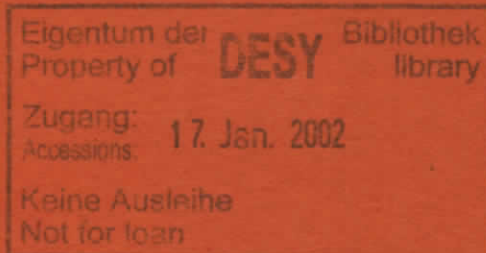


DESY SR-82-24

Dezember 1982



OBERLEGUNGEN ZUR NICHT-INVASIVEN

KORONARANGIOGRAPHIE MIT SYNCHROTRONSTRAHLUNG

von

W.-R. Dix

Deutsches Elektronen-Synchrotron DESY, Hamburg

C.-C. Glüer

II. Institut für Experimentalphysik, Universität Hamburg

W. Graeff

Hamburger Synchrotronstrahlungslabor HASYLAB am
Deutschen Elektronen-Synchrotron DESY, Hamburg

K.-H. Höhne

Institut für Mathematik und Datenverarbeitung in
der Medizin, Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Hamburg

W. Kupper

Kardiologische Abteilung der II. Medizinischen Klinik,
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Hamburg

ISSN 0723-7979

DESY behält sich alle Rechte für den Fall der Schutzrechtserteilung und für die wirtschaftliche Verwertung der in diesem Bericht enthaltenen Informationen vor.

DESY reserves all rights for commercial use of information included in this report, especially in case of filing application for or grant of patents.

To be sure that your preprints are promptly included in the
HIGH ENERGY PHYSICS INDEX,
send them to the following address (if possible by air mail) :

DESY
Bibliothek
Notkestrasse 85
2 Hamburg 52
Germany

OBERLEGUNGEN ZUR NICHT-INVASIVEN

KORONARANGIOGRAPHIE MIT SYNCHROTRONSTRAHLUNG

von

W.-R. Dix

Deutsches Elektronen-Synchrotron DESY, Hamburg

C.-C. Glüer

II. Institut für Experimentalphysik, Universität Hamburg

W. Graeff

Hamburger Synchrotronstrahlungslabor HASYLAB am
Deutschen Elektronen-Synchrotron DESY, Hamburg

K.-H. Höhne

Institut für Mathematik und Datenverarbeitung in
der Medizin, Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Hamburg

W. Kupper

Kardiologische Abteilung der II. Medizinischen Klinik,
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Hamburg

ISSN 0723-7979

Zusammenfassung

Die koronare Herzerkrankung und ihre schwerste Form, der akute Myokardinfarkt, stellt von Morbidität und Mortalität das bedeutendste medizinische Problem unserer Zeit dar. Um die erschreckend hohe Zahl Infarktoter zu verringern, wären entsprechend wirkungsvolle Vorsorgeuntersuchungen notwendig. Die heute gebräuchliche Methode der selektiven Koronarangiographie für die Untersuchung der Koronararterien ist dafür ungeeignet. Nur eine nicht-invasive Methode wäre für eine solche Untersuchung geeignet.

Nach Abwägung der verschiedenen in der Medizin gebräuchlichen nicht-invasiven Methoden scheint einzig die Digitale Subtraktions-Angiographie (DSA) von räumlicher und zeitlicher Auflösung her aussichtsreich.

Im ersten Teil des zweiten Kapitels wird der derzeitige Stand der Arbeiten im Bereich der DSA dargestellt. Dabei zeigt sich, daß die Dichromographie mit Synchrotronstrahlung bisher die besten Erfolgsaussichten für die Abbildung von Koronararterien hat.

Im folgenden werden die physikalischen Grundlagen der Dichromographie und die ersten Vorversuche beim SSRL und DESY beschrieben. In Kapitel 3 sind Zielsetzung und die Einzelheiten der bei DESY geplanten Experimente dargestellt. In Kapitel 4 wird gezeigt, daß bei der zu erwartenden zeitlichen und räumlichen Auflösung des Detektorsystems Untersuchungen am menschlichen Herzen möglich sein müßten. Bei diesen Überlegungen wird u. a. auf Probleme der Strahlenbelastung des Patienten, auf Kreislaufzeiten und zu erwartende Kontrastmittelkonzentrationen eingegangen.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einführung
 - 1.1. Medizinische Problemstellung
 - 1.2. Nicht-invasive Untersuchungsverfahren
 - 1.2.1. Röntgen-Computertomographie
 - 1.2.2. Ultraschallverfahren
 - 1.2.3. Kernspin-Resonanzverfahren (NMR)
 - 1.2.4. Nuklearmedizinische Verfahren
 - 1.2.5. Schwerionen-Radiographie
 - 1.2.6. Digitale Subtraktions-Angiographie
2. Intravenöse Angiographie
 - 2.1. Übersicht über bisherige Methoden der Digitalen Subtraktions-Angiographie (DSA)
 - 2.1.1. Zeitsubtraktion
 - 2.1.1.1. Methode
 - 2.1.1.2. Entwicklungsmöglichkeiten
 - 2.1.1.3. Grenzen der Methode
 - 2.1.1.4. Anwendungen in der Klinik
 - 2.1.1.5. Untersuchungen des Herzens
 - 2.1.2. Energiesubtraktion
 - 2.1.2.1. Breitband-Energiesubtraktion
 - 2.1.2.2. Dichromographie
 - 2.2. Mögliche Anwendung der DSA zur Darstellung der Koronararterien
 - 2.2.1. Medizinische und physikalische Grundlagen
 - 2.2.2. Entwicklung fortgeschrittener Bildverarbeitungsmethoden
 - 2.2.3. Dichromographie mit Synchrotronstrahlung
 - 2.2.3.1. Mindeststrahlenbelastung
 - 2.2.3.2. Mindestintensität der Quelle
 - 2.2.3.3. Maximal zulässige Bandbreite
 - 2.3. Bisherige Arbeiten zur Dichromographie mit Synchrotronstrahlung
 - 2.3.1. Voruntersuchungen im SSRL
 - 2.3.2. Voruntersuchungen im DESY

3. Geplante Experimente beim DESY
 - 3.1. Voraussetzungen und Ziele der DESY-UKE-Arbeitsgruppe
 - 3.2. Experimentelle Komponenten
 - 3.2.1. Quelle und Meßplatz
 - 3.2.2. Monochromator
 - 3.2.3. Detektorsystem
 - 3.2.4. Bildverarbeitungssystem
 - 3.2.4.1. Aufbau
 - 3.2.4.2. Vorversuche
4. Untersuchungen an Patienten
 - 4.1. Theoretische Überlegungen
 - 4.1.1. Kontrastmittelkonzentration
 - 4.1.2. Trennung der Koronararterien von anderen jodhaltigen Strukturen
 - 4.1.3. Vergleich der Strahlenbelastung
 - 4.2. Voruntersuchungen
 - 4.2.1. Bolusinjektion
 - 4.2.2. Kreislaufzeiten
 - 4.2.3. Bewegungsunschärfe
 - 4.2.4. Geplante weitere Voruntersuchungen
5. Literaturverzeichnis

1. Einführung

1.1. Medizinische Problemstellung

Die koronare Herzerkrankung und ihre schwerste Form, der akute Myokardinfarkt, stellt von Morbidität (Erkrankungshäufigkeit) und Mortalität (Sterblichkeit) das bedeutendste medizinische Problem unserer Zeit dar¹. Im dritten Quartal 1980 starben nach Angaben des statistischen Bundesamtes in der Bundesrepublik Deutschland einschließlich West-Berlin rund 85 000 Personen an Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems². Der akute Myokardinfarkt war in 20 000 Fällen die Todesursache; erst an zweiter Stelle der Todesursachen-Statistik folgten bösartige Neubildungen. Daher ist eine der wichtigsten Fragen, wie künftig diese erschreckend hohe Zahl Infarkt-toter verringert werden kann.

Die Ursache eines akuten Myokardinfarkts ist meist eine akute, okkludierende Koronararterienthrombose (akuter Verschluss eines Herzkranzgefäßes durch ein Blutgerinnsel), die sich an vorher bestehenden Koronararterien-Stenosen entwickelt. Werden kritische Koronararterien-Stenosen vor Eintritt eines Myokardinfarkts entdeckt, könnte durch die Bypass-Chirurgie der stenosierte Gefäßbereich überbrückt und der Blutfluß zu minderversorgten Herzmuskelarealen wieder hergestellt werden. Ein solches Vorgehen setzt die Kenntnis der anatomischen Situation an den Herzkranzgefäßen unbedingt voraus. Sie kann bislang nur durch die selektive Koronarangiographie erworben werden. Diese Untersuchungstechnik wurde vor gut 20 Jahren von Sones und Mitarbeitern an der Cleveland-Klinik eingeführt³. Nach einer Modifikation der Untersuchungstechnik durch Judkins⁴, die in Hamburg überwiegend angewandt wird, wird dabei ein feiner, teflonbeschichteter Katheter (Durchmesser der Spitze 1,8 mm) über die Bein-Schlagader und die Aorta bis zu den aus der Aortenwurzel abgehenden Koronararterien vorgeschoben und eine kleine Menge jodhaltigen Kontrastmittels (Urografin 76[®]) in die Herzkranzgefäße injiziert (Abb. 1). Hierdurch können der Hauptstamm der linken sowie der rechten Herzkranzarterie und ihre Verzweigungen sichtbar gemacht werden. Der Durchmesser der Herzkranzgefäße und ihrer Verzweigungen liegt bei etwa 5 mm im Stamm und vermindert sich bis unter 1 mm in den Gefäßverzweigungen. Von besonderem Interesse sind die in Abb. 1 gekennzeichneten Gefäßabschnitte über 1 mm inneren Durchmessers, da im allgemeinen nur diese für Bypass-Operationen geeignet sind.

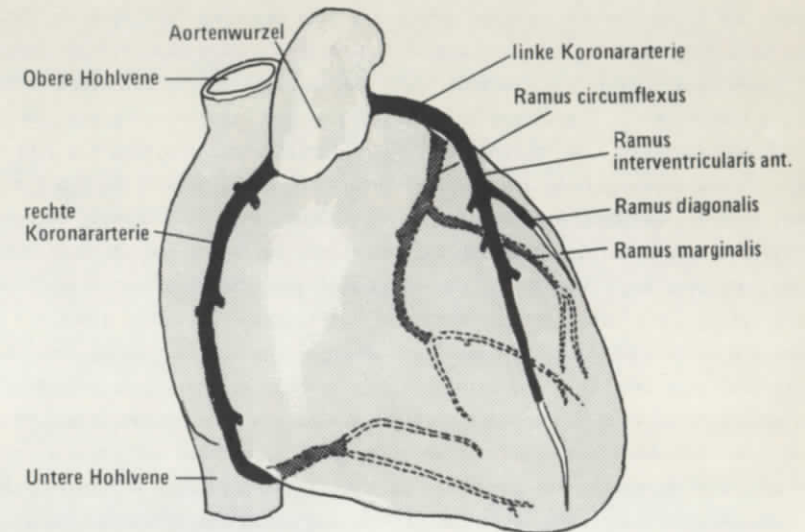


Abb. 1 Schematische Darstellung der Koronararterien des menschlichen Herzens

- Vorderseite: durchgezogene Linien
- Rückseite: gestrichelte Linien
- Operationsfähig: ausgefüllte Gefäßabschnitte

Es wird geschätzt, daß sich derzeit weltweit jährlich über eine halbe Million Patienten einer Koronarangiographie unterziehen⁵. In etwa 1,5 % der Untersuchungen muß mit schwereren Komplikationen gerechnet werden, zu denen vor allen Dingen Nachblutungen aus der Kathetereintrittsstelle zählen, außerdem Herzrhythmusstörungen bis hin zum Kammerflimmern sowie Herzstillstand oder embolische, periphere Gefäßverschlüsse. Die Letalität (Sterblichkeit der Untersuchten) des Verfahrens liegt bei 1,5 o/oo⁶.

In der Bundesrepublik Deutschland stehen heute ca. 50 Herzkatheter-Laboratorien zur Verfügung, in denen eine Koronarangiographie durchgeführt werden kann, d. h. ein Angiographieplatz für 1,2 Millionen Einwohner. Um die z. T. erheblichen Wartezeiten auf einen Untersuchungstermin auf ein vernünftiges Maß zu reduzieren, müßte die Anzahl der Kathetermeßplätze schätzungsweise verdoppelt werden,

so daß ein Laboratorium für 500 000 Einwohner zur Verfügung stünde. Diese Zahlen sind in den USA, Holland und der Schweiz bereits erreicht⁵.

Allein der apparative Aufwand für die Neueinrichtung eines Herzkathetermeßplatzes - ohne Kosten für Untersuchungsräume, Personal und laufenden Unterhalt - liegt bei 3 Millionen DM. Für die geforderten 50 neuen Kathetermeßplätze belieben sich die Einrichtungskosten demgemäß auf mindestens 150 Millionen DM.

Auch damit wäre es jedoch nur möglich, symptomatische Patienten, d. h. Patienten, die aufgrund ihrer Beschwerden den Arzt aufgesucht haben, zu untersuchen. Die große Anzahl symptomfreier Patienten, bei denen sich eine Koronarsklerose (Verengung der Herzkranzgefäße durch Verdickungen der Gefäßinnenwand) entwickelt hat und bei denen der plötzliche Herztod oder der innerhalb der ersten Stunden tödlich verlaufende ausgedehnte Myokardinfarkt die Erstmanifestation, und in diesen Fällen leider auch das Ende ihrer Erkrankung sind, würden hiervon nicht profitieren.

Um diese Bevölkerungsgruppe mitzuerfassen, müßte eine hinreichend genaue, gefahrlosere, weniger belastende und beliebig oft wiederholbare Untersuchungsmethode entwickelt werden, die als sogenannte "Screening-Methode" möglicherweise im Rahmen der Gesundheitsvorsorgeuntersuchungen bei gefährdeten Bevölkerungsgruppen durchgeführt werden kann. Für eine solche Untersuchung kämen nur nicht-invasive Methoden, bei denen das Einführen eines Herzkatheters also nicht notwendig ist, infrage. Von der Anwendung einer solchen Methode wären folgende Vorteile zu erwarten:

1. Risikominderungen gegenüber der invasiven Koronarangiographie.
2. Kostenersparnis pro Untersuchung, da die nicht-invasiven Untersuchungsverfahren ambulant durchgeführt werden können und damit der für die Herzkatheteruntersuchung notwendige stationäre Aufenthalt entfielen.
3. Zeit und damit Kostenersparnis auf dem ärztlichen Sektor, da die nicht-invasiven Untersuchungstechniken nach Einarbeitungszeit auch von Hilfskräften durchgeführt werden können.

4. Möglichkeit zur beliebig häufigen Wiederholung der Untersuchungen im Sinne eines "follow-up" in gefährdeten Bevölkerungsgruppen und bei Kontrolluntersuchungen nach Bypass-Operationen. Damit könnten auch neue Erkenntnisse über die Entwicklung und den natürlichen Verlauf der Koronarsklerose gewonnen werden.

1.2. Nicht-invasive Untersuchungsverfahren

Für eine nicht-invasive Darstellung der Herzkranzgefäße, d. h. ohne daß ein Katheter in den Patienten eingeführt werden muß, stehen zum gegenwärtigen Zeitpunkt im Prinzip sechs verschiedene Untersuchungsverfahren zur Verfügung^{7,8}, deren Vor- oder Nachteile im folgenden kurz dargestellt werden sollen:

1.2.1. Röntgen-Computertomographie

Die Technik wurde primär nicht entwickelt, um die Gefäßanatomie, sondern um unterschiedliche Absorptionskoeffizienten verschiedener Gewebe darzustellen und damit eine Analyse der unterschiedlichen Gewebstrukturen im menschlichen Körper zu ermöglichen. Für die Koronararteriendarstellung durch eine Kontrastmittelinjektion z. B. in eine Armvene wird ein Gerät benötigt, das eine dreidimensionale Rekonstruktion des Gefäßverlaufs ermöglicht⁹. Bisher steht hierfür nur ein Gerät in der Mayo-Klinik zur Verfügung; die Rechenzeit zur Darstellung eines Untersuchungsganges liegt allerdings bei 160 Stunden. Das zeitliche Auflösungsvermögen bei schnellen Bewegungen des Herzens ist immer noch zu gering, denn eine Untersuchung dauert heute ca. 2 Sekunden, die Meßdauer ist also länger als ein Herzzyklus (eine normale Ruheherzfrequenz des Patienten von 60 - 80 Schlägen pro Minute vorausgesetzt). Die Entwicklung eines ultraschnellen CT-Scanners (50 msec Meßzeit) hat in San Francisco begonnen¹⁰⁻¹², wobei ein Auflösungsvermögen von 2,7 mm erwartet wird. Aus anatomischen Gründen sind damit deshalb nur die drei großen Hauptkoronargefäße (Abb. 1) in ihrem Anfangsverlauf sicher darzustellen. Außerdem wird mit diesem Gerät wiederum jeweils nur eine Schicht des Herzens dargestellt, der dreidimensionale Verlauf der Herzkranzgefäße kann somit nicht erfaßt werden.

1.2.2. Ultraschallverfahren

Die Ultraschallverfahren in der Kardiologie haben ihren festen Platz bei der Darstellung sich bewegender Oberflächen (Herzklappen), zur Gewebscharakterisierung sowie in Verbindung mit der Doppler-Technik zur Bestimmung der Blutflußgeschwindigkeit. Die Gefäßdarstellung mit diesen Verfahren ist limitiert durch die geringe Eindringtiefe des Ultraschallstrahles sowie der Schallabsorption durch atheromatöse Plaques (Verdickungen der Gefäßinnenwand, die aus Cholesterin und möglicherweise Kalksalzkristalleinlagerungen, Bindegewebe und Zellen bestehen und bei der Koronararteriosklerose auftreten). Außerdem wird lediglich eine Auflösung von etwa 5 mm erreicht.

1.2.3. Kernspin-Resonanzverfahren (NMR)

Mit dieser Methode wird die Konzentration verschiedener Atomkerne (Wasserstoff, Natrium, Phosphor u.a.) sowie deren Energiegehalt gemessen. Damit gelingt die Gewebscharakterisierung; außerdem sind mit Einschränkungen Aussagen über den Stoffwechselzustand des Gewebes möglich. Nachteil des Verfahrens, weswegen ein Einsatz zur Koronargefäßdarstellung nicht infrage kommen dürfte, ist das relativ geringe zeitliche Auflösungsvermögen (Relaxationszeit für Blut ca. 400 msec). Außerdem ist die Magnetfeldstärke des Wechselfeldes nicht beliebig steigerbar, da dann eine Aufwärmung des untersuchten Objekts befürchtet werden muß.

1.2.4. Nuklearmedizinische Verfahren

Sie erreichen nicht das notwendige Auflösungsvermögen. Auch die für die Emissions-Tomographie neu entwickelten Geräte erreichen nur etwa 7 mm. Die Untersuchungen erfolgen über kinetische Analysen, für die nur eine geringe Statistik gewonnen werden kann.

1.2.5. Schwerionen-Radiographie

Diese Methode erlaubt ein Auflösungsvermögen von 2 mm. Sie wurde bisher nur an der University of California praktiziert¹³. Es wird der Energieverlust von durch das Gewebe tretenden schnellen, geladenen Kernen (z. B. ^{12}C) gemessen. Dieser ist der Elektronendichte des Gewebes proportional. Die Methode ist weniger empfindlich für Kontrastmittel als Untersuchungen mit Röntgenstrahlen, da kein fotoelektrischer Effekt wie bei der Röntgenstrahlung, sondern nur Ionisationsprozesse auftreten.

1.2.6. Digitale Subtraktions-Angiographie

Die einzige erfolgversprechende Möglichkeit zur nicht-invasiven Darstellung von Koronararterien bietet derzeit die intravenöse Angiographie mit Röntgenstrahlen, die in Verbindung mit der digitalen Bildverarbeitung potentiell mehr Informationen bieten kann als die konventionelle Angiographie, da auch eine spätere Bearbeitung der gespeicherten Bilder möglich ist. Mit dieser Methode ist die benötigte Auflösung von 0,5 mm erreichbar.

2. Intravenöse Angiographie

Intravenöse Untersuchungstechniken werden hauptsächlich für Untersuchungen der Morphologie des Gefäßsystems angewandt. Dabei wird im allgemeinen ein Kontrastmittel in eine Vene der Extremitäten injiziert. Das Kontrastmittel wird mit dem Blut an den Ort der Untersuchung transportiert, wo es bei Durchleuchtung mit Röntgenstrahlen dargestellt werden kann. Die entstehenden Röntgenbilder werden über ein Fernsehsystem betrachtet und über eine daran angeschlossene Digitisierereinrichtung digital gespeichert.

Trotz der unbestrittenen Vorteile der intravenösen Untersuchung für den Patienten wird diese nicht-invasive Methode die risikoreicheren selektiven Untersuchungen, bei denen das Kontrastmittel mit einem Katheter direkt an den Ort der Untersuchung gebracht wird, nie ganz verdrängen können, weil die bei intravenösen Untersuchungen entstehenden Bilder von schlechterer Qualität sind. Die Gründe sind folgende:

- Am Ort der Untersuchung ist die Kontrastmittelkonzentration erheblich geringer als bei selektiver Angiographie. Deshalb ist das Signal/Rausch-Verhältnis, d. h. das Verhältnis von durch Kontrastmittel bewirkten Grauwerten zu den durch statistischen Untergrund bewirkten, so klein, daß auf den Bildern normalerweise nichts zu sehen ist. Die besten heute erhältlichen Röntgenapparaturen benötigen eine Kontrastmittelkonzentration von mindestens 2 bis 3 %.
- Das Kontrastmittel kann nicht beliebig schnell in die Vene injiziert werden. Deswegen ist der Kontrastmittel-Bolus zeitlich lang und wird auf dem Weg zum Ort der Untersuchung weiter verschmiert. Außerdem verteilt er sich überall im Körper. Daraus ergibt sich, daß Hintergrund und Umgebung des untersuchten Gefäßes ebenfalls mit Kontrastmittel angefärbt sind. Aus diesem Grunde ist eine isolierte Darstellung von Teilen des Gefäßsystems nicht möglich.

In der klinischen Routine verwendbare Bilder bekommt man nur dann, wenn es gelingt, diesen Untergrund (sowohl überlagerte nicht angefarbte als auch angefarbte Strukturen) zu subtrahieren und den Kontrast in den Bildern zu verstärken. Derartige Subtraktionen wurden bereits vor 40 Jahren mit Filmtechnik versucht. Die Subtraktionsmethode wurde aber erst vor einigen Jahren erfolgversprechend, als man die technischen Voraussetzungen zur digitalen Subtraktion von Röntgen-

bildern hatte und damit eine größere Flexibilität bezüglich Subtraktionsverfahren (verschiedene Algorithmen) und Darstellung erreichte. Eines der ersten praktikablen Geräte für diese Techniken war das von der DESY-UKE-Arbeitsgruppe entwickelte System CA-1^{14,15}. Im Folgenden wird über den aktuellen Stand auf diesem Gebiet berichtet^{8,16,17,18,19}.

2.1. Übersicht über die bisherigen Methoden der Digitalen Subtraktions-Angiographie (DSA)

Die Eliminierung des Untergrundes in den Röntgenaufnahmen und damit die kontrastverbesserte Darstellung der gesuchten Gefäße kann man durch zwei verschiedene Methoden erreichen, die als "Zeitsubtraktion" und als "Energiesubtraktion" bekannt sind. Diese Subtraktionstechniken bringen im übrigen auch große Vorteile für die selektive Angiographie, z. B. wird weniger Kontrastmittel benötigt, die entstehenden Projektionsbilder werden besser usw. Darauf soll in diesem Bericht aber nicht weiter eingegangen werden.

Für intravenöse Untersuchungen ist die digitale Subtraktion von Bildern unerlässlich. Alle heute im klinischen Bereich eingesetzten Systeme für intravenöse Angiographie benutzen die Zeitsubtraktionsmethode.

2.1.1. Zeitsubtraktion

2.1.1.1. Methode

Bei der Zeitsubtraktion wird grundsätzlich so vorgegangen:

- Von dem digitisierten Röntgenbild, in dem die zu untersuchenden Gefäße mit Kontrastmittel angefärbt sind, wird ein Bild (die Maske) logarithmisch subtrahiert, das aufgenommen wurde, bevor das Kontrastmittel das Gefäß erreichte. Logarithmische Subtraktion ist erforderlich, da die Röntgenabsorption exponentiell zunimmt.

- Das entstehende Subtraktionsbild, auf dem im Prinzip nur noch die angefärbten Gefäße zu sehen sind, wird verstärkt.
- Das verstärkte Subtraktionsbild kann zur besseren Orientierung in das Originalbild zurückprojiziert werden.

Oft werden jeweils mehrere Bilder vor und nach Kontrastmittelgabe - z. T. gewichtet - aufintegriert, um das Rauschen in den Bildern herabzusetzen. Dann werden die beiden entstehenden Bilder subtrahiert (Abb. 2).

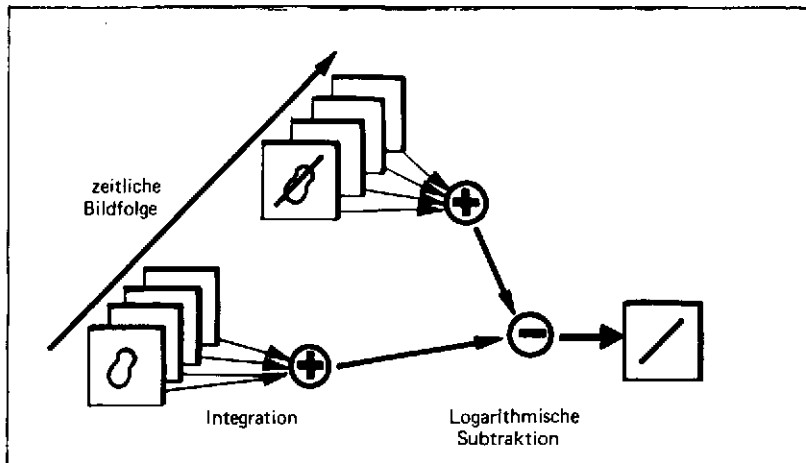


Abb. 2 Darstellung der Methode

Heute bieten eine Reihe von Firmen bereits Systeme an, mit denen diese einfache Form der Bildverarbeitung und -verbesserung in Echtzeit ausgeführt werden kann. Die Systeme können alle an Röntgenanlagen von hoher Qualität angeschlossen werden. Ihr Aufbau ist ähnlich und im Prinzip einfach (Abb. 3).

Für die meisten Untersuchungen reicht eine Bildfrequenz von 0,5 bis 2 Bildern pro Sekunde aus. Die Röntgenröhren werden entsprechend gepulst betrieben. Bei Untersuchungen des Herzens allerdings sind mindestens 25 Bilder/sec notwendig, weil es sich um ein bewegtes Organ handelt.

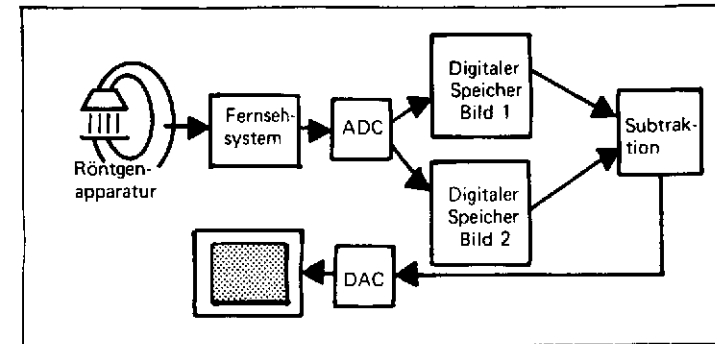


Abb. 3 Systemaufbau

2.1.1.2. Entwicklungsmöglichkeiten

Mit der Anwendung fortgeschrittener Bildverarbeitungsmethoden bei der Subtraktion und Darstellung der Bilder läßt sich sicher in Zukunft noch eine Reihe von Verbesserungen bezüglich der sich ergebenden Subtraktionsbilder erreichen. So könnten auf die Bilder vor der Subtraktion "räumliche Filter" zur Glättung angewandt werden. Da man allerdings kleine Details und Intensitätssprünge (Kanten von kleinen Gefäßen) sehen will, sind einfache Filter nicht ausreichend, da diese die Bilder "verschmieren". Komplizierte Filter dagegen brauchen viel Rechenzeit. Besser geeignet ist daher die 1-dimensionale zeitliche Filterung, wozu allerdings Bildserien und kontinuierliche Röntgenstrahlung notwendig sind. Angenommen wird dabei, daß sich die Kontrastmittelanfärbung in einem Punkt nicht abrupt ändert. Bei dieser Filterung wird für jedes Bildelement die Intensitäts-Zeit-Kurve extrahiert und gefiltert (Abb. 4).

Aus der so entstandenen verbesserten Bildserie können dann Bilder für die Subtraktion selektiert werden. Auf diese Weise würde erreicht, daß ohne Anwendung komplizierter Algorithmen die Details auf den einzelnen Bildern erhalten bleiben. Auch der technische Aufwand ist geringer, da keine gepulsten Röntgenröhren

verwandt werden. Das Signal/Rausch-Verhältnis muß außerdem nicht 500, sondern nur etwa 50 - 100 erreichen.

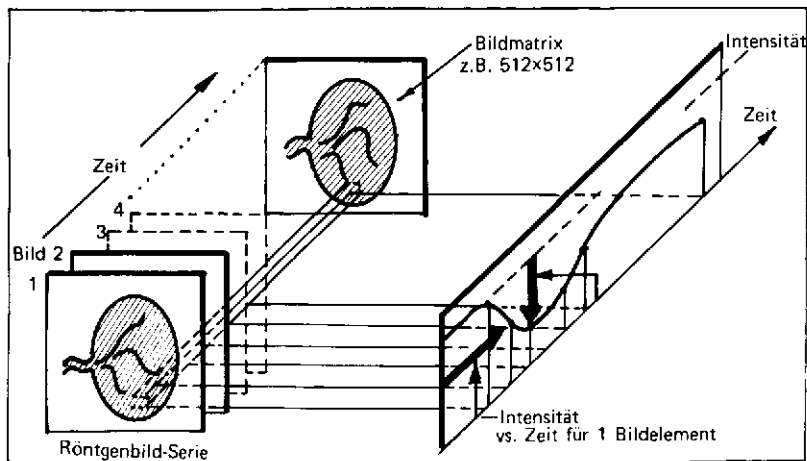


Abb.4 Intensitäts-Zeit-Kurve

Nicht nur die Ausgangsbilder können bearbeitet werden, sondern auch die durch Subtraktion entstandenen. So könnte man z. B. mit Algorithmen für Kantenverstärkungen Bildverbesserungen erreichen.

2.1.1.3. Grenzen der Methode

Trotz dieser angedeuteten aussichtsreichen Möglichkeiten der digitalen Subtraktionsangiographie mittels Zeitsubtraktion bleiben eine Reihe von Problemen bisher ungelöst:

- Das größte Problem ist, daß der Patient sich in der Zeit zwischen Herstellung der Maske und der eigentlichen Aufnahme nicht bewegen darf, da sonst die Subtraktion nicht stimmt. Es wurden verschiedene Verfahren vorgeschlagen, um einen Bewegungsausgleich zwischen Maske und Aufnahme zu erreichen¹⁶. Diese Verfahren sind noch im Versuchsstadium.

- Bereits die Bewegungen der Arterienwände stören und ergeben Artefakte.
- Um Defekte in Arterien mit Sicherheit erkennen zu können, müssen Programme entwickelt werden, die mindestens 2 Projektionen verarbeiten können, weil in diesem Falle 1 Projektion nicht ausreicht.
- Die entstehenden Subtraktionsbilder sind sehr abhängig von den Zeitpunkten vor und nach der Injektion, an denen die Maske und die Aufnahme gemacht werden. Die Auswahl dieser Zeitpunkte versuchen Obermüller et al.²⁰ derzeit zu automatisieren, indem der Verlauf der Kontrastmittelanfärbung berücksichtigt wird.

2.1.1.4. Anwendungen in der Klinik

Die beschriebene Problematik bei intravenöser Angiographie und bei der Zeitsubtraktion macht es verständlich, daß klinische Erfolge bisher nur dort erreicht wurden, wo es sich um Untersuchung von langsam variierenden Strukturen ohne überlagerte Bewegung handelt. So wird über erfolgreiche Untersuchungen berichtet^{21,22,23,24,25,26} bei

- Halsschlagadern,
- Aorta und ersten Nebenästen,
- Arterien der Extremitäten und
- Nierenarterien.

Weitaus schwieriger sind Untersuchungen des

- arteriellen und venösen Flusses im Hirn und
- der Lungenarterien.

Hierbei machen sich schon Bewegungen durch den Herzschlag und im zweiten Fall die Atembewegung störend bemerkbar. So ist es bisher auch nur gelungen, die großen Lungenarterien mit intravenöser Technik einigermaßen zufriedenstellend darzustellen.

2.1.1.5. Untersuchungen des Herzens

Am schwierigsten sind Untersuchungen des Herzens. Hier müssen Bildserien für eine schnelle, nicht periodische Bewegung aufgenommen werden. Man erhält dabei für jede Projektion eine Bildsequenz. In den besten bisher realisierten Systemen lassen sich in Echtzeit bis zu 128 Bilder (256 x 256 Bildpunkte) digital speichern, wobei bis zu 50 Bilder/sec aufgenommen werden, jedes Bild mit 256 Graustufen (8 bit) pro Bildpunkt. Andere Systeme speichern Bilder mit einem Raster von 1024 x 1024 Bildpunkten; z. T. ist die Auflösung pro Bildpunkt 10 bit.

Das Herz führt während eines Herzschlages keineswegs nur eine Kontraktion, sondern zusätzlich noch eine Translations- und Rotationsbewegung aus. Das bewirkt, daß man zufriedenstellende Ergebnisse nur mit herzphasen-getriggelter Subtraktions- und Integrationstechnik erhält. Die 3-dimensionale Bewegung macht es aber auch dann noch notwendig, eine Dekomposition der überlagerten Bewegungen durchzuführen.

Besonders störend ist die Überlagerung der Herzbewegung und der Atmung. Ein einfacher Ansatz benutzt zeitliche Hochpaßfilterung, um die schnelle Herzbewegung von der langsamen Atembewegung zu trennen^{27,28,29,30}. Dieser als "time interval differencing" (TID) bezeichnete Algorithmus ist in den meisten kommerziellen Systemen realisiert. Dabei werden durch einfache punktweise Subtraktion der Grauwerte in jeweils zwei Bildern, die in einem zu definierenden zeitlichen Abstand aufgenommen werden, Differenzbilder hergestellt. In diesen Differenzbildern treten nur dort Grauwerte auf, wo eine schnelle zeitliche Änderung der Grauwerte in den Originalbildern vorlag.

Außerdem gibt es Versuche, mittels räumlicher Kreuzkorrelation die optimalen Masken bezüglich der Atmungsbewegung für digitale Subtraktion zu finden^{27,31}. Diese Verfahren sind aber sehr rechenaufwendig.

Bei Untersuchung von Koronararterien kommt die störende Überlagerung der Herzbewegung und der Blutflußbewegung hinzu. Trotz dieser Schwierigkeiten wird in mehreren Gruppen an intravenösen Untersuchungstechniken für das Herz gearbeitet¹⁸. Es gibt erste Ergebnisse bei der Bestimmung des Volumens und der Auswurf fraktion des linken Ventrikels, der Herzwandbewegung³² und von Shunts³³. Auch erste Versuche zur Beurteilung eines Bypass-Transplantats für Koronar-

arterien wurdendurchgeführt¹⁸. Koronararterien selbst konnten aber bisher durch intravenöse Angiographie noch nicht dargestellt werden.

2.1.2. Energiesubtraktion

Die Schwächung von Röntgenstrahlung bei Transmission ist material- und energieabhängig. Diese Energieabhängigkeit wird bisher klinisch nicht genutzt. In energieselektiven Systemen wird berücksichtigt, daß die Energieabhängigkeit der Röntgenstrahlen-Absorption durch jodhaltiges Kontrastmittel in den bei der Röntgendiagnostik benutzten Energiebereichen (50 bis 150 kVp Röhrenspannung) von derjenigen durch Gewebe und durch Knochen verschieden ist. Diese verschiedenen Energieabhängigkeiten werden ausgenutzt, um die Abbildung der Gefäße von der des Gewebes und der Knochen zu trennen, so daß z. B. Röntgenbilder entstehen, auf denen nur die mit jodhaltigem Kontrastmittel angefärbten Gefäße zu sehen sind.

Das Schwächungsverhalten von Röntgenstrahlen beim Durchgang durch Gewebe, Knochen und Kontrastmittel wird im medizinisch benutzten Bereich von ca. 20 keV - 100 keV vornehmlich durch zwei physikalische Vorgänge bestimmt: die Comptonstreuung nimmt mit zunehmender Energie monoton ab, während das Absorptionsverhalten des fotoelektrischen Effektes durch das Auftreten von sogenannten "Kanten" (Abb. 5) innerhalb des ebenfalls monotonen Abfalls gekennzeichnet ist.

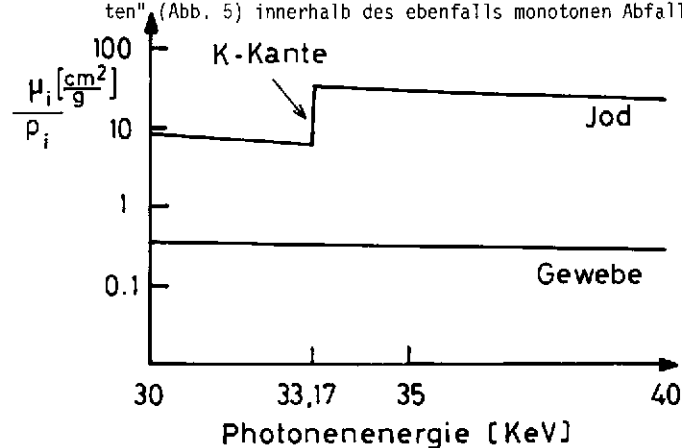


Abb. 5

Energieabhängigkeit des totalen Massenschwächungskoeffizienten im Bereich um 33 keV. Für Jod ergibt sich bei 33170 eV ein Kantensprung; bei Gewebe ist der Verlauf monoton mit einer Abnahme um $0,1 \text{ cm}^2/\text{g}$ pro 10 000 eV (Knochen entsprechend mit $0,47 \text{ cm}^2/\text{g}$ pro 10 000 eV).

Die K-Kante von Jod entsteht beispielsweise dadurch, daß bei der Energie eines einfallenden Photons von 33,17 keV gerade ein Elektron aus der K-Schale des Jods in ein höheres Niveau angehoben werden kann und infolgedessen das Photon absorbiert wird.

Bei den energieselektiven Techniken gibt es zwei Methoden, die Breitband-Energiesubtraktion und die Dichromographie, deren Grundlagen im folgenden dargestellt werden sollen.

2.1.2.1. Breitband-Energiesubtraktion

Beim Breitband-Dual-Energie-Subtraktionssystem^{34,35,36} werden zwei Bilder mit zwei verschiedenen Röntgenspektren, die ihre maximale Intensität deutlich oberhalb der Kante des Jods haben (z. B. 85 kVp und 135 kVp), aufgenommen. Da die Kantenstruktur hier keine Rolle mehr spielt, läßt sich der lineare Schwächungskoeffizient $\mu_i^{\text{tot}}(E)$ darstellen durch

$$\mu_i^{\text{tot}}(E) = a_i^{\text{C}} \cdot \mu^{\text{C}}(E) + a_i^{\text{f}} \cdot \mu^{\text{f}}(E).$$

Die Energieabhängigkeit der materialunabhängigen Funktionen $\mu^{\text{C}}(E)$ und $\mu^{\text{f}}(E)$ ist bekannt. Durch Messen der Schwächung der Röntgenstrahlen für zwei Spektren verschiedener Energiebereiche können die Werte a_i^{C} und a_i^{f} bestimmt werden.

Nimmt man bei der Untersuchung mit Röntgenstrahlen jeweils zwei Bilder mit verschiedenen Spektren auf, so kann man durch Subtraktion der beiden Bilder jeweils den Kontrast entweder von Gewebe oder Knochen eliminieren.

Um sowohl Gewebe- als auch Knochenkontrast weitgehend zu entfernen, gibt es zwei Methoden:

Zum einen kennt man die "Hybride Subtraktion", bei der 2 Bilder mit verschiedenen Energiespektren vor Kontrastmittelgabe und 2 ebensolche Bilder nach Kontrastmittelgabe aufgenommen werden. Mit der oben beschriebenen Methode wird das Gewebe in den jeweiligen Bildpaaren entfernt. Danach werden die Knochen durch Subtraktion (Zeitsubtraktion) der entstandenen beiden Bilder eliminiert. Vorausgesetzt bei dieser Methode wird:

1. Alle zufälligen Bewegungen im Körper kommen vom Gewebe - die Knochen sind also zwischen der Aufnahme der beiden Doppelbilder unbewegt.

2. Die Streuung der Röntgenstrahlung ist bei Durchleuchtung mit und ohne Kontrastmittel gleich.

Eine zweite Methode ist die Aufnahme von 3 Bildern mit 3 verschiedenen Spektren. Macovski et al.³⁷ können damit in einem Phantom eine Jodkonzentration von 20 mg/cm² bei einer Gewebedicke von 20 cm und 2 g/cm² Knochen gut sehen, wobei sich Knochen vollständig und Gewebe fast vollständig subtrahieren lassen. Die Autoren hoffen, auch Jodanfärbungen von 10 mg/cm² sichtbar machen zu können.

Bei beiden Methoden werden als Detektoren gewöhnlich "line-scan"-Systeme benutzt, mit denen jede Zeile eines Bildes einzeln gemessen wird. Die Zeilen werden anschließend zu einem Bild zusammengesetzt. So wird die Streuung minimiert und trotzdem werden große Gesichtsfelder ähnlich denen der Bildverstärker erhalten.

2.1.2.2. Dichromographie

Bei der anderen Form der Energiesubtraktion, der Dichromographie bzw. K-Kanten-Subtraktion (Abb. 5), nimmt man ein Bild mit einem monochromatischen Röntgenstrahl auf, dessen Energie kurz unter der K-Kante des Kontrastmittels Jod von 33,17 keV liegt. Ein zweites Bild wird mit einem monochromatischen Röntgenstrahl - Energie kurz oberhalb der K-Kante - aufgenommen. Da die Absorptionskurven von Gewebe und Knochen in diesem Energiebereich flach verlaufen, erhält man bei Subtraktion der beiden Bilder ein Bild, in dem nur noch die Jodanfärbung zu sehen ist - also z. B. das Kontrastmittel in den Gefäßen. Erste Messungen erfolgten Anfang der 70er Jahre durch Kelcz et al. mit Zwei-³⁸ und Drei-Strahl-Techniken³⁹. Die Subtraktion erfolgte durch analoge Video-Subtraktion. Kruger⁴⁰ und Riederer⁴¹ führten 1977 digitale Systeme für die Subtraktion ein. Houk et al.⁴² wandten diese Energiesubtraktionsmethode 1979 für intravenöse Angiokardiographie an. Die hauptsächlichsten Begrenzungen aller dieser Messungen ergaben sich dadurch, daß der quasi-monochromatische Röntgenstrahl durch starkes Filtern von Spektren normaler Röntgenröhren entstand. Durch die geringe verbleibende Intensität war die Statistik nach Transmission durch das Gewebe zu gering, zumal bei Energiebereichen von 33 keV die Absorption sehr hoch ist. Die Technik ist limitiert auf Gewebedicken von höchstens 15 cm⁴². Riederer et al.⁴³ ist es gelungen, in einem Phantom Knochen und Gewebe bei einer Jodanfärbung von

10 mg/cm² bis auf einen Rest (äquivalent 1 mg/cm² Jod) zu entfernen. Die Restanfärbung ist darauf zurückzuführen, daß die benutzte Röntgenstrahlung nicht vollkommen monochromatisch ist.

Einen erfolversprechenden Fortschritt erreichten Rubenstein et al.⁴⁴, indem sie statt gefilterter Röntgenspektren Synchrotronstrahlung benutzten, aus der durch Bragg-Diffraktion (Beugung an Kristallgittern) monochromatische Röntgenstrahlen hergestellt werden. Die so entstehende Röntgenstrahlung hat in einem schmalen Energieband (ca. 20 eV) eine um 3 Zehnerpotenzen stärkere Intensität als Röntgenstrahlung aus den besten heute lieferbaren Röntgenröhren. Mit diesem Verfahren konnte in einem Phantom eine Jodauflösung von 2,5 mg/cm² bei vollständiger Subtraktion des Untergrundes nachgewiesen werden. Die Auflösung betrug 0,5 mm. Es bestehen gute Aussichten, Jodanfärbungen von 1 mg/cm² bei einer Gewebestärke von 20 cm sichtbar zu machen, was den Anforderungen genügt, die bei Untersuchungen der Koronararterien mit intravenöser Kontrastmittelgabe gestellt werden.

Alle in diesem Kapitel beschriebenen Methoden der Energiesubtraktion sind noch im Entwicklungsstadium; keine ist in der klinischen Routine eingesetzt.

2.2. Mögliche Anwendung der DSA zur Darstellung der Koronararterien

Die in Kapitel 2.1 beschriebenen mittels Zeitsubtraktion und Energiesubtraktion gewonnenen Ergebnisse zeigen, daß mit der Dichromographie unter Benutzung von Synchrotronstrahlung die Bedingungen für die Darstellung der Koronararterien am ehesten zu erreichen sind.

Trotzdem darf nicht unbeachtet bleiben, daß zur Herstellung von Synchrotronstrahlung ein großer Aufwand notwendig ist und erhebliche Kosten anfallen. Deshalb muß sorgfältig geprüft werden, ob nicht eine billigere Methode gefunden werden kann, die die oben genannten Bedingungen ebenso oder wenigstens annähernd so gut erfüllt.

2.2.1. Medizinische und physikalische Grundlagen

Aufgrund der medizinischen und physikalischen Randbedingungen ergeben sich konkrete Anforderungen an die Methode.

Als medizinische Randbedingungen wären zu nennen:

- Die räumliche Auflösung sollte 0,5 mm betragen, um Arterienabschnitte bis zu 1 mm Durchmesser sichtbar zu machen (siehe Kap. 1.1.).
- Unter der Annahme einer maximalen Geschwindigkeit der Gefäße von 6 cm/sec ergibt sich aus dieser räumlichen Auflösung eine zeitliche Auflösung von 4 ms (siehe Kap. 3.2.2.).
- Die Strahlenbelastung sollte nicht mehr als 10 rem maximale Oberflächendosis betragen, was deutlich unter dem Mittelwert der Belastung bei konventioneller Angiographie liegt (siehe Kap. 4.1.3.).
- Aufgrund der pharmakologischen Erfahrung beschränkt sich die Wahl des Kontrastmittels auf Jod (siehe Kap. 4.1.1.).
- Durch die intravenöse Applikation von Jod ist am Ort der Untersuchung eine Jodkonzentration von mindestens 10 mg/ml Jod erreichbar (siehe Kap. 4.1.1.).
- Oberlagerungen von Gefäßen und störendem Untergrund sollen getrennt werden.

Als physikalische Randbedingungen wären zu nennen:

- Die Meßgröße, hier die Intensität der transmittierten Röntgenstrahlung, unterliegt statistischen Schwankungen. Naturgegeben ist das Quantenrauschen (siehe Kap. 2.2.3.1.). Hinzu kommt - abhängig vom System - das Detektorrauschen (siehe Kap. 3.2.3.).
- Für die Bildverarbeitung sollte das Signal/Rausch-Verhältnis des Differenzbildes möglichst größer als 3 sein.
- Der Bildkontrast kann durch Streuung im Patienten herabgesetzt werden.

Speziell bei der Dichromographie kommt hinzu:

- Die energetisch am höchsten liegende Absorptionskante, die K-Kante, liegt für Jod bei 33,17 keV.
- Hieraus ergibt sich eine Halbwertsdicke von 2,1 cm für die Absorption von Röntgenstrahlung dieser Energie im Gewebe.
- Die Energieabhängigkeit der Absorption setzt eine obere Grenze für die Bandbreite des genutzten Strahlungsspektrums (siehe Kap. 2.2.3.3.).

Dabei geht es zunächst einmal nur um die morphologische Darstellung der Koronararterien. Die quantitative Bestimmung des Blutflusses ist weit schwieriger und würde weitere Anforderungen stellen.

2.2.2. Entwicklung fortgeschrittener Bildverarbeitungsmethoden

Man könnte daran denken, die normalen Röntgenröhren weiter zu verbessern und dadurch bessere Ausgangsbilder zu erhalten. Gepulste Röntgenröhren mit der für unsere Problemstellung notwendigen Leistung können heutzutage noch nicht gebaut werden. Selbst dann, wenn es diese gäbe, wäre es außerdem noch notwendig, die bisherigen Bildverarbeitungsmethoden zu verbessern.

So könnte man versuchen, die entstehenden Bilder durch räumliche Filter zu verbessern, wobei diese Methode sehr empfindlich für Störungen ist. Es müßte - ebenso wie bei der Dichromographie - durch Hochpaßfilter (hebt steile Kanten hervor) der Kontrast durch den angefärbten Untergrund von dem der Koronararterien getrennt werden (Abb. 6b und 6c).

Durch Bandpaßfilter, bei denen man z. B. nur Objekte von ca. 1 mm Breite als real, alle anderen als Störungen betrachtet, könnten sich weitere Verbesserungen erreichen lassen, aber auch Artefakte entstehen. Ob damit der bei einer normalen Röntgenröhre zusätzlich auftretende Untergrund durch nicht angefärbtes Material (Abb. 6a) ebenfalls beseitigt werden könnte, ist deshalb fraglich.

Eventuell könnte man mit Bildserien arbeiten und die dadurch gewonnene Zeitinformation ausnutzen. Es lassen sich 2 Methoden denken:

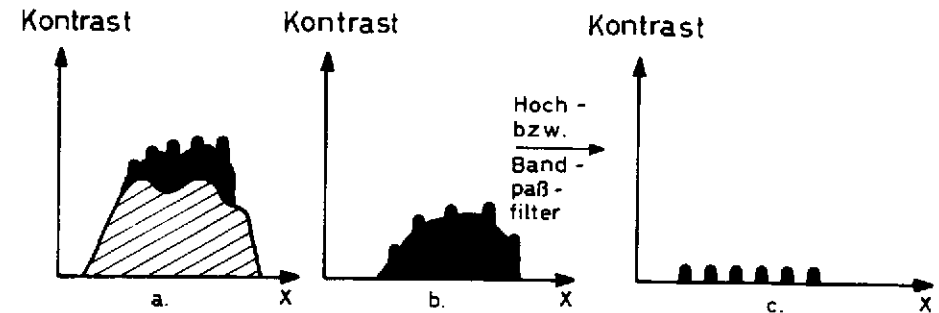


Abb. 6 Schnitte durch einzelne Bilder
 a) Koronararterien und angefärbter Untergrund und nicht angefärbter Untergrund
 b) Koronararterien und angefärbter Untergrund
 c) Koronararterien

1. Man versucht, den Untergrund durch Bewegungserkennung zu beseitigen (Abb. 7).

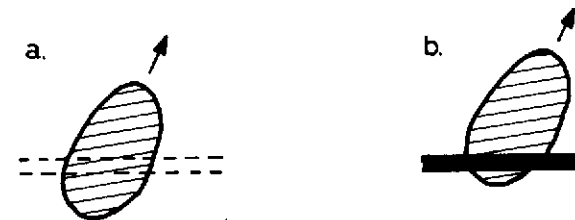


Abb. 7 Untergrundsubtraktion durch Bewegungserkennung
 a) Arterie ohne Kontrastmittel
 b) Arterie mit Kontrastmittel - Untergrund hat sich bewegt

Das kann gelingen, wenn sich der Untergrund anders (z. B. langsamer, entgegengesetzt usw.) bewegt als die Koronararterien. Man muß dann aber auch den Untergrund in jedem Bild wiedererkennen (z. B. ein Organ) und von Bild zu Bild in Deckung bringen können.

2. Man kann auch zeitliche Filterung anwenden, indem die zeitliche Änderung der Kontrastmittelanfärbung in jedem Punkt betrachtet wird (Abb. 8).

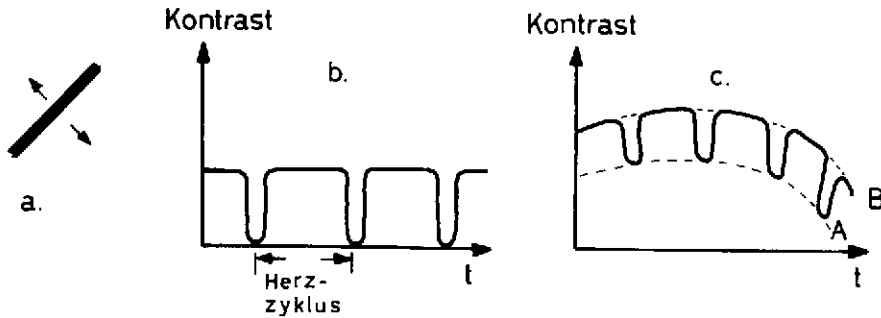


Abb. 8 Untergrundsubtraktion durch zeitliches Filtern

- Räumliche Bewegung der Arterie
- Zeitliche Änderung der durch die angefärbte Arterie bewirkten Kontrastmittelanfärbung in einem Bildpunkt
- Wie b), aber einschließlich Untergrund

Eine sich hin- und herbewegende angefärbte Arterie würde in einem Bildpunkt eine Kontrastmittelanfärbung wie in Abb. 8b ergeben. Der Untergrund, der sich z. B. mit der Atemfrequenz bewegt, würde überlagert (Abb. 8c) und ließe sich durch Subtraktion der Kurven A und B entfernen.

Sicher lassen sich auch die drei genannten möglichen Methoden zur Beseitigung des Untergrundes kombinieren. Es kann aber nicht vorausgesagt werden, ob sie zum Ziel führen, obwohl derartige Filtermethoden schon in anderen medizinischen Bereichen seit langer Zeit ausprobiert werden. Sie haben jedenfalls bisher in die klinische Routine noch keinen Eingang gefunden⁴⁵, da eine selektive Hervorhebung der interessierenden Strukturen meist nicht gelingt, weil in der Regel Artefakte auftreten.

Auch wäre bei Bildserien, die für zeitliche Filterung notwendig sind, mit derart starken Röntgenröhren eine viel höhere Strahlenbelastung des Patienten zu erwarten als mit konventionellen selektiven Aufnahmen. Bei einer Auflösung von 1 mm und einem sichtbaren Kontrastunterschied von 1 % brauchen Fernsehsysteme etwa 1 mR pro Bild. Bei einer Transmission von 1 % würde das bedeuten, daß der Patient pro Bildserie mit einigen hundert R belastet würde.

2.2.3. Dichromographie mit Synchrotronstrahlung

Diese Überlegungen zeigen, daß die nicht-invasive Untersuchung von Koronarterien mit normalen Röntgenröhren und fortgeschrittenen Bildverarbeitungsmethoden zwar weiter vorangetrieben werden sollte: die Erfolgsaussichten sind aber gering, so daß die Parallelentwicklung der Dichromographie unverzichtbar ist. Hierfür ist die Erzeugung intensiver monochromatischer Röntgenstrahlung notwendig. Versuche, diese im Bereich von 33 keV unter Ausnutzung von diskreten Röntgenspektren - Bestrahlung bestimmter Materialien⁴⁶ bzw. radioaktive Präparate - herzustellen, haben bisher nicht zum Erfolg geführt. Es ist auch fraglich, ob die für die Transmission notwendigen Intensitäten erreichbar wären.

So bleibt als bisher einzige bekannte Quelle die Synchrotronstrahlung. Die Dichromographie mit Synchrotronstrahlung läßt gegenüber Methoden mit Röntgenstrahlung aus einer Röntgenröhre folgende Vorteile erwarten:

- Der nicht angefärbte Untergrund im Bild wird nicht sichtbar. Man kann also eventuell weniger Kontrastmittel geben. Das hätte einen kürzeren Bolus und damit weniger Überlagerung mit angefärbtem Untergrund zur Folge.
- Es sollten weniger Artefakte durch Untergrund und Bewegung auftreten.

Die Betrachtung der Zusammenhänge der in Kap. 2.2.1. angeführten Parameter soll den experimentellen Spielraum aufzeigen, in dem sich die Dichromographie verwirklichen läßt.

2.2.3.1. Mindeststrahlenbelastung

Wenn wir von einer räumlichen Auflösung von 0,5 mm ausgehen, so ist die Fläche des Bildelements $F = 0,5 \times 0,5 \text{ mm}^2 = 2,5 \times 10^{-3} \text{ cm}^2$. Die Zahl N der in diesem Bildelement registrierten Photonen (Detektorausbeute) schwankt im Idealfall, bei dem das zusätzliche Rauschen in der Detektorkette vernachlässigbar klein ist, um den Betrag \sqrt{N} . Vor und hinter der K-Kante werden N_1 bzw. N_2 Photonen gezählt. Das Differenzbild wird durch logarithmische Subtraktion gewonnen:

$$S = \ln \frac{N_1}{N_2} = \frac{\Delta\mu_J}{\rho_J} c_J + \frac{\Delta\mu_G}{\rho_G} c_G.$$

μ_i/ρ_i sind die totalen Massenschwächungskoeffizienten von Kontrastmittel bzw. Hintergrund. Δ bezeichnet die Differenz vor und hinter der K-Kante und c_i die jeweilige Massenbelegung (Masse/Fläche).

Aus den Schwankungen $\sqrt{N_1}$ und $\sqrt{N_2}$ der beiden Zählraten läßt sich nach dem Fehlerfortpflanzungsgesetz die mittlere Schwankung ΔS des Signals S angeben:

$$\Delta S = \sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}}.$$

Da $N_1 \sim N_2$, nehmen wir $\Delta S \sim \sqrt{2/N}$, wobei N einem mittleren Wert von N_1 und N_2 entspricht. Das Signal/Rausch-Verhältnis SNR ist somit

$$\text{SNR} = \frac{S}{\Delta S} = \frac{\Delta\mu_J}{\rho_J} c_J \sqrt{\frac{N}{2}}.$$

Löst man diese Gleichung nach N auf, so erhält man eine Mindestzahl von zu registrierenden Photonen, um ein bestimmtes Signal/Rausch-Verhältnis bei gegebener Massenbelegung zu erzielen:

$$N = 2 \left(\frac{\text{SNR}}{c_J} \right)^2 / \frac{\Delta\mu_J}{\rho_J}.$$

Bezeichnet man die Detektorausbeute mit ϵ und den einfallenden Photonenfluß (Photonenzahl/Fläche) mit ϕ_0 , so gilt andererseits:

$$N = \epsilon \phi_0 F \exp \left(- \frac{\mu_J}{\rho_J} c_J - \frac{\mu_G}{\rho_G} c_G \right).$$

Der notwendige Photonenfluß vor dem Patienten beträgt also bei zwei Bildern:

$$\phi_0 = 4 \left(\frac{\text{SNR}}{c_J} \right)^2 \frac{\exp \left(\frac{\mu_J}{\rho_J} c_J - \frac{\mu_G}{\rho_G} c_G \right)}{\epsilon F \left(\frac{\Delta\mu_J}{\rho_J} \right)^2}.$$

Dieser bewirkt wiederum eine Oberflächendosis K von

$$K = \phi_0 E \frac{\mu_a}{\rho},$$

wobei E die Photonenenergie und $\frac{\mu_a}{\rho}$ der Energieabsorptionskoeffizient für Gewebe ist.

Die Strahlenbelastung ist somit proportional zum Quadrat des geforderten Signal/Rausch-Verhältnisses, umgekehrt proportional zum Quadrat der Jodkonzentration und der räumlichen Auflösung und wächst exponentiell mit der durchstrahlten Gewebedicke.

Für den Fall von Jod als Kontrastmittel gelten folgende Zahlen:

Photonenenergie: $E = 33,17 \text{ keV} = 5,31 \times 10^{-15} \text{ Joule}$

Energieabsorptionskoeffizient für Gewebe: $\frac{\mu_a}{\rho} = 0,106 \text{ cm}^2/\text{g}$

Massenschwächungskoeffizient für Gewebe: $\frac{\mu_G}{\rho_G} = 0,352 \text{ cm}^2/\text{g}$

Massenschwächungskoeffizient für Jod vor der Kante: $\left(\frac{\mu_J}{\rho_J} \right)_1 = 6,55 \text{ cm}^2/\text{g}$

Massenschwächungskoeffizient für Jod hinter der Kante: $\left(\frac{\mu_J}{\rho_J} \right)_2 = 35,9 \text{ cm}^2/\text{g}$

$\left(\frac{\mu_J}{\rho_J} \right)_2 - \left(\frac{\mu_J}{\rho_J} \right)_1 = \frac{\Delta\mu_J}{\rho_J} = 29,4 \text{ cm}^2/\text{g}$

Photonenfluß: $\phi_0 = 1,6 \times 10^{10} \text{ Photonen}/\text{cm}^2$

Mit $SNR = 3$, $c_J = 1 \text{ mg/cm}^2$ (entsprechend $\rho_J = 10 \text{ mg/cm}^2$ und 1 mm Gefäßdurchmesser) und $c_G = 20 \text{ g/cm}^2$, was etwa einer Durchstrahlungslänge von 20 cm entspricht, resultiert bei einer Detektorausbeute von $\epsilon = 0,7$ (Stanforddetektor) für eine Doppelbelichtung ein Photonenfluß $\phi_0 = 1,6 \cdot 10^{10}$ Photonen/cm² und eine Oberflächendosis

$$K = 8,9 \times 10^{-3} \text{ J/kg} = 890 \text{ mrad} .$$

Bedenkt man, daß für jede 2,1 cm zusätzliches Gewebe sich die Dosis verdoppelt, so ist mit einer relativ hohen Strahlenexposition zu rechnen.

Um die Strahlenbelastung zu reduzieren, wäre die Verwendung eines Kontrastmittels mit höherer Ordnungszahl denkbar.

Entsprechende Zahlen für die Verwendung von beispielsweise Bi als Kontrastmittel lauten:

$$E = 90,5 \text{ keV} = 1,45 \times 10^{-14} \text{ Joule}$$

$$\frac{\mu_a}{\rho} = 0,025 \text{ cm}^2/\text{g}$$

$$\frac{\mu_G}{\rho_G} = 0,176 \text{ cm}^2/\text{g}$$

$$\frac{\Delta\mu_{Bi}}{\rho_{Bi}} = 5,44 \text{ cm}^2/\text{g}$$

$$\epsilon = 0,5 \quad (\text{Ge-Detektor})$$

$$K = 1,2 \times 10^{-2} \text{ J/kg} = 1,2 \text{ R}$$

$$\phi_0 = 3,3 \times 10^{10} \text{ Photonen/cm}^2$$

Die höhere Strahlendosis ergibt sich aus dem deutlich kleineren Wert von $\Delta\mu_{Bi}$ gegenüber $\Delta\mu_J$. Wegen der größeren Halbwertsdicke von etwa 4 cm in Gewebe führt jedoch die Verwendung von Bi oberhalb von 22 cm Gewebedicke zu geringeren Strahlendosen verglichen mit Jod.

2.2.3.2. Mindestintensität der Quelle

Für statische Experimente an Herzphantomen ist die Intensität der Quelle von untergeordneter Bedeutung, solange die resultierende Belichtungszeit das Speichervermögen der Detektorkette nicht überschreitet. Bei in-vivo-Aufnahmen macht es die notwendige zeitliche Auflösung von $t = 4 \text{ msec}$ erforderlich, den in Kap. 2.2.3.1. errechneten Photonenfluß in diesem Zeitraum zu registrieren.

Im obigen Beispiel ergibt sich aus dem Photonenfluß ϕ_0 eine notwendige Intensität der Quelle von $I_0 = \phi_0/t$ zu $I_0 = 4,0 \cdot 10^{10}$ Photonen/mm² sec. Intensitäten verschiedener Synchrotronstrahlungs-Quellen finden sich im Kap. 3.2.1. Dynamische Untersuchungen lassen sich an Quellen geringerer Intensität nur bei kleineren Durchstrahlungsdicken bzw. EKG-getriggert im bewegungsarmen Zeitraum des Herzzyklus mit niedrigerer zeitlicher Auflösung durchführen.

2.2.3.3. Maximal zulässige Bandbreite

Zur Abschätzung des Einflusses der Bandbreite auf den Kontrast nehmen wir an, daß sich innerhalb des betrachteten Energiebereiches ΔE die Änderung der Absorptionskoeffizienten $\mu_i(E)$ eines Materials i durch einen linearen Term beschreiben läßt:

$$\mu_i(E) = \mu_i(\bar{E}) + \mu_i'(E) \cdot (E - \bar{E}) .$$

\bar{E} bezeichnet den Mittelwert der Energie innerhalb des Intervalls ΔE . Die Spektralverteilung der einfallenden Strahlung und die Detektorausbeute können im jeweils betrachteten Intervall ΔE als konstant angesehen werden. Bei der Detektorausbeute gilt dies selbst bei Anwesenheit von Jod im Detektor.

Unter diesen Voraussetzungen läßt sich leicht zeigen, daß sich die Absorption eines Röntgenstrahls in einem (auch heterogenen) Medium, integriert über ein Energieintervall ΔE , allein durch die Kenntnis der Absorptionskoeffizienten für die mittlere Energie \bar{E} beschreiben läßt.

Aus Abb. 9 geht hervor, daß bei wachsendem Abstand δE der Mittelwerte \bar{E}_1 und \bar{E}_2 der Jodkontrast abnimmt, dagegen der Hintergrundkontrast ansteigt.

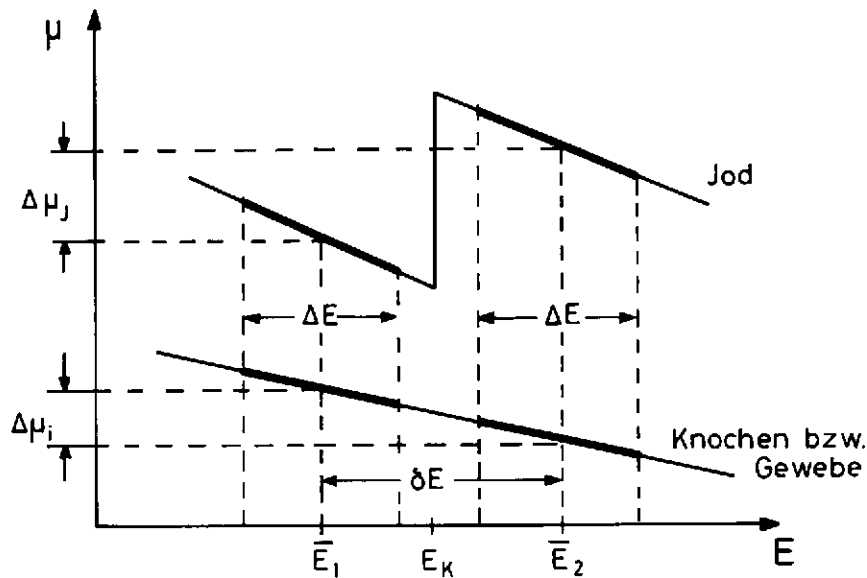


Abb. 9 Definition der im Text verwendeten Größen

Als konkretes Zahlenbeispiel sei die Transmission durch $c_J = 1 \text{ mg/cm}^2$ Jod, $c_G = 25 \text{ g/cm}^2$ Gewebe und $c_K = 3 \text{ g/cm}^2$ Knochen betrachtet. Für die Energieabhängigkeit der Differenzkontraste gilt⁴⁷:

$$\frac{\Delta\mu_J}{\rho_J} = 29,4 \frac{\text{cm}^2}{\text{g}} - 1,67 \cdot 10^{-3} \frac{\text{cm}^2}{\text{g} \cdot \text{eV}} \cdot \delta E$$

$$\frac{\Delta\mu_G}{\rho_G} = 1,1 \cdot 10^{-5} \frac{\text{cm}^2}{\text{g} \cdot \text{eV}} \cdot \delta E$$

$$\frac{\Delta\mu_K}{\rho_K} = 4,5 \cdot 10^{-5} \frac{\text{cm}^2}{\text{g} \cdot \text{eV}} \cdot \delta E$$

In unserem Modell gilt also:

$$\text{Jod: } \frac{\Delta\mu_J}{\rho_J} \cdot c_J = 0,029 - 1,7 \cdot 10^{-6} \cdot \delta E \text{ eV}^{-1}$$

$$\text{Gewebe: } \frac{\Delta\mu_G}{\rho_G} \cdot c_G = 2,7 \cdot 10^{-4} \cdot \delta E \text{ eV}^{-1}$$

$$\text{Knochen: } \frac{\Delta\mu_K}{\rho_K} \cdot c_K = 1,4 \cdot 10^{-4} \cdot \delta E \text{ eV}^{-1}$$

Setzt man nun Jodkontrast und die Summe des Hintergrundkontrastes gleich, so erhält man eine obere Grenze für die Energiedifferenz δE , in unserem Modell $\delta E = 70 \text{ eV}$.

Nimmt man eine Lücke von 20 eV im Bereich der Kante an, so resultiert für die Breite des monochromatischen Strahls $\Delta E = 50 \text{ eV}$ als maximal zulässiger Wert.

2.3. Bisherige Arbeiten zur Dichromographie mit Synchrotronstrahlung

2.3.1. Voruntersuchungen im SSRL

Ende 1979 schlugen Hughes et al.^{44,48,49,50} Messungen zur Dichromographie im Stanford Synchrotron Radiation Laboratory (SSRL) vor. Die ersten Messungen erfolgten Ende 1980. Die benötigte monochromatische Röntgenstrahlung erhält die Gruppe durch einen Synchrotronstrahl aus einem Wiggler-Magneten (Abb. 10). Hinter einem horizontalen Kollimator, der die Strahlbreite (z. Zt. 21 mm) dem Detektor anpaßt, folgt der Monochromator. Er besteht aus einem Silizium-Doppelkristall. Bei der ersten Reflexion wird die gewünschte Energie selektiert, die zweite sorgt dafür, daß der austretende Strahl parallel zum einfallenden Strahl ist. Bei Diffraktion an der Si(220)-Ebene ergibt sich ein Reflexionswinkel von $5,6^\circ$ für 33,17 keV-Röntgenstrahlung. Um die beiden Energien oberhalb und unterhalb der K-Kante des Jods beispielsweise im Abstand von $\delta E = 17 \text{ eV}$ zu erhalten, muß der Winkel des Kristalls um jeweils $2,4 \times 10^{-3}$ Grad verstellt werden.

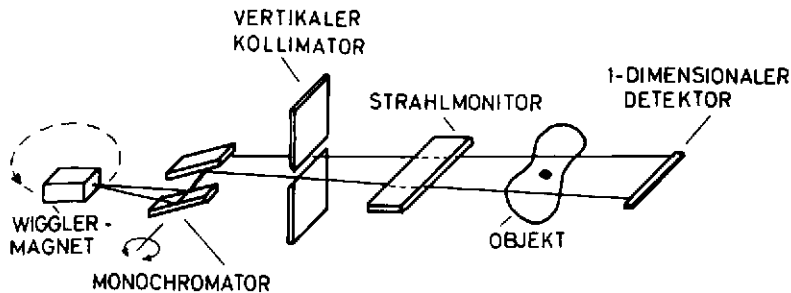


Abb. 10 Aufbau für Dichromographie-Messungen im SSRL (Seitenansicht)

Hinter dem Monochromator folgt ein vertikaler Kollimator von 1 mm Höhe, der die Strahlhöhe dem Detektor anpaßt und eine Bandbreite von 17 eV definiert. Da der Strahl in der Vertikalen nicht verändert werden kann, muß das nachfolgende zu untersuchende Objekt durch den Strahl gefahren werden. Durch die kontinuierliche Bewegung bei den in-vivo-Messungen (4 cm/sec) ergeben sich bei der Subtraktion der Bilder Artefakte, obwohl die Umschaltzeit nur 3 msec und die Meßzeit pro Energie 9 msec beträgt. Zur Vermeidung dieser Artefakte wurde noch ein beweglicher Schlitz angebracht. Er bewegt sich während der Aufnahme einer Zeile entsprechend der Geschwindigkeit des Objektes mit. Bei den Phantomaufnahmen wurde das zu untersuchende Objekt nicht kontinuierlich, sondern schrittweise bewegt. Als Detektor dient ein eindimensionaler Silizium-Halbleiterschüler (Silizium-Dicke 5 mm). Der Zähler ist 30 mm breit und besteht aus dreißig 0,9 mm breiten, um Abstand von 0,1 mm angebrachten Elementen. Die Elemente sind 5 mm hoch. Der Wirkungsgrad des Zählers für 33 keV-Röntgenstrahlung beträgt 70 %. Zur Herabsetzung des elektronischen Rauschens wird er bei -20°C betrieben.

Als erste Messungen mit diesem Aufbau, bei denen noch nicht alle Elemente des Zählers benutzt werden konnten, wurden durchgeführt:

- Messungen an Phantomen aus Plastik und Knochen (Stärke bis 12 g/cm^2). Es ließen sich Röhren von 1,5 mm Durchmesser, angefüllt mit jodhaltiger Flüssigkeit entsprechend $2,5\text{ mg/cm}^2$ Jod deutlich sichtbar machen. Der Untergrund konnte völlig subtrahiert werden. Bei diesen Aufnahmen wurden die beiden

Energien so gewählt, daß sie 50 eV oberhalb bzw. 50 eV unterhalb der K-Kante des Jods lagen.

- Messungen an einem präparierten Schweineherzen. Es wurden die Koronararterien mit einer Mischung aus Jodalcohol und Vaseline (20 mg/ml Jod) gefüllt. Nach Subtraktion der zwei Bilder bei verschiedenen Energien (50 eV oberhalb bzw. 50 eV unterhalb der K-Kante) sind die Koronararterien gut sichtbar. Ebenfalls sichtbar sind kleine Luftblasen, die beim Füllen der Koronararterien zufällig entstanden, sowie durch Abbinden simulierte Stenosen. Die Aufnahmen wurden mit einer Auflösung von $1\text{ mm} \times 1\text{ mm}$, $0,5\text{ mm} \times 0,5\text{ mm}$ sowie $0,25\text{ mm} \times 0,25\text{ mm}$ gemacht ($0,5\text{ mm}$ und $0,25\text{ mm}$ durch eine Maske vor den Elementen des Zählers). Dabei zeigte sich, daß eine Auflösung von $0,5\text{ mm}$ für diagnostische Zwecke notwendig, aber auch ausreichend ist. Außerdem wurden Koronararterien, linker Vorhof und linker Ventrikel mit jodhaltiger Substanz angefüllt (20, 10 und 5 mg/ml). Dadurch kam es auf dem subtrahierten Bild zur Überlagerung der Koronararterien und angefärbtem Untergrund. Mit "Kantenverstärkungs"-Methoden ließen sich die Koronararterien trotzdem verhältnismäßig gut sichtbar machen.

- Messungen an einem bewegten Phantom. Alle bisher aufgeführten Messungen fanden an statischen Objekten statt. Um zu prüfen, ob mit "line scan"-Systemen auch bewegte Koronararterien dargestellt werden können, wurde an einem Phantom gemessen, das mit unterschiedlichen Frequenzen bewegt werden konnte. Es zeigte sich, daß die "Gefäße" zwar verzerrt, aber immer noch mit dem richtigen Durchmesser und mit scharfen Kanten dargestellt werden konnten. Eine Momentaufnahme ist mit dieser Technik natürlich nicht möglich, da eine Messung bei einem 10 cm hohen Objekt ca. 2,5 sec dauert.

- Erste in-vivo-Messungen. Aufnahmen an einem lebenden Hund zeigen, daß Herz und Aorta darstellbar sind. Koronararterien sind auf den Bildern noch nicht zu sehen. Allerdings waren die Aufnahmen dadurch erschwert, daß mehrere im Zeitabstand von 2 sec nacheinander durchgeführte Scans zusammengesetzt werden mußten, da der Strahl nur 2,1 cm breit war.

Die Gruppe am SSRL wird ihre Messungen fortsetzen und plant gleichzeitig den Bau eines neuen Strahls (15 cm breit entsprechend $7,5\text{ mrad}$ und unfokussiert

0,3 cm (FWHM) hoch). Dort soll die Intensität durch Einbau eines geeigneten Wiggler-Magneten um einen Faktor 5 erhöht werden. Außerdem wird ein entsprechend breiter Monochromator gebaut, der Röntgenstrahlung bei 33 keV mit einer Bandbreite von 17 eV (0,5 mm hoch) liefert.

Ein Halbleiterzähler mit 256 Elementen (je Element 0,4 mm, Abstand der Elemente 0,1 mm) ist im Bau. Mit diesem Zähler wird es dann möglich sein, in einem "Scan" ein Gesichtsfeld von 13 cm x 13 cm mit einer Auflösung von 0,5 mm x 0,5 mm entsprechend einer 256x256-Matrix zu messen.

Nach weiteren in-vivo-Messungen an Hunden soll Ende 1983 die erste Untersuchung an Menschen erfolgen.

2.3.2. Voruntersuchungen im DESY

Ende 1981, kurz vor dem Umbau des Speicherrings DORIS, führten wir einen ersten Test im DESY durch, um zu untersuchen, ob ähnliche Messungen wie im SSRL möglich sind.

Der Versuchsaufbau (Abb. 11) war behelfsmäßig. Es wurde vorhandenes Gerät benutzt. Hinter einem Spalt (1 mm horizontal, 8 mm vertikal) stand der Monochro-

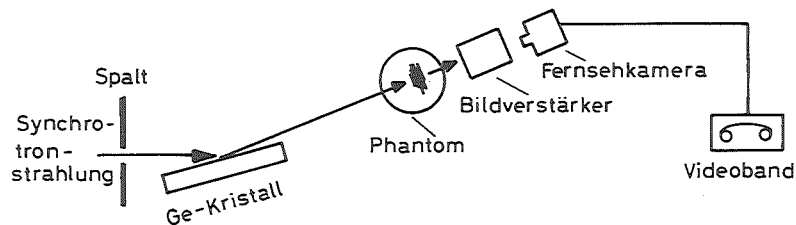


Abb. 11 Aufbau für den Test im DESY

mator. Es wurde ein Ge-Kristall (220-Reflex, Winkel $5,36^\circ$) benutzt. Im monochromatischen Röntgenstrahl befand sich ein Phantom, bestehend aus einer Wasser-

flasche (10 cm Durchmesser), durch die horizontal ein 1 mm dicker, mit NaJ-Lösung gefüllter Schlauch führte. Als Detektor diente ein einfacher käuflicher Bildverstärker (RCA 4550). Über eine Fernsehkamera wurden die Bilder auf ein Videoband gespeichert und später mit dem CA-1-System ausgewertet.

Der Speicherring lief bei einer Energie von 3,3 GeV und einem Strom von 40 mA. Die Bandbreite des monochromatischen Röntgenstrahls betrug 10 eV. Während der Testmessungen wurde die Konzentration der NaJ-Lösung verändert. Nach Subtraktion der Bilder bei einer Energie oberhalb und unterhalb der K-Kante des Jods war der mit der Lösung gefüllte Schlauch sehr gut sichtbar bei Jod-Konzentrationen von 5 mg/cm^2 und mehr (Abb. 12).

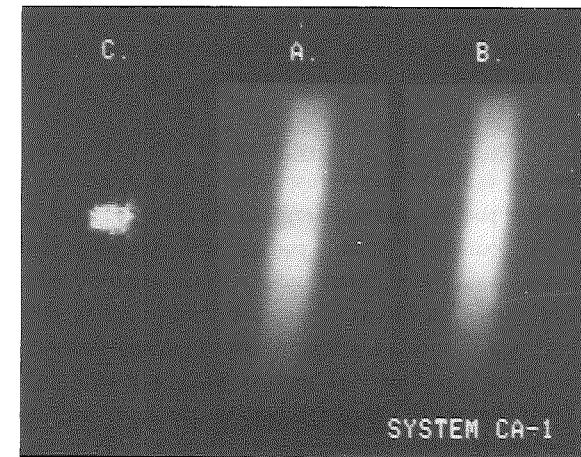


Abb. 12 Aufnahmen bei einer Jod-Konzentration von 5 mg/cm^2

- a) Energie oberhalb der K-Kante
- b) Energie unterhalb der K-Kante
- c) Subtraktionsbild - der mit Jod-Lösung gefüllte Schlauch ist deutlich sichtbar.

Einen vertikalen Schnitt durch die Aufnahmen zeigt Abb. 13. Auch eine Jod-Konzentration von $2,5 \text{ mg/cm}^2$ konnte noch sichtbar gemacht werden. Bei 1 mg/cm^2 Jod erhielten wir keine guten Subtraktionsbilder mehr. Wir sind aber sicher, daß mit einem für unsere Messungen optimierten Aufbau diese Jodkonzentration auf jeden Fall sichtbar gemacht werden kann.

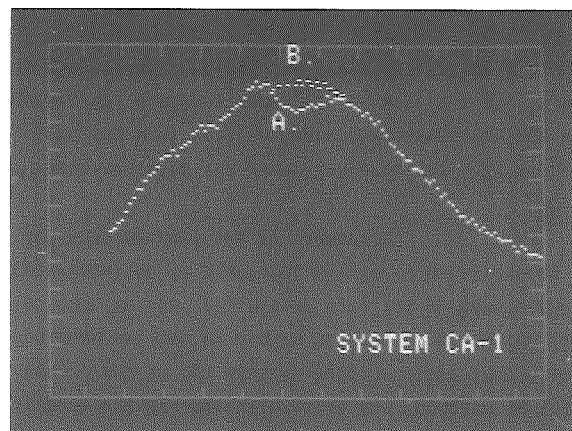


Abb. 13 Schnitte
 a) durch Bild mit Energie oberhalb der K-Kante
 b) durch Bild mit Energie unterhalb der K-Kante

Da wir die Trennung von Koronararterien und angefärbtem Untergrund in den Subtraktionsbildern für schwierig halten, wurde seit Anfang 1982 im Universitätskrankenhaus Eppendorf nach Projektionen gesucht, in denen die wichtigsten Koronararterien ohne störende Überlagerungen sichtbar gemacht werden können (siehe Kap. 4.1.2.).

3. Geplante Experimente bei DESY

3.1. Voraussetzungen und Ziele der DESY-UKE-Arbeitsgruppe

Angesichts der im ersten Kapitel dargelegten Bedeutung der nicht-invasiven Koronarangiographie erscheint es unerlässlich, auch in Europa experimentelle Erfahrungen auf dem Gebiet der Dichromographie zu gewinnen. Deshalb hätte allein schon die Duplizierung des experimentellen Aufbaus von Stanford ihre Berechtigung.

Obwohl die Intensität der Synchrotronstrahlung im interessierenden Energiebereich in der jetzigen Ausbaustufe für Untersuchungen am Menschen noch nicht ausreicht, bietet der Speicherring DORIS vom Energiespektrum her für die Dichromographie in Europa die zur Zeit besten Möglichkeiten.

Zusätzlich bestehen in Hamburg folgende günstige Voraussetzungen:

- Beim Bau des Monochromators kann auf Erfahrungen im HASYLAB zurückgegriffen werden.
- Bei DESY bzw. am UKE sind einschlägige Erfahrungen auf dem Gebiet der digitalen Angiographie vorhanden.
- Für die Auswertung steht das System CA-1^{14,15} zur Verfügung, das gemeinsam von DESY und dem Universitätskrankenhaus Eppendorf entwickelt wurde.
- Außerdem besteht seit 1969 eine enge Zusammenarbeit gerade auf dem Gebiet der Angiographie zwischen diesen beiden Institutionen.
- Für klinische Fragestellungen kann auf die Erfahrung und die Einrichtungen der Kardiologischen Abteilung des UKE zurückgegriffen werden.

Ziel unserer Arbeiten soll es sein, die Realisierbarkeit der Dichromographie mit Synchrotronstrahlung für klinische Anwendungen speziell zur nicht-invasiven Darstellung der Koronararterien zu untersuchen. Schwerpunkte sollen sein:

- Entwicklung eines geeigneten Monochromators für räumliche Energieselektion (siehe Kap. 3.2.2.),

- Erprobung eines Flächendetektors auf der Basis eines Bildwandler-Video-Systems,
- Untersuchung digitaler Verfahren zur Bildverbesserung,
- Bestimmung der optimalen Projektionen für die Darstellung der Koronararterien.

3.2. Experimentelle Komponenten

3.2.1. Quelle und Meßplatz

Zur Zeit steht für erste Experimente zur Koronarangiographie der Topographie-Meßplatz im HASYLAB zur Verfügung. Der dort nutzbare Synchrotronstrahl hat eine horizontale Breite von 50 mm und ist vertikal nur durch die natürliche Divergenz begrenzt, die am Topographiemeßplatz, 34 m von der Quelle entfernt, eine vertikale Halbwertsbreite des Strahls von etwa 7 - 8 mm bedingt.

In der Orbitebene beträgt die Intensität der Photonen im interessierenden Energiebereich von 33 keV in den HASYLAB-Hauptbenutzer-Schichten (3,5 GeV, 100 mA) $0,8 \cdot 10^8$ Photonen/mm² sec eV und in Hochenergieschichten (5,6 GeV, 25 mA) $3,8 \cdot 10^8$ Photonen/mm² sec eV. Dieser Wert ist zu vergleichen mit der Intensität der Wigglerbeamline in Stanford, die in 20 m Entfernung bei 3 GeV und 100 mA etwa $3,4 \cdot 10^8$ Photonen/mm² sec eV liefert.

Der Intensitätsunterschied von einer Zehnerpotenz läßt sich durch einen kleineren Quellabstand und Wahl anderer Monochromatoren verringern. So erhöht z. B. die Verringerung des Quellabstandes von 34 auf 20 m die Intensität um einen Faktor 3. Geeignete Kristallreflexe liefern einen Faktor 2 bis 3 (siehe Kap. 3.2.2.).

Für ein zukünftiges Strahlrohr wäre also ein geringerer Abstand, etwa 20 m, wünschenswert. Um eine volle horizontale Ausleuchtung des Herzbereichs von etwa 15 cm zu erreichen, sind somit 7,5 mrad horizontaler Strahldivergenz notwendig. Zusätzlich müßte ein Abstand von mindestens 30 cm zum Nachbarstrahl vorhanden sein.

Der zur Zeit für DORIS geplante Wiggler liefert bei 33 keV keinen Intensitätsgewinn gegenüber den bisherigen Verhältnissen.

Für diese Energie liefert im Augenblick einzig PETRA, betrieben bei 16 GeV und 10 mA, eine der Wigglerbeamline in Stanford vergleichbare Intensität.

Aus den Intensitätsbetrachtungen in Kap. 2.2.3.2. ergibt sich, daß für Untersuchungen an Patienten der Bau eines für 33 keV optimierten Wigglers notwendig sein wird.

3.2.2. Monochromator

Angesichts der guten Kollimation der Synchrotronstrahlung bietet sich die Verwendung von perfekten Einkristallen wie Silizium oder Germanium für die Monochromatisierung an. Wegen seiner höheren Elektronendichte und der damit verbundenen größeren Reflektivität ist Germanium vorzuziehen.

Wie in Kap. 2.2.3.3. gezeigt, ist die Bandbreite des monochromatisierten Strahls für den Kontrast von entscheidender Bedeutung. Die Bandbreite wird durch zwei Größen beeinflusst:

1. Die Divergenz $\Delta\theta$ der einfallenden Strahlung vergrößert die Bandbreite eines Reflexes gemäß

$$\Delta E/E = \cot\theta \Delta\theta,$$

wobei θ der Reflexionswinkel ist.

2. Selbst bei parallel einfallendem Strahl ($\Delta\theta = 0$) hat der Reflex eine intrinsische Bandbreite, die mit wachsendem θ abnimmt. Die intrinsische Bandbreite geht als Maß für die Reflektivität des Kristallreflexes in die Berechnung der Intensität ein.

Tabelle 1 liefert einige charakteristische Werte für Si und Ge bei verschiedenen reflektierenden Kristallflächen (berechnet nach Ref. 51).

Um eine möglichst hohe Reflektivität zu erhalten, sollte man den niedrigst-indizierten Reflex auswählen. Andererseits wird dadurch der Reflexionswinkel θ

Tabelle 1

Material	Reflex	Intr. Bandbreite	Refl. W.θ	Bandbreite (0,2 mrad)
Si	111	4,3 eV	3,42°	111 eV
	220	1,8 eV	5,59°	68 eV
	400	0,8 eV	7,91°	48 eV
Ge	111	10,7 eV	3,28°	116 eV
	220	4,8 eV	5,36°	71 eV
	400	2,0 eV	7,60°	50 eV

sehr klein. Dies hat zwei Konsequenzen: erstens muß der Monochromatorkristall bei gegebener Strahlhöhe sehr lang werden, zweitens vergrößert sich die Energiebandbreite mit $\cot\theta$. Es wird somit ein Kompromiß zwischen hoher Reflektivität und hoher Energieauflösung zu suchen sein.

Die geometrische Bandbreite, bedingt durch die natürliche Vertikaldivergenz der Synchrotronstrahlung von 0,2 mrad, übersteigt die intrinsische Bandbreite bei weitem (siehe Tabelle 1). Die abgeschätzte Grenze von 50 eV gestattet somit nur im Falle der 400-Reflexe die volle Ausnutzung der Vertikaldivergenz. Bei den niedrigeren Reflexen muß das Gesichtsfeld weiter eingeschränkt werden.

Das bisher Gesagte bezieht sich auf die Verwendung von ebenen Kristallen. Gekrümmte Kristalle könnten durch Konstanthalten des Einfallswinkels die Bandbreite ΔE deutlich reduzieren.

Die geringe vertikale Strahlhöhe erfordert ein zeilenweises Abtasten des wesentlich größeren Untersuchungsobjekts. Prinzipiell gibt es die zwei Möglichkeiten, den Strahl räumlich zu fixieren und den Patienten zu bewegen oder umgekehrt. Die zweite Möglichkeit ist technisch aufwendiger, da durch die kleinen Reflexionswinkel der Monochromator über große Strecken - typisch 1 m - bewegt werden muß. Daher werden wir ebenso wie die Stanford-Gruppe mit bewegtem Objekt arbeiten.

Die für die Dichromographie benötigten Bildpaare können ebenfalls auf zwei verschiedene Arten gewonnen werden. Einmal läßt sich durch Verdrehen des Monochro-

matoren die Energie umschalten, so daß man im zeitlichen Wechsel jeweils ein oder mehrere Zeilen - je nach Detektor - oberhalb und unterhalb der K-Kante aufnimmt. Dies soll als zeitliche Energieselektion bezeichnet werden.

Zum anderen kann die Registrierung der Bildpaare durch räumliche Energieselektion erfolgen. Dazu wird der Strahl in zwei energetisch verschiedene Teilstrahlen aufgespalten, so daß die Bilder ober- und unterhalb der Kante gleichzeitig aufgenommen werden.

Für beide Fälle bietet sich die sogenannte Doppelkristallanordnung an. Dabei sind zwei Kristalle aus gleichem Material bezüglich der reflektierenden Kristallebenen exakt parallel angeordnet (siehe Abb. 14).

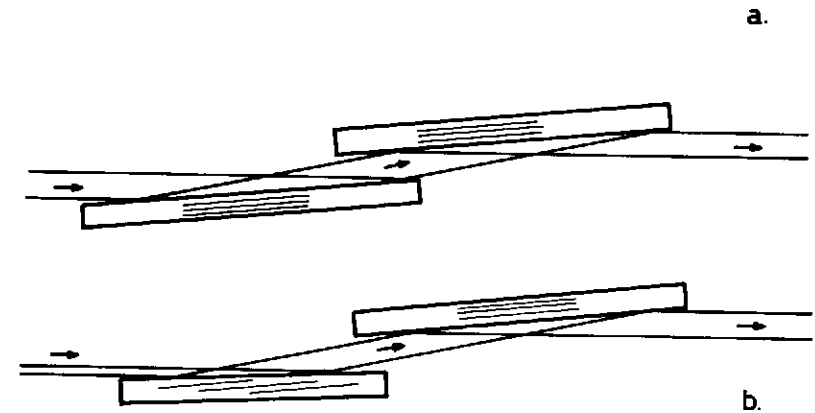


Abb. 14 Doppelkristallmonochromatoren
 a) Symmetrischer Fall
 b) Asymmetrischer Fall (Strahlquerschnitt beim austretenden Strahl vergrößert)

Der austretende monochromatische Strahl verläuft dabei parallel zum einfallenden Strahl mit einem Versatz, der durch den Abstand der beiden Kristalle bestimmt wird. Durch geeignete Kollimatoren läßt sich so die erhebliche Streuung, die am Auftreffpunkt des weißen Synchrotronstrahls entsteht, sehr gut abschirmen.

Die Kristalloberflächen müssen nicht unbedingt parallel zur reflektierenden Gitterebene sein (asymmetrischer Fall). So kann beispielsweise durch geeigneten Anschnitt der monochromatische Strahl aufgeweitet werden (Abb. 14b). Dies gestattet zwar eine Reduzierung der Bandbreite, verglichen mit dem symmetrischen Fall bei gleicher Austrittsstrahlhöhe, bedingt aber eine Abnahme der Intensität.

Die technisch einfachste Version des Doppelkristallmonochromators ist der Nut-Kristall. Die beiden reflektierenden Kristalle sind Teile desselben Kristalls, wobei die gemeinsame Verbindung einmal für eine stabile Paralleljustierung sorgt, zum anderen aber auch einen Temperatureausgleich herbeiführt.

Für die zeitliche Energieselektion muß diese Monochromatoranordnung innerhalb weniger msec um einen Winkel $\delta\theta$ drehbar sein. Die Größe dieses Winkels hängt vom Reflexionswinkel θ und der gewünschten Energieseparation δE ab:

$$\delta\theta = \frac{\delta E}{E} \tan\theta .$$

Mit $\delta E = 70$ eV, $E = 33,17$ keV, errechnet sich für $\theta = 5,3^\circ$ ein $\delta\theta = 0,011^\circ$, was einem Hub von $10 \mu\text{m}$ an einem 50 mm langen Hebelarm entspricht. Dieser Hub ist mit einem piezokeramischen Stellelement in der geforderten Zeit realisierbar. Allerdings muß das gesamte bewegliche System so ausgelegt werden, daß seine Eigenresonanzen weit oberhalb 1 kHz liegen.

Für die räumliche Energieselektion sind mehrere Monochromatoranordnungen denkbar. Die einfachste Möglichkeit ist die Ausnutzung der Divergenz des einfallenden Strahls. Aus der Tabelle 1 geht hervor, daß z. B. bei den 111-Reflexen eine Bandbreite von über 100 eV der Vertikaldivergenz von $0,2$ mrad entspricht. Stellt man die Kristalle so, daß die Energie der K-Kante in der Mitte des Strahls liegt, so kann man durch geeignete Kollimatoren zwei Strahlen von $40 - 50$ eV Bandbreite ober- und unterhalb der Kante ausblenden (siehe Abb. 15a).

Bei höherindizierten Reflexen bzw. zu großem Quelldurchmesser reicht die Energieauflösung dieser einfachen Anordnung nicht aus. Dann kann man jedoch mit zwei Nut-Kristallen arbeiten, die leicht gegeneinander geneigt sind. Diese Kri-

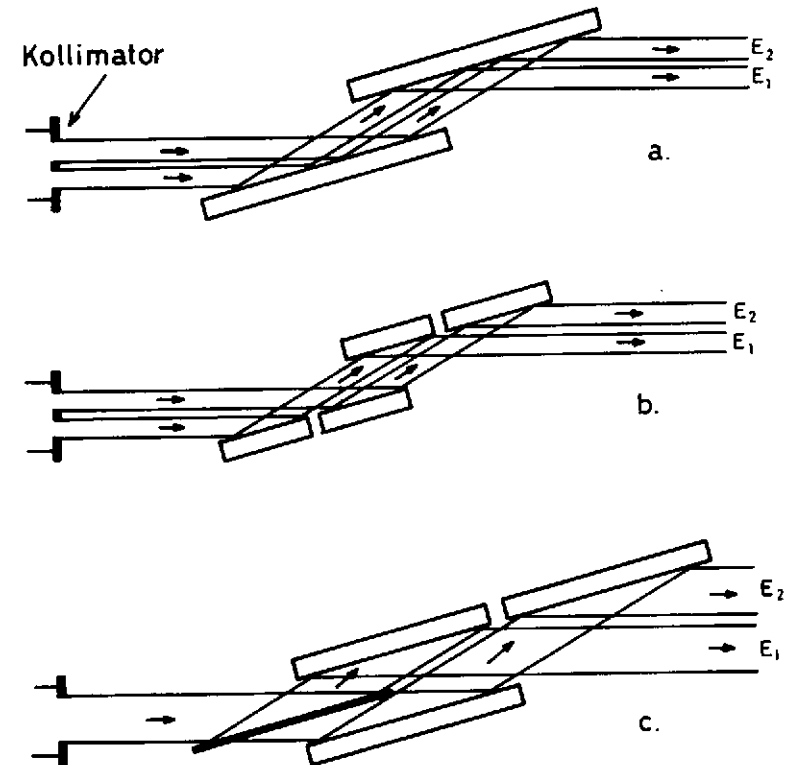


Abb. 15 Monochromatoranordnung bei räumlicher Energieselektion
 a) Ausnutzung der Divergenz des einfallenden Strahls
 b) Zusätzliche Verkipfung eines zweiten Nut-Kristalls
 c) Bessere Strahlausnutzung durch gestaffelte Anordnung

stalle könnten entweder nebeneinander stehen (Abb. 15b) oder hintereinander (Abb. 15c). Im letzteren Fall müßte der vordere Kristall sehr dünnwandig sein. Bei $100 \mu\text{m Si}$ und $\theta = 5,6^\circ$ beträgt die Absorption ca. 20 %. Der Vorteil wäre eine bessere Ausnutzung des einfallenden Strahls. Der offensichtliche, große Vorteil aller Anordnungen zur räumlichen Energieselektion ist der statische Betrieb des Monochromators.

3.2.3. Detektorsystem

Die ersten Tests der verschiedenen Monochromatorsysteme sowie die Beantwortung einiger Fragen, wie z. B. die Streuung des transmittierten Strahls in der Probe und deren Einfluß auf das Signal/Rausch-Verhältnis, lassen sich mit dem bisherigen mehrstufigen Detektorsystem trotz dessen begrenzten Gesichtsfeldes von nur 18 mm durchführen.

Das System besteht aus einem Szintillationsschirm (Zn Cd S (Ag)) von etwa 0,1 mm Dicke. Nach Konversion der Röntgenstrahlen in sichtbares Licht fällt dieses auf das Eingangsfenster (Glasfaseroptik) eines Bildverstärkers (RCA 4550), dessen Lichtverstärkung bis zu 3×10^4 beträgt. Das Bild auf dem Ausgangsfenster wird von einer Videokamera über ein Objektiv aufgenommen und liegt dann als Videosignal vor.

Eine wesentliche Aufgabe bei den physikalischen Messungen wird die Optimierung des Detektorsystems sein. So ist beispielsweise die Verwendbarkeit moderner Bildwandler zu prüfen. Diese integrieren Szintillationsschirm und Bildverstärker sowie in einigen Fällen die Videokamera in einem Gehäuse, was Ankopplungsverluste verringert und die mechanische Stabilität steigert. Diese Geräte sind außerdem technisch ausgereift und schon länger im klinischen Einsatz. Es sind heute Geräte auf dem Markt mit Gesichtsfeldern von bis zu 30 cm Durchmesser. Zu klären sind Fragen wie Transmission durch das Eingangsfenster (33 keV ist unüblich niederenergetisch), Ausbeute des Szintillationsschirms, Systemrauschen, Linearität etc.

Denkbar zur Steigerung der Schirmausbeute wäre eine Vergrößerung der Schirmdicke. Die damit verbundene Verringerung der Auflösung könnte bis zu einem gewissen Grad verkraftet werden, da sie ohnehin deutlich besser als 0,5 mm ist.

Auf Seiten der Kamera ist die Verwendbarkeit der neu auf dem Markt befindlichen CCTV-Kameras (charged coupled television) zu prüfen, deren lichtempfindliches Target aus einem Halbleiterchip mit MOS-Strukturen besteht. Da dieses Target nicht mehr mit einem Elektronenstrahl ausgelesen wird, bietet es erhebliche Vorteile wie beispielsweise nahezu vollständiges Unterdrücken des Nachleuchtens etc.

Vor- und Nachteile von "line scan"-Detektoren und Flächendetektoren sowie zeitlicher und räumlicher Energieselektion lassen sich am besten anhand von Weg-Zeit-Diagrammen diskutieren.

Vorausgesetzt ist eine konstante Objektgeschwindigkeit v . Bei der zeitlichen Energieselektion sei die Umschaltzeit t_U . Dies entspricht bei der räumlichen Energieselektion der Zeit, während der sich ein Objektpunkt durch die Lücke zwischen beiden Strahlen bewegt. Die Belichtungszeit pro Bildpunkt und Energie sei t_E .

Bei der zeitlichen Energieselektion beträgt die Zeit für einen vollständigen Zyklus somit $2(t_E + t_U)$. Während dieser Zeit hat sich das Objekt um die Strecke $2 \cdot v \cdot (t_E + t_U)$ fortbewegt.

Eine lückenlose Abbildung ist dann realisierbar, wenn die Zeilenhöhe h gleich der zurückgelegten Strecke ist. Ansonsten entstehen Lücken oder Überschneidungen g , die sich berechnen zu

$$g = 2 \cdot v \cdot (t_E + t_U) - h.$$

($g < 0$ bei Überschneidungen, $g > 0$ bei Lücken).

Bei dem in-vivo-Experiment in Stanford ergeben sich folgende Zahlen:

$$v = 4 \quad \text{cm/sec}$$

$$t_E = 9 \quad \text{msec}$$

$$t_U = 3 \quad \text{msec}$$

$$h = 0,50 \quad \text{mm}$$

$$g = 0,46 \quad \text{mm}$$

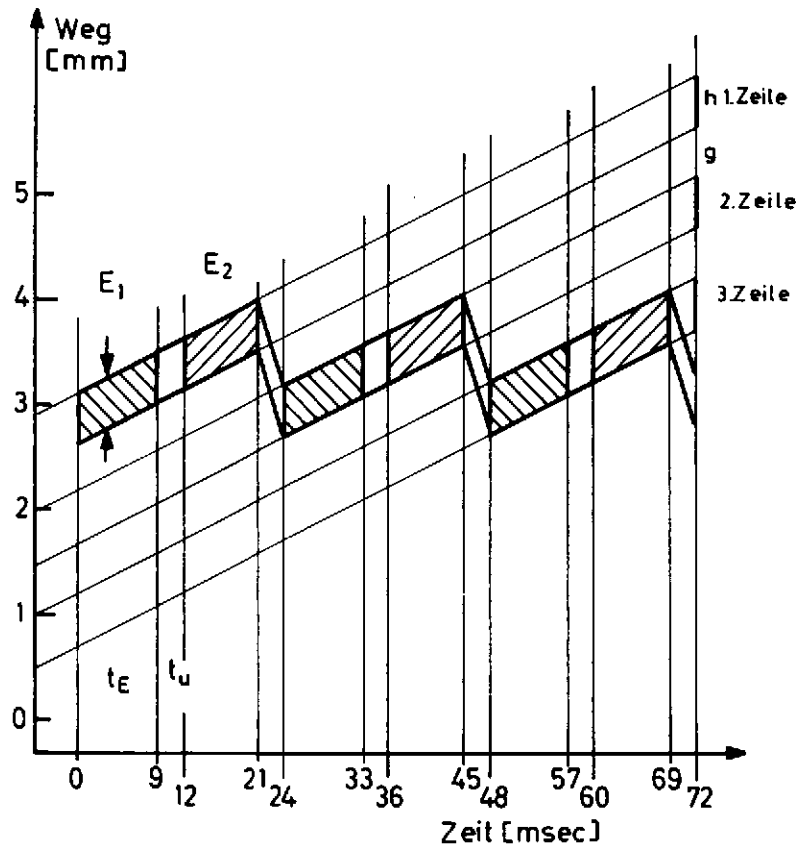


Abb. 16 Weg-Zeit-Diagramm bei zeitlicher Energieselektion und Verwendung eines eindimensionalen Detektors. Zahlen wie beim Stanford-Experiment. Man beachte die relativ großen Lücken bei diesen Scan-Daten.

Das entsprechende Weg-Zeitdiagramm ist in Abb. 16 zu sehen.

Anhand von selektiven Koronarangiogrammen hat sich gezeigt, daß sich am Beginn von Systole und Diastole die Herzkranzgefäße mit Geschwindigkeiten von bis zu $v = 6 \text{ cm/sec}$ bewegen können. Diese schnelle Bewegung dauert je ca. 200 msec an. Bei einem Herzzyklus von 800 msec verbleiben 400 msec mit deutlich geringeren Geschwindigkeiten. Kleinere Gefäße von ca. 1 mm Durchmesser überdecken 2 - 3 Bildpunkte. Um diese Gefäße sicher abbilden zu können, ist es daher notwendig, die Belichtungszeit für einen Bildpunkt so kurz zu wählen, daß sich die Gefäßkante nicht weiter als 0,25 mm (halber pixel-Durchmesser) bewegt. Im ungünstigsten Fall, bei vollständiger Bedeckung des Bildelements während der niederenergetischen Belichtungsphase und 50 - 75 % Bedeckung (je nach Dauer der Umschaltpause) während der höherenergetischen Phase, ist dann mit einer ebenfalls 50 - 75 %igen Abnahme des Signals zu rechnen, was bei einem Signal/Pausch-Verhältnis $\text{SNR} = 3$ gerade noch vertretbar ist. Die aus dieser Forderung resultierende Belichtungszeit ist 4 msec abzüglich der Umschaltzeit.

Bei einem line-scan-Verfahren wie in Stanford müßte also $t_u = 1 \text{ msec}$, $t_E = 3 \text{ msec}$ angestrebt werden, was die dreifache Intensität gegenüber dem bisherigen Experiment erfordern würde. Außerdem muß in diesem Fall die Objektgeschwindigkeit gesteigert werden, um Überschneidungen (und somit unnötige Strahlenbelastung) zu vermeiden.

Bei einem lückenlosen Abtasten beträgt die Geschwindigkeit $v = 6,25 \text{ cm/sec}$ bei einer Zykluszeit von 8 msec.

Sollte aus Intensitätsgründen eine so kurze Belichtungszeit nicht realisierbar sein, so bietet die Verwendung eines Flächenzählers und die gleichzeitige Registrierung mehrerer Zeilen einen Ausweg. Will man eine Aufnahme in der bewegungsarmen Zeit vollständig erfassen, so erscheint je nach betrachteter Projektion eine Geschwindigkeit des Patienten von 22 cm/sec ausreichend zu sein. Diese kann beispielsweise mit einem Viertel der freien Fallbeschleunigung ($b = 2,2 \text{ m/sec}^2$) in 0,1 sec erreicht werden und wird daher wohl nicht als unangenehm empfunden.

Da sich der Spalt der Höhe h bei lückenloser Abbildung während eines Zyklus um die Strecke h fortbewegt, ist diese Höhe h maximal gleich der halben Strahlhöhe zu wählen. Bei 10 mm Strahlhöhe ließen sich somit 5 mm entsprechend 10 Zeilen

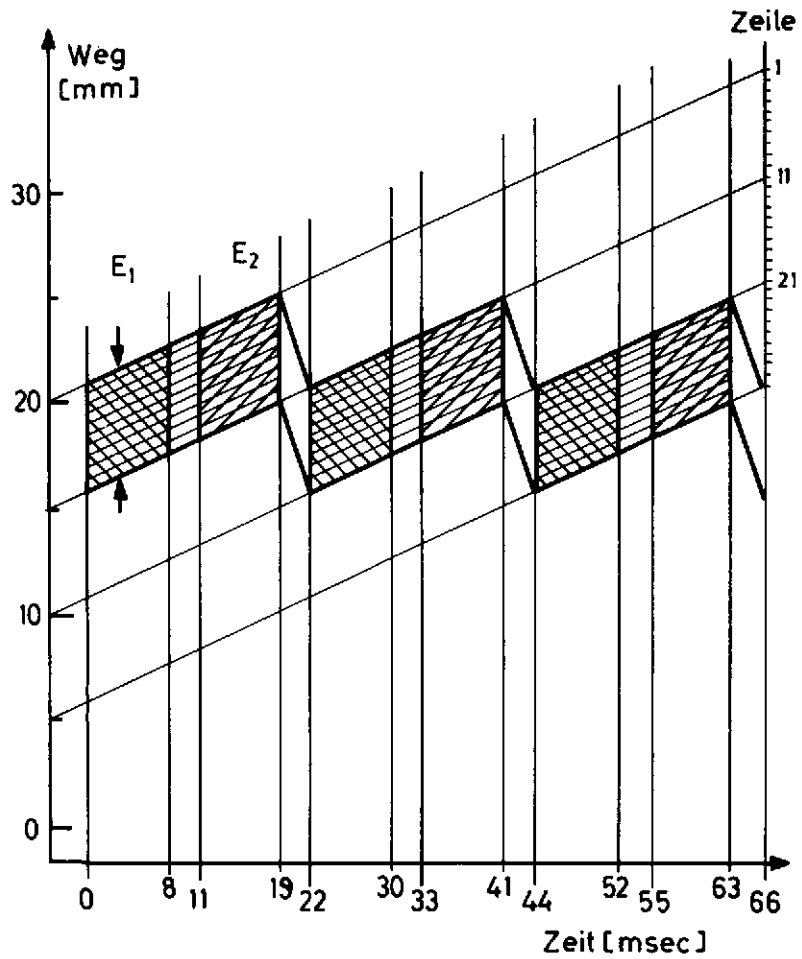


Abb. 17 Weg-Zeit-Diagramm bei zeitlicher Energieselektion. Es werden jeweils 10 Zeilen belichtet ($v = 22$ cm/sec).

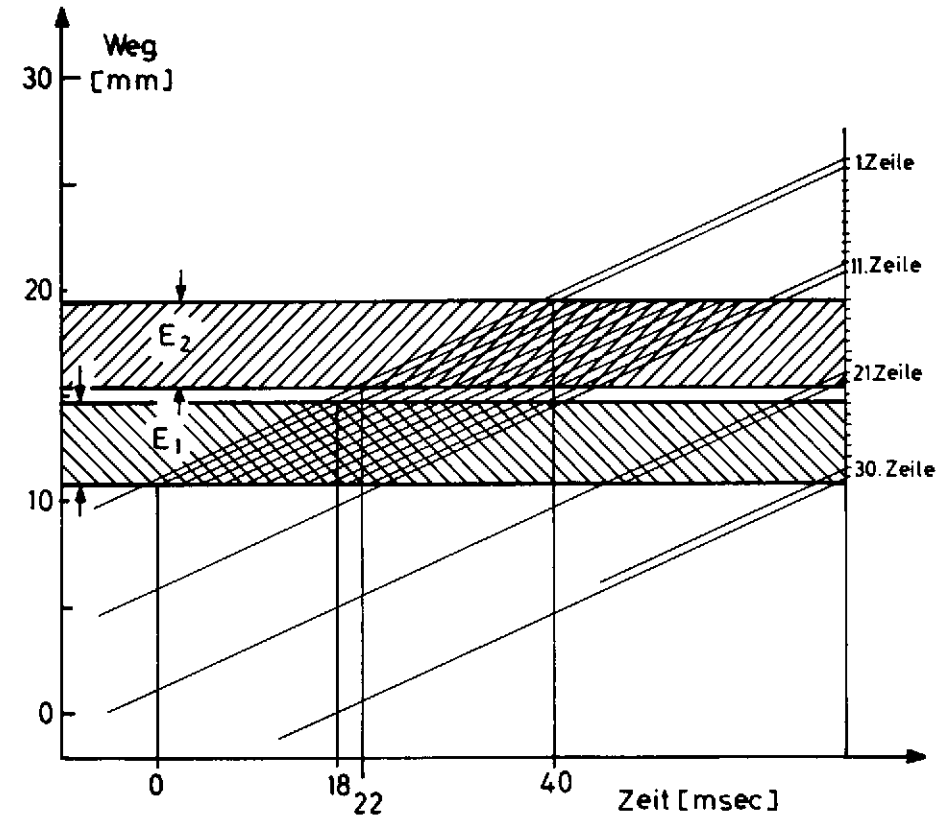


Abb. 18 Weg-Zeit-Diagramm bei räumlicher Energieselektion ($v = 22$ cm/sec). Die Eintrittsblenden sind fest. Die Belichtungszeit pro Energie beträgt 18 msec. Es werden immer 2×8 Zeilen gleichzeitig belichtet.

gleichzeitig registrieren. Die Mindest-Scan-Geschwindigkeit von 22 cm/sec führt auf eine Zykluszeit von 22 msec, die innerhalb der Bewegungen der Gefäße von maximal 2 cm/sec tolerierbar ist. Das entsprechende Weg-Zeit-Diagramm zeigt Abb. 17.

Nachteil dieser Methode ist die geringe Ausnutzung des Strahls sowohl zeitlich (10 - 20 % Umschaltphasen) als auch räumlich (maximal die Hälfte des Strahls wird genutzt).

Bei der räumlichen Energieselektion entfallen diese Nachteile. Wir gehen wieder von der Verwendung eines Flächendetektors aus, der sich konstant mit derselben Geschwindigkeit wie das Objekt bewegt, nämlich $v = 22 \text{ cm/sec}$. Eine Strahlhöhe von 10 mm ermöglicht bei einer räumlichen Lücke der beiden Strahlhälften von 2 mm die gleichzeitige Aufnahme von 2 x 8 Zeilen. Sobald sich eine Zeile in diese Lücke schiebt, wird sie ausgelesen. Zeilen, die die zweite Belichtung hinter sich haben, müssen jedoch nicht sofort ausgelesen werden. Es genügt eine Auslesung des gesamten Bildes am Ende des Scans. Abb. 18 zeigt das Weg-Zeit-Diagramm.

Da sich jede Zeile durch einen 4 mm hohen Teilstrahl schiebt, steht eine Belichtungszeit von 18 msec pro Energie zur Verfügung, erwartungsgemäß doppelt soviel wie bei der zeitlichen Energieselektion. Somit eröffnen sich die Möglichkeiten, entweder bei einer tolerierbaren Gefäß-Geschwindigkeit von 1 cm/sec mit verminderter Quellintensität auszukommen oder aber bei gleicher Quellintensität durch eine Erhöhung der Scan-Geschwindigkeit Bewegungen von 2 cm/sec zu erfassen und den Scan in kürzerer Zeit durchzuführen.

Zusätzlich zu dieser besseren Strahlausnutzung ist die wesentlich einfachere Mechanik dieser Anordnung hervorzuheben, da sich außer Patient und Detektor kein Kristall und kein Kollimator im msec-Bereich bewegen muß.

3.2.4. Bildverarbeitungssystem

3.2.4.1. Aufbau

Zur Bearbeitung der entstandenen Bilder, also für die Subtraktion und Filterung, soll das für das CA-1-System entwickelte Dialogsystem PROFIL¹⁵ benutzt werden. Das ursprünglich auf dem Rechner PDP 11/45 im UKE implementierte System kann auch auf dem Rechner PDP 11/34 im DESY eingesetzt werden. Einschränkungen, die sich durch die unterschiedliche Hardware-Umgebung ergeben, wirken sich nicht nachteilig auf die von uns geplanten Arbeiten aus.

Zur Digitisierung der Fernsehbilder dient ein modularer Video-Digitisierer der Firma VTE. Mit diesem Gerät werden der Norm (BAS-Signal) entsprechende Fernsehbilder direkt von der Fernsehkamera bzw. vom Videoband mit einem 8-bit-A/D-Wandler digitisiert (10 MHz-Takt) und in einem Speicher (Matrix 512 x 512 Bildpunkte) abgespeichert. Im Speicher können 2 Bilder untergebracht werden. Von dort können Bildausschnitte (Matrix 256 x 256 Bildpunkte) in den Rechner übertragen werden, wo sie bearbeitet werden.

Die Darstellung der bearbeiteten Bilder erfolgt auf einem an den Rechner angeschlossenen Bildwiedergabe-System der Firma RAMTEK (Auflösung: 256 x 256 Bildpunkte).

Die Auflösung des Fernsehbildes in 512 x 512 Bildpunkte reicht auch bei schwachen Anfärbungen völlig aus. Bei einer Objektgröße von 15 cm x 15 cm entspricht das einer Bildpunktgröße von 0,3 mm x 0,3 mm. Ob 256 Graustufen (8 bit) ausreichen, müssen die Untersuchungen ergeben. Sollte diese Auflösung nicht ausreichen, kann dem A/D-Wandler ein analoger Fensterverstärker vorgeschaltet werden oder aber das BAS-Signal kann vor dem Digitisieren logarithmiert werden. In diesem Falle reichen 8 bit auf jeden Fall aus.

Während der Messungen soll dieses beschriebene Bildverarbeitungssystem als Stand-alone-System in der Halle von HASYLAB zur Überwachung der Messungen betrieben werden. Für komplizierte Auswertungen zwischen den Meßschichten soll es mit den Bildverarbeitungsrechnern im UKE verbunden werden (Abb. 19). Dazu wird der Rechner über Modems und eine 9,6 kbaud-Standleitung der Bundespost mit dem Bildverarbeitungsrechner VAX 780 des Instituts für Mathematik und Datenver-

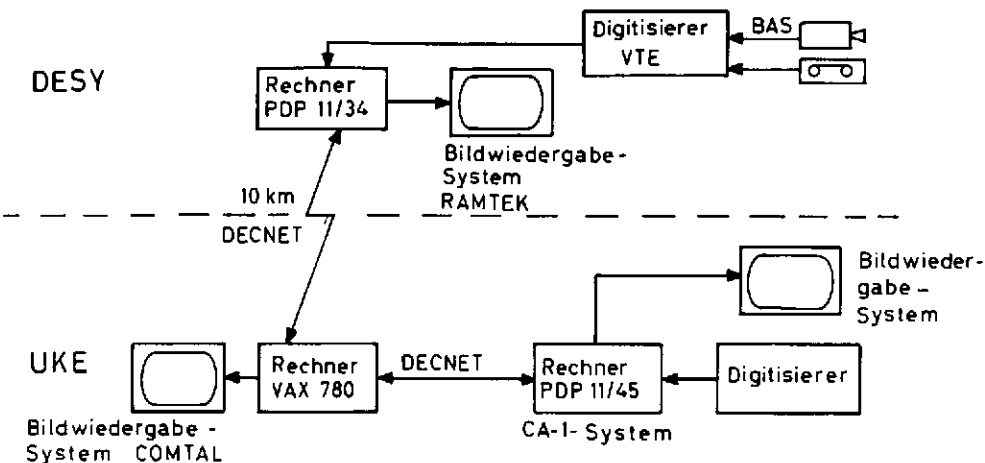


Abb. 19 Das Bildverarbeitungsnetz

arbeitung in der Medizin im UKE verbunden. Dieser Rechner wiederum hat Verbindung zum CA-1-System. Die Netzverbindungen werden mit DECNET betrieben. Auf diese Weise kann die vorhandene Bildverarbeitungskapazität im UKE für unsere Auswertung genutzt werden.

3.2.4.2. Vorversuche

Wie in den vorigen Kapiteln gezeigt, ist wegen der Überlagerung der kleineren Gefäße mit dem Ventrikel nicht zu erwarten, daß die erzeugten Bilder von vornherein optimale Qualität haben werden. Deshalb sollen zusätzlich zu den schon von der DESY-UKE-Arbeitsgruppe erarbeiteten Methoden in Vorversuchen mit konventionellem Bildmaterial weitere Erfahrungen gesammelt werden. Folgende Untersuchungen sind geplant:

- Aus konventionell aufgenommenen Koronarangiogrammen soll der Blutfluß bestimmt werden. Als Material bieten sich hier Angiogramme von verengten Koro-

nararterien an, die durch einen Ballonkatheter aufgeweitet wurden (Dilatation). Da bei diesen Untersuchungen die bewegten Koronararterien automatisch verfolgt werden müssen, sind Erfahrungen für die Erkennung und Eliminierung von Bewegungen zu erwarten.

- Anhand von Phantomen, die unter konventioneller Durchleuchtung etwa die Bildqualität ergeben, wie sie bei der Synchrotronstrahlung zu erwarten wäre, sollen Filteralgorithmen erprobt werden, die es ermöglichen, Gefäße und Ventrikel weitgehend zu trennen. Zu einem späteren Zeitpunkt wäre es sicher sinnvoll, die Untersuchungen auf Tierversuche zu erweitern.
- Es soll die Simulation der zu erwartenden Bildqualität für einfache Modelle durchgeführt werden. Dabei sollen Signal/Rausch-Verhältnis und Gefäßgröße variiert werden.
- Die Erstellung von simulierten Scan-Bildern aus vorliegenden Bildserien der selektiven Angiographie ist vorgesehen, um die Abbildungseigenschaften der vorgesehenen Aufnahmetechnik zu studieren.

4. Untersuchungen an Patienten

4.1. Theoretische Überlegungen

Bei der selektiven Koronarangiographie kann Kontrastmittel über den Koronarkatheter wahlweise direkt in die rechte oder linke Koronararterie injiziert werden.

Demgegenüber muß das Kontrastmittel nach intravenöser Injektion, z. B. in eine Armvene, zunächst mit dem Blutstrom den Weg über die obere Hohlvene zur rechten Seite des Herzens zurücklegen. Von hier aus gelangt es über die Lungenstrombahn in den linken Vorhof, danach in die linke Hauptkammer (Ventrikel) und erst dann in die Aortenwurzel, aus der die beiden Koronararterien entspringen (Abb. 1).

Das führt dazu, daß sich das Kontrastmittel nach intravenöser Gabe auf der rechten Seite des Herzens mit dem Blut vermischt und deshalb verdünnt wird und daß das Blut-Kontrastmittel-Gemisch nicht nur in den Koronararterien, sondern auch in den Herzkammern sowie der Lungenstrombahn vorhanden ist. Damit erheben sich zunächst folgende grundsätzliche Fragen:

1. Erlaubt die erreichbare Kontrastmittel-, d. h. Jod-Konzentration in den Koronararterien eine qualitativ ausreichende Darstellung? (Bei den Berechnungen in Kap. 3. wird von einer Jod-Konzentration von 1 mg/cm^2 ausgegangen.)
2. Gelingt es, die Koronararterien von anderen, ebenfalls mit Jod angefärbten Strukturen getrennt abzubilden?
3. Falls beide Fragen befriedigend gelöst werden können, bleibt zu überprüfen, wie hoch die Strahlenbelastung der Patienten im Vergleich zur selektiven Koronarangiographie ist.

4.1.1. Kontrastmittelkonzentration

Das heute am häufigsten bei Angiographien eingesetzte Kontrastmittel Urografin 76 %[†] enthält 370 mg Jod pro ml. Untersuchungen der pharmazeutischen Industrie

[†] Firma Schering AG, 1000 Berlin 65

in den zurückliegenden Jahren haben ergeben, daß bisher kein anderes für angiographische Untersuchungen in Frage kommendes Element (z. B. Bi, siehe Kap. 2.2.3.1.) mit den jodhaltigen Kontrastmitteln bezüglich ihrer Toxizität, Verträglichkeit und Nebenwirkungsarmut konkurrieren kann.

Wenn ein Indikator in die Armvene eines Patienten injiziert wird, kann er in Abhängigkeit von der Herzfrequenz und dem Herzzeitvolumen nach 8 - 12 Sekunden im arteriellen System, z. B. am Ohr des betreffenden Patienten, nachgewiesen werden (sogenannte Arm-Ohr-Zeit⁵²). Dabei beträgt die Zeit, die der Indikator für die Passage des rechten Herzens bis in die Lungenschlagader braucht, etwa 5 - 7 Sekunden; die restlichen 3 - 5 Sekunden werden zur Passage des linken Herzens bis in die Aorta benötigt. Aufgrund dieser Gegebenheiten ist es bei einer zeitlich begrenzten Bolusinjektion von Kontrastmittel in eine periphere Vene möglich, daß sich die linke Seite des Herzens erst anfärbt, wenn rechtes Herz und Lungenstrombahn schon wieder kontrastmittelfrei sind.

Das Kontrastmittel vermischt sich vor allem mit aus der unteren Körperhälfte zurückströmendem, nicht kontrastmittelhaltigem Blut. Wenn eine Bolusinjektion von 1 Sekunde Dauer und ein durchschnittliches Schlagvolumen von 60 - 90 ml je Schlag angenommen wird und die Ruhe-Herzfrequenz bei 60 Schlägen/min liegt, führt dies im ungünstigsten Fall zu einer Durchmischung mit $4 \times 90 \text{ ml} = 360 \text{ ml}$ Blut. Bei 10 ml Kontrastmittel ergibt sich eine Jodkonzentration von 10,3 mg/ml. Das würde bedeuten, daß auch in Koronarästen von 1 mm Durchmesser noch eine Jodkonzentration von etwa 1 mg/cm^2 erreicht wird.

4.1.2. Trennung der Koronararterien von anderen jodhaltigen Strukturen

Nach den oben ausgeführten Berechnungen stellen sich bei Bolusinjektion von 1 sec Dauer zusammen mit den Koronararterien linker Vorhof, linker Ventrikel und Aorta infolge ihres Jodgehaltes gleichzeitig dar. Es sind dementsprechend Projektionen zu suchen, in denen die Koronararterien von diesen Strukturen getrennt abgebildet werden können. Das dürfte für die rechte Koronararterie in den bei der Koronarangiographie benutzten Standardprojektionen ohne Schwierigkeiten möglich sein; hier wären lediglich Überlagerungen mit Lungengefäßen bzw. Strukturen auf der rechten Seite des Herzens zu befürchten. Bei der entsprechend gewählten Bolusinjektion sind diese Strukturen zum Zeitpunkt der Aufnahme aber schon wieder kontrastmittelfrei (siehe Voruntersuchungen, Kap. 4.2.).

Auch für die linke Koronararterie sollten sich Projektionen finden lassen, in denen Koronararterie und Ventrikel bzw. Vorhof getrennt werden können. Hierfür dürften vor allem tangentielle Aufnahmen in Frage kommen, wie sie etwa bei der 30° RAO-Craniocaudalprojektion bei der konventionellen Koronarangiographie zur Darstellung des Ramus interventricularis anterior der linken Koronararterie verwendet werden. Dies wird möglich, da die Koronararterien über weite Strecken an der Herzoberfläche (epicardial) verlaufen und deshalb durch eine etwa 2 - 3 cm dicke Muskelschicht vom Innenraum der linken Herzkammer getrennt werden. Nur an den epicardial gelegenen Koronargefäßen besteht für den Kardiochirurgen die Möglichkeit, während einer Bypass-Operation ein Venentransplantat zu implantieren.

4.1.3. Vergleich der Strahlenbelastung

Aus mehreren Untersuchungen der letzten Jahre geht hervor, daß Herzkatheteruntersuchungen und Angiokardiographien zu den röntgendiagnostischen Verfahren mit relativ hoher Strahlenexposition gehören⁵³⁻⁵⁶. Da in vielen der Untersuchungen nur Teilaspekte des Strahlenrisikos berücksichtigt wurden, erfolgte an 100 konsekutiven, nicht ausgewählten Patienten, die im Herzkatheterlaboratorium der Abteilung für Kardiologie des UKE Hamburg untersucht wurden, eine Bestimmung des Strahlenrisikos pro Untersuchung mit Messung nicht nur der Oberflächendosis, sondern auch des Flächendosisproduktes, die die Bestimmung der Integraldosis und der mittleren Körperdosis und damit des Strahlenrisikos ermöglicht⁵⁷. 56 % der Patienten litten an einer koronaren Herzerkrankung; die bei ihnen ermittelten Werte können dementsprechend zu einem Vergleich mit der erwarteten Strahlenexposition während der Untersuchungen mit Synchrotronstrahlung benutzt werden.

Es zeigte sich, daß die mittlere Durchleuchtungszeit etwa 15 Minuten betrug. Bei 3/4 der Untersuchungen waren Durchleuchtungszeiten von mehr als 10 Minuten registriert worden. Die mittlere Dauer der Filmserien betrug etwa 10 Sekunden, wobei im Durchschnitt pro Untersuchung 8 Serien angefertigt wurden. Bei einer Bildfrequenz von 50 Bildern/sec errechnet sich daraus eine mittlere Bildzahl pro Untersuchung von 4 100. Die Gesamtstrahlenbelastung während einer Untersuchung wird zu 80 % durch die Filmserien und etwa 20 % bei der Durchleuchtung des Patienten verursacht.

In Tabelle 2 sind die von Westerholt⁵⁷ ermittelten Minimal-, Maximal- und Mittelwerte während der Herzkatheteruntersuchungen aufgeführt.

		Minimum	Maximum	Mittelwert
Oberflächendosis	(Rad)	3	110	36
Flächendosisprodukt	(R cm ²)	7 100	14 150	10 200
Integraldosis	(kg Rad)	43	98	60
mittlere Körperdosis	(Rad)	0,6	1,2	0,9

Tabelle 2

Wenn 20 % der Oberflächendosis auf die Durchleuchtungszeit zu beziehen sind, die bei der nicht-invasiven Koronarangiographie entfielen, errechnet sich der Mittelwert der Oberflächendosis auf 28,9 Rad. Bei durchschnittlich 8 Filmserien pro Untersuchung ergibt das 3,6 Rad pro Bildserie. Wie in Kap. 2.2.3.1. berechnet wurde, beträgt die durchschnittliche Oberflächendosis bei der Untersuchung mit Synchrotronstrahlung unter den beschriebenen Bedingungen 0,9 Rad und liegt damit um den Faktor 4 niedriger.

Da infolge des parallelen Strahlengangs der Synchrotronstrahlung Aufnahmen sowohl im anterioren als auch im posterioren Strahlengang möglich sind, läßt sich bei mehreren Aufnahmen die Oberflächendosis halbieren. Infolge der Halbwertsdicke von etwa 2 cm beträgt die Integraldosis bei der Untersuchung mit Synchrotronstrahlung etwa 10 kg Rad. Dieser Wert liegt um den Faktor 6 unter dem für die Herzkatheteruntersuchung bestimmten Mittelwert.

4.2. Voruntersuchungen

4.2.1. Bolusinjektion

Ober eine im täglichen medizinischen Routinebetrieb verwendete Plastik-Verweilkanüle (Braunüle[†]) von 1,4 mm Durchmesser (17 G) ist die Injektion von 10 ml

[†] Firma Braun, Melsungen

körperwarmer Kontrastmittellösung (Urografin 76 %) innerhalb von 1 sec problemlos möglich. Damit ist eine der Grundvoraussetzungen für eine nicht-invasive, intravenöse Angiographie erfüllt. Die pro Sekunde injizierbare Kontrastmittelmenge kann verdoppelt werden, wenn an beiden Armen des Patienten eine Plastik-Verweilkanüle gelegt wird.

Echokardiographische Untersuchungen an Patienten, bei denen eine Kontrastechokardiographie durchgeführt wurde, haben gezeigt, daß nach Bolusinjektion (Dauer 1 sec) von 10 ml einer echokontrastgebenden Lösung der Kontrastmittelbolus bereits zum Ende oder wenige hundert msec nach Beendigung der Bolusinjektion im rechten Vorhof bzw. rechten Ventrikel nachweisbar war. Diese Zeit konnte weiter verkürzt werden, wenn der Arm des Patienten hochgelagert oder eine arterielle Staubinde um den Oberarm gelegt und mit Beginn der Injektion gelöst wurde.

4.2.2. Kreislaufzeiten

Aufgrund des begrenzten Auflösungsvermögens der derzeit für die Herzkatheteruntersuchungen benutzten Röntgensysteme ist auf der linken Seite des Herzens die Analyse einer von einer peripheren Armvene ausgeführten Kontrastmittelbolusinjektion nicht möglich, da das Kontrastmittel wegen zu hoher Verdünnung nicht mehr erkannt wird.

Wir haben deshalb bei drei Patienten mit unterschiedlichen Herzerkrankungen und dementsprechend unterschiedlicher Herzfrequenz und einem unterschiedlichen Schlagvolumen des rechten Ventrikels über einen in der oberen bzw. unteren Hohlvene plazierten Angiographiekatheter eine Kontrastmittelinfusion von 3,1 - 3,3 sec Dauer durchgeführt. Damit sollte geklärt werden, in welcher Zeit das Kontrastmittel auf der linken Seite des Herzens erscheint und ob auch bei dieser längeren Kontrastmittelinjektionsdauer die rechte Seite des Herzens und die Lungengefäße zum Zeitpunkt der Kontrastfüllung der Koronararterien frei von Kontrastmittel sind.

Es zeigte sich, daß die rechte Seite des Herzens sowie die Pulmonalarterien bereits 1,9 - 3,7 sec nach Injektionsende frei von Kontrastmittel waren. Das erste Kontrastmittel erschien zwischen 7 und 10 Sekunden nach Injektionsbeginn in der Aorta, es blieb zwischen 8 und 10 Sekunden in der Aortenwurzel am Ursprung der

Koronararterien erkennbar. Zu diesem Zeitpunkt waren in keinem Fall mehr rechter Vorhof, rechter Ventrikel oder Lungengefäßsystem mit Kontrastmittel angefüllt. Damit bestätigt sich, daß Überlagerungen kontrastmittelhaltiger Koronararterien lediglich mit linkem Vorhof, linkem Ventrikel und Aorta zu erwarten sind. Die Abbildungen 20a-c verdeutlichen diesen Befund. In a) und b) sind nach Kontrastmittelinjektion in den linken Ventrikel der linke Ventrikel, die Aorta und die abgehenden Koronararterien - in diesem Falle rechts die rechte Koronararterie und links der Ramus circumflexus der linken Koronararterie (Pfeile) - während verschiedener Phasen des Herzzyklus eines Patienten dargestellt. In Abbildung c) ist das Kontrastmittel über den am unteren Bildrand befindlichen, gekrümmten Angiographiekatheter in die untere Hohlvene injiziert worden. Man erkennt, daß die rechte Seite des Herzens und die Lungengefäße zum Zeitpunkt der Aufnahme frei von jodhaltigem Kontrastmittel sind.

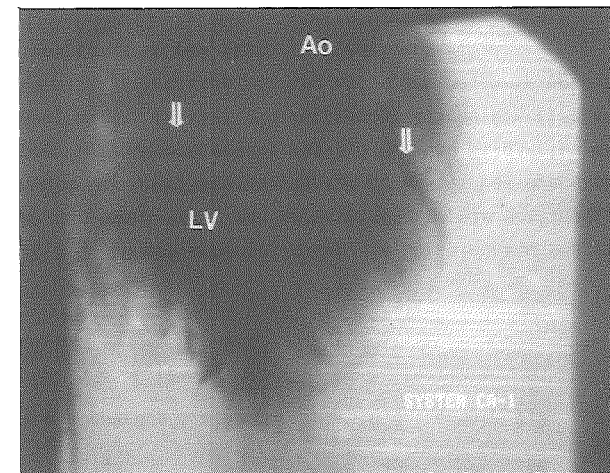


Abb. 20 Darstellung von linkem Ventrikel, Aorta und abgehende Koronararterien

a) Kontrastmittelinjektion in den linken Ventrikel

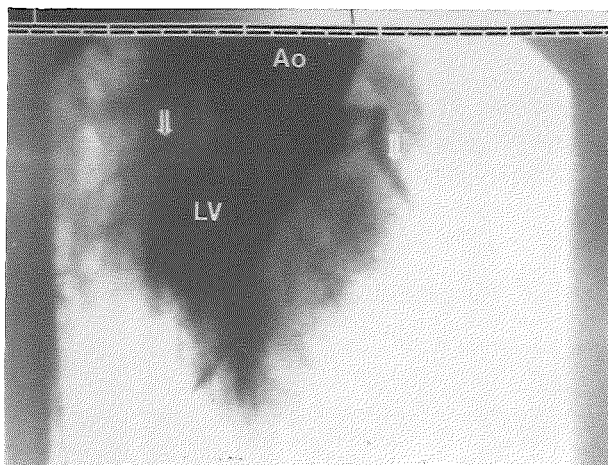


Abb. 20 b) Kontrastmittelinjektion in den linken Ventrikel -
andere Kontrastverstärkung

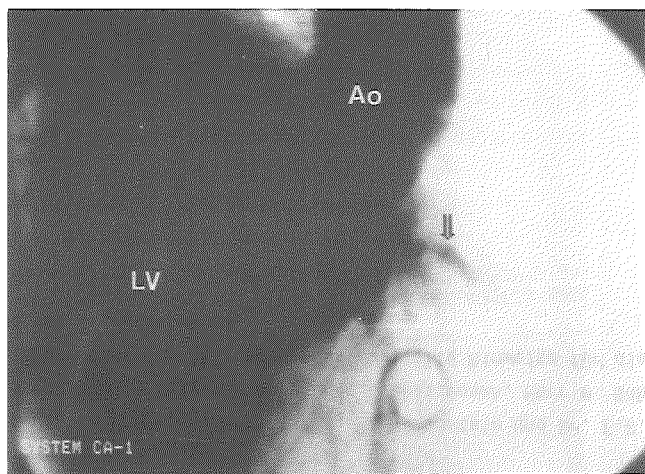


Abb. 20 c) Kontrastmittelinjektion in die untere Hohlvene

4.2.3. Bewegungsunschärfe

Die Auswertung mehrerer Koronarangiogramme von Patienten mit koronarer Herzkrankheit hat ergeben, daß sich vor allem am Beginn der Systole und der Diastole, also wenn die Ventrikelkontraktion oder die rasche Phase der Ventrikelfüllung stattfindet, bestimmte Segmente der Koronararterien mit Geschwindigkeiten von bis zu 6 cm/sec bewegen können. Um in diesen Fällen Bewegungsunschärfen zu vermeiden, läßt sich errechnen, daß eine Aufnahmezeit von 4 msec notwendig wäre. Die Herstellung eines Synchrotronstrahls mit der dafür notwendigen Intensität ist derzeit nicht möglich. Aus diesem Grunde müssen zur befriedigend scharfen Abbildung der Koronararterien die Aufnahmen EKG-getriggert werden, damit sie in einer bewegungsärmeren Phase des Herzzyklus angefertigt werden können (s.Kap. 3.2.3).

4.2.4. Geplante weitere Voruntersuchungen

Nachdem geklärt worden ist, daß prinzipiell auch bei Patienten mittels Synchrotronstrahlung auf nicht-invasivem Weg die Koronararterien dargestellt werden können, sind in weiteren Untersuchungen die exakten Projektionswinkel zu finden, unter denen vor allen Dingen die beiden Hauptäste der linken Herzkranzarterie bis in die Peripherie beurteilt werden können. Wie oben ausgeführt, werden bei der Darstellung der rechten Herzkranzarterie keine Schwierigkeiten bezüglich Überlagerungen erwartet. Hierfür soll in Zusammenarbeit mit dem Pathologischen Institut des Universitätskrankenhauses Eppendorf an Leichenherzen der linke Vorhof, die linke Herzkammer sowie die Aorta mit den abgehenden Koronararterien mit Kontrastmittel gefüllt werden. Danach sollen im Herzkatheterlabor in einem graduierten Meßsystem exakt die Projektionswinkel ermittelt werden, unter denen eine überlagerungsfreie Abbildung der linken Herzkranzarterie erreicht wird. Ferner muß festgelegt werden, ob hierfür eine oder - wie zu erwarten ist - zwei Projektionen notwendig sind.

Nach diesen relativ kurzfristig realisierbaren Voruntersuchungen stünde einer Erprobung der nicht-invasiven Koronarangiographie mittels Synchrotronstrahlung - zunächst an freiwilligen Versuchspersonen - aus medizinischer Sicht nichts mehr im Wege.

Danksagung

Wir danken Profs. R. Hofstadter, E. Rubenstein und Dr. E.B. Hughes von der Stanford University für anregende Diskussionen. Herr M. Böhm vom UKE und Herr W. Ebenritter vom DESY gaben uns wertvolle Hinweise für die Bildverarbeitung und das Detektorsystem.

Literaturverzeichnis

1. KUPPER, W., BLEIFELD, W.:
Myokardinfarkt, Diagnose, Therapie und Prognose.
Perimed Verlag, Erlangen 1982
2. Statistisches Bundesamt Wiesbaden (Herausgeber):
Todesursache, 3. Vierteljahr 1980.
Fachserie 12, Reihe 3, Kohlhammer, Stuttgart-Mainz
3. SONES, F.M., SHIREY, E.K.:
Cine coronary arteriography.
Mod. Concepts Cardiovasc. Dis. 31 (1962) 735
4. JUDKINS, M.P.:
Selective coronary arteriography, part I: Percutaneous transfemoral approach.
Radiology 89 (1967) 815
5. LICHTLEN, P.:
Zu lange Wartezeiten beim Herzkatheter?
Zeitschrift Deutsche Herzstiftung II (1982) 29 - 30
6. ENGEL, H.J., PAGE, H.L.:
Transfemorale Koronarangiographie II, Techn. Aspekte zur Verminderung des Risikos.
Zeitschrift für Kardiologie 65 (1976) 117
7. BUDINGER, T.F.:
Physical and medical attributes of 6 contemporary noninvasive imaging techniques.
In Ref. 16
8. BLEIFELD, W., HARDER, D., LEETZ, H.-K., SCHALDACH, M.:
World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering
(Proc.), MPBE 1982 e.V., Hamburg, 1982

9. RITMAN, E.L., KINSEY, J.H., ROBB, R.A., GILBERT, B.K., HARRIS, L.D., WOOD, E.H.:
Three-dimensional imaging of heart, lungs and circulation.
Science, Vol. 210 (1980) 273
10. BOYD, D.P., GOULD, R.G., QUINN, J.R., SPARKS, R., STANLEY, J.H., HERMANNSFELDT, W.B.:
A proposed dynamic cardiac 3-D densitometer for early detection and evaluation of heart disease.
IEEE Trans. Nucl. Sci., Vol. NS-26 (2) (1979) 2724 - 2727
11. COUCH, J., HERMANNSFELDT, W., NAPEL, S., PESCHMANN, K.R., BOYD, D.P.:
Performance of an electron beam scan tube testbed for high speed CT.
RSNA Chicago, 1981, Book of Abstracts
12. BOYD, D., COUCH, J., NAPEL, S., PARKER, D., PESCHMANN, K.R., RAND, R., HERMANNSFELDT, W.:
High-speed, multi-slice X-ray computed tomography,
presented at: International Workshop on Physics and Engineering in Medical Imaging, March 15 - 18, 1982, Asilomar, California, to appear in IEEE-NS
13. TOBIAS, C.A., BENTON, E.V., CAPP, M.P.:
Heavy Ion Radiography.
In: Recent Advances in Nuclear Medicine, Vol. 5, ed. by J.H. Lawrence and T.F. Budinger, Grune and Stratton (1978) 71 - 102
14. NICOLAE, G.C., HOEHNE, K.H.:
Multiprocessor System for Real-Time Digital Processing of Video-Image-Series.
Elektron. Rechenanl. 21 (1979)
15. BÖHM, M., NICOLAE, G.C., HÖHNE, K.H.:
PROFI 11: a simple dialog language for the processing of image sequences.
IEEE Comp. Soc. Int. Symp. on Medical Imaging and Image Interpretation (Proc.), Berlin, 1982
16. BRODY, W.R., (Hrsg.):
Conference on Digital Radiography, Proc., SPIE Vol. 314 (1981)

17. HÖHNE, K.H., (Hrsg.):
Digital Image Processing in Medicine.
Proc. Lecture Notes in Medical Informatics Bd. 15, Springer (1981)
18. HEINTZEN, P.H., (Hrsg.):
Digital Video-Image-Techniques in Cardiovascular Radiology.
Proc., Kiel (1982) (to be published)
19. MISTRETTA, C.A., (Hrsg.):
Digital Subtraction Arteriography.
Year Book Medical Publishers, Chicago (1982)
20. OBERMÜLLER, U., BÖHM, M., HÖHNE, K.H.:
Restauration von Gefäßdarstellungen in der intravenösen Angiographie.
Proc. DAGM-Symposium, Informatik-Berichte Bd. 49, Hamburg (1981)
21. MISTRETTA, C.A., KRUGER, R.A., HOUK, T.L., et al.:
Computerized fluoroscopy techniques for non-invasive cardiovascular imaging.
Proc. SPIE 152 (1978) 65
22. KRUGER, R.A., MISTRETTA, C.A., LANCASTER, J., et al.:
A digital video processor for real-time x-ray subtraction imaging.
Optic Eng. 17 (1978) 652
23. KRUGER, R.A., MISTRETTA, C.A., HOUL, T.L., et al.:
Computerized fluoroscopy in real-time for non-invasive visualization of the cardiovascular system.
Radiology 130 (1979) 49
24. OVITT, T.W., CHRISTENSON, P.C., FISHER, H.D., et al.:
Intravenous angiography using digital-video subtraction: x-ray imaging system.
AJR 135 (1980) 1141
25. CRUMMY, A.B., STROTHER, C.M., SACKETT, J.F., et al.:
Computerized Fluoroscopy: Digital Subtraction for Intravenous Angiocardio-graphy and Arteriography.
AJR 135 (1980) 1131

26. CHRISTENSON, P.C., OVITT, T.W., FISHER, H.D., FROST, M.M., NUDELMAN, S., ROEHRIG, H.:
Intravenous Angiography Using Digital Video Subtraction: Intravenous Cervicocerebrovascular Angiography.
AJR 135 (1980) 1145 - 1152
27. BRENNECKE, R., HAHNE, H.J., MOLDENHAUER, K., BORSCH, J.H., HEINTZEN, P.H.:
Improved digital real-time processing and storage techniques with applications to intravenous contrast angiography.
Proc. Comp. Cardiol. IEEE Computer Society, Long Beach 191 (1978)
28. KRUGER, R.A., et al.:
Computerized fluoroscopy in real-time for non-invasive visualization of the cardiovascular system - preliminary studies.
Radiology 130 (1979) 49 - 57
29. HIGGINS, C.B., NORRIS, S.L., GERBER, K.H., SLUTSKY, R.A., ASHBURN, W.L., BAILY, N.:
Quantitation of left ventricular dimensions and function by digital video subtraction angiography.
Radiology 144 (1982) 461 - 469
30. ENGELS, P.H.C., LUDWIG, J.W., VERHOEVEN, L.A.J.:
Left ventricle evaluation by digital video subtraction angiocardiology.
Radiology 144 (1982) 471 - 474
31. BRENNECKE, R., BROWN, T.K., BORSCH, J.H., HEINTZEN, P.H.:
A system for computerized video-image preprocessing with applications to angiocardiology roentgen-image series.
In: Digitale Bildverarbeitung (Ed. H.H. Nagel) Springer, Berlin-Heidelberg-New York 244 (1977)
32. BOHM, M., OBERMÖLLER, U., HÖHNE, K.H.:
Determination of heart dynamics from x-ray and ultrasound image sequences.
Proc. 5th Int. Conf. on Pat. Recogn., IEEE-Publ. 403 - 408, Miami, 1980

33. BOGREN, H.G., BORSCH, J.H., RADTKE, W., BRENNECKE, R., HEINTZEN, P.H.:
Intravenous angiocardiology using digital image processing.
ICR 81 (Abstr.)
34. ALVAREZ, R.E., MACOVSKI, A.:
Phys, Med, Biol, 21 (5) (1976) 733 - 744
35. BRODY, W.R., et al.:
Amer. J. of Roentgenology (1981) 137 - 201
36. RIEDERER, S.J., KRUGER, R.A., MISTRETTA, C.A.:
Limitations to iodine isolation using a dual beam non-K-edge approach.
Med. Phys. 8 (1981) 54
37. MACOVSKI, A., ALVAREZ, R.E., LEHMANN, L.A., ROTH, E., BRODY, W.R.:
Iodine imaging using three energy spectra.
In Ref. 16
38. CRUMMY, A.B., MISTRETTA, C.A., ORT, M.G., KELCZ, F., CAMERON, J.R., SIEDBAND, M.P.:
Absorption edge fluoroscopy using quasi-monoenergetic X-ray beams.
Investig. Radiol. 8 (1973) 402
39. KELCZ, F., MISTRETTA, C.A.:
Absorption edge fluoroscopy using a 3-spectrum technique.
Medical Physics 3 (1977) 3
40. KRUGER, R.A., MISTRETTA, C.A., CRUMMY, A.B., SACKETT, J.F., RIEDERER, S.J., HOULK, R.L., GOODSITT, M.M., SHAW, C.G., FLEMMING, D.:
Digital K-edge subtraction Radiography.
Radiology 125 (1977) 243 - 245
41. RIEDERER, S.J., KRUGER, R.A., MISTRETTA, C.A., ERGUN, D.L., SHAW, C.G.:
Three beam K-edge imaging of iodine using differences between video fluoroscopic images. Experimental results.
Medical Physics Vol. 8 No. 4 (1981) 480 - 488

42. HOUK, T.L., KRUGER, R.A., MISTRETTA, C.A., RIEDERER, S.J., SHAW, C.G., LANCASTER, J.G.:
Real-time digital K-edge subtraction fluoroscopy.
Investig. Radiol. 14 (1979) 270 - 278
43. RIEDERER, S.J., ERGUN, D.L., KRUGER, R.A., SHAW, C.G., MISTRETTA, C.A.:
System for automated real-time generation of higher order energy subtraction images in digital fluoroscopy.
(In Ref. 16)
44. RUBENSTEIN, E., HUGHES, E.B., CAMPBELL, L.E., HOFSTADTER, R., KIRK, R.L., KROLICKI, T.J., STONE, J.P., WILSON, S., ZEMAN, H.D., BRODY, W.R., MACOVSKI, A., THOMPSON, A.C.:
Synchrotron radiation and its application to digital subtraction angiography.
(In Ref. 16)
45. NATO ASI on Image Sequence Processing and Dynamic Scene Analysis.
Braunlage, 1982
46. DOI, K., VYBORNY, C.J., HOLJE, G.:
Development of a rigid fluorescent X-ray source
Radiology 142 (1982) 233-236
47. STORM, E., ISRAEL, H.I.:
Photon Cross Sections from 1 keV to 100 MeV for Elements Z = 1 to Z = 100.
Nuclear Data Tables A7 (1970) 565 - 681
48. HUGHES, E.B., CAMPBELL, L.E., HOFSTADTER, R., KIRK, R.L., KROLICKI, T.J., STONE, J.P., ZEMAN, H.D., RUBENSTEIN, E., BRODY, W.R., MACOVSKI, A., THOMPSON, A.C.:
Non-invasive angiography using synchrotron radiation.
Proposal 456, SSRL, Stanford, 1979
49. ZEMAN, H.D., HUGHES, E.B., CAMPBELL, L.E., HOFSTADTER, R., KIRK, R.L., RUBENSTEIN, E., THOMPSON, A.C., WALTON, J.T.:
Implementation of digital subtraction angiography with a synchrotron x-ray beam.
Stanford, 1982

50. HUGHES, E.B., ZEMAN, H.D., CAMPBELL, L.E., HOFSTADTER, R., MEYER-BERKHOUT, U., OTIS, J.N., ROLFE, J., STONE, J.P., WILSON, S., RUBENSTEIN, E., HARRISON, D.C., KERNOFF, R.S., THOMPSON, A.C., BROWN, G.S.:
The application of synchrotron radiation to non-invasive angiography.
Proc. SRI 82 - Konferenz, NIMPR-Sonderband, North Holland, Hamburg 1982
51. PINSKER, Z.G.:
Dynamical scattering of x-rays in crystals.
Springer-Verlag, Berlin 1978
52. SIEGENTHALER, W.:
Klinische Pathophysiologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1980
53. GREGG, E.C.:
Radiation risk with diagnostic x-rays.
Radiology 123 (1977) 447
54. LACKNER, K., EWEN, K., FELIX, R.:
Die Strahlenexposition des Untersuchers bei Angiokardiographien.
Fortschr. Röntgenstr. 128 (1978) 86
55. BORCHERS, H.D.:
Strahlenexposition von Patienten und Personal in der Pädiatrischen Kardiologie; Abschätzung des Strahlenrisikos im Kindesalter.
Inauguraldissertation, Hamburg 1979
56. NOEL, A., CLAUDON, M., HOFFEL, J.C., ALETTI, P., LOSTETTE, Y., PERNOT, C.:
Cardiac catheterization: Dosimetry on patients.
Fortschr. Röntgenstr. 132 (1980) 561
57. WESTERHOLT, R.:
Strahlenexposition und Strahlenrisiko von Patient und Personal bei der Herzkatheterisierung und Angiokardiographie Erwachsener - Meßergebnisse bei 100 Untersuchungen.
Inauguraldissertation, Hamburg 1982