

Aus dem Institut für Diagnostische Radiologie  
der Heinrich Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. U. Mödder

Ermittlung von Perfusionsparametern anhand  
dynamischer, kontrastmittelgestützter  
Schnittbildverfahren

Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia legendi für  
das Fach Medizinische Physik  
der Medizinischen Fakultät  
der Heinrich Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Dr.rer.nat. Dipl.-Phys. Hans-Jörg Wittsack

Düsseldorf

2007

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	4
2	Grundlagen der MRT und CT .....	6
2.1	Grundlagen der Magnetresonanztomographie .....	6
2.1.1	Quantenmechanischer Spin .....	6
2.1.2	Spin im äußeren Magnetfeld .....	7
2.1.3	Relaxation.....	8
2.1.4	Gepulste Magnetresonanzverfahren.....	9
2.1.5	Grundlagen der Bildgebungstechniken .....	10
2.1.6	Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie.....	13
2.2	Grundlagen der Computertomographie.....	16
2.2.1	Technische Grundlagen der CT.....	16
2.2.2	Röntgenkontrastmittel .....	18
2.3	Prinzip der Perfusionsbildgebung .....	19
2.4	Literatur zu Kapitel 2 .....	20
3	Grundlagen und Fragestellungen bezüglich der Perfusionsbildgebung.....	21
3.1	MR-Perfusionsbildgebung des Gehirns .....	21
3.1.1	Theoretische Grundlagen .....	22
3.1.2	Softwarelösung .....	26
3.1.3	Fragestellungen bezüglich der PWI des Gehirnes.....	29
3.2	Grundlagen der CT-Perfusionsbildgebung des Gehirns.....	31
3.2.1	Theoretische Grundlagen .....	31
3.2.2	Softwarelösung .....	32
3.2.3	Fragestellungen bezüglich der CT-Perfusion des Gehirns.....	34
3.3	Dynamische MR-Mammographie.....	35
3.3.1	Theoretische Grundlagen .....	35
3.3.2	Softwarelösung .....	37
3.3.3	Fragestellungen bezüglich der MR-Mammographie.....	39
3.4	Dynamische MRT des Knochenmarks.....	40
3.4.1	Technische Grundlagen der dynamischen MRT des Knochenmarks .....	40
3.4.2	Softwarelösung .....	42
3.4.3	Fragestellungen bezüglich der dynamischen MRT des Knochenmarkes.....	43
3.5	Literatur zu Kapitel 3 .....	43
4	Ergebnisse und Schlussfolgerungen.....	46
4.1	MRT-Perfusionsbildgebung des Gehirns .....	46
4.2	CT-Perfusionsbildgebung des Gehirns.....	51
4.3	MR-Mammographie.....	52
4.4	Dynamische MRT des Knochenmarks.....	53
4.5	Literatur zu Kapitel 4 .....	54
5	Perspektiven bezüglich der Perfusionsbildgebung.....	56
5.1	ASL – „arterial spin labeling“ .....	56
5.2	Pharmakokinetische Parameterbilder in der MR-Mammographie als Routine?.....	58

## INHALTSVERZEICHNIS

5.3	CT-Perfusion .....	59
5.4	Literatur zu Kapitel 5 .....	59
6	Zusammenfassung .....	61
7	Anlagen .....	62

# 1 Einleitung

Die tomographischen Verfahren in der Diagnostischen Radiologie haben in den vergangenen Jahren eine enorme Leistungssteigerung erfahren. Durch die Entwicklung in der Computertechnik getrieben, besteht heute die Möglichkeit, mit bildgebenden Verfahren wie der Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT) Untersuchungen des menschlichen Körpers mit Submillimeter-genauer räumlicher Auflösung innerhalb weniger Minuten oder gar Sekunden durchzuführen. Insbesondere durch die Leistungssteigerung in der zeitlichen Auflösung der bildgebenden Verfahren ist auch die Darstellung des funktionellen Parameters *Perfusion* möglich geworden. Damit erschließt sich neben der anatomischen Darstellung des Gewebes im menschlichen Körper ein ausgedehntes diagnostisches Arbeitsgebiet.

Vor allem bei Pathologien, die direkt mit der Gewebepfusion zusammenhängen, liefern die dynamischen, kontrastmittelgestützten Schnittbildverfahren bedeutende und relevante diagnostische Informationen. So hat sich etwa die Diagnostik des akuten Schlaganfalls in den vergangenen Jahren erheblich durch die Einführung der MRT-Perfusionsuntersuchung oder auch der CT-Perfusion gewandelt. Erstmals ist es möglich geworden, das Ausmaß der ischämischen Areale im Hirngewebe in der Akutsituation bildlich darzustellen, wodurch auch ein neues Therapiemanagement gangbar wird. Zur Entwicklung der Schlaganfalldiagnostik wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit relevante Beiträge geleistet (**Arbeiten #1 - #17**). Neben der Diagnostik von Ischämien kann die Perfusionsuntersuchung auch im Falle von Prozessen mit erhöhter Vaskularisation und Mikrozirkulation eingesetzt werden, so dass Informationen über die Art und Malignität von Tumoren gewonnen werden können. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Beiträge zur Diagnostik von Mammakarzinomen (**Arbeiten #18, #19**) sowie Neoplasien im Knochenmark von Wirbelkörpern geliefert (**Arbeiten #20 - #23**).

Bei den kontrastmitteldynamischen Perfusionsuntersuchungen nimmt insbesondere die Bildnachverarbeitung zur Berechnung von Perfusionsparametern eine zentrale Rolle ein. Die dynamischen Schnittbilduntersuchungen liefern oft mehr als 1000 Einzelbilder, die ohne Computerunterstützung mit geeigneter Software nicht auswertbar sind. Aus diesem Grund mussten zur Durchführung der hier vorgestellten Arbeiten jeweils problemangepasste Softwareprogramme entwickelt werden, um die Perfusionsparameter aus den umfangreichen Bilddatensätzen berechnen zu können. Die hier entwickelten Systeme können als Grundlage zur Durchführung und Auswertung der vorgestellten Forschungsarbeiten angesehen werden. Bei der Entwicklung der Softwareprogramme mussten angepasste Algorithmen für die jeweiligen Fragestellungen unter Berücksichtigung der unterliegenden Physiologie entwickelt

werden. Ferner wurde bei den Systemen, die teilweise in der Routinediagnostik Anwendung finden, auf Faktoren wie Geschwindigkeit und Bedienbarkeit geachtet, da sie zum Teil bei zeitkritischen Fragestellungen wie der akuten Schlaganfalldiagnostik eingesetzt werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Untersuchungstechniken der Magnetresonanztomographie und der Computertomographie als Schnittbildverfahren eingesetzt. Daher wird zunächst in Kapitel 2 eine kurze Einführung zu den entsprechenden technischen Grundlagen gegeben. Weiterhin wird die Kinetik der jeweils eingesetzten Kontrastmittel erläutert. In Kapitel 3 wird auf die problemangepassten Details der Perfusionsbildgebung eingegangen. Hierbei werden die Grundlagen, die Softwareentwicklung und die Fragestellungen zu den im Rahmen der Arbeit behandelten Forschungsbereichen erläutert. Im einzelnen sind das die MR- und CT-Perfusionsuntersuchungen des akuten Schlaganfalls, die dynamische kontrastmittelgestützte MR-Mammographie und die MR-Perfusionsuntersuchungen des Knochenmarks von Wirbelkörpern. Kapitel 4 fasst die Ergebnisse der einzelnen Forschungsarbeiten zusammen. Danach folgt in Kapitel 5 ein Ausblick über zukünftige Entwicklungen und Fortschritte auf dem Gebiet der Perfusionsuntersuchungen anhand von Schnittbildverfahren in der Radiologischen Diagnostik, bevor sich in Kapitel 6 eine kurze Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Arbeit anschließt.

## 2 Grundlagen der MRT und CT

### 2.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Die folgenden Darstellungen (Kapitel 2.11 – 2.15) orientieren sich an der Standardliteratur. (*Haacke 1999, Abragam 1962, James 1975, Gadian 1982, Schuh 1982, Shaw 1976, Slichter 1982*)

Bei der Kernspintomographie wird dem Untersuchungsobjekt (Körper des Patienten) Energie in Form eines starken statischen Magnetfelds sowie elektromagnetischer Hochfrequenzstrahlung im Megahertz-Frequenzbereich zugeführt. Die aus dem Gewebe zurückgesendeten Signale werden dann zur Erzeugung von Schnittbildern genutzt. Da die Magnetisierungsverteilung abhängig von der Gewebestruktur, Funktion und vom Metabolismus ist, lassen sich zahlreiche Kontraste mit der Magnetresonanztomographie erreichen.

Die physikalische Grundlage der Magnetresonanztomographie bildet die Kernspinresonanz (NMR, nuclear magnetic resonance). Hier nutzt man die Tatsache, dass Protonen sowie Neutronen einen Eigendrehimpuls (Spin) besitzen und Atomkerne dadurch ein magnetisches Moment erhalten. Im folgenden werden kurz die Grundlagen der kernmagnetischen Resonanz erläutert. Hierbei wird hauptsächlich auf ein Spin-1/2-System eingegangen, da die vorgestellten Bildgebungstechniken auf der Kernspinresonanz von Protonen basieren.

#### 2.1.1 Quantenmechanischer Spin

Aus der Quantenmechanik zeigt sich, dass sich die Drehimpulse verschiedener Energiezustände eines mikroskopischen Systems immer nur um ein Vielfaches der Planck'schen Konstante  $\hbar = h/2\pi$  unterscheiden. Die Quantenzahl  $I$ , die für Protonen und Neutronen als Fermionen den Wert  $\frac{1}{2}$  annimmt, beschreibt den jeweiligen Zustand.  $I$  ist ganzzahlig für Kerne mit gerader Massezahl, halbzahlig für Kerne mit ungerader Massezahl und Null für Atomkerne mit gerader Protonen- und Neutronenzahl. Der sogenannte Kernspin  $\vec{I}$  ist eine vektorielle Größe mit:  $|\vec{I}| = \sqrt{I(I+1)}\hbar$ . Zur Betrachtung der räumlichen Orientierung des Spins wird eine Quantenzahl  $m$  eingeführt:  $I_z = \hbar m$ , wobei die Werte  $m = -I, -I+1, \dots, I-1, I$  annehmen kann. Für Kerne mit Spin  $\frac{1}{2}$  wie Protonen gilt deshalb:  $I_z = \pm 1/2\hbar$ .

## 2.1.2 Spin im äußeren Magnetfeld

Der Kernspin  $\vec{I}$  hängt mit dem magnetischen Dipolmoment über das kernspezifische gyromagnetische Verhältnis zusammen:  $\vec{\mu} = \gamma \vec{I}$ , wobei für Protonen gilt  $\gamma = 2,675 \cdot 10^8 \text{ rad/Ts}$ . Befindet sich der Kern in einem äußeren Magnetfeld  $B_0$ , das entlang der z-Achse angelegt sein soll, so wird die Energie als Ergebnis der Wechselwirkung zwischen  $B_0$  und dem magnetischen Moment  $\mu$  durch den Hamiltonoperator  $\hat{H}$  beschrieben:  $\hat{H} = -\mu_z B_0 = -\gamma I_z B_0$ .  $\hat{H}$  besitzt die Energieeigenwerte  $E = -\gamma \hbar m B_0$ . Durch Anlegen eines externen Magnetfeldes wird für den Spin- $1/2$  also für Protonen in zwei Energieniveaus aufgespaltet, mit der Energiedifferenz:  $\Delta E = \gamma \hbar B_0$ .

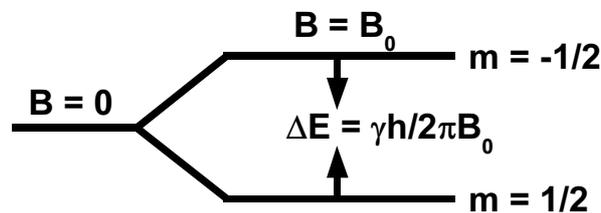


Abb. 1: Energieniveaus eines Spin- $1/2$ -Teilchens im Magnetfeld  $B_0$ .

Wird zusätzlich zum äußeren statischen Magnetfeld  $B_0$  ein oszillierendes Feld  $B_1$  mit der richtigen Frequenz (Larmorfrequenz) eingestrahlt, so gerät das System in Resonanz. Die Resonanzfrequenz ergibt sich aus der Energiedifferenz zwischen den Energieniveaus:  $\Delta E = \hbar \omega = \gamma \hbar B_0$ . Also gilt für die Larmorfrequenz:  $\omega = \gamma B_0$ .

Magnetfeldstärke [T]	Larmorfrequenz [MHz]
1,0	42,6
1,5	63,8
3,0	127,7

Tab.: Resonanzfrequenzen für Protonen bei unterschiedlichen Feldstärken.

In einem makroskopischen Objekt sind die Energieniveaus gemäß der Boltzmann-Statistik

besetzt:  $\frac{n^{\uparrow\downarrow}}{n^{\uparrow\uparrow}} = e^{-\frac{\gamma \hbar B_0}{k_B T}}$ , wobei  $k_B$  die Boltzmann-Konstante und T die absolute Temperatur

bedeuten.  $n^{\uparrow\downarrow}$  und  $n^{\uparrow\uparrow}$  ist die Zahl der zum Magnetfeld antiparallelen und parallelen Spins.

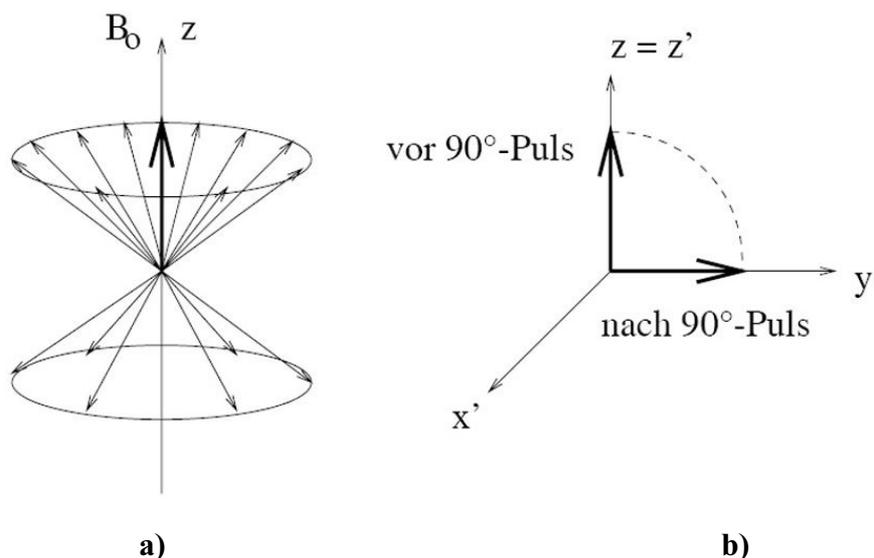
Bei einer Temperatur von  $37^{\circ}\text{C}$  ergibt sich für Protonen lediglich ein Besetzungsverhältnis von  $n^{\uparrow} / n^{\downarrow} = 1/1,0000066$  bei einer Feldstärke von 1 Tesla.

### 2.1.3 Relaxation

Bei einem Kernspinresonanzexperiment zeigen sich zwei Relaxationseffekte: die longitudinale oder Spin-Gitter-Relaxation und die transversale oder Spin-Spin-Relaxation.

In einem Ensemble von Spin- $1/2$ -Kernen sind die beiden Energieniveaus ohne äußeres Magnetfeld von gleicher Energie und daher gleich stark populiert. Wird ein Magnetfeld eingeschaltet, so ändert sich die Besetzung der Niveaus in einem exponentiellen Prozess, bis ein thermisches Gleichgewicht eingestellt ist. Die zugehörige Zeitkonstante  $T_1$  wird als Spin-Gitter- oder longitudinale Relaxationszeit bezeichnet. Sie beschreibt die Stärke der Kopplung zwischen dem Spin und seiner Umgebung und wird durch Feldfluktuationen des lokalen Magnetfeldes am Kernort bedingt.

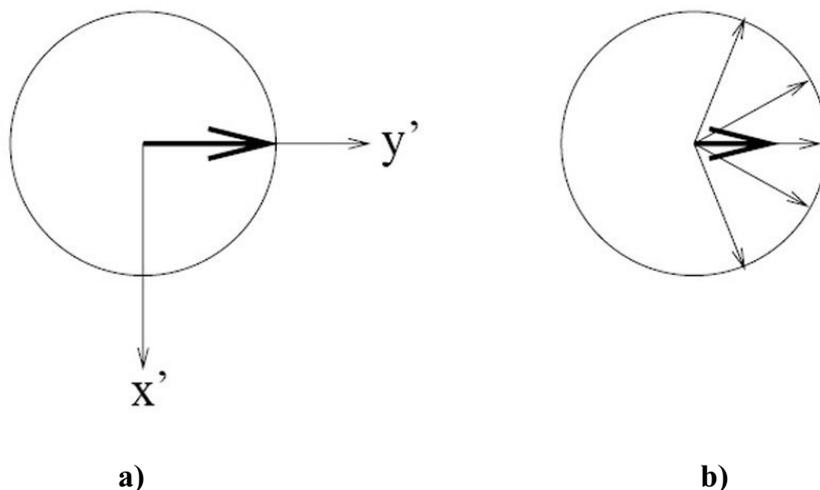
Die  $T_1$ -Relaxation lässt sich wie folgt in einem Modell verdeutlichen: In Anwesenheit eines homogenen statischen Magnetfeldes  $B_0$  in  $z$ -Richtung präzedieren die Spins mit statistisch verteilter Phase um die  $z$ -Achse, wobei die Zahl der zu  $B_0$  parallelen Spins etwas größer ist als die der antiparallelen. Die mittlere Magnetisierung in  $x$ - und  $y$ -Richtung ist Null. Wird eine  $90^{\circ}$ - $B_1$ -Magnetfeldpuls eingestrahlt, so kippt die Nettomagnetisierung im rotierenden Bezugssystem in die  $x$ - $y$ -Ebene. Die  $T_1$ -Relaxation beschreibt den Prozess der Rückkehr der Nettomagnetisierung in  $z$ -Richtung.



**Abb. 2:** Schematische Darstellung der Nettomagnetisierung eines Spin- $1/2$ -Systems. a) In einem äußeren Magnetfeld  $B_0$  stellt sich eine Nettomagnetisierung in  $z$ -Richtung ein. b) Wird ein sog.  $90^{\circ}$  Hochfrequenzpuls mit Resonanzfrequenz eingestrahlt, so kippt die Nettomagnetisierung in die  $x$ - $y$ -Ebene. Nach Ausschalten der Hochfrequenz kehrt die Nettomagnetisierung mit der Relaxationskonstante  $T_1$  wieder in die  $z$ -Richtung zurück.

Die Spin-Spin- oder transversale Relaxation wird durch die Zeitkonstante  $T_2$  beschrieben. Die  $T_2$ -Relaxation beruht auf lokalen Magnetfeldänderungen, die durch die Übergänge eines Kernes in ein anderes Energieniveau erzeugt werden. Dadurch können bei benachbarten Kernen Übergänge induziert werden. Die Lebensdauer des Anregungszustandes wird durch diesen Prozess beeinflusst (s. Abb 2).

Die  $T_2$ -Relaxation kann durch das Dephasieren der Spins in der x-y-Ebene veranschaulicht werden. Unmittelbar nach Einstrahlen eines  $90^\circ$ - $B_1$ -Magnetfeldpulses tritt die maximale Amplitude der Nettomagnetisierung auf. Das Dephasieren der Spins lässt die Amplitude absinken (s. Abb 3).



**Abb. 3: Nettomagnetisierung in der x-y-Ebene im rotierenden Koordinatensystem. a) Unmittelbar nach einem  $90^\circ$ - $B_1$ -Hochfrequenzpuls liegt die maximale Nettomagnetisierung in der x-y-Ebene vor. b) Durch das Dephasieren der individuellen magnetischen Momente nimmt die Nettomagnetisierung stetig ab.**

#### 2.1.4 Gepulste Magnetresonanzverfahren

Der prinzipielle Ablauf der MR-Bildgebung oder Spektroskopie nutzt die Fourier-Transformations-Methode. Dabei wird ein breitbandiger Hochfrequenzpuls  $\vec{B}_1$  auf das Untersuchungsobjekt im externen Magnetfeld  $\vec{B}_0$  eingestrahlt, der alle Wasserstoffkerne gleichzeitig anregt. Ohne  $\vec{B}_1$  liegt die Nettomagnetisierung entlang der z-Achse, also entlang  $\vec{B}_0$ . Der  $\vec{B}_1$  Puls kippt die Nettomagnetisierung in die x-y-Ebene (s. Abb.2). Der Flipwinkel hängt hierbei von der Einstrahldauer von  $\vec{B}_1$  ab. Da die Empfangsspulen entlang der x-y-Ebene liegen, tritt das stärkste Signal für den Flipwinkel  $90^\circ$  auf. Nach Abschalten von  $\vec{B}_1$

beginnen die individuellen magnetischen Momente aufgrund von Feldinhomogenitäten zu dephasieren. Daraus resultiert eine abnehmende Nettomagnetisierung in x-y-Richtung und somit eine abfallende induzierte Spannung in der Empfangsspule. Das exponentiell abfallende Empfangssignal wird als *free induction decay* (FID) bezeichnet.

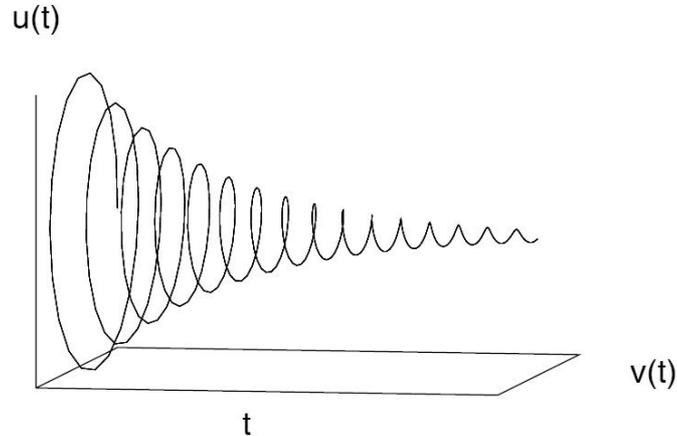


Abb. 4: Komplexwertiges *free induction decay* (FID) Signal.

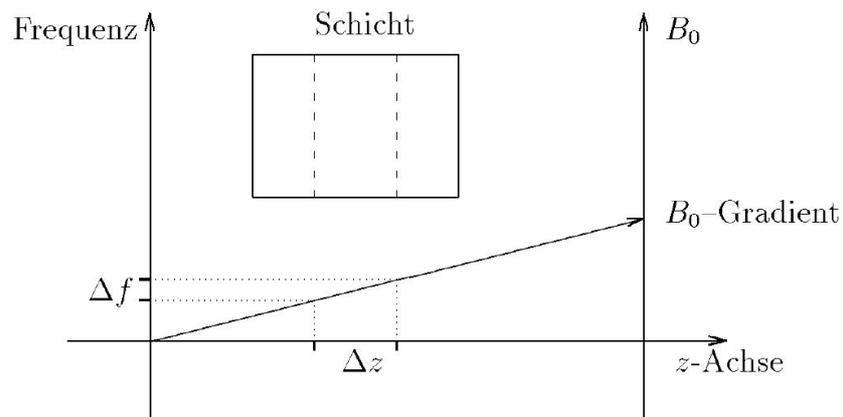
### 2.1.5 Grundlagen der Bildgebungstechniken

Im Gegensatz zur Magnetresonanzspektroskopie bei analytischen Systemen, muss bei der Kernspintomographie eine räumliche Zuordnung der NMR-Signale zum untersuchten Körper gegeben sein. Ohne eine Ortskodierung der Messsignale ist die Erzeugung von Bildern nicht möglich. Im folgenden wird kurz auf die Prinzipien der Lokalisation bei der Bildgebung eingegangen.

Wegen der Proportionalität zwischen Resonanzfrequenz der Wasserstoffkerne und dem äußeren Magnetfeld  $\omega_0 = \gamma B_0$  resonieren alle Protonen des untersuchten Körpers im homogenen Magnetfeld bei der gleichen Frequenz. Um eine räumliche Zuordnung der Messsignale zu erreichen, wird die Magnetfeldstärke  $B_0$  räumlich variiert und so eine Kodierung der Signale bewirkt. Der Bildgebungsprozess läuft im allgemeinen in zwei Schritten ab:

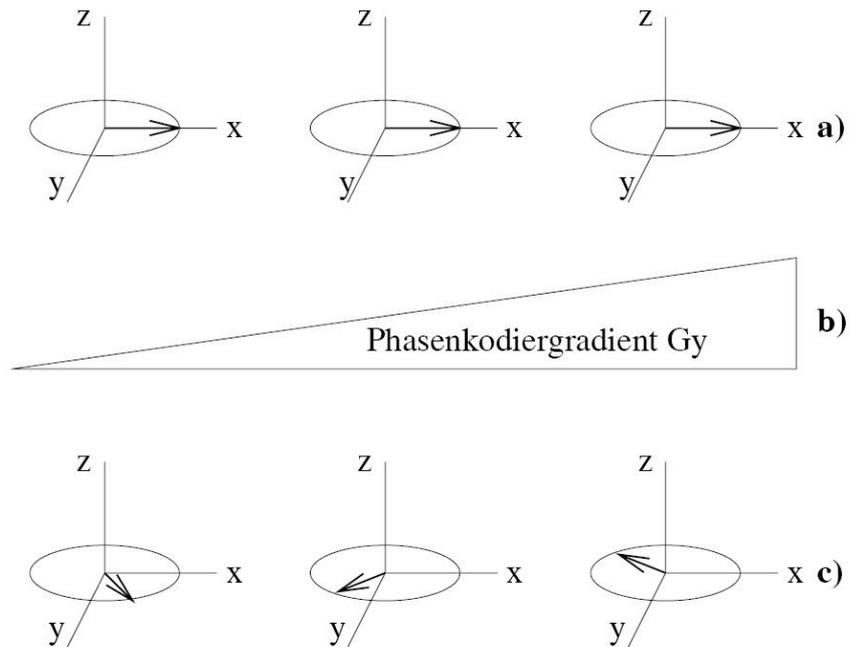
- 1) Schichtselektion (Volumenselektion),
- 2) Signalkodierung innerhalb der Schicht.

Zu 1) Wird dem homogenen Magnetfeld ein lineares Gradientenfeld  $G_z$  in z-Richtung überlagert und dabei ein Anregungspuls bestimmter Bandbreite eingestrahlt, so werden in dem Messobjekt nur die Kerne einer Schicht angeregt, in der die Larmorfrequenz der jeweiligen Magnetfeldstärke entspricht (s. Abb.5). Die Schichtdicke wird dabei durch die Bandbreite des Anregungspulses sowie durch die Steigung des Magnetfeldgradienten festgelegt.



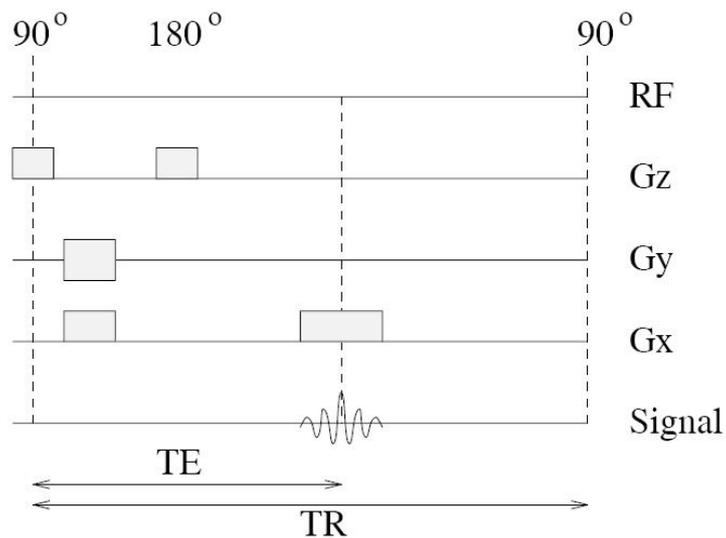
**Abb. 5: Schichtselektion durch gleichzeitiges Anlegen eines Magnetfeldgradienten und Einstrahlen eines Hochfrequenzpulses bestimmter Bandbreite.**

Zu 2) Nach der Schichtselektion, bei der die erste Raumrichtung festgelegt wird, muss zur Bildgenerierung noch die Ortskodierung der anderen beiden Raumrichtungen innerhalb der Schicht erfolgen. Dazu wird ein zweiter Magnetfeldgradient  $G_x$  senkrecht zur Schicht z.B. in x-Richtung während des Signalempfangs geschaltet. So wird erneut eine Ortskodierung über die Frequenz erreicht. Die Fouriertransformierte des Signals stellt dabei die Projektion auf die x-Achse dar. Das erzielte Signal wird somit durch Linien konstanter x-Position innerhalb der Schicht gegeben.  $G_x$  wird auch Auslesegradient bezeichnet, da er während des Signalauslesens geschaltet wird. Zur Kodierung der letzten Raumrichtung wird ein drittes Gradientenfeld  $G_z$  in y-Richtung geschaltet, der sogenannte Phasenkodiergradient. Dieser Gradient wird nur kurzzeitig angelegt, wodurch den Spins abhängig von der räumlichen Lage in y-Richtung eine zusätzliche Phase aufgeprägt wird (s. Abb. 6).



**Abb. 6: Prinzip der Phasenkodierung. a) Nach dem HF-Anregungspuls präzedieren die Spins mit gleicher Phase. b) Das kurzzeitige Anlegen eines Magnetfeldgradienten  $G_y$  ändert kurzfristig die Präzessionsfrequenz in Abhängigkeit des Ortes. c) Nach Abschalten von  $G_y$  präzedieren die Kerne wieder mit gleicher Frequenz, aber unterschiedlicher Phase.**

Das oben beschriebene Verfahren zur Ortskodierung der Magnetresonanzsignale wird wie dargestellt in der Bildgebung mit Spin-Echo-Sequenzen umgesetzt.



**Abb. 7: Spin-Echo-Sequenz schematisch.**

In Abb. 7 ist das Spin-Echo-Bildgebungsverfahren schematisch dargestellt. Auf einen  $90^\circ$  Anregungspuls folgt ein  $180^\circ$  Refokussierungspuls nach der halben Echozeit  $TE/2$ . Der  $180^\circ$  Puls erzeugt ein Echosignal nach der Echozeit  $TE$ . Die Pulssequenz wird nach der Repetitionszeit  $TR$  für jeden Phasenkodierschritt mit  $G_y$  wiederholt. Der Schichtselektionsgradient  $G_z$  wird zeitgleich zu den Hochfrequenzpulsen geschaltet.  $G_y$  wird

jeweils zwischen dem  $90^\circ$  und dem  $180^\circ$  Puls angelegt. Das Echo wird mit geschaltetem Auslesegradienten  $G_x$  aufgenommen.

Für das Empfangssignal der Spin-Echo-Sequenz gilt:  $S(t) \propto \rho e^{\frac{-TE}{T_2}} (1 - e^{\frac{-TR}{T_1}})$ , wobei  $\rho$  die Protonendichte bezeichnet. Je nach Wahl der Parameter TE und TR in der Pulssequenz ist es also möglich, die Bilder stärker  $T_1$ -,  $T_2$ - oder Protonendichtegewichtet aufzunehmen.

### 2.1.6 Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie

Im Rahmen dieser Arbeit wurden MR-Kontrastmittel eingesetzt, die auf Chelatkomplexen von paramagnetischem Gadolinium basieren. Gadolinium besitzt 7 ungepaarte Elektronen und hat damit ein etwa 1000-mal stärkeres paramagnetisches Moment als Protonen. Durch diesen starken paramagnetischen Einfluss verkürzen sich die Relaxationszeiten  $T_1$  und  $T_2$  der Wasserstoffkerne der  $H_2O$ -Moleküle im Gewebe, wodurch ein geänderter Bildkontrast im MR-Bild resultiert.

Wegen seiner toxischen Wirkung ist Gadolinium nicht in freier Form anwendbar. Gadoliniumkationen wirken kalziumantagonistisch und reichern sich in der Leber und Milz an, wo sie mit der Blutgerinnung und der Hämatopoese (Bildung von Blutzellen) interferieren. (Reimer 2004)

Die Gadoliniumchelate gelten als extrazelluläre Kontrastmittel, da sie nicht von Zellen spezifisch aufgenommen werden. Nach der intravenösen Injektion verteilen sich die Gd-Chelat-Kontrastmittel zunächst im Blutplasma. Ein Übergang in die Erythrozyten erfolgt nicht (Albert 1993). Durch den schnellen Austausch von Wassermolekülen durch die Erythrozytenmembranen mit Austauschzeiten von ca. 0,01ms wird aber auch die Relaxation innerhalb der roten Blutkörperchen beeinflusst (Andrasko 1976). Das Kontrastmittel bewirkt daher eine Relaxationszeitverkürzung im gesamten Intravasalraum. Der extravasale Austausch der  $H_2O$ -Moleküle findet mit einer Halbwertszeit von ca. 500ms statt und ist daher für die MR-Bildgebung zu vernachlässigen.

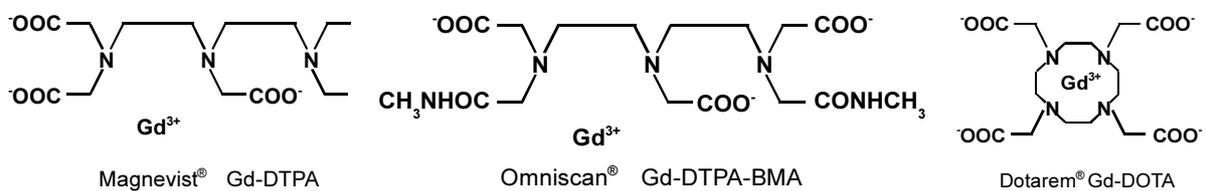
Im normalen Hirngewebe kann das Blut aufgrund der Blut-Hirn-Schranke nicht in das cerebrale Liquormilieu übergehen. Nur Wasser, Atemgase und lipidlösliche Substanzen können die Barriere passiv überwinden. Hochmolekulare Stoffe überwinden die Kapillarwände durch spezifische aktive Transportsysteme der Endothelzellen. Damit können auch die Gd-Chelatmoleküle die Blut-Hirn-Schranke im Normalgewebe nicht überschreiten (Leonhardt 1987, Brightmann 1977).

In Hirntumoren oder übrigen Körpergewebe dagegen kann das Kontrastmittel extravasal diffundieren, bleibt jedoch immer extrazellulär. Bei Hirntumoren beispielsweise beträgt die Austauschzeit dabei zwischen 120 – 900 Sekunden je nach Tumortyp (Gowland 1992). Nach Erreichen des extravasalen Konzentrationsmaximums beginnt die Auswaschphase, sobald die Kontrastmittelkonzentration intravasal kleiner als extravasal ist.

Aufgrund der typischen mittleren Transitzeit von Kontrastmittel durch das Gehirn von ca. 10 Sekunden kann auch bei gestörter Blut-Hirnschranke näherungsweise das Gd-Chelat-Kontrastmittel als intravasal angesehen werden.

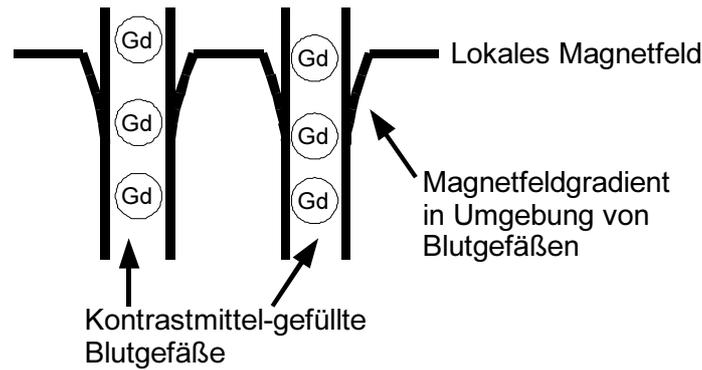
Das Volumen, in dem sich die Gd-Kontrastmittel verteilen, liegt in der Größenordnung des Volumens der extrazellulären Flüssigkeit, also im Bereich von 0,2 – 0,3 L/kg (20% - 30% des Körpergewichtes). Die Plasmahalbwertszeit der Kontrastmittelgruppe liegt bei ca. 1,5 Stunden, so dass nach 24 Stunden über 90% des Kontrastmittels durch glomeruläre Filtration renal in unveränderter Form ausgeschieden sind.

Während dieser Arbeit kamen drei verschiedene Gd-Chelat-Kontrastmittel zur Anwendung (s. Abb.8): Magnevist® (Schering) Gd-DTPA (Gadolinium-Diethyltriaminopentaazetat), Omniscan® (Amersham) Gd-DTPA-BMA (Gadolinium-Diethyltriaminopentaazetat-Biamethylamin) und Dotarem® (Guerbet) (Gadolinium-Tetraazacyclododekantaazetat).

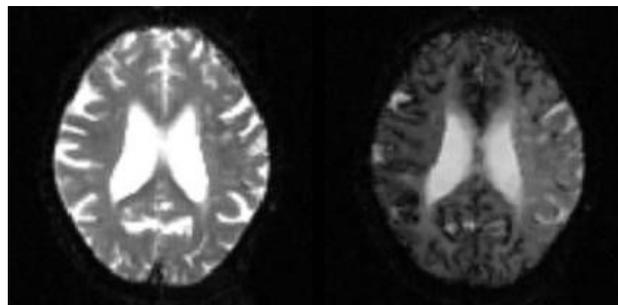


**Abb. 8: Strukturformeln der eingesetzten MR-Kontrastmittel**

In  $T_2$ -gewichteten MR-Bildern führt der Einsatz von Kontrastmittel zu einem Signalintensitätsabfall, der durch lokale Unterschiede in der magnetischen Suszeptibilität bedingt ist. Die Verkürzung der  $T_2$ -Relaxationszeit wird dabei durch die Diffusion der Wassermoleküle durch Magnetfeldgradienten in der Nähe von Blutgefäßen erzeugt (s. Abb.9).

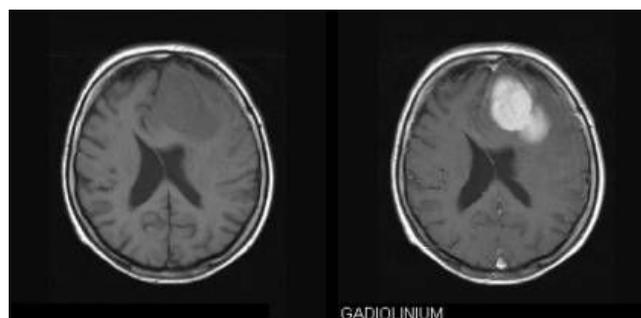


**Abb. 9:** Lokale Magnetfeldveränderungen aufgrund von paramagnetischem Gadolinium in Blutgefäßen. Die Feldgradienten beeinflussen auch H<sub>2</sub>O-Moleküle in der Umgebung der Gefäße.



**Abb. 10:** Signalintensitätsabfall bei T<sub>2</sub>\*-gewichteten MR-Bildern unter Gd-Kontrastmittelgabe am Beispiel eines Patienten mit linkshemisphärischem Mediainfarkt.

In T<sub>1</sub>-gewichteten MR-Bildern registriert man eine deutliche Signalintensitätszunahme unter Kontrastmittelgabe. Der Effekt begründet sich durch die Kopplung von Wasser-Protonen mit den ungepaarten Elektronen des Gadoliniums. Der Energieaustauschprozess zwischen den angeregten Protonen der diffundierenden H<sub>2</sub>O-Moleküle und dem Gadolinium findet sehr schnell statt ( $\sim 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ ). Dadurch werden viele Wassermoleküle pro Kontrastmittelmolekül beeinflusst, wodurch die Kontrastmittelkonzentration in den klinischen Untersuchungen niedrig gehalten werden kann. Durch den Energieaustausch relaxieren die Protonen der H<sub>2</sub>O-Moleküle deutlich schneller und die T<sub>1</sub>-Relaxationszeit sinkt ab.



**Abb. 11:** Signalintensitätsanstieg bei T<sub>1</sub>-gewichteten MR-Bildern unter Gd-Kontrastmittelgabe am Beispiel eines Patienten mit linksfrontalem Glioblastom.

## 2.2 Grundlagen der Computertomographie

### 2.2.1 Technische Grundlagen der CT

Die Computertomographie basiert, analog zu den klassischen Röntgenverfahren, auf der Schwächung der Röntgenstrahlen beim Durchgang durch das untersuchte Gewebe. Die Strahlenschwächung durch das Untersuchungsobjekt wird in einer Vielzahl von Projektionen gemessen. Als Strahlungsdetektor kommen Szintillationsdetektoren, Halbleiterdetektoren oder Xenondetektoren zum Einsatz. Die Projektionen des CT-Datensatzes werden während der Rotation einer Röntgenstrahlquelle um das Untersuchungsobjekt aufgenommen. Dabei sind Röntgenröhre und Röntgendetektoren gegenüberliegend auf dem Umdrehungskreis angeordnet (s. Abb. 12).

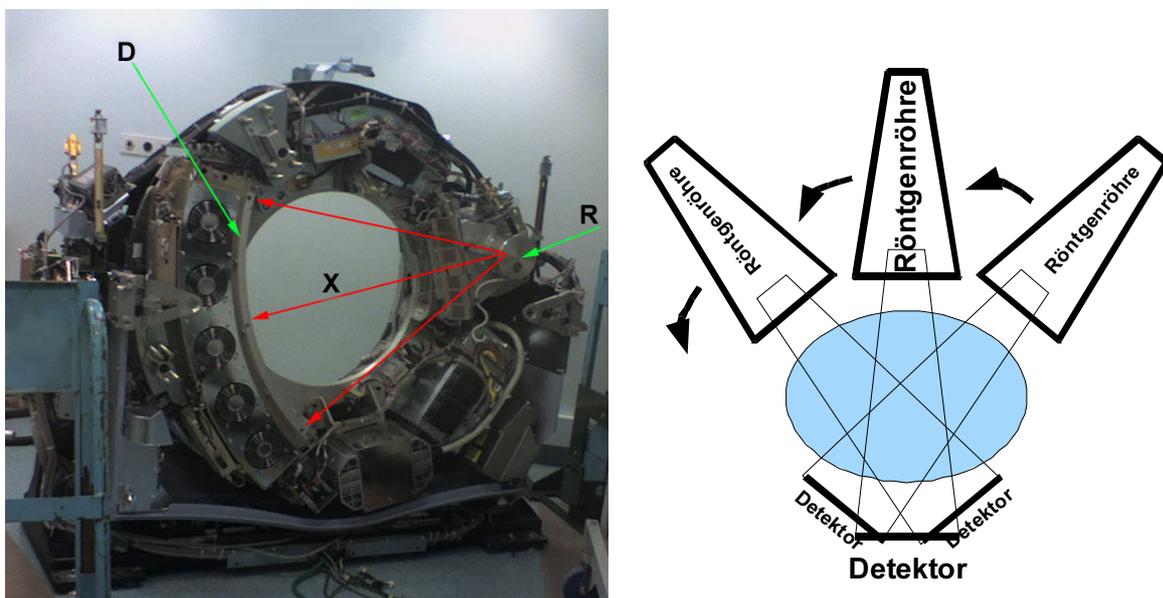


Abb. 12: a) Computertomograph mit geöffneter Verkleidung zur Darstellung der Untersuchungsmethode: Röntgenröhre (R) und Detektor (D) sind gegenüberliegend auf dem Umdrehungskreis angeordnet. b) Schematische Darstellung der CT.

Ziel der Computertomographie ist die Erzeugung von Schichtbildern, bei denen jeder einzelne Bildpunkt ein Gewebeteil repräsentiert. Dazu muss der Röntgen-Absorptionskoeffizient  $\mu$  pixelweise bestimmt und als Grauwert in die Bildmatrix eingetragen werden.

Die Röntgenintensität  $J$  nimmt exponentiell mit der Entfernung  $x$  ab:  $J = J_0 e^{-\mu x}$ , wobei  $J_0$  die Anfangsintensität beschreibt. Für den gesuchten Absorptionskoeffizienten  $\mu$  ergibt sich also:

$\mu = \frac{1}{x} \ln \frac{J_0}{J}$ . Da im Körper unterschiedliche Gewebetypen mit unterschiedlichen

Röntgenschwächungskoeffizienten  $\mu_i$  existieren, berechnet sich die Röntgenintensität zu:

$J \approx J_0 e^{-\sum_{i=1}^N \mu_i x}$  oder  $\ln \frac{J_0}{J} \approx \sum_{i=1}^N \mu_i x$ . Ein Bildrekonstruktionsverfahren berechnet aus diesen logarithmierten Werten die Röntgenschwächungskoeffizienten als Funktion des Ortes  $\mu(x, y)$ . Diese Dichtefunktion wird dann in Form von Grauwerten nach der sogenannten Hounsfield-Skala dargestellt. Dabei gilt Wasser als Referenz und wird auf 0 HU (Hounsfield Units) gesetzt, für Luft sind es  $-1000$  HU.

Bei CT-üblichen Aufnahmespannungen von 80 – 150kV besteht eine annähernd lineare Beziehung zwischen Absorptionswert und physikalischer Dichte des Gewebes:

$$\text{rel.Dichte}[HU] \equiv \frac{\mu_{\text{Gewebe}} - \mu_{\text{Wasser}}}{\mu_{\text{Wasser}}} \cdot 1000.$$

Folgende Tabelle listet einige typische Gewebetypen mit ihren HU's auf.

Gewebe	Relative Dichte [HU]
Knochen	+1000
Nieren	50 – 70
Fettleber	20 – 40
Leber	50 – 60
Parenchym. Organe	40 – 70
Zysten	10 – 20
Wasser	0
Fett	-100 – -200
Lunge	-600 – -700
Luft	-1000

Die Bildrekonstruktionsverfahren basieren auf der Radontransformation sowie auf 1D- und 2D-Fouriertransformationen. Die Rekonstruktionskette wird unter dem Begriff *gefilterte Rückprojektion* zusammengefasst.

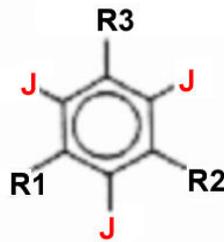
Bei der CT werden Röntgenstrahlen mit einer typischen Energie von ca. 120 keV verwendet. Daher ergibt sich die Frequenz der elektromagnetischen Strahlung zu ca.  $4,62 \cdot 10^{18}$  Hz und die Wellenlänge zu ca. 6,5 nm.

### 2.2.2 Röntgenkontrastmittel

Das Prinzip der Röntgenkontrastmittel basiert auf einer stärkeren oder schwächeren Röntgenstrahlabsorption des Kontrastmittels im Vergleich zu körpereigenem Gewebe. Die veränderten Absorptionseigenschaften führen zu einer Kontrasterhöhung. Bei schwächerer Absorption spricht man von negativem Kontrastmittel. Beispiele hierfür sind Gase, wie Luft oder Kohlendioxid, die etwa für Magen-Darm-Untersuchungen eingesetzt werden. Sogenannte positive Röntgenkontrastmittel zeichnen sich durch eine stärkere Absorption der Röntgenstrahlen aus. Die hohe Röntgendichte wird durch Substanzen erreicht, welche Atome höherer Ordnungszahlen enthalten wie Jod oder Barium.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei jodhaltige Röntgenkontrastmittel, Accupaque (Fa. GE Healthcare) und Imeron (Fa. Bracco) eingesetzt, die beide zu der Gruppe der monomeren, nicht-ionischen Kontrastmittel gehören. Im folgenden wird auf Details dieser Kontrastmittelgruppe eingegangen.

#### nichtionische KM



**Abb. 13: Grundstruktur nichtionischer Röntgenkontrastmittel**

Die genannten Röntgenkontrastmittel weisen eine ähnliche Pharmakokinetik auf, wie die der MRT-Kontrastmittel. Im wesentlichen verbleibt das KM außerhalb der Gefäße im Extrazellularraum (*Dawson 1999*), wodurch die Pharmakokinetik in der Regel analog zu den MRT-Kontrastmitteln durch das 2-Kompartiment-Modell beschrieben wird. Hier kommt es zum Transfer zwischen dem Blutvolumen und extravaskulärem/extrazellulärem Raum und zur renalen Ausscheidung direkt aus dem Blutvolumen. Die Ausscheidung erfolgt in der Niere über passive glomeruläre Filtration, ohne wesentliche tubuläre Exkretion oder Reabsorption (*Olsson 1983, Sjöberg 1980*). Die biologische Halbwertszeit von nichtionischen Röntgenkontrastmitteln liegt in der Größenordnung von zwei Stunden und ist damit vergleichbar mit anderen intravaskulären Kontrastmitteln (*Olsson 1983*).

## **2.3 Prinzip der Perfusionsbildgebung**

Die Schnittbildverfahren der Radiologischen Diagnostik dienen der Darstellung der räumlichen Struktur des untersuchten Körpers. Bei diesen tomographischen Verfahren werden Serien von Schnittbildern erzeugt, in denen jeder Bildpunkt eindeutig einem Punkt im aufgenommenen Objekt entspricht, wodurch die räumliche Anordnung der Strukturen im Innern des Patienten wiedergegeben wird.

Neben den rein anatomischen Informationen kann mit der Tomographie auch Information über funktionelle Parameter wie der Gewebepfusion gewonnen werden. Dazu werden in kurzem zeitlichen Abstand wiederholt bildgebende Untersuchungen in und derselben anatomischen Region durchgeführt. Wird während einer solchen dynamischen Untersuchung Kontrastmittel als bildgebender Marker intravenös appliziert, so kann mittels der Bildgebung die räumliche und zeitliche Verteilung des markierten Blutes im Gewebe analysiert werden (*Meier 1954, Axel 1980, Axel 1983, Gobbel 1994*).

Die Verbesserung und Weiterentwicklung der Gerätetechnik im Bereich der CT und der MRT ermöglicht in jüngster Zeit die Aufnahme von räumlich hochaufgelösten Datensätzen in Kombination mit einer hohen Zeitauflösung. Dadurch bietet sich die Möglichkeit, hochaufgelöste Perfusionsbilder in der Standarddiagnostik zu erzeugen, die wichtige zusätzliche diagnostische Informationen über die anatomischen Darstellungen hinaus liefern. Neben der dynamischen Untersuchung der Kontrastmittelanreicherung in unterschiedlichen Gewebetypen ist bei einer zeitlichen Auflösung im Sekundenbereich auch die Analyse eines einzelnen Blutkreislaufzyklus möglich. Damit können physiologische Parameter wie beispielsweise der Blutfluss quantitativ erfasst werden (*Meier 1954, Axel 1980, Rosen 1990, Gobbel 1991*).

Bei einer dynamischen hochaufgelösten Perfusionsuntersuchung treten naturgemäß große Datenvolumen auf, die rein visuell nicht ausgewertet werden können. In einer Untersuchung können mehr als 1000 Einzelbilder entstehen. Daher müssen geeignete Softwareprogramme zur Analyse verwendet werden, die automatisch die Zeit-Bildintensitäts-Kurven der Datensätze auf Basis einzelner Pixel auswerten.

Die vorliegende Arbeit basiert größtenteils auf der eigenen Entwicklung solcher Software zur Perfusionsanalyse.

## 2.4 Literatur zu Kapitel 2

- Abraham A.** *Principles of nuclear magnetism*. Clarendon Press, Oxford 1962
- Albert MS, Huang W, Lee JH, Balschi JA, Springer CS** Aqueous Shift Reagents for High-resolution Cation NMR *Biomed* 6 (1993) 7-20
- Andrasko J** Water diffusion permeability of human erythrocytes studied by a pulsed gradient NMR technique *Biochim Biophys Acta* 428 (1976) 304
- Axel L.** Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography, *Radiology*. 1980;137:679-686.
- Axel L.** Tissue mean transit time from dynamic computed tomography by a simple deconvolution technique. *Invest Radiol*. 1983;18:94-99.
- Bloembergen NJ,** Proton relaxation times in paramagnetic solutions. *Chem Phys* 27 (1957) 572
- Brightmann MW** Morphology of blood brain interfaces. *Exp Eye Res* 25, Suppl (1977) 1-25
- Dawson P** (1999) Pharmacokinetics of water-soluble iodinated X-ray contrast agents. In: Dawson P, Cosgrove DO, Grainger RG, eds. *Textbook of contrast media*. Oxford: Isis Medical Media Ltd.: 61–74.
- Gadian, DG.** *Nuclear magnetic resonance and its applications to living systems*. Clarendon Press Oxford, New York 1982
- Gobbel GT, Fike JR.** A deconvolution method for evaluating indicator-dilution curves, *Phys Med Biol*. 1994;39(11):1833-1854.
- Gobbel GT, Cann CE, Fike JR.** Measurement of regional cerebral blood flow using ultrafast computed tomography. Theoretical aspects. *Stroke*. 1991 Jun;22(6):768-71.
- Gowland P, Mansfield P, Bullock P, Stehling M, Worthington B, Firth J,** Dynamic Studies of Gadolinium Uptake in Brain Tumors Using Inversion-Recovery Echo-Planar Imaging. *Magn Reson Med* 26 (1992) 241
- Haacke EM, Brown RW, Thompson MR, Venkatesan R.** *Magnetic Resonance Imaging – Physical Principles and Sequence Design*. Wiley-Liss, New York 1999
- James TL.** *Nuclear magnetic resonance in biochemistry*. Academic Press, New York 1975
- Koenig SH, Baglin C, Brown RD,** Magnetic Field Dependence of Solvent Proton Relaxation Induced by Gd<sup>3+</sup> and Mn<sup>2+</sup> Complexes. *Magn Reson Med* 1 (1984) 496
- Laurent S, Elst LV, Muller RN,** Comparative study of the physicochemical properties of six clinical low molecular weight gadolinium contrast agents. *Contrast Med. Mol. Imaging* (2006) 1:128-137
- Leonhardt H, Zilles K, et al.** *Anatomie des Menschen*. Rauber Kopsch Thieme Vol. III (1987) 89-93
- Meier P, Zierler KL.** On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. *J Appl Physiol*. 1954;6(12):731-744.
- Olsson B, Aulie A, Sveen K, Andrew E** (1983) Human pharmacokinetics of iohexol. A new nonionic contrast medium. *Invest Radiol* 18:177–182.
- Reimer P, Vosshenrich R,** Kontrastmittel in der MRT. *Radiologe* (2004) 44:273-283
- Rosen BR, Belliveau JW, Buchbinder BR, McKinstry RC, Porkka LM, Kennedy DN, Neuder MS, Fisel CR, Aronen HJ, Kwong KK, et al.** Contrast agents and cerebral hemodynamics. *Magn Reson Med*. 1991 Jun;19(2):285-92.
- Schuh JR, Chan SI.** *Nuclear Magnetic Resonance*. In: *Methods of experimental physics*. Vol 20, Academic Press Inc. 1982
- Shaw D.** *Fourier Transform NMR Spectroscopy*. Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam 1976
- Sjöberg S, Almen T, Golman K** (1980) Excretion of urographic contrast media. I. Iohexol and other media during free urine flow in the rabbit. *Acta Radiol Suppl* 362:93–98.
- Slichter CP.** *Principles of magnetic resonance*. Springer Verlag, Berlin 1982
- Solomon I,** Relaxation processes in a system of two spins. *Phys Rev* 99 (1955) 559

### **3 Grundlagen und Fragestellungen bezüglich der Perfusionsbildgebung**

Das Prinzip der Perfusionsbildgebung besteht in der zeitlichen Abtastung der Kontrastmittelanflutung im Gewebe durch dynamische Bildgebungsuntersuchungen. Auf diese Weise können Zeit-Bildintensitätskurven pixelweise analysiert und daraus der Durchblutungsstatus im Gewebe berechnet werden.

Bei der Untersuchung der Perfusion treten gewebe- bzw. organspezifische Besonderheiten auf, die bei der Durchführung der dynamischen Bildgebung sowie deren Auswertung zu berücksichtigen sind. Außerdem müssen bei der Analyse der Bilder unterschiedlicher Untersuchungstechniken, wie CT oder MRT, angepasste Algorithmen verwendet werden, weil die Bildcharakteristik der unterschiedlichen Modalitäten stark variiert.

Im folgenden werden die Grundlagen für unterschiedliche Anwendungen diskutiert, für welche im Rahmen dieser Arbeit diverse Forschungsprojekte (s. Publikationen im Anhang) durchgeführt wurden. Im einzelnen sind das folgende Einsatzgebiete:

- MRT-Perfusionsbildgebung bei Schlaganfallpatienten
- CT-Perfusionsbildgebung bei Schlaganfallpatienten
- MR-Mammographieuntersuchungen
- Dynamische MRT-Untersuchungen an Wirbelkörpern

#### **3.1 MR-Perfusionsbildgebung des Gehirns**

Die MRT-Perfusionsbildgebung (PWI, perfusion weighted imaging) wurde in den vergangenen Jahren durch die technische Fortentwicklung in der Kernspintomographie möglich. Moderne MRT-Geräte sind in der Lage, repetitive Bildgebung mit Überdeckung des gesamten Cerebrums mit einer zeitlichen Auflösung im Sekundenbereich anzufertigen. Damit kann die Kontrastmittelanflutung während eines Herz-Kreislauf-Zyklus bildlich abgetastet werden.

Um die zeitliche Auflösung bei der Bildgebung zu erreichen, werden bei der PWI EPI-Sequenzen (echo planar imaging) eingesetzt (*Rosen 1990*). Bei dieser Technik wird ein einzelnes Schnittbild in ca. 100 Millisekunden akquiriert.

Eine typische PWI-Untersuchung läuft wie folgt ab: Während der kontinuierlichen Bildakquisition von ca. 20 Bildschichten mit Ganzhirnüberdeckung mit einer Repetitionszeit

von etwa 1,5 Sekunden wird ein gadoliniumhaltiges Kontrastmittel intravenös injiziert. Die Injektion erfolgt ungefähr 10 Sekunden nach Beginn der Bildgebung, um T<sub>1</sub>-Sättigungseffekte bei der Bildnachverarbeitung zu eliminieren. Die Injektionsrate beträgt 5ml/sec, wobei ca. 15ml Kontrastmittel (Gd-DTPA, vgl. Kapitel 2.1.6) gegeben werden, gefolgt von 15ml NaCl-Lösung bei gleichem Fluss. Die folgende Abbildung 14 verdeutlicht das Prozedere.

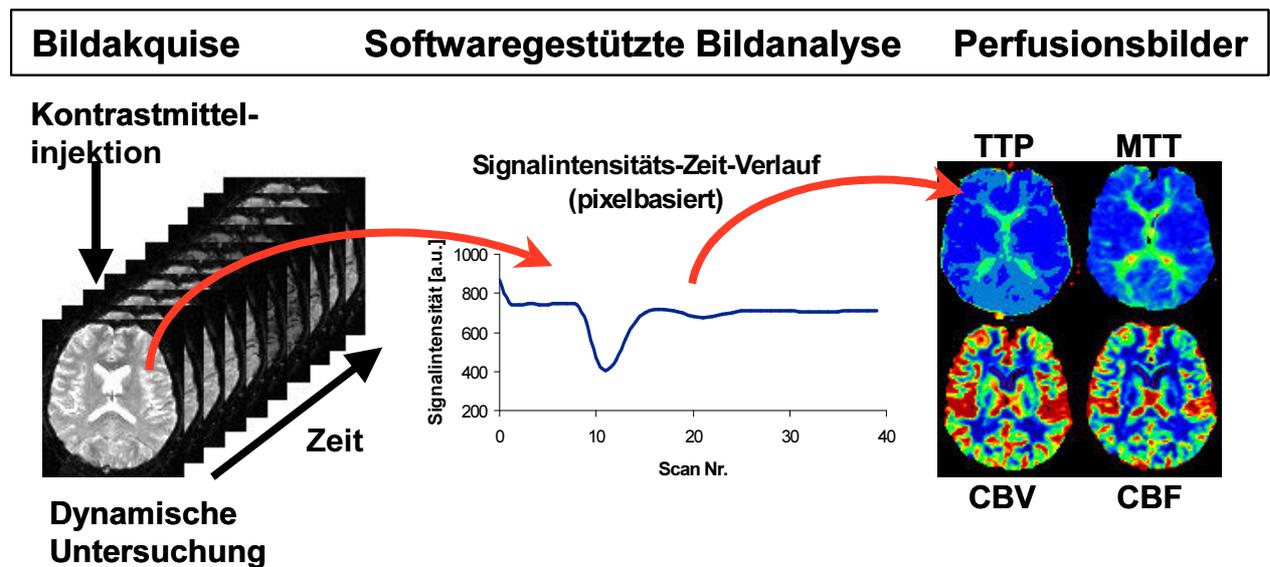


Abb. 14: Dynamische kontrastmittelgestützte Perfusionsuntersuchung schematisch. Während der dynamischen Bildakquise wird Kontrastmittel injiziert. Die pixelbasierten Zeitverlaufskurven werden mathematisch analysiert, um farbkodierte Perfusionsbilder zu berechnen.

### 3.1.1 Theoretische Grundlagen

Bei der Perfusionsbildgebung entsteht eine Vielzahl von Einzelbildern, die nicht rein visuell ausgewertet werden können. Daher gilt es, aus den pixelweisen Intensitäts-Zeitverlaufskurven (s. Abb. 14) aussagekräftige Parameterbilder zu berechnen, welche den Durchblutungsstatus des Gewebes widerspiegeln. Neben eher deskriptiven Parametern, wie dem sog. TTP (time to peak) oder der prozentualen Signaländerung, können auch physiologische Parameter, wie der Blutfluss, das Blutvolumen oder die Transitzeit berechnet werden. Die Grundlage für solche Analysen ist die Indikator-Verdünnungstheorie (*Meier 1954, Axel 1984*). Im folgenden werden die theoretischen Grundlagen hierzu kurz erläutert. Alle beschriebenen mathematischen Modelle wurden in einer selbstentwickelten Computersoftware implementiert, die seither als Grundlage für zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten dient.

#### *Signalintensität und Kontrastmittelkonzentration*

Aufgrund der hohen zeitlichen Auflösung wird heute die T<sub>2</sub><sup>\*</sup>-gewichtete Bildgebung in Echoplanarimaging-Technik (EPI) für die Perfusionsbildgebung eingesetzt. Hierbei besteht ein logarithmischer Zusammenhang zwischen der Kontrastmittelkonzentration  $C(t)$  von

gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln und der Bildintensität  $S(t)$ :  $C(t) \propto \ln\left(\frac{S(t)}{S_0}\right)/TE$ , wobei  $S_0$  die Signalintensität vor Kontrastmittelgabe und  $TE$  die Echozeit der verwendeten MR-Sequenz bezeichnet (Edelmann 1990, Rosen 1989, Rosen 1990).

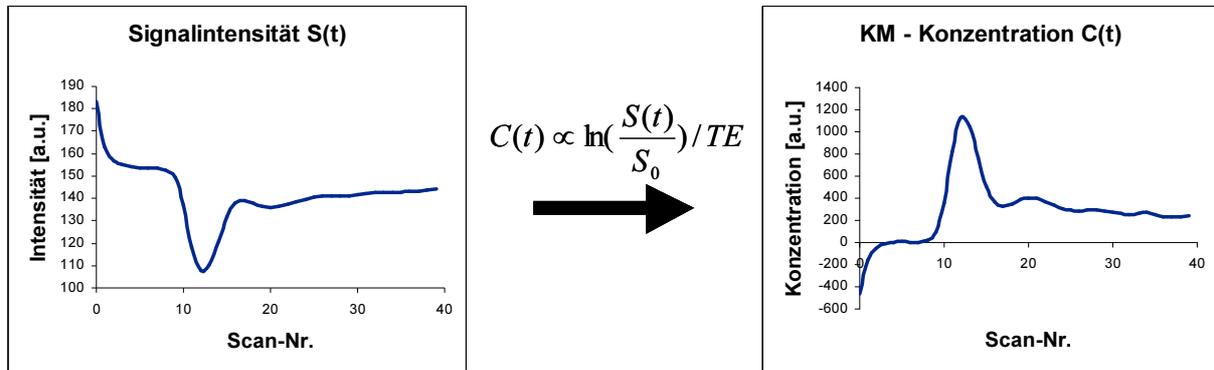


Abb. 15: Transformation von Signalintensität in Kontrastmittelkonzentration bei  $T_2^*$ -gewichteten Sequenzen.

*Deskriptive Perfusionsparameter*

Rein deskriptive Parameter zur Beschreibung der Perfusion sind TTP (time to peak) und die prozentuale Signaländerung PBP (percentual change of bolus peak). TTP kodiert den Zeitpunkt des Minimums der Signalintensitäts-Zeit-Kurve, also der maximalen Kontrastmittelkonzentration, nach bolusförmiger, venöser Injektion. PBP beschreibt die maximale Signaländerung in Prozent zwischen der Bildintensität vor Kontrastmittelgabe und dem Zeitpunkt der maximalen Kontrastmittelkonzentration. Die folgende Abbildung erläutert die Parameter TTP und PBP.

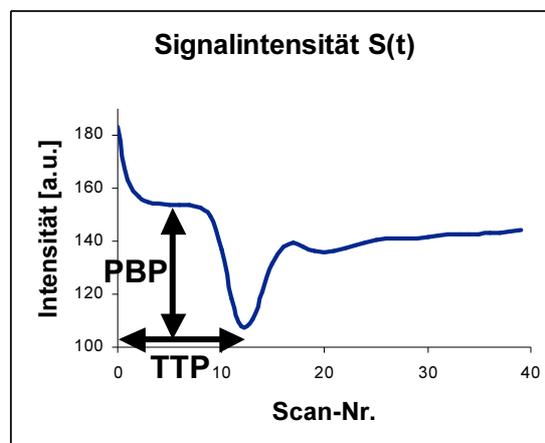


Abb. 16: Erläuterung der Parameter TTP und PBP anhand einer Signalintensitäts-Zeit-Kurve.

Der Vorteil rein deskriptiver Parameter wie der TTP ist, dass hier der geringste Aufwand an Bildverarbeitung notwendig ist und der Parameter TTP unmittelbar aus den *echten* Messdaten folgt. Die Art der Berechnung von TTP ist sehr schnell und daher in zeitkritischen Untersuchungssituationen von Vorteil.

### *Berechnung von physiologischen Parametern*

Als physiologische Parameter können aus den dynamischen MRT-Untersuchungen CBF (cerebral blood flow), CBV (cerebral blood volume) und MTT (mean transit time) berechnet werden. Die zentrale Gleichung zur Berechnung des zerebralen Blutflusses beschreibt den Zusammenhang zwischen der Kontrastmittelkonzentration  $C(t)$  und dem arteriell einströmenden Kontrastmittel, sowie dem restlichen im Gewebe verbleibenden Kontrastmittel pro Zeit (*Meier 1954, Ostergaard 1996*):

$$C(t) = F \int_0^t C_a(\tau) R(t-\tau) d\tau \quad (3.1)$$

Hierbei ist  $F$  der Blutfluss im Gewebe,  $C_a(t)$  die sogenannte arterielle Inputfunktion (AIF) und  $R(t)$  die Restfunktion, die den Anteil des im Gewebe verbleibenden Kontrastmittels beschreibt. Mathematisch wird der zeitliche Verlauf der Kontrastmittelkonzentration also durch eine Faltung der AIF  $C_a(t)$  mit der Restfunktion  $R(t)$  beschrieben. Um den Blutfluss zu berechnen, bedarf es daher einer Entfaltungsrechnung. Hierbei hat sich gezeigt (*Ostergaard 1996*), dass für typische MRT-Bilddaten das Verfahren SVD (singular value decomposition) zur Entfaltung besonders geeignet ist. Der Vorteil des SVD liegt vor allem darin, dass modellunabhängig gearbeitet werden kann, d.h. für  $R(t)$  muss kein Modell über mögliche vaskuläre Strukturen angenommen werden.

Um SVD anwenden zu können, wird Gleichung (3.1) als inverses Matrixproblem mit

äquidistanten diskreten Zeitpunkten  $t_1, t_2, t_3, \dots, t_N$  umformuliert:  $\vec{C}(t_j) = \Delta t F \sum_{i=0}^j \hat{C}_a(t_i) \vec{R}(t_j - t_i)$

oder in Matrixschreibweise: 
$$\Delta t \begin{pmatrix} C_a(t_1) & 0 & \dots & 0 \\ C_a(t_2) & C_a(t_1) & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ C_a(t_N) & C_a(t_{N-1}) & \dots & C_a(t_1) \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} R(t_1) \\ R(t_2) \\ \vdots \\ R(t_N) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} C(t_1) \\ C(t_2) \\ \vdots \\ C(t_N) \end{pmatrix} \quad (3.2)$$

In Kurzschreibweise lautet Gleichung (3.2) also:

$$\hat{A} \vec{b} = \vec{c}, \quad (3.3)$$

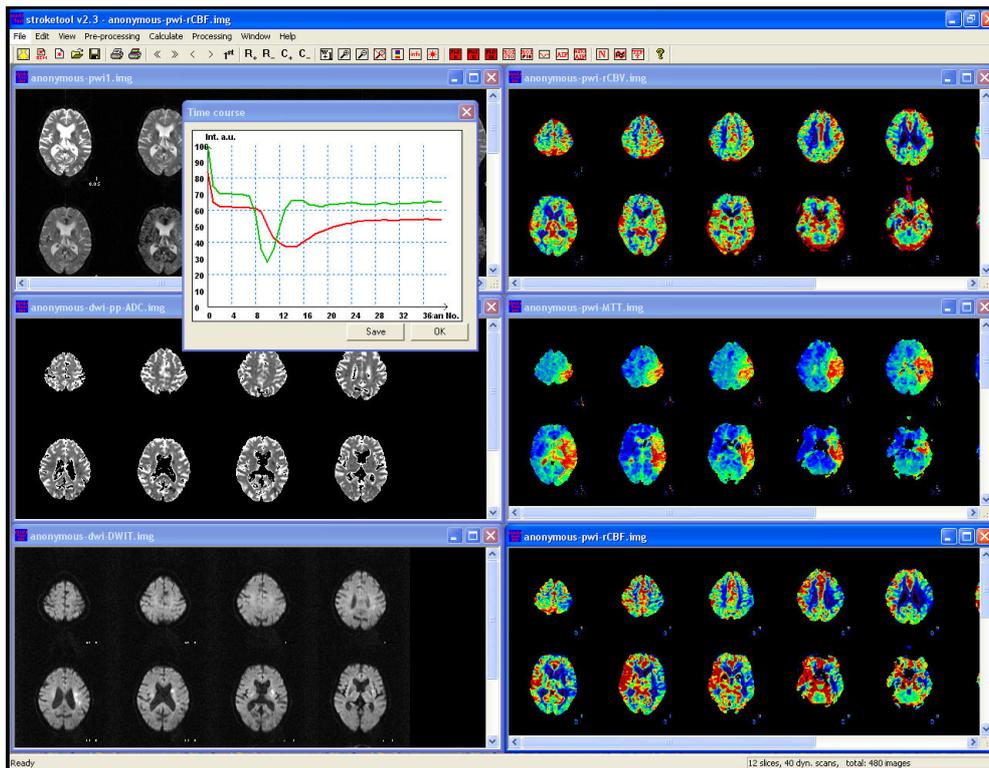
wobei die Matrix  $\hat{A}$  aus den Elementen der arteriellen Inputfunktion multipliziert mit  $\Delta t$  besteht,  $\vec{b}$  aus den Elementen der Restfunktion  $R(t_i)$ ,  $i=1,2,\dots,N$  und  $\vec{c}$  die gemessenen

Kontrastmittelkonzentrationen darstellen. Gleichung (3.2) kann mittels SVD (singular value decomposition) (*Ostergaard 1996*) gelöst werden. SVD konstruiert dabei Matrizen  $\hat{V}, \hat{W}, \hat{U}^T$  so, dass für die inverse Matrix von A in Gleichung (3.3) gilt:  $\hat{A}^{-1} = \hat{V} \cdot \hat{W} \cdot \hat{U}^T$ , wobei  $\hat{W}$  eine Diagonalmatrix ist. Mit der inversen Matrix kann Gleichung (3.3) nach  $\vec{b}$  aufgelöst und damit  $R(t)$  berechnet werden:  $\vec{b} = \hat{V} \cdot \hat{W} \cdot (\hat{U}^T \vec{c})$ .

Um dem allgemeinen Problem von oszillierenden Lösungen bei der Entfaltungsrechnung zu begegnen, werden beim SVD-Verfahren Diagonalelemente von  $\hat{W}$  eliminiert, die kleiner als ein gewisser Grenzwert sind. Es zeigt sich, dass die resultierenden Lösungen für  $\vec{b}$  bzw.  $R(t)$  die bestmöglichen Lösungen im Sinne einer Optimierungsrechnung kleinster Abstandsquadrate sind (*Press 1992*).

Beim oben gezeigten Modell zur Berechnung quantitativer Perfusionsparameter werden diverse Annahmen zugrunde gelegt, wie beispielsweise eine intakte Blut-Hirn-Schranke und ein konstanter micro- und makrovaskulärer Hämatokritwert über das gesamte Hirnvolumen (*Lammertsmaa 1984*). Auch wird davon ausgegangen, dass keine Verzögerung und Dispersion zwischen der arteriellen Inputfunktion (AIF) und dem individuellen Gewebebolus besteht (*Calamante 2000, Willats 2006*). Diese Annahme trifft in der Realität, insbesondere bei Patienten mit ausgedehnten ischämischen Arealen, nicht vollständig zu. Daher wurden im Rahmen dieser Arbeit auch verbesserte Ansätze verfolgt, die in Kapitel 3.1.2 beschrieben werden.

### 3.1.2 Softwarelösung



**Abb. 17: Screenshot der im Rahmen der Arbeit entwickelten Software STROKETOOL zur Analyse von MRT-Perfusionsdaten.**

Um die oben dargestellten theoretischen Grundlagen in eine konkrete Bildverarbeitung zur Erzeugung von Perfusionsbildern umzusetzen, können keine Standardbildverarbeitungsprogramme genutzt werden. Daher wurde ein spezielles Computerprogramm zur Durchführung der Studien (*Arbeit #1 - #13*) entwickelt (*Arbeit #1*). Im folgenden wird das eigens entwickelte Computerprogramm beschrieben.

Die Software wurde in Visual C++<sup>®</sup> 6.0 (Microsoft<sup>®</sup>) entwickelt, um eine hohe Bearbeitungsgeschwindigkeit der großen Bilddatenmengen zu gewährleisten, da ein Perfusionsbilddatensatz aus 1000 Einzelbildern bei 20 Schichten und 50 dynamischen Messzeitpunkten besteht. Das gesamte Programmsystem, zusammengesetzt aus Bildempfangs-, Konvertierungs- und Bildverarbeitungsmodul, umfasst über 200000 Zeilen Quelltext. Bei der Entwicklung wurden die folgenden Software-Bibliotheken verwendet: MFC (Microsoft Foundation Class) zur Entwicklung der einfach zu bedienenden Benutzeroberfläche, dcmtk (DICOM toolkit, OFFIS Oldenburg) zur Verarbeitung von medizinischen Bilddaten im DICOM-Standard. Alle übrige Funktionalität wurde von Grund auf ohne große Hilfsbibliotheken selbst entwickelt.

Für das gesamte Softwarepaket wurde eine automatische Installationsroutine erstellt, die eine einfache Inbetriebnahme aller Programmmodule auf beliebigen WindowsXP-Workstations ermöglicht (Inno Setup, <http://www.jrsoftware.org/>).

Um die Bilddaten auf einfachem und möglichst schnellem Weg vom Untersuchungsgerät auf eine externe WindowsXP-Workstation zu transferieren, wurde ein DICOM-Empfängermodul auf Basis von dcmtk (s.o.) entwickelt. Dieses Modul wird als Hintergrunddienst installiert, so dass der Datentransfer fortwährend gesichert ist. Während des Datenempfangs werden die DICOM-Header-Einträge ausgelesen. Die Einträge, wie z.B. der Patientennamen, die Studiennummer, Bildnummer und zahlreiche andere Parameter, werden in einer Microsoft® Access Datenbank eingetragen, um ein späteres Einlesen der Daten über einen Patientennamen-basierten Dialog zu ermöglichen.

Im Hauptprogramm sind zahlreiche Algorithmen zur Bildvorverarbeitung implementiert, wie beispielsweise Bild-Glättungsfilter, Rauschunterdrückungsfilter, sowie Glättungsfilter in Zeit-Richtung bezüglich der Intensitäts-Zeit-Verlaufskurven. Die Algorithmen können einzeln oder im automatischen Modus angewendet werden. Um eine automatische Vorverarbeitung der Daten zu ermöglichen, mussten spezielle, problemangepasste Algorithmen, beispielsweise für die Rauschunterdrückung entwickelt werden.

Zur Erzeugung der Perfusionsparameterbilder wurden maßgeblich 3 Algorithmen implementiert:

- a) Rein numerische Berechnungen,
- b) SVD,
- c) oSVD (optimized singular value decomposition).

Zu a): Die rein numerischen Berechnungen liefern folgende Ergebnisbilder: TTP (time to peak), PC (percental change), rrCBV (relative regional cerebral blood volume), rrCBF (relative regional cerebral blood flow) und bMTT (bolus mean transit time). TTP kodiert hier die Zeit vom Beginn der dynamischen Untersuchung bis zum Minimum der Signalintensitäts-Zeit-Kurve. PC beschreibt die prozentuale Änderung der Signalintensität der Messungen ohne Kontrastmittel im Vergleich zum Signalintensitätsminimum. rrCBV beschreibt die Fläche unter der Kontrastmittelkonzentrations-Zeit-Kurve. bMTT kodiert das erste Moment der Kontrastmittelkonzentrations-Zeit-Kurve und rrCBF ergibt sich als Quotient aus rrCBV und bMTT.

Zu b): Bei der Umsetzung des SVD Algorithmus zur Berechnung des zerebralen Blutflusses wurde auf eine hohe Verarbeitungsgeschwindigkeit durch optimierte Matrixoperationen geachtet. Der Vergleich zu anderen Softwareumsetzungen (vgl. Arbeit #1) zeigt eine deutlich

höhere Verarbeitungsgeschwindigkeit, was erstmals eine Auswertung quantitativer Perfusionsbilder in der akuten Untersuchungssituation ermöglicht hat. Wie weiter oben beschrieben, liefert der SVD-Algorithmus direkt rCBF. rCBV wird über die numerische Integration der Kontrastmittelkonzentrations-Zeit-Kurve berechnet. MTT folgt dann aus dem zentralen Volumentheorem:  $MTT = rCBV/rCBF$ .

Zu c) Studien (*Calamante 2000*) haben gezeigt, dass die Perfusionsanalyse mit dem SVD Verfahren bei Patienten mit großen lokalen Zeitverzögerungen in der Kontrastmittelanflutung, wie z.B. Schlaganfallpatienten mit Verschlüssen der Arteria cerebri media, zu fehlerbehafteten Ergebnissen führen kann. Deshalb wurde der Algorithmus oSVD implementiert, den eine Unabhängigkeit von der Kontrastmittelankunftszeit auszeichnet (*Wu 2003*). Zur Korrektur der zeitlichen Verschiebung zwischen der AIF  $\hat{C}_a(t_i - t_d)$  und der Kontrastmittelkonzentrations-Zeit-Kurve müsste die Zeitverschiebung  $t_d$  bekannt sein, was nicht der Fall ist. Wu et al. (*Wu 2003*) konnten zeigen, dass die Verwendung der zirkularen Entfaltung, basiert auf der sogenannten „block circulant matrix deconvolution“, das genannte Problem beseitigt und zu korrekten Ergebnissen von  $R(t)$  führt. Dazu müssen in Gleichung (3.2)  $\vec{C}(t)$  und  $\hat{C}_a(t_i)$  von  $N$  auf  $M$  Dimensionen modifiziert werden, mit  $M \geq 2N$ .

Die Elemente der AIF-Matrix in Gleichung (3.2)  $\alpha_{i,j} = \begin{cases} \Delta t \hat{C}_a(t_{i-j}) & j \leq i \\ 0 & else \end{cases}$  werden durch

die blockweise zirkulante Matrix mit den Elementen  $\begin{matrix} a_{i,j} = \alpha_{i,j} & j \leq i \\ a_{i,j} = \alpha_{M+i-j,1} & else \end{matrix}$  ersetzt.

Außerdem wurde das Standardverfahren durch die Einführung von lokalen pixelweisen Oszillationsgrenzwerten im Vergleich zu sonst globalen Oszillationsgrenzwerten erweitert.

Zur Nachverarbeitung der Perfusionsbilder wurden diverse Module eingebaut, die beispielsweise eine semiautomatische Volumengrößenbestimmung von Läsionen zulassen, oder auch die Kombination oder Überlagerung verschiedener Bilder ermöglicht. Die Ergebnisse können im DICOM-Standard gespeichert und per Netzwerk versendet und archiviert werden.

Für die quantitativen Berechnungen mit Entfaltung der arteriellen Inputfunktion können in der Software interaktiv arterielle Pixel per Mauszeiger selektiert werden. Hierbei wird online der zur Mausposition zugehörige Zeitverlauf angezeigt. Außerdem wurde ein neuartiger Algorithmus entwickelt, der automatisch eine AIF aus dem Datensatz extrahieren kann. Der Algorithmus basiert auf folgendem Prinzip: 1) Extrahiere alle Bildpunkte, die innerhalb des dargestellten Schädels liegen (keine Rauschpixel). 2) Finde aus den extrahierten Pixels die

100 Bildpunkte mit der größten prozentualen Signalintensitätsänderung. 3) Suche aus diesen gefundenen Bildpunkten die zugehörigen Zeitverlaufskurven mit den frühesten Bolus-Minima heraus. Die Summe aller gefundenen Zeitverlaufskurven stellt dann die AIF dar. Der automatische AIF-Algorithmus wurde anhand von 25 Datensätzen getestet und führt in ca. 75% aller Perfusionsuntersuchungen zum Erfolg. (*Arbeit #1*).

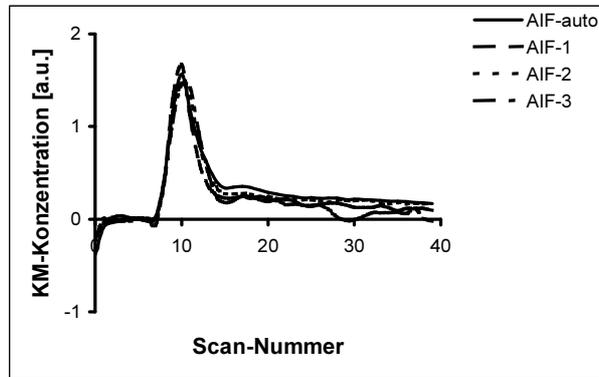


Abb. 18: Vergleich der automatischen AIF-Selektion und drei unabhängigen manuellen AIF-Definitionen.

### 3.1.3 Fragestellungen bezüglich der PWI des Gehirnes

Insbesondere bei der Diagnostik des akuten Schlaganfalls hat sich die PWI in Kombination mit der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) als wichtiges Werkzeug herausgestellt, da mit anderen Bildgebungstechniken, wie der normalen,  $T_1$ -,  $T_2$ - oder Dichte-gewichteten Bildgebung oder auch mit der CT akute Infarktareale unsichtbar bleiben.

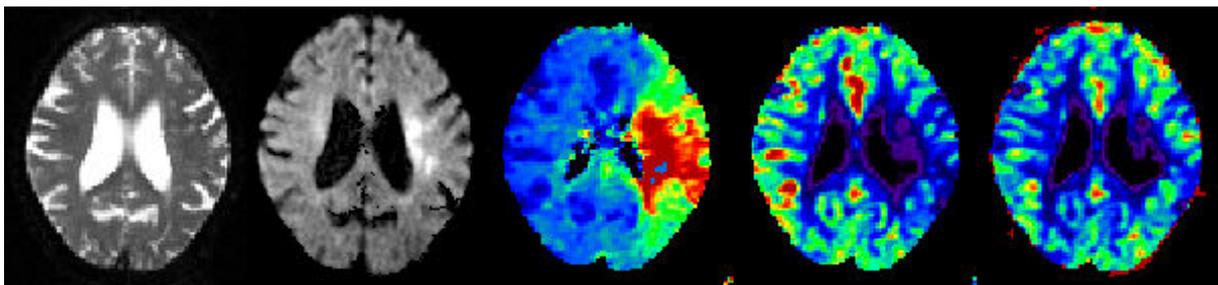


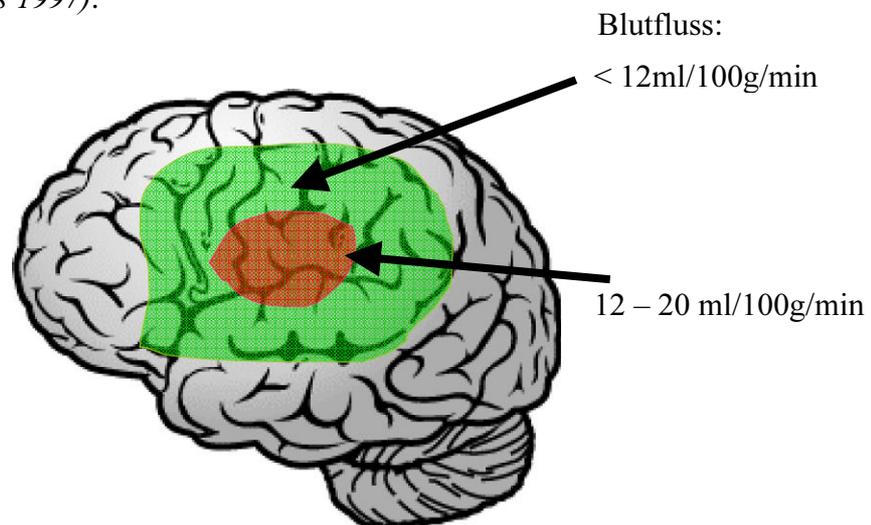
Abb. 19: Vergleich von konventioneller  $T_2$ -gewichteter Bildgebung ( $T_2W$ ) mit diffusionsgewichteter (DWI) Bildgebung sowie mit Perfusionsparameterbildern. Von links nach rechts:  $T_2W$ , DWI, MTT, rCBF, rCBV.

Der Bildkontrast der diffusionsgewichteten MRT basiert auf der Molekülbeweglichkeit der  $H_2O$ -Moleküle. Durch zusätzliche starke Magnetfeldgradienten in der Messsequenz dephasieren Spins mit hoher Beweglichkeit schneller als solche stationärer Moleküle. Daher ergibt sich eine Signalintensitätsabsenkung von stärker beweglichen Spins.

In einer akuten ischämischen Läsion bildet sich ein zytotoxisches Ödem aus, was zu einer Verringerung des interzellulären Raums führt. Daher ist die H<sub>2</sub>O –Molekülbeweglichkeit eingeschränkt, was zu einer signalangehobenen Darstellung akuter Infarktareale führt (*Baird 1998, Warach 1995*). (s. Abb. 19)

Die Perfusionsbildgebung im MRT zeigt dagegen den aktuellen Durchblutungsstatus im Moment der Untersuchung.

Der Schlaganfall stellt weltweit die zweithäufigste Todesursache dar. Er gilt als wichtige Ursache für schwere Behinderungen im Erwachsenenalter und ist die häufigste Erkrankung mit Rehabilitationsbedarf. Beim akuten Schlaganfall geht man von dem Modell aus, dass ein irreversibel gestörtes Kerngebiet von einer umliegenden minderperfundierten Region umgeben ist. (s. Abb. 20) Der Infarktkern ist mit einem Blutfluss von weniger als ca. 12 ml/100g/min derartig stark minderperfundiert, dass eine irreversible Schädigung des Gewebes eintritt. Das Kerngebiet ist von einer ebenfalls pathologisch unterversorgten Region, der Penumbra, umgeben, die einen Blutfluss von ca. 12 – 20 ml/100g/min aufweist. Im Verlauf der Infarktentwicklung besteht die Gefahr, dass diese Penumbra sich ebenfalls durch eine Unterversorgung in irreversibel geschädigtes Gewebe umwandelt (*Hossmann 1994, Astrup 1981, Furlan 1996, Heiss 1997*).



**Abb. 20: Schematische Darstellung des akuten Schlaganfalls: Kerngebiet und Penumbra**

Ziel einer Therapie des Hirninfarktes ist es, durch thrombolytische Medikation die Ausdehnung des infarzierten Areals so klein wie möglich zu halten.

Der Ansatz der MRT-Bildgebung des akuten Schlaganfalls geht prinzipiell davon aus, dass die in der Diffusionsbildgebung sichtbaren Areale dem Infarktkern entsprechen. Die Informationen der Perfusionsbildgebung bilden dagegen den momentanen

Durchblutungszustand des Hirngewebes ab. Durch die Kombination der Untersuchungstechniken DWI und PWI kann ein angenähertes Abbild des oben dargestellten Schlaganfallmodells in der Akutdiagnostik umgesetzt werden.

Neben der Diagnostik akuter Ischämien kann die Perfusionsuntersuchung auch bei chronischen Erkrankungen eingesetzt werden, die Auswirkungen auf den zerebralen Stoffwechsel bewirken. So wurde bei HIV-positiven Patienten mit minimalen motorischen Defiziten Untersuchungen der Gewebepfusion in Verbindung mit spektroskopischen Untersuchungen des Stoffwechsels durchgeführt.

## **3.2 Grundlagen der CT-Perfusionsbildgebung des Gehirns**

### 3.2.1 Theoretische Grundlagen

Die Perfusionsbildgebung des Gehirns mittels der Computertomographie verläuft nach dem gleichen Prinzip, wie in der MRT: Es wird wiederholt ohne Patiententischverschiebung die gleiche Bildschicht aufgenommen. Mit modernen Multidetektorsystemen, wie dem am Institut für Diagnostische Radiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf vorhandenen Siemens Somatom Sensation 64, können so bis zu 4 Schichten mit einer Überdeckung von 2,8 cm aufgenommen werden. Um die Strahlenbelastung für den Patienten möglichst gering zu halten, wird die Gesamtdauer der dynamischen Untersuchung möglichst gering (ca. 40 sec), die Repetitionszeit zwischen 2 Messungen dagegen möglichst hoch (1 – 2 sec) gehalten.

In früheren Arbeiten zu CT-Perfusionsuntersuchungen wurden sehr hohe Injektionsraten eingesetzt (10-20ml/sec), um zu reliablen Perfusionsergebnissen zu gelangen. (*Koenig 1998, Reichenbach 1999*). Die sehr hohen Injektionsraten sind aber bei einer Vielzahl von Patienten riskant und nicht einsetzbar. Die seinerzeit eingesetzten Bildverarbeitungsalgorithmen erforderten jedoch einen möglichst kurzen Kontrastmittelbolus bei gleichzeitig hoher KM-Menge.

Um die CT-Perfusion besser in der Routine einsetzen zu können und damit die Bildanalyse auch mit niedrigeren Injektionsraten zu stabilen Ergebnissen zu führen, wurden im Rahmen dieser Arbeit Entfaltungsalgorithmen angepasst und implementiert. Erstmals wurden für die CT-Perfusionsuntersuchungen auch die optimierten SVD-Algorithmen nach der „block circulant matrix“-Methode (vgl. Kapitel 3.1.2) zum Einsatz gebracht.

Ein allgemeiner Vorteil der CT-Perfusion ist der lineare Zusammenhang zwischen Kontrastmittelkonzentration und Signalintensität. Hierdurch ist prinzipiell eine

Quantifizierung der Perfwusionwerte möglich. Entscheidende Nachteile sind dagegen die geringe Überdeckung der Untersuchungsregion sowie die Strahlenbelastung.

### 3.2.2 Softwarelösung

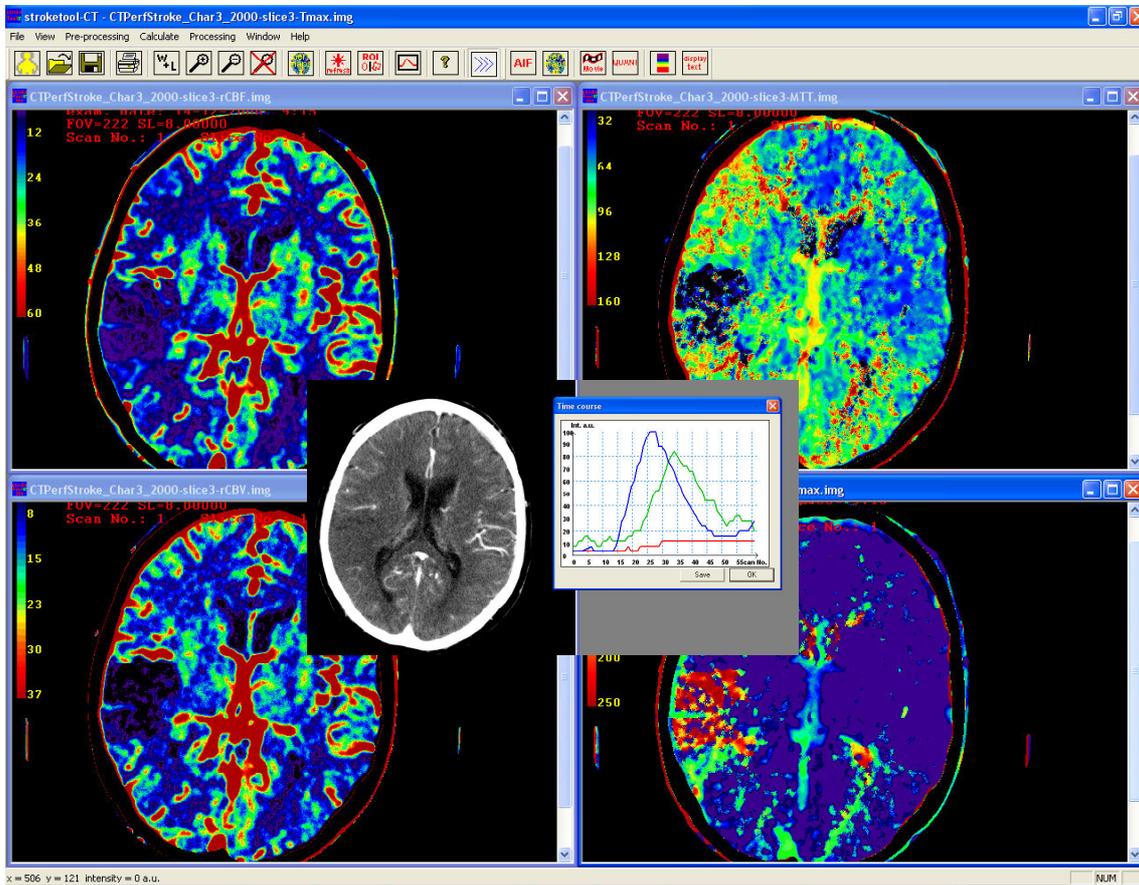


Abb. 21: Screenshot der hier entwickelten Software zur Analyse von CT-Perfusionsuntersuchungen.

Die grundlegenden Entfaltungsalgorithmen der in 3.1.2 beschriebenen Software können analog zur Verarbeitung der CT-Perfusion herangezogen werden, da die Kontrastmitteldynamik des verwendeten Röntgenkontrastmittels der im MRT vergleichbar ist (vgl. Kapitel 2.2.2 und 2.1.6). Es müssen jedoch einige Anpassungen in der Bildvorverarbeitung und in der Wahl der Rauschgrenzwerte getroffen werden, da sich die Bildrohdaten von CT und MRT grundsätzlich unterscheiden. Aufgrund der Linearität zwischen Kontrastmittelkonzentration und CT-Bildintensität ist keine logarithmische Transformation der Bildintensitäten notwendig. Andererseits beträgt die Signalintensitätsänderung unter Kontrastmittelgabe lediglich einige wenige Hounsfield-Einheiten im Gewebe, im Vergleich zu einer teilweise über 50-prozentigen Intensitätsänderung beim MRT. Ferner ist das Bildrauschen im Fall des CT's höher als beim MRT.

Den genannten Faktoren wurde in der Softwarelösung Rechnung getragen, indem stärkere räumliche und zeitlich Glättungsfilter angepasst wurden.

Zur Überprüfung der verwendeten Rauschgrenzwerte für die SVD-Entfaltung wurden im Rahmen der Arbeit der optimale Grenzwert in Form eines sogenannten Oszillationsindex für die CT-Daten ermittelt. Wie in 3.1.1 beschrieben, werden die Diagonalelemente der SVD-Matrix  $\hat{W}$  eliminiert, wenn sie einen vorher bestimmten Wert unterschreiten. Auf diese Art werden störende Oszillationen der Lösung  $R(t)$  unterdrückt, die durch den Entfaltungsprozess entstehen. Bei der Standard-SVD-Methode wird ein globaler Grenzwert für die Diagonalelemente  $w_{ii}$  der Matrix  $\hat{W}$  gewählt. Da aber unterschiedliche Gewebetypen im CT-Bild unterschiedlich hohe Rauschwerte aufweisen, ist es sinnvoll, pixelweise angepasste Rauschwerte anzuwenden. Daher wurde hier bei der Softwareentwicklung für diese Arbeit ein Verfahren unter Verwendung eines Oszillationsindex (OI) implementiert. Für OI gilt:

$$OI = \frac{1}{M R(t)^{\max}} \left( \sum_{k=1}^{M-2} |R(k-1) - 2R(k) + R(k+1)| \right)$$

wobei  $R(t)^{\max}$  die maximale Amplitude der Restfunktion darstellt und M die Anzahl der Zeitpunkte in  $R(t)$  ist. Bei dem hier entwickelten Algorithmus wird nun rekursiv für jeden Bildpunkt und damit jeden Zeitverlauf der dynamischen Serie der Rauschgrenzwert für  $w_{ii}$  von kleinen zu größeren Werten hin variiert, bis OI einen vorgegebenen Wert erreicht. Für die durchgeführten CT-Perfusionsuntersuchungen konnte hier der beste Wert für OI zu  $0.074 \pm 0.029$  ermittelt werden. (Siemens Somatom Sensation 64, Repetitionszeit = 1sec, 80kV Röhrenspannung, 270 mAS Stromstärke, 24mm Schichtdicke, 20 x 1.2mm Kollimation, Rekonstruktion von 2 Schichten je 10mm Dicke, 40sec dynamische Messzeit.)

Die Details der Algorithmen und Ergebnisse der Optimierung der Bildverarbeitungsschritte können Arbeit #15 entnommen werden.

Die Softwarearchitektur ist artverwandt mit der Software zur MRT-Perfusion aus 3.1.2. Auch hier wird durch den automatischen Bildempfang über ein *DICOM-Service-Class-Provider-Modul* und einen Patientendialog eine hohe Benutzerfreundlichkeit erreicht. Bei der Entwicklung wurde ebenfalls auf eine hohe Verarbeitungsgeschwindigkeit geachtet, um die großen Bilddatenmengen von oft über 100MB in wenigen Minuten verarbeiten zu können.

Die Software, die einen Umfang von ca. 200000 Zeilen Quelltext umfasst, wurde auf dem amerikanischen Röntgenkongress RSNA 2004 (infoRAD) vorgestellt und wird seither weltweit in zahlreichen Institutionen zu Forschungszwecken eingesetzt.

### 3.2.3 Fragestellungen bezüglich der CT-Perfusion des Gehirns

Die CT-Perfusionsuntersuchung kann allgemein bei Patienten mit Verdacht auf akuten Hirninfarkt eingesetzt werden. Der Vorteil liegt hier in einer höheren Verfügbarkeit und weiteren Verbreitung von Computertomographen im Vergleich zu MR-Tomographen. Patienten, die Ausschlusskriterien für eine MRT-Untersuchung aufweisen, wie beispielsweise Träger eines Herzschrittmachers, können im CT untersucht werden. Hierbei ergibt sich zusätzlich zum Ausschluss einer zerebralen Blutung die wichtige Information über mögliche ischämische Areale. Gegenüber der MRT-Untersuchung besteht aber der große Nachteil einer nur geringen Überdeckung des Hirnparenchyms von nur knapp 3 Zentimeter Breite.

Aus technischer Sicht ergeben sich verschiedene Fragestellungen, die im Rahmen der Arbeit behandelt wurden. Die Strahlenbelastung wird aufgrund der wiederholten Untersuchung bei konstanter Tischposition erheblich, weshalb dieser Frage auf den Grund gegangen wurde. Außerdem sollte durch die Verbesserung von Auswertelgorithmen für die Erstellung der Perfusionsparameterbilder eine Verringerung der Kontrastmittel-Injektionsrate und der Strahlenbelastung ermöglicht werden (*Arbeit #14, #15*).

Neben diesen technischen Entwicklungen konnte die CT-Perfusion auch bei Patienten mit Subarachnoidalblutungen eingesetzt werden, die Vasospasmen ausbilden. Die Anforderungen an die zeitliche Auflösung ist hier besonders hoch. Die entwickelten und implementierten Algorithmen erweisen sich aber durch ihre Stabilität für diese Fragestellung als geeignet. (*Arbeit #16, #17*).

### 3.3 Dynamische MR-Mammographie

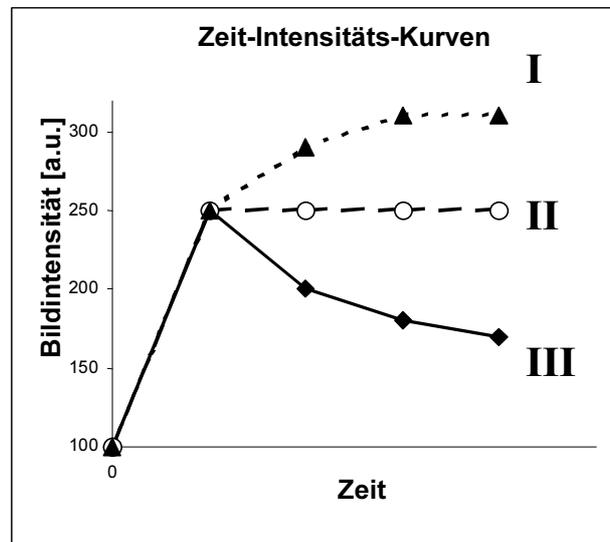
Die MR-Mammographie stellt insbesondere für Risikopatientinnen mit familiärer Vorbelastung, für bereits voroperierte Frauen und bei Verdacht auf multizentrische Prozesse ein wichtiges diagnostisches Werkzeug dar. Dabei hat sich die dynamische kontrastmittelgestützte MR-Mammographie in den vergangenen Jahren zur Differenzierung von benignen und malignen anreichernden Läsionen als äußerst wertvoll erwiesen. Mit der Untersuchungsmethode wird eine Detektionsrate von Brusttumoren mittels MRT allein von 83% erreicht, im Vergleich zu nur 42% bei der konventionellen Röntgen-Mammographie (Kuhl 2005). Als entscheidendes Kriterium hat sich, neben der morphologischen Gestalt der kontrastmittelanreichernden Läsionen, die Form der Anreicherungskurven bei dynamischen Untersuchungen herausgestellt (Kuhl 1999, Heywang 1986).

#### 3.3.1 Theoretische Grundlagen

Bei der dynamischen MR-Mammographie muss aufgrund der Gerätetechnik ein Kompromiss zwischen räumlicher und zeitlicher Auflösung eingegangen werden. Auf der einen Seite soll die Untersuchung mit einer Pixelgröße im Millimeterbereich die gesamte Brust erfassend durchgeführt werden, andererseits soll mit den dynamischen,  $T_1$ -gewichteten 3D-MR-Bildern die Kontrastmittelanreicherung aufgenommen werden. Mit den derzeitigen MR-Tomographen ist eine zeitliche Auflösung von etwa einer Minute pro 3D-Datensatz in entsprechender Auflösung möglich. Im relevanten Zeitbereich von 6 bis 8 Minuten, in dem das Kontrastmittel im Gewebe anreichert und wieder abfließt, werden also nur 6 bis 8 Datenpunkte pro Bildpunkt aufgenommen. Die geringe Zahl von Stützpunkten lässt daher keine sinnvolle mathematische Analyse der Daten nach einem zugrundeliegenden Perfusionsmodell, wie z.B. dem 2-Kompartimenten-Modell zu. Auch wenn es Ansätze in der Literatur zur mathematischen Modellierung gibt, wurde dieser Ansatz aus oben genannten Gründen nicht verfolgt (Safir 2005, Behrens 2007, Yu 2007).

Vielmehr hat sich in den vergangenen Jahren die Beschreibung der Kurvenform der Signalintensitäts-Zeit-Kurven in Abhängigkeit der Kontrastmittelkinetik etabliert (Szabo 2003, Schnal 2006). Dabei werden grundsätzlich 3 Kurventypen unterschieden: Kurven vom Typ I zeigen einen Signalintensitätsanstieg über die gesamte Untersuchungsdauer, Typ II – Kurven weisen einen spontanen starken Anstieg in der frühen Post-Kontrastmittelfase auf und zeigen stagnierende Intensität in der intermediären und späten Phase. Ein früher Intensitätsanstieg nach Kontrastmittelgabe in Verbindung mit einem frühen Abfall der

Kontrastmittelkonzentration im Gewebe in der intermediären und späten Untersuchungsphase charakterisiert die Kurven vom Typ III. (s. Abb. 22)



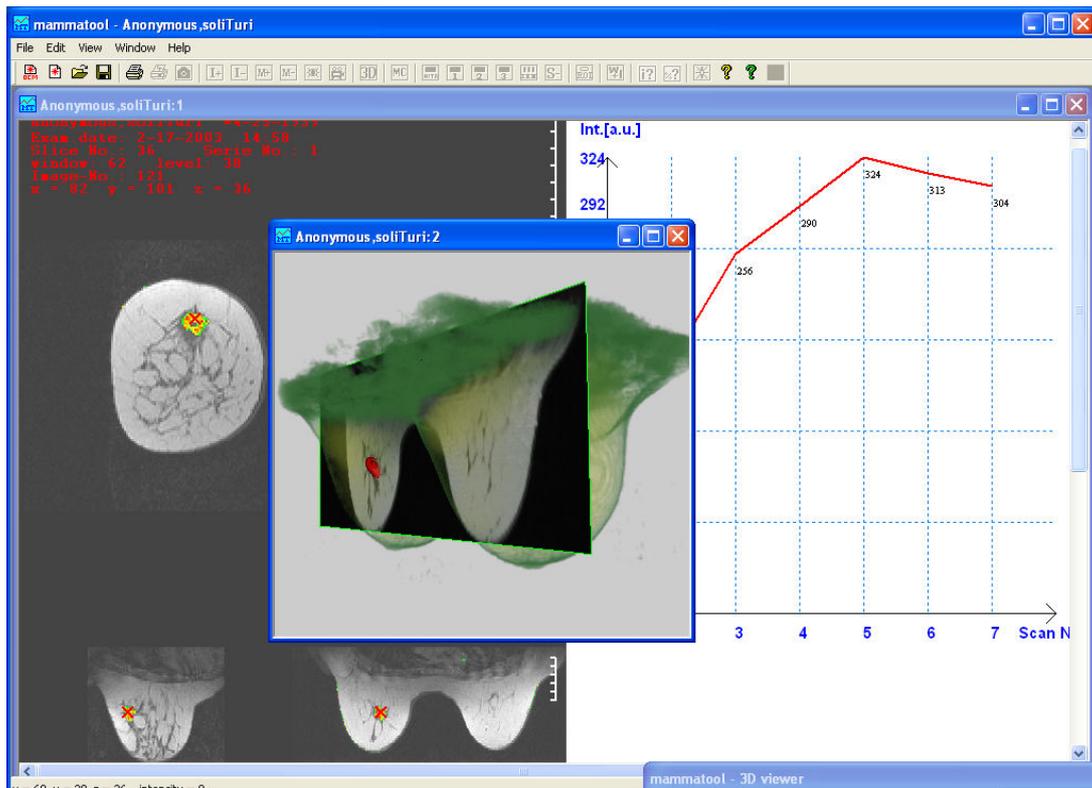
**Abb. 22:** Typische Kurventypen bei der dynamischen Kontrastmittelgestützten MR-Mammographie.

Quantitativ wurde im Rahmen dieser Arbeit die Unterscheidung der Kurventypen wie folgt gewählt: Ein initialer Signalintensitätsanstieg von 100% bis zur dritten Minute nach Kontrastmittelinjektion wird für alle 3 Kurventypen gefordert. Im Falle von Typ II darf die Intensität einen Anstieg oder Abfall von 5% nicht überschreiten und bei Typ III muss ein Intensitätsabfall von mehr als 10% vorliegen.

Bei dieser Definition zeigt sich, dass anreichernde Läsionen mit zugehörigen Kurven vom Typ I und II eher benigne Prozesse charakterisieren, Typ III – Kurven dagegen für Malignome sprechen (*Arbeit #18, Agoston 2001, Kelcz 2002, Hauth 2006*).

In diversen Arbeiten (*Hoffman 1995, Parker 1997, Jacobs 2003*) hat sich gezeigt, dass die Auswertetechnik bei der dynamischen, kontrastmittelgestützten MR-Mammographie von elementarer Bedeutung ist. Bei der Untersuchung entstehen typischerweise 500 bis 1000 Einzelbilder, die nicht mehr sinnvoll ohne Computerunterstützung ausgewertet werden können. Aus diesem Grund wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit ein neuartiges Softwaresystem speziell zur Analyse der dynamischen MR-Mammographieuntersuchungen entwickelt, welches die speziellen Bedürfnisse abdeckt.

### 3.3.2 Softwarelösung



Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein spezielles Computerprogramm zur Analyse von dynamischen MR-Mammographien entwickelt, das in den vergangenen Jahren in einer Vielzahl von Untersuchungen zum Einsatz gekommen ist. Bei der Entwicklung in Visual C++ 6.0 (Microsoft) wurde auf eine hohe Verarbeitungsgeschwindigkeit der großen Datensätze geachtet. Durch die Entwicklung eines besonders interaktiven Displays mit Echtzeitdarstellung von Subtraktions- und Parameterbildern sowie Zeitverlaufskurven wird die Auswertzeit der Untersuchungen deutlich verringert (*Arbeit #19*). Das Softwaresystem wurde beim Kongress der Radiological Society of North America RSNA 2003 (infoRAD) in Chicago vorgestellt und wird weltweit zu Forschungszwecken in zahlreichen Institutionen eingesetzt. Das gesamte System beinhaltet über 202000 Zeilen Quelltext.

Das interaktive Display ermöglicht die schnelle Navigation durch die 4D-Datensätze (3D räumlich + 1D zeitlich). Während der Benutzer die Computermaus über die Bildschicht bewegt, wird in Echtzeit die zugehörige Intensitäts-Zeitverlaufskurve angezeigt. Beim Wechsel der Bildschicht können online Subtraktionsbilder und farbkodierte, überlagerte Parameterbilder angezeigt werden, welche in Echtzeit berechnet werden. Die derartig entwickelte interaktive Funktionalität unterscheidet das hier entwickelte System von anderen speziellen MR-Mammographie-Analyse-Systemen, wie 3TP oder CADstream (*Arbeit #19*), bei denen vorher berechnete neue Bildserien für die Subtraktions- und Parameterbilder

angelegt werden müssen. Die hohe Interaktivität zeigt sich hier als vorteilhaft für eine schnelle und sichere Bildanalyse.

Verschiedene Studien haben gezeigt (*Hauth 2006, Kuhl 2005, Mussurakis 1997*), dass die Auswahl der Regionen, aus denen die Zeitverlaufskurven gebildet werden, von großer Bedeutung bei der Bildanalyse und letztlich der Differenzierung von benignen und malignen Prozessen ist. Zum einen unterstützt die Softwarelösung hier durch ihre schnelle Bedienung, die eine Auswahl vieler Regionen in kurzer Zeit zulässt. Zum anderen können farbkodierte Parameterbilder überlagert werden, welche die Regionenauswahl erleichtern, da die Software automatisch Pixel mit zugehörigen Zeitverlaufskurven nach ihrem Kurventypen I, II oder III erkennt. Der Algorithmus zur automatischen Erkennung der Kurventypen wurde hierfür speziell entwickelt und in zahlreichen Untersuchungen getestet.

Ein weiteres wichtiges technisches Problem bei der MR-Mammographie ist die Bewegung der Brust über den Zeitraum der dynamischen Untersuchung. Selbst bei kooperativen Patientinnen kann durch Atmung oder geringe Bewegung der Datensatz nur schwierig oder gar nicht auswertbar sein. Daher wurde ein automatischer Bewegungskorrekturalgorithmus in die Software implementiert, der retrospektiv den Datensatz nach dem „least-square“-Verfahren korrigiert. Der Algorithmus minimiert die mittlere quadratische Abweichung der Voxelintensitäten zwischen dem Referenzbild und dem Zielbild, wobei der native 3D-MR-Mammographiedatensatz vor Kontrastmittelgabe als Referenzbild festgelegt wird, und alle weiteren dynamischen Aufnahmen nacheinander als Zielbilder definiert werden. Bei den räumlichen Transformationen verwendet der Algorithmus eine trikubische Interpolation. Die Minimierungsberechnungen werden nach dem nichtlinearen „least-square“ Levenberg-Marquard-Verfahren durchgeführt (*Denton 1999*). Trotz der Größe der Datensätze von ca. 60 – 250 Megabyte erfolgt die Korrekturrechnung in weniger als 10 Minuten.

Da der Korrekturalgorithmus affine Transformationen verwendet, können hauptsächlich nur globale Bewegungen und lineare Größenanpassungen korrigiert werden. Da es sich bei der Brust nicht um einen „starrten Körper“ handelt, sondern auch lokale Bewegungen und Verschiebungen auftreten können (Herzschlag, etc...), liefern Korrekturen höherer Ordnung wie z.B. nach dem Flüssigkeitsmodell (*Schormann 2003*) bessere Ergebnisse. Angesichts der großen Bilddatenmenge in Verbindung mit der hohen Rechenzeit solcher Algorithmen wurde hier ein Kompromiss zwischen Bewegungskorrekturgeschwindigkeit und Korrekturqualität eingegangen, wobei der implementierte Algorithmus die Bildqualität in 48% der untersuchten Patienten signifikant verbessert (*Weindorf 2004*).

### 3.3.3 Fragestellungen bezüglich der MR-Mammographie

Obwohl die MR-Mammographie mittlerweile als etabliertes Verfahren in der Diagnostik der weiblichen Brust gilt, gibt es zahlreiche offene Fragen und Verbesserungsmöglichkeiten in dieser Technik. So wurden unterschiedlichen Arbeiten zur Bedeutung der korrekten Auswahl von Regionen zur Analyse der Intensitäts-Zeit-Kurven durchgeführt (*Mussurakis 1997, Hauth 2006*). In direktem Zusammenhang damit wurde im Rahmen dieser Arbeit die Wertigkeit von Parameterbildern zur Unterstützung der Regionenauswahl untersucht (*Arbeit #18*). Außerdem wurde hier die Sensitivität und Spezifität der computergestützten Auswertung von dynamischen, kontrastmittelgestützten MR-Mammographien analysiert. Neben der Qualität der Bildanalyse wurde auch die benötigte Auswertzeit untersucht, die für die Diagnosestellung anhand der großen dynamischen Bilddatensätze benötigt wird. In einer weiteren Arbeit wurden Nutzen, Praktikabilität und Qualität der hier entwickelten Software im Vergleich zu kommerziellen Programmen untersucht (*Arbeit #19*).

### 3.4 Dynamische MRT des Knochenmarks

Aufgrund der unterschiedlichen Angiogenese bei der Entwicklung maligner Tumore ist die Untersuchung von Neoplasien des Knochenmarks mit der funktionellen, kontrastmittelgestützten Kernspintomographie eine vielversprechende diagnostische Technik. Die verstärkte Vaskularisation ist ein charakteristisches Merkmal beim Multiplen Myelom oder Plasmacytom. Die Veränderung der Vaskularisation unter therapeutischen Maßnahmen lässt sich durch die dynamische MRT erfassen.

#### 3.4.1 Technische Grundlagen der dynamischen MRT des Knochenmarks

Im Gegensatz zur MR-Mammographie (vgl. Kapitel 3.3) steht bei der funktionellen MRT des Knochenmarks nicht die räumliche Auflösung, sondern die Darstellung von quantitativen Perfusionsparametern im Vordergrund. Zur Analyse der Kontrastmittelkinetik wird hier das offene 2-Kompartimente-Modell (*Brix 1991, Tofts 1997, Workie 2004, Buckley 1996*) zur Analyse eingesetzt. In diesem Modell wird die Signalveränderung unter Kontrastmittegabe durch die Parameter Amplitude ( $A$ ) als höchste Signaländerung (hypothetisches intravasales Kompartiment) und Austauschratenkonstante  $k_{21}$  als Maß für den Austausch zwischen intravasalem und interstitiellem Raum (hypothetische Gefäßpermeabilität) beschrieben. Die Kinetik des applizierten Kontrastmittels wird durch 2 Differentialgleichungen beschrieben:

$$\frac{dC_1}{dt} = \frac{K_{in}}{V_1} - k_{el}C_1 \quad \text{und} \quad \frac{dC_2}{dt} = \frac{V_1}{V_2}k_{12}C_1 - k_{21}C_2 \quad , \quad \text{wobei } C_1 \quad \text{und} \quad C_2 \quad \text{die}$$

Kontrastmittelkonzentrationen in Kompartiment 1 und 2 beschreibt.  $k_{12}$  ist die Austauschrate des Kontrastmittels von Kompartiment 1 nach 2,  $k_{21}$  die in umgekehrter Richtung. Mit  $k_{in}$  ist die Infusionsrate in bezeichnet, mit  $k_{el}$  die Eliminationsrate.

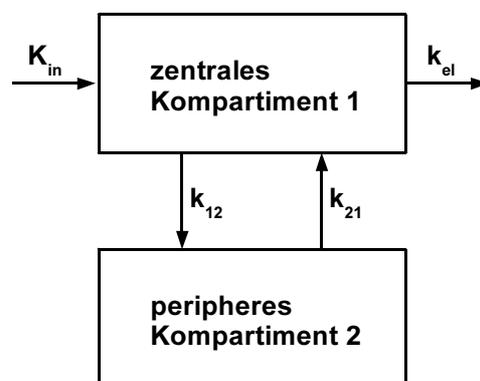


Abb. 23: Veranschaulichung des 2-Kompartimenten-Modells mit der Bedeutung der mathematischen Parameter.

Unter der Anfangsbedingung, dass die Anfangskonzentrationen  $C_1(0) = 0$  und  $C_2(0) = 0$  sind, folgt die Lösung der oben genannten Differentialgleichungen zu:

$$C_1(t) = \frac{K_{in}}{V_1 k_{el}} [\exp(k_{el} t') - 1] \exp(-k_{el} t) \quad \text{und}$$

$$C_2(t) = \frac{K_{in} k_{21}}{V_2} \{v [\exp(k_{el} t') - 1] \exp(-k_{el} t) - u [\exp(k_{21} t') - 1] \exp(-k_{21} t)\},$$

wobei  $v = \frac{1}{[k_{el}(k_{21} - k_{el})]}$  und  $u = \frac{1}{[k_{21}(k_{21} - k_{el})]}$ . Während der Kontrastmittelinjektion, also

wenn  $0 \leq t \leq \tau_0$  ist, gilt:  $t' = t$ , danach  $t' = \tau$ .

In den relevanten Dosierungsbereichen von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel (0.1 mmol/kg Körpergewicht), kann näherungsweise ein linearer Zusammenhang zwischen MRT-Signalintensität und Kontrastmittelkonzentration angenommen werden:  $S_{CM} = S_0(1 + FC_{CM})$ , wobei  $F$  eine multidimensionale Funktion abhängig von der Repetitionszeit  $TR$ , der Echozeit  $TE$ ,  $T_1$ ,  $T_2$  und weiteren Gerätekonstanten ist. Insgesamt können daher die Signalintensitätszeitverlaufkurven wie folgt angesetzt werden:

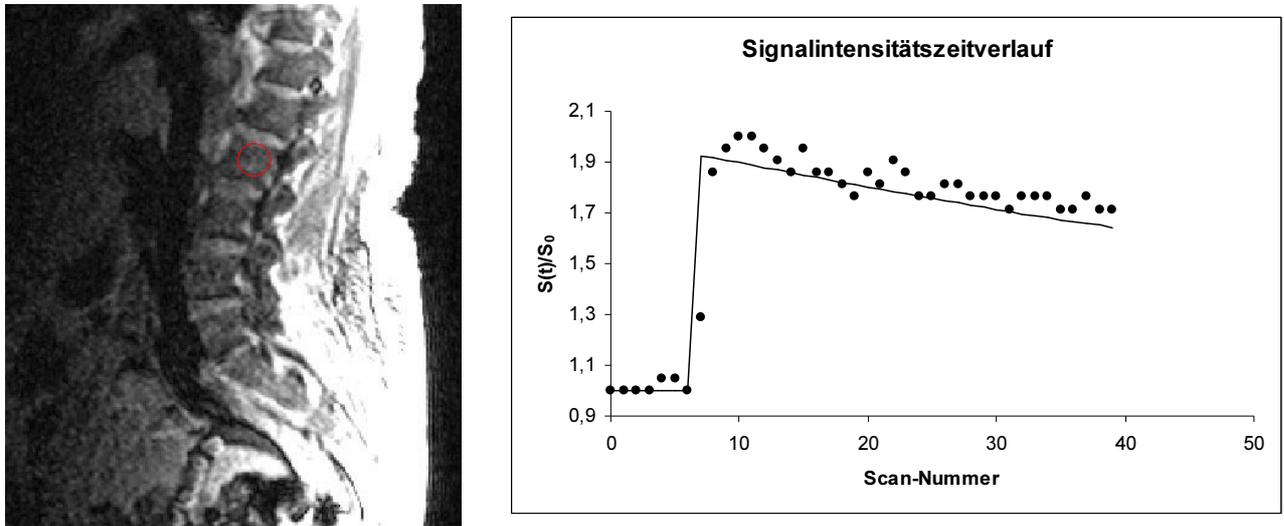
$$\frac{S_{CM}(t)}{S_0} = 1 + A \{v [\exp(k_{el} t') - 1] \exp(-k_{el} t) - u [\exp(k_{21} t') - 1] \exp(-k_{21} t)\}.$$

$A$  hängt dabei von diversen Geräte- und Gewebekonstanten ( $T_1$ ,  $T_2$ ,  $k_{21}$ ,  $V_2$ ,  $TR$ ,  $TE$ ) und von der Infusionsrate  $K_{in}$  ab. Für  $0 \leq t \leq \tau_0$  gilt:  $t' = t$ , danach  $t' = \tau$ .

Durch die rechnerische Anpassung des oben genannten Modells an die individuellen Zeitverlaufskurven, z.B. durch nichtlineare Anpassung nach dem Levenberg-Marquardt-Verfahren oder dem Downhill-Simplex-Algorithmus (*Motulsky 1987, Press 1986, Marquardt 1963, Nelder 1965*), können daher die Parameter  $A$ ,  $k_{21}$  und  $k_{el}$  ermittelt werden, die dann die Kontrastmittelkinetik unterschiedlicher Gewebetypen charakterisieren.

Bei den oben vorgestellten theoretischen Modellen werden unterschiedliche Voraussetzungen angenommen, um zu quantitativen Ergebnissen zu gelangen. So wird beispielsweise ein linearer Zusammenhang zwischen MRT-Signalintensität und Konzentration des Kontrastmittels angenommen, was nicht immer zutrifft. Eine Korrektur hierfür kann über die exakte Bestimmung der  $T_1$ -Relaxationszeit erfolgen, die durch die Kontrastmittelgabe verändert wird. Des Weiteren werden je nach Modell Annahmen über das Verhalten der Kontrastmittelkonzentration im Plasma getroffen. Daher sollte bei quantitativen Ergebnissen immer auf die jeweilige Technik geachtet werden und Vergleiche zu anderen Modalitäten herangezogen werden, wie beispielsweise Messungen mittels Positronenemissionstomo-

graphie. Ein wichtiger Parameter ist ferner die Anzahl der aufgenommenen Datenpunkte und die Genauigkeit der rechnerischen Datenanpassung.



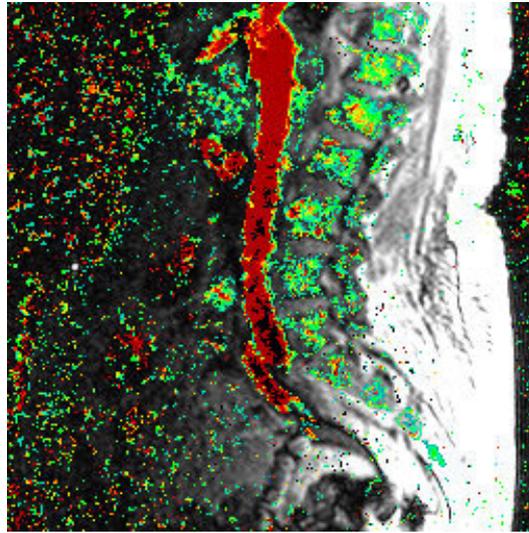
**Abb. 24:** Exemplarischer Signalintensitätszeitverlauf einer Knochenmarksregion im Wirbelkörper. Die rechnerische Kurvenanpassung (durchgezogene Linie) ergibt für  $A = 0,7235$ ,  $k_{ep} = 0.7277$  und  $k_{el} = 0,0116$ .

### 3.4.2 Softwarelösung

Durch die Entwicklung des Softwaresystems für die Analyse von MR-Perfusionsdaten des Gehirns (vgl. 3.1.2), wurde ein Softwaregerüst geschaffen, in welches relativ zügig neue Bildverarbeitungsalgorithmen eingefügt oder ersetzt werden können. Daher wurde im Rahmen dieser Arbeit das grundlegende Gerüst der Software aus 3.1.2 genutzt und angepasste Algorithmen für die Analyse der Kontrastmittelkinetik bei der Untersuchung des Knochenmarks integriert. Neben Anpassungen in der Datenvorverarbeitung, wie den Glättungsfiltren in räumlicher- und zeitlicher Richtung, musste ein geeigneter Algorithmus zur nichtlinearen Anpassung des in 3.4.1 erläuterten Modells implementiert werden. Hierzu wurde der Downhill-Simplex-Algorithmus zur Anpassung ausgewählt (*Nelder 1965*). Der Simplex-Algorithmus ist zwar von der Geschwindigkeit den analytischen „least square“ Verfahren unterlegen, dafür ist seine Stabilität besonders hoch, da keine lokalen Minima zu falschen Lösungen führen können. Darüber hinaus benötigt die Implementation keine Ableitungen der Funktion und ist einfach auf neue mathematische Funktionen zu adaptieren (*Buckley 1996*).

Das in dieser Arbeit entwickelte Verfahren funktioniert vollautomatisch, da die zur nichtlinearen Anpassung notwendigen Startwerte anhand weiterer Algorithmen ohne Interaktion für die individuellen pixelbasierten Zeitverlaufskurven gefunden werden.

Zur verbesserten Darstellung der resultierenden Perfusionsergebnisse können mit der entwickelten Software Überlagerungsbilder der farbkodierten Perfusionsparameter auf die zugrundeliegenden anatomischen T<sub>1</sub>-gewichteten MR-Bilder erzeugt werden.



**Abb. 25:** Perfusionsergebnisse einer dynamischen Knochenmarksuntersuchung der Wirbelsäule. Der Parameter „Amplitude A“ (vgl. Text 3.4.1) als farbkodierte Überlagerung auf einer T<sub>1</sub>-gewichteten MRT.

### 3.4.3 Fragestellungen bezüglich der dynamischen MRT des Knochenmarkes

Es gibt zahlreiche Ansätze und Studien, die auf die Bedeutung der Angiogenese bei der Progression maligner Tumoren hinweisen (*Arbeit #23, Moehler 2000*). Die dynamische MRT mit Kontrastmittelgabe liefert zuverlässige Perfusionsparameter und ist daher sowohl zur Diagnostik als auch zum Therapiemonitoring von Neoplasien geeignet.

Beim Multiplen Myelom (MM) konnte über die Beurteilung des Mikrozirkulationszustands des Knochenmarks eine erfolgreiche Überwachung bei anti-angiogenetischer Therapie erfolgen (*Moehler 2000*). Bezüglich der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit myelodysplastischem Syndrom (MDS) unter Therapie untersucht (*Arbeit #20, #21*). Außerdem wurden erste Ansätze zur Vorhersage des Bruchrisikos von Wirbelkörpern bei MM-Patienten analysiert (*Arbeit #22, #23*).

## 3.5 Literatur zu Kapitel 3

Agoston AT, Daniel BL, Herfkens RJ, Ikeda DM, Birdwell RL, Heiss SG, Sawyer-Glover AM (2001) Intensitymodulated parametric mapping for simultaneous display of rapid dynamic and high-spatial-resolution breast MR imaging data. *Radiographics* 21:217–226

Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in Cerebral Ischemia – The Ischemic Penumbra. *Stroke*. 1981;12(6):723–725.

Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography, *Radiology*. 1980;137:679-686.

Baird AE, Warach S. Magnetic resonance imaging of acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18:583-609.

- Brix G, Semmler W, Port R, Schad LR, Layer G, Lorenz WJ.** Pharmacokinetic Parameters in CNS Gd-DTPA Enhanced MR Imaging. *J Comput Assist Tomogr* (1991). 15(4):621-628
- Buckley DL, Kerlake RW, Blackband SJ, Horsman A.** Quantitative analysis of multi-slice Gd-DTPA enhanced dynamic MR images using an automated simplex minimization procedure. *Magn Reson Med* (1996) 32:646-651
- Buckley DL, Kerlake RW, Blackband SJ, Horsman A.** Quantitative analysis of multi-slice Gd-DTPA enhanced dynamic MR images using an automated simplex minimization procedure. *Magn Reson Med* (1996) 32:646-651
- Calamante F, Gadian DG, Connelly A.** Delay and dispersion effects in dynamic susceptibility contrast MRI: simulations using singular value decomposition. *Magn Reson Med*. 2000; 44(3):466-73.
- Calamante F, Vonken EPA, Osch MJP.** Contrast agent concentration measurements affecting quantification of bolus-tracking perfusion MRI. *Magn Reson Med* 2007 Aug 30;58 (3):544-553
- Denton, ERE, Sonoda, LI, Rueckert, D, Rankin, SC, Hayes, C, Leach, MO, Hill, DLG, Hawkes, DJ.** Comparison and Evaluation of Rigid, Affine, and Nonrigid Registration of Breast MR Images. *J Comput Assist Tomogr*, Volume 23(5) September/October 1999 pp 800-805
- dynamic MR features with prognostic factors. *Eur Radiol* 13:2425-2435
- Edelman RR, Mattle HP, Atkinson DJ, Hill T, Finn JP, Mayman C, Ronthal M, Hoogewoud HM, Kleefield J.** Cerebral blood flow: assessment with dynamic contrast-enhanced T2\*-weighted MR imaging at 1.5 T. *Radiology*. 1990 Jul;176(1):211-20.
- Furlan M, Marchal G, Viader F, Derlon JM, Baron JC.** Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. *Ann Neurol*. 1996;40:216-226.
- Hauth EA, Jaeger H, Maderwald S, Stockamp C, Muhler A, Kimmig R, Forsting M** (2006) Evaluation of quantitative parametric analysis for characterization of breast lesions in contrast-enhanced MR mammography. *Eur Radiol* 16(12):2834-2841
- Hauth EA, Stockamp C, Maderwald S, Muhler A, Kimmig R, Jaeger H, Barkhausen J, Forsting M** (2006) Evaluation of the three-time-point method for diagnosis of breast lesions in contrast-enhanced MR mammography. *Clin Imaging* 30:160-165
- Heiss WD, Graf R, Lottgen J, Ohta K, Fujita T, Wagner R, Grond M, Weinhard K.** Repeat positron emission tomographic studies in transient middle cerebral artery occlusion in cats: residual perfusion and efficacy of postischemic reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1997;17:388-400.
- Heywang SH, Hahn D, Schmidt H, Krischke I, Eiermann W, Bassermann R, Lissner J** (1986) MR imaging of the breast using gadolinium-DTPA. *J Comput Assist Tomogr* 10:199-204
- Hoffmann U, Brix G, Knopp MV, Hess T, Lorenz WJ** (1995) Pharmacokinetic mapping of the breast: a new method for dynamic MR mammography. *Magn Reson Med* 33:506-514
- Hon J. Yu, Jeon-Hor Chen, Rita S. Mehta, Orhan Nalcioglu, Min-Ying Su.** MRI Measurements of Tumor Size and Pharmacokinetic Parameters as Early Predictors of Response in Breast Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Anthracycline Chemotherapy. *J Magn Reson Med* 26:615-623 (2007)
- Hossmann K-A.** Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol*. 1994;36:557-565.
- Jacobs MA, Barker PB, Bluemke DA, Maranto C, Arnold C, Herskovits EH, Bhujwala Z** (2003) Benign and malignant breast lesions: diagnosis with multiparametric MR imaging. *Radiology* 229:225-232
- Kelcz F, Furman-Haran E, Grobgedl D, Degani H** (2002) Clinical testing of high-spatial-resolution parametric contrast enhanced MR imaging of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 179:1485-1492
- Koenig M, Klotz E, Luka B, Venderink DJ, Spittler JF, Heuser L.** Perfusion CT of the brain: diagnostic approach for early detection of ischemic stroke. *Radiology*. 1998;209(1):85-93.
- Kuhl CK, Mielcareck P, Klaschik S, Leutner C, Wardelmann E, Gieseke J, Schild HH.** Dynamic breast MR imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? *Radiology*. 1999 Apr;211(1):101-10.
- Kuhl CK, Schild HH, Morakkabati N** (2005) Dynamic bilateral contrast-enhanced MR imaging of the breast: trade-off between spatial and temporal resolution. *Radiology* 236:789-800
- Kuhl CK, Schrading S, Weigel S, Nussle-Kugele K, Sitttek H, Arand B, Morakkabati N, Leutner C, Tombach B, Nordhoff D, Perlet C, Rieber A, Heindel W, Brambs HJ, Schild H.** The "EVA" Trial: Evaluation of the Efficacy of Diagnostic Methods (Mammography, Ultrasound, MRI) in the secondary and tertiary prevention of familial breast cancer. Preliminary results after the first half of the study period *Rofo*. 2005 Jun;177(6):818-27.
- Lammertsma AA, Brooks DJ, Beany RP, Turton DR, Kensett MJ, Heather JD, Marshall J, Jones T.** In vivo measurements of regional cerebral hematocrit using positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* (1984) 6:317-322
- Marquardt DW.** An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters. *J Soc Ind Appl Math* (1963) 11: 431-444.
- Meier P, Zierler KL.** On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. *J Appl Physiol*. 1954;6(12):731-744.

- Moehler TM, Hawighorst H, Neben K, Egerer G, Benner A, Hillengass J, Max R, Ho AD, Goldschmidt H, van Kaick G.** Funktionelle Magnetresonanztomographie in Diagnostik und Therapiemonitoring beim Multiplem Myelom. *Radiologe* (2000) 40:723-730
- Motulsky HJ, Ransnas LA.** Fitting curves to data using nonlinear regression: a practical and nonmathematical review. *The FASEB Journal* 1(1987) 1:365-374
- Mussurakis S, Buckley DL, Horsman A** (1997) Dynamic MRI of invasive breast cancer: assessment of three region-of interest analysis methods. *J Comput Assist Tomogr* 21:431-438
- Nelder JA, Mead R.** A Simplex Method to Function Minimization. *Computer Journal* (1965) 7:308-313
- Ostergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, Gyldensted C, Rosen BR.** High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: Mathematical approach and statistical analysis. *Magn Reson Med*. 1996;36(5):715-725
- Parker GJ, Suckling J, Tanner SF, Padhani AR, Revell PB, Husband JE, Leach MO** (1997) Probing tumor microvasculature by measurement, analysis and display of contrast agent uptake kinetics. *J Magn Reson Imaging* 7:564-574
- Press WH, Flannery BP, Teukolsky SA, Vetterling WT.** Modelling of data. In: *Numerical recipes: the art of scientific computing*. Cambridge: Cambridge University Press; 1986: 498-546.
- Press WH, Teukolsky SA, Vetterling WT, Flannery BP.** In: *Numerical recipes in C. The Art of Scientific Computing*. 2nd Edition. Cambridge University Press, Oxford, 1992
- Quantification of Bolus-Tracking Perfusion MRI. *Magn Reson Med* (2007) 58:544-553
- Reichenbach JR, Rother J, Jonetz-Mentzel L, Herzau M, Fiala A, Weiller C et al.** Acute stroke evaluated by time-to-peak mapping during initial and early follow-up perfusion CT studies. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20(10):1842-1850.
- Rosen BR, Belliveau JW, Chien D.** Perfusion imaging by nuclear magnetic resonance. *Magn Reson Q*. 1989 Oct;5(4):263-81.
- Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM, Brady TJ.** Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn Reson Med*. 1990 May;14(2):249-65.
- Safir J (2005)** 3TP and magnetic resonance breast imaging: interview with Dr. Julian Safir. *Integr Cancer Ther* 4:45-47
- Sarah Behrens, Hendrik Laue, Matthias Althaus, Tobias Boehler, Bernd Kuemmerlen, Horst K. Hahn, Heinz-Otto Peitgen.** Computer assistance for MR based diagnosis of breast cancer: Present and future challenges . *Computerized Medical Imaging and Graphics* 31 (2007) 236-247
- Schnall MD, Blume J, Bluemke DA, DeAngelis GA, DeBruhl N, Harms S, Heywang-Kobrunner SH, Hylton N, Kuhl CK, Pisano ED, Causer P, Schnitt SJ, Thickman D, Stelling CB, Weatherall PT, Lehman C, Gatsonis CA** (2006) Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study. *Radiology* 238:42-53
- Schormann T, Kraemer M.** Voxel-guided morphometry ("VGM") and application to stroke. *IEEE Trans Med Imaging*. 2003 Jan;22(1):62-74.
- Szabo BK, Aspelin P, Kristoffersen Wiberg M, Tot T, Bone B** (2003) Invasive breast cancer: correlation of **Tofts PS.** Modeling Tracer Kinetics in Dynamic Gd-DTPA MR Imaging. *J Magn Reson Med* (1997) 7:91-101
- Warach S, Gaa J, Siewert B, Wielopolski P, Edelman RR.** Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1995; 37:231-241.
- Weindorf M.** Minutenschnelle Diagnose mit mammatool. *Deutsches Ärzteblatt*. Jg. 101. Heft 14, 2. April 2004
- Willats L, Connelly A, Calamante F.** Improved Deconvolution of Perfusion MRI Data in the Presence of Bolus and Dispersion. *Magn Reson Med* (2006) 56:146-156
- WorkieDW, Dardzinski BJ, Graham TB, Laor T, Bommer WA, O'Brien KJ.** Quantification of dynamic contrast-enhanced MR imaging of the knee in children with juvenile rheumatoid arthritis based on pharmacokinetic modeling. *Magn Reson Imag* (2004) 22:1201-1210.
- Wu O, Ostergaard L, Weisskoff RM, Benner T, Rosen BR, Sorensen AG.** Tracer arrival timing-insensitive technique for estimating flow in MR perfusion-weighted imaging using singular value decomposition with a block-circulant deconvolution matrix. *Magn Reson Med*. 2003;50(1):164-174.

## 4 Ergebnisse und Schlussfolgerungen

### 4.1 MRT-Perfusionsbildgebung des Gehirns

In Arbeit #1 wurde die in 3.1.2 beschriebene Software vorgestellt. Die Verarbeitungsgeschwindigkeit wurde im Hinblick auf die Anwendung in der akuten Untersuchungssituation von Schlaganfallpatienten verglichen und analysiert. Quantitative Perfusionsmessungen wurden an Probanden durchgeführt. Es zeigte sich, dass die Software durch die Benutzerfreundlichkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit auch für den Einsatz in der akuten Untersuchungssituation geeignet ist. Die quantitativen Ergebnisse bezüglich des zerebralen Blutflusses decken sich mit früher publizierten Werten.

Durch die Softwareentwicklung wurden die technischen Voraussetzungen geschaffen, um zahlreiche Studien an Schlaganfallpatienten mittels diffusionsgewichteter MRT (DWI) und MRT-Perfusionsuntersuchungen (PWI) durchzuführen.

Bei der Untersuchung des akuten Schlaganfalls mittels DWI und PWI zeigt sich allgemein ein Läsionsareal in der DWI, das von einem größeren minderperfundierten Gebiet umgeben wird. Bei der diffusionsgestörten Läsion kann von dem Kerngebiet des Infarktes ausgegangen werden, in dem bereits eine strukturelle Schädigung des Gewebes aufgrund der Minderdurchblutung eingetreten ist. Bei dem umgebenden minderperfundierten Gebiet stellt sich dagegen die Frage, inwieweit die schlechte Versorgung des Parenchyms zu einem Untergang des Gewebes führen kann. Die Abschätzung des sogenannten „tissue at risk“ ist ein wichtiger Ansatzpunkt für zahlreiche therapeutische Maßnahmen.

Daher wurde in Arbeit #2 der Zusammenhang des „Mismatch“-Areal zwischen DWI und PWI im Hinblick auf die Infarktentwicklung und die funktionelle Schädigung untersucht. Dabei wurden TTP-Parameterbilder als Perfusionsparameter herangezogen, da hier einerseits der geringste Aufwand bezüglich der Bildverarbeitung notwendig ist und damit die Parameterbilder nur einer geringen Manipulation unterliegen. Andererseits können Läsionsareale auf den TTP-Bildern gut abgegrenzt werden, da die Kontrastmittelanflutung für verschiedene Gewebetypen wie grauer und weißer Hirnsubstanz in Rahmen der Messgenauigkeit zeitgleich stattfindet. In Arbeit #2 wurde gezeigt, dass Patienten mit „DWI-PWI-Mismatch“-Arealen, welche TTP-Verzögerungen von mehr als 6 Sekunden im Vergleich zur kontralateralen gesunden Hemisphäre zeigen, ein Risiko zur Vergrößerung des Infarkt volumens aufweisen. Außerdem zeigt sich, dass die perfusionsgestörten Hirnareale mit

einer zeitverzögerten Kontrastmittelanflutung im Bereich von 4 bis 6 Sekunden am stärksten mit dem klinischen Defizit gemessen mit dem Test der „*European Stroke Scale*“ (ESS) korrelieren. Mit diesen Ergebnissen konnte ein Ansatz geliefert werden, Patienten aufgrund des „PWI/DWI-Mismatches“ für spezielle Therapien zu selektieren.

Weil die Kontrastmittelanflutung durch vorgeschaltete Stenosen der Arteria Carotis beeinflusst wird, wurde dieser Einfluss in Arbeit #3 untersucht. Beim Vergleich von Patienten mit hochgradigen Carotis-Stenosen (70 – 100 prozentige Stenosierung) mit solchen ohne vorgeschalteten Stenosen zeigte sich in der ersten Gruppe ein signifikant größeres PWI-DWI-Mismatch. Trotzdem ist bei den Patienten mit Stenosen das Risiko zu einem Wachstum des Infarktareals nicht zwingend gegeben. Daher ergibt sich aus Arbeit #3, dass der Einfluss von vorgeschalteten Stenosen in der Beurteilung der Perfusionsergebnisse berücksichtigt werden muss. Offensichtlich kommt hier der eher deskriptive Parameter TTP, berechnet aus den MR-Perfusionsrohdaten, an seine Grenzen von diagnostischen Aussagen. Aufgrund dessen sollten hier eher quantitative Perfusionsparameter wie MTT, rCBF und rCBV herangezogen werden (vgl. 3.1.2), die den Einfluss des arteriellen Einstromes berücksichtigen.

Um den allgemeinen Vorhersagewert von DWI und PWI in der akuten Schlaganfall-Diagnostik zu ermitteln, wurden in Arbeit #4 bei 50 Patienten die Ergebnisse der akuten MRT-Untersuchung mit „follow-up“ Resultaten verglichen. Als Gold-Standard für die Größe der ischämischen Läsion diente eine T<sub>2</sub>-gewichtete Bildgebung nach ca. einer Woche, da innerhalb der ersten Woche die hauptsächliche Infarktentwicklung abgeschlossen ist. Als Ergebnis zeigte sich, dass die Infarktläsion in der Akutsituation, angezeigt durch einen Grenzwert von 20% Signalintensitätsanstieg in der DWI, im Vergleich zur kontralateralen gesunden Hemisphäre am besten mit dem finalen Infarktvolumen korreliert. Bei der Perfusionsuntersuchung korrelierte das Areal mit mehr als 6 Sekunden Zeitverzögerung am besten mit der endgültigen Schlaganfall-Läsion. Eine zeitliche Analyse der Patienten, die in der Akutsituation innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn untersucht wurden, ergab, dass die DWI-Untersuchung innerhalb der ersten 4 Stunden teilweise Läsionsareale noch nicht detektieren kann. Ein mit der Ischämie einhergehendes zytotoxisches Ödem ist hier möglicherweise noch nicht ausreichend stark ausgedehnt, um als signalintensives Gebiet in der DWI Darstellung zu finden. Dieses Ergebnis weicht zum Teil von früheren Arbeiten zu Schlaganfalluntersuchungen am Tiermodell ab, bei dem die Infarktläsion bereits wenige Minuten nach ischämischem Insult in der DWI nachweisbar ist (*Röther 1996*). Insgesamt folgt aus Arbeit #4 die Empfehlung insbesondere bei Schlaganfallpatienten, die innerhalb von weniger als 4 Stunden nach Symptombeginn mit dem MRT untersucht werden, neben der

DWI auch die Perfusion zu untersuchen, da sich in der PWI der momentane Durchblutungszustand unmittelbar zeigt und die Ischämie direkt visualisiert wird.

Dieser Vorteil der Perfusionsbildgebung gegenüber den anderen Bildgebungstechniken inklusive der DWI zeigt sich auch in Arbeit #5, bei der ein Patient mit einer transienten ischämischen Attacke (TIA) untersucht wurde. Hier konnte unter vollständiger Rückbildung der klinischen Symptomatik in der akuten Untersuchung ein deutliches Perfusionsdefizit im regionalen Blutfluss rCBF, dem regionalen Blutvolumen rCBV und in der mittleren Transitzeit MTT nachgewiesen werden, welches mit einer sensorischen Aphasie und einer leichten Hemiparese einherging. Die Kontrolluntersuchung nach einer Woche zeigte keine bildgebenden Veränderungen und es hat sich kein Infarkt ausgebildet. Die PWI kann daher als äußerst sensitive Untersuchungstechnik für ischämische Insulte angesehen werden.

Nach den grundlegenden Arbeiten zur MR-Perfusionsuntersuchung beim akuten Schlaganfall wurden Fragestellungen zur zeitlichen Entwicklung der Infarkte bearbeitet. In Arbeit #6 wurde geklärt, inwieweit das Ausmaß der Minderperfusion prädiktiv für die Infarktentwicklung ist. Dazu wurde ein Vergleich zweier Patientengruppen durchgeführt, wobei die eine Gruppe sich durch ein Infarktwachstum, die andere durch eine Infarktgrößenabnahme unterschieden. Wachstum oder Verkleinerung wurden anhand der akuten DWI-Untersuchung im Vergleich zur T<sub>2</sub>-gewichteten MRT nach einer Woche gemessen. Die multiparametrische Auswertung der Perfusionsparameter TTP, rCBV, rCBF und MTT zeigte, dass ischämische Läsionen mit ausgedehnten Arealen hochgradiger Perfusionsveränderungen in Form von Zeitverzögerungen größer als 6 Sekunden die Tendenz zum Wachstum aufweisen. Die Areale starker Ischämie konnten mit MR-angiographischen Anomalien unterschiedlicher zerebraler Arterien in Zusammenhang gebracht werden. Aus Arbeit #6 folgt, dass die TTP-Parameterbilder mit Detektion der ischämischen Areale, die 6 Sekunden oder mehr zeitverzögert im Vergleich zur kontralateralen gesunden Hemisphäre perfundiert werden, als Grundlage für ein Therapiemonitoring beim akuten Schlaganfall dienen können.

In Arbeit #7 wurde untersucht, wie sich die Aussagekraft der MR-Perfusionsuntersuchungen im Hinblick auf Patienten mit chronischen zerebralen Ischämien darstellt. Dazu wurden Untersuchungen von Patienten mit chronischer Ischämie mit akuten Schlaganfallpatienten verglichen. Hierbei stellte sich heraus, dass insbesondere bei den chronischen Patienten die Aussagekraft des Perfusionsparameters TTP allein nicht genügend ist. Trotz vorhandener Areale mit stark zeitverzögerter Perfusion bildeten sich keine Infarkte aus. Bei nicht vorhandener klinischer Symptomatik und nicht abgesenktem zerebralem Blutvolumen wurde

gezeigt, dass selbst bei ausgeprägt zeitverzögerter Kontrastmittelanflutung kein direktes Risiko zur Infarktbildung vorhanden ist.

In Arbeit #8 wurden schließlich die MR-basierten Perfusionsuntersuchungen nicht allein zur Diagnostik in der Akutsituation, sondern auch zur Therapiekontrolle eingesetzt. In Arbeit #8 wurde die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie von fibrinolytischen Substanzen mit Glycoprotein IIB/IIIa Inhibitoren bei Patienten mit Thrombosen in der Arteria Basilaris nachgewiesen. In Arbeit #9 konnte gezeigt werden, dass Schlaganfallpatienten von einer Therapie mit dem Glycoprotein IIB/IIIa Antagonist Tirofiban, einem Thrombozytenaggregationshemmer, profitieren können. Hier zeigten sich die finalen Infarkt volumina nach einer Woche signifikant kleiner bei mit Tirofiban behandelten Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Mit diesen Ergebnissen zeigt sich ein Ansatz zur Erweiterung des Therapiefensters bei Schlaganfallpatienten im Gegensatz zur üblichen Thrombolysetherapie hinaus. Denn die Thrombolyse kann aufgrund ihrer Wirksamkeit und des hohen Blutungsrisikos nur innerhalb der ersten drei Stunden nach Symptombeginn eingesetzt werden. In Arbeiten #10 und #11 wurde die Kombination von rtPA (recombinant tissue plasminogen activator) und Tirofiban bei Schlaganfallpatienten näher studiert. Hier wurde gezeigt, dass die Kombinationstherapie insbesondere mit niedrigdosiertem rtPA bei akuten Infarkten signifikante Anteile an Hirngewebe retten konnten, die akut schwere Perfusionsstörungen zeigten. Die Rettung des Gewebes ging gleichzeitig mit einer Verbesserung der neurologischen Defizite einher. Weil das finale Infarktvolumen bei der Kombinationstherapie signifikant kleiner war als bei der alleinigen rtPA-Therapie, kann gefolgert werden, dass die Gabe des Thrombozytenaggregationshemmers Tirofiban möglichen nachgelagerten Thrombosen entgegenwirkt, die durch die rtPA-Gabe durch Rekanalisation großer zerebraler Arterien ausgelöst werden kann.

In Arbeit #12 wurde untersucht, inwiefern eine Thrombolysetherapie Hirnareale mit Perfusionsdefizit in der akuten MRT-Untersuchung retten kann. Dabei wurde ein multiparametrischer Ansatz zur Analyse der Perfusionsuntersuchung gewählt. Zusammenfassend zeigte sich, dass sich die Läsionsvolumina - gemessen anhand der akuten TTP-Bilder - im Vergleich zu den Volumengrößen nach einer Woche - gemessen an den T<sub>2</sub>-gewichteten MR-Tomographien - bei den mit Thrombolyse behandelten Patienten verkleinern. Dagegen zeigten die akuten TTP-Parameterbilder bei den nicht behandelten Patienten die gleiche Infarktvolumengröße im Akutstadium wie nach einer Woche. Außerdem zeigte sich, dass das Areal, welches eine Zeitverzögerung in der Perfusion von mehr als 6 Sekunden aufweist, zu einem regionalen zerebralen Blutfluss von 25 ml/100g/min

korrespondiert. Dieser Blutfluss kann als pathologischer Grenzwert angesehen werden, bei dem neuronales Gewebe des zerebralen Kortex untergeht und sich in eine Infarktläsion umwandelt.

Neben dem weiten Feld der neurologischen Schlaganfallforschung kann die MR-Perfusion auch bei anderen Erkrankungen wichtige Informationen liefern. In Arbeit #13 wurde diese Technik bei HIV positiven Patienten mit MMD (minor motor disorders) eingesetzt. Dabei zeigte sich, dass selbst bei unauffälligen sonstigen anatomischen MRT-Untersuchungen ( $T_1$ -gewichtete-MRT,  $T_2$ -gewichtete-MRT, DWI) und ohne anderweitiger klinischer Symptomatik, die MR-Perfusionsuntersuchung pathologische Veränderungen nachweisen kann. Hier wurde im Bereich der Basalganglien signifikant erhöhte Blutflusswerte detektiert (s. Abb. 26). Gleichzeitig wurde ein geänderter Stoffwechsel anhand eines erhöhten myo-Inositol-Signales mittels MR-Spektroskopie nachgewiesen. Da Perfusion und Spektroskopie innerhalb einer einzigen MRT-Untersuchung durchgeführt werden können ist fraglich, ob die Ergebnisse als Parameter zur Therapiekontrolle von HIV-Patienten herangezogen werden können.

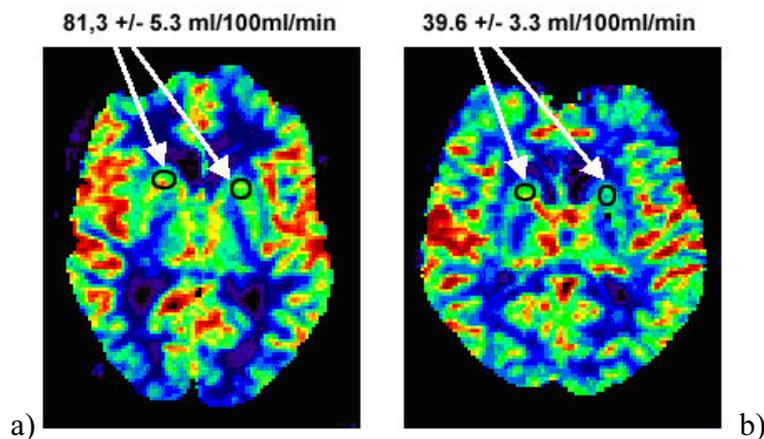


Abb. 26: Zerebraler Blutfluss bei a) HIV-positiven Patienten mit *minor motor disorders* und b) Normalproband. Es zeigt sich ein erhöhter Blutfluss im Bereich der Basalganglien bei HIV-Patienten.

## 4.2 CT-Perfusionsbildgebung des Gehirns

Im Vergleich zu der Verbreitung von Computertomographen sind MRT-Geräte derzeit noch nicht flächendeckend in Deutschland vertreten. Von diesem Gesichtspunkt gesehen, bietet die CT-Perfusion für die Diagnostik des akuten Schlaganfalls einen gewissen Vorteil. Auch können Patienten untersucht werden, die eine Kontraindikation für MRT-Untersuchungen haben, wie beispielsweise Träger eines Herzschrittmachers. Andererseits stellt die Strahlenbelastung gerade bei der Perfusionsuntersuchung einen Nachteil dar, denn es müssen Schichtbilder in konstanter Schichtposition über eine Dauer von etwa 60 Sekunden aufgenommen werden.

Um die Strahlenbelastung bei einer typischen Untersuchung eines akuten Patienten mit Schlaganfall zu bestimmen, wurde in Arbeit #14 mittels eines Lithium-Fluorid Thermolumineszenzdosimeters (LiF-TLD) die effektive Dosis für Patienten analysiert. Die Untersuchung bestand aus einem Standard-CT-Scan, einer CT-Angiographie und einer CT-Perfusionsuntersuchung, wie sie üblicherweise bei einem akuten Hirninfarktpatienten durchgeführt werden. Zusammenfassend zeigt sich, dass eine effektive Dosis von 5 bis 10 mSv nicht überschritten wird. Bei der auftretenden lokalen Dosis ist nicht von Schädigungen in Form eines Katarakts oder dem Verlust von Haaren auszugehen, obgleich solche Erscheinungen in der Literatur beschrieben werden (*Imanishi 2005*).

Die applizierte Strahlendosis hängt direkt von Geräteparametern wie beispielsweise der Röhrenspannung der Röntgenröhre ab. Allerdings verschlechtert sich die Bildqualität mit niedrigeren Spannungswerten, so dass das Signal-Rausch-Verhältnis in den Bildern abnimmt. Um diesen Effekt zu kompensieren, wurden in einer methodischen Arbeit #15 Algorithmen entwickelt und optimiert, die in der Softwarelösung (vgl. 3.2.2) implementiert sind (*Arbeit #15*). Hier wurde erstmals für die Verarbeitung von CT-Perfusionsdatensätzen die SVD-Methode (vgl. 3.2.2) mit einer „block circulant AIF matrix“ und lokalem Oszillationsindex eingesetzt. Es wurde gezeigt, dass diese angepassten Algorithmen verschiedene Vorteile mit sich bringen. Zum einen wird die Berechnung der Perfusionsparameterbilder unabhängig von eventuellen Verzögerungen in der Kontrastmittelanflutung. Weiterhin wird die Abhängigkeit von Einflüssen durch das hohe Bildrauschen bei CT-Bildern minimiert. Außerdem wird der Einfluss einer geänderten dynamischen Bildwiederholfrequenz verringert, wodurch sich die Möglichkeit bietet, die Strahlenbelastung für den Patienten zu senken. Denn die Röhrenspannung bei der CT-Untersuchung kann vermindert werden und je nach

Fragestellung kann die Repetitionszeit auf 2 Sekunden verlängert werden. Diese Maßnahmen können die Strahlenbelastung im Vergleich zur üblichen Vorgehensweise halbieren.

Setzt man die CT-Perfusionsuntersuchung bei Patienten mit Vasospasmus nach Subarachnoidalblutung (SAB) ein, werden höhere Anforderungen an die Bildanalyse gestellt, weil die Effekte des Vasospasmus deutlich geringer ausfallen, als die bei Patienten mit akuten ischämischen Läsionen. Trotzdem können die quantitativen Perfusionsdaten, die durch SVD-Entfaltungsrechnung erzeugt werden, durch den Einsatz spezieller Winkelplots wichtige Informationen über den exakten Durchblutungsstatus des Hirnparenchyms nach SAB liefern (*Arbeit #16*). Bei den Winkelplots werden die Perfusionsmesswerte der kortikalen Areale am Rande der erfassten axialen Untersuchungsebene durch das Gehirn als Diagramm aufgetragen. Dadurch werden Abweichungen von Normalwerten besser verdeutlicht, als dies durch bloße visuelle Betrachtung der farbkodierten Parameterbilder möglich ist. In *Arbeit #17* wurde diese Technik der Bildauswertung systematisch bei SAB-Patienten eingesetzt. Dabei wurde erstmals ein standardisiertes Screeningverfahren entwickelt, um bei SAB-Patienten mögliche Vasospasmen frühzeitig erkennen zu können. Insbesondere der Parameter MTT reagiert empfindlich auf die leichten Veränderungen nach SAB, noch bevor morphologische Schädigungen nachweisbar sind. Es zeigte sich, dass bei der Verlängerung der MTT vom Normalwert von 2,7 Sekunden auf 3,2 Sekunden bereits kleine klinische Beeinträchtigungen auftreten. Im Bereich von 3,2 bis 4 Sekunden treten mittlere klinische Symptome auf und oberhalb von 4 Sekunden tritt eine schwere klinische Symptomatik ein.

### **4.3 MR-Mammographie**

Die Standardanalyse in der MR-Mammographie stellt die Auswertung von Subtraktionsbildern von Untersuchungen vor und nach Kontrastmittelapplikation dar. In *Arbeit #18* wurde geklärt, ob die computergestützte Analyse der dynamischen T1-gewichteten 3D-Datensätze durch den Einsatz von farbkodierten überlagerten Parameterbilder der Methode mit reinen Subtraktionsbildern überlegen ist. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Algorithmen, die in der Softwarelösung aus 3.3.2 implementiert wurden, eine Sensitivität in der Detektion maligner Tumore von 100% bei einer Spezifität von 84,2% aufweisen. Durch die computergestützte Vorauswahl von zu analysierenden Regionen durch die Überlagerungsbilder, konnte die Auswertung der Zeitverlaufskurven zuverlässiger als bei herkömmlichen Techniken durchgeführt werden. Gleichzeitig wurde auch eine Beschleunigung der individuelle Auswertzeit pro dynamischem Datensatz erzielt.

In einer vergleichenden Studie zur Auswertung von MR-Mammographien (*Arbeit #19*) ergab sich, dass die in dieser Arbeit erstellte Softwarelösung (vgl. 3.3.2) mit kommerziell erhältlicher Software konkurrieren kann. Die Erkennungsrate von Malignomen war bei allen verglichenen Systemen identisch. In *Arbeit #19* zeigte sich auch die Wichtigkeit eines effektiven Bewegungskorrekturalgorithmus, wie er in der hier entwickelten Software enthalten ist (vgl. 3.3.2). Außerdem stellte sich das außerordentlich interaktive Bedienungsdesign als Vorteil für die Bildanalyse heraus, welches durch die Echtzeit-Berechnung und Online-Darstellung von Subtraktions- und Parameterbildern möglich wird.

#### **4.4 Dynamische MRT des Knochenmarks**

Die dynamische kontrastmittelgestützte MRT ermöglicht die Untersuchung der Perfusion des Knochenmarks in Wirbelkörpern. Durch die Beurteilung der Vaskularisation und Mikrozirkulation ist die Methode prädestiniert für das Monitoring und die Kontrolle von Therapieeffekten. In *Arbeit #20* und *#21* wurde die MR-Perfusionsuntersuchung (vgl. 3.4.1) zur Beurteilung des antiangiogenetischen Effektes der Thalidomidtherapie bei Patienten mit myelodysplastischem Syndrom (MDS) eingesetzt. Als Parameter für das Ausmaß der Mikrozirkulation wurden die Amplitude  $A$  und die Austauschratenkonstante  $k_{21}$  herangezogen (vgl. 3.4.1). Die genannten Perfusionsparameter in Lendenwirbelkörpern bei MDS-Patienten wiesen signifikant höhere Werte auf als bei Normalpersonen. Weiterhin wurde nachgewiesen, dass diese Werte bei den Patienten unter antiangiogenetischer Therapie abnahmen. Die Verminderung der Perfusionsparameter ging mit einem klinischen Ansprechen auf die Therapie einher, wobei eine komplette oder teilweise Krankheitsremission erreicht werden konnte. Die MR-Perfusionsuntersuchung des Knochenmarks kann daher als geeignete Methode zur Kontrolle antiangiogenetischer Therapien angesehen werden.

Bei Patienten mit multiplem Myelom besteht grundsätzlich das Risiko von Frakturen der Wirbelkörper, die aufgrund drohender neurologischer Komplikationen besonders gravierend sind. Die MRT ist ein sensitives Verfahren zur Detektion und Differenzierung des Knochenmarksraumes der Wirbelkörper in Bezug auf fokale Herde oder diffuse Infiltrationsmuster. Für die Prognose in Hinblick auf das Frakturrisiko reicht jedoch die reine morphologische Darstellung der Neoplasien in der konventionellen  $T_1$ - oder  $T_2$ -gewichteten MRT nicht aus, wie in *Arbeit #22* und *Arbeit #23* gezeigt wurde. Denn in diesen Untersuchungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den pathologischen Signalveränderungen zwischen im Verlauf frakturierten und nicht frakturierten Wirbelkörpern. Bei der MR-Perfusionsuntersuchung hingegen zeigten sich bei der Amplitude

*A* signifikant höhere Werte bei den frakturierten Lendenwirbelkörpern ( $A = 33,1 \pm 8,2$  im Vergleich zu  $16,7 \pm 4,2$  bei den nicht frakturierten). Da in allen untersuchten Fällen die Fraktur fehlerfrei vorhergesagt werden konnte, scheint die Amplitude *A* des 2-Kompartimenten-Perfusionsmodells ein relevanter Parameter für die Abschätzung des Frakturrisikos der Lendenwirbelkörper bei Patienten mit multiplem Myelom zu sein.

#### 4.5 Literatur zu Kapitel 4

**Arbeit #1: Wittsack HJ, Ritzl A, Modder U:** User friendly analysis of MR investigations of the cerebral perfusion: Windows(R)-based image processing] **Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.** 174(6):742-746. (2002)

**Arbeit #2: Neumann-Haefelin T, Wittsack HJ, Wenserski F, et al:** Diffusion and perfusion-weighted MRI: the DWI/PWI-mismatch region in acute stroke. **Stroke**, 30(8), p.1591-1597 (1999)

**Arbeit #3: Neumann-Haefelin T, Wittsack HJ, Fink GR, Wenserski F, Li TQ, Seitz RJ, Siebler M, Moedder U, Freund HJ:** Diffusion- and perfusion weighted MRI – Influence of severe carotid artery stenosis on the DWI/PWI mismatch in acute stroke. **Stroke**, 31(6), p. 1311-1317 (2000)

**Arbeit #4: Wittsack HJ, Ritzl A, Fink GR, Wenserski F, Siebler M, Seitz RJ, Mödder U, Freund HJ:** MR Imaging in Acute Stroke: Diffusion-weighted and Perfusion Imaging Parameters for Predicting Infarct Size. **Radiology** 222(2):397-403, (2002)

**Arbeit #5: Neumann-Haefelin T, Wittsack HJ, Wenserski F, Li TQ, Moseley ME, Siebler M, Freund HJ:** Diffusion- and perfusion weighted MRI in a patient with prolonged reversible ischemic deficit. **Neuroradiology**, 42(6), p. 444-447 (2000)

**Arbeit #6: Seitz RJ, Meisel S, Weller P, Junghans U, Wittsack HJ, Siebler M.** Initial Ischemic Event: Perfusion-weighted MR Imaging and Apparent Diffusion Coefficient for Stroke Evolution. **Radiology**. 2005 Dez;(237):1020-1028

**Arbeit #7: Surikova I, Meisel S, Siebler M, Wittsack HJ, Seitz RJ.** Significance of the perfusion-diffusion mismatch in chronic cerebral ischemia. **J Magn Reson Imaging** 2006 Oct;24(4):771-8;

**Arbeit #8: Junghans U, Seitz RJ, Wittsack HJ, Aulich A, Siebler M:** Treatment of acute basilar artery thrombosis with a combination of systemic alteplase and tirofiban, a nonpeptide platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor: report of four cases. **Radiology**, 221(3), p. 795-801, (2001)

**Arbeit #9: Junghans U, Seitz RJ, Ritzl A, Wittsack HJ, Fink GR, Freund HJ, Siebler M:** Ischemic brain tissue salvaged from infarction by the GP IIb/IIIa platelet antagonist tirofiban. **Neurology**. 58(3):474-6. (2002)

**Arbeit #10: Straub S, Junghans U, Jovanovic V, Wittsack HJ, Seitz RJ, Siebler M.** Systemic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and tirofiban in acute middle cerebral artery occlusion. **Stroke**. 2004 Mar;35(3):705-9.

**Arbeit #11: Seitz RJ, Meisel S, Moll M, Wittsack HJ, Junghans U, Siebler M.** The effect of combined thrombolysis with rtPA and tirofiban on ischemic brain lesions. **Neurology**. 2004 Jun 8;62(11):2110-2.

**Arbeit #12: Seitz RJ, Meisel S, Moll M, Wittsack HJ, Junghans U, Siebler M.** Partial rescue of the perfusion deficit area by thrombolysis. **J Magn Reson Imaging**. 2005 Aug;22(2):199-205.

**Arbeit #13: Wenserski F, von Giesen HJ, Wittsack HJ, Aulich A, Arendt G.** Human immunodeficiency virus 1-associated minor motor disorders: perfusion-weighted MR imaging and H MR spectroscopy.. **Radiology** 228(1) 185-192 (2003)

**Arbeit #14: Cohnen M, Wittsack HJ, Assadi S, Muskalla K, Ringelstein A, Poll LW, Saleh A, Modder U.** Radiation exposure of patients in comprehensive computed tomography of the head in acute stroke. **AJNR Am J Neuroradiol**. 2006 Sep;27(8):1741-1745.

**Arbeit #15: Hans-Jörg Wittsack, PhD; Afra M Wohlschläger, PhD; Eva K Ritzl, MD; Raimund Kleiser, PhD; Mathias Cohnen, MD; Rüdiger J Seitz, MD; Ulrich Mödder, MD.** CT-Perfusion Imaging of the Human Brain: Advanced Deconvolution Analysis Using Circulant Singular Value Decomposition. **Computerized Medical Imaging and Graphics** 32(1): 67-77 (2008)

**Arbeit #16: Turowski B, Wittsack HJ, et al.** Automatisierte Analyse von Parameterbildern der Hirnperfusion. Eingereicht zur Publikation bei: **Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.**

**Arbeit #17: Turowski B, Wittsack HJ, et al.** Die zerebrale Perfusions-Computertomografie als Screening Methode des Vasospasmus nach Subarachnoidalblutung. Eingereicht zur Publikation bei: **Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.**

**Arbeit #18: Kathinka D. Kurz, Hans-Jörg Wittsack, Reinhart Willers\*, Dirk Blondin, Ulrich Mödder, Andreas Saleh.** Dynamic Breast MR Imaging: Is Parametric Mapping Superior to Image Subtraction?. Eingereicht zur Publikation bei: Eur Radiol.

**Arbeit #19: KD Kurz, D Steinhaus, V Klar, M Cohnen, HJ Wittsack, A Saleh, U Mödder, D Blondin.** Assessment of three different software systems for the evaluation of dynamic MRI of the breast. Eingereicht zur Publikation bei: Eur Radiol

**Arbeit #20: Scherer A, Strupp C, Wittsack HJ, Engelbrecht V, Poll LW, Reinwand U, Willers R, Germing U, Gattermann N, Haas R, Modder U:** Dynamic MRI of the lumbar spine for the evaluation of microcirculation during anti-angiogenetic therapy in patients with myelodysplastic syndromes. **Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr**, 174(1), p. 58-64. (2002)

**Arbeit #21: Scherer A, Strupp C, Wittsack HJ, Engelbrecht V, Willers R, Germing U, Gattermann N, Haas R, Modder U.** Dynamic contrast-enhanced MRI for evaluating bone marrow microcirculation in malignant hematological diseases before and after thalidomide therapy **Radiologe**. 2002 Mar;42(3):222-30

**Arbeit #22: Scherer A, Wittsack HJ, Strupp C, Gattermann N, Haas R, Modder U.** Vertebral fractures in multiple myeloma: first results of assessment of fracture risk using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. **Ann Hematol**. Sep;81(9):517-21 (2002)

**Arbeit #23: Scherer A, Wittsack HJ, Engelbrecht V, Strupp C, Poll LW, Willers R, Schneider P, Gattermann N, Haas R, Modder U.** Does dynamic contrast-enhanced MRI enable recognition of development of vertebral fractures in multiple myeloma? **Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr**. Aug;174(8):984-90 (2002)

**Imanishi Y, Fukui A, Niimi H, et al.** Radiation-induced temporary hair loss as a radiation damage only occurring in patients who had the combination of MDCT and DSA. **Eur Radiol** 2005;15:41-46

**Rother J, de Crespigny AJ, D'Arceuil H, Mosley ME.** MR detection of cortical spreading depression immediately after focal ischemia in the rat. **J Cereb Blood Flow Metab**. 1996 Mar;16(2):214-20.

## 5 Perspektiven bezüglich der Perfusionsbildgebung

### 5.1 ASL – „arterial spin labeling“

Alle hier vorgestellten Techniken zur Perfusionsbildgebung mit Schnittbildgebungsverfahren beruhen auf der Applikation von externen Kontrastmitteln. Bei der MR-Tomographie bietet sich jedoch auch die Möglichkeit, das Blut als internes Kontrastmittel zu nutzen und damit vollständig nicht-invasiv zu arbeiten. Bei der Technik des „arterial spin labeling“ ASL werden die Wassermoleküle im Blut durch Hochfrequenzpulse in einem Bereich unterhalb der eigentlichen Untersuchungsregion magnetisch markiert. Das in die Untersuchungsregion einströmende Blut besitzt dann andere magnetische Eigenschaften als das nicht markierte Blut, ähnlich wie bei der Verwendung eines externen gadoliniumhaltigen Kontrastmittels. Die Signalintensitäten von Differenzbildern mit nicht-markiertem und markiertem Blut beschreiben bei ASL die Perfusion des Gewebes.

Analog zur kontrastmittelgestützten Perfusionsbildgebung werden bei ASL diverse Annahmen bei den Perfusionsmodellen getroffen (vgl. Kapitel 3.1.1) (*Silva 1997*). Beispielsweise betrifft hier ein entscheidender Aspekt den Austausch der Wassermoleküle zwischen dem intra- und extrazellulärem Raum (*Bauer 1996, Schwarzbauer 1996*). Die Modellvorstellungen gehen von einem schnellen Austausch aus, was in der Realität nicht immer zutrifft (*Raichle 1976, Eiching 1974, Schwarzbauer 1997*). Außerdem muss die Effektivität der magnetischen Markierung des Blutes sowie die Transferzeit vom Ort der Markierung bis hin zur Untersuchungsschicht berücksichtigt werden.

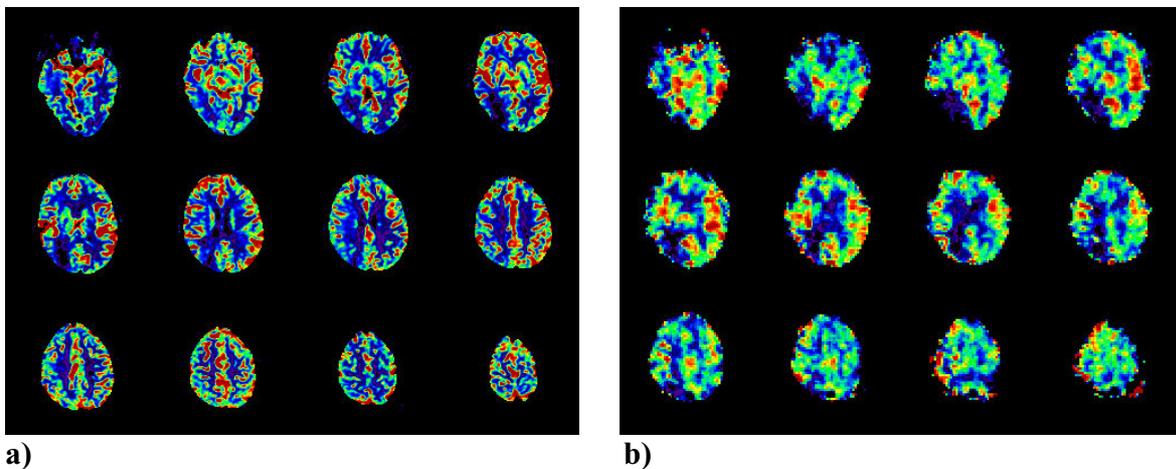
Ursprünglich wurde ASL mit einer kontinuierlicher Vorsättigung der einfließenden arteriellen Spins in die Untersuchungsschicht implementiert (CASL, continuous arterial spin labeling) (*Detre 1992, Roberts 1994*). Aufgrund der genannten Probleme werden heute eher ASL Methoden verwendet, die abwechselnd mit globalen und selektiven Inversionspulsen die Protonen der Wassermoleküle im Blut magnetisch markieren (PASL, pulsed arterial spin labeling). PASL stellt dabei eine Verbesserung gegenüber den kontinuierlichen Inversionsmethoden dar. Allerdings bestehen auch hier Probleme und Messunsicherheiten in der Umgebung großer Blutgefäße sowie durch Partialvolumeneffekte (*Kwong 1995, Ye 1997, Edelman 1994, Schwarzbauer 1998, Wang 2002*). Allgemein stellt ASL hohe Anforderungen an die Genauigkeit der Schichtprofile der Anregungs- und Inversionshochfrequenzpulse, da nichtinvertierte Spins bei schichtselektiver Markierung zu erhöhten Blutflusswerten führen können (*Schwarzbauer 1997, Frank 1987*). Außerdem sind Bewegungsartefakte, ein niedriges

Signal-Rausch-Verhältnis sowie die hohe eingestrahlte Hochfrequenzleistung problematisch bei dieser Technik.

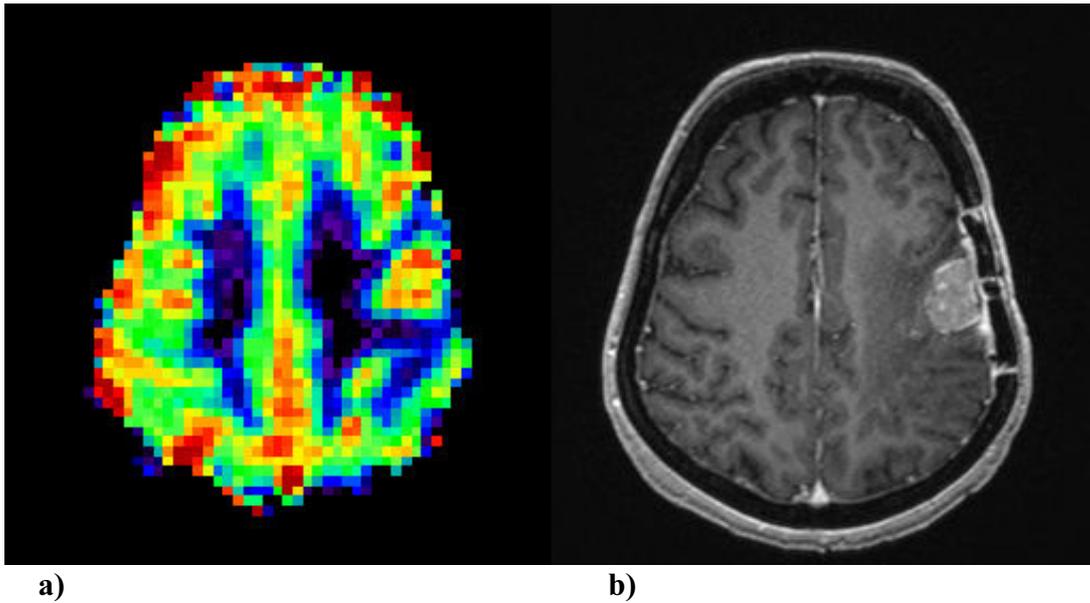
Insgesamt kann ASL als eine interessante Technik zur Perfusionsbildgebung angesehen werden, vor allem, da sie vollkommen nicht-invasiv ist und ohne Kontrastmittelgabe auskommt.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnten bereits erste Untersuchungen im Rahmen von Pilotstudien mit der PASL-Technik an einem 3 Tesla MRT (Siemens Magnetom Trio, Institut für Diagnostische Radiologie, Universität Düsseldorf) durchgeführt werden. Die folgenden Abbildungen 27 zeigen erste Ergebnisse bei einem Patienten mit zerebraler Ischämie. In der Abbildung des zerebralen Blutflusses kann man sowohl in der kontrastmittelgestützten Perfusionsuntersuchung wie auch mit der PASL-Technik die Minderperfusion im Stromgebiet der rechten posterioren Arterie erkennen. Die PASL-Sequenz verfügt allerdings über eine niedrigere Auflösung und geringere Abgrenzbarkeit der Läsion.

In Abbildung 28 ist die PASL-Untersuchung eines Patienten mit Hirntumor dargestellt. Hier zeigt sich deutlich der erhöhte Blutfuß im Tumorareal, bedingt durch die höhere Vaskularisation der Neoplasie.



**Abb. 27: Vergleich von MRT-Perfusionsuntersuchungen eines Patienten zerebraler Ischämie. a) Kontrastmittelgestützte Perfusionsuntersuchung, CBF-Parameterbild. b) ASL-Perfusionsuntersuchung CBF-Parameterbild. In beiden Untersuchungstechniken wird die Schlaganfall-Läsion im rechten posterioren Stromgebiet in Form einer Absenkung des Blutflusses sichtbar.**



**Abb. 28:** Patient mit linksseitig parietalem Tumor. **a)** Der Tumor bildet sich als Region mit hoher Signalintensität im T1-gewichteten axialen Schnittbild unter Kontrastmittelgabe ab. In der PASL-Perfusionsbildgebung zeigt die Läsion einen erhöhten Blutfluss umgeben von einer minderperfundierten Region.

## **5.2 Pharmakokinetische Parameterbilder in der MR-Mammographie als Routine?**

Bei der MR-Mammographie konkurriert derzeit der Wunsch nach möglichst hoher räumlicher Auflösung mit hoher zeitlicher Auflösung. Derzeit benötigt die Akquisition von 3D-Datensätzen mit Bildpunkten im Bereich von einem Millimeter Kantenlänge etwa eine Minute Untersuchungszeit. Würde die Messzeit einer dynamischen Bildserie weniger als 20 Sekunden benötigen, so ergäbe sich die Möglichkeit auch in der MR-Mammographie quantitative Perfusionsparameter analog zu Kapitel 3.4 zu erheben. Ob sich diese quantitativen Parameter als diagnostisch relevanter Vorteil im Vergleich zu den bisher etablierten deskriptiven Analysen (vgl. Kapitel 3.3) herausstellen, bleibt in extensiven Studien zu belegen. Es ist davon auszugehen, dass mit der nächsten Gerätegeneration von Magnetresonanztomographen die Geschwindigkeit der Bildakquisition ausreicht, um quantitative Perfusionsparameter in der MR-Mammographie zu erheben, so dass sich hier neue Forschungsfelder und mögliche Verbesserungen ergeben. Erste Ergebnisse einer quantitativen Analyse sind vielversprechend, wobei jedoch eine niedrige räumliche Auflösung aus genannten Gründen gewählt werden musste (*Hoffmann 1995*).

### 5.3 CT-Perfusion

Der größte Nachteil der Perfusionsuntersuchungen des Gehirns mittels Computertomographie ist die begrenzte Überdeckung der Untersuchungsregion. Selbst mit modernen „multidetektor“- CT's mit 64 Detektoren kann beim dynamischen Scan nur eine maximale Blockdicke von 2,8 cm erreicht werden. Damit eignet sich das Verfahren nur zur Darstellung von territorialen Schlaganfällen, aber nicht zur Suche und Analyse kleiner ischämischer Areale. Es gibt Ansätze, mit sekundenschnellem Tischverschub das mögliche Messfeld zu vergrößern. Allerdings dürften hierbei Probleme mit Bewegungsartefakten auftreten. Ob die aktuelle Entwicklung von „Dual-Source-CT-Scannern“ eine Vergrößerung des dynamischen Messfeldes mit sich bringt, bleibt abzuwarten. Jüngste Entwicklungen im Bereich von Flächendetektor-Computertomographen sind dagegen aussichtsreich für den Einsatz bei Patienten mit akutem Schlaganfall, da sie mit einer Röhrendrehung eine nahezu vollständige Überdeckung des Gehirns versprechen.

### 5.4 Literatur zu Kapitel 5

- Bauer WR, Hiller KH, Roder F, Rommel E, Ertl E, Haase A.** Magnetizationexchange in capillaries by microcirculation effects diffusion-controlled spin-relaxation: a model which describes the effect of perfusion on relaxation enhancement by intravascular contrast agents. *Magn Reson Med* 1996;35:43–55.
- Detre JA, Leigh JS, Williams DS, Koretsky AP.** Perfusion imaging. *Magn Reson Med* 1992;23:37–45.
- Edelman RR, Siewert B, Darby DG, Thangaraj V, Nobre AC, Mesulam M, Warach S.** Qualitative mapping of cerebral blood flow and functional localization with echo-planar MR imaging and signal targeting with alternating radio frequency. *Radiology* 1994;192:513–520.
- Eichling JO, Raichle ME, Grubb RL, Ter-Pogossian MM.** Evidence of the limitations of water as a freely diffusible tracer in brain of the rhesus monkey. *Circ Res* 1974;35:358–364.
- Frank LR, Wong EC, Buxton RB.** Slice profile effects in adiabatic inversion: application to multislice perfusion imaging. *Magn Reson Med* 1987;38:558–564.
- Hoffmann U, Brix G, Knopp MV, Hess T, Lorenz WJ.** Pharmacokinetic mapping of the breast: a new method for dynamic MR mammography. *Magn Reson Med*. 1995 33(4):506-14.
- Kwong KK, Chesler DA, Weisskoff RM, Donahue KM, Davis TL, Ostergaard L, Campell TA, Rosen BR.** MR perfusion studies with T1-weighted echo-planar imaging. *Magn Reson Med* 1995;34:878–887.
- Raichle ME, Eichling JO, Straatmann MG, Welcher MJ, Larsen KB, Ter-Pogossian MM.** Blood-brain barrier permeability of <sup>11</sup>C-labeled alcohols and <sup>15</sup>O-labeled water. *Am J Physiol* 1976;230:543–552.
- Roberts DA, Detre JA, Bolinger L, Insko EK, Leigh JS.** Quantitative magnetic resonance imaging of human brain perfusion at 1.5 T using steady-state inversion of arterial water. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:33–37
- Schwarzbauer C, Heinke W.** BASE imaging a new spin labeling technique for measuring absolute perfusion changes. *Magn Reson Med* 1998;39:717–722.
- Schwarzbauer C, Morrissey SP, Deichmann R, Hillenbrand C, Syha J, Adolf H, Nöth U, Haase A.** Quantitative magnetic resonance imaging of capillary water permeability and regional blood volume with an intravascular MR contrast agent. *Magn Reson Med* 1997;37:769–777.
- Schwarzbauer C, Morrissey SP, Haase A.** Quantitative magnetic resonance imaging of perfusion using magnetic labeling of water proton spins within the detection slice. *Magn Reson Med* 1996;35:540–546.
- Silva AC, Williams DS, Koretsky AP.** Evidence for the exchange of arterial spin labeled water with tissue water in rat brain from diffusion sensitized measurements of perfusion. *Magn Reson Med* 1997;38:232–237.
- Silva AC, Zhang W, Williams DS, Koretsky AP.** Estimation of water extraction fraction in rat brain using magnetic resonance measurement of perfusion with arterial spin labeling. *Magn Reson Med* 1997;35:58–68.
- Wang JJ, Alsop DC, Li L, Listerud J, Gonzalez-At JB, Schnall MD, Detre JA.** Comparison of Quantitative Perfusion Imaging Using Arterial Spin Labeling at 1.5 and 4.0 Tesla. *Magn Reson Med* 48:242-254 (2002)

**Ye FQ, Matthay VS, Jezzard P, Frank JA, Weinberger DR, McLaughlin AC.** Correction for vascular artifacts in cerebral blood flow values measured by using arterial spin tagging techniques. *Magn Reson Med* 1997;37:226–235.

## 6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden signifikante Beiträge zu dynamischen, kontrastmittelgestützten Schnittbilduntersuchungen geliefert. Durch eigens entwickelte, problemangepasste Softwaresysteme wurden zahlreiche Forschungsarbeiten über die Perfusionsverhältnisse bei unterschiedlichen Pathologien ermöglicht und durchgeführt. Den hier geleisteten Softwareentwicklungen bezüglich den MRT-Untersuchungen der Hirnperfusion, der MR-Mammographie und der CT-Perfusion des Gehirns kommt dabei eine zentrale Bedeutung zu. Die Relevanz der Entwicklungen spiegelt sich in den beigefügten Arbeiten #1 - #23 wieder.

Im Bereich der Diagnostik des akuten Schlaganfalls wurden Beiträge geleistet, die den Weg zu einem neuen Therapiemanagement ebnen können. Diesbezüglich gibt es in der Fachwelt neue Ansätze, Therapieentscheidungen an der neuartigen MRT-Schlaganfalldiagnostik auszurichten. In der MR-Mammographie konnte, ebenfalls durch die Softwareentwicklung getrieben, eine Steigerung der diagnostischen Qualität erreicht werden. Durch die Analyse der dynamischen Parameter in Routineuntersuchungen konnte die Sensitivität und Spezifität bei Patientinnen mit Mamma-Karzinomen erheblich gesteigert werden.

Insgesamt zeigt die vorliegende Arbeit die Erweiterung und Verbesserung der diagnostischen Information durch die Hinzunahme funktioneller Perfusionsparameter über die morphologischen Darstellungen konventioneller Schnittbilddiagnostik hinaus. Durch die hier geleistete technische Umsetzung bietet sich die Möglichkeit, funktionelle Parameter auch in der Routinediagnostik zu erheben. Zum Teil haben die entwickelten Prozedere den Routinestatus bereits erreicht, wie beispielsweise bei der MR-Mammographie und der Schlaganfallbildgebung.

In den kommenden Jahren werden sicher weitere Verfahren funktioneller, dynamischer Untersuchungen in neuen Anwendungsgebieten und Pathologien in der Routinediagnostik Einzug halten.

## 7 Anlagen

- Arbeit #1: Wittsack HJ, Ritzl A, Modder U:** User friendly analysis of MR investigations of the cerebral perfusion: Windows(R)-based image processing] **Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.** 174(6):742-746. (2002)
- Arbeit #2: Neumann-Haefelin T, Wittsack HJ, Wenserski F, et al:** Diffusion and perfusion-weighted MRI: the DWI/PWI-mismatch region in acute stroke. **Stroke**, 30(8), p.1591-1597 (1999)
- Arbeit #3: Neumann-Haefelin T, Wittsack HJ, Fink GR, Wenserski F, Li TQ, Seitz RJ, Siebler M, Moedder U, Freund HJ:** Diffusion- and perfusion weighted MRI – Influence of severe carotid artery stenosis on the DWI/PWI mismatch in acute stroke. **Stroke**, 31(6), p. 1311-1317 (2000)
- Arbeit #4: Wittsack HJ, Ritzl A, Fink GR, Wenserski F, Siebler M, Seitz RJ, Mödder U, Freund HJ:** MR Imaging in Acute Stroke: Diffusion-weighted and Perfusion Imaging Parameters for Predicting Infarct Size. **Radiology** 222(2):397-403, (2002)
- Arbeit #5: Neumann-Haefelin T, Wittsack HJ, Wenserski F, Li TQ, Moseley ME, Siebler M, Freund HJ:** Diffusion- and perfusion weighted MRI in a patient with prolonged reversible ischemic deficit. **Neuroradiology**, 42(6), p. 444-447 (2000)
- Arbeit #6: Seitz RJ, Meisel S, Weller P, Junghans U, Wittsack HJ, Siebler M.** Initial Ischemic Event: Perfusion-weighted MR Imaging and Apparent Diffusion Coefficient for Stroke Evolution. **Radiology**. 2005 Dez;(237):1020-1028
- Arbeit #7: Surikova I, Meisel S, Siebler M, Wittsack HJ, Seitz RJ.** Significance of the perfusion-diffusion mismatch in chronic cerebral ischemia. **J Magn Reson Imaging** 2006 Oct;24(4):771-8;
- Arbeit #8: Junghans U, Seitz RJ, Wittsack HJ, Aulich A, Siebler M:** Treatment of acute basilar artery thrombosis with a combination of systemic alteplase and tirofiban, a nonpeptide platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor: report of four cases. **Radiology**, 221(3), p. 795-801, (2001)
- Arbeit #9: Junghans U, Seitz RJ, Ritzl A, Wittsack HJ, Fink GR, Freund HJ, Siebler M:** Ischemic brain tissue salvaged from infarction by the GP IIb/IIIa platelet antagonist tirofiban. **Neurology**. 58(3):474-6. (2002)
- Arbeit #10: Straub S, Junghans U, Jovanovic V, Wittsack HJ, Seitz RJ, Siebler M.** Systemic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and tirofiban in acute middle cerebral artery occlusion. **Stroke**. 2004 Mar;35(3):705-9.
- Arbeit #11: Seitz RJ, Meisel S, Moll M, Wittsack HJ, Junghans U, Siebler M.** The effect of combined thrombolysis with rtPA and tirofiban on ischemic brain lesions. **Neurology**. 2004 Jun 8;62(11):2110-2.
- Arbeit #12: Seitz RJ, Meisel S, Moll M, Wittsack HJ, Junghans U, Siebler M.** Partial rescue of the perfusion deficit area by thrombolysis. **J Magn Reson Imaging**. 2005 Aug;22(2):199-205.
- Arbeit #13: Wenserski F, von Giesen HJ, Wittsack HJ, Aulich A, Arendt G.** Human immunodeficiency virus 1-associated minor motor disorders: perfusion-weighted MR imaging and H MR spectroscopy.. **Radiology** 228(1) 185-192 (2003)
- Arbeit #14: Cohnen M, Wittsack HJ, Assadi S, Muskalla K, Ringelstein A, Poll LW, Saleh A, Modder U.** Radiation exposure of patients in comprehensive computed tomography of the head in acute stroke. **AJNR Am J Neuroradiol**. 2006 Sep;27(8):1741-1745.
- Arbeit #15: Hans-Jörg Wittsack, PhD; Afra M Wohlschläger, PhD; Eva K Ritzl, MD; Raimund Kleiser, PhD; Mathias Cohnen, MD; Rüdiger J Seitz, MD; Ulrich Mödder, MD.** CT-Perfusion Imaging of the Human Brain: Advanced Deconvolution Analysis Using Circulant Singular Value Decomposition. **Computerized Medical Imaging and Graphics** 32(1): 67-77 (2008)
- Arbeit #16: Turowski B, Wittsack HJ, et al.** Automatisierte Analyse von Parameterbildern der Hirnperfusion. Eingereicht zur Publikation bei: **Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.**
- Arbeit #17: Turowski B, Wittsack HJ, et al.** Die zerebrale Perfusions-Computertomografie als Screening Methode des Vasospasmus nach Subarachnoidalblutung. Eingereicht zur Publikation bei: **Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.**
- Arbeit #18: Kathinka D. Kurz, Hans-Jörg Wittsack, Reinhart Willers\*, Dirk Blondin, Ulrich Mödder, Andreas Saleh.** Dynamic Breast MR Imaging: Is Parametric Mapping Superior to Image Subtraction?. Eingereicht zur Publikation bei: **Eur Radiol**.
- Arbeit #19: KD Kurz, D Steinhaus, V Klar, M Cohnen, HJ Wittsack, A Saleh, U Mödder, D Blondin.** Assessment of three different software systems for the evaluation of dynamic MRI of the breast. Eingereicht zur Publikation bei: **Eur Radiol**
- Arbeit #20: Scherer A, Strupp C, Wittsack HJ, Engelbrecht V, Poll LW, Reinwand U, Willers R, Germing U, Gattermann N, Haas R, Modder U:** Dynamic MRI of the lumbar spine for the evaluation of microcirculation during anti-angiogenetic therapy in patients with myelodysplastic syndromes. **Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr**, 174(1), p. 58-64. (2002)

**Arbeit #21: Scherer A, Strupp C, Wittsack HJ, Engelbrecht V, Willers R, Germing U, Gattermann N, Haas R, Modder U.** Dynamic contrast-enhanced MRI for evaluating bone marrow microcirculation in malignant hematological diseases before and after thalidomide therapy **Radiologe.** 2002 Mar;42(3):222-30

**Arbeit #22: Scherer A, Wittsack HJ, Strupp C, Gattermann N, Haas R, Modder U.** Vertebral fractures in multiple myeloma: first results of assessment of fracture risk using dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Ann Hematol.* Sep;81(9):517-21 (2002)

**Arbeit #23: Scherer A, Wittsack HJ, Engelbrecht V, Strupp C, Poll LW, Willers R, Schneider P, Gattermann N, Haas R, Modder U.** Does dynamic contrast-enhanced MRI enable recognition of development of vertebral fractures in multiple myeloma? *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.* Aug;174(8):984-90 (2002)

## Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. U. Mödder, der mir mich während meiner Arbeit stetig gefördert und mir die notwendigen Möglichkeiten und Freiheiten zur wissenschaftlichen Arbeit gewährt hat.

Herrn Professor Dr. R.J. Seitz und Herrn Professor Dr. M. Siebler sowie der gesamten „Neuroimaging-Gruppe“ danke ich für die hervorragende Zusammenarbeit, die zahlreichen Anregungen und Ideen im Bereich der Schlaganfallbildgebung.

Herrn PD Dr. A. Saleh und der MR-Mammographie-Arbeitsgruppe danke ich für die gute Kooperation, Diskussionen und Anregungen bezüglich der dynamischen Mammographie-Untersuchungen.

Herrn PD Dr. M. Cohnen und Herrn Dr. B. Turowski gilt mein Dank für die Diskussionen und Unterstützung bei den Arbeiten betreffend der CT-Perfusion.

Herrn PD Dr. A. Scherer danke ich für die Zusammenarbeit bei der Analyse der Kontrastmitteldynamik des Knochenmarks in Wirbelkörpern.

Frau Erika Rädisch sowie allen weiteren beteiligten MTRA's danke ich für die langjährige gute Zusammenarbeit und Unterstützung bei allen Untersuchungen.

**Lebenslauf:** **Dr.rer.nat. Dipl.-Phys. Hans-Jörg Wittsack**

Wohnort: 50858 Köln, Breslauerstr. 26

Geburtsdatum: 22. Juli 1965

Geburtsort: Koblenz

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: ledig

Schulbildung: Allgemeine Hochschulreife 1985, Georg-Büchner-Gymnasium, Köln

Wehrdienst: Grundwehrdienst, 1985 - 1986

Hochschulstudium:

- Physikstudium an der Universität zu Köln 1986 – 1993
- Diplomprüfung, Fachrichtung Kristallphysik, Thema: „Veränderung der Umwandlungstemperatur bei Phasenübergängen II.Ordnung unter uniaxialem Druck in Kristallen, Beispiel: NH<sub>4</sub>Br“
- Promotionsstudium an der Universität zu Köln 1993 – 1996
- Promotionsprüfung Juni 1996, Thema: „Ermittlung von Metabolitenkonzentrationen mittels lokalisierter in vivo-Kernspinresonanzspektroskopie beim Menschen“

Beruflicher Werdegang:

1993 – 1996: - Wissenschaftlicher Mitarbeiter: Universität zu Köln, Institut für Radiologische Diagnostik. Institutsdirektor: Prof.Dr. K.Lackner

1996 – 1998: - Wissenschaftlicher Mitarbeiter: J.W.Goethe-Universität Frankfurt, Institut für Neuroradiologie. Institutsdirektor: Prof.Dr. F. Zanella.

1998 – 2002: - Wissenschaftlicher Mitarbeiter: Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für Diagnostische Radiologie / Neurologie. Institutsdirektor: Prof.Dr. U.Mödder bzw. Prof.Dr. H.-J. Freund

Seit Anfang 2002: - Wissenschaftlicher Mitarbeiter: Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für Diagnostische Radiologie, Institutsdirektor: Prof. Dr. U.Mödder