

Aus dem Institut für diagnostische und interventionelle  
Radiologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Antoch

**Perfusionsphantom:  
Etablierung eines Phantoms der cerebralen  
Perfusion zur Messung im CT und Bestimmung  
von Einflussgrößen der Perfusionsmessung.**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von

Konrad Ryszard Rybacki

2011

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf, Dekan

Referent: PD Dr. B. Turowski

Korreferent: Prof. Dr. H.J. Steiger

# 0 Inhaltsverzeichnis

<b>0</b>	<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>1</b>
<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>4</b>
1.1	Ziel.....	4
1.2	Prinzip der Perfusionsmessung.....	5
1.3	Anwendungen der Perfusionsmessung.....	6
1.4	Problem der Perfusionsmessung.....	7
1.5	Problemlösung durch Phantom.....	8
<b>2</b>	<b>Methoden.....</b>	<b>10</b>
2.1	Phantometablierung und Versuchsaufbau.....	10
2.1.1	Konstruktion des Phantoms.....	10
2.1.2	Versuchsaufbau.....	12
2.1.3	Experimente im CT.....	14
2.2	Robustheit der Phantommessungen.....	16
2.2.1	Reliabilität des Perfusionsphantoms.....	16
2.2.2	Validität des Perfusionsphantoms.....	16
2.3	Abhängigkeit des CBF und CBV von der Boluskonfiguration.....	16
2.4	Abhängigkeit von Geräteparametern.....	17
2.4.1	Beeinflussbare oder einstellbare Parameter.....	17
2.4.2	Fixe, intrinsische Einflüsse des Gerätetyps.....	18
2.5	Abhängigkeit von der Datennachverarbeitung.....	18
2.5.1	Einfluss des Rekonstruktionskernel.....	18
2.5.2	Einfluss des Mathematischen Modells.....	19
2.6	Statistische Auswertung.....	20
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>23</b>
3.1	Phantometablierung.....	23
3.1.1	Keine Absorption des KM durch POM-Kugeln.....	23
3.2	Robustheit der Phantommessungen.....	24
3.2.1	Reliabilität des Perfusionsphantoms.....	24

3.2.2	Validität des Perfusionsphantoms.....	26
<b>3.3</b>	<b>Abhängigkeit von der KM-Boluskonfiguration .....</b>	<b>27</b>
3.3.1	Einfluss des applizierten Kontrastmittelvolumens.....	27
3.3.2	KM-Injektionsgeschwindigkeit .....	28
<b>3.4</b>	<b>Abhängigkeit von Geräteparametern.....</b>	<b>29</b>
3.4.1	<i>Beeinflussbare oder einstellbare Parameter.....</i>	29
3.4.2	Fixe, intrinsische Einflüsse des Gerätetyps.....	32
<b>3.5</b>	<b>Abhängigkeit von der Datennachverarbeitung.....</b>	<b>34</b>
3.5.1	Einfluss des Rekonstruktionskernel .....	34
3.5.2	Einfluss des Mathematischen Modells .....	35
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>36</b>
<b>4.1</b>	<b>Phantometablierung und grundlegende Phantomeigenschaften.....</b>	<b>36</b>
4.1.1	Nachbildung von Parenchym und Kapillarnetz.....	36
4.1.2	Nachbildung von Zufluss und Abfluss .....	37
4.1.3	Simulierung der Bluthirnschranke .....	37
4.1.4	Kontrollierbarkeit der Regulationsmechanismen .....	38
<b>4.2</b>	<b>Gütekriterien klassischer Testtheorien: Objektivität, Reliabilität, Validität ....</b>	<b>39</b>
4.2.1	Objektivität .....	39
4.2.2	Reliabilität.....	40
4.2.3	Validität .....	40
<b>4.3</b>	<b>Einflussgrößen .....</b>	<b>42</b>
4.3.1	Zweck der Identifizierung der Einflussgrößen .....	42
<b>4.4</b>	<b>Einfluss der Boluskonfiguration .....</b>	<b>43</b>
<b>4.5</b>	<b>Einfluss der CT-Geräteparameter.....</b>	<b>45</b>
4.5.1	Beeinflussbare oder einstellbare Parameter .....	45
4.5.2	Fixe, intrinsische Einflüsse des Gerätetyps.....	47
<b>4.6</b>	<b>Einfluss der primären Nachverarbeitung .....</b>	<b>48</b>
4.6.1	Einfluss der primären Nachverarbeitung (Rekonstruktionskernel).....	48
4.6.2	Einfluss der sekundären Nachverarbeitung (mathematisches Modell).....	49
<b>4.7</b>	<b>Untersuchungen im MRT .....</b>	<b>50</b>
<b>5</b>	<b>Schlussfolgerung.....</b>	<b>52</b>
<b>5.1</b>	<b>Aussichten.....</b>	<b>53</b>

<b>6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>54</b>
<b>7</b>	<b>Abkürzungen.....</b>	<b>55</b>
<b>8</b>	<b>Referenzen.....</b>	<b>56</b>
<b>9</b>	<b>Danksagungen .....</b>	<b>62</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Ziel

Die Perfusionsbildgebung, ob mit MRT oder CT ist eine nichtinvasive Technik, die funktionelle Informationen über die Organdurchblutung liefert, insbesondere ist sie für das Gehirn besonders gut erforscht und verbreitet. Aus der quantitativen Messung der Organdurchblutung mittels Perfusionsparametern (CBF, CBV, MTT, Tmax) ist es möglich Aussagen über Pathologien dieser Organe abzuleiten (Beispiele s.u.). Die Validität der gemessenen Absolutwerte der Perfusionsparameter wurde nie unmittelbar überprüft. Insbesondere wurden die Perfusionsparameter nie darauf überprüft ob sie vergleichbar sind, wenn sie in unterschiedlichen Settings (Unterschiedliche Scanner, Algorithmen, Untersuchungsprotokolle) gemessen wurden. Dies hat dazu geführt, dass die in der Literatur von unterschiedlichen Arbeitsgruppen veröffentlichten absoluten Normwerte für Perfusionsparameter sehr unterschiedlich sind [1-5] und damit die von verschiedenen Arbeitsgruppen veröffentlichten Perfusionsstudien nicht oder nur schwer miteinander vergleichbar sind. Im klinischen Alltag wird das Problem soweit es geht unter Verwendung relativer Werte umgangen.

Ziel dieser Arbeit war es:

1. Konstruktion eines Phantoms, das die cerebrale Durchblutung simuliert und sich für repetitive Messungen mit konstanten Perfusionbedingungen unter Variierung der Messparameter in CT und MRT eignet.
2. Überprüfung von Einflussgrößen auf die quantitative cerebrale Perfusionsmessung mit dem sekundären Ziel einer möglichen Kalibrierung von „Messgeräten“ (bestehend aus verschiedenen bildproduzierenden Geräten, deren Einstellungen, Kontrastmitteln und Algorithmen), bzw. Ermittlung von Umrechnungsfaktoren.

## **1.2 Prinzip der Perfusionsmessung**

Die nichtinvasive Messung der cerebralen Perfusion basiert auf der Indikator-Verdünnungsmethode mit einem in CT oder MRT darstellbarem Kontrastmittel [6, 7]. Zur Auswertung haben sich zwei theoretische Rechenmodelle durchgesetzt: 1. „maximum slope modell“ [6, 8] und 2. „single value deconvolution“ [7, 9, 10].

Für eine Perfusionsmessung wird der Kopf des Patient in einem Scanner, CT oder MRT, untersucht. Über einen venösen Zugang wird ein Kontrastmittel-Bolus mit steilem Konzentrationsanstieg injiziert, also ein kurzer, kleiner Bolus bestehend aus einem geringen Kontrastmittelvolumen, das mit hoher Injektionsgeschwindigkeit appliziert wird. Dieser wird nach der Lungenpassage vom Herzen durch die Arterien in die Organe gepumpt. In dem zu untersuchenden Organ, dem Gehirn, werden über den Zeitraum der Passage des Kontrastmittels, repräsentative Schichtbilder repetitiv erfasst. Im CT wird auf Schichtbildern die Röntgenstrahlenschwächung erfasst. Die Schwächung der Röntgenstrahlen ist proportional zu der Konzentration des jodhaltigen Kontrastmittels in den Gefäßen des Gehirns, die sich während des Passageintervalls verändert. Im MRT wird analog entweder der Signalabfall des MRT-Signals während der Passage des paramagnetischen gadoliniumhaltigen Kontrastmittels in T2\*-Sequenzen oder der Signalanstieg während der Passage in T1-Sequenzen gemessen. Die MRT-Perfusion hat gegenüber der CT-Perfusion den Vorteil dass sich das gesamte Gehirn untersuchen lässt, was zu ihrer Verbreitung geführt hat. Auf der anderen Seite ist bei der CT-Perfusion die Konzentrationsänderung und die Signalsteigerung direkt proportional und sie ist robuster bezüglich Artefakten als die MRT-Perfusion.

Aus den so gewonnenen Bildern kann für jeden Bildpunkt eine Konzentrationskurve des Kontrastmittels extrahiert werden. Diese können unter Kenntnis der anatomischen Zuordnung der Bildpunkte zu Arterien, Venen, Parenchym / Kapillaren benutzt werden um mit der Indikator-Verdünnungs-Methode Blutfluss und Blutvolumen zu errechnen. Als mathematische Modelle zur Berechnung des Blutflusses sind die beiden oben genannten Modelle etabliert: 1. „maximum slope modell“ [6, 8] und 2. „single value deconvolution“ [9, 10].

Zur Beschreibung der Gewebsperfusion wurden mehrere Parameter eingeführt und können mit den gängigen Algorithmen berechnet werden. Der cerebrale Blutfluss, CBF (cerebral

blood flow) beschreibt den Volumenfluss des Blutes pro Gehirnvolumen. Es ist der wichtigste Parameter, der die Perfusion des Hirnparenchyms beschreibt. Das cerebrale Blutvolumen CBV (cerebral blood volume) beschreibt den Anteil des Blutvolumens, des Volumens der Blutgefäße im aktuellen Zustand der hämodynamischen Regulation, am Hirnvolumen. Die MTT (mean transit time) beschreibt die mittlere Passagezeit des Blutes / Kontrastmittels durch das Hirnparenchym in Sekunden. Die TTP (time to Peak) gibt die Zeit auf der X-Achse der Konzentrationskurve von Kontrastmittelinjektion bis zum Gipfel der Parenchymkurve in sec. an. Während bei dem „maximum slope model“ die stark von systemischen Faktoren abhängige (Herzfunktion, Weglänge von Injektion bis Messvolumen) TTP berechnet wird, wird bei dem SVD-Algorithmus die T<sub>max</sub> berechnet. Letztere wird hauptsächlich durch den Fluss von cerebralen Arterien zu cerebralen Venen beeinflusst [11]. T<sub>max</sub>, TTP und MTT charakterisieren die Perfusionsdynamik.

### **1.3 Anwendungen der Perfusionsmessung**

Die Perfusionsbildgebung findet in vielen Organen (Niere, Leber, Prostata, Herz, Lunge) Anwendung. Am besten evaluiert und am meisten verbreitet ist sie in der Untersuchung des Gehirns. Die wichtigsten Anwendungen seien hier aufgeführt.

- Elementar ist die Perfusionsbildgebung in der Schlaganfalldiagnostik. Sie wird benutzt um irreversibel ischämisch geschädigtes Hirngewebe (Infarktkern) von perfusionsgestörtem, aber noch zu rettendem Hirngewebe (Penumbra, Tissue at Risk) zu unterscheiden [4, 12, 13] Hiermit konnte die Indikation zur Thrombolyse mit einem großen Benefit für die Patienten erweitert werden [14]. Insbesondere in Kliniken ohne 24h-Zugang zu einem MRT ist die CTP elementar um Infarkte vor den in der Regel erst nach 3 Stunden auftretenden klassischen „Infarktfrühzeichen“ [15] zu erkennen [16, 17].
- Die CTP ist eine sichere nichtinvasive reliable Methode um Patienten mit einem Risiko für einen Vasospasmus nach SAB, z.B. Aneurysmablutung, Sinus-Venen-Thrombose, AVM, Durafistel zu evaluieren. Insbesondere bei Patienten mit unter konservativer Therapie refraktärem Vasospasmus kann mit Hilfe der CTP die Indikation zu einer minimalinvasiven Therapie wie intraarterielle Spasmolyse mit Nimodipin oder Ballon-PTA gestellt werden[11, 18, 19].

- Die Auswertung der Perfusionsparameter in Tumorgewebe kann oft hilfreich und manchmal sogar elementar bei der genauen Einordnung der Ätiologie oder Dignität von Hirntumoren sein [20]. Mit Hilfe der MR-Perfusion ist es möglich die mittlere Zeit bis zum Progress eines malignen hirneigenen Tumors vorauszusagen [21]. Die Perfusionsbildgebung ist ein sehr wichtiges Hilfsmittel in der Routine-Nachsorge bei Patienten nach Operation und Radiatio mit Chemotherapie eines Glioms. Mit Hilfe des CBV kann mit hoher Sicherheit zwischen dem gefürchteten Rezidiv und den meist klinisch inapparenten Bestrahlungsfolgen unterschieden werden [22].
- Die Perfusionsbildgebung kann möglicherweise auch in der Diagnostik der degenerativen cerebralen Erkrankungen eine Rolle spielen. z.B. ist es möglich bei der Alzheimerdemenz hypoperfundierte Hirnabschnitte zu finden [23].

#### **1.4 Problem der Perfusionsmessung**

Die Perfusion des Gehirns wird mit den oben genannten Parametern (CBF, CBV, MTT, TTP, Tmax) unter Verwendung von absoluten Messwerten beschrieben. Die Angaben in der Literatur über Normalwerte der Perfusionsparameter variieren sehr stark. Die Schwelle zwischen gesundem und durchblutungsgestörtem Hirngewebe wird für das CBF je nach Studie zwischen 14,1 bis 35,0 ml/min/100 g [1-3] angegeben, für die MTT mit einer Verlängerung auf über 145% im Vergleich zur gesunden Hemisphäre [4]. Die Schwelle des CBV zwischen gesundem und bereits infarziertem Gewebe sei nach Wintermark [4] 2,0 ml/100 g.

Auf der einen Seite wurden mittlerweile reproduzierbare relativ stabile Standarduntersuchungsparameter (KM-Menge, Injektionsrate, CT-Parameter, Untersuchungszeit) etabliert [11, 24-26]. Auf der anderen Seite werden die Untersuchungen an unterschiedlichen Geräten durchgeführt und mit unterschiedlichen Softwarepaketen, die sich nicht nur in der Implementierung sondern auch in den zugrunde liegenden Berechnungsmodellen unterscheiden ausgewertet. Darüber hinaus ist die Art der Auswertung, wenn auch nur zu einem geringen Anteil, untersucherabhängig. Hier ist für die Berechnung der Absolutwerte vor allem ausschlaggebend, wie die ROI zur Messung der Perfusionsparameter definiert wurde: Zu welchen Anteilen wurde 3 mal so stark perfundierter Cortex und weniger stark perfundiertes Marklager erfasst [27].

Das Problem der eingeschränkten Vergleichbarkeit und Beurteilbarkeit der absoluten Perfusionsparameter, insbesondere des CBF, wird in der klinischen Routine durch relative Wertung der Perfusionsparameter innerhalb eines Patienten umgangen. Hierzu dient klassisch der Vergleich von, durch andere Modalitäten als pathologisch definiertem Hirngewebe mit gesundem Hirngewebe. Es werden z.B. der qualitative Abfall des CBF im Vergleich zwischen den Hemisphären und die Verzögerung der TTP zwischen entsprechenden Stromgebieten in beiden Hemisphären zur Diagnostik beim Schlaganfall benutzt.

Deshalb sind 1. generalisierte Erkrankungen, die mit einer Veränderung der Perfusion im gesamten Gehirn einhergehen, wie Vaskulopathien, Herzinsuffizienz, Hirndruck, nicht erfassbar. 2. ist es nicht möglich, die Grenzen des erkrankten Gewebes mit Hilfe der Perfusionsparameter genau zu definieren, da die dafür nötigen Schwellenwerte nicht bekannt, nicht vereinheitlicht oder nicht reproduzierbar sind. Letzteres erfolgt durch qualitative, damit untersucherabhängige Beurteilung der Parameterkarten der Perfusionsparameter unter Berücksichtigung anderer Bildmodalitäten (DWI, T2, Gefäßdarstellung) und der Klinik.

Damit sind die wichtigsten Ziele der Perfusionsforschung, reproduzierbare Absolutwerte messen zu können und dann einheitliche und verlässliche Schwellenwerte für Pathologien zu definieren.

Um in unterschiedlichen Untersuchungseinheiten, bestehend aus bildgebendem Gerät und Auswertungssoftware, reproduzierbare Absolutwerte messen zu können, müssen zuerst die Einflussgrößen erkannt werden. Unter diesen müssen die statischen von den veränderbaren Einflussgrößen getrennt werden. Es müssen Untersuchungsparameter definiert werden. Um mit den nicht veränderbaren Einflussgrößen umzugehen, müssen Umrechnungsfaktoren definiert werden, die dann die Absolutwerte verschiedener Geräte- und Softwarekonstellationen vergleichbar machen.

### **1.5 Problemlösung durch Phantom**

Um diese kritischen Einflussfaktoren zu finden und Ursache und Wirkung zu beschreiben muss ein klassisches Experiment durchgeführt werden, also repetitive Messungen unter konstanten Bedingungen und mit Variation jeweils eines Faktors [28]. Aus ethischen Gründen ist ein solches Experiment am Menschen nicht möglich. Auch ist es schwer bis

gar nicht möglich, die Versuchsbedingungen konstant zu halten und alle Störfaktoren zu eliminieren. Um die Bedingungen für ein klassisches Experiment zu erfüllen, haben wir ein Perfusionsphantom konstruiert, welches die genannten Bedingungen erfüllt.

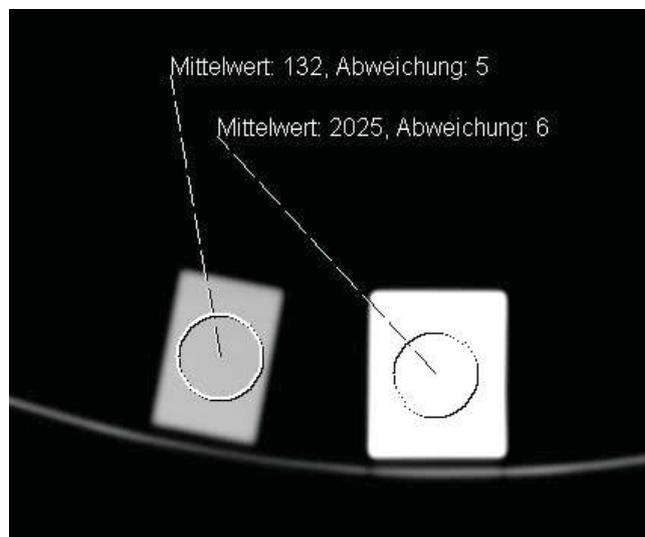
Die besten Untersuchungsparameter wurden bisher unter Zielsetzung des besten Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses, bei Minimierung der Strahlendosis und der Jodmenge im Kontrastmittel ermittelt. Der Einfluss der Veränderung der Untersuchungsparameter auf die Absolutwerte der gemessenen Perfusionsparameter war noch nicht Gegenstand von Untersuchungen.

## 2 Methoden

### 2.1 Phantometablierung und Versuchsaufbau

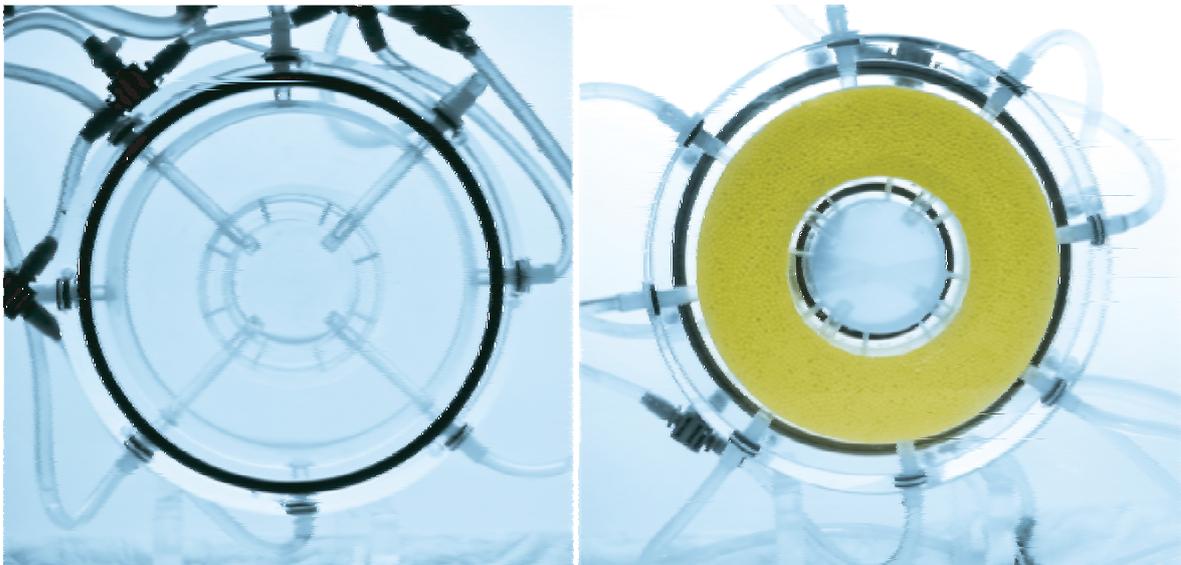
#### 2.1.1 Konstruktion des Phantoms

Für die Fertigung des Phantoms wurde Acrylglas (Polymethylmethacrylat, kurz PMMA) ausgewählt, da es durchsichtig ist, relativ inert und vor allem deutlich weniger Röntgenstrahlen absorbiert als vergleichbare Kunststoffe. Im CT haben wir zur Bestimmung des optimalen Werkstoffes Proben von Polymethylmethacrylat und von Polyvinylchlorid (PVC) untersucht und die Schwächung der Röntgenstrahlen in Hounsfieldeinheiten [HE] [29] bestimmt. PMMA hatte 132 +/- 5 HE und PVC 2025 +/- 6 HE (Abbildung 1). Prinzipiell hat PVC eine dem kompakten Knochen ähnliche Dichte. Da wir aber den Knochen ohne weniger dichte Spongiosa und auch Gefäße aus einem Kunststoff modelliert haben, wählten wir zur Minimierung der Aufhärtingsartefakte PMMA aus.



**Abbildung 1:** Röntgendichte (Absorption der Röntgenstrahlen) in Hounsfieldeinheiten (HE) von Polymethylmethacrylat, PMMA (links) und von Polyvinylchlorid, PVC (rechts).

Um die Charakteristika des Blutflusses im Gehirn des Menschen am besten nachzuahmen, haben wir ein konzentrisches Design in Form einer Scheibe mit jeweils vier Zu- und Abflüssen gewählt (Siehe Abbildung 2). Das Phantom wurde aus zwei ineinander koaxial angeordneten Acrylglas-Ringen mit 9 cm und 4 cm Innendurchmesser gefertigt. Die Ringe sind mit Acrylglasscheiben abgedeckt, so dass zwei Kammern entstehen.



**Abbildung 2:** Leeres (a) und mit POM-Sphären gefülltes (b) Phantom.

Über 4 Zuleitungen (bei 45°, 135°, 225°, 315°), die von außen durch die äußere Kammer ziehen, gelangt die Flüssigkeit in die innere Kammer. Diese Zuleitungen entsprechen den Arterien, die zwischen Parenchym liegen. Von der inneren leeren Kammer gelangt die Flüssigkeit über 16 Bohrungen (0,4 mm Durchmesser) im inneren Ring in die äußere Kammer. Die Flüssigkeit verlässt die Kammer durch vier Ableitungen (bei 0°, 90°, 180°, 270°) im äußeren Ring. Diese entsprechen den Venen und Sinus im Schädel.

Die äußere Kammer ist mit Kugeln aus Polyoxymethylene (kurz POM, Dichte: 1,415 g/cm<sup>3</sup>) gefüllt. Diese entsprechen dem Hirnparenchym. POM wurde gewählt (Abbildung 2b), da es nahezu kein Wasser aufnimmt [30] und die Oberfläche so inert ist, dass weder Farbstoffe noch Kontrastmittel adsorbiert werden. Damit wird die Eigenschaft einer intakten Blut-Hirn-Schranke simuliert.

In eigenen Messungen konnten wir zeigen, dass es keine relevanten Mengen von Kontrastmittel aufnimmt oder anlagert. Dazu haben wir über eine große Versuchsserie hinweg die Hounsfield-Einheiten der POM-Kugeln gemessen, um so eine Anlagerung von Kontrastmittel, die die Messwerte beeinflussen könnte, zu detektieren (Siehe Kapitel 3.1). Es ist bekannt, dass Kugeln eine maximale Packungsdichte von 74% haben und damit ein modelliertes Kapillarnetz von 26% des Gesamtvolumens entsteht. Dieses entspricht einem Blutvolumen von 26%.

### **2.1.2 Versuchsaufbau**

Um eine Akkumulation des Kontrastmittels durch eine Rezirkulation des KM zu vermeiden, wurde ein offener Kreislauf gegenüber einem geschlossenen bevorzugt. Somit konnte in allen Experimenten ein First-Pass simuliert werden.

Vor einer Versuchsserie wurde das ganze System mit Wasser befüllt, das Phantom wurde auf einer Rüttelplatte eines Schüttlers (Vortex Genie 2, Scientific Industries) blasenfrei geschüttelt.

Ausgehend von einem mit Wasser gefülltem Reservoir führt ein Schlauch zu einer Rollerpumpe (*KMP 2000*<sup>®</sup>, Guerbet, Roissy, Frankreich), die einen zwischen 20 ml/min und 600 ml/min einstellbaren pulsatilen Fluss erzeugt. Zwischen Reservoir und Pumpe ist ein dünner Schlauch angeschlossen über den das Kontrastmittel appliziert werden kann. Die Kontrastmittel-Applikation erfolgt mit einer Doppelkopf-Kontrastmittelspritze (*Injektron CT2*<sup>®</sup>, MEDTRON AG, Saarbrücken, Deutschland). Mit dem zweiten Kopf wird isotonische Kochsalzlösung zum Freispülen der Verbindungsschläuche nachgespritzt. Von der Rollerpumpe gelangt das Wasser über einen Verlängerungsschlauch und Aufzweigungsstücke in die vier Zuflüsse des Phantoms. Aus den Abflüssen wird das Wasser in einem anderen Reservoir gesammelt und nach den Experimenten verworfen. Der Versuchsaufbau im CT ist in Abbildung 3 zu sehen.



**Abbildung 3:** Versuchsaufbau im CT-Scanner (von links nach rechts): Doppelkopf-Injektor für KM, Infusionsständer mit Reservoir mit sauberem Wasser (zufließendes Blut), Sellink- / Rollerpumpe (Herz). Im Scanner: Kanister als Reservoir für abfließendes KM-haltiges Wasser, Prototyp des Perfusionsphantoms (aktuelles Phantom ohne Halterahmen aus Holz; siehe Fotos oben).

Das Phantom wurde unter ständig laufender Rollerpumpe und Auffüllen und Entleeren des Reservoirs in verschiedenen Computertomografie-Scannern untersucht. Das Phantom wurde dazu mit der Scheiben-Ebene parallel zum Strahlengang auf dem Untersuchungstisch in der Gantry aufgestellt. Bisher wurde insgesamt in drei verschiedenen Scannern von zwei Herstellern (Siemens und Toshiba) untersucht:

- *SOMATOM Sensation Cardiac 64*<sup>®</sup>, Siemens, Erlangen, Deutschland
  - (Hauptversuchsscanner)
  - *64-Zeilen-Computertomograph*

- *SOMATOM Voume Zoom*® , Siemens, Erlangen, Deutschland
  - *4-Zeilen-Computertomograph*
- *Aquilion*® , Toshiba, Tokyo, Japan
  - *16-Zeilen-Computertomograph*

Nach Injektion des Kontrastmittels wurde mit Beginn des Kontrastmitteleinstroms in das Phantom mit dem Scanvorgang an festgelegter Position ohne Tischvorschub begonnen. Mit einer Rotationszeit (=Bildaquisitionsintervall) von 1 sec wurde über 60-90 sec. das Phantom gescannt. Es wurde jeweils mit den Standardparametern des jeweiligen Gerätes für eine Perfusionsuntersuchung untersucht (Tabelle 1). Anschließend wurde jeweils ein Parameter, wie unter Versuchsprotokolle beschrieben, variiert.

Als Kontrastmittel wurde *ACCUPAQUE 300*® (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA) verwendet.

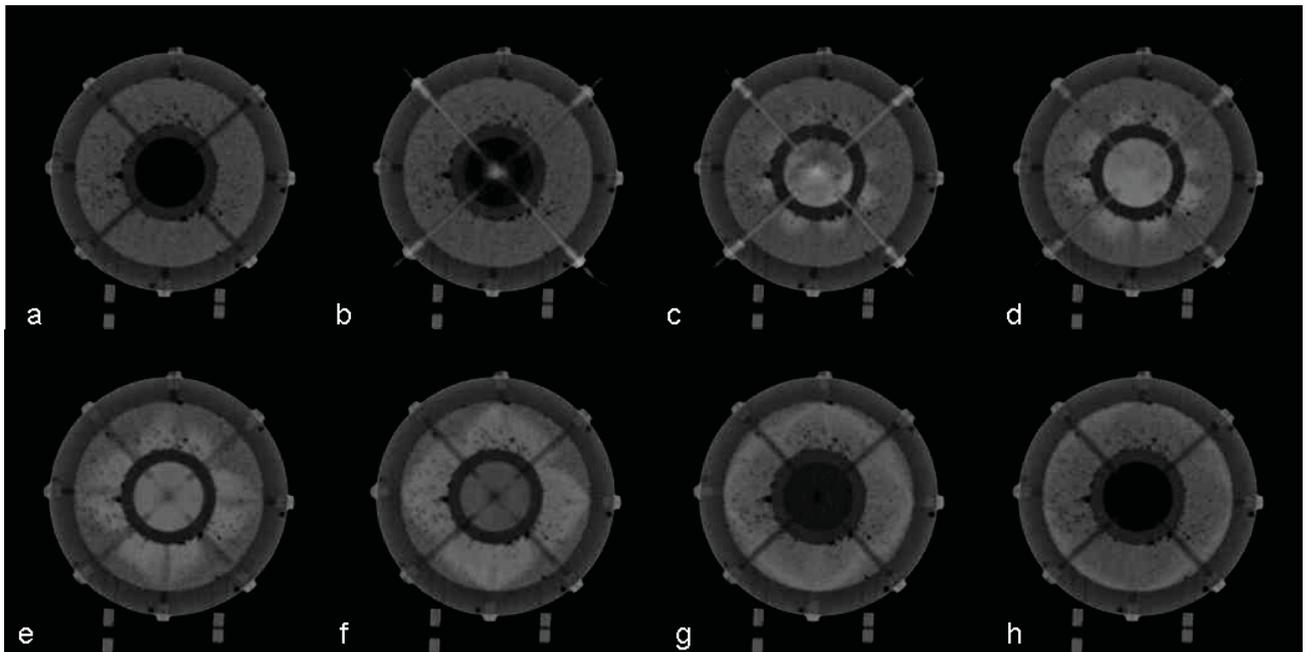
### 2.1.3 Experimente im CT

Die Standardparameter und die Variationen der Parameter sind in der Tabelle 1 aufgeführt. In einem Experiment wurde immer nur ein Parameter variiert und alle anderen auf den Standard zurückgestellt. Die Variation der Parameter wurde in erster Linie am *Somatom Sensation Cardiac 64*® durchgeführt. Parametervariationen wurden zu unterschiedlichen randomisierten Zeitpunkten wiederholt (nicht in aufeinanderfolgenden Experimenten). An dem Aquilion-Scanner von Toshiba waren andere Standardwerte für Röhrenstrom und Röhrenspannung vorgegeben als an den Siemens-Scannern.

Parameter	Einheit	Standardwert	Versuchswerte
Scanner		Somatom Sensation Cardiac 64®, Siemens	Somatom Volume Zoom®, Siemens; <i>Aquilion</i> ®, Toshiba
Rotationszeit	Sec.	1	Keine Variation
Schichtdicke	mm	Standard am jeweiligen Gerät mit einer Breite um ca. 1 cm	Keine Variation. Standardwerte der Geräte: 10 mm ( <i>Somatom Sensation Cardiac 64</i> ®)

			10 mm (Somatom Volume Zoom©) 8 mm ( <i>Aquilion</i> ®, Toshiba)
Röhrenspannung	kV	80 (Siemens) 120 (Toshiba)	80, 120, 140 (Siemens)
Röhrenstrom	mAs	150 (Siemens) 70 (Toshiba)	130, 150, 180 (Siemens)
Rekonstruktionskernel		H30	H20, H30, H40, H50, H60
Flussrate der Rollerpumpe	ml/min	400	200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600
Kontrastmittelmenge	ml	2	1, 2, 3
Injektionsgeschwindigkeit des Kontrastmittels	ml/s	5	3, 5, 7

**Tabelle 1:** Untersuchungsparameter und deren Variationen bei den Experimenten.



**Abbildung 4:** CT-Quellbilder im Verlauf eines Perfusionsexperimentes: a) Leeres Phantom, Einstrom des KM über die „arteriellen“ Zuleiter, c) Vermischung in der Zentralen Kammer, d-g) Passage durch das „Parenchym“, h) Auswaschen des Parenchyms.

## **2.2 Robustheit der Phantommessungen**

### **2.2.1 Reliabilität des Perfusionsphantoms**

Um die Reproduzierbarkeit und die Präzision zu bestimmen wurden an verschiedenen Untersuchungstagen (n=2) multiple Wiederholungsmessungen (n=5 / n= 15) am selben CT-Scanner (*SOMATOM Sensation Cardiac 64*<sup>®</sup>) mit den Standardparametern durchgeführt. Die Messungen wurden zwischen die Variationsmessungen eingestreut, um nach Veränderung der Parameter auch die regelrechte Rückadaptation des Phantoms auf die Standardparameter zu überprüfen.

Versuchsreihen mit unterschiedlicher Variierung des Pumpenflusses wurden zur weiteren Überprüfung der Reproduzierbarkeit der Phantommessungen an unterschiedlichen CT-Scannern wiederholt.

### **2.2.2 Validität des Perfusionsphantoms**

Die adäquate Modulation des CBF als Reaktion auf die Einstellung der Flussrate an der Rollerpumpe, sowie die Unabhängigkeit der CBV-Messung vom Fluss im Phantom wurden ermittelt. Dazu wurden Messungen bei unterschiedlichen Flussraten der Rollerpumpe (Tabelle 1) und fixierten übrigen Parametern mehrfach wiederholt.

## **2.3 Abhängigkeit des CBF und CBV von der Boluskonfiguration**

Die Boluskonfiguration wird durch die zwei Parameter: Kontrastmittelmenge (ml) und Injektionsgeschwindigkeit des Kontrastmittels (ml/sec.) bestimmt. Die Werte wurden unter folgenden Gesichtspunkten ausgewählt:

- Die Amplitudenhöhe des Bolus, also das Verhältnis der maximalen Röntgenschwächung in HE beim Durchströmen des Phantoms mit Kontrastmittel zur nativen Dichte des Parenchyms / POM-Kugeln in HE, entspricht der Amplitudenhöhe / dem Verhältnis bei der Perfusionsmessung beim Menschen.

In unserem Institut entspricht die Amplitude bei Perfusionsuntersuchungen beim Menschen ca. 25% (Kortex: Ø45 HE auf Ø54 HE; Marklager: Ø36 HE auf Ø44 HE).

Im Phantom erreichten wir (Vol: 2ml; Inj: 5 ml/s) eine Amplitudenhöhe des Bolus von 24,6% (Ø211 HE auf Ø263 HE).

- Die Halbwertsbreite (engl. FWHM, Full Width at Half Maximum) als Maß für die Amplitudenlänge liegt beim Menschen bei ca. 10 sec. Die Boluskonfiguration wurde so gewählt, dass die Halbwertsbreite und das Verhältnis der Amplitude der Dichte/Zeit-Kurve zu nativer Dichte des Parenchyms denen bei Untersuchungen am Menschen entsprachen.
- Die Variationswerte von Kontrastmittelmenge und Injektionsgeschwindigkeit wurden so gewählt, dass sie bei den sehr geringen Injektionsmengen (im Verhältnis zur Untersuchung / Injektion beim Menschen) noch mit einer ausreichenden Genauigkeit von der Injektionspumpe erreicht werden konnten. Zudem sollte die Schwächung noch mit ausreichender Genauigkeit und ausreichendem Signal zu Rausch Verhältnis vom CT-Scanner erfasst werden können.

Die letztendlich nach einigen Testreihen ermittelten Bolusparameter sind ebenfalls in der bereits genannten Tabelle 1 (Siehe Seite 14) dargestellt.

## ***2.4 Abhängigkeit von Geräteparametern***

### **2.4.1 Beeinflussbare oder einstellbare Parameter**

Die wichtigsten Parameter, die die Bildqualität beeinflussen, sind Röhrenspannung (kV) und Röhrenstrom (mAs). Diese wurden nach den Möglichkeiten der einzelnen Scanner variiert (siehe Tabelle1).

Die Rotationszeit, die gleichzeitig dem Sample-Intervall entspricht, wurde in allen Versuchen auf den im klinischen Alltag üblichen Wert von 1 sec festgesetzt. Wie auch bei der Messung beim Menschen wurde ohne Tischvorschub untersucht.

Die Schichtdicke wurde, da sie nicht angleichbar war, auf dem Standardwert für das jeweilige Gerät belassen. Diese lag meist bei 10 mm (Siemens), respektive 8 mm (Toshiba). Die Abweichungen ergaben sich aus dem Design der Detektorreihen und den sich daraus ergebenden möglichen einstellbaren Schichtdicken.

## 2.4.2 Fixe, intrinsische Einflüsse des Gerätetyps

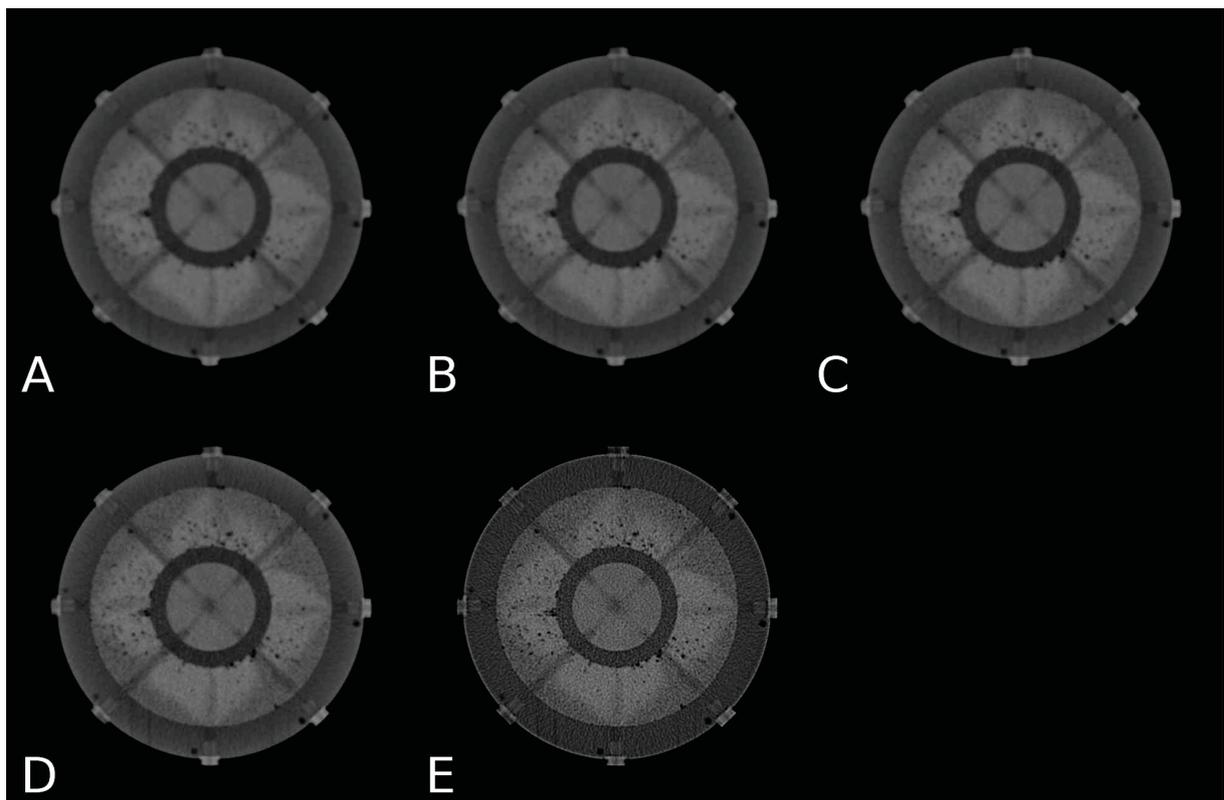
Um intrinsische Einflussgrößen unterschiedlicher CT-Scanner, die nicht durch den Untersucher beeinflussbar sind, zu detektieren, wurden mehrere Versuchsreihen an den unterschiedlichen Geräten mit Variierung des Pumpenflusses durchgeführt.

## 2.5 Abhängigkeit von der Datennachverarbeitung

### 2.5.1 Einfluss des Rekonstruktionskernel

Die Berechnung der CT-Bilder aus den Rohdaten erfolgte durch für Schädeluntersuchungen optimierte („H“ = Head) Rekonstruktionskernel mit unterschiedlicher Kantenbetonung: H20 (starke Glättung) bis H60 (hohe Kantenbetonung, wenig Glättung), (siehe Tabelle1).

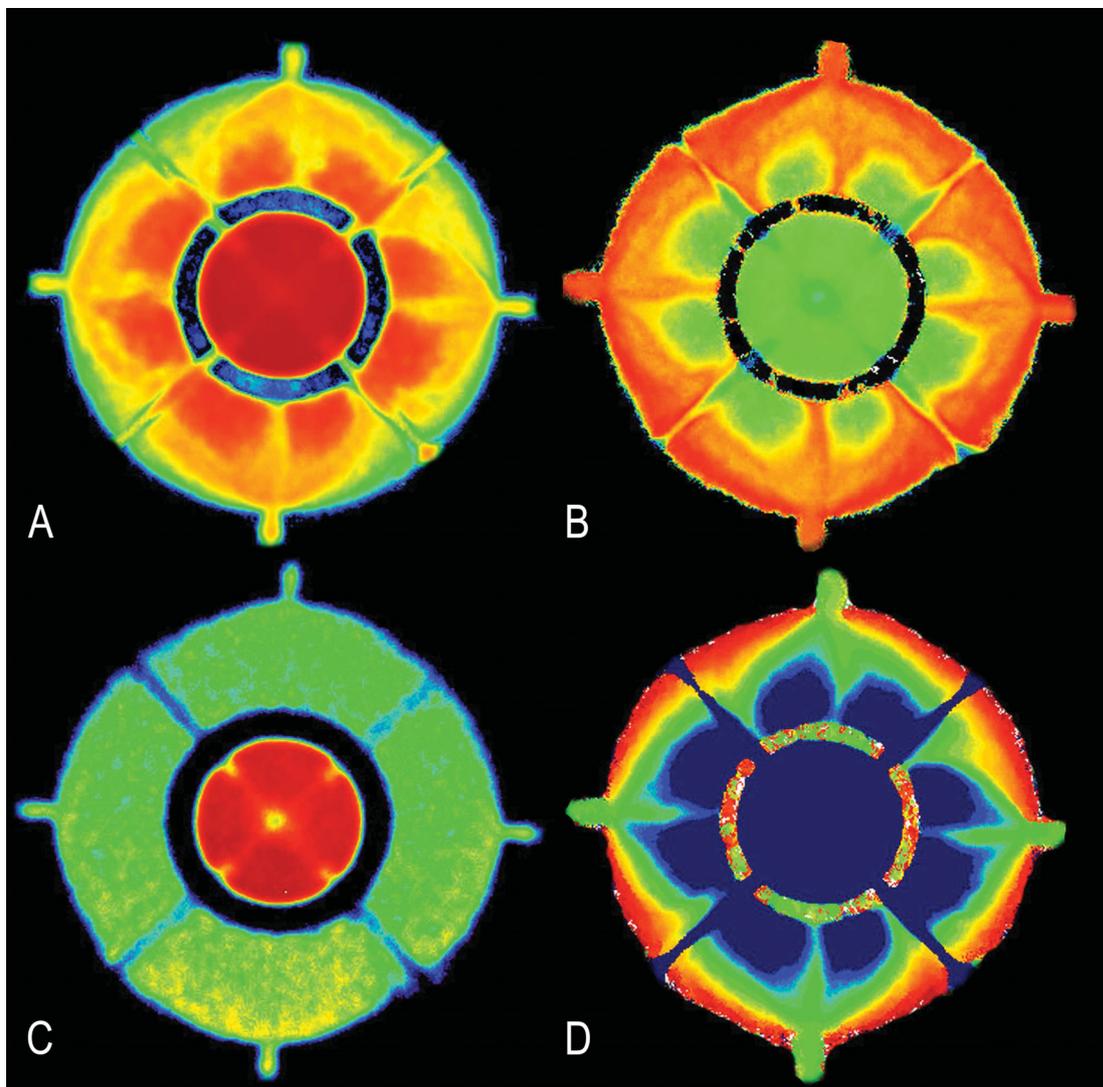
Die akquirierten Bilder wurden als Bildserien im DICOM-Format exportiert.



**Abbildung 5:** Rekonstruktion des gleichen Bildes zum gleichen Zeitpunkt der Kontrastmittelpassage durch das Parenchym mit unterschiedlichen Rekonstruktionskerneln. A) H20, B) H30, C) H40, D) H50, E) H60

## 2.5.2 Einfluss des Mathematischen Modells

Aus den Daten der Perfusionsexperimente wurden die Perfusionsparameter vornehmlich mit dem SVD-Algorithmus (Singel Value Deconvolution) berechnet. Dieser wurde in der Implementation *Stroketool*<sup>®</sup> (Digital Image Solutions, Frechen, Deutschland) benutzt. Zur Berechnung wurde die AIF (Arterial Input Function) in der inneren Kammer des Modells nahe des inneren Rings, zwischen den Austrittsöffnungen in die äußere Kammer definiert (Abbildung 7A). Es wurden von jedem Experiment die Parameterkarten des cerebralen Blutflusses (CBF) und des cerebralen Blutvolumens (CBV) berechnet und ausgewertet. MTT und Tmax wurden ebenfalls berechnet (Abbildung 6).



**Abbildung 6:** Parameterkarten berechnet mit dem SVD-Algorithmus als Implementiert in *Stroketool*<sup>®</sup> (DIS, Deutschland). A) CBF, B) MTT, C) CBV, D) Tmax

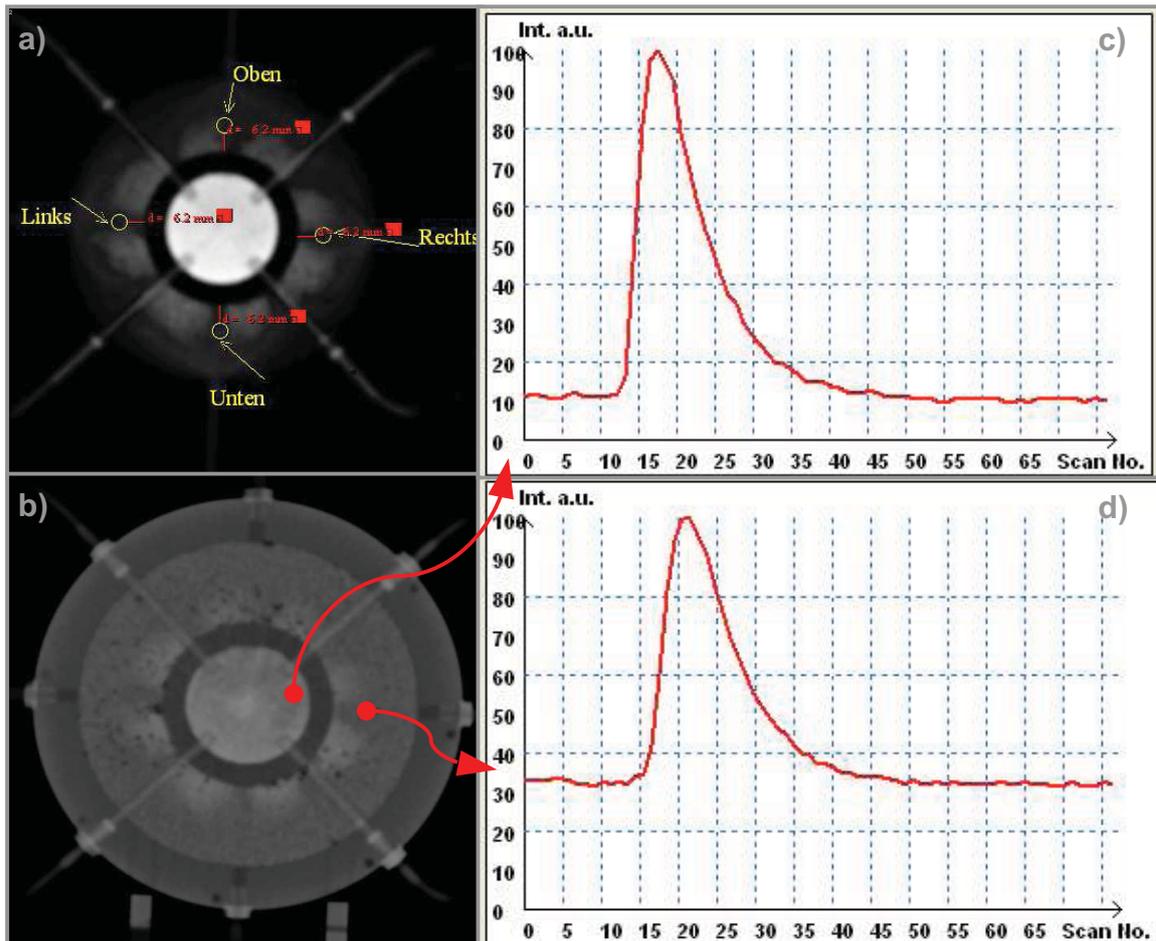
Als zweiter Algorithmus kam das Maximum Slope Model als Implementation in Neuro PCT© (Neuro PCT©, Syngo©, Version VD30C SL18P60, Siemens, Erlangen, Deutschland) zum Einsatz. Die Mittelwerte aus einer Versuchsreihe mit konstanten Untersuchungsparametern wurden verglichen.

## **2.6 Statistische Auswertung**

Für die statistische Auswertung wurden die Parameterkarten des CBF und CBV mit der Software Osiris© (Digital Imaging Unit [UIN] des Service for Medical Computing [SIM] der Radiologischen Abteilung Universitäts Hospitals von Genf, Schweiz) aufbereitet. Halbautomatisch wurde an vier Messpunkten eine 6 mm durchmessende ROI positioniert (Abbildung 7a). Die vier Messwerte wurden vor der statistischen Auswertung gemittelt.

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software *SPSS*© (Version 17.0 + 18.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Die Auswertung der Phantomeigenschaften, der Versuchsreihen mit Variation des Pumpenflusses, der Vergleich an unterschiedlichen Geräten und der Vergleich unterschiedlicher mathematischer Modelle erfolgte mit den von der Auswertesoftware ausgegebenen Absolutwerten (CBF in ml/(100ml\*s); CBV in ml/100ml; CT-Werte in HE). Für die übrigen Analysen (Einfluss von Boluskonfiguration und Geräteparametern) wurden Messungen von beiden Siemens Computertomographen zusammengeführt. Dazu wurden die Messwerte einer Versuchsreihe (an einem Gerät) vorher auf den Mittelwert (=100%) normiert, um geräteintrinsische Messunterschiede auszugleichen. Diese Messwerte werden ab dieser Normierung in Prozent angegeben.



**Abbildung 7:** (a) Positionen und Größen der ROIs in Bezug zum Phantom. Die Position wurde mittels Osiris halbautomatisch auf die Parameterkarten übernommen. (b) Messpunkte im Phantom für die AIF (c) und die Parenchymkurve (d) (beide als relative Schwächung in %).

Von allen Stichproben wurden deskriptive Statistiken (Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung Minimum und Maximum) erhoben.

Die Stichproben wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest auf Normalverteilung untersucht.

Waren die Stichproben normalverteilt erfolgte zum Vergleich der Mittelwerte ein t-Test. Nicht normalverteilte unabhängige Stichproben wurden mit dem Mann-Whitney U-Test verglichen.

Der Pearson-Koeffizient wurde berechnet, um die Korrelation zwischen an der Rollerpumpe eingestelltem Fluss und gemessenem CBF zu bestimmen. Der lineare Zusammenhang wurde mit der linearen Regressionsanalyse überprüft.

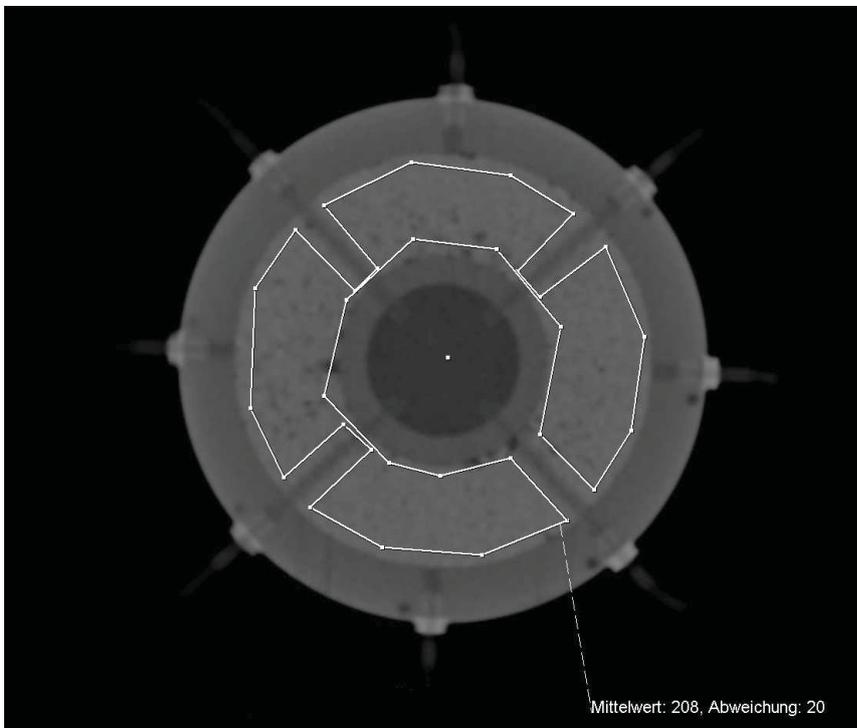
Zur Visualisierung wurden Boxplots und Scatterplots mit Regressionsgeraden erstellt.

## 3 Ergebnisse

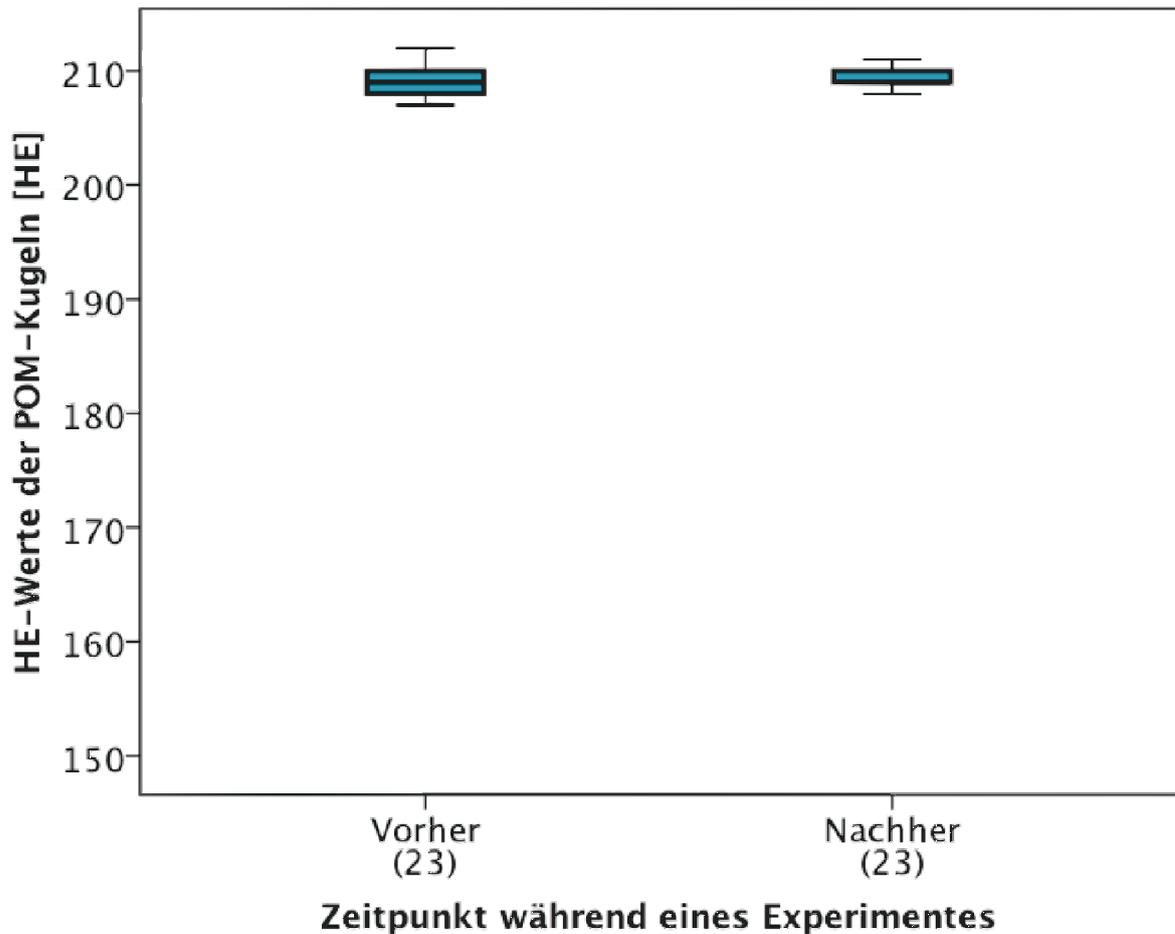
### 3.1 Phantometablierung

#### 3.1.1 Keine Absorption des KM durch POM-Kugeln

Die Messung der Hounsfield-Einheiten der POM-Kugeln vor und nach jedem Versuch zeigte in der Versuchsserie (n=23) keinen signifikanten ( $p = 0,328$  gepaarter T-Test) Unterschied zwischen den Gruppen: Vor den Versuchen ( $\bar{x} = 209,1$  HE; SD: 1,18), nach vollständigem Auswaschen des Kontrastmittels ( $\bar{x} = 209,3$  HE; SD: 0,81).



**Abbildung 8:** Polygonale ROI zur Messung der HE-Werte der POM-Kugeln.



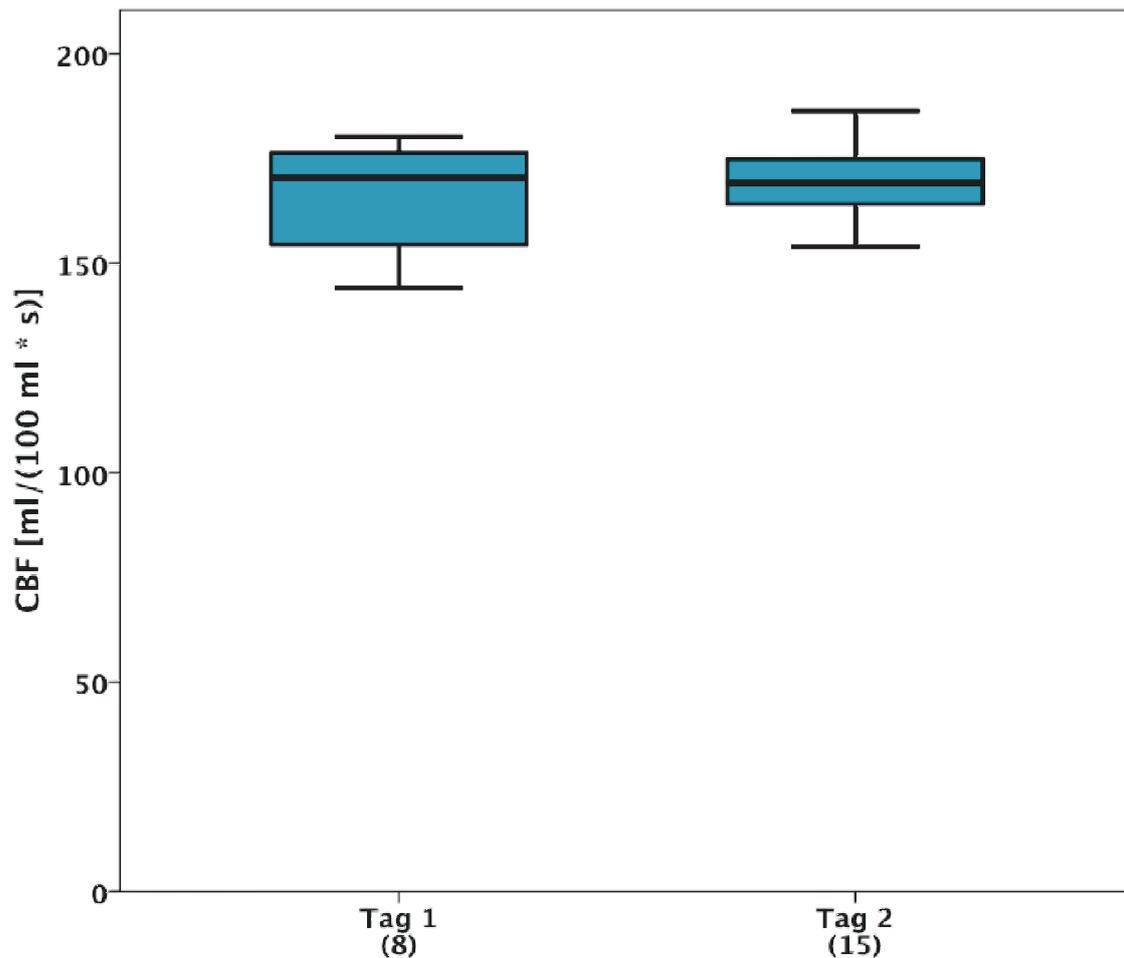
**Abbildung 9:** Unterschiede der HE-Werte der POM-Kugeln im CT-Bild vor und nach dem Perfusionsexperiment während einer großen Versuchsreihe (n=23) ohne signifikanten Unterschied (p=0,328). (Anzahl der Messungen in Klammern unter den Gruppen)

### 3.2 Robustheit der Phantommessungen

#### 3.2.1 Reliabilität des Perfusionsphantoms

Die Reproduzierbarkeit der Perfusions-Messung mit Standardparametern ist sehr gut. Es zeigt sich nur eine geringe Streuung der Werte von zwei verschiedenen Tagen (n = 23;  $\bar{X}$  = 168,4 ml/(100 ml \* s); SD = 10,7) die am Somatom Sensation 64 angefertigt wurden. Die

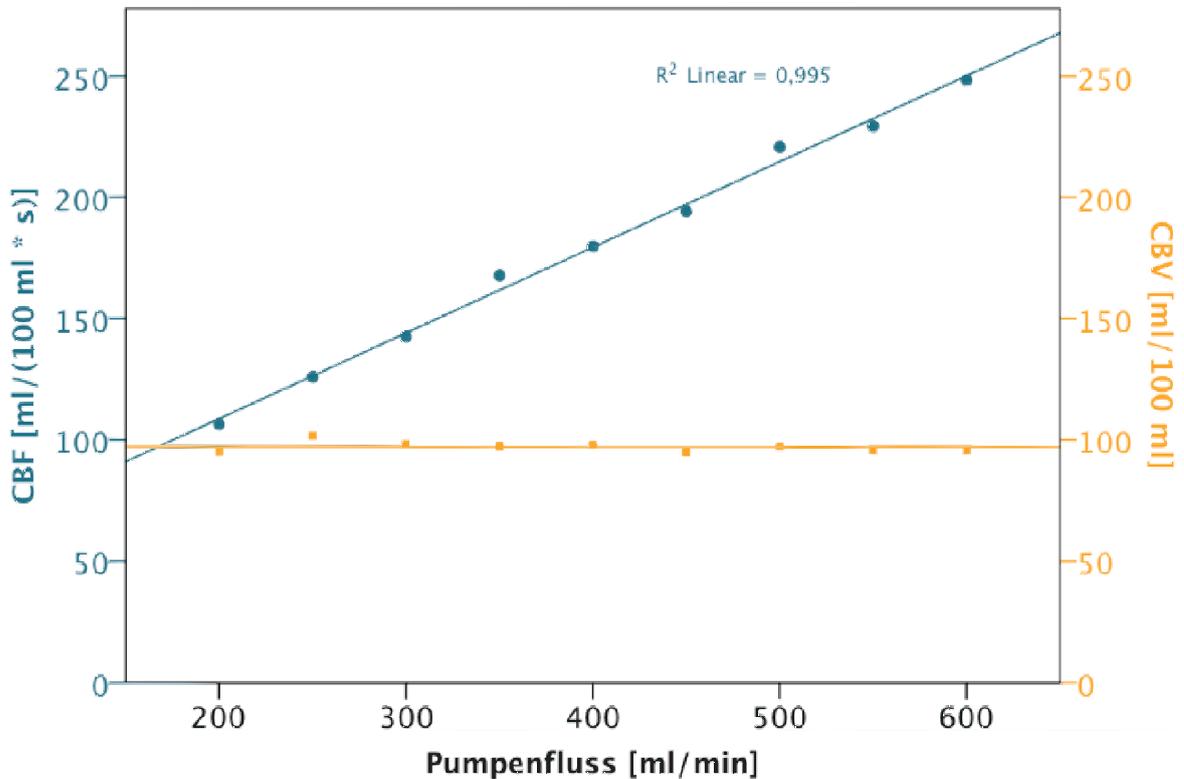
Reproduzierbarkeit an unterschiedlichen Untersuchungstagen ( $n_1 = 8$ ;  $n_2 = 15$ ) ist ebenfalls gegeben. Der Unterschied des gemessenen CBF vom 1. Tag ( $\bar{\varnothing}_1 = 169,7 \text{ ml}/(100 \text{ ml} * \text{s})$ ;  $SD_1 = 8,63$ ) zum 2. Tag ( $\bar{\varnothing}_2 = 165,8 \text{ ml}/(100 \text{ ml} * \text{s})$ ;  $SD_2 = 14,13$ ) betrug nur  $3,9 \text{ ml}/(100 \text{ ml} * \text{s})$  und war nicht signifikant ( $p = 0,142$ )! Abbildung 10 stellt die an zwei unterschiedlichen Tagen gemessenen Werte als Boxplot gegenüber.



**Abbildung 10:** Reproduzierbarkeit der CBF-Messung an zwei verschiedenen Versuchstagen. (Anzahl der Messungen in Klammern unter den Gruppen.)

Der Vergleich der Flussreihen an unterschiedlichen Geräten eines Herstellers (*Siemens Somatom Volume Zoom*© / *Siemens Somatom Sensation 64*©) zeigt eine sehr gute, signifikante lineare Korrelation zwischen beiden Geräten (Pearson-Korrelations-Koeffizient = 0,98; Signifikant auf Signifikanzniveau = 0,01).

### 3.2.2 Validität des Perfusionsphantoms



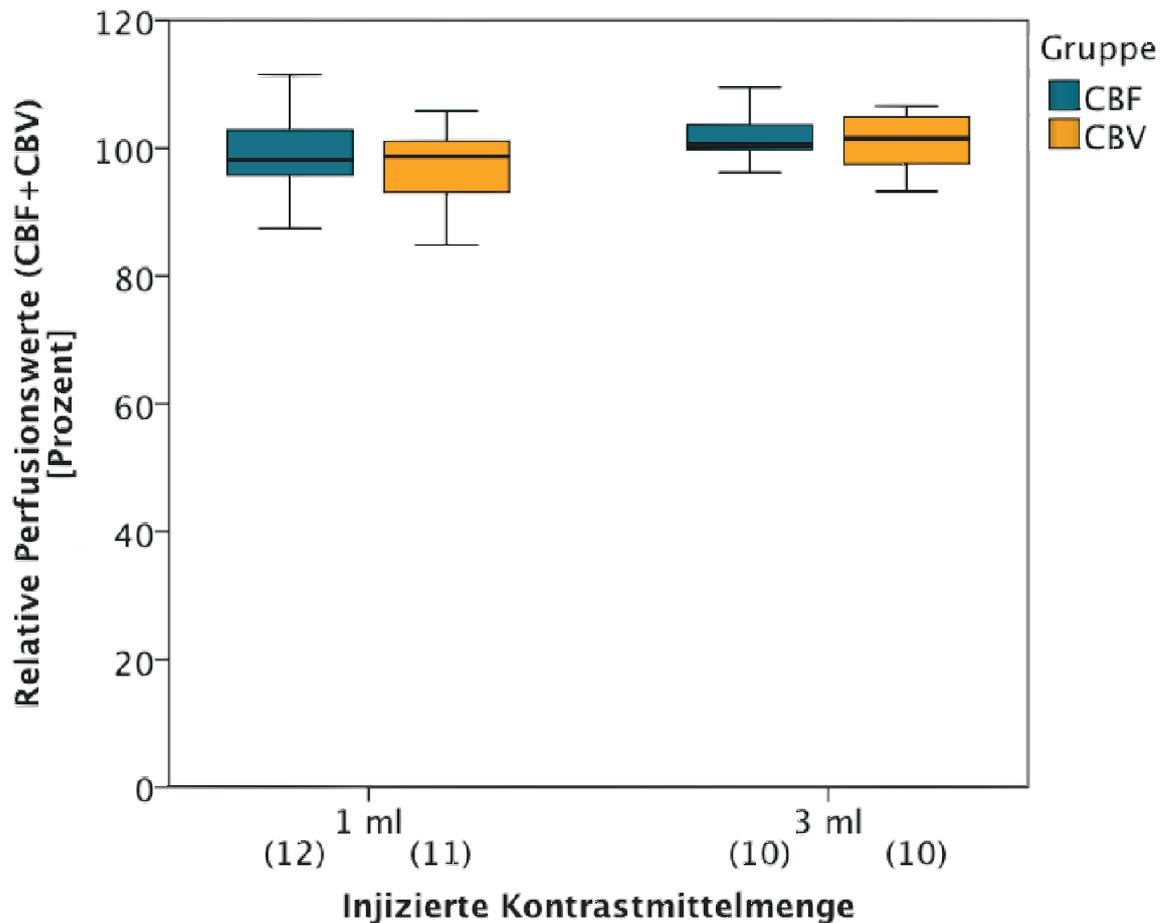
**Abbildung 11:** Response des Phantoms auf den voreingestellten Pumpenfluss. Mittelwerte aus zwei Versuchsreihen.

Der Scatter-Plot (Abbildung 11) der gemessenen CBF- und CBV-Werte (Mittelwerte aus zwei Versuchsreihen) aufgetragen gegen die an der Rollerpumpe eingestellten Flüsse (200 ml/min bis 600 ml/min im Intervall von 50) deutet bereits für CBF und Pumpenfluss einen deutlichen linearen Zusammenhang an. Die Korrelation nach Pearson ist sehr stark, positiv (Korr.-Koeff. = 0,997 Mittelwerte; Korr.-Koeff. = 0,984 Einzelwerte) und signifikant (Signifikanzniveau 0,01 für Mittel- und Einzelwerte). Die Regressionsgerade zeigt eine sehr gute Anpassung mit einer Summe der kleinsten Quadrate von ( $R^2 = 0,995$ ). Die lineare Regression ergibt folgenden hoch signifikanten (Signifikanzniveau 0,01), linearen Zusammenhang:  $CBF = 0,354 * Pumpenfluss + 38,009$ .

Das CBV blieb bei den unterschiedlichen Flussraten der Rollerpumpe konstant (Abbildung 11). Der Spearman - Korrelationskoeffizient (Korr.-Koeff. = -0,367) zeigt keine signifikante Korrelation ( $p = 0,332$ ).

### 3.3 Abhängigkeit von der KM-Boluskonfiguration

#### 3.3.1 Einfluss des applizierten Kontrastmittelvolumens

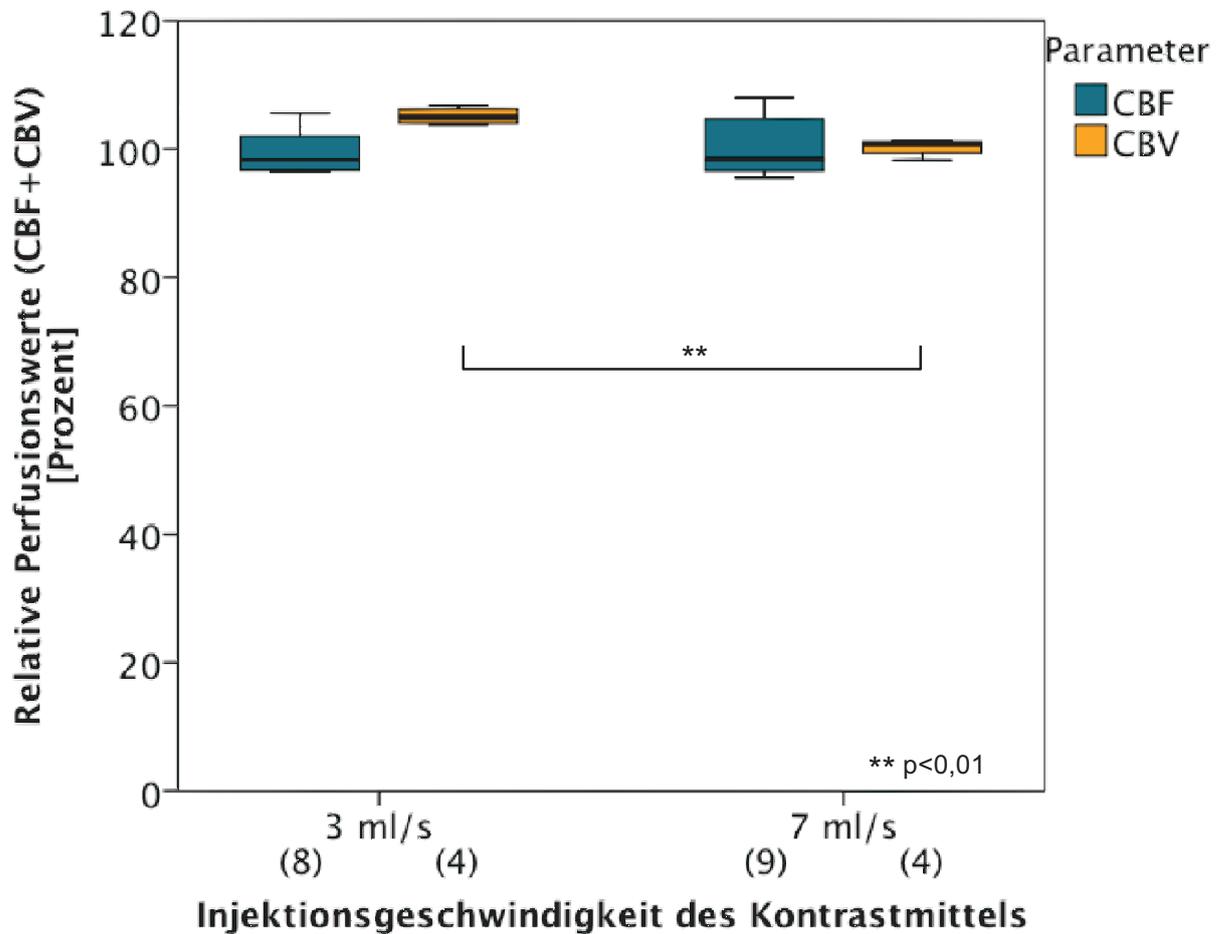


**Abbildung 12:** Einfluss des Kontrastmittelvolumens auf CBF und CBV (Relative Werte in Prozent vom Mittelwert der Messreihe. Anzahl der Messungen in Klammern unter den Gruppen.)

Zwischen den CBF und CBV, die mit unterschiedlichem Kontrastmittelvolumen (1, 2, 3 ml), also entsprechend unterschiedlicher Länge des KM-Bolus, bestimmt wurden

(Abbildung 12) fanden sich keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,330$  für CBF 1ml und 3 ml;  $p = 0,158$  für CBV 1ml und 3 ml).

### 3.3.2 KM-Injektionsgeschwindigkeit



**Abbildung 13:** Einfluss der Kontrastmittel-Injektionsrate auf den gemessenen CBF und CBV (Relative Werte in Prozent vom Mittelwert der Messreihe. Anzahl der Messungen in Klammern unter den Gruppen.)

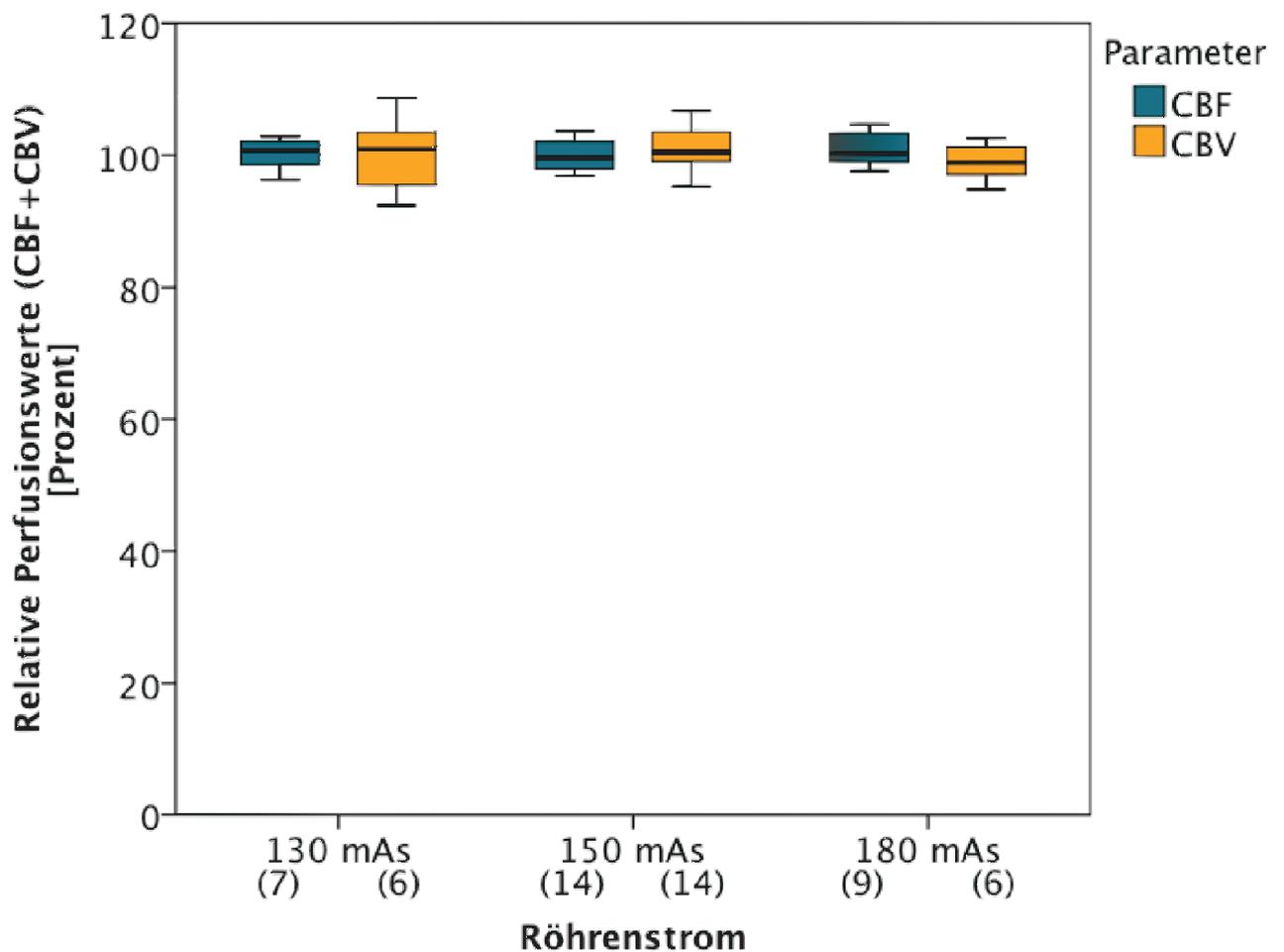
Die Injektionsrate des Kontrastmittels hatte keinen signifikanten ( $p = 0,652$ ) Einfluss auf das gemessenen CBF ( $\bar{O}_{3\text{ml/s}} = 99,51$  ;  $SD_{3\text{ml/s}} = 3,38$ ;  $\bar{O}_{7\text{ml/s}} = 100,44$ ;  $SD_{7\text{ml/s}} = 4,69$ ).

Allerdings bestand, wenn man den Einfluss auf das CBV betrachtet eine signifikante ( $p = 0,002$ ), aber sehr geringe Reduktion des relativen CBV von  $105.2 \pm 1.3 \%$  auf  $100.3 \pm 1.4\%$  bei Steigerung der Injektionsrate von 3 ml/s auf 7 ml/s (Abbildung 13).

### 3.4 Abhängigkeit von Geräteparametern

#### 3.4.1 Beeinflussbare oder einstellbare Parameter

##### 3.4.1.1 Einfluss des Röhrenstroms



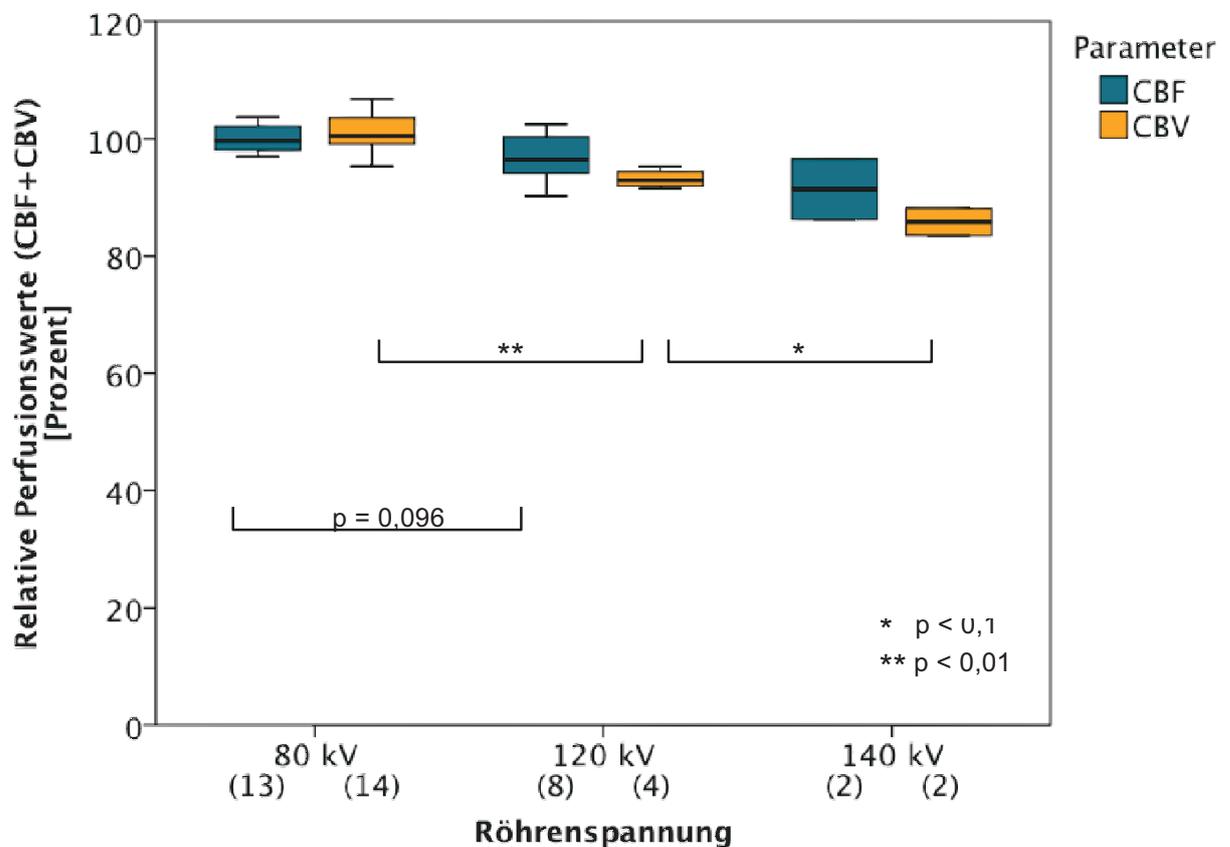
**Abbildung 14:** Einfluss des Röhrenstroms auf CBF und CBV. (Relative Werte in Prozent vom Mittelwert der Messreihe. Anzahl der Messungen in Klammern unter den Gruppen.)

Weder CBF noch CBV unterlagen einer signifikanten Veränderung bei Variation des Röhrenstroms in dem in Abbildung 14 genannten Bereich.

		Relative Perfusionsparameter [Prozent]				
		Anzahl	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
CBF	130 mAs	7	100,83	1,74	98,00	102,89
	150 mAs	14	99,73	2,46	96,29	103,68
	180 mAs	9	100,98	2,82	97,58	104,67
CBV	130 mAs	6	100,33	5,78	92,38	108,69
	150 mAs	14	100,68	3,21	95,30	106,75
	180 mAs	6	98,95	2,82	94,87	102,62

**Tabelle 2:** Einfluss des Röhrenstroms auf CBF und CBV. (Relative Werte in Prozent vom Mittelwert der Messreihe).

### 3.4.1.2 Einfluss der Röhrenspannung

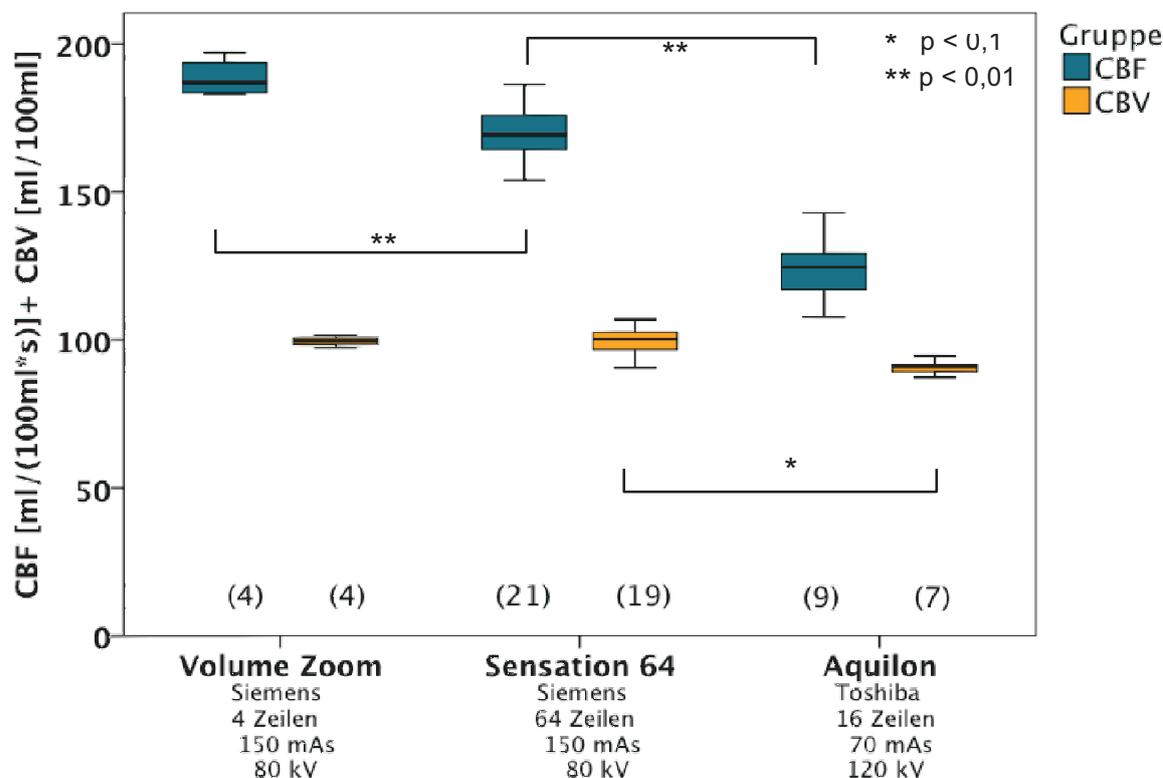


**Abbildung 15:** Einfluss der Röhrenspannung auf relativen CBF und CBV. (Relative Werte in Prozent vom Mittelwert der Messreihe. Anzahl der Messungen in Klammern unter den Gruppen.)

Das Erhöhen der Röhrenspannung von 80 kV auf 120 kV (respektive 140 kV bei kleiner Stichprobe) ging mit einer nicht signifikanten ( $p = 0,096$ ) Reduktion des relativen CBF um 3,2% ( $\bar{O}_{80kV} = 100$ ;  $SD_{80kV} = 2,34$ ; auf  $\bar{O}_{120kV} = 96,79$ ;  $SD_{120kV} = 4,25$ ) und um 5,6% ( $p = 0,187$ ) bei 140 kV ( $\bar{O}_{140kV} = 91,39$ ;  $SD_{140kV} = 7,34$ ) einher.

Das relative CBV reduzierte sich im ersten Schritt signifikant ( $p < 0,01$ ) um 7,48% ( $\bar{O}_{80kV} = 100,68$ ;  $SD_{80kV} = 3,21$ ; auf  $\bar{O}_{120kV} = 93,15$ ;  $SD_{120kV} = 1,61$ ) und um 7,89% ( $p = 0,017$ ) bei 140 kV ( $\bar{O}_{140kV} = 85,80$ ;  $SD_{140kV} = 3,27$ ) (Abbildung 15).

### 3.4.2 Fixe, intrinsische Einflüsse des Gerätetyps

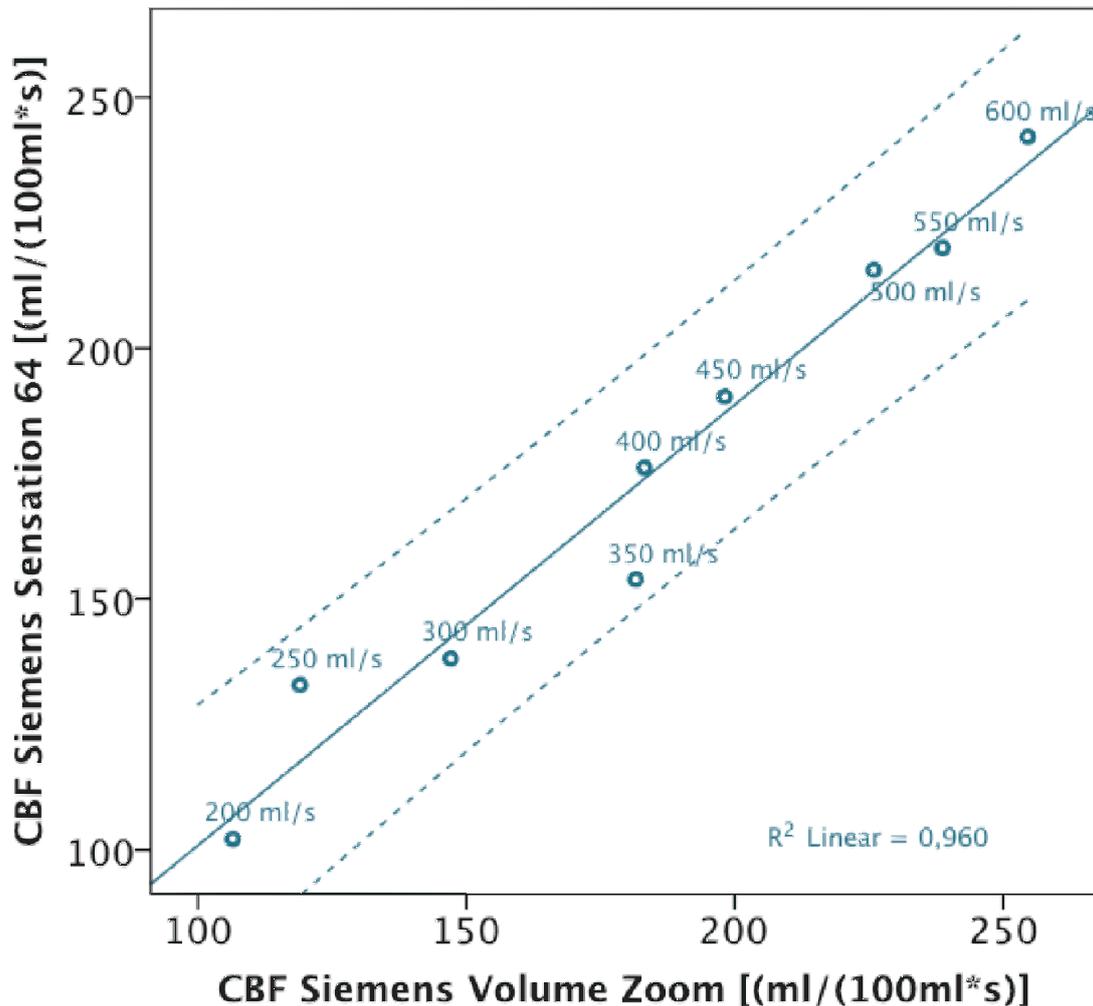


**Abbildung 16:** Vergleich von CBF und CBV an verschiedenen CT-Scannern gemessen. (Anzahl der Messungen in Klammern unter den Gruppen.)

Die CBF-Werte (Abbildung 16) die an den drei unterschiedlichen CT-Scannern (Somatom Volume Zoom<sup>®</sup> und Somatom Sensation 64<sup>®</sup>, Siemens, Erlangen, Deutschland; Aquilon<sup>®</sup>, Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan) gemessen wurden waren signifikant (zwischen allen drei Gruppen  $p < 0,01$ ) unterschiedlich ( $\bar{\mu}_{\text{Volume Zoom}} = 188,60 \text{ ml}/(100\text{ml}\cdot\text{s})$ ;  $SD_{\text{Volume Zoom}} = 6,46$ ;  $\bar{\mu}_{\text{Sensation 64}} = 170,65 \text{ ml}/(100\text{ml}\cdot\text{s})$ ;  $SD_{\text{Sensation 64}} = 7,93$ ;  $\bar{\mu}_{\text{Aquilon}} = 124,94 \text{ ml}/(100\text{ml}\cdot\text{s})$ ;  $SD_{\text{Aquilon}} = 11,13$ ).

Während bei den CBV-Werten nur ein signifikanter ( $p < 0,01$ ) Unterschied zu dem Toshiba Scanner ( $\bar{\mu}_{\text{Aquilon}} = 90,74 \text{ ml}/100\text{ml}$ ;  $SD_{\text{Aquilon}} = 2,49$ ) bestand, unterschieden sich die CBV-Messwerte von beiden Siemens-Scannern ( $\bar{\mu}_{\text{Volume Zoom}} = 99,52 \text{ ml}/100\text{ml}$ ;

$SD_{\text{Volume Zoom}} = 1,73$ ;  $\bar{\varnothing}_{\text{Sensation 64}} = 99,70 \text{ ml}/100\text{ml}^*\text{s}$ ;  $SD_{\text{Sensation 64}} = 4,07$ ) nicht signifikant ( $p = 0,933$ ).



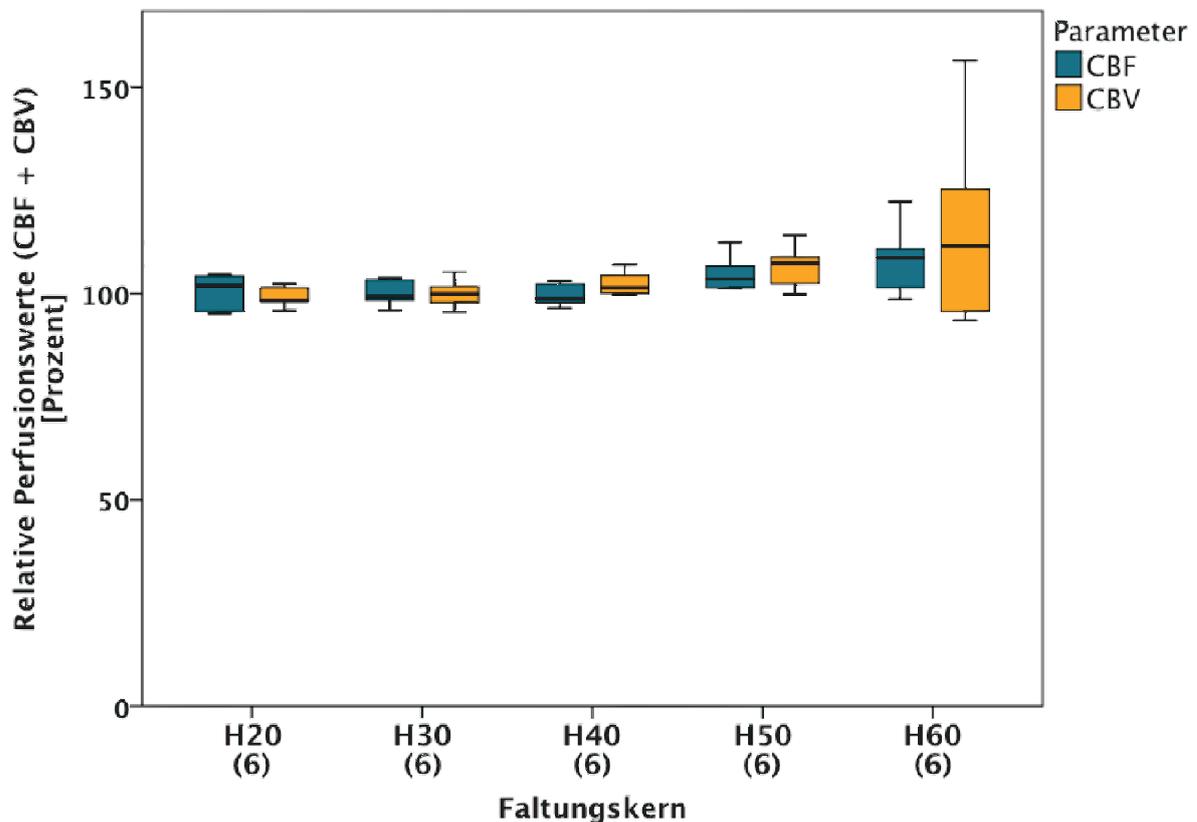
**Abbildung 17:** Scatter-Plott der gemessenen CBF an den verschiedenen CT-Scannern mit jeweils dem gleichen eingestellten Pumpenfluss (Punktbeschriftung). Regressionsgerade (durchgezogene Linie). 5% und 95%-Perzentile (gestrichelte Linien).

Die lineare Regressionsanalyse zeigt eine gute und signifikante Anpassung ( $R^2 = 0,960$ ; Signifikant auf Signifikanzniveau = 0,01) und es lassen sich folgende Faktoren für die Geradengleichung ermitteln:

$$CBF_{\text{Sensation 64}} = 0,878 * CBF_{\text{Volume Zoom}} + 13,132$$

## 3.5 Abhängigkeit von der Datennachverarbeitung

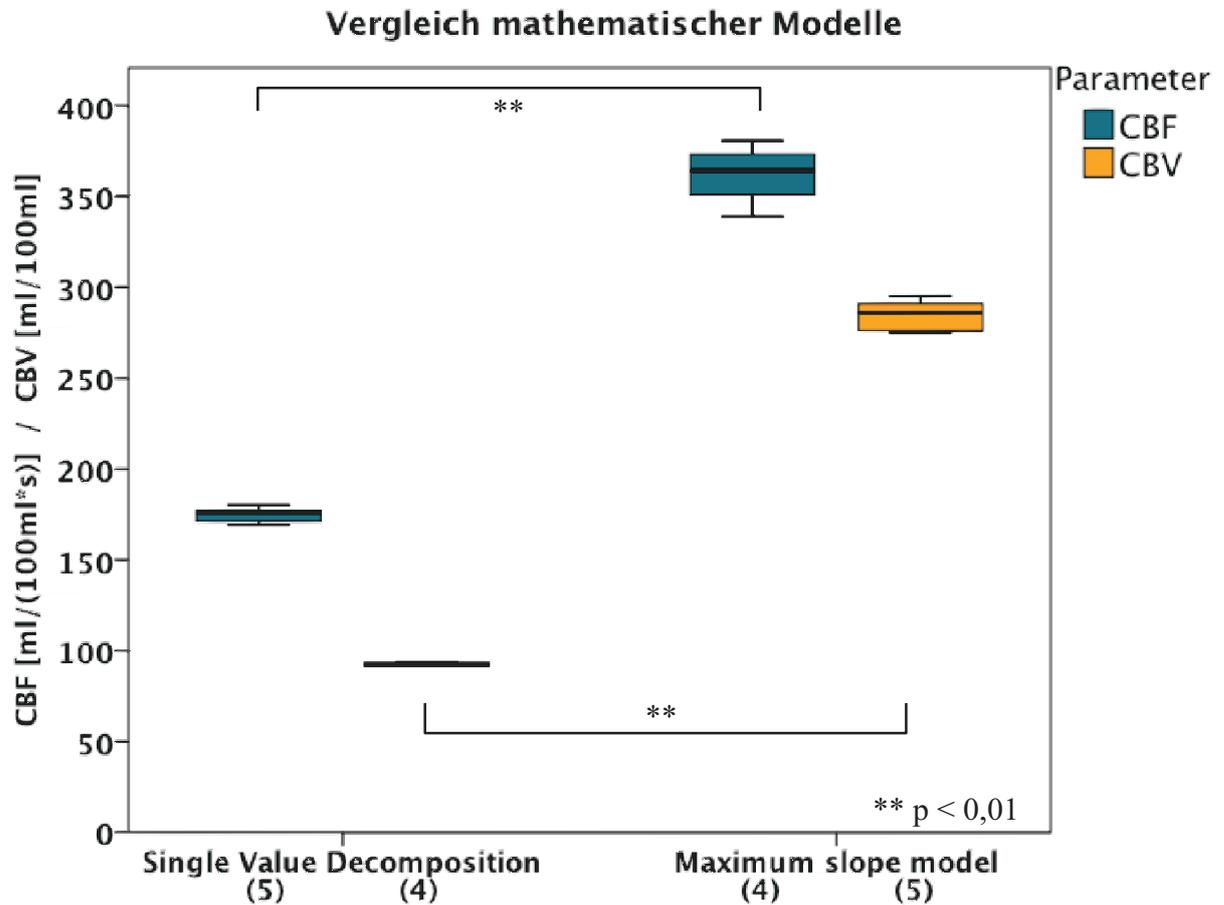
### 3.5.1 Einfluss des Rekonstruktionskernel



**Abbildung 18:** Einfluss des Rekonstruktionskernels auf das relative CBF und CBV. (Relative Werte in Prozent vom Mittelwert der Messreihe. Anzahl der Messungen in Klammern unter den Gruppen.)

Die fünf gewählten Rekonstruktionskernel hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Mittelwerte von CBV und CBF (Abbildung 18), wobei in der Grafik ein Trend zu einem leichten Anstieg beider Parameter bei hochauflösenden Kernen erkennbar ist. Allerdings zeigte sich eine starke Zunahme der Standardabweichung (Höhe der Rechtecke der Box-Plots in Abbildung 18) bei den hochauflösenden Kernen (H50 und H60), so dass die Präzision der Messung stark abnahm. Eine gute Präzision bestand bei den Kernen: H20, H30, H40.

### 3.5.2 Einfluss des Mathematischen Modells



**Abbildung 19:** Einfluss des mathematischen Modells auf das CBF und CBV. (Anzahl der Messungen in Klammern unter den Gruppen.)

Die Auswertung von fünf Experimenten unter Standardbedingungen mit den beiden mathematischen Modellen (Single Value Deconvolution und Maximum Slope Model; siehe Methodenteil) ergab für CBF and CBV  $174.8 \pm 3.7$  ml/(100ml\*s) und  $92.6 \pm 1.1$  ml/100ml für den SVD-Algorithmus. Für das Maximum Slope Model waren CBF  $362.2 \pm 21.1$  ml/(100ml\*s) und das CBV  $284.7 \pm 8.7$  ml/100ml. Alle Unterschiede waren signifikant (Signifikanzniveau 0,01).

## 4 Diskussion

### 4.1 Phantometablierung und grundlegende

#### *Phantomeigenschaften*

Ein realistisches Phantom der cerebralen Perfusion mit dem wiederholte klassische Experimente möglich sind, muss folgende Eigenschaften haben:

- Nachbildung von Parenchym und Kapillarbett
- Nachbildung von Zufluss (Arterie) und Abfluss (Venen und Sinus)
- Simulierung der Bluthirnschranke, also eines Ein-Kompartiment-Modells mit 100% Clearance des Kompartiments
- Alle Regulationsmechanismen müssen kontrollierbar sein.
- sicher, transportierbar
- Die Gütekriterien der klassischen Testtheorie: Objektivität, Reliabilität, Validität [31] müssen erfüllt sein.

#### 4.1.1 Nachbildung von Parenchym und Kapillarbett

Durch die Wahl der POM-Kugeln als „Hirnparenchym“ wurde in den Zwischenräumen ein Kompartiment, das Kapillarbett, geschaffen. Die Durchmesser der Zwischenräume sind bei dicht gepackten Kugeln mit einem Durchmesser von 1,5 mm ebenfalls mit maximal 1,5 mm und im Durchschnitt 1 mm - unter der Annahme einer kleinen Kugel, die in den Hohlräumen zwischen größeren Kugeln bei optimaler Packungsdichte liegen - [32, 33] anzugeben. Das ist größer als die Inplane-Auflösung der CT von 0,4 mm (Matrix = 512 x 512, FOV = 200 mm) und könnte theoretisch in axialer Richtung in der CT aufgelöst werden. Da es sich aber um Kugelvolumina handelt, die im Volumen tetraedisch zueinander versetzt sind, wird dieser Zwischenraum bei einer Schichtdicke von 10 mm (Somatom Sensation Cardiac 64), also einer Voxelgröße von  $10 \times 0,4 \times 0,4$  mm, nicht aufgelöst. Damit liefert die CT im Phantom für jedes Voxel eine Durchschnittsdichte aus den POM-Kugeln und in den Hohlräumen befindlichem Wasser/Kontrastmittel. Ebenso verhält es sich bei der CT-Perfusion vom menschlichen Gehirn, bei einem Durchmesser der Kapillaren von ca. 5-6  $\mu\text{m}$  [34, 35]. Hier wird ebenfalls eine Durchschnittsdichte aus

Hirnparenchym und Blut/Kontrastmittel pro Voxel gemessen, was die voxelbasierte Auswertung erlaubt.

Die maximale Packungsdichte von Kugeln, egal welcher Größe, liegt bei 74% [8, 32, 33], somit verbleiben für die Hohlräume, die dann dem cerebralen Blutvolumen entsprechen, 26%. Das ist mehr als das beim Menschen anzunehmende Blutvolumen von  $< 5\%$  [36]. Klotz und König [8] erreichten durch Kompression von erhitzten Polystyren-Kugeln ein Blutvolumen von ca. 20%. Bisher ist nicht geklärt, ob das größere Blutvolumen zu Problemen mit den mathematischen Modellen führt. Klotz und König erreichten bei Verwendung des maximum slope models reliable und valide CBV- und CBF-Werte. Für die single value deconvolution wurde das bisher nicht untersucht. Jedenfalls gibt es weder in der Literatur noch in den Ergebnissen unserer Arbeit einen Hinweis darauf, dass die Abweichung zwischen Phantom und Realität die Validität der Messung beeinträchtigt.

#### **4.1.2 Nachbildung von Zufluss und Abfluss**

Ziel war es im Untersuchungsfeld, zuführende Arterie und abführende Vene so zu positionieren, dass sie in einer CT-Schicht miterfasst werden und so mathematische Modelle angewendet werden können, die entweder mit AIF (z.B. SVD) oder die mit venöser Output-Funktion (Maximum Slope Model) arbeiten. Dieses wurde, wie bereits in der Phantombeschreibung im Methodenteil erklärt, erreicht.

#### **4.1.3 Simulation der Bluthirnschranke**

Die gängigen mathematischen Modelle (SVD und maximum slope model) zur Berechnung der Perfusionsparameter aus der gemessenen Dichte/Zeit-Kurve beruhen auf der Annahme eines 1-Kompartiment-Modells der zerebralen Perfusion [37-39]. Das heißt, Blut und Kontrastmittel bleiben bei einer erhaltenen Bluthirnschranke intravasal, und werden vollständig aus den Gefäßen ausgewaschen.

Um diese zentrale Eigenschaft der Durchblutung des Gehirns beim Menschen, die Bluthirnschranke zu simulieren, war es nötig, einen inerten Werkstoff für die Parenchymsimulation zu finden, der keine Substanzen ab- oder adsorbiert. Vor allem musste dies für Wasser und Kontrastmittel der Fall sein. Für das Polyoxymethylen (POM), ist es bekannt, dass es nahezu kein Wasser aufnimmt [30]. Mit unseren Messungen (Siehe Absatz 3.1) konnten wir zeigen, dass kein Kontrastmittel in einer relevanten,

bildbeeinflussenden Konzentration in die POM-Kugeln aufgenommen wurde, oder sich an diesen anlagerte. Klotz und König [8], verwendeten in ihrem Phantom Polystyrol-Granulat, haben aber keine Angaben dazu gemacht, ob es Kontrastmittel aufnimmt oder nicht. Phantome des cerebralen kapillaren Blutflusses, die auf einem Dialysefilter basieren [40], haben bei guter Modellierung des Kapillarbettes mindestens ein zweites Kompartiment, das zudem keiner Clearance unterliegt, da das Kontrastmittel über die Membran dialysiert wird. Auch bei Phantomen, in denen das zweite Kompartiment verklebt wurde, kam es zu einer Anlagerung des Kontrastmittels an die Membran und damit zu einer Akkumulation von Kontrastmittel im Phantom (38), so dass die Prämissen der Volumenverteilungsannahme im Ein-Kompartiment-Modell nicht erfüllt werden konnten.

In unserem Phantom haben wir auch gezeigt, dass das Kontrastmittel nach jedem Versuch vollständig aus dem Phantom ausgewaschen wurde (siehe Absatz 3.1), was zusätzlich eine erfolgreich modellierte Blut-Hirnschranke bestätigt. Das Kapillarbett in unserem Phantom ist „offen“, das Kontrastmittel kann sich in den Hohlräumen zwischen den Kugeln in alle Richtungen verteilen, obwohl natürlich die grundsätzliche Ausbreitungsrichtung durch die Anordnung der Zu- und Abflüsse vorgegeben ist. Beim Menschen kann das Blut nur in eine Richtung fließen und es bestehen auf Kapillarebene kaum Querverbindungen. Trotzdem besteht in unserem Phantom eine vollständige Clearance des Kontrastmittels in zum menschlichen Gehirn vergleichbarer Zeit.

Damit ist das Phantom geeignet, eine „intakte Blut-Hirnschranke“ zu simulieren, was allerdings bei zukünftigen Experimenten, bei denen pathologische Prozesse simuliert werden, berücksichtigt werden muss.

#### **4.1.4 Kontrollierbarkeit der Regulationsmechanismen**

Der Blutfluss im menschlichen Gehirn unterliegt übergeordneten zentralen und lokalen Regulationsmechanismen. Auf der einen Seite ist der Blutfluss, der das Gehirn erreicht, abhängig von den übergeordneten Faktoren, wie HZV und der Beschaffenheit der Zuflüsse (Stenosen, Gefäßverschlüsse, Normvarianten). Auf der anderen Seite existiert eine lokale Autoregulation im Gehirn, die hauptsächlich über die Regulation der Durchmesser der Arteriolen bewerkstelligt wird, allerdings über Ausschüttung von Neurotransmittern auch an den übergeordneten Mechanismen ansetzen kann. Die Veränderung der Weite der Arteriolen äußert sich in einem veränderten cerebralen Blutvolumen.

In unserem Phantom sind Durchmesser und Volumen des Kapillarbettes fix, woraus ein konstantes cerebrales Blutvolumen resultiert. Das Phantom simuliert ein Gefäßbett ohne Dynamik der zerebralen vaskulären Autoregulation. Die Durchmesser der Zuleitungen sind ebenfalls konstant. Der Fluss in dem Phantom kann als Flussrate an der Rollerpumpe eingestellt werden, bleibt aber während eines Experimentes konstant, damit sind auch die Bedingungen der übergeordneten Regulation stabil. Dadurch, dass alle anderen Regulationsmechanismen ausgeschaltet wurden, resultiert eine Veränderung der Flussleistung der Rollerpumpe in einer Veränderung des Flusses im Kapillarbett, also einer Veränderung des CBF. Die Proportionalität dafür haben wir nachgewiesen. Hierzu mehr im nächsten Abschnitt der Diskussion.

Der kompakte Aufbau des Perfusionsphantoms, sowie die verwendete Rollerpumpe, erlauben einen relativ unaufwendigen Aufbau der Versuchsanordnung an unterschiedlichen Standorten. Somit sind in Zukunft weitere Messungen an unterschiedlichen Scannern möglich.

Die Größe des Phantoms und der Aufbau der Zuleitungen erlaubte es, während der Versuche, die durchaus einen ganzen Tag in Anspruch nahmen, das Phantom für eine Notfalluntersuchung aus dem Scanner zu entfernen und währenddessen die Perfusion des Phantoms weiter aufrecht zu erhalten. Dadurch entfielen für eine solche Unterbrechung das Ausspülen, Neubefüllen und Entlüften des Phantoms. Die Versuchsreihe konnte nach erneuter Ausrichtung des Phantoms zügig fortgeführt werden.

## **4.2 Gütekriterien klassischer Testtheorien: Objektivität, Reliabilität, Validität**

### **4.2.1 Objektivität**

Um das erste Testgütekriterium [31], die Objektivität zu erfüllen, wurden sowohl der Aufbau der Versuchsanordnung, das Durchführen der CT-Untersuchung, als auch die Auswertung der Perfusionsmessungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten von jeweils drei Radiologen unabhängig ausgeführt. Somit wurde der Durchführungsobjektivität und der Auswertungsobjektivität Rechnung getragen. Die Auswertungsobjektivität wurde durch eine hohe Korrelation von Ergebnissen zweier Versuchsreihen, die von zwei unterschiedlichen Radiologen ausgewertet wurden, bestätigt.

## 4.2.2 Reliabilität

Die Reliabilität wurde mittels der Test-Retest-Methode bestätigt. Es gab keine signifikanten Unterschiede der Messwerte zwischen Test und Retest (Kap. 3.2.1), weder am selben Computertomographen noch an unterschiedlichen Computertomographen.

## 4.2.3 Validität

In den Experimenten, in denen nur die Einstellung der Flussrate an der Rollerpumpe variiert wurde, konnten wir zeigen, dass ein perfekter, positiver und linearer Zusammenhang zwischen dieser Einstellung und dem CBF bestand. Auf der anderen Seite blieb aber das gemessene CBV, wie erwartet, konstant. Somit ist nicht nur der Beleg dafür erbracht, dass alle Regulationsmechanismen im Phantom kontrolliert werden können, sondern dass das CBF im Phantom über den Pumpenfluss einstellbar ist. Umgekehrt gesagt: Mit der Messung wird ein vorher definierter CBF und das durch die Phantomkonstruktion festgesetzte CBV gemessen.

Die soweit erreichte Validität ist ausreichend für die Arbeiten zur Identifikation von Einflussfaktoren der Perfusionsmessung. Für weitere Arbeiten, z.B. Vergleich mit klinischen Daten, Erstellung von Umrechnungsfaktoren, muss noch eine strengere Definition der Validität durch Bestimmung des wahren Flusses in den Phantomkapillaren und Korrelation mit den Messwerten und ihrer Einheit überprüft werden.

Eine solche Überprüfung würde bedeuten, dass der wahre Fluss in den Phantomkapillaren bestimmt wird und dann mit den gemessenen Fluss-Werten in Beziehung gesetzt wird.

Die Messung erweist sich als extrem schwierig, weil ein anderes Durchfluss-Messgerät am besten direkt in das Phantomparenchym eingebracht werden müsste. Das ist bei der Bauweise des Phantoms nahezu unmöglich, insbesondere nicht ohne die Strömungsverhältnisse im Phantomparenchym zu verändern. Eine andere Möglichkeit besteht darin, aufgrund des bekannten Gesamtdurchflusses durch das Phantom, den Durchfluss an bestimmten Stellen im Phantom zu errechnen. Sicher wäre eine Flussmessung vor Eintritt in das Phantom noch genauer.

So gibt die Auswertesoftware zum Beispiel bei einem Durchfluss von 600 ml/min durch das gesamte Phantom in den bei der Auswertung eingezeichneten ROI's, die ja bei bekannter gemessener Schichtdicke einem Volume of Interest (VOI) entsprechen, einen Fluss von 250 ml/(100ml\*s) aus. Dieser Wert und die Einheit können, wie oben bereits

begründet, für die in dieser Arbeit gemachten Untersuchungen verwendet werden. Sie können aber noch nicht als reale Perfusionswerte angesehen werden.

Zum einen ist in gesundem Hirnparenchym die Perfusion bis auf die bekannten regionalen Unterschiede [41] innerhalb eines anatomischen Kompartimentes homogen. Jedes Volumen hat seine eigenen und ähnlich starken und schnellen Zuflüsse und Abflüsse. Zusätzlich bestehen präkapillär ausgeprägte Kollateralen. Dies hat zur Folge, dass ein Kontrastmittelbolus in allen Volumina des Gehirns etwa gleichzeitig und gleichmäßig auftaucht und eine relativ gleichmäßige Perfusion besteht. Im Gegensatz dazu fließt der Kontrastmittelbolus von der Mitte des Phantoms zu den Rändern. Dadurch ist der Peak an unterschiedlichen Stellen zeitversetzt. Zusätzlich verteilt sich der Fluss über breiter werdende Kreissegmente. Würde man insbesondere die VOI nur radial vergrößern, bliebe der Zufluss gleich, das Parenchym und der Abfluss würden sich aber vergrößern, so dass im Phantom der Fluss pro Volumeneinheit geringer würde. Im Gehirn würden sich Zuflüsse, Parenchym und Abflüsse proportional zur Vergrößerung der VOI vergrößern und so der gemessene CBF gleich bleiben. Im Phantom gibt es innerhalb einer VOI demnach einen Gradienten von zentral nach peripher mit schwächer werdendem Fluss. Die korrekte Art, dem Fluss und dem Gradienten gerecht zu werden, das heißt letzteren zu eliminieren wäre, den Fluss pro Kreiswinkel mal Schichtdicke anzugeben, also in  $\text{ml}/(^{\circ}\cdot\text{cm}^2)$ . Analog entspricht das CBV in dem Phantom dem Sektorvolumen, das nicht durch POM-Kugeln okkludiert ist ( $\text{ml}/100\text{ml}$ ).

Andererseits ist wie oben ausgeführt der gemessene Fluss nicht gegen den wahren Fluss validiert und es ist keine Anpassung des mathematischen Modells oder Konversion durchgeführt worden, so dass die Einheiten, die die Auswertesoftware liefert, als „virtuelle Zwischeneinheiten“ ( $\text{CBF}_v$  und  $\text{CBV}_v$ ) aufgefasst werden müssen und eine Konversion erfolgen kann.

Anhand des o.g. Beispiels 600 ml/min Fluss durch das gesamte Phantom ( $360^{\circ}$ , 4 cm Dicke; CBV 25%) und eines gemessenen  $\text{CBF}_v$  von 250  $\text{ml}/(100\text{ml}\cdot\text{s})$  und  $\text{CBV}_v$  von 100  $\text{ml}/100\text{ml}$  sind die berechneten Konversionsfaktoren  $1.667\cdot 10^{-3}\text{ml}/(^{\circ}\cdot\text{cm}\cdot \text{CBF}_v)$  und  $2.6\cdot 10^{-3}/\text{CBV}_v$ . Dies gilt nur bei Messung mit exakt der gleichen ROI.

Hier muss in zukünftigen Studien noch weiter geforscht werden.

## 4.3 Einflussgrößen

### 4.3.1 Zweck der Identifizierung der Einflussgrößen

Nach der Etablierung des Phantoms war es das nächste Ziel dieser und weiterer laufender Studien, die Vergleichbarkeit von unterschiedlichen Perfusionsmessungen herzustellen. Dafür ist es essenziell, die Einflussgrößen der Perfusionsmessung zu kennen.

Wir haben die Einflussgrößen in durch den Untersucher veränderbare und nicht veränderbare Parameter aufgesplittet. Die veränderbaren Parameter können auf unterschiedlichen Ebenen der Perfusionsbestimmung liegen: Boluskonfiguration (Kontrastmittelvolumen [ml], Injektionsgeschwindigkeit [ml/sec]), Geräteparameter (Röhrenstrom [mAs], Röhrenspannung [kV], Kollimation [mm]), primäre Datenverarbeitung (Rekonstruktionskernel, Schichtdicke [mm]), sekundäre Datenverarbeitung (mathematisches Modell). Mit der Kenntnis, ob und wie die veränderbaren Parameter die Perfusionsmessung beeinflussen, können die optimalen Versuchsbedingungen (im Phantom), und die optimalen Untersuchungsparameter (*in vivo* Perfusionsmessung) festgelegt werden. In zukünftigen Studien mit mehr Wiederholungen und Variation von mehr als einem Parametern (z.B. gleichzeitige Variation von CBF und Injektionsrate) können Umrechnungsfaktoren bei Veränderung eines Untersuchungsparameter bestimmt werden, z.B. wenn die Injektionsgeschwindigkeit wegen eines ungünstigen venösen Zugangs reduziert wurde. Um welchen Faktor muss nun das CBF und CBV folglich korrigiert werden?

Da uns die nicht veränderbaren Parameter unbekannt und auch nicht einzeln eruiert sind, haben wir sie wie eine „Black-Box“ behandelt. Sie bestehen mutmaßlich hauptsächlich aus uns nicht bekannten Eigenschaften der einzelnen Computertomografen gekoppelt mit intrinsischen Annahmen und Einstellungen der Auswertesoftware (mathematisches Modell). Bei dem Vergleich der Perfusionsmessung mit verschiedenen im Phantom voreingestellten Flussraten konnten wir an unterschiedlichen CT-Scannern (Siemens Somatom Volume Zoom© / Siemens Somatom Sensation 64©) einen Unterschied der Messwerte feststellen und mit der linearen Regression Umrechnungsfaktoren bestimmen (Kap. 4.5.2).

## 4.4 Einfluss der Boluskonfiguration

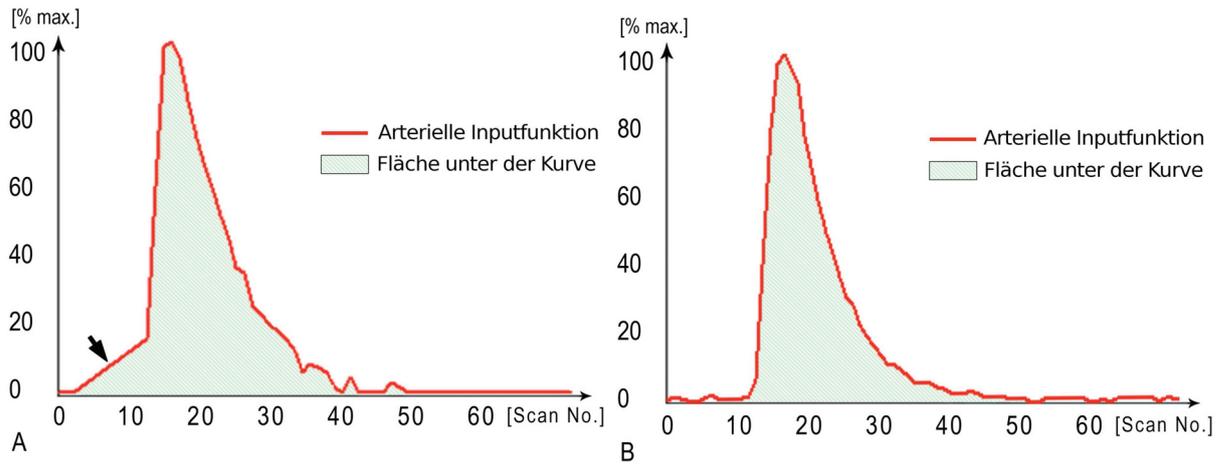
Während das verwendete Kontrastmittelvolumen keinen signifikanten Einfluss auf die gemessenen CBF- und CBV-Werte und die Injektionsgeschwindigkeit keinen signifikanten Einfluss auf die ermittelte CBF hatten, resultierte eine erhöhte Injektionsgeschwindigkeit in etwas erniedrigten CBV-Werten.

$$CBV = \frac{\int_0^{\infty} C_{tiss}(\tau) d\tau}{\int_0^{\infty} C_a(\tau) d\tau}$$

**Formel 1:** Berechnung des CBV [42]

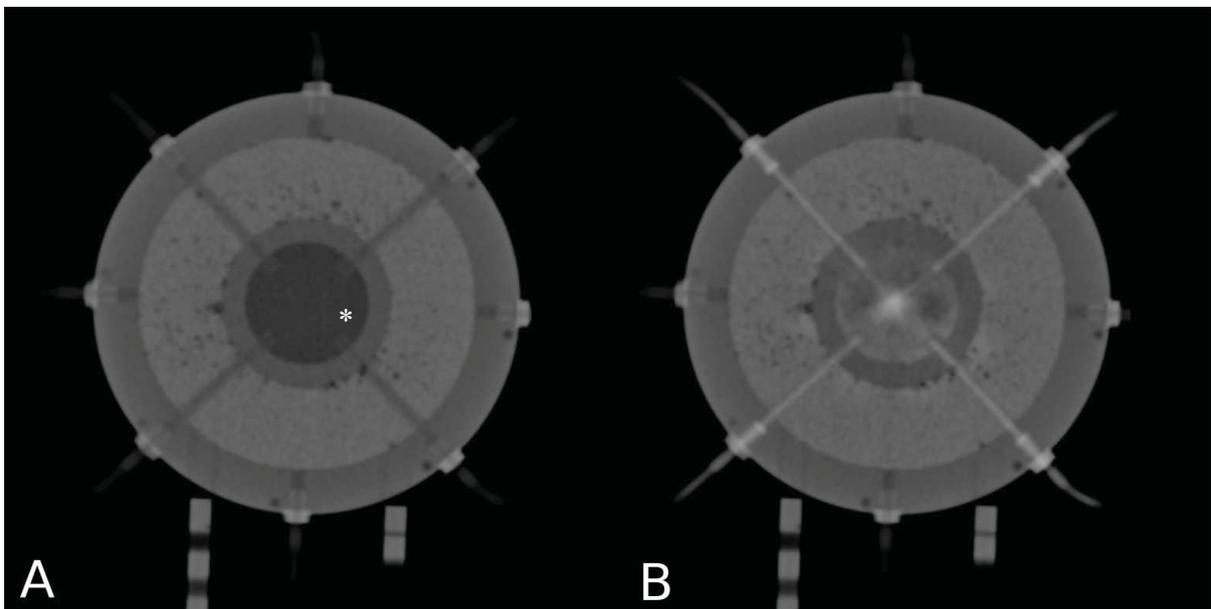
Das CBV berechnet sich (Formel 1) als Quotient aus den Flächen unter der Dichte/Zeit-Kurve im Hirnparenchym ( $C_{tiss}$ ; kurz: Parenchymkurve) und der Dichte/Zeit-Kurve im arteriellen Zufluss ( $C_a$ ; engl: Arterial Input Function; kurz: AIF) (Abbildung 20) [42].

Je schneller die Injektionsgeschwindigkeit des Kontrastmittels, desto steiler wird der Anstieg der Dichte/Zeit-Kurven, insbesondere der AIF. In unserem Phantom hat hier – in der inneren Kammer, in der die AIF abgeleitet wird (Abbildung 7 und Abbildung 21) - noch deutlich weniger Vermischung des Kontrastmittelbolus mit dem Wasser stattgefunden, und damit ist der Bolus noch am schärfsten abgrenzbar und die AIF hat den stärksten Anstieg. Der steile Anstieg führt zwangsläufig zu Problemen beim „Sampeln“ der Messwerte – die Samplerate entspricht der Bildakquisitionsrate von 1 / sec. Analysen der Dichte/Zeitkurven haben ergeben, dass die AIF bei hohen Injektionsraten (7 ml/s) einen vorzeitigen, schwachen Anstieg aufweist (Pfeil in Abbildung 20A). Dieser geht mit einer Knickbildung in den steilen Anstieg über. Die AIF zeigt diese Knickbildung mit verfrühtem Anstieg bei 5 ml/s und 3 ml/s nicht (Abbildung 20B). Dieser Fehler ist am ehesten auf die bei 1 / sec beschränkte Samplerate zurückzuführen, die zusammen mit Glättungsalgorithmen zu dieser Form der AIF bei 7 ml/sec führt.



**Abbildung 20:** Arterielle Inputfunktion und Fläche unter der Kurve gemessen im Zentrum des Phantoms (siehe **Abbildung 7**, **Abbildung 21**). A) bei KM-Injektion mit 7 ml/s und B) bei 5 ml/s. Pfeil in A: Verfrühter flacher Anstieg der AIF.

Eine zweite Erklärung für den verfrühten Anstieg der AIF könnten Aufhärtungsartefakte bei plötzlichem Erscheinen des hochkonzentrierten Kontrastmittels in der inneren Kammer des Modells sein (**Abbildung 21**).



**Abbildung 21:** Aufhärtungsartefakte am Rand der inneren Kammer (Pfeil in B) bei initialem Einströmen des Kontrastmittels. Phantom nur mit Wasser gefüllt. ROI für AIF (\* in A)

Aus Abbildung 20 und Formel 1 wird deutlich, dass sich das Integral unter AIF vergrößert und, da es im Nenner des Quotienten steht, zu einer Reduktion des CBV führt.

Eine exakte Bestimmung des CBV ist insbesondere für die Berechnung der MTT (Mean Transit Time) nach Formel 2 nötig. Während im klinischen Alltag relevante Rückschlüsse aus Veränderungen des CBV bisher hauptsächlich auf qualitativen Bewertungen des CBV beruhen, sind bestimmte Pathologien, die mit der MTT erkannt werden, an klare Grenzwerte gebunden, z.B. Erkennung eines relevanten Vasospasmus oder Bestimmung der cerebralen Reservekapazität [5, 18, 19, 43]

$$MTT = \frac{CBV}{CBF}$$

**Formel 2:** Berechnung der MTT (Mean Transit Time) aus CBF und CBV [42]

Die Perfusionsuntersuchungen an dem Phantom sollten mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 5 ml/s oder weniger durchgeführt werden, um verlässliche Werte zu erreichen. Die Kontrastmittelmenge spielt hingegen keine Rolle und kann in dem geprüften Bereich zwischen 1 ml und 3 ml variiert werden (Tabelle 3).

Aus diesen Ergebnissen leiten wir ab, dass möglichst immer die bewährte und optimale Injektionsrate beibehalten wird (in unserem Institut sind es 5 ml/sec), insbesondere wenn die Bestimmung der MTT oder eine exakte Ermittlung des CBV gefordert ist.

## **4.5 Einfluss der CT-Geräteparameter**

### **4.5.1 Beeinflussbare oder einstellbare Parameter**

Während die CBF- und CBV-Werte nicht von den Veränderungen des Röhrenstroms beeinflusst wurden, reduzierten sich sowohl CBF als auch CBV etwas mit zunehmender Röhrenspannung. Die Analyse der Perfusionsrohdaten zeigte mit zunehmender

Röhrenspannung eine Reduktion der Amplitude der Dichte/Zeit-Kurven. Dieses Phänomen ist aus der konventionellen Radiografie, aber auch der Computertomografie bekannt. Eine höhere Röhrenspannung (kV) führt zu einer Erniedrigung des Bildkontrastes [44, 45]. Der genaue Vergleich der Dichte/Zeit-Kurven im Parenchym (Parenchymkurve) und im arteriellen Zufluss (AIF) zeigt, dass die Absenkung der Amplitude der Parenchymkurve betonter ist, als die Absenkung der AIF. Nach Formel 1 führt das zur Berechnung erniedrigter CBV-Werte.

Es existieren zwei Erklärungsansätze für die erniedrigten CBF-Werte. Erstens, das Konvolutionsintegral im Nenner der Formel 3, auf dem der SVD-Algorithmus aufbaut, reduziert sich mit Reduktion der AIF-Amplitude, die sich, wie oben erwähnt bei zunehmender Röhrenspannung verringert. Allerdings wird das wiederum durch die Verringerung der Amplitude der Parenchymkurve ( $C_{tiss}$ ) ausgeglichen.

$$CBF = \frac{C_{tiss}(t)}{\int_0^{\infty} C_a(\tau)R(t-\tau)d\tau}$$

**Formel 3:** CBF. Dekonvolutionsmethode [10]

Zweitens kann aus dem Maximum der Residualfunktion das CBF abgeleitet werden, genauer das Maximum der Residualfunktion  $R(t)$  mal CBV (Formel 4 und [42]). Durch das Bildrauschen oszilliert die Residualfunktion gewöhnlich, was die Bestimmung des Maximums erschwert. Hierzu werden Rauschreduktions- und Glättungsalgorithmen verwendet. Da das Erhöhen der Röhrenspannung ebenfalls zu einer Reduktion des Rauschens, also der Oszillation führt, wird das Maximum der Residualfunktion zu niedrig berechnet. Dieser Effekt ist auch bei Verstärkung der Glättung durch die Perfusionssoftware zu reproduzieren. Verstärkt wird dieser Effekt zusätzlich durch das als Faktor in die CBF-Berechnung eingehende ebenfalls erniedrigte CBV (Formel 4).

$$CBF \approx \text{Max}_{\text{mit}}(CBV * R(t))$$

**Formel 4:** Annäherung an das CBF Berechnung nach erfolgter Dekonvolution [42]

An evaluierbaren Faktoren mögen Schichtdicke, Rekonstruktionskerne und Rotationszeit eine geringe Rolle spielen. Die Schichtdicke betrug in beiden Siemens-Computertomographen 1 cm (8 mm Toshiba). Die Rotationszeit und damit das Sampleintervall waren in beiden Scannern ebenfalls gleich.

Daraus ergibt sich, dass der Röhrenstrom in dem untersuchten Intervall ohne Bedenken reduziert werden kann und damit in einem bestimmten Rahmen die Strahlenexposition reduziert. Die Röhrenspannung kann nicht ohne Bedenken verändert werden. Da in den Standardprotokollen die geringste im Gerät einstellbare kV-Zahl (80 kV bei Siemensgeräten) verwendet wird, kann hieraus keine weitere Expositionsreduktion abgeleitet werden. Ein Anheben der Röhrenspannung, führt nicht nur zu einer erhöhten Exposition, sondern auch zu niedrigeren CBF- und CBV-Werten.

Für die Perfusionsmessungen im Phantom und am Menschen bedeutet es, dass die Röhrenspannung, und am besten auch der Röhrenstrom nicht ohne weitere Versuche und einer genauen Beschreibung der Zusammenhänge verändert werden sollte. Hier sind weitere Versuche geplant.

#### **4.5.2 Fixe, intrinsische Einflüsse des Gerätetyps**

Die ausgeprägten Unterschiede im gemessenen CBV zwischen den Siemens Computertomographen und dem Toshiba CT sind am ehesten auf die stark unterschiedliche Röhrenspannung zurückzuführen. Diese war im Toshiba CT unveränderbar bei 120 kV und bei Siemens als Standard bei 80 kV. Dies erklärt zum Teil auch die unterschiedlichen CBF-Werte. Die CBV-Werte der beiden Siemens CTs waren nicht signifikant unterschiedlich. Trotz gleicher Röhrenspannung wurden minimal, aber signifikant niedrigere CBF-Werte mit dem Somatom Sensation 64© gemessen, die auf intrinsische Faktoren der einzelnen Computertomographen zurückzuführen sind.

Die Flussreihen (Variierung der Flussgeschwindigkeit im Phantom), die an beiden Siemens-Scannern durchgeführt wurden, stehen für Messungen unterschiedlicher CBF-Werte, also dem eigentlichen Sinn der Perfusionsmessung. Wir konnten zeigen, dass die gemessenen CBF-Werte an beiden Siemens-Scannern zwar signifikant unterschiedlich

sind, aber wir konnten den Zusammenhang identifizieren. Es besteht ein positiver linearer Zusammenhang und mit Hilfe der linearen Regression konnte mit hoher Signifikanz eine Umrechnungsformel zwischen den beiden Geräten ermittelt werden.

$$CBF_{\text{Sensation 64}} = 0,878 * CBF_{\text{Volume Zoom}} + 13,132$$

**Formel 5:** Umrechnung der am Siemens Volume Zoom© ermittelten CBF-Werte in am Siemens Sensation 64© zu erwartende CBF-Werte

Auf der Suche nach vergleichbaren Perfusionsparametern müssen noch weitere Geräte mit gleichen Bedingungen untersucht werden. Eine Wiederholung der Messreihen am Toshiba-CT mit gleichen Parametern wie an den Siemens-CTs sollte angestrebt werden. Insbesondere sollten die Untersuchungsbedingungen von unterschiedlichen Herstellern normiert werden, um sich dem Ziel von vergleichbaren absoluten Perfusionswerten anzunähern.

Eine exakte Übertragbarkeit dieser Phantommessungen mit ihren Einheiten auf den Menschen muss noch untersucht werden. Wenn das der Fall wäre, könnte diese Formel für verschiedenste Geräte ermittelt werden und dann im klinischen Alltag oder wichtiger noch in Studien zur Anwendung kommen. Vorausgesetzt die Untersuchungsbedingungen wären gleich gewesen.

## **4.6 Einfluss der primären Nachverarbeitung**

### **4.6.1 Einfluss der primären Nachverarbeitung (Rekonstruktionskernel)**

Dass die Perfusionsparameter eine höhere Streuung bei den hochauflösenden Kernen zeigen ist relativ einleuchtend. Es ist bekannt, dass hochauflösende Kernel ein deutlich höheres Bildrauschen produzieren [46], und dadurch natürlich die Messergebnisse einer höheren Streuung unterliegen. Die minimal, aber etwas höheren Mittelwerte des CBF und CBV bei hochauflösenden Kernen oder umgekehrt, die niedrigeren Mittelwerte des CBF

und CBV bei glättenden, niedrigauflösenden Kernen sind analog wie bei erhöhter Röhrenspannung über das geringere Bildrauschen zu erklären.

Als nicht valide zur Bestimmung der Perfusionsparameter stufen wir die Effekte bei den Kernen H50 und H60 ein. Zwischen den Kernen H20 bis H40 gibt es keine relevanten Unterschiede. Empfehlenswert für weitere Experimente und die Messung beim Menschen ist der Kernel H20, da er aufgrund des geringsten Bildrauschens auch die kleinste Streuung der Perfusionsparameter aufweist. Damit ist bei Verwendung dieses Kernels die Präzision (als Gütekriterium eines Messinstrumentes) am höchsten. Da es sich hier um eine Option bei der Nachverarbeitung handelt, ergibt sich hieraus keine Veränderung des Protokolls die den Probanden betreffen, wie Strahlenexposition oder Kontrastmittelmenge.

#### **4.6.2 Einfluss der sekundären Nachverarbeitung (mathematisches Modell)**

Es ist bemerkenswert, dass die Mittelwerte der CBF- und CBV-Bestimmung mit SVD und dem Maximum Slope Model sich fast um das Zweifache unterscheiden. Das mag an generellen Problemen der Messung des CBF mit der CT liegen. Der Rausch-Kontrast-Abstand ist bei der Perfusionsmessung sehr gering. Dadurch ist eine präzise Messung der Dichte/Zeit-Kurven sehr erschwert. Mit unseren Experimenten konnten wir beweisen, dass auch die Berechnung auf ein und demselben Datensatz zu unterschiedlichen Ergebnissen führt, und damit die Kalibrierung der Modelle unterschiedlich ist. Aus unseren Studien schließen wir, dass eine Kalibrierung, wie Ostergaard [9] bereits empfohlen hat, angestrebt werden sollte. Im Gegensatz zu Ostergaards Vorschlag, der sich auf den SVD-Algorithmus bezog, innerhalb eines Individuums an gesunder weißer Substanz zu eichen, halten wir eine Kalibrierung der Messsysteme an einem Phantom für sinnvoller. Ziel muss es sein, Perfusionsparameter verschiedener Systeme vergleichbar zu machen. Nur so wären z.B. Perfusionsparameter in wissenschaftlichen Artikel, oder Parameter von Patienten, die an unterschiedlichen Krankenhäusern behandelt und gemessen wurden, vergleichbar. Grundlage einer Eichung muss sein, dass eine Korrelation zwischen den Werten beider mathematischen Modelle besteht, was in zukünftigen Studien gezeigt werden muss.

Des Weiteren ist es bekannt, dass das Maximum Slope Modell verlässliche Werte nur bei sehr hohen Injektionsraten (beim Menschen ca. 15 ml/sec) liefert [47], und in der Praxis

eher nur für qualitative Auswertungen verwendet wird und zum größten Teil von den Computertomographen-Herstellern zugunsten des SVD-Algorithmus verlassen wird. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass beim SVD-Algorithmus die Samplingrate von 1/s auf 0,5/s bis 0,25/s gesenkt werden kann [13, 48], was mit dem Maximum Slope Model nicht möglich ist [49]. Dies kann zur Senkung der Strahlenexposition oder Abdeckung eines größeren Bereichs des Gehirns genutzt werden. Darüber hinaus ist es möglich, mit dem SVD-Algorithmus die Perfusionsparameter MTT und Tmax zu berechnen, die eine höhere Genauigkeit und Spezifität haben und dadurch eine höhere Relevanz in der Schlaganfallbildgebung als z.B. TTP [12].

Aufgrund dessen und aufgrund unserer Erfahrung im klinischen Alltag und mit dem Perfusionsphantom sehen wir uns weiter in unserer Entscheidung bestätigt, den SVD-Algorithmus als Goldstandard für die Perfusionsberechnungen zu verwenden.

#### **4.7 Untersuchungen im MRT**

Es wurde begonnen, das Phantom auch im MRT zu untersuchen. Das Phantom erfüllt die wesentlichen Kriterien, um sicher im MRT verwendet zu werden. Es ist aus ausschließlich nichtmagnetischen Teilen gefertigt. Die einzige Komponente, die nicht MRT-tauglich war, die Sellink-Pumpe, wurde über verlängerte Schläuche außerhalb des Messraumes aufgestellt. Das Phantom ist vollständig wasserdicht, so dass keine Gefahr für die technischen Anlagen besteht.

Da die heute beim Menschen verbreitete Technik der Perfusionsmessung am Gehirn auf der Suszeptibilitätsmessung mit EPI-Sequenzen basiert [50, 51], das Phantom an sich aber zu starker Suszeptibilität führt, musste eine andere Methode zum Einsatz kommen.

Es wurde eine Perfusionsmessung mit schnell aufeinanderfolgenden T1-gewichteten Bildern, die im Gegensatz zur erst genannten Methode, das passierende Kontrastmittel als positives Signal darstellt [50, 52]. Da auch die T1w-Gradientenechosequenzen stark artefaktbehaftet waren, versuchten wir, eine T1w-Spinecho-Sequenz so anzupassen, dass sie im 1,5 sec Takt wiederholt werden konnte. Allerdings war es dann nur noch möglich, eine einzelne Schicht, in mäßiger Qualität mit einer gerade ausreichenden Frequenz aufzunehmen. Allerdings reichte die Qualität dieser Messwerte (schlechte SNR, Abdeckung nur einer Schicht, Samplingrate 0,66/sec) noch nicht aus, um sie weiter zu verwerten und Perfusionsparameter zu berechnen. Hier muss in zukünftigen Experimenten

ein geeignetes Material für das Parenchym gefunden werden, das weniger Suszeptibilitätsartefakte produziert und damit zuerst eine bessere SNR der Bilder hervorbringt und im optimalen Fall schnelle Gradientenecho-Sequenzen oder noch schnellere EPI-Sequenzen (für die „Suszeptibilitätsperfusion“) zulässt.

## 5 Schlussfolgerung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Perfusionsphantom entwickelt, das sich für repetitive Messungen der cerebralen Perfusionsparameter eignet und Variationsanalysen der einzelnen Einflussgrößen zulässt. Es ist in der CT sehr gut verwendbar und erfüllt die Gütekriterien der klassischen Testtheorie: Objektivität, Validität, Reliabilität.

In der MRT ist das Phantom in der aktuellen Form aufgrund der Artefakte, die es produziert, noch nicht verwendbar. Hier muss in zukünftigen Experimenten ein geeignetes Material für das Parenchym gefunden werden.

Mit dem Phantom war es möglich, die relevanten Einflussgrößen für die Messung der Perfusionsparameter im CT zu finden und die optimalen Parameter zu ermitteln (siehe Tabelle 3).

Während die Boluskonfiguration (Injektionsrate und Injektionsmenge des Kontrastmittels), der Röhrenstrom (mAs) und die Auswahl eines glättenden, kontrastreichen Kernels (H20 - H40) keinen Einfluss auf die gemessenen und berechneten Absolutwerte der Perfusionsparameter (CBF und CBV) hatten, führten Veränderungen an Röhrenspannung (kV), die Auswahl eines kantenbetonenden, kontrastärmeren Kernels (H50-H60), Berechnung mit dem Maximum Slope Model anstatt mit dem SVD-Algorithmus und Messung mit einem CT eines anderen Herstellers mit anderer Röhrenspannung zu unterschiedlichen absoluten Perfusionsparametern. Dies bedeutet, dass die Untersuchungsparameter im klinischen Alltag vereinheitlicht werden müssen, wenn sie vergleichbar sein sollen. Insbesondere muss die Röhrenspannung (z.B. bei 80 kV) fixiert werden, der H20 Kernel benutzt werden, und die mathematischen Modelle müssen auf die gleichen Normwerte, am besten an einem Phantom, kalibriert werden.

Eine Formel zur Umrechnung der am Siemens Volume Zoom© ermittelten CBF-Werte in am Siemens Sensation 64© zu erwartende CBF-Werte wurde entwickelt ( $CBF_{\text{Sensation 64}} = 0,878 * CBF_{\text{Volume Zoom}} + 13,132$ ) und ich bin zuversichtlich, dass für andere Geräte und andere Untersuchungsbedingungen (z.B. andere Injektionsrate des Kontrastmittels) ebensolche Formeln entwickelt werden können. Damit wurde der Grundstein gelegt, die Absolutwerte der Perfusionsparameter vergleichbar zu machen.

Parameter	Einheit	Standardwert	Beste Werte
Röhrenstrom	mAs	80 (Siemens) 120 (Toshiba)	80
Röhrenspannung	kV	150 (Siemens) 70 (Toshiba)	120
Rekonstruktionskernel		H30	H20
Flussrate der Rollerpumpe	ml/min	400	400
Kontrastmittelmenge	ml	2	1 - 3
Injektionsgeschwindigkeit des Kontrastmittels	ml/s	5	2 - 5

**Tabelle 3:** Optimale / Beste im Experiment ermittelte Parameter zur Perfusionsmessung am Phantom.

## 5.1 Aussichten

In Zukunft müssen noch für die Veränderung der Untersuchungsparameter weitere Umrechnungsvorschriften bestimmt werden (z.B. Injektionsgeschwindigkeit wurde wegen eines ungünstigen venösen Zugangs reduziert. Um welchen Faktor muss das CBF und CBV korrigiert werden? Dazu sind wiederholte Messungen mit höherer Anzahl der Variation der einstellbaren Untersuchungsparameter und Pumpenfluss nötig.

Analoge Untersuchungen zu den anderen Perfusionsparametern wie MTT, Tmax würden die Arbeit abrunden.

Um vor allem die Umrechnung zwischen verschiedensten Computertomographen zu ermöglichen, müssen ausgedehnte Studien an möglichst vielen Computertomographen folgen. Anstatt dann mit einer großen Menge an Umrechnungsformeln zu arbeiten, wäre es das sinnvollste, Messsysteme auf einen Standard zu kalibrieren.

Für das CT wurde gezeigt, dass das Perfusionsphantom bestimmungsgerecht funktioniert. Ein weiteres Zukunftsziel ist es, das Phantom für das MRT anzupassen und dort analoge Experimente durchzuführen, vielleicht sogar die MRT-Perfusion auf die CT-Perfusion zu kalibrieren (oder umgekehrt).

## 6 Zusammenfassung

Die Validität der gemessenen Absolutwerte von Perfusionsparametern wurde nie unmittelbar überprüft. Die in der Literatur von unterschiedlichen Arbeitsgruppen veröffentlichten absoluten Normwerte für Perfusionsparameter sind sehr unterschiedlich, was dazu führt, dass Studien und klinische Ergebnisse nicht unmittelbar vergleichbar sind.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Phantom entwickelt, welches die cerebrale Durchblutung simuliert und sich für repetitive Messungen der cerebralen Perfusionsparameter mit konstanten Perfusionbedingungen unter Variierung der Messparameter im CT eignet.

Die Objektivität, Validität und Reliabilität des Phantoms und des Messsystems konnte nachgewiesen werden.

Mit dem Phantom war es möglich, die relevanten Einflussgrößen auf die quantitative cerebrale Perfusionsmessung im CT zu finden und die optimalen Untersuchungsparameter zu ermitteln:

Während die Boluskonfiguration (Injektionsrate und Injektionsmenge des Kontrastmittels), der Röhrenstrom (mAs) und die Auswahl eines glättenden, kontrastreichen Kernels (H20 - H40) keinen Einfluss auf die gemessenen und berechneten Absolutwerte der Perfusionsparameter (CBF und CBV) hatten, führten Veränderungen an Röhrenspannung (kV), die Auswahl eines kantenbetonenden, kontrastärmeren Kernels (H50-H60), Berechnung mit dem Maximum Slope Model anstatt mit dem SVD-Algorithmus und Messung mit einem CT eines anderen Herstellers mit anderer Röhrenspannung zu unterschiedlichen absoluten Perfusionsparametern.

Schließlich wurde eine Formel zur Umrechnung der CBF-Werte zwischen zwei Siemens-CTs entwickelt ( $CBF_{\text{Sensation 64}} = 0,878 * CBF_{\text{Volume Zoom}} + 13,132$ ).

Damit wurde der Grundstein gelegt, für andere Geräte und unterschiedliche Untersuchungsbedingungen (z.B. KM-Injektionsrate) ebensolche Formeln zu entwickeln, die dann die absoluten Perfusionsparameter vergleichbar machen.

## 7 Abkürzungen

CT	Computertomografie / Computertomograf
MRT	Magnet Resonanz Tomografie / Tomograf
CTP	CT-Perfusion
SAB	Subarachnoidalblutung
AVM	Arterio-Venöse-Malformation
HE	Hounsfield-Einheiten [29]
CBF	Cerbraler Blutfluss, Cerebral Blood Flow
CBV	Cerebrales Blutvolumen, Cerebral Blood Volume
MTT	Mittlere Transit Zeit, Mean Transit Time
TTP	Time To Peak, (siehe Einleitung)
Tmax	Zeit bis zum Maximum der Parenchymkurve
FOV	Field of View
ROI	Region of Intrest
VOI	Volume of Intrest
AIF	Arterielle Inputfunktion
SVD	single value deconvolution
KM	Kontrastmittel
SNR	Signal to Noise Ratio / Signal zu Rauch Verhältniss
CNR	Contrast to Noise Ratio / Kontrast zu Rauch Verhältniss
POM	Polyoxymethylene
PMMA	Polymethylmethacrylat, Acrylglas
PVC	Polyvinylchlorid
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine

## 8 Referenzen

1. Latronico, N., et al., *Response to Letters by Lee et al and Lev et al.* Stroke, 2006. **37**: p. 2203.
2. Lee, T.Y., et al., *Cerebral blood flow threshold of ischemic penumbra and infarct core in acute ischemic stroke: a systematic review.* Stroke, 2006. **37**(9): p. 2201.
3. Lev, M.H., et al., *Cerebral blood flow thresholds in acute stroke triage.* Stroke, 2006. **37**(9): p. 2202.
4. Wintermark, M., et al., *Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra: receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke.* Stroke, 2006. **37**(4): p. 979-85.
5. Janssen, H., et al., *CT Perfusion im Diamox-Test: Ein neuer Ansatz zur Analyse eines etablierten Verfahrens.* Fortschr Röntgenstr, 2010. **S01**: p. VO219\_2.
6. Koenig, M., et al., *Perfusion CT of the brain: diagnostic approach for early detection of ischemic stroke.* Radiology, 1998. **209**(1): p. 85-93.
7. Axel, L., *Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis.* Radiology, 1980. **137**(3): p. 679-86.
8. Klotz, E. and M. Konig, *Perfusion measurements of the brain: using dynamic CT for the quantitative assessment of cerebral ischemia in acute stroke.* Eur J Radiol, 1999. **30**(3): p. 170-84.
9. Ostergaard, L., et al., *High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part II: Experimental comparison and preliminary results.* Magn Reson Med, 1996. **36**(5): p. 726-36.
10. Ostergaard, L., et al., *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): p. 715-25.

11. Turowski, B., *Untersuchung zur Erfassung zerebraler Zirkulationsstörungen nach Subarachnoidalblutung - Einsatz der CT-Perfusion*, in *Habilitationsschrift*. 2007, Universitäts und Landesbibliothek Düsseldorf: Düsseldorf. p. 35.
12. Wintermark, M., et al., *Accuracy of dynamic perfusion CT with deconvolution in detecting acute hemispheric stroke*. *Am J Neuroradiol*, 2005. **26**(1): p. 104-12.
13. Wintermark, M., et al., *Dynamic perfusion CT: optimizing the temporal resolution and contrast volume for calculation of perfusion CT parameters in stroke patients*. *Am J Neuroradiol*, 2004. **25**(5): p. 720-9.
14. Rother, J., et al., *Effect of intravenous thrombolysis on MRI parameters and functional outcome in acute stroke <6 hours*. *Stroke*, 2002. **33**(10): p. 2438-45.
15. von Kummer, R., et al., *Sensitivity and prognostic value of early CT in occlusion of the middle cerebral artery trunk*. *Am J Neuroradiol*, 1994. **15**(1): p. 9-15; discussion 16-8.
16. Nabavi, D.G., et al., *MOSAIC: Multimodal Stroke Assessment Using Computed Tomography: novel diagnostic approach for the prediction of infarction size and clinical outcome*. *Stroke*, 2002. **33**(12): p. 2819-26.
17. Reichenbach, J.R., et al., *Acute stroke evaluated by time-to-peak mapping during initial and early follow-up perfusion CT studies*. *Am J Neuroradiol*, 1999. **20**(10): p. 1842-50.
18. Wintermark, M., et al., *Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: utility of perfusion CT and CT angiography on diagnosis and management*. *Am J Neuroradiol*, 2006. **27**(1): p. 26-34.
19. Turowski, B., et al., *Assessment of changes in cerebral circulation time due to vasospasm in a specific arterial territory: effect of angioplasty*. *Neuroradiology*, 2005. **47**(2): p. 134-43.
20. Boxerman, J.L., K.M. Schmainda, and R.M. Weisskoff, *Relative cerebral blood volume maps corrected for contrast agent extravasation significantly correlate with*

- glioma tumor grade, whereas uncorrected maps do not.* AJNR Am J Neuroradiol, 2006. **27**(4): p. 859-67.
21. Law, M., et al., *Gliomas: predicting time to progression or survival with cerebral blood volume measurements at dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging.* Radiology, 2008. **247**(2): p. 490-8.
  22. Tsien, C., et al., *Parametric response map as an imaging biomarker to distinguish progression from pseudoprogression in high-grade glioma.* J Clin Oncol, 2010. **28**(13): p. 2293-9.
  23. Krishnan, S., et al., *Current status of functional MR imaging, perfusion-weighted imaging, and diffusion-tensor imaging in Alzheimer's disease diagnosis and research.* Neuroimaging Clin N Am, 2005. **15**(4): p. 853-68, xi.
  24. Wintermark, M., et al., *Using 80 kVp versus 120 kVp in perfusion CT measurement of regional cerebral blood flow.* Am J Neuroradiol, 2000. **21**(10): p. 1881-4.
  25. Petrik, M., et al., *[No detectable nephrotoxic side effect using a dimer, non-ionic contrast media in cerebral perfusion computed tomography in case of suspected brain ischemia].* Röfo, 2005. **177**(9): p. 1242-9.
  26. Silvennoinen, H.M., et al., *Increasing contrast agent concentration improves enhancement in first-pass CT perfusion.* Am J Neuroradiol, 2007. **28**(7): p. 1299-303.
  27. Schaefer, P.W., et al., *First-pass quantitative CT perfusion identifies thresholds for salvageable penumbra in acute stroke patients treated with intra-arterial therapy.* Am J Neuroradiol, 2006. **27**(1): p. 20-5.
  28. Claus Jönsson, A.F., *Die Top Ten der schönsten physikalischen Experimente.* 2005: Rowohlt Tb. p. 16.
  29. Hounsfield, G.N., *Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system.* Br J Radiol, 1973. **46**(552): p. 1016-22.

30. Thompson, M., M. Northmore-Ball, and K. Tanner, *Tensile mechanical properties of polyacetal after one and six months' immersion in Ringer's solution*. J Mater Sci Mater Med, 2001. **12**(10-12): p. 883-7.
31. Lienert, G.A. and U. Raatz, *Testaufbau und Testanalyse*. 6. Auflage ed. 1998, Weinheim: BeltzPVU. p. 7.
32. Leppmeier, M., *Kugelpackungen von Kepler bis heute*. 1. Auflage ed. 1997, Braunschweig/Wiesbaden: Vieweg Verlagsgesellschaft. p. 56.
33. *Theorie der endlichen Kugelpackungen*. 2011: [www.wikipedia.de](http://www.wikipedia.de).
34. Witzleb, E., *Funktion des Gefäßsystems*, in *Physiologie des Menschen*, T.G. Schmidt R.F., Editor. 1990, Springer. p. 605.
35. Pawlik, G., A. Rackl, and R.J. Bing, *Quantitative capillary topography and blood flow in the cerebral cortex of cats: an in vivo microscopic study*. Brain Res, 1981. **208**(1): p. 35-58.
36. Penn, R.D., R. Walser, and L. Ackerman, *Cerebral blood volume in man. Computer analysis of a computerized brain scan*. JAMA, 1975. **234**(11): p. 1154-5.
37. Bassingthwaighe, J.B. and H.V. Sparks, *Indicator dilution estimation of capillary endothelial transport*. Annu Rev Physiol, 1986. **48**: p. 321-34.
38. Lassen, N.A., et al., *Blood-brain barrier studies in man using the double-indicator method*. Am J Physiol, 1971. **220**(6): p. 1627-33.
39. Lassen, N.A., *Proceedings: Local blood flow measured by tissue sampling techniques using diffusible indicators*. Arzneimittelforschung, 1975. **25**(6): p. 985.
40. Maciak, A., et al., *A capillary-based perfusion phantom for the simulation of brain perfusion for MRI*. Röfo, 2010. **182**(10): p. 883-90.
41. Meyer, J.S., et al., *Mapping local blood flow of human brain by CT scanning during stable xenon inhalation*. Stroke, 1981. **12**(4): p. 426-36.

42. Eastwood, J.D., et al., *CT perfusion scanning with deconvolution analysis: pilot study in patients with acute middle cerebral artery stroke*. *Radiology*, 2002. **222**(1): p. 227-36.
43. Turowski, B., et al., [*Cerebral perfusion computerized tomography in vasospasm after subarachnoid hemorrhage: diagnostic value of MTT*]. *Röfo*, 2007. **179**(8): p. 847-54.
44. Laubenberger, T. and J. Laubenberger, *Technik der medizinischen Radiologie: Diagnostik, Strahlentherapie, Strahlenschutz. Für Ärzte, Medizinstudenten und MTRA*. 7. Auflage ed. 1999: Deutscher Ärzte-Verlag. p. 52.
45. Schmidt, T., *Strahlenphysik, Strahlenbiologie, Strahlenschutz*. 1. Auflage ed. Handbuch Diagnostische Radiologie, ed. J. Freyschmidt. 2002, Berlin: Springer. p. 18.
46. Reiser, M.F., et al., *Multislice CT (Medical Radiology / Diagnostic Imaging)*. 3rd ed ed. 2008, Berlin Heidelberg. p. 53.
47. König, M., E. Klotz, and L. Heuser, [*Cerebral perfusion CT: theoretical aspects, methodical implementation and clinical experience in the diagnosis of ischemic cerebral infarction*]. *Röfo*, 2000. **172**(3): p. 210-8.
48. Shankar, J.J., C. Lum, and M. Sharma, *Whole-brain perfusion imaging with 320-MDCT scanner: Reducing radiation dose by increasing sampling interval*. *Am J Roentgenol*, 2010. **195**(5): p. 1183-6.
49. Kloska, S.P., et al., *Increasing sampling interval in cerebral perfusion CT: limitation for the maximum slope model*. *Acad Radiol*, 2010. **17**(1): p. 61-6.
50. Hacklander, T., J.R. Reichenbach, and U. Modder, *Comparison of cerebral blood volume measurements using the T1 and T2\* methods in normal human brains and brain tumors*. *J Comput Assist Tomogr*, 1997. **21**(6): p. 857-66.

51. Rempp, K.A., et al., *Quantification of regional cerebral blood flow and volume with dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging*. Radiology, 1994. **193**(3): p. 637-41.
52. Hacklander, T., et al., *Measurement of cerebral blood volume via the relaxing effect of low-dose gadopentetate dimeglumine during bolus transit*. Am J Neuroradiol, 1996. **17**(5): p. 821-30.

## 9 Danksagungen

Ich danke Herrn Prof. G. Antoch für die Unterstützung und Motivation.

Ich danke Herrn Privatdozent Dr. Turowski und Dr. C. Mathys, meinen Betreuern, für die Überlassung des Themas und die nie endende Unterstützung in allen Phasen der Dissertation. Mein besonderer Dank gilt hier Herrn Privatdozent Dr. Turowski für die investierte Arbeit, die Motivation und die Geduld die er aufgebracht hat.

Ich danke Herrn Müller aus der Feinmechanikwerkstat, er hat den, auf Baumarktmaterialien basierenden, Prototypen in ein professionelles Phantom verwandelt.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner ganzen Familie und insbesondere meiner Frau Natalie und meinem Sohn Linus für ihre Nachsicht in den Stunden in denen ich nicht für sie da war. Meiner Frau danke ich zusätzlich für die Durchsicht der Arbeit und ihre Motivation.