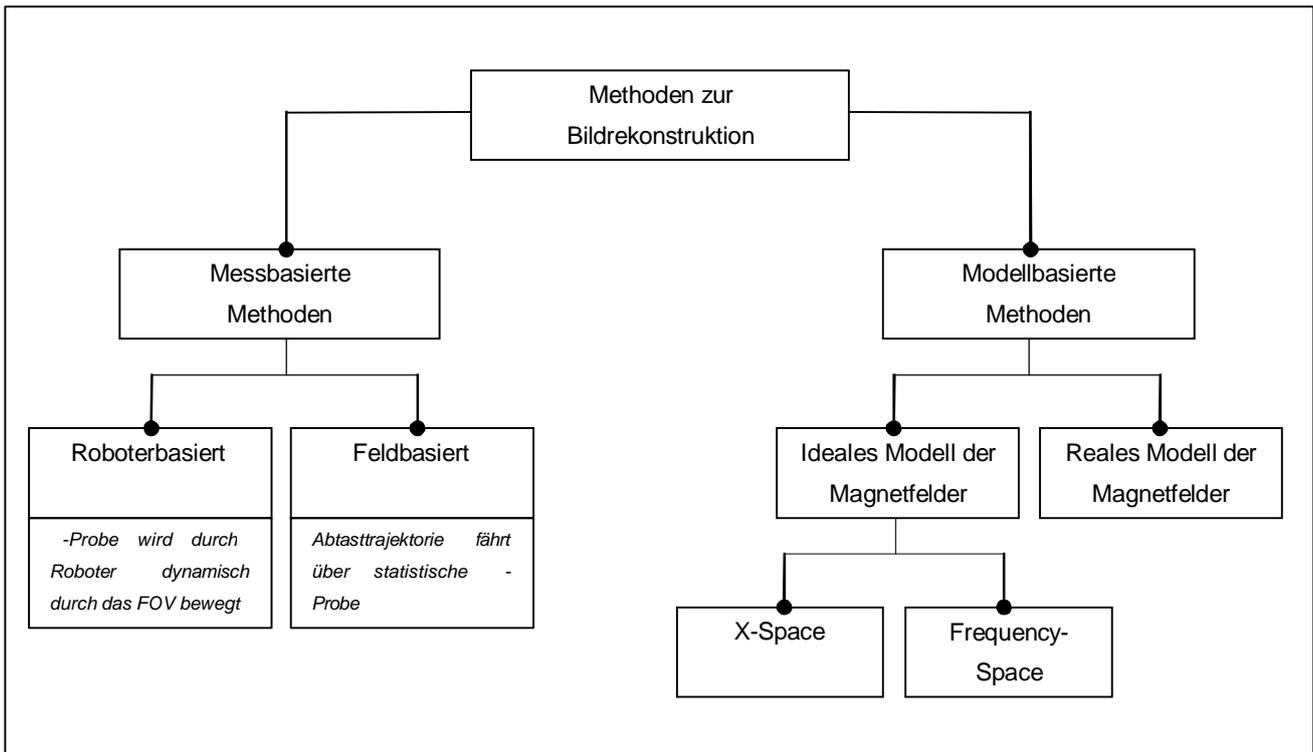
**Abb. 8:** Beispiel einer Lissajous- Trajektorie  
Erstellt mit *matplotlib*.

Dieses Vorgehen führt zu einer erheblich schnelleren Bewegung des FFP und somit einer geringeren Scanzeit. Die erhöhte Bewegungsgeschwindigkeit des FFP induziert eine schnelle magnetische Neuausrichtung der SPIOs sobald der FFP eine Position erreicht, an der sich magnetische Partikel befinden. Diese Magnetisierungsänderung der vorhandenen SPIOs erzeugt ein Signal für die jeweilige Position, welches Harmonische der Drive Field Frequenz und der SPIOs aufweist und somit Rückschlüsse auf die jeweilige Partikelkonzentration an diesem Ort zulässt. Dieses Signal wird dann zur Bildrekonstruktion verwendet (27).

#### 1.1.2.4 Bildverarbeitung

Während durch die Signalkodierung die Partikelkonzentration bestimmt wird, ermöglicht die Ortskodierung eine räumliche Zuordnung der Partikelkonzentration. Die Komplexität der daraus gewonnenen Daten macht eine Bildrekonstruktion notwendig. Diese wiederum kann auf unterschiedliche Art und Weise durchgeführt werden. Es gibt prinzipiell zwei unterschiedliche Techniken der Bildrekonstruktion: Die messbasierte Methode sowie die modellbasierte Methode (Abb. 9), welche jeweils verschiedene Vor- und Nachteile haben. Da es aufgrund des komplexen Verhaltens der SPIOs im Magnetfeld schwer ist, ein adäquates mathematisches Partikel-Modell zu entwickeln, wurde zunächst mit Partikel-Proben gearbeitet (36):

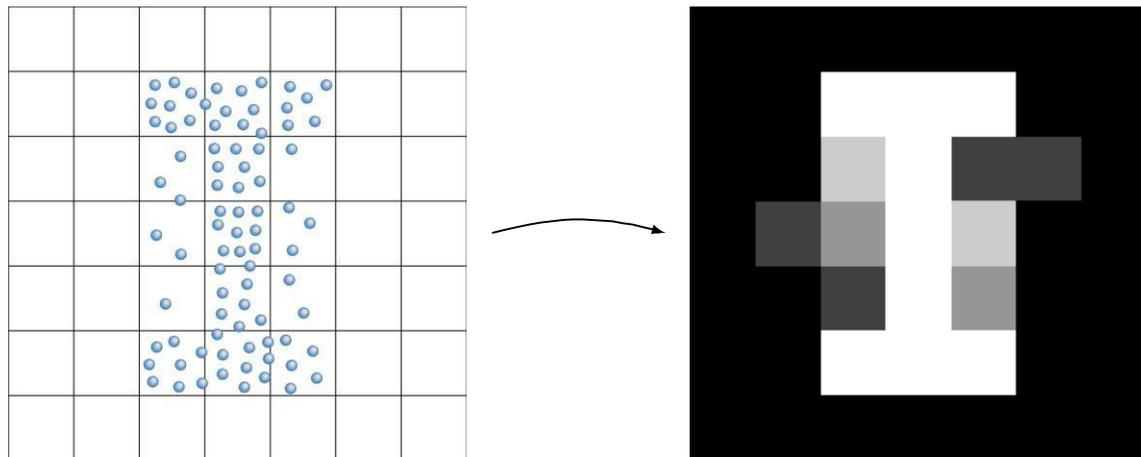
Weizenecker et al. stellten diese messbasierte Methode vor. Hier wurde roboterbasiert eine Kalibrierung mittels Referenzprobe für eine bestimmte Tracer-Probe sowie den verwendeten Scanner durchgeführt, um eine Beziehung zwischen der Frequenzantwort und der räumlichen Position sowie Konzentration herstellen zu können. Die gewonnenen Referenzdaten werden als Systemfunktion bezeichnet und zur Bildrekonstruktion genutzt (82). Der bedeutendste Vorteil ist die resultierende Bildqualität, da sie die individuellen Umstände der jeweiligen Scannerposition und der SPIOs genau berücksichtigt. Die messbasierte Methode zur Bildrekonstruktion wird deshalb zur Bildverarbeitung bei der Generierung dreidimensionaler Bilder genutzt. Der bedeutendste Nachteil dieser Methode ist die lange Zeit, die für die Durchführung der Kalibrierung benötigt wird. Eine Alternative stellen die modellbasierten Ansätze dar, die sogenannte x-Space-Rekonstruktion. Diese führt die Bildrekonstruktion anhand von mathematischen Konstrukten und idealisierten Annahmen über die Eigenschaften der SPIOs und Scanner durch. Aufgrund der bereits erwähnten Komplexität des magnetischen Verhaltens der SPIOs und des Scanners sind diese simulationsbedingten Bildrekonstruktionen in der Bildqualität schlechter und benötigen eine längere Akquisitionszeit als die modellbasierten (36). Um in den klinischen Alltag implementiert zu werden, muss eine dreidimensionale Echtzeit-Bildgebung mit MPI gewährleistet werden, was aktuell nur auf Basis der messbasierten Methode möglich ist und von Weizenecker et. al in dynamischen Bildern und *in vivo* Studien gezeigt wurde (39, 67). Optimierungsansätze zeigten Weller et al. in *in vitro* Experimenten an Gefäßmodellen, indem sie eine alternative Bildsynthese, direct volume rendering, einführten, die in der Lage ist, volumetrische MPI-Bildsequenzen in Echtzeit abzubilden (83). Die aktuell erreichbare Latenzzeit der MPI-Visualisierung im Hinblick auf kardiovaskuläre Interventionen ist mit 115 ms und einer Bildrate von 8/s (DSA 1-2/s) allerdings noch verbesserungswürdig (2, 41, 42).



**Abb. 9: Bildrekonstruktionsmethoden im MPI**

Überblick möglicher Bildrekonstruktionsmethoden in MPI mit den zwei unterschiedlichen Hauptgruppen, der modellbasierten und der messbasierten Methode. In Anlehnung an (36)

Nach abgeschlossener Bildrekonstruktion wird auf dem Bild die Konzentration der Partikel in einem Voxel abgebildet. Minimale Messwerte werden schwarz und maximale Werte weiß visualisiert. Allen Zwischenwerte werden nach linearem Maßstab Grauwerte zugeordnet (Abb.10) (79).



**Abb. 10: Bildtranslation für ein zweidimensionales Bild**  
 Diskretisierung der Partikelkonzentration und Visualisierung mittels Grauwertskala. In Anlehnung an (48)

### 1.1.2.5 Bildqualität

Die Bildqualität hängt von mehreren Faktoren ab:

Die Ortsauflösung ist gekoppelt an das magnetische Moment und abhängig vom Kerndiameter der Partikel. Sie steigt mit zunehmender Kerngröße (bis zu 40 nm), da größere Kerndurchmesser eine steilere Magnetisierungskurve aufzeigen und bei geringerer Magnetfeldstärke gesättigt werden. Tracer mit optimiertem Signalverhalten im MPI verbessern das Signal-zu-Rausch-Verhältnis und so die Sensitivität und Bildqualität (21, 79). Neben den Partikeln hat auch die verwendete Spulenordnung Einfluss auf die Bildqualität: Generell ist die Auflösung in der vertikalen Achse besser, da der Gradient des Selektionsfeldes in vertikaler Richtung doppelt so hoch wie in den orthogonalen Achsen ist (79). Eine Verdopplung der Feldstärke führt zu einer Verdopplung der messbaren Harmonischen und diese wiederum zu einer höheren Ortsauflösung. Allerdings resultiert bei gleicher Amplitude des Drive Field eine Halbierung des FOV (69). Zudem ist die Erhöhung der magnetischen Feldstärke aufgrund der spezifischen Absorptionsrate (SAR) nur begrenzt möglich, da sie zu einer intolerablen Erwärmung des Patienten führt (17).

Die Bildqualität kann zusätzlich verbessert werden, indem anstatt eines FFP eine Field Free Line (FFL) verwendet wird. Diese benötigt im Vergleich zur Bildgewinnung mittels FFP nur ein Zehntel der Konzentration um dieselbe Bildqualität zu erreichen, indem es durch das größere Volumen der FFL das SNR erhöht. Unter

Verwendung der FFL kann durch eine größere Selektionsfeldstärke eine höhere Auflösung in der horizontalen Ebene erwartet werden. Zudem wird eine schnellere Erfassung des FOV möglich (20, 80).

Die Art der Erfassung des FOV durch den FFP hat ebenfalls einen großen Einfluss auf die Bildqualität. Wenn die Trajektorie nicht das gesamte FOV mit suffizienter Dichte erfasst, kann eine gute räumliche Auflösung nicht gewährleistet werden. Im MPI wird die Lissajous-Trajektorie verwendet, welche den Vorteil hat, dass lediglich eine einzige Frequenz je Achse benötigt wird. Um ein FOV entlang der Lissajous-Trajektorie zu erfassen, wird eine Sequenz von unterschiedlichen Stromstärken in den Drive Field Spulen genutzt (79).

## 1.2 Zielsetzung der Arbeit

Als dreidimensionales, echtzeitfähiges Bildgebungsverfahren ohne den Einsatz ionisierender Strahlung hat MPI großes Potential für Anwendungen in der Gefäßbildgebung und vaskulärer Interventionen. Es konnte am Phantom gezeigt werden, dass die Darstellung von Gefäßstenosen mittels MPI möglich ist. Ein großer Vorteil von MPI gegenüber den etablierten Verfahren ist die direkte Quantifizierbarkeit des Tracersignals. Diese Eigenschaft des MPI soll für die Darstellung und Quantifikation von Gefäßstenosen in dieser Arbeit evaluiert werden. Es soll anhand von geometrischen Gefäßphantomen in statischen Versuchen überprüft werden, ob:

1. Gering bis hochgradige Gefäßstenosen wie in der Theorie allein anhand des MPI-Signals quantifiziert werden können und, wenn ja,
2. Bis zu welcher Tracerverdünnung dies zuverlässig möglich ist.

Der zweite Punkt ist *in vivo* sehr wichtig, da Tracer wie Resovist innerhalb von Minuten vom RES der Leber und Milz aus dem Blut entfernt werden und somit *in vivo* die Blutkonzentration des Tracers schnell abfällt.

## **2 Material und Methoden**

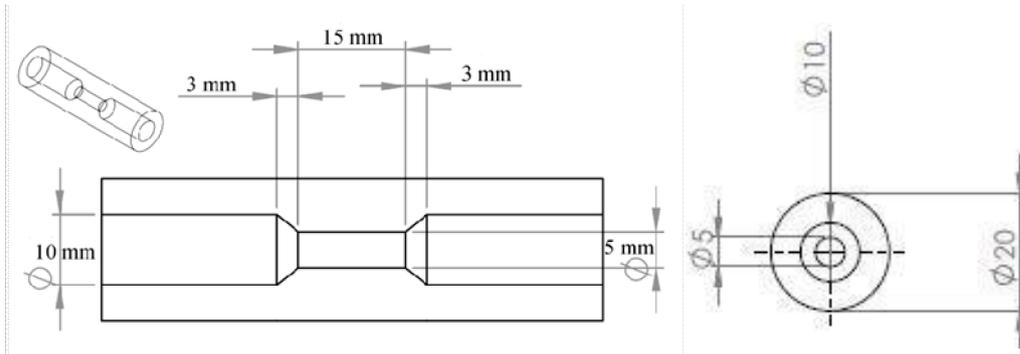
### **2.1 Quantifizierung und Visualisierung von Stenosen mit statischen Stenose- und Referenzphantomen**

Die Visualisierung und Quantifizierung von Stenosen mittels MPI wurde unter Verwendung statischer Stenose- und Referenzphantomen untersucht. Des Weiteren wurde die Fähigkeit zur Quantifizierung und Visualisierung der Stenosen bis hin zu sehr niedrigen SPIO-Konzentrationen mithilfe einer seriellen Verdünnungsreihe am Beispiel des 5 mm (75%) Stenosephantoms evaluiert.

#### **2.1.1 Aufbau der Stenose- und Referenzphantome**

Die verwendeten Stenose- und Referenzphantome wurden mittels 3D-Druck-Technologie (3D Printer ProJet 3510 HD Plus, 3D Systems, Rock Hill, SC, USA) am Institut für Medizintechnik der Universität zu Lübeck, Deutschland, gefertigt. Sie bestehen aus VisiJet® X, einem UV-gehärteten Kunststoff (3D Systems, Rock Hill, SC, USA) und wurden mit einer Genauigkeit von 0,025-0,05 mm je 25,4 mm des Teilabmaßes gedruckt (1).

Die Phantome wurden in zylindrischer Form mit jeweils unterschiedlichen inneren Lumina konstruiert. Der äußere Durchmesser aller Phantome betrug 20 mm und die Länge 70 mm. Alle Phantome besaßen an ihren Enden ein Gewinde, welches mit passendem Drehverschluss aus Polyoxymethylen verschlossen werden konnte. Es wurden zehn Referenzphantome verwendet, die einen konstanten inneren Durchmesser von jeweils 1 bis 10 mm in Schritten von 1 mm hatten. Die Stenosephantome hingegen wurden jeweils aus drei Segmenten konstruiert: Die äußeren Segmente waren 24,5 mm lang und hatten einen inneren Durchmesser von 10 mm, dem normalen Lumen entsprechend. Das mittlere Segment wurde symmetrisch aufgebaut. Es bestand an seinen äußeren Enden aus einem trichterförmigen, sich konzentrisch verjüngenden Anteil auf einer Strecke von 6 mm, welcher auf beiden Seiten zu einem Mittelstück führte. Dieses bestand aus einem 15 mm langen zentralen Abschnitt, welcher die Stenose repräsentierte und je nach Stenosephantom einen Durchmesser von 1-9 mm hatte (Abb. 11).



**Abb. 11: Schematische Darstellung eines Stenosephantoms**

Schematische Darstellung eines Stenosephantoms im Längs- und Querschnitt. Das Phantom wies an seinen äußeren Enden jeweils einen Durchmesser von 10 mm auf, welches dem normalen Lumen entsprechen sollte. Das mittlere Segment mit der konischen Verengung an beiden Seiten führte zu einer zentralen Stenose mit einem inneren Durchmesser von 5 mm.

Es wurden neun unterschiedliche Stenosephantome mit verschiedenen großen Stenosen und zugehörigen charakteristischen Diametern verwendet: Das Phantom mit 1 mm Durchmesser entsprach einer Größe von 99% der Stenose des Querschnitt des normalen Durchmesser, 2 mm (96%), 3 mm (91%), 4 mm (84%), 5 mm (75%), 6 mm (64%), 7 mm (51%), 8 mm (36%) bzw. 9 mm (19%), (Tab. M1).

Diameter (mm)	Grad der Stenose (%)
9	19
8	36
7	51
6	64
5	75
4	84
3	91
2	96
1	99

**Tab. M1: Stenosegrad in Diameter (mm) und Prozent (%)**

### 2.1.2 Versuchsvorbereitungen

Sowohl die Stenose- als auch die Referenzphantome wurden zunächst mit einer 1%igen Verdünnung von Resovist (Bayer Pharma AG), entsprechend einer Konzentration von 5 mmol(Fe)/l, befüllt, dann entlüftet und luftdicht verschlossen.

In einem zweiten Experiment wurde eine Resovist-Verdünnungsreihe in den Verdünnungsstufen 1:100 (entsprechend der 1%igen Resovistlösung aus den anderen Messungen), 1:200, 1:400, 1:800, 1:1600 und 1:3200 angesetzt. Die einzelnen Verdünnungen wurden jeweils in das 5 mm-Stenosephantom gefüllt.

Die Phantome wurden in einem aus Polyoxymethylen bestehenden Abstandshalter zentral in der Bohrung des MPI-Scanners platziert, um eine exakte Position in der Mitte des FOVs zu ermöglichen.

### **2.1.3 MPI-Scanner und Akquisitionsparameter**

Die Bildakquisition wurde an einem experimentellen, präklinischen MPI-Scanner der Philips Technologie GmbH in Hamburg, Deutschland, unter technischer Supervision durchgeführt. Die Drive-Field Amplitude betrug 16 mT, sie wurde auf drei orthogonal zueinander stehenden Achsen mit einer Frequenz von 25,3 kHz, 24,5 kHz und 26,0 kHz in z-, x- und y-Richtung angelegt. Die Feldstärke des Selektionsfeldes betrug 2,50 T/m in z-Richtung und 1,25 T/m in x- und y-Richtung. Daraus resultierte ein FOV von 12,8 mm × 25,6 mm × 25,6 mm. Die Bildakquisitionszeit zur Erfassung des gesamten FOV entsprach 21,54 ms und die Frame Rate, i.e. Bildwiederholungsrate somit 46,42 Hz.

Die Länge der Phantome überschritt die Größe des FOV in x-Richtung (so wird bei MPI-Scanner diesen Typs die Achse in Richtung der Bohrung bezeichnet), so dass zusätzlich Magnetfelder angelegt werden mussten, um das FOV in x-Richtung entlang des gesamten Phantoms zu bewegen und vollständig zu erfassen. Diese Felder werden Fokusfelder genannt (66). Es wurden 81 Fokus-Feld-Positionen entlang der x-Achse gemessen, resultierend einer Verschiebung des FOV von -20,0 bis +20,0 mm in Schritten von 0,5 mm entlang der x-Achse. Jede Position wurde für 2,154 s gemessen, sodass das FOV 100 Mal pro Station abgetastet wurde.

### **2.1.4 Bildrekonstruktion**

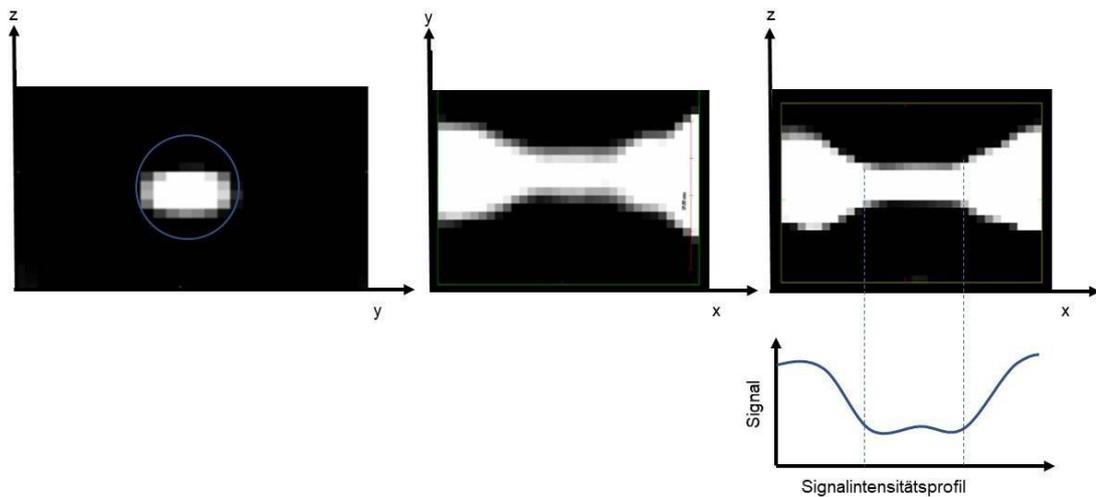
Vor den Messungen der Phantome im MPI-Scanner wurde für die spätere Bildrekonstruktion eine Systemfunktion mittels einer punktförmigen Probe von 0.8 µl reinen Resovists mit einer Konzentration von 500 mmol(Fe)/l aufgezeichnet. Diese wurde robotergestützt auf einem vordefinierten Raster von 32 × 28 × 24 Voxel über ein FOV von 35,2 mm × 30,8 mm × 19,2 mm bewegt. Dies ermöglichte eine

Bildrekonstruktion über ein größeres FOV, als durch den Feldfreien Punkt abgetastet wurde. Aus der Größe des FOV der Systemfunktion und der Anzahl der Messpositionen der Punktprobe ergab sich eine Voxel-Größe von 1,1 mm × 1,1 mm × 0,8 mm bei einer Gesamtzahl von 21504 Voxel. Um das SNR-Verhältnis zu erhöhen wurde zum einen in dem vordefinierten Raster an jedem Messpunkt das Signal von über 20 Akquisitionszyklen gemittelt, zum anderen wurde den Messungen eine Leermessung vorangestellt um das Hintergrundrauschen zu ermitteln und vom gemessenen Signal abzuziehen.

Zur weiteren Optimierung des Signal-zu-Rausch-Verhältnis wurden neben dem sogenannten Nicht-Negativitäts-Kriterium, welches besagt, dass eine Konzentration nicht negativ sein kann, auch verschiedene Regularisierungsmechanismen angewandt. In den meisten Fällen wurde ein Regularisierungsfaktor von  $\lambda = 1$  verwendet um eine Balance zwischen SNR und räumlicher Auflösung zu gewährleisten. Für die Bildrekonstruktion hochverdünnter Proben, bei denen die Signalquantifizierung und / oder die Visualisierung der Stenose mit diesem Regularisierungsfaktor nicht möglich war, wurden höhere Faktoren von  $\lambda = 10$  und  $\lambda = 100$  angewandt, um das SNR zu erhöhen. Die Quantifizierung der übrigen Referenz- und Stenosephantome wurde mit dem Standardregularisierungsfaktor von  $\lambda = 1$  durchgeführt. Für die Rekonstruktion der generierten Bilder wurde ein zeilenbasierter iterativer Algorithmus verwendet (16).

### 2.1.5 Bildanalyse

Nach der Bildrekonstruktion wurde die quantitative Analyse der Bilddatensätze jedes Phantoms mit Hilfe des Programms MIPAV durchgeführt (Version 7.0.1, Medical Image Processing, Analysis and Visualization, National Institute of Health, Center for Information Technology, Bethesda, Maryland, USA) (61). Für die quantitative Analyse der MPI-Bilder wurde entlang der gesamten Längsausdehnung des Phantoms (x-Achse) eine zweidimensionale ROI (Region of Interest) in z-/y-Ebene um den Querschnitt des Phantoms gezogen (Abb.12).



**Abb. 12: Bildrekonstruktion und Intensitätskurve am Bsp. des 5mm Modells**  
 Rekonstruktion des 5mm Stenosephantoms in axialer, coronarer und sagittaler Schichtführung (obere Reihe).  
 Für die Signalquantifizierung wurde eine zweidimensionale ROI in der axialen (z-/y-)Ebene um das Stenosephantom im Zentrum des FOV platziert. Dies wurde für das gesamte Phantom entlang der x-Achse durchgeführt. Die gemessenen Werte ergeben eine Intensitätskurve und ein charakteristisches Profil (unten rechts).

Es wurden somit Intensitäts-Werte für jedes Phantom entlang der x-Achse generiert, aus diesen Messungen für das gesamte Phantom eine Intensitätskurve resultierte. Die numerische Intensitätsangabe wurde mit für den MPI-Scanner und die Systemfunktion intrinsischen, willkürlichen Einheiten angegeben (arbitrary units, au). Korrespondierend zur zeitlichen Auflösung wurden entsprechend der Bildvolumenrate 46 Intensitätswerte pro Sekunde akquiriert.

## 2.2 Auswertung der Daten

### 2.2.1 Referenzphantome

Zunächst wurde jeweils die durchschnittliche Intensität ( $I_{av}$ ) des MPI-Signals der 10 Referenzphantome unter Verwendung aller erfassten Intensitätswerte über die ROI-Bereiche berechnet. Die gemessene Signalintensität der Referenzphantome mit 1-9 mm Durchmesser wurde mit der des Referenzphantoms mit 10 mm Durchmesser verglichen: Es wurde der Prozentsatz der relativen Signalintensität ( $I_{rel}$ ) der Referenzphantome mit einem Durchmesser von 1-9 mm im Verhältnis zum Intensitätswert des 10 mm Referenzphantoms berechnet:

---

Dieser relative Signalintensitätswert für jedes Phantom wurde mit dem prozentualen Anteil der Querschnittsfläche ( $A_{rel}$ ) des entsprechenden Referenzphantoms von 1-9 mm in Relation zum 10 mm Referenzphantom verglichen, welche auf der Basis ihrer bekannten Querschnittsflächen berechnet wurden:

---

### 2.2.2 Stenosephantome

Die gemessenen Signalintensitätswerte der Stenosephantome wurden als Kurve aufgetragen. Auf der Basis der Kurven wurden die verschiedenen Abschnitte der Stenosephantome identifiziert und für jedes Stenosephantom die durchschnittlichen Intensitätswerte der Abschnitte entlang der Längsachse des normalen Lumens ( $I_{avn}$ , entsprechend einem Durchmesser von 10 mm) mit denen ihrer Stenose ( $I_{avs}$ ) verglichen. Die residuelle Signalintensität der Stenose wurde als Prozentsatz der Signalintensität des normalen Lumens des jeweiligen Stenosephantoms angegeben und als relative Signalintensität der Stenose ( $I_{rel}$ ) benannt:

---

Die relative Signalintensität wurde für jedes Stenosephantom ermittelt. Der Grad der Stenose wurde dann durch Subtraktion der relativen Signalintensität jeder Stenose von 100% berechnet.

### **2.2.3 Verdünnungsreihe**

Jede Resovist-Verdünnungsstufe wurde in das 5 mm Stenosephantom gefüllt und dann gemessen. Anschließend erfolgte die Berechnung des Stenosegrades in Prozent analog zu der der Stenosephantome.

### **2.2.4 Signal-Rausch-Verhältnis**

Das Rauschen jedes Bilddatensatzes wurde durch eine den Messungen vorangestellte Leermessung ermittelt. Daraus wurde das durchschnittliche Rauschen pro Pixel und die Standardabweichung mit dem MIPAV-Statistik-Tool errechnet (Version 7.0.1, Medical Image Processing, Analysis und Visualization, Nationales Institute of Health, Center for Information Technology, Bethesda, Maryland, USA) (61). Für die Berechnung des Bild-SNR wurde die Standardabweichung (SD) des durchschnittlichen Rauschens pro Pixel verwendet, um einen systematischen Fehler bei der Bildrekonstruktion auszuschließen. Die durchschnittliche MPI-Signalintensität pro Pixel wurde für jedes Phantom über ein in seinem Zentrum angeordnetes Volumen von Interesse (volume of interest, VOI) bestimmt. Das SNR wurde wie folgt berechnet:

---

### 2.2.5 Statistische Tests

Die Messungen der Referenz- und Stenosephantome wurden untereinander und mit den jeweiligen Referenzwerten unter Verwendung des Mann-Whitney-Tests auf ihre Signifikanz überprüft. P-Werte  $<0,05$  wurden als signifikant gewertet. Bei diesen Messungen wurden eine Resovist-Verdünnung von 1% (1:100) und ein Regularisierungsfaktor von  $= 1$  verwendet.

Um die Zuverlässigkeit dieses Ansatzes und die Übereinstimmung zwischen berechneten und gemessenen Werten zu validieren, wurde die Bland-Altman-Methode angewendet und als Diagramm visualisiert. Hierfür wurde der Mittelwert der Differenzen ( $M_D$ ) zwischen den berechneten Referenzwerten und den gemessenen Werten der Stenosephantome und der Referenzphantome bestimmt. Dieser Mittelwert entspricht dem systematischen Fehler der Messwerte, also einer systematischen, korrigierbaren Abweichung. Der Wert wurde als horizontale Linie, einer Mittelwertlinie, in einem Diagramm aufgetragen. Aus dem systematischen Fehler der Messwerte wurde nun ein Übereinstimmungsbereich („Limits of Agreement“) definiert. Die Berechnung basiert auf dem Mittelwert der Differenzen  $\pm 1,96 \times$  Standardabweichung, dessen Werte als Standardabweichungsschranken, upper and lower Limits of Agreement, ebenfalls in Form von horizontalen Linien aufgetragen wurden. Unter Annahme einer Normalverteilung liegen 5% der Differenzen außerhalb dieses Übereinstimmungsbereichs. Dieser Bereich entspricht einer nicht korrigierbaren Abweichung (60).

### 3 Ergebnisse

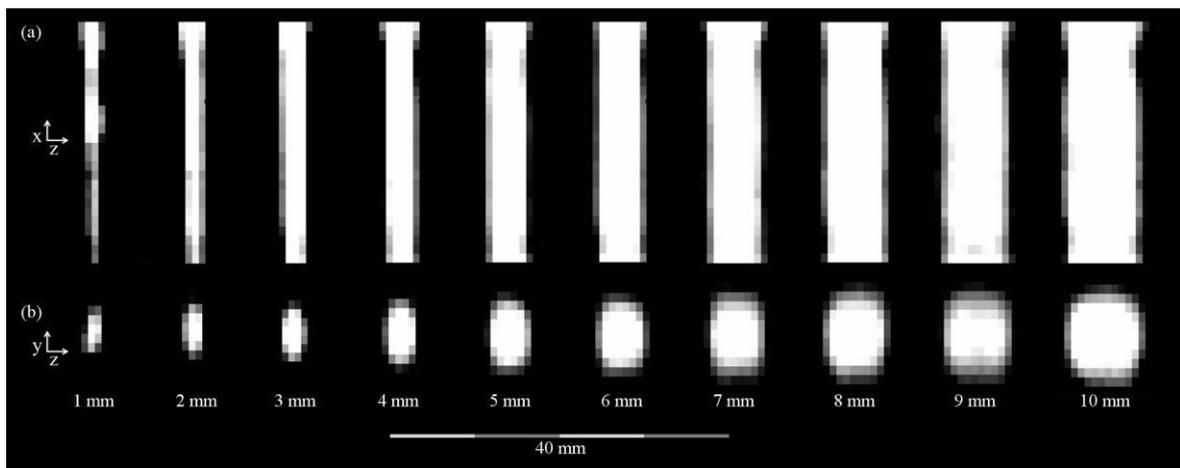
Mittels MPI konnten alle Referenzphantome und alle Stenosephantome quantifiziert werden. Bis auf die 1 mm durchmessende Stenose des entsprechenden Stenosephantoms konnten alle Referenzphantome und Stenosephantome visuell dargestellt werden (Abb. 13, 14). Bis auf die höchste Verdünnungsstufe von 1:3200 konnten alle Verdünnungsstufen der 5 mm Stenose visuell abgegrenzt werden. Bei der höchsten Verdünnungsstufe musste der Regularisierungsfaktor für eine exakte Quantifizierung auf  $\lambda = 10$  angepasst werden (siehe 3.1.3, Abb. 15).

#### 3.1 Visualisierung

Die räumliche Auflösung betrug  $1,5 \text{ mm} \times 3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm}$  (in z-, x- und y-Richtung).

##### 3.1.1 Referenzphantome

Alle Referenzphantome konnte mithilfe von MPI visualisiert werden (Abb. 13).



**Abb. 13: Digitales Bild der Referenzphantome**

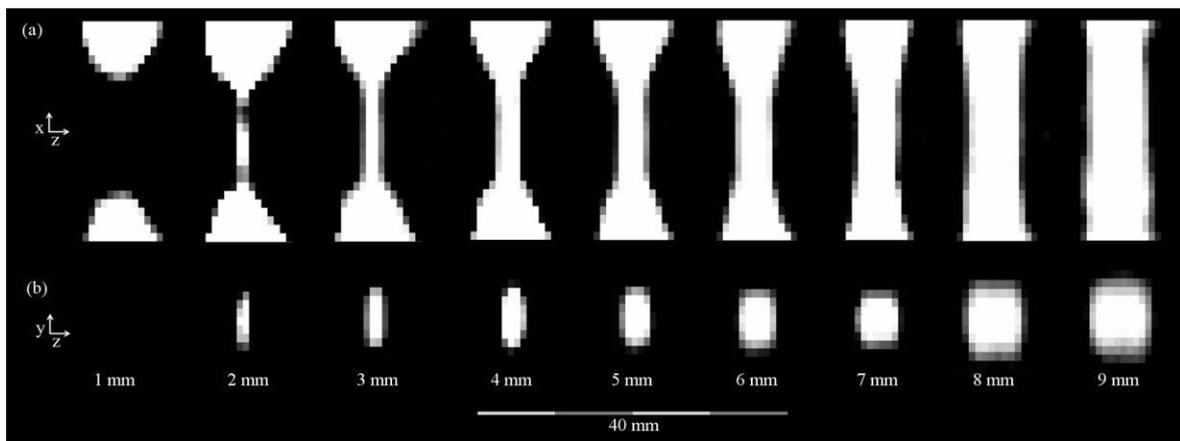
Via Bildrekonstruktion ermitteltes digitales Bild der Referenzphantome in sagittaler (a) und axialer (b) Abbildung. Verzerrung der axialen Bilder in y-Richtung mit konsekutiver ovaler Darstellung der Phantome, welche sich mit Verkleinerung des Lumens erhöht.

Es kam in allen Bildern zu einer Verzerrung des Bildes entlang der y-Achse, so dass die Phantome in axialer Schichtung oval imponierten. Dieser Effekt wurde bei geringerem Lumendurchmesser stärker. Die kleinelumigen Referenzphantome bildeten sich nahezu strichförmig ab (Abb. 13b). Die Anisotropie zugunsten der y-Achse resultiert aus der Tatsache, dass die räumliche Auflösung von der

Gradientenstärke abhängt (69). Diese ist in z-Richtung aufgrund der Anordnung der Magnetfelder im MPI-Scanner größer, siehe Kapitel 1.1.2.1.

### 3.1.2 Stenosephantome

MPI konnte alle Stenosen von 2-9 mm abbilden (Abb. 14). Allerdings konnte die kleinste gemessene Stenose mit einem Lumen von 1 mm, auch mit höheren Regularisierungsfaktoren von  $\lambda = 10$  und  $\lambda = 100$  mittels MPI nicht dargestellt werden (Abb. 14).



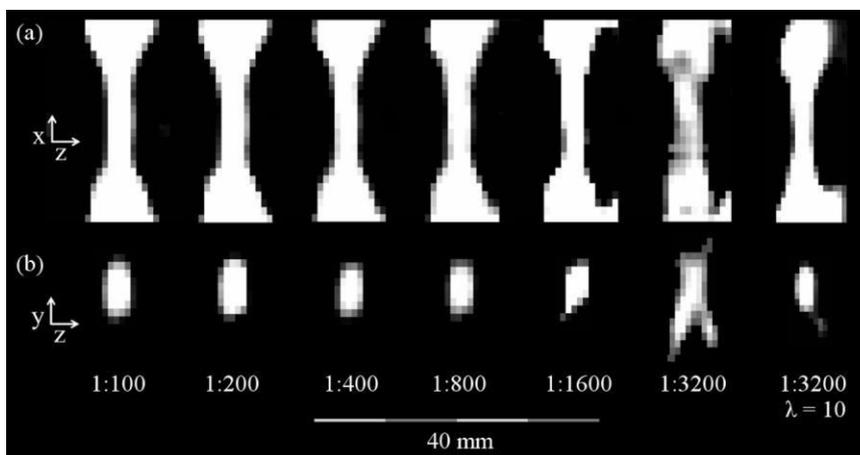
**Abb. 14: Digitales Bild der Stenosephantome**

Via Bildrekonstruktion ermitteltes digitales Bild der Stenosephantome in sagittaler (a) und axialer (b) Schnittführung. Verzerrung der axialen Bilder in y-Richtung mit konsekutiver ovaler Darstellung der Phantome, welche sich mit Verkleinerung des Lumens erhöht. Die kleinste Stenose mit 1 mm Durchmesser ist visuell nicht abgrenzbar.

Wie bei den Referenzphantomen führte die anisotrope Ortsauflösung in axialer Ausrichtung zu einer ovalen Abbildung der Phantome zugunsten der y-Richtung, auch hier verstärkte sich der Effekt bei kleinerem Durchmesser (Abb. 14b).

### 3.1.3 Verdünnungsreihe

Die Stenose des 5 mm Stenosephantoms konnte in allen Verdünnungen visuell abgegrenzt werden. Bei den höheren Verdünnungen war die Signalintensität erwartungsgemäß geringer. Unter Verwendung des Regularisierungsfaktors von  $\lambda = 1$  führte dies zu einem sehr geringen SNR und Bildartefakten in Form von Verzerrungen in der 1:1600 Verdünnung und noch ausgeprägter in den Bildern der 1:3200 Verdünnung (Abb. 15). Um einen besseren Bildeindruck zu erlangen wurde die höchste Verdünnungsstufe zusätzlich mit einem höheren Regularisierungsfaktor,  $\lambda = 10$  bearbeitet. Die daraus resultierende Rauschreduktion führte zu einer Glättung des Bildes und optimierte so den Bildeindruck (Abb. 15).



**Abb. 15: MPI-Bilder der Verdünnungsreihe**

Via 3D Bildrekonstruktion generierte sagittale (a) und axiale (b) Schichten des 5 mm Stenose-Phantoms, gefüllt mit verschiedenen Resovist-Verdünnungen von 1:100 bis 1:3200. Die Bildrekonstruktion wurde mit einem Regularisierungsfaktor von  $\lambda = 1$  durchgeführt. Dieser liefert bis auf die Abbildung der höchsten Verdünnungsstufe einen guten Bildeindruck, führt aber bei der höchsten Verdünnung zu einem verzerrten Bild. Aus diesem Grund wurde die höchste Resovist-Verdünnungsstufe von 1:3200 zusätzlich mit einem Regularisierungsfaktor von  $\lambda = 10$  bearbeitet. Der höhere Regularisierungsfaktor reduziert das Rauschen, führt zu einer Glättung des Bildes und optimiert so den Bildeindruck.

## 3.2 Signalquantifizierung

### 3.2.1 Referenzphantome

Die quantitative Auswertung zeigte eine gute Übereinstimmung der gemessenen relativen Signalintensitäten der jeweiligen Referenzphantome mit der vorbekannten relativen Querschnittflächen; es gab keine statistisch signifikante Differenz zwischen den Werten,  $p = 0,4$  (Tabelle E1).

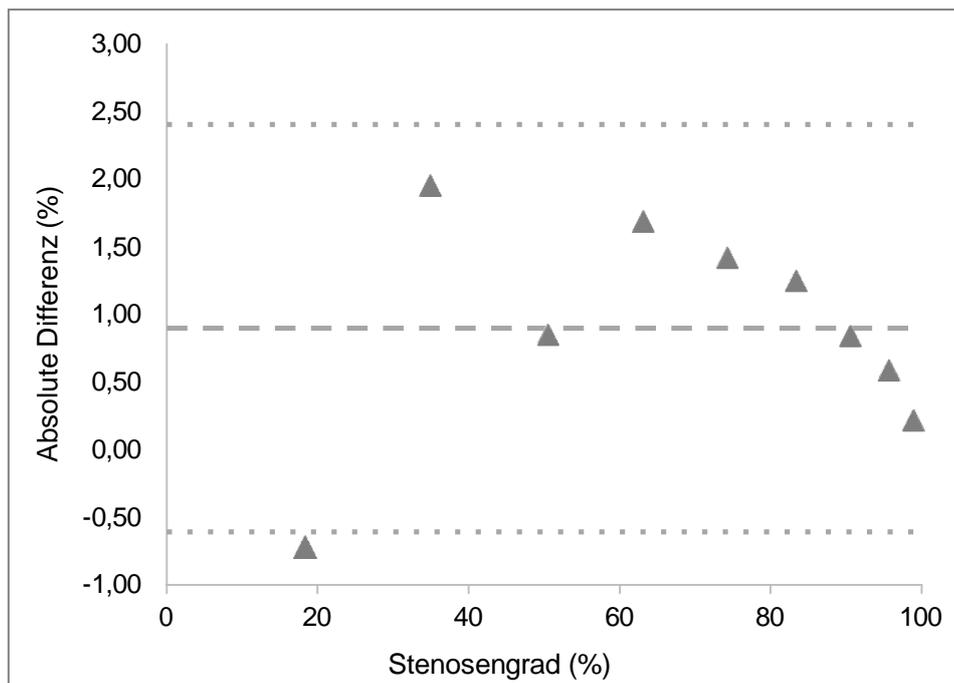
**Tab.E1-MPI Intensitätsmessungen der Referenzphantome**

Diameter (mm)	Fläche (mm <sup>2</sup> )	Fläche / d=10mm (%)	I <sub>MPI</sub>	I <sub>MPI</sub> / d=10mm (%)	Grad des Lumenerverlust / d=10m (%)
10	78,54	100	0,88	100	-
9	63,62	81	0,71	81,28	18,72
8	50,27	64	0,58	65,95	34,05
7	38,48	49	0,44	49,85	50,15
6	28,27	36	0,33	37,69	62,31
5	19,63	25	0,23	26,42	73,58
4	12,57	16	0,15	17,25	82,75
3	7,07	9	0,09	9,84	90,16
2	3,14	4	0,04	4,59	95,41
1	0,79	1	0,01	1,22	98,78

Vergleich der Querschnittsfläche jedes Referenzphantoms in Bezug auf die Fläche des Referenzphantoms mit einem Durchmesser von 10 mm auf der Basis der bekannten Durchmesser (2. und 3. Spalte) und auf Basis der MPI - Signalintensitätsmessungen (4., 5. und 6. Spalte).

I<sub>MPI</sub> = MPI-Signalintensität (Werte sind dimensionslos), d = Durchmesser, mm = Millimeter, mm<sup>2</sup> = Quadratmillimeter, % = Prozent.

Der Mittelwert aller Differenzen, also der systematische Fehler zwischen den berechneten und den gemessenen Werten der Referenzphantome betrug 0,9%, dieser wird im Bland-Altman-Diagramm als Mittelwertlinie aufgetragen (Abb. 16). Daraus ergaben sich ein oberes Limit of Agreement (LoA) von 2,4% und ein unteres LoA von -0,6% (Abb. 16).



**Abb. 16: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der berechneten und gemessenen Lumenerkleinerung der Referenzphantome.**

Die mittlere Differenz beträgt 0,9%. Das Diagramm zeigt, dass es eine leichte Tendenz gibt, den Grad des Lumenerlustes zu unterschätzen. Dieser Effekt verringert sich bei kleineren Lumina aufgrund der Lumenreduktion.

Das Bland-Altman-Diagramm zeigt, dass die Übereinstimmung mit kleineren Lumina der Referenzphantome besser wurde (Abb. 16).

### 3.2.1.1 Signal-Rausch-Verhältnis

Der Mittelwert des Rauschens der Messungen der Referenzphantome betrug  $1.71E-05$  (SD  $1.75E-06$ ). Die mittlere MPI-Signalintensität pro Voxel der kleinumigen Referenzphantome (1 bis 5 mm) war deutlich geringer als die der großlumigen Referenzphantome (6 bis 10 mm), (Tab. E2).

**Tab. E2-Detaillierte Signal-zu-Rausch-Verhältnisse der Referenzphantome**

Diameter (mm)	$\varnothing (I_{MPI}) / \text{Voxel}$	SD / $\varnothing$ (NV)	SNR
10	9,80E-03	1,75E-05	559,29
9	9,92E-03	1,90E-05	522,82
8	9,74E-03	1,78E-05	547,50
7	9,61E-03	1,51E-05	638,02
6	9,55E-03	1,87E-05	511,15
5	8,50E-03	1,84E-05	462,30
4	6,76E-03	1,52E-05	443,88
3	4,66E-03	1,88E-05	247,93
2	2,46E-03	1,68E-05	146,89
1	7,91E-04	1,37E-05	57,81
$\varnothing$	7,18E-03	1,71E-05	413,76
SD	3,22E-03	1,75E-06	184,23

Die Tabelle gibt das Signal-Rausch-Verhältnis für alle Referenzphantome wieder. Zusätzlich wird der durchschnittliche  $I_{MPI}$  der Referenzphantome und der SD des durchschnittlichen Rauschens pro Voxel, aus dem das SNR berechnet wird, gegeben. Es ist ersichtlich, dass das Rauschen relativ stabil ist, aber der durchschnittliche  $I_{MPI}$  pro Voxel und folglich der SNR mit den Durchmessern der Referenzphantome kleiner als 6 mm abnimmt, da der durchschnittliche  $I_{MPI}$  pro Voxel aufgrund von Partialvolumenartefakten nicht ausreichend gemessen werden konnte.

$I_{MPI}$  = MPI-Signalintensität (Werte sind dimensionslos), SD = Standardabweichung, NV = Rauschen pro Voxel, SNR = Signal-Rausch-Verhältnis,  $\varnothing$  = Durchschnitt

Die durchschnittliche MPI-Signalintensität pro Voxel nahm mit zunehmendem Durchmesser der Referenzphantome zu, blieb aber konstant für die großlumigen Referenzphantome von 6 bis 10 mm. Da das Rauschen konstant war, zeigte das SNR das gleiche Verhalten wie die durchschnittliche MPI-Signalintensität pro Voxel.

### 3.2.2 Stenosephantome

Die Auswertung der Signalintensitäten und somit die Quantifizierung der jeweiligen Stenosen zeigte eine gute Übereinstimmung mit der aus den bekannten Dimensionen berechneten relativen Querschnittflächen der Stenosephantome, es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Werten,  $p = 0,4$  (Tab. E3, E4).

**Tab. E3-Maße der Stenosephantome**

Diameter in (mm)	Fläche (mm <sup>2</sup> )	Relative verbl. Fläche der Stenose (%) <sup>a</sup>	Grad der Stenose (%)
9	63,62	81	19
8	50,27	64	36
7	38,48	49	51
6	28,27	36	64
5	19,63	25	75
4	12,57	16	84
3	7,07	9	91
2	3,14	4	96
1	0,79	1	99

Berechnete absolute und relative Querschnittfläche der Stenosen und der Grad der Stenose jedes Stenosephantoms auf der Grundlage seiner bekannten Durchmesser. mm = Millimeter, mm<sup>2</sup> = Quadratmillimeter, % = Prozent; <sup>a</sup> Die relative verbleibende Fläche wird in Bezug zur Fläche des normalen Lumen (d = 10 mm) jedes Stenosephantoms gesetzt.

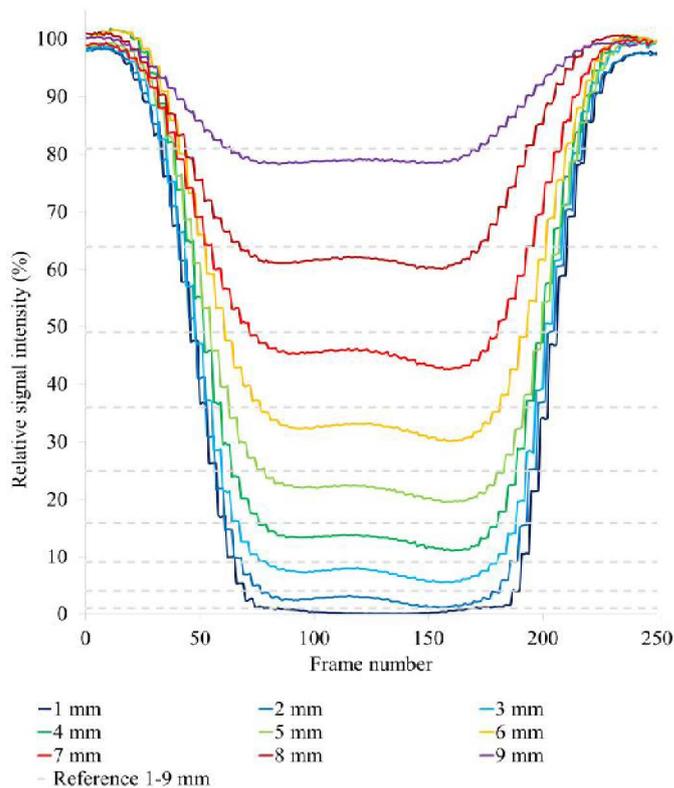
**Tab. E4-MPI-Intensitätsmessungen der Stenosephantome**

Diameter Stenose (mm)	$I_{MPI}$ (Stenose)	$I_{MPI}$ des Lumens d=10mm	Relative $I_{MPI}$ der Stenose <sup>a</sup> (%)	Stenosegrad <sup>a</sup> (%)
9	0,721	0,907	79,531	20,469
8	0,567	0,912	62,164	37,836
7	0,415	0,915	45,308	54,692
6	0,308	0,934	33,013	66,987
5	0,210	0,936	22,408	77,592
4	0,128	0,945	13,499	86,501
3	0,070	0,949	7,389	92,611
2	0,023	0,961	2,423	97,577
1	0,014	0,977	1,413	98,587

In den Spalten 2 und 3 können die gemessenen MPI-Signalintensitätswerte der Stenose und des normalen Lumens jedes Stenosephantoms abgelesen werden. Basierend auf diesen Werten erfolgte die Berechnung der relativen MPI-Signalintensität der Stenose und des Grades der Stenose (4. und 5. Spalte).

$I_{MPI}$  = MPI-Signalintensität (Werte sind dimensionslos), d = Durchmesser, mm = Millimeter,  $mm^2$  = Quadratmillimeter, % = Prozent, <sup>a</sup> Die relative MPI-Signalintensität und der Grad der Stenose in Bezug auf die Signalintensität des normalen Lumens (d = 10 mm) wurde für jedes Stenosephantom berechnet.

Die gemessenen Signalintensitäten der mittleren Segmente, welche den Stenosen entsprechen, können auch als Kurvendiagramm dargestellt werden (Abb. 17).



**Abb. 17: Signalintensitätskurven des mittleren Segments der jeweiligen Stenosephantome**

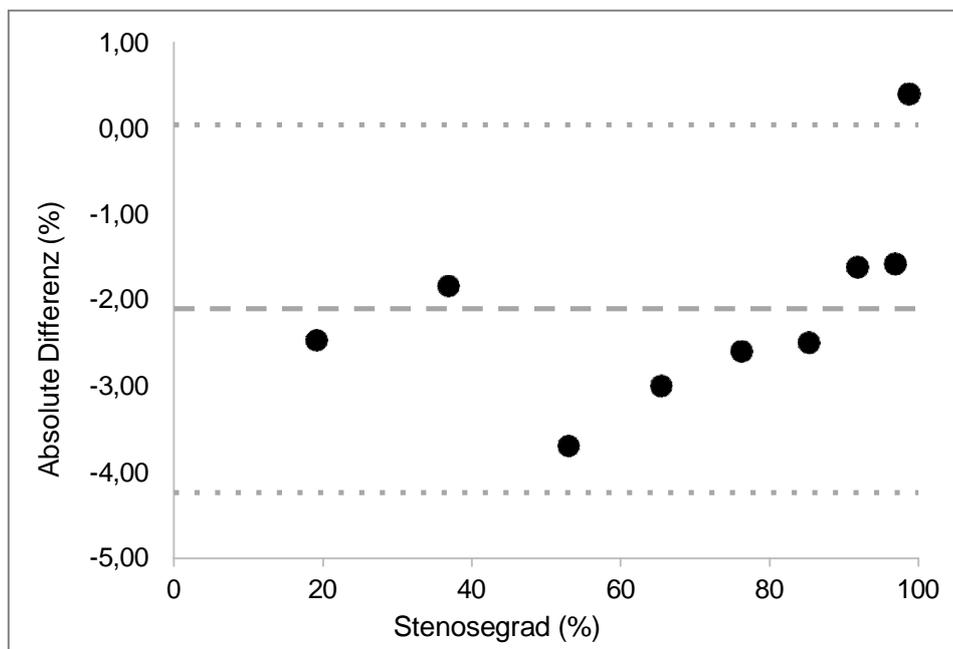
Die geraden Referenzlinien stellen für jedes Phantom den berechneten Signalverlust aus seinem vorkannten Durchmesser dar. Die gemessene Signalintensität der jeweiligen Stenosephantome fällt entlang der Stenose. Im Vergleich zu den Referenzlinien zeigt sich eine leichte Überschätzung des Stenosegrad bei den gemessenen Signalintensitäten. *Relative signal intensity=Relative Signalintensität, %=Prozent, Frame number=Bildnummer, Reference=Referenz, mm=Millimeter*

Die gemessenen Signalintensitätskurven beschreiben das mittlere Segment der Stenosephantome mit dem spezifischen Stenosedurchmesser, die errechneten Referenzwerte sind als graue Linien aufgetragen. Der Abfall und die Steigung der Signalintensitätskurven entsprechen der 3 mm langen konischen, an beiden Seiten symmetrischen Verengungen der Stenosephantome vom Normallumen zur Stenose (vgl. Abb. 11). Das Ausmaß des Gefälles dieses Abschnittes hängt vom Durchmesser der Stenose ab: Je höhergradiger die Stenose, desto steiler das Gefälle des Abschnittes und der Abfall der Signalintensitätskurven. Entlang der Stenosen kam es zu einem erwarteten Abfall der Signalintensitätskurven, der sich zentral allerdings nicht gleichmäßig als gerade Linie, sondern flach und wellenförmig mit einer geringeren Ausprägung im hinteren Abschnitt darstellte. Eine Ausnahme

war bei der 1 mm Stenose zu beobachten: Die relative Signalintensität fiel nahezu gegen 0, war aber mit 0,02% noch nachweisbar.

Zwischen den errechneten Referenzwerten und den gemessenen Signalintensitäten ließ sich eine leichte Überschätzung der Graduierung der Stenosen von 2-9 mm abgrenzen (Abb. 17, Tab. E3).

Der Mittelwert der Differenz zwischen den berechneten Referenzwerten und den gemessenen Stenosephantome betrug -2,09%. Das obere LoA betrug 0,05%, das untere LoA -4,24%. Das Bland-Altman-Diagramm visualisiert eine bessere Übereinstimmung bei den höhergradigen Stenosen (Abb. 18).



**Abb. 18: Bland-Altman-Darstellung der Differenz der berechneten und der gemessenen Stenose der Stenosephantome.**

Die mittlere absolute Differenz beträgt -2,09%. Dies deutet darauf hin, dass eine geringe Überschätzung des Grades der Stenose im Vergleich zu den berechneten Werten vorliegt. Diese Überschätzung nimmt mit zunehmender Stenose aufgrund der kleineren Durchmesser des Restlumens ab.

### 3.2.2.1 Signal-Rausch-Verhältnis

Der Mittelwert des Rausch-Levels der Messungen der Stenosephantome war vergleichbar zu dem der Referenzphantommessungen (Mittelwert  $1.69E-05$ , SD  $2.83E-06$  für die Stenosephantome vs.  $1.71E-05$ , SD  $1.75E-06$  für die Referenzphantome). Der Mittelwert der durchschnittlichen MPI-Signalintensität des normalen Lumens (10 mm) jedes Stenosephantoms betrug  $9.41E-03$  (SD  $3.91E-04$ ), was zu einem mittleren SNR von 570,52 (SD 76,36) führte (Tab. E5).

**Tab.E5-SNR der Stenosephantome**

Diameter (mm)	SNR
9	429,37
8	593,77
7	624,33
6	579,40
5	608,51
4	560,07
3	450,96
2	609,86
1	678,44

Das mittlere SNR beträgt 570,52 (SD 76,36).

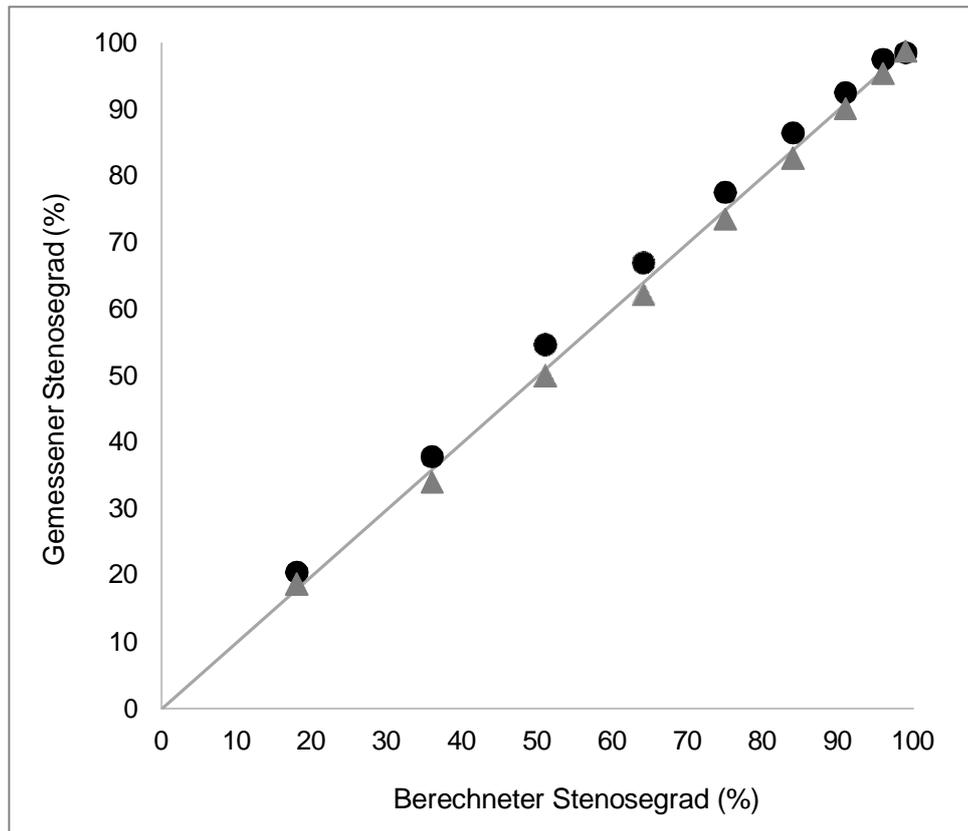
### 3.2.3 Vergleich der Referenz- und Stenosephantome

Beim Vergleich des im MPI gemessenen relativen Signalabfalls der Referenzphantome, des gemessenen Stenoseausmaßes und der errechneten Referenzwerte untereinander konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden,  $p = 0,4$  (Tab. E6, Abb. 19).

**Tab.E6-Vergleich der Stenosegrade der berechneten und gemessenen Phantome**

Diameter [mm]	Stenosegrad		
	Bekannter Diameter [%]	Referenzphantome [%]	Stenosephantome [%]
9	19	18,72	20,47
8	36	34,05	37,84
7	51	50,15	54,69
6	64	62,31	66,99
5	75	73,58	77,59
4	84	82,75	86,50
3	91	90,16	92,61
2	96	95,41	97,58
1	99	98,78	98,59

Vergleich der gemessenen und errechneten Stenosegrade, berechnet auf Grundlage der bekannten Durchmesser jedes Stenose-Phantoms (2. Spalte), berechnet durch Division der Durchschnittsintensität jedes Referenzphantoms durch die MPI-Signalintensität des 10 mm Referenzphantoms (3. Spalte) und berechnet durch das Verhältnis der Durchschnittsintensitäten zwischen den stenotischen und nicht stenotischen Abschnitten jedes Stenosephantoms (4. Spalte). Die Resovist-Verdünnung betrug 1: 100. Siehe auch Abb. 19.



**Abb. 19: Mittels Streudiagramm abgebildeter Vergleich des berechneten und gemessenen Grad der Stenosen**

Die Bisektrix zeigt die ideale Übereinstimmung der berechneten (x-Achse) und gemessenen (y-Achse) Werte an. Die Werte der Stenosephantome sind als schwarze Punkte und die der Referenzphantome als graue Dreiecke angegeben. Diese Werte zeigen im Vergleich zur Bisektrix eine gute Übereinstimmung. Siehe auch Tabelle E6.

### 3.2.4 Verdünnungsreihe

Die Stenosen-Quantifizierung mit den Resovist-Verdünnungen von 1:200 bis 1:1600 zeigte eine gute Übereinstimmung mit der Quantifizierung der Resovist-Verdünnung von 1:100 und den entsprechenden Referenzwerten. Der Stenosegrad wurde entsprechend gering überschätzt (Tab. E7). Für die Verdünnung von 1:3200 mit dem Standard-Regularisierungsfaktor von  $\lambda = 1$  wurde die Stenose jedoch deutlich unterschätzt (68,48 %, Tab. E7).

Die Ursache hierfür zeigt sich bei Betrachtung der Signalintensitätswerte der verschiedenen Verdünnungen: Während die Signalintensitätswerte des normalen Lumens und der Stenose für  $\lambda = 1$  bei den Verdünnungen 1:200-1:1600 wie zu erwarten nahezu proportional zur Resovistkonzentration auf die Hälfte ihres vorherigen Wertes bei jedem Schritt zu einer höheren Verdünnung fielen (Stenose: MW des Faktors von 1:100 bis 1:1600 = 0,507, SD 0,023; normales Lumen: 0,501, SD 0,017), sank der gemessene Signalintensitätswert innerhalb der Stenose der 1:3200 zur 1:1600 Verdünnung nur um Faktor 0,698, während der entsprechende Intensitätswert des normalen Lumens wie zu erwarten um Faktor 0,517 sank (Tab. E7). Dies führte zu der oben beschriebenen deutlichen Unterschätzung der 5 mm Stenose bei einer Verdünnung von 1: 3200 und einem Regularisierungsfaktor von  $\lambda = 1$ , (Tab. E7). Das Rauschen war für alle Verdünnungsmessungen mit einem Regularisierungsfaktor von  $\lambda = 1$  stabil (Mittelwert 1.89E-05, SD 2.03E-06).

**Tab. E7-Resovist Verdünnungsreihe (rekonstruiert mit verschiedenen Regularisierungsfaktoren)**

Resovist Verdünnung	Regularisierungsfaktor $\lambda$	$I_{MPI}$ (Stenose)	$I_{MPI}$ pro Lumen $d=10\text{mm}$	Relative $I_{MPI}$ der Stenose <sup>a</sup> [%]	Stenosegrad <sup>a</sup> [%]	SNR
1:100	1	0,2097	0,9360	22,41	77,59	454,96
	10	0,1997	0,9098	21,89	78,11	1391,42
	100	0,1460	0,7875	18,54	81,46	4115,47
1:200	1	0,0989	0,4723	20,94	79,06	268,28
	10	0,1052	0,4766	22,07	77,93	821,08
	100	0,0748	0,4178	17,89	82,01	2342,17
1:400	1	0,0496	0,2281	21,76	78,24	120,72
	10	0,0523	0,233	22,45	77,55	344,85
	100	0,0366	0,2102	17,39	82,61	1164,73
1:800	1	0,0261	0,1204	21,64	78,36	76,44
	10	0,0270	0,1260	21,46	78,54	216,16
	100	0,0177	0,1071	16,53	83,47	656,18
1:1600	1	0,0138	0,059	23,32	76,68	31,94
	10	0,013	0,0624	20,89	79,11	96,91
	100	0,0089	0,0535	16,58	83,42	272,47
1:3200	1	0,0096	0,0305	31,52	68,48	4,06
	10	0,0068	0,0309	21,92	78,08	56,19
	100	0,0047	0,0268	17,41	82,59	172,66

Vergleich der berechneten Restfläche und des Grades der Stenose auf der Basis von MPI-Signalintensitätsmessungen von sechs verschiedenen Konzentrationen von Resovist unter Verwendung des 5 mm Stenosephantoms und unter Verwendung der Regularisierungsfaktoren von  $\lambda = 1$ ,  $\lambda = 10$  und  $\lambda = 100$ . Die berechnete Restfläche und der Grad der Stenose auf der Grundlage der bekannten Durchmesser der Stenose-Phantome sind 75% bzw. 25%. Das SNR wird in der rechten Spalte angezeigt. Es ist ersichtlich, dass für die 1: 3200 Resovist-Verdünnung mit einem  $\lambda = 1$  das SNR nur 4,06 beträgt, was zu einer Unterschätzung des Grades der Stenose führt. Wenn jedoch das SNR mittels eines höheren Regularisierungsfaktors von  $\lambda = 10$  erhöht wird, ist die Quantifizierung genauso exakt wie bei den höheren Konzentrationen von Resovist. Mit einem Regularisierungsfaktor von  $\lambda = 100$  wird die Stenose aufgrund der reduzierten räumlichen Auflösung überschätzt.

$I_{MPI}$  = MPI-Signalintensität (Werte sind dimensionslos),  $d$  = Durchmesser,  $\text{mm}$  = Millimeter,  $\text{mm}^2$  = Quadratmillimeter, % = Prozent. <sup>a</sup> Die relative MPI-Signalintensität und der Grad der Stenose werden in Bezug auf die Signalintensität des normalen Lumens ( $d = 10 \text{ mm}$ ) jedes Stenose-Phantoms beschrieben.

Die Divergenz der Graduierung der Stenose mittels der höchsten Verdünnungsstufe von 1:3200 bei  $\lambda = 1$  ging mit einem sehr niedrigen SNR einher (4,06). Mit einem Regularisierungsfaktor von  $\lambda = 10$  wurde das SNR auf 56,19 erhöht, nun halbierte sich die Signalintensität von der Verdünnung 1:1600 zu 1:3200 innerhalb und außerhalb der Stenose wieder nahezu (Faktor 0,52 bzw. 0,50), eine Abweichung innerhalb der Stenose konnte nicht mehr beobachtet werden (Tab. E7). Es

zeigte sich dann eine gute Übereinstimmung mit den anderen Verdünnungen und Referenzwerten (Tab. E7, E8).

**Tab. E8- Detaillierte Darstellung der SNR der Verdünnungsreihe**

Resovist Verdünnung	Regularisierungsfaktor $\lambda$	$\varnothing (I_{MPI}) / \text{Voxel}$	SD / $\varnothing (NV)$	SNR
1:100	1	9,62E-03	2,11E-05	454,96
	10	9,57E-03	6,88E-06	1391,42
	100	7,91E-03	1,92E-06	4115,47
1:200	1	5,18E-03	1,93E-05	268,28
	10	4,96E-03	6,04E-06	821,08
	100	3,95E-03	1,69E-06	2342,17
1:400	1	2,52E-03	2,09E-05	120,72
	10	2,52E-03	7,31E-06	344,85
	100	2,07E-03	1,78E-06	1164,73
1:800	1	1,31E-03	1,71E-05	76,44
	10	1,30E-03	5,99E-06	216,16
	100	1,05E-03	1,61E-06	656,18
1:1600	1	6,31E-04	1,98E-05	31,94
	10	6,33E-04	6,54E-06	96,91
	100	5,55E-04	2,04E-06	272,47
1:3200	1	6,29E-05	1,55E-05	4,06
	10	3,34E-04	5,95E-06	56,19
	100	2,84E-04	1,64E-06	172,66

Entsprechend der E7-Tabelle ist das Signal-Rausch-Verhältnis für alle Verdünnungen und Regularisierungsfaktoren des 5mm-Stenosephantoms aufgeführt. Zusätzlich wird der durchschnittliche  $I_{MPI}$  des Stenosephantoms pro Voxel und die SD des durchschnittlichen Rauschens pro Voxel, aus dem das SNR berechnet wird, angegeben. Bei höheren Regularisierungsfaktoren nimmt das  $I_{MPI}$  zu und das Rauschen nimmt ab. Dies führt zu einer Erhöhung des SNR mit höherer Regularisierung. Das  $I_{MPI}$  nimmt in den höheren Resovist-Verdünnungen ab, während das Rauschen innerhalb der jeweiligen Regularisierung nahezu konstant ist, was zu einem abnehmenden SNR führt. Die mittlere SD des durchschnittlichen Rauschens pro Pixel für die verschiedenen Regularisierungsfaktoren betragen  $1,89E-05 (\pm 2,03E-06)$  für  $\lambda = 1$ ;  $6,45E-06 (\pm 5,11E-07)$  für  $\lambda = 10$  und  $1,78E-06 (\pm 1,55E-07)$  für  $\lambda = 100$ .  $I_{MPI}$  = MPI-Signalintensität (Werte sind dimensionslos),  $\lambda$  = Regularisierungsfaktor, SD = Standardabweichung, SNR = Signal-Rausch-Verhältnis,  $\varnothing$  = Durchschnitt, NV = Rauschen pro Voxel

Ein Regularisierungsfaktor von  $\lambda = 100$  wiederum führte zu einem SNR von 172,66 und zu einer deutlicheren Überschätzung der Stenose mit der Verdünnung von 1:3200 (Tab. E7 und E8).

Um diese Ergebnisse besser einordnen zu können, wurden auch alle anderen Verdünnungen mit einem Regularisierungsfaktor von jeweils  $\lambda = 10$  und  $\lambda = 100$  rekonstruiert. Im Vergleich zu  $\lambda = 1$  verringerte sich für  $\lambda = 10$  der Mittelwert des Rauschens für alle Verdünnungen auf  $6,45E-06$  (SD  $5,11E-07$ ), während die durchschnittliche MPI-Signalintensität pro Voxel bis auf die Verdünnung von 1:3200 konstant blieb, was zu einer deutlichen Erhöhung des SNR für alle Verdünnungen führte (Tab. E8).

Bei  $\lambda = 100$  sank das mittlere Rausch-Level auf  $1,78E-06$  (SD  $1,55E-07$ ). Auch die durchschnittliche MPI-Signalintensität pro Voxel sank in geringem Maße. Jedoch stieg das SNR für  $\lambda = 100$  insgesamt noch deutlich an (Tab. E8). Für alle Verdünnungsstufen mit Ausnahme von 1:3200 waren die Ergebnisse der Signalquantifizierung mit dem Standardregulationsfaktor von  $\lambda = 1$  und dem mittleren Regulationsfaktor von  $\lambda = 10$  nahezu identisch, wenngleich das SNR erhöht wurde (Tab. E7). Entsprechend den Ergebnissen der Verdünnung von 1:3200 führte die Signalquantifizierung mit  $\lambda = 100$  zu einer deutlichen Überschätzung aller Stenosen (für alle Verdünnungen Mittelwert 82,61%, SD 0,71%, Tab. E7). Es war somit feststellbar, dass alle Verdünnungen durch einen Regularisierungsfaktor von  $\lambda = 10$  optimal quantifiziert werden konnten.

## 4 Diskussion

Die hier beschriebenen Versuche zeigen, dass eine direkte Quantifizierung von vaskulären Stenosen am Phantommodell für unterschiedliche SPIO-Konzentrationen mittels MPI möglich ist.

### 4.1 Signalintensitätsquantifizierung

Die Messungen der MPI-Signalintensitäten aller Stenose- und Referenzphantome erlauben eine quantitative Beurteilung der Lumina, insbesondere auch der höchstgradigen Stenose von 1 mm. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zu den bekannten Referenzwerten.

Um die Messdifferenz visuell zu bewerten, wurden die Ergebnisse in einem Bland Altman-Diagramm dargestellt. In diesem konnte eine sehr niedrige positive systematische Abweichung für die Referenzphantome von 0,9% Lumenverkleinerung ermittelt werden. Dieser geringe positiv-systematische Fehler zeigt eine leichte Unterschätzung der Lumenverkleinerung an. Der Übereinstimmungsbereich wurde durch das obere LoA mit 2,4% und dem unteren LoA mit -0,6% gebildet, was bedeutet, dass bei 95% aller MPI-Messungen die gemessene Lumenverkleinerung höchstens um 2,4% kleiner oder 0,6% größer als die tatsächliche Lumenverkleinerung ist.

Für die Stenosephantome, also die eigentliche Stenosequantifizierung, betrug der Mittelwert aller Differenzen entsprechend des systematischen Fehlers -2,09%, das untere LoA lag bei -4,24%, das obere LoA betrug 0,05%. Diese Werte deuten auf eine geringe Überschätzung des Stenosegrades hin. Bei den höhergradigen Stenosen war dies allerdings weniger ausgeprägt, da sich bei abnehmenden Lumendurchmesser auch die absoluten Signalintensitäten verringerten. In einer von Herz et al. nach unserer Publikation veröffentlichten Studie zur Stenosenquantifizierung am Phantommodell wurden diese Ergebnisse und somit die Möglichkeit der Stenosequantifizierung mittels MPI mit einem anderen Auswertungsverfahren der gemessenen Signalintensitäten und einem anderen MPI-Scanner-Design bestätigt (43). Hierbei wurden die geringgradigen Stenosen leicht überschätzt, während die hochgradigen Stenosen leicht unterschätzt wurden. Die Standardabweichungen für die jeweiligen Stenosegrade waren sehr niedrig. Eine

geringe systematische Abweichung wie in unseren Experimenten wurde nicht beschrieben.

Sowohl die Unterschätzung der Lumenverkleinerung der Referenzphantome als auch die Überschätzung des Stenosegrades sind sehr gering, die Signalintensitätsquantifizierung, inklusive der höchstgradigen Stenose von 1 mm ist relativ präzise möglich (Tab. E6). Um die Signalintensitätsquantifizierung mit einer solchen Genauigkeit messen zu können, bedarf es bestimmter Voraussetzungen in Bezug auf die räumliche Auflösung, die verwendeten Tracer und das Rauschen:

Eine adäquate räumliche Auflösung ist essentiell für eine zuverlässige Quantifizierung. Sie muss hoch genug sein um Partialvolumeneffekte zu verhindern. In diesem Zusammenhang ist es von Bedeutung, dass die Voxel-Größe in MPI nicht allein die räumliche Auflösung bestimmt. Die Voxel-Größe wird durch den Abstand der Gitterpositionen bei der zuvor generierten Systemfunktion bestimmt. Wenn die Voxelgröße ausreichend klein gewählt wird, wird die räumliche Auflösung in MPI durch die angelegten Gradienten der Selektionsfelder, die Größe der bei der Kalibrierung verwendeten Probe und letztlich die Eigenschaften der verwendeten SPIOs, also des Tracers bestimmt (47, 69, 79). Die Eigenschaften der SPIOs, insbesondere hinsichtlich Ortsauflösung und Sensitivität, werden wiederum durch die Steigung ihrer nicht-linearen Magnetisierungskurve, demzufolge auch durch die Geschwindigkeit der Änderung der Magnetisierung bestimmt (46, 69, 79, 81). Der in dieser Studie verwendete SPIO Resovist zeigt sehr gute, aber keine idealen Eigenschaften für die Verwendung in MPI, da dieser über eine geringe Steilheit der Magnetisierungskurve verfügt. Daraus resultiert eine breit gefächerte Punktverteilungsfunktion, so dass das MPI-Signal verschmiert imponiert und sich über die Grenzen eines Voxels hinweg ausdehnt (28, 69). Dies wiederum führt zu einer verringerten räumlichen Auflösung und zu Partialvolumeneffekten (28, 69). Diese können zu einer Unterschätzung einer kurzen Stenose führen, da das Signal des normalen Lumens mit dem Signal der Stenose fusioniert. In diesen Experimenten betrug die räumliche Auflösung 1,5 mm x 3 mm x 3 mm gegenüber einer Voxelgröße von 1,1 mm x 1,1 mm x 0,8 mm (z-, x-, y-Richtung, Kapitel 2.1.3). Um diese potentielle Fehlerquelle zu vermeiden, wurden die Phantome mit ausreichend langen Stenosen (15 mm, Abb. 11) ausgestattet.

Eine homogene Verteilung des verwendeten Tracers im zu messenden Phantom ist eine weitere Voraussetzung für die exakte Berechnung des Stenosegrades. Auch das SNR spielt bei der Signalintensitätsmessung eine große Rolle, da, wie bei den Verdünnungsmessungen erkennbar, ein zu geringes SNR eine potentielle Fehlerquelle darstellt. Dies konnte in der Verdünnungsreihe demonstriert werden: Das niedrigste SNR wurde für die Resovist-Verdünnung 1:3200 mit einem Regularisierungsfaktor von  $\lambda = 1$  gemessen (4,06, Tab. E7 und E8). Es resultierte eine deutliche Überschätzung des Stenosegrades durch eine fehlerhafte Messung des MPI-Signals in der Stenose, wo das MPI-Signal am niedrigsten war. Alle anderen mit einem Regularisierungsfaktor von  $\lambda = 1$  rekonstruierten Messungen in der Verdünnungsreihe zeigten keine fehlerhafte Abweichung. Hier wurden SNR-Werte von 31,94 (Resovist-Verdünnung 1:1600, Tab. E7 und E8) bis um 600 (Standardmessungen mit einer Resovist-Verdünnung von 1:100) erreicht. Dies zeigt, dass die Genauigkeit der Signalquantifizierung entscheidend vom SNR abhängt. Die Konzentration des Tracers muss bei einem konstanten Rauschen einen bestimmten Grenzwert überschreiten, um ein ausreichendes SNR zu erreichen. In diesen Messungen lag der Grenzwert zwischen 4,06 und 31,94. Oberhalb dieses Grenzwertes hat das SNR die Ergebnisse nicht beeinflusst. Allerdings wurden die Messungen des SNR für die kleinumigen Referenzphantome unter 6 mm durch die begrenzte Ortsauflösung beeinträchtigt, da das MPI-Signal pro Voxel durch Partialvolumeneffekte beeinflusst wurde (Tab. E2).

Insgesamt war das Rauschen sowohl für die Messungen der Referenzphantome als auch für die Stenosephantome und die Verdünnungsreihe mit einer Standardabweichung von etwa 10% relativ stabil. Nichtlineare Effekte der Scanner-Hardware erzeugen Hintergrundsignale, unter anderem aufgrund von Temperaturschwankungen und erklären die Standardabweichung von ca. 10% als Grundrauschen.

Im systemfunktionsbasierten MPI kann das SNR wie bei uns durch den Regularisierungsfaktor  $\lambda$  verändert werden. Der Grad der Regularisierung ist ein Kompromiss zwischen SNR und räumlicher Auflösung (79). Mit steigendem Regularisierungsfaktor sinkt die räumliche Auflösung. Um für die höchst-verdünnte Resovist-Probe von 1:3200 ein hinreichend hohes SNR zur zuverlässigen Quantifizierung und einen guten Bildeindruck zu erreichen, war ein erhöhter

Regularisierungsfaktor von  $= 10$  erforderlich. Für alle anderen Konzentrationen war ein Regularisierungsfaktor von  $= 1$  ausreichend. Ein noch höherer Regularisierungsfaktor von  $= 100$  führte zu einer Überschätzung der Stenosen, da die daraus resultierende räumliche Auflösung nicht mehr ausreichte, um die Stenose adäquat darzustellen. Aus diesen Rekonstruktionsversuchen wird ersichtlich, dass eine Erhöhung des Regularisierungsfaktors sorgfältig durchgeführt werden muss: Es kann die Quantifizierung von niedrigen Tracerkonzentrationen durch Anhebung des SNR verbessern, dies wird jedoch durch die sinkende räumliche Auflösung limitiert.

In jedem Fall muss sichergestellt sein, dass das Tracersignal eines Gefäßes nicht durch SPIOs in angrenzenden Gefäßen oder Strukturen überlagert und somit verfälscht wird. Auch hier ist wieder eine hinreichend hohe Ortsauflösung ein entscheidender Faktor. Ferner muss darauf geachtet werden, dass der Messbereich wirklich nur das zu messende Gefäß enthält. Dies könnte durch ein automatisiertes Verfahren erreicht werden, wie es z.B. schon in der Computertomographie eingesetzt wird. Erste MPI-Versuche mithilfe von Gefäßanalyseprogrammen wurden bereits an anatomischen Gefäßmodellen durchgeführt (83). Diese Gefäßkartierung könnte in weiterführenden Experimenten mit einer quantitativen Auswertung von Stenosen in Echtzeit kombiniert werden, indem die Signalintensität im Gefäßverlauf gemessen wird.

In diesem Kontext muss berücksichtigt werden, dass vor allem instabile/entzündlich veränderte atherosklerotische Plaques SPIOs akkumulieren. Auf der einen Seite wird diese Identifizierung von vulnerablen, entzündlichen Plaques als ein potentiell bedeutendes Anwendungsgebiet in Hinblick auf Detektion von bruchgefährdeten Plaques und somit Prävention von nachfolgenden Thrombosen und Organinfarkten sein. Auf der anderen Seite stellt die Akkumulation der SPIOs eine mögliche Fehlerquelle bei der Quantifizierung von Stenosen im Bereich von atherosklerotischen Plaques, insbesondere derer in entzündlichen Stadien dar. Da der Akkumulationsprozess bis zu Tagen andauert (40, 50, 70), wäre dies bei einer initialen Untersuchung mit MPI nicht relevant, müsste aber bei wiederholten Anwendungen berücksichtigt werden.

Borgert et al. beschreiben weitere Aspekte, die die Quantifizierung des MPI-Signals beeinflussen können: Unbekannte Grundfrequenz im Signal, Signalverän-

derungen, die sich durch die Bewegung des FFP ergeben und den Demagnetisierungsfaktor des Tracers (8):

Wenn die Grundfrequenz des MPI-Systems, auch Grundkomponente genannt, nicht bekannt ist, kann diese als Offset im Sinne eines systematischen Fehlers die Quantifizierung verfälschen. Die Grundfrequenz ist nahezu null für ein kleinvolumiges Bild, indem wie in unserem Fall nur ein Bruchteil des Abbildungsvolumens mit Tracer gefüllt ist. Für große Abbildungsvolumina wird dieses Problem durch zusätzliche Bedingungen wie die Nicht-Negativität der Konzentrationen (67) oder Kontinuität zwischen benachbarten FOVs (32) verringert. Da die gemessenen Phantome in unseren Versuchen kleinvolumig sind und zusätzlich eine Nicht-Negativitäts-Einschränkung angewandt wurde, ist diese Fehlerquelle als sehr wenig relevant einzuschätzen. Des Weiteren beeinflussen Signalveränderungen, die sich durch unterschiedliche Geschwindigkeiten des FFP auf seiner Trajektorie ergeben, die Signalquantifizierung. Dies wurde bei uns durch den Umstand kompensiert, dass die Rekonstruktion systemfunktionsbasiert durchgeführt wurde und die Systemfunktion unter Verwendung der gleichen Trajektorie gemessen wurde wie die eigentlichen Messungen. Zusätzlich kann es bei höheren Konzentrationen zu magnetischen Interaktionen zwischen den Partikeln kommen, zum Beispiel einer Demagnetisierung, und so zu einem veränderten Signal. Wenn sich magnetische Partikel präzipitieren, verlieren sie ihr MPI-Signal. Die Konzentration der SPIOs muss wie in unserem Fall also ausreichend niedrig sein, um magnetische Wechselwirkungen zwischen den Partikeln auszuschließen.

## 4.2 Visualisierung

Im MPI konnten alle Referenzphantome und die Stenosephantome von 2 bis 9 mm abgebildet werden. Das Lumen der 1 mm Stenose konnte in den rekonstruierten Bildern nicht visualisiert werden, obwohl es durch die Signalquantifizierung präzise identifiziert werden konnte und das Lumen des 1 mm Referenzphantoms gut abgrenzbar war. Eine Erklärung des Phänomens bietet der hohe Mengenunterschied der SPIOs zwischen dem normalen Lumen und der Stenose bei diesem Stenosephantom (Faktor 100). Diese hohe Differenz konnte in der Bildrekonstruktion nicht dargestellt werden. Gdaniec et al. konnten in eigenen Messungen diese Problematik von hohen Konzentrationsunterschieden von eng aneinander liegenden Strukturen bestätigen (25).

Ferner imponierten insbesondere die kleinlumigen Referenzphantome und hochgradigen Stenosephantome in den axialen Schichten der MPI-Bilder als oval bis strichförmig verzerrt, begleitet von einer Unschärfe der Konturen und Enden der jeweiligen Phantome.

Die Unschärfe der Konturen kann durch die nicht optimale räumliche Auflösung erklärt werden: 1,5 mm × 3 mm × 3 mm (in z-, x- und y-Richtung). Die Verzerrung resultiert aus den unterschiedlichen Gradientenstärken der Selektionsfelder, welche direkt proportional zur Ortsauflösung sind. Da die Gradientenfeldstärke entlang der z-Achse in diesem MPI-System doppelt so hoch ist wie entlang der x- und y-Achse, beträgt die räumliche Auflösung 1,5 mm × 3 mm × 3 mm (in z-, x- und y-Richtung) und ist somit anisotrop. Da die z- und y-Achse die axialen Schichten der Phantome bilden (Abb. 13b und 14b), war die Verzerrung in axialer Ebene deutlicher als in der z/x- und x/y-Ebene (Abb. 13a und 14a). Das dem Bild zugrunde liegende Signal blieb aber quantitativ korrekt, detektierbar und konnte durch Integration über das Signal in einem adäquat gewählten ROI extrahiert werden. Erste Lösungsansätze um eine isotrope Auflösung zu ermöglichen veröffentlichten Lu et al., indem sie ein verändertes Scanner-Design mit zwei orthogonalen Anregungs- und Empfangsspulenpaare sowie ein Mehrkanal-Scanalgorithmus mit zwei orthogonalen kollinearen Scans implementierten um ein zweidimensionales isotropes Bild zu ermöglichen (54).

### 4.3 Tracer

In diesen Experimenten war der Tracer während der Messungen homogen im Phantom verteilt und außer dem Magnetfeld des MPI-Scanners keinen externen Einflüssen ausgesetzt, es herrschten also ideale Bedingungen für eine Quantifikation und Visualisierung.

Im Gegensatz zu experimentellen Bedingungen können Tracer wie Resovist *in vivo* jedoch Wechselwirkungen ausgesetzt sein. Neben der oben beschriebenen Demagnetisierung können die SPIOs mit den körpereigenen Zellen interagieren und ihr MPI-Signal dadurch verändern oder verlieren: Resovist wird nach intravenöser Applikation relativ schnell vom RES in Leber und Milz phagozytiert und im Verlauf wie sonstiges Eisen abgebaut. Dies gilt insbesondere für größere Partikel und Partikelcluster, die mehr zum MPI-Signal von Resovist beitragen als seine

kleineren Partikel (19). Haegele et al. zeigten *in vivo* am Mausmodell via magnetischer Partikelspektroskopie (MPS), dass das Signal von Resovist im Blut nach 15 bis 30 Minuten unterhalb des Grundrauschens sinkt, ohne vorher einen stabilen Zustand erreicht zu haben (38). Nach fünf Minuten konnten maximal 40% des Ausgangssignals gemessen werden. Die Filterung bzw. Degeneration eines Tracers, somit der Verlust der SPIOs und konsekutiv ein Verlust an Signal *in vivo* ist für eine exakte absolute Quantifikation schwierig auszugleichen. Da es sich aber bei der Stenosenquantifizierung um eine relative Messung handelt, also der Signalabfall zw. normalem Lumen und Stenose beschrieben wird, muss nur eine homogene Verteilung des Tracers im Gefäß vorliegen, die exakte Konzentration aber nicht bekannt sein.

Ultimativ ist ein lang zirkulierender Tracer wünschenswert, der eine Untersuchung oder Intervention über Minuten oder sogar Stunden ohne wesentliche Filterung durch das RES möglich macht. Zusätzlich sollten bei diesem Tracer die MPI-Eigenschaften im Vergleich zu Resovist verbessert werden. Wie in Kapitel 4.1 schon beschrieben, ist das MPI-Signal von Resovist zwar gut, jedoch insbesondere hinsichtlich der Steilheit der Magnetisierungskurve, welche die erreichbare Ortsauflösung und Sensitivität mitbestimmt, nicht ideal. Vereinfacht steigt die Steilheit der Magnetisierungskurve mit der Größe des Eisenkerns, bis ab einer bestimmten Größe die superparamagnetischen Eigenschaften verloren gehen. Für eine lange Verweildauer in der Blutbahn ist andererseits eine möglichst kleine Partikelgröße wünschenswert, da vor allem die großen Partikel schnell vom RES aufgenommen werden. An der Entwicklung eines MPI-Tracers mit langer Verweildauer in der Blutbahn und verbesserten MPI-Eigenschaften arbeiten verschiedene Arbeitsgruppen und es gibt trotz der Herausforderungen mittlerweile einige vielversprechende Ergebnisse (30, 45, 71, 84). Als anderer Ansatz für eine längere Verweildauer in der Blutbahn ist eine Maskierung des Tracers in roten Blutkörperchen möglich, um dem Abbau des Tracers durch das RES und Phagozyten zu entgehen, wie Rahmer et. al. im Mausmodell mit Resovist als Tracer demonstrieren konnten. Eine erneute, für Resovist nicht zugelassene Bolusgabe wird somit vermieden (65). Zusätzlich sind mit diesen Tracern mehrzeitige Untersuchungen über Stunden möglich. Antonelli et al. stellten in einer kürzlich veröffentlichten Studie Perimag-COOH-beladene Erythrozyten vor, welche mit optimierten langen

Halbwertszeiten im Blutkreislauf insbesondere für vaskuläre Anwendungen von MPI genutzt werden können (3).

Es muss bei Resovist beachtet werden, dass eine breite Verteilung der Nanopartikelgröße verschiedener Resovist-Chargen festgestellt wurde. Dies verhindert eine Standardisierung der Signalantwort von Resovist. Einerseits ist somit die aufwendige Aufnahme einer neuen Systemfunktion zur Rekonstruktion bei jedem Chargenwechsel erforderlich (55, 56). Andererseits ist bei Auswertung und Vergleich der Ergebnisse die unterschiedliche Performance der Chargen zu berücksichtigen, da hier vor allem in Verdünnungsreihen unterschiedliche Ergebnisse zwischen den Chargen auftreten können und auch die Bluthalbwertszeit differiert. Unsere Versuche wurden deshalb mit Resovist aus einer Charge durchgeführt.

#### 4.4 Limitationen

Eine wesentliche Limitation dieser experimentellen Grundlagenstudie ist die Beschränkung der Messungen auf einfache zylindrische Stenosephantome ohne Fluss. Im nächsten Schritt sollten Experimente an komplexen, anatomisch geformten und gefäßartigen Stenosephantomen mit dynamischen Strömungsexperimenten und schließlich Experimente *in vivo* erfolgen, um den Transfer zur klinischen Anwendung zu ebnet. Hierfür müssen vor allem zwei Voraussetzungen erfüllt sein: Erstens eine homogene Verteilung des Tracers im Gefäßsystem. Zweitens eine hohe, im Idealfall unter 1 mm Kantenlänge liegende Ortsauflösung um eine verlässliche Quantifizierung und Visualisierung auch kurzstreckiger und komplexer Stenosen zu erlauben. Die in unseren Experimenten erreichte zeitliche Auflösung von 21,5 ms reicht jedoch aus, um auch dynamische Prozesse zu beurteilen. Für eine klinische Anwendung müssen noch weitere Herausforderungen wie die Vergrößerung des FOV überwunden werden, wie in Kapitel 4.5.2 im Detail beschrieben wird. Eine generelle Machbarkeit der Stenosenquantifizierung kann aber auch unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Herz et al. angenommen werden (43, 74). Diese führten via Travelling Wave MPI eine Quantifizierung von Stenosen anhand von fünf Phantomen durch und wiederholten die Messungen zehn Mal um eine Reproduzierbarkeit zu gewährleisten. Eine geringe systematische Abweichung wie in unseren Experimenten wurde nicht beschrieben. Die relativ geringe Anzahl von Daten zur Signalquantifizierung geht sowohl in dieser Arbeit, als auch

bei Herz et al. mit einer limitierten Aussagekraft der Statistik einher, sodass weitere Messungen zeigen müssen, ob sich unsere gemessenen minimalen Abweichungen als systematisch bestätigen lassen, oder der geringen Anzahl von Daten zuzuordnen sind. In unseren Experimenten wurden die mittels MPI gemessenen Gefäßphantomstenosen leicht überschätzt. Zum jetzigen Zeitpunkt sollten die vorliegenden Ergebnisse als vielversprechende Grundlagenstudien verstanden werden. Weitere Messungen müssen in anderen Studiendesigns mit anderen Stenosephantomen, optimierten SPIOs, und Bildrekonstruktionsverfahren durchgeführt werden um eine Allgemeingültigkeit für MPI zu bestätigen.

Da Resovist als internationaler Referenzstandard für SPIOs gilt und zum Zeitpunkt der Experimente als einziger MPI-Tracer für alle Arbeitsgruppen erhältlich war, wurde er in diesen Grundlagenexperimenten verwendet, um reproduzierbare und vergleichbare Ergebnisse zu generieren. Wie oben beschrieben ist Resovist bzgl. der magnetischen Eigenschaften und der Pharmakokinetik kein optimaler MPI-Tracer für vaskuläre Diagnostik und Interventionen und so könnten die Ergebnisse durch die Verwendung eines für MPI und Pharmakokinetik optimierten Tracers noch verbessert werden. Die Auswahl des Tracers für weitere Experimente ist somit von zentraler Bedeutung, da dieser direkt die Qualität der Signalintensitätsquantifikation und der Visualisierung beeinflusst. Alternative Tracer mit idealen Charakteristika auch bezüglich der Bluthalbwertszeit sind wie oben beschrieben in der Entwicklung und es liegen bereits vielversprechende Ergebnisse vor (84).

Die Verwendung von dedizierten MPI-Tracern, die eine höhere Sensitivität und räumliche Auflösung erlauben, sollte auch die in unseren Versuchen aufgetretene Notwendigkeit verringern, den Regularisierungsfaktor für sehr niedrige SPIO-Konzentrationen anzupassen. In unseren Versuchen hatte der gewählte Regularisierungsfaktor bei sehr niedrigem SNR oder einer hohen Regularisierung Auswirkungen auf die Stenosenquantifizierung. Es konnte jedoch anhand der Referenzwerte der ideale Regularisierungsfaktor für die Versuchsbedingungen ermittelt werden. In einem klinischen Szenario wäre dies nicht möglich und eine Änderung des Regularisierungsfaktors während eines diagnostischen oder interventionellen Verfahrens problematisch, da es zu irreführenden Ergebnissen bei der Stenosequantifizierung führen kann, z.B. zu einer Überschätzung der Ste-

nose bei zu groß gewähltem Regularisierungsfaktor. Somit sollte der Regularisierungsfaktor im klinischen Setting nicht verändert werden, dies setzt wiederum eine hohe Qualität des MPI-Tracers voraus, damit eine ausreichende Sensitivität und Ortsauflösung erreicht werden.

Zuletzt ist die Visualisierung von nahe beieinanderliegenden, großen Mengenumterschieden von SPIOs wie bei der 1 mm Stenose mit den heutigen Systemen deutlich limitiert. Um in einem klinischen Szenario einsetzbar zu sein, muss diese Limitation durch bessere Rekonstruktionsalgorithmen überwunden werden.

## **4.5 Kardiovaskuläres MPI als klinische Methode**

### **4.5.1 Vergleich der bildgebenden Methoden**

Im klinischen Alltag werden Gefäßpathologien routinemäßig mittels Sonographie, CT, MRT oder DSA detektiert und behandelt. MPI unterscheidet sich von den derzeit im Einsatz befindlichen Bildgebungsmodalitäten in der kardiovaskulären Medizin durch die Kombination verschiedener Fähigkeiten. Im Gegensatz zum MRT, CT und der DSA ist die Intensität des MPI-Signals proportional zur Konzentration des Tracers und ermöglicht somit eine Quantifizierung. Die DSA hingegen bietet keine exakte Quantifizierung von Stenosen (9, 64). CTA und MRA überschätzen tendenziell vaskuläre Stenosen (11, 63) und weisen artefaktbedingt eine eingeschränkte Beurteilbarkeit stentversorgter Gefäße auf (12, 59). Eine Darstellung des Stentlumens ist mittels MPI ohne Artefakte in Echtzeit möglich (78). Darüber hinaus ist MPI hochsensitiv, verwendet keine ionisierende Strahlung und bietet im Gegensatz zur zweidimensionalen DSA ein dreidimensionales Bild der SPIO-Verteilung mit hohem Kontrast. Diese einzigartige Kombination prädestiniert MPI für eine Vielzahl medizinischer Anwendungen, wie z. B. die kardiovaskuläre Diagnostik und interventionelle Verfahren. Neben der Visualisierung und Quantifizierung von Stenosen könnte MPI aber auch Informationen über die Gewebepfusion und funktionelle Parameter z.B. des Herzmuskels liefern und somit ein nicht-invasives Monitoring bieten.

Da in MPI die Bildinformationen ausschließlich durch die SPIOs markierten Strukturen gewonnen werden, müssten morphologische Informationen durch eine Kombination der Modalitäten, wie z.B. MPI/MRT- oder MPI/CT- Hybridsysteme gewonnen werden (24, 75). Eine bimodale *in vitro* Angioplastie mit Echtzeit-MPI-

Bilder wurde bereits von Salamon et al. durchgeführt (71). Die prinzipielle Durchführbarkeit einer bimodalen Untersuchung einer Stenose mit einer Kombination aus intravaskulärer optischer Kohärenztomographie, einer kathetergestützten Bildmodalität und MPI wurde von Griese et al. demonstriert (35).

Neben den diagnostischen und interventionellen kardiovaskulären und peripher vaskulären Anwendungsgebieten ist auch die zerebrovaskuläre Anwendung von MPI interessant. Insbesondere die Perfusionsbildgebung bei der Diagnose von Ischämien ist noch immer suboptimal und erfordert CT-Perfusionsscans mit hohen Dosen ionisierender Strahlung. Darüber hinaus entwickeln Patienten mit intrakranieller Blutung, insbesondere Subarachnoidalblutungen nach Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas, häufig Spasmen der intrakraniellen Arterien, die zu einem schweren Hirninfarkt führen können. Die Diagnose von intrakraniellen arteriellen Spasmen mittels Doppler-Ultraschall ist untersucherabhängig und schwierig. DSA ist nach wie vor Goldstandard, erfordert aber immer ein interventionelles Vorgehen und wird neben dem alternativen Perfusion-CT mit hohen und wiederholten Dosen ionisierender Strahlung je nach klinischer Situation des Patienten angewandt. In diesem Zusammenhang kann die Perfusion via MPI eine wertvolle Ergänzung oder Alternative darstellen. Graeser et al. stellten kürzlich eine Scannergeometrie vor, welche es möglich macht das Neurokranium zu erfassen und so ein Monitoring auf der Intensivstation zu ermöglichen (34). Unter Verwendung eines Blutpooltracers könnte es sogar möglich sein, die Hirndurchblutung permanent zu überwachen. Ebenso könnte dies auch zur Überwachung der Reperfusion von Hirngewebe während der Thrombolyse-Therapie bei akuten Hirninfarkten eingesetzt werden (64). Eine weitere Verwendung in der zerebrovaskulären Behandlung könnte MPI bei der vierdimensionalen Bewertung der Hämodynamik intrakranieller Aneurysmata finden, welche im Modellversuch von Sedlacik et. al publiziert wurden, da MPI den Verlauf eines Bolus durch ein Aneurysma unter pulsierenden Bedingungen visualisieren konnte (72).

#### **4.5.2 Herausforderungen zur klinischen Etablierung von MPI**

Um eine echte Alternative gegenüber den etablierten bildgebenden Verfahren in der Humanmedizin zu werden, müssen bestimmte Voraussetzungen in Bezug auf Hardware und der SPIO-Entwicklung geschaffen werden: In erster Linie muss das FOV soweit vergrößert werden, dass es z. B. einen menschlichen Kopf, das Herz

oder sogar Thorax erfassen kann, einen Weg zum Kopf-Scanner konnten Graeser et al., wie oben beschrieben, schon aufzeigen (34). Bei einer Skalierung des FOV um z.B. das Volumen eines menschlichen Körpers erfassen zu können, sind unterschiedliche Aspekte zu beachten: Eine Vergrößerung des FOV unter Beibehaltung der Ortsauflösung kann durch eine erhöhte Magnetfeldstärke der Drive Fields und konsekutiv erweiterte Verschiebung des FFP erzielt werden. Bei der klinischen Anwendung kann die erhöhte Magnetfeldstärke aber zu einer intolerablen Erwärmung des Patienten führen (spezifische Absorptionsrate SAR) sowie zu Faszikulationen und Empfindungsstörungen durch die Stimulation peripherer Nerven (PNS) (17). Um dies zu vermeiden, wurde ein sogenanntes Fokus-Feld hinzugezogen, welches eine sehr viel geringere Frequenz als das Drive Field erfordert (29). Das Fokus Feld ist technisch gesehen ein Drive Field mit niedrigerer Frequenz und höherer Amplitude. Methodisch vergrößert das Fokus Feld den Bereich, welcher von den Drive Fields induzierten Bewegungen des FFP abgedeckt wird zu einem vergrößerten FOV, in dem es ein kleineres FOV durch den Untersuchungsbereich bewegt (8). Dies hat den Vorteil, dass keine Erwärmung stattfindet und die Ortsauflösung des kleinen FOVs erhalten bleibt, jedoch den Nachteil, dass die zeitliche Auflösung schlechter wird.

Für klinische Applikationen sollte eine räumliche Auflösung von mindestens einem Millimeter und folgend im Submillimeterbereich in jeder Richtung erzielt werden um auch kleinste Gefäßpathologien detailliert darstellen zu können. Hier ist ein zentraler Bestandteil die Entwicklung optimierter SPIOs, die eine hohe Ortsauflösung bei entsprechender Hardware ermöglichen.

Insbesondere im Hinblick auf interventionelle Einsätze muss die Echtzeit-Bildgebung mit simultaner Rekonstruktion kombiniert werden (49). Die Reduktion der Latenzzeit der MPI-Visualisierung ist hier der entscheidende Schritt und wird mit verschiedenen Lösungsansätzen verfolgt (41, 71, 83). In Bezug auf interventionelle vaskuläre Eingriffe ist zu beachten, dass MPI nur die SPIOs visualisiert, sodass Instrumente für Gefäßeingriffe wie Führungsdrähte oder Stents für den Einsatz im MPI markiert werden müssen. Dies gelingt, indem das Lumen mit SPIOs beladen, die Instrumente mit SPIO-Beschichtungen versehen oder sogar in die Struktur der Katheter integriert werden (39). Herz et al. führten bereits eine MPI-gesteuerte experimentelle Angioplastie mit Stentplatzierung im Gefäßphantom

durch (42). Darüber hinaus muss die Kennzeichnung der verwendeten Instrumente anhand des intravaskulären Kontrastes erkennbar sein, der durch unterschiedliche Konzentrationen oder gar verschiedene SPIOs erreicht werden kann. Schließlich ist die Sicherheit der Interventionsgeräte zu beachten (18, 37, 77).

Die Entwicklung der MPI-Scanner ist bereits soweit fortgeschritten, dass erste für den Menschen geeignete Modelle konstruiert werden (34, 68). Erste Ergebnisse zeigen, dass die erreichbaren Gradientenstärken mit den vorklinischen Systemen vergleichbar sind und somit eine ähnliche räumliche Auflösung zu erwarten ist. Es ist jedoch aktuell noch nicht festzustellen, welche zeitliche Auflösung für die Erfassung eines großen Volumens wie den menschlichen Thorax erreicht werden kann. Die Abbildungsgeschwindigkeit kann aufgrund der oben erwähnten Effekte von PNS und Patientenerwärmung begrenzt sein.

Die magnetischen Partikel und ihr Verhalten *in vivo* stellen einen weiteren kritischen Aspekt dar: Das MPI-Signal ist solange proportional zur Anzahl der applizierten Tracer, wie die Konzentration des Tracers niedrig ist. Bei höheren Konzentrationen kann es hingegen zu magnetischen Interaktionen kommen, z. B. einer Entmagnetisierung und demzufolge einem veränderten Signal im MPI. Auch eine Interaktion mit körpereigenen Zellen und die Präzipitation im Blut kann zu einem Ausfall des Tracers führen. Dies wiederum kann einen vollständigen Verlust des MPI-Signals oder aber auch eine Veränderung der generierten Harmonischen bewirken. Für bestimmte Gewebetypen oder Krankheiten kann dies allerdings auch als Charakteristikum verstanden werden (8). Aufgrund der Tatsache, dass der aktuelle Referenzstandard Resovist kein idealer MPI-SPIO ist, entwickeln viele Arbeitsgruppen MPI-dedizierte SPIOs (22, 23), die die räumliche Auflösung von MPI stark verbessern und die SPIO-Pharmakokinetik für den jeweiligen Anwendungsbereich anpassen sollen. Goodwill et al. haben bereits neu entwickelte Tracer für die kardiovaskuläre Anwendung mittels MPI mit einer sehr hohen räumlichen Auflösung entwickelt, die hohe räumliche Auflösung wurde allerdings mit einer sehr langen Bildakquisitionszeit von zehn Minuten erreicht (30).

Um in den klinischen Alltag Einzug zu halten, müssen also sowohl die MPI-Scanner als auch die verwendeten Tracer weiter optimiert und schließlich zugelassen werden.

## 4.6 Schlussfolgerung

Eine direkte Quantifizierung von künstlichen Stenosen in Gefäßphantomen ist durch die Proportionalität von SPIO-Konzentration und MPI-Signal möglich und konnte in unseren Experimenten gezeigt werden. Eine ausreichende Ortsauflösung, eine homogene Verteilung des Tracers sowie eine Bildrekonstruktion mit angepasster Regularisierung stellen hierbei Voraussetzungen für eine exakte Quantifizierung dar. In unseren Experimenten zeichnete sich eine geringe systemische Abweichung ab, die in weiteren Versuchen untersucht werden sollte. Bis auf die hochgradigste Stenose ließen sich alle gemessenen Stenosegrade visualisieren. Verbesserte Rekonstruktionsalgorithmen könnten auch die hochgradigste Stenose sichtbar machen und sollten in weiteren Experimenten untersucht werden. Ebenso sind noch wesentliche Verbesserungen in Bezug auf das FOV und die Scanner-Hardware sowie optimiertes SPIO-Design erforderlich, um MPI als wettbewerbsfähige kardiovaskuläre Bildgebungsmethode zu etablieren.

## 5 Zusammenfassung

### **Einleitung:**

Magnetic Particle Imaging (MPI) ist eine neuartige quantitative Bildgebungsmodalität, die eine sehr hohe zeitliche und gute räumliche Auflösung mit hohem Signal-zu-Rausch-Verhältnis, verbunden mit einer hohen Sensitivität aufweist. Der hierbei verwendete Tracer, superparamagnetische Eisenoxid-Nanopartikel (SPIOs), weist eine Signalstärke proportional zur Konzentration auf. Dieser Umstand prädestiniert MPI für die kardiovaskuläre Bildgebung, insbesondere eine in Echtzeit durchgeführte Quantifizierung von vaskulären Pathologien wie Stenosen erscheint möglich. Diese Arbeit verifiziert mit Grundlagenexperimenten die Durchführbarkeit der Stenosenquantifizierung in stationären Stenosephantomen mit verschiedenen Tracerkonzentrationen.

### **Material und Methoden:**

Neun verschiedene Stenosephantome mit zentral gelegenen Stenosen von 1-9 mm sowie 10 Referenzphantome mit einem durchgehenden Durchmesser von 1-10 mm wurden mit einer 1%igen Resovist-Verdünnung befüllt und in einem präklinischen MPI-Scanner gemessen. Anschließend erfolgten die Bildrekonstruktion und die Quantifizierung der Stenosen anhand des MPI-Signals. Zusätzlich wurde anhand des 5 mm Stenosephantoms eine serielle Resovist-Verdünnungsmessung bis 1:3200 durchgeführt. Die Messdaten wurden mit den bekannten Stenoseausmaßen der Phantome verglichen und statistisch ausgewertet.

### **Ergebnisse:**

Alle Stenose- und Referenzphantome konnten quantifiziert und visualisiert werden, mit Ausnahme der 1 mm Stenose, die lediglich quantifiziert werden konnte. Es konnten alle Verdünnungsstufen mithilfe von MPI abgebildet werden, wenn auch bei den hochgradigen Stenosen eine Anpassung des Regularisierungsfaktors für einen optimalen Bildeindruck notwendig war.

**Diskussion:**

Die mit einfachen Gefäßphantomen durchgeführten Experimente zeigen, dass MPI eine dreidimensionale Visualisierung der Lumina der Gefäßphantome, verbunden mit hoher Sensitivität sowie einfacher und direkter Quantifizierung von Stenosen mit unterschiedlichen SPIO-Konzentrationen ermöglicht. Für den klinischen Gebrauch müssen die räumliche Auflösung optimiert und das FOV vergrößert werden. Zudem sollten die Experimente in dynamischen Strömungsphantomen, insbesondere auch in Perfusionsstudien erprobt werden. Damit die Verwendung künftig auch zur kardiovaskulären Bildgebung am Menschen möglich ist, besteht noch Bedarf an weiterführender Forschung zur Optimierung in Hinblick auf Hardware und insbesondere auf den Tracer.

## 6 Literaturverzeichnis

1. 3DSystems. ProJet 3500 SD & HD Professional 3D Printers: 3DSystems [www.3dsystems.com](http://www.3dsystems.com). [Tag des Zugriffs 29.03.2017].
2. Abdelaal E, Plourde G, MacHaalany J, Arsenault J, Rimac G, Dery JP, Barbeau G, Larose E, De Larochelliere R, Nguyen CM, Allende R, Ribeiro H, Costerousse O, Mongrain R, and Bertrand OF. Effectiveness of low rate fluoroscopy at reducing operator and patient radiation dose during transradial coronary angiography and interventions. *JACC Cardiovasc Interv* 7: 567-574, 2014.
3. Antonelli A, Szwargulski P, Scarpa ES, Thieben F, Cordula G, Ambrosi G, Guidi L, Ludewig P, Knopp T, and Magnani M. Development of long circulating magnetic particle imaging tracers: use of novel magnetic nanoparticles and entrapment into human erythrocytes. *Nanomedicine* 15: 739-753, 2020.
4. Bayer-Schering-Pharma. Fachinformation Resovist 0,5mmol Fe/ml Injektionslösung, Fertigspritze 2007.
5. Bergmann L, and Schaefer C. *Lehrbuch der Experimentalphysik: Band 2 Elektromagnetismus*. de Gruyter Berlin, 2006, p. p. 815-867, 896-904.
6. Biederer S. Magnetic-Particle-Imaging. In: *Magnet-Partikel-Spektrometer-Entwicklung eines Spektrometers zur Analyse superparamagnetischer Eisenoxid-Nanopartikel für Magnetic-Particle-Imaging*, edited by Buzug TM Vieweg+Teubner Verlag/Springer Fachmedien Wiesbaden, 2012, p. 7-38.
7. Biederer S, Knopp T, Sattel TF, Lüttke-Buzug K, Gleich B, Weizenecker J, Borgert J, and Buzug TM. Magnetization response spectroscopy of superparamagnetic nanoparticles for magnetic particle imaging. *Journal of Physics D: Applied Physics* 42: 205007/205001-205007, 2009.
8. Borgert J, Schmidt JD, Schmale I, Bontus C, Gleich B, David B, Weizenecker J, Jockram J, Lauruschkat C, Mende O, Heinrich M, Halkola A, Bergmann J, Woywode O, and Rahmer J. Perspectives on clinical magnetic particle imaging. *Biomed Tech (Berl)* 58: 551-556, 2013.
9. Borgert J, Schmidt JD, Schmale I, Rahmer J, Bontus C, Gleich B, David B, Eckart R, Woywode O, Weizenecker J, Schnorr J, Taupitz M, Haegele J, Vogt FM, and Barkhausen J. Fundamentals and applications of magnetic particle imaging. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 6: 149-153, 2012.
10. Bruker. Bruker Announces the World's First Preclinical Magnetic Particle Imaging (MPI) System. Billerica, MA: Bruker; 2013. <http://www.bruker.com/news-records/single-view/article/bruker-announces-the-worlds-first-preclinical-magnetic-particle-imaging-mpi-system.html>. [Tag des Zugriffs 15.09.2017].
11. Buerke B, Puesken M, Wittkamp G, Stehling C, Ditt H, Seidensticker P, Wessling J, Heindel W, and Kloska SP. Bone subtraction CTA for transcranial arteries: intra-individual comparison with standard CTA without bone subtraction and TOF-MRA. *Clinical Radiology* 65: 440-446.
12. Burg MC, Bunck AC, Seifarth H, Buerke B, Kugel H, Hesselmann V, Kohler M, Heindel W, and Maintz D. MR Angiography of Peripheral Arterial Stents: In Vitro Evaluation of 22 Different Stent Types. *Radiol Res Pract* 478175: 27, 2011.
13. Buzug TM. Magnetic Particle Imaging - from particle science to imaging technology. *Biomed Tech (Berl)* 58: 489-491, 2013.
14. Buzug TM, Bringout G, Erbe M, Grafe K, Graeser M, Gruttner M, Halkola A, Sattel TF, Tenner W, Wojtczyk H, Haegele J, Vogt FM, Barkhausen J, and Ludtke-Buzug K. Magnetic particle imaging: introduction to imaging and hardware realization. *Z Med Phys* 22: 323-334, 2012.
15. Buzug TM, Bringout G, Erbe M, Grafe K, Graeser M, Gruttner M, Halkola A, Sattel TF, Tenner W, Wojtczyk H, Haegele J, Vogt FM, Barkhausen J, and Ludtke-Buzug K. Magnetic particle imaging: Introduction to imaging and hardware realization. *Z Med Phys* 22: 323-334, 2012.
16. Dax A. On Row Relaxation Methods for Large Constrained Least Squares Problems. *SIAM Journal on Scientific Computing* 14: 570-584, 1993.

17. Dossel O, and Bohnert J. Safety considerations for magnetic fields of 10 mT to 100 mT amplitude in the frequency range of 10 kHz to 100 kHz for magnetic particle imaging. *Biomed Tech (Berl)* 58: 611-621, 2013.
18. Duschka RL, Wojtczyk H, Panagiotopoulos N, Haegele J, Bringout G, Buzug TM, Barkhausen J, and Vogt FM. Safety measurements for heating of instruments for cardiovascular interventions in magnetic particle imaging (MPI) - first experiences. *J Healthc Eng* 5: 79-93, 2014.
19. Eberbeck D, Wiekhorst F, Wagner S, and Trahms L. How the size distribution of magnetic nanoparticles determines their magnetic particle imaging performance. *Appl Phys Lett* 98: 182502, 2011.
20. Erbe M, Sattel TF, and Buzug TM. Improved field free line magnetic particle imaging using saddle coils. *Biomed Eng-Biomed Te* 58: 577-582, 2013.
21. Ferguson RM, Kemp SJ, Khandhar AP, and Krishnan KM. Optimized MPI tracers perform well over a range of excitation field conditions. In: *4th International Workshop on Magnetic Particle Imaging (IWMPI)2014*, p. 44-45.
22. Ferguson RM, Khandhar AP, Arami H, Hua L, Hovorka O, and Krishnan KM. Tailoring the magnetic and pharmacokinetic properties of iron oxide magnetic particle imaging tracers. *Biomed Tech (Berl)* 58: 493-507, 2013.
23. Ferguson RM, Khandhar AP, Kemp SJ, Arami H, Saritas EU, Croft LR, Konkle J, Goodwill PW, Halkola A, Rahmer J, Borgert J, Conolly SM, and Krishnan KM. Magnetic particle imaging with tailored iron oxide nanoparticle tracers. *IEEE Trans Med Imaging* 34: 1077-1084, 2015.
24. Franke J, Heinen U, Lehr H, Weber A, Jaspard F, and Ruhm W. First 3D dual modality phantom measurements of a hybrid MPI-MRI system using a resistive 12 channel MPI-MRI magnet design. In: *5th International Workshop on Magnetic Particle Imaging (IWMPI)2015*.
25. Gdaniec N. HM, Knopp T. Limitations of Magnetic Particle Imaging Resolving Large Contrasts. In: *6th International Workshop on Magnetic Particle Imaging (IWMPI)2016*, p. 81.
26. Gittleman JI, Abeles B, and Bozowski S. Superparamagnetism and relaxation effects in granular Ni-SiO<sub>2</sub> and Ni-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> films. *Physical Review B* 9: 3891-3897, 1974.
27. Gleich B, and Weizenecker J. Tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic particles. *Nature* 435: 1214-1217, 2005.
28. Gleich B, Weizenecker J, and Borgert J. Experimental results on fast 2D-encoded magnetic particle imaging. *Phys Med Biol* 53: N81-84, 2008.
29. Gleich B, Weizenecker J, Timminger H, Bontus C, Schmale I, Rahmer J, Schmidt J, Kanzenbach J, and Borgert J. Fast MPI Demonstrator with Enlarged Field of View. In: *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. Stockholm: ISMRM, 2010, p. 218.
30. Goodwill P, Ferguson RM, Yu E, Orendorff R, Zheng B, Lu K, Hensley D, Khandhar A, Kemp S, Krishnan K, and Conolly S. In Vivo and Ex vivo experimental MPI angiography with high selection field strength and tailored SPIO nanoparticles. In: *5th International Workshop on Magnetic Particle Imaging (IWMPI)2015*, p. 1-1.
31. Goodwill PW, Lu K, Zheng B, and Conolly SM. An x-space magnetic particle imaging scanner. *Rev Sci Instrum* 83: 033708, 2012.
32. Goodwill PW, Saritas EU, Croft LR, Kim TN, Krishnan KM, Schaffer DV, and Conolly SM. X-Space MPI: Magnetic Nanoparticles for Safe Medical Imaging. *Advanced Materials* 24: 3870-3877, 2012.
33. Goodwill PW, Scott GC, Stang PP, and Conolly SM. Narrowband Magnetic Particle Imaging. *Ieee T Med Imaging* 28: 1231-1237, 2009.
34. Graeser M, Thieben F, Szwargulski P, Werner F, Gdaniec N, Boberg M, Griese F, Moddel M, Ludewig P, van de Ven D, Weber OM, Woywode O, Gleich B, and Knopp T. Human-sized magnetic particle imaging for brain applications. *Nat Commun* 10: 019-09704, 2019.

35. Griese FL, S Graeser, M. Möddel, M Schlüter, M Otte, C Saathoff, T Schlaefer, A Knopp, T. Stenosis Analysis by Synergizing MPI and Intravascular OCT In: *8th International Workshop on Magnetic Particle Imaging (IWMPI)2018*, p. 217-2018.
36. Grüttner M, Knopp T, Franke J, Heidenreich M, Rahmer J, Halkola A, Kaethner C, Borgert J, and Buzug TM. On the formulation of the image reconstruction problem in magnetic particle imaging. *Biomed Tech (Berl)* 58: 583-591, 2013.
37. Haegele J, Biederer S, Wojtczyk H, Graser M, Knopp T, Buzug TM, Barkhausen J, and Vogt FM. Toward cardiovascular interventions guided by magnetic particle imaging: first instrument characterization. *Magn Reson Med* 69: 1761-1767, 2013.
38. Haegele J, Duschka RL, Graeser M, Schaecke C, Panagiotopoulos N, Ludtke-Buzug K, Buzug TM, Barkhausen J, and Vogt FM. Magnetic particle imaging: kinetics of the intravascular signal in vivo. *Int J Nanomed* 9: 4203-4209, 2014.
39. Haegele J, Rahmer J, Gleich B, Borgert J, Wojtczyk H, Panagiotopoulos N, Buzug TM, Barkhausen J, and Vogt FM. Magnetic particle imaging: visualization of instruments for cardiovascular intervention. *Radiology* 265: 933-938, 2012.
40. Herborn CU, Vogt FM, Lauenstein TC, Dirsch O, Corot C, Robert P, and Ruehm SG. Magnetic resonance imaging of experimental atherosclerotic plaque: comparison of two ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide. *J Magn Reson Imaging* 24: 388-393, 2006.
41. Herz S, Vogel P, Dietrich P, Kampf T, Ruckert MA, Kickuth R, Behr VC, and Bley TA. Magnetic Particle Imaging Guided Real-Time Percutaneous Transluminal Angioplasty in a Phantom Model. *Cardiovasc Intervent Radiol* 41: 1100-1105, 2018.
42. Herz S, Vogel P, Kampf T, Dietrich P, Veldhoen S, Ruckert MA, Kickuth R, Behr VC, and Bley TA. Magnetic Particle Imaging-Guided Stenting. *J Endovasc Ther* 26: 512-519, 2019.
43. Herz S, Vogel P, Kampf T, Ruckert MA, Veldhoen S, Behr VC, and Bley TA. Magnetic Particle Imaging for Quantification of Vascular Stenoses: A Phantom Study. *Ieee T Med Imaging* PP: 1-1, 2017.
44. Khandhar AP, Ferguson RM, Arami H, and Krishnan KM. Monodisperse magnetite nanoparticle tracers for in vivo magnetic particle imaging. *Biomaterials* 34: 3837-3845, 2013.
45. Khandhar AP, Keselman P, Kemp SJ, Ferguson RM, Goodwill PW, Conolly SM, and Krishnan KM. Evaluation of PEG-coated iron oxide nanoparticles as blood pool tracers for preclinical magnetic particle imaging. *Nanoscale* 9: 1299-1306, 2017.
46. Knopp T, Biederer S, Sattel T, Erbe M, and Buzug T. Über das Auflösungsvermögen von Magnetic-Particle-Imaging. In: *Bildverarbeitung für die Medizin 2011*, edited by Handels H, Ehrhardt J, Deserno TM, Meinzer H-P, and Tolxdorff T. Springer Berlin Heidelberg, 2011, p. 329-333.
47. Knopp T, Biederer S, Sattel TF, Erbe M, and Buzug TM. Prediction of the Spatial Resolution of Magnetic Particle Imaging Using the Modulation Transfer Function of the Imaging Process. *Ieee T Med Imaging* 30: 1284-1292, 2011.
48. Knopp T, and Buzug TM. How Magnetic Particle Imaging Works. In: *Magnetic Particle Imaging An Introduction to Imaging Principles and Scanner Instrumentation*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012, p. 11-61.
49. Knopp T, and Hofmann M. Online reconstruction of 3D magnetic particle imaging data. *Phys Med Biol* 61: 0031-9155, 2016.
50. Kooi ME, Cappendijk VC, Cleutjens KB, Kessels AG, Kitslaar PJ, Borgers M, Frederik PM, Daemen MJ, and van Engelshoven JM. Accumulation of ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in human atherosclerotic plaques can be detected by in vivo magnetic resonance imaging. *Circulation* 107: 2453-2458, 2003.
51. Kopp AF, Laniado M, Dammann F, Stern W, Gronewaller E, Balzer T, Schimpfky C, and Claussen CD. MR imaging of the liver with Resovist: safety, efficacy, and pharmacodynamic properties. *Radiology* 204: 749-756, 1997.
52. Kratz H, Eberbeck D, Wagner S, Taupitz M, and Schnorr J. Synthetic routes to magnetic nanoparticles for MPI. *Biomed Tech (Berl)* 58: 509-515, 2013.

53. Lova N, Knappe P, Wiekhorst F, Eberbeck D, Thunemann AF, and Trahms L. Hydrodynamic and magnetic fractionation of superparamagnetic nanoparticles for magnetic particle imaging. *J Magn Magn Mater* 380: 266-270, 2015.
54. Lu K, Goodwill P, Zheng B, and Conolly S. Multi-Channel Acquisition for Isotropic Resolution in Magnetic Particle Imaging. *IEEE Trans Med Imaging* 37: 1989-1998, 2018.
55. Lüdtke-Buzug K, Biederer S, Sattel TF, Knopp T, and Buzug TM. Particle-Size Distribution of Dextran- and Carboxydextran-Coated Superparamagnetic Nanoparticles for Magnetic Particle Imaging. In: *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, September 7 - 12, 2009, Munich, Germany: Vol 25/8 Micro- and Nanosystems in Medicine, Active Implants, Biosensors*, edited by Dössel O, and Schlegel W. Springer Berlin Heidelberg, 2010, p. 226-229.
56. Lüdtke-Buzug K, Haegele J, Biederer S, Sattel TF, Erbe M, Duschka RL, Barkhausen J, and Vogt FM. Comparison of commercial iron oxide-based MRI contrast agents with synthesized high-performance MPI tracers. *Biomed Tech (Berl)* 58: 527-533, 2013.
57. Ludwig F, Kuhlmann C, Wawrzik T, Dieckhoff J, Lak A, Kandhar AP, Ferguson RM, Kemp SJ, and Krishnan KM. Dynamic Magnetic Properties of Optimized Magnetic Nanoparticles for Magnetic Particle Imaging. *IEEE T Magn* 50: 2014.
58. Ludwig F, Remmer H, Kuhlmann C, Wawrzik T, Arami H, Ferguson RM, and Krishnan KM. Self-consistent magnetic properties of magnetite tracers optimized for magnetic particle imaging measured by ac susceptometry, magnetorelaxometry and magnetic particle spectroscopy. *J Magn Magn Mater* 360: 169-173, 2014.
59. Maintz D, Seifarth H, Raupach R, Flohr T, Rink M, Sommer T, Özgün M, Heindel W, and Fischbach R. 64-slice multidetector coronary CT angiography: in vitro evaluation of 68 different stents. *European Radiology* 16: 818-826, 2006.
60. Martin Bland J, and Altman D. STATISTICAL METHODS FOR ASSESSING AGREEMENT BETWEEN TWO METHODS OF CLINICAL MEASUREMENT. *The Lancet* 327: 307-310, 1986.
61. McAuliffe MJ LF, McGarry D, Gandler W, Csaky K, Trus BL, editors. Medical Image Processing, Analysis and Visualization in clinical research. *14th IEEE Symp Computer-Based Medical Systems* pp.381-386, 2001.
62. Meschede D, and Gerthsen C. *Gerthsen Physik*. Springer Spektrum Berlin Heidelberg, 2010, p. p.145-162.
63. Nonent M, Ben Salem D, Serfaty J-M, Buthion V, Pasco-Papon A, Rotaru C, Bressollette L, Papon X, Pachai C, Fortrat JO, Gouny P, Badra A, Berge J, Le Bras Y, Cottier JP, Gauvrit j-y, and Douek P. Overestimation of moderate carotid stenosis assessed by both Doppler US and contrast enhanced 3D-MR angiography in the CARMEDAS study. 2011, p. 148-155.
64. Panagiotopoulos N, Duschka RL, Ahlborg M, Bringout G, Debbeler C, Graeser M, Kaethner C, Ludtke-Buzug K, Medimagh H, Stelzner J, Buzug TM, Barkhausen J, Vogt FM, and Haegele J. Magnetic particle imaging: current developments and future directions. *Int J Nanomedicine* 10: 3097-3114, 2015.
65. Rahmer J, Antonelli A, Sfara C, Tiemann B, Gleich B, Magnani M, Weizenecker J, and Borgert J. Nanoparticle encapsulation in red blood cells enables blood-pool magnetic particle imaging hours after injection. *Phys Med Biol* 58: 3965-3977, 2013.
66. Rahmer J, Gleich B, Bontus C, Schmale I, Schmidt J, Kanzenbach J, Woywode O, Weizenecker J, and Borgert J. Rapid 3D in vivo magnetic particle imaging with a large field of view. In: *Int Society for Magnetic Resonance in Medicine, 19th Annu Meeting, Montreal2011*, p. 3285.
67. Rahmer J, Gleich B, Borgert J, and Weizenecker J. 3D real-time magnetic particle imaging: Encoding and reconstruction aspects. In: *Magnetic Nanoparticles: Particle Science, Imaging Technology, and Clinical Applications: Proceedings of the First International Workshop on Magnetic Particle Imaging: World Scientific2010*, p. 126-131.
68. Rahmer J, Gleich B, David B, Bontus C, Schmale I, Schmidt J, Weizenecker J, Mende O, Woywode O, Vollertsen C, Sattel T, Gressmann J, Heinrich M, and Borgert J.

- 3D line imaging on a clinical magnetic particle imaging demonstrator. In: *5th International Workshop on Magnetic Particle Imaging (IWMPi)2015*, p. 1-1.
69. Rahmer J, Weizenecker J, Gleich B, and Borgert J. Signal encoding in magnetic particle imaging: properties of the system function. *BMC Med Imaging* 9: 4, 2009.
70. Ruehm SG, Corot C, Vogt P, Kolb S, and Debatin JF. Magnetic resonance imaging of atherosclerotic plaque with ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in hyperlipidemic rabbits. *Circulation* 103: 415-422, 2001.
71. Salamon J, Hofmann M, Jung C, Kaul MG, Werner F, Them K, Reimer R, Nielsen P, Vom Scheidt A, Adam G, Knopp T, and Ittrich H. Magnetic Particle / Magnetic Resonance Imaging: In-Vitro MPI-Guided Real Time Catheter Tracking and 4D Angioplasty Using a Road Map and Blood Pool Tracer Approach. *Plos One* 11: 2016.
72. Sedlacik J, Frölich A, Spallek J, Forkert ND, Faizy TD, Werner F, Knopp T, Krause D, Fiehler J, and Buhk J-H. Magnetic Particle Imaging for High Temporal Resolution Assessment of Aneurysm Hemodynamics. *Plos One* 11: e0160097, 2016.
73. System MIMPI. <https://www.magneticinsight.com/momentum-imager/>.
74. Vaalma S, Rahmer J, Panagiotopoulos N, Duschka RL, Borgert J, Barkhausen J, Vogt FM, and Haegele J. Magnetic Particle Imaging (MPI): Experimental Quantification of Vascular Stenosis Using Stationary Stenosis Phantoms. *Plos One* 12: 2017.
75. Vogel P, Markert J, Ruckert MA, Herz S, Kessler B, Dremel K, Althoff D, Weber M, Buzug TM, Bley TA, Kullmann WH, Hanke R, Zabler S, and Behr VC. Magnetic Particle Imaging meets Computed Tomography: first simultaneous imaging. *Sci Rep* 9: 019-48960, 2019.
76. Vogel P, Ruckert MA, Klauer P, Kullmann WH, Jakob PM, and Behr VC. Traveling Wave Magnetic Particle Imaging. *Ieee T Med Imaging* 33: 400-407, 2014.
77. Wegner F, Friedrich T, Panagiotopoulos N, Valmaa S, Goltz JP, Vogt FM, Koch MA, Buzug TM, Barkhausen J, and Haegele J. First heating measurements of endovascular stents in magnetic particle imaging. *Phys Med Biol* 63: 1361-6560, 2018.
78. Wegner F, Friedrich T, von Gladiss A, Grzyska U, Sieren MM, Ludtke-Buzug K, Frydrychowicz A, Buzug TM, Barkhausen J, and Haegele J. Magnetic Particle Imaging: Artifact-Free Metallic Stent Lumen Imaging in a Phantom Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2: 019-02347, 2019.
79. Weizenecker J, Borgert J, and Gleich B. A simulation study on the resolution and sensitivity of magnetic particle imaging. *Phys Med Biol* 52: 6363-6374, 2007.
80. Weizenecker J, Gleich B, and Borgert J. Magnetic particle imaging using a field free line. *Journal of Physics D: Applied Physics* 41: 105009, 2008.
81. Weizenecker J, Gleich B, Rahmer J, and Borgert J. Micro-magnetic simulation study on the magnetic particle imaging performance of anisotropic mono-domain particles. *Phys Med Biol* 57: 7317-7327, 2012.
82. Weizenecker J, Gleich B, Rahmer J, Dahnke H, and Borgert J. Three-dimensional real-time in vivo magnetic particle imaging. *Phys Med Biol* 54: L1-L10, 2009.
83. Weller D, Salamon JM, Frolich A, Moddel M, Knopp T, and Werner R. Combining Direct 3D Volume Rendering and Magnetic Particle Imaging to Advance Radiation-Free Real-Time 3D Guidance of Vascular Interventions. *Cardiovasc Intervent Radiol* 16: 019-02340, 2019.
84. Ziemian S, Lowa N, Kosch O, Bajj D, Wiekhorst F, and Schutz G. Optimization of Iron Oxide Tracer Synthesis for Magnetic Particle Imaging. *Nanomaterials* 8: 2018.

## 7 Danksagungen

Ich bedanke mich bei all denjenigen, die zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Ganz besonders bedanke ich mich bei PD Dr. med. Julian Hägele für die durchgehend herausragende Betreuung und Unterstützung, die großartige Zusammenarbeit, seine hilfreichen Korrekturen dieser Arbeit sowie sein Gutachten als Erstberichterstatter.

Weiterhin gilt mein Dank

Herrn Dr. rer. nat. Jürgen Rahmer und der Philips GmbH Innovative Technologies, Hamburg für die Durchführung und technische Supervision der Experimente am Scanner.

Herrn Professor Dr. med. Jörg Barkhausen für die Aufnahme an der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin und den Einstieg in das MPI-Forschungsgebiet.

Herrn Professor Dr. med. Florian Vogt für die Aufnahme in die MPI-Forschungsgruppe und meiner Annahme als Doktorandin.

Meinen Kollegen der Arbeitsgruppe, insbesondere Herrn Dr. med. Franz Wegner und Dr. med. Nikolaos Panagiotopoulos für die gute Zusammenarbeit und freundliche Arbeitsatmosphäre.

Christoph Linke, Dr. rer. nat. Christoph Vaalma, Sinan Gezgin und Dr. med. Lisa Teske für die kritische Durchsicht der Entwürfe dieser Arbeit.

Meiner Familie und meinen Freunden für Ihre vielfältige, herzliche und unermüdliche Unterstützung in allen Lebenslagen.





