

Aus der Klinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Reduktion der Messunsicherheit der kontrastmittelgestützten  
Perfusionsbildgebung in der Kernspintomographie

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Peter Brunecker

aus Königs Wusterhausen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. A. Villringer  
2. Prof. Dr. rer. nat. habil. H. Moeller  
3. Prof. Dr. rer. nat. K. Obermayer

Datum der Promotion: 22. März 2010

## Inhaltsverzeichnis

Gegenstand der Dissertationsschrift	4
Zusammenfassung	5
Einleitung	7
Zielstellung	7
Methodik	7
Ergebnisse	12
Diskussion	15
Referenzen	17
Lebenslauf	20
Anteilerklärung	24
Selbständigkeitserklärung	27

## **Gegenstand der Dissertationsschrift**

Publikation 1: Brunecker P, Endres M, Nolte CH, Schultze J, Wegener S, Jungehülsing GJ, Müller B, Kerskens CM, Fiebach JB, Villringer A, Steinbrink J (2008) Evaluation of an AIF correction algorithm for dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MRI. *Magn Reson Med* 60:102-110.

Publikation 2: Jungehülsing GJ, Brunecker P, Nolte CH, Fiebach JB, Kunze C, Doepp F, Villringer A, Schreiber SJ (2008) Diagnostic transcranial ultrasound perfusion-imaging at 2.5 MHz does not affect the blood-brain barrier. *Ultrasound Med Biol* 34:147-150.

Publikation 3: Brunecker P, Villringer A, Schultze J, Nolte CH, Jungehülsing GJ, Endres M, Steinbrink J (2007) Correcting saturation effects of the arterial input function in dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI: a Monte Carlo simulation. *Magn Reson Imaging* 25:1300-1311.

Publikation 4: Wuerfel J, Bellmann-Strobl J, Brunecker P, Aktas O, McFarland H, Villringer A, Zipp F (2004) Changes in cerebral perfusion precede plaque formation in multiple sclerosis: a longitudinal perfusion MRI study. *Brain* 127:111-119.

## Zusammenfassung

Hintergrund: Perfusionsmessungen des Gehirns mittels Magnetresonanztomographie (MRT) werden im Wesentlichen mit Bolus-Track-Techniken durchgeführt. Der bisherige Ansatz hat zwei relevante Limitationen: i) Bei wiederholten Messungen am gleichen Individuum zeigen die Perfusionsparameter eine hohe Varianz und erschweren somit longitudinale Studien. ii) Die Perfusionskarten sind bislang nur unzureichend quantifizierbar, wobei im Fall einer eingeschränkten Blut-Hirn-Schranke ein besonderes Fehlerpotential vorliegt. Es wurde daher die Hypothese verfolgt, dass der Einfluss beider Faktoren durch die Anwendung zweier Postprocessing-Strategien begrenzt werden kann.

Methoden: Zur Überwindung dieser beiden Limitationen wurde eine verbesserte Nachverarbeitung der MRT-Daten entwickelt: i) Zur Reduktion der Varianz der Perfusionsparameter dient ein neuer Algorithmus zur Korrektur von Sättigungseffekten in der Arteriellen Inputfunktion. ii) Um eine Bestimmung der Perfusionsparameter auch bei gestörter Blut-Hirn-Schranke zu ermöglichen, wurde ein bereits publiziertes Verfahren als Software implementiert. Beide Verfahrensverbesserungen wurden in klinischen Studien angewandt bzw. evaluiert und in einem Fall auch in einer Computersimulation getestet. Schließlich wird ein Ausblick auf ein neues Konzept zur Absolutquantifizierung durch Integration individueller angiographischer Daten gegeben.

Resultate: i) Die Methode zur Varianzreduktion mittels verbesserter Darstellung der arteriellen Inputfunktion erwies sich in Monte-Carlo-Simulationen als robust. Insbesondere konnte gezeigt werden, dass sich damit die Bolus-Track-Bildgebung auch bei geringem Signal-Rausch-Verhältnis oder hohen Kontrastmitteldosierungen anwenden lässt (Brunecker et al., 2007a). Die Ergebnisse einer Humanstudie (n = 21) mit wiederholten Messungen am gleichen Individuum belegten ferner, dass diese Methode die Sensitivität und Reproduzierbarkeit einer Messung erhöhen kann (Brunecker et al., 2008a) und somit im Ausblick die Möglichkeit bietet, neue Formen longitudinaler Studien zu betreiben. ii) In einem anderen Anwendungsfeld wurden bei Patienten mit Multipler Sklerose trotz bestehender Extravasation des Kontrastmittels longitudinale Perfusionsveränderungen mit der MRT quantifiziert (Wuerfel et al., 2004).

Diese Technik fand weiter in einer Studie zur Sicherheit der kontrastmittelbasierten Ultraschallbildgebung Anwendung (Jungehulsing et al., 2008). Erste Resultate an in-vivo-Daten (Brunecker et al., 2007b) weisen ferner auf die potentielle Nutzbarkeit der individuellen Gefäßgeometrie zur Quantifizierung der Bolus-Track-Technik hin.

Zusammenfassung: Die neu entwickelten Methoden und Werkzeuge für die Bolus-Track-Bildgebung am menschlichen Gehirn erlauben eine Erweiterung des Anwendungsfeldes und tragen zudem zu einer erhöhten Sensitivität sowie Reproduzierbarkeit dieser Technik bei. Insbesondere i) die Reduktion von arteriellen Sättigungseffekten sowie ii) die Anwendbarkeit der Bolus-Track-Bildgebung trotz gestörter Blut-Hirn-Schranke erwiesen sich als erfolgversprechende Ansätze. Ferner scheint das Heranziehen angiographischer Informationen ein möglicher Ansatz zur Absolutquantifizierung der Perfusionsbildgebung zu sein.

## **Einleitung**

Mit der Kernspintomographie steht heute eines der leistungsfähigsten bildgebenden Verfahren zur Diagnostik zerebraler Perfusionsstörungen zur Verfügung (Warach, 2003). Die klinisch am weitesten verbreitete Methode, die Bolus-Track-Bildgebung, verwendet dazu ein paramagnetisches Kontrastmittel, dessen An- und Abflutverhalten gemessen und ausgewertet wird (Barbier et al., 2001). Dabei weisen die bislang verwendeten Auswertestrategien allerdings zwei relevante Limitierungen auf: i) Eine hohe *intra-individuelle* Varianz von Messung zu Messung wird beobachtet, die longitudinale Studien erschwert und bedingt ist durch Partialvolumen- und Sättigungseffekte in der Anflutkurve der Arterien, der Arteriellen Inputfunktion (AIF) (van Osch et al., 2005; Ellinger et al., 2000). ii) Eine Absolutquantifizierung, und damit der *inter-individuelle* Vergleich, ist derzeit nicht möglich, da das arterielle Partialvolumen in der Regel nicht bekannt ist (Calamante et al., 2007). Letzteres verhindert u.a. eine quantitative Beurteilung der Pathophysiologie bei Patienten mit akuter zerebraler Ischämie, so dass therapeutische Optionen bislang nur von der räumlichen Ausdehnung der Infarkte abhängig gemacht werden (Luby und Warach, 2007).

## **Zielstellung**

Zielstellung war die Reduktion der Messunsicherheit in der kontrastmittelbasierten Bolus-Track-Bildgebung zum Zwecke der exakten Beschreibung der zerebralen Perfusion. Um dies zu erreichen, war ein Verfahren zur Korrektur von in arteriellen Inputfunktionen häufig auftretenden Artefakten zu entwickeln. Darüber hinaus war die zerebrale Perfusion absolut zu quantifizieren. Letzteres sollte durch eine Überlagerung mit angiographischen Informationen erreicht werden.

## **Methodik**

### Korrektur der AIF

Eine wichtige Artefaktquelle bei der Berechnung zerebraler Perfusionsparameter stellt eine deformierte AIF dar. Dabei sind deren Artefakte in der Regel auf einen Bereich um das erste Maximum der Anflutungskurve („first pass“) beschränkt (Brunecker et al.,

2000). Hieraus ergab sich das Ziel, diesen Teil der AIF aus den verbliebenen Informationen – den als ungestört angenommenen Abschnitten vor und nach dem „first pass“ – zu rekonstruieren. Dazu wurde ein Transport-Dispersions-Modell zur Beschreibung des Übergangs des Kontrastmittels vom arteriellen in den kapillären Teil des Blutkreislaufs aufgegriffen (Kerskens, 1998a; Kerskens et al., 1998b). Angepasst an die Fragestellung der Artefaktkorrektur musste dazu allerdings noch die zugrundeliegende partielle Differentialgleichung für die entsprechenden Randbedingungen gelöst werden (Brunecker et al., 2003; 2007a). Die dabei gewonnenen Lösungen wurden ferner auf ihre Anwendbarkeit hinsichtlich der Quantifizierung klinischer Perfusionsstudien untersucht. Die dazu notwendigen Berechnungen erfolgten auf einem dafür zusammengestellten Computercluster, basierend auf dem Konzept der Parallelen Virtuellen Maschine (Geist et al., 1994).

Ferner war die Entwicklung eines automatischen Verfahrens zur Identifikation des deformierten Abschnitts der AIF notwendig, in deren Ergebnis ein statistisches Kriterium stand. Ein dadurch als artefaktbetroffen identifizierter Abschnitt der AIF wird nun durch ein zusammengesetztes Polynom ersetzt, dessen Parametrisierung mittels globaler Optimierung erfolgt. Aufgrund der Tatsache, dass die Optimierungslandschaft in diesem Fall hochdimensional, flach und verrauscht ist, wurde ein schneller, robuster Algorithmus benötigt. Mit dem DIRECT-Algorithmus' („Dividing rectangles“; Gablonsky et al., 2001) wurde schließlich auch ein geeignetes Verfahren gefunden. Der ursprünglich in FORTRAN vorliegende Code wurde dazu in C konvertiert und um eine Schnittstelle erweitert.

Eine ganz andere Ursache für Artefakte in der AIF stellt dagegen eine gestörte Blut-Hirn-Schranke dar, wie sie unter anderem bei Patienten mit Multipler Sklerose zu beobachten ist (Abbildung 1). Für diese Problemstellung wurde auf methodischer Grundlage von Haselhorst et al. (2000) eine Software entwickelt, die bestehende Schrankenstörungen aus dynamischen Bildserien herausrechnet (Wuerfel et al., 2004) bzw. den Grad der Extravasation ermittelt (Jungehulsing et al., 2008). Der dabei verfolgte Ansatz beschreibt die Auswirkung der Extravasation auf den Bildkontrast mit folgender Gleichung:

$$\Delta R_{2,\text{voxel}}^*(t) = K_1 \overline{\Delta R_2^*} [K_3(t - K_4)] - K_2 \int_0^t \overline{\Delta R_2^*} [K_3(\tau - K_4)] d\tau \quad (1)$$



Dabei steht  $\overline{\Delta R_2^*}(t)$  für den mittleren Bolusverlauf im gesamten Messvolumen. Der Signalverlauf in einem einzelnen Voxel  $\Delta R_{2,\text{voxel}}^*(t)$  kann nun näherungsweise aus diesem mittleren Verlauf durch dessen zeitliche Skalierung ( $K_3$ ) und Verschiebung ( $K_4$ ) sowie einem weiteren Skalierungsfaktor  $K_1$  beschrieben werden, der letztlich einer Perfusionswichtung nach regionalem zerebralem Blutvolumen (rCBV) entspricht. In diesem Modell wird eine etwaige Extravasation kumulativ und in ihrer Rate als proportional zur aktuellen Konzentration des Kontrastmittels angenommen. Dies geschieht durch die Einführung eines weiteren Terms, dem Integral der idealisierten Boluskurve, der den mit dem Faktor  $K_2$  gewichteten Anteil der Extravasation darstellt. Ziel war es nun, die Parameter  $K_1$  bis  $K_4$  mit einem schnellen und robustem Verfahren voxelweise zu schätzen, um i) mit ihnen auf extravasationsfreie Perfusionsrohdaten zurückrechnen zu können und ii) den Parameter  $K_2$  als Map darstellen zu können. Zu diesem Zweck musste Gleichung 1 numerisch gelöst werden.

Diese Anforderungen wurden weitestgehend durch eine in C geschriebene Implementierung des Levenberg-Marquardt-Algorithmus' (Press et al., 1992) erfüllt, die allerdings noch auf die speziellen Erfordernisse einer Integralgleichung hinsichtlich der Berechnung der Richtungsableitungen und dem gewünschten Aufwandsmaß von  $O(n)$  statt  $O(n^2)$  pro Iteration angepasst werden musste. Letzteres war erforderlich, da in Bolus-Track-Messungen stets  $n \gg 1$  gilt. Schließlich wurde der Algorithmus in eine eigens dafür entwickelte Software („perfleak“) eingebettet, die i) extravasationsbereinigte DICOM-Bilddaten erstellen und ii) Maps von  $K_2$  generieren konnte.

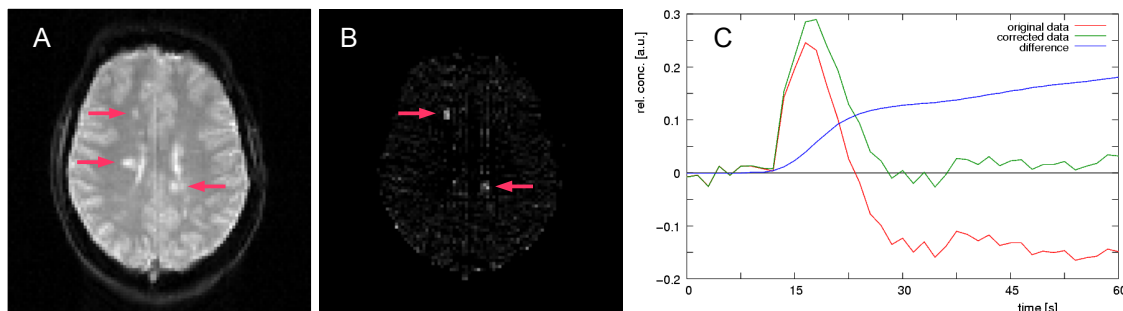


Abbildung 1: (A)  $T_2^*$ -gewichtete Aufnahme einer 20-jährigen Patientin mit Multipler Sklerose. Bestehende Läsionen sind mit Pfeilen hervorgehoben. (B) Darstellung des zur Leckrate proportionalen Parameters  $K_2$ . Zwei der drei zuvor markierten Läsionen zeigen eine Leakage. (C) Zeitverlauf in einem ausgewählten Voxel mit Leakage. Dargestellt sind der gemessene (rot) und der korrigierte Verlauf (grün) sowie die Differenz beider, die proportional zum Integral der transformierten, mittleren Konzentrations-Zeit-Kurve  $\int_0^t \overline{\Delta R_2^*} [K_3(\tau - K_4)] d\tau$  ist.

### Simulation einer deformierten AIF

Für den Algorithmus zur Korrektur deformierter AIFs wurde nach erfolgreichen Einzeltests nun zwecks systematischer Erprobung eine Simulationsumgebung in C++ entwickelt. Um hierbei eine möglichst vollständige Abdeckung der für die Simulation relevanten Parameter zu erhalten, waren die arterielle Inputfunktion, der Signalverlauf im Gewebe sowie das Bildrauschen nachzubilden.

Die arterielle Inputfunktion wurde dazu anhand vorliegender in-vivo Messdaten (Brunecker et al., 2008a) parametrisiert. Die Anflutkurve im Gewebe entstand durch numerische Faltung dieser Inputfunktion mit einer Übertragungsfunktion, die als Dreiecks- sowie als Rechteckfunktion angesetzt wurde. Das für Magnitudenbilder typische Rauschen wurde schließlich als einer Rice-Statistik gehorchend angesetzt und dies auch anhand von in-vivo Daten positiv evaluiert. In einem weiteren Schritt wurde nun eine Monte-Carlo-Simulation über ein breites Spektrum von relevanten Parameterkombinationen durchgeführt (Brunecker et al., 2007a). Für die Verwaltung und Ablaufsteuerung wurde dazu eine unter LINUX lauffähige Simulationsumgebung auf Shell-Skript-Basis programmiert, während laufzeitkritischen Komponenten in C/C++ implementiert wurden.

### Evaluation in Humanstudien

Als Evaluation des Algorithmus' zur Korrektur der AIF diente eine humane Perfusionsstudie (Brunecker et al., 2000; 2003). Hierbei wurden jeweils zwei Perfusionsmessungen vor und nach einer Infusion mit L-Arginin miteinander in Beziehung gesetzt, die im zeitlichen Abstand von 50 Minuten durchgeführt wurden. Dabei wurde die Sensitivität für den zu erwartenden Effekt auf den regionalen zerebralen Blutfluss (rCBF) unter Zuhilfenahme korrigierter AIFs direkt mit der einer rein manuellen Bestimmung der AIFs durch einen erfahrenen Neuroradiologen verglichen (Brunecker et al., 2008a). Ferner erfolgte bei einem Teil der Patienten nach 6 Wochen eine erneute Untersuchung, um eine Beurteilung der Reproduzierbarkeit zu ermöglichen.

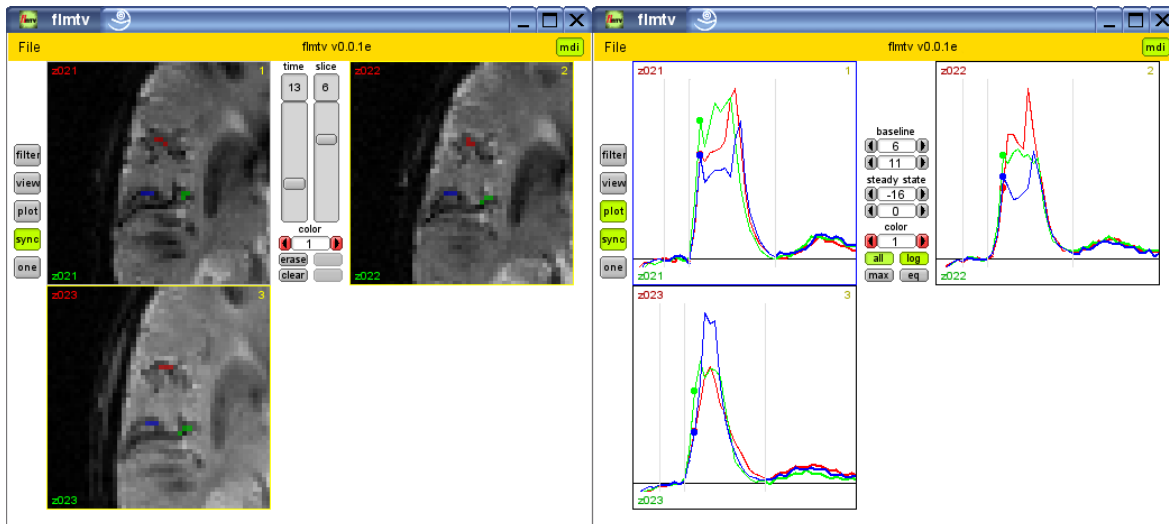


Abbildung 2: Die graphische Benutzeroberfläche (GUI) der mit dem C++-Toolkit FLTK entwickelten Software „fast light medical timeseries viewer“ (flmtv). Die Software erlaubt neben der Berechnung von Parameterkarten auch eine komfortable Verwaltung Arterieller Inputfunktionen (AIF) zu mehreren Untersuchungszeitpunkten und/oder Lokalisierungen (siehe auch Ebinger et al., 2010).

Für die effektive Bearbeitung und Dokumentation der manuellen Arbeitsschritte wurde dazu eine Software mit graphischer Benutzeroberfläche (GUI) entwickelt, die die manuelle Auswahl arterieller Inputfunktionen sowie deren Weiterverarbeitung und schließlich die Berechnung von Parameterkarten unterstützt (Abbildung 2).

Die zur Korrektur der bei einer Blut-Hirn-Schrankenstörung auftretenden Artefakte entwickelte Software „perfleak“ wurde in Wuerfel et al. (2004) zur Vorverarbeitung aller Perfusionsrohdaten eingesetzt. Die Möglichkeit, mit dieser Software Maps des Parameters  $K_2$  (Gleichung 1) zu generieren, wurde in Jungehulsing et al. (2008) in einem blinded read genutzt, um mögliche Schrankenstörungen in Folge diagnostischen Ultraschalls zu detektieren.

### Ansatz zur Absolutquantifizierung

Schließlich erfolgten Untersuchungen zur Quantifizierung des arteriellen Partialvolumens mit der Ziel, eine Kalibrierung zerebraler Bolus-Track-Untersuchungen zu ermöglichen. Dies sollte unter Zuhilfenahme dreidimensionaler Modelle der Arterien erfolgen, die mittels MR-Angiographie gewonnen werden können. Dazu wurde zunächst ein einfacher linearer Ansatz verfolgt, der allein mit dem prozentualen arteriellen Partialvolumen pro Perfusionsvoxel arbeitet und Form, Größe und Orientierung der einzelnen Arterie vernachlässigt (Brunecker et al. 2004; 2008b). Erfolgversprechender

erwies sich aber eine dreidimensionale Modellierung der während der Kontrastmittelpassage verursachten Dephasierung in der Umgebung der Arterien (Brunecker et al., 2007b). Dazu wurde das zuvor erstellte räumliche Modell einer einzelnen Arterie in Voxel unterteilt, für die jeweils in SDR-Näherung („static dephasing regime“) der Frequenzshift eines Dipols bzw. einer Kugel mit dem Radius  $R$  angesetzt wurde (Yablonskiy und Haacke, 1994):

$$\Delta \omega_{\text{voxel}}(\vec{r}) \propto \Delta M \cdot (3 \cos^2 \Theta - 1) \left( \frac{R}{|\vec{r}|} \right)^3, \quad \cos \Theta = \frac{\vec{B}_0 \cdot \vec{r}}{|\vec{B}_0| \cdot |\vec{r}|} \quad (2)$$

Der Frequenzshift an einem beliebigen Ort  $\vec{r}$  ausserhalb der Arterie ließ sich nun als Superposition über alle Voxel der Arterie beschreiben:

$$\Delta \omega(\vec{r}) = \sum_n \Delta \omega_{\text{voxel}}(\vec{r} - \vec{r}_n), \quad \vec{r}_n: \text{ Ortsvektor des } n\text{-ten arteriellen Voxels} \quad (3)$$

Sind diese Voxel nun klein im Vergleich zur Voxelgröße der dynamischen Perfusionsmessung, so beschreibt Gleichung 3 zugleich die statische Feldinhomogenität innerhalb eines Voxels der Perfusionsbildung und somit die wesentliche Quelle des Bildkontrastes in einer  $T_2^*$ -gewichteten Bildgebung.

Ziel war es nun, dieses Modell anhand von in-vivo-Daten zu evaluieren. Dazu wurde in C++ eine Simulationssoftware entwickelt, die in der Lage war, das hier vorgestellte Dephasierungsmodell in Echtzeit und über eine GUI interaktiv parametrierbar anzuwenden. Durch den Echtzeitcharakter der Simulation konnte ein dreidimensionales Modell einer Arterie auch interaktiv mit den dynamischen,  $T_2^*$ -gewichteten Bildserien koregistriert werden. Letzteres erwies sich als notwendig, da die in echo-planarer Bildgebung (EPI) gewonnenen Perfusionsdaten aufnahmetechnisch bedingt meist einen räumlichen Versatz zu den angiographischen Datensätzen aufwiesen.

## Ergebnisse

### Simulation einer deformierten AIF

Die Ergebnisse der Monte-Carlo-Simulation (Brunecker et al., 2007a) zeigten, dass die statistische Verteilung der Magnitude eines Voxels, die Rice-Verteilung, zu einem ausgeprägten Sättigungseffekt im Kontrastmittelbolus führen kann. Dies ist insbesondere für hohe Dosierungen des Kontrastmittels als auch für ein geringes Signal-zu-Rausch-Verhältnis der Fall. Im Parameterbild führte dies zudem zu einer

systematischen Überschätzung des zerebralen Blutflusses (rCBF) und -volumens (rCBV). Es wurde ferner gezeigt, dass der zuvor entwickelte Korrekturalgorithmus in der Lage war, diesen Sättigungseffekt weitestgehend zu kompensieren. Dies drückte sich in einer sehr guten Übereinstimmung zwischen für die Simulation angesetzten und im Anschluss daran wieder errechneten Perfusionsparametern aus (Siehe Abbildung 9 in Brunecker et al., 2007a). Zu beobachten war dies für einen weiten Bereich von Kombinationen aus einer angenommenen Konzentration des Kontrastmittels und einem zuvor festgelegten Signal-zu-Rausch-Verhältnis. Die Identifikation des von Sättigungseffekten betroffenen Abschnitts der arteriellen Inputfunktion - und damit des potentiell unzuverlässigen Teils dieser Kurve - erfolgte zuverlässig anhand eines statistischen Kriteriums.

### Evaluation in Humanstudien

Die Anwendung des Algorithmus auf eine klinische Studie zur Wechselwirkung der zerebralen Perfusion mit der Aminosäure L-Arginin (Brunecker et al., 2008a) ergab im Weiteren ein verbessertes Signifikanzniveau im Vergleich zu einer herkömmlichen Auswertung, bei der ein erfahrener Auswerter die arterielle Inputfunktion rein manuell bestimmt. Beide Vorgehensweisen fanden einen stimulierenden Effekt durch die Verabreichung von L-Arginin auf den Parameter rCBF, der zudem eine vergleichbare Größenordnung aufwies ( $\Delta$ rCBF: +9.0% und +9.6%, jeweils gemittelt über eine ganze Bildgebungsschicht). Ferner war zu beobachten, dass die Mittelwerte der Parameter rCBF, rCBV als auch der Mittleren Transitzeit (MTT) in beiden Methoden vergleichbare Werte aufwiesen. Schließlich zeigte der Vergleich der intra-individuellen Ruheperfusion über einen Vergleichszeitraum von sechs Wochen auch eine erhöhte Reproduzierbarkeit bei Anwendung des Korrekturverfahrens, was sich in einer im Mittel um 42 % reduzierten Standardabweichung in der Differenz von rCBF ausdrückte.

In der Arbeit von Wuerfel et al. (2004) konnte durch die Anwendung des Algorithmus' zur Korrektur dynamischer Bildserien bei bestehender Blut-Hirn-Schrankenstörung die Hypothese gestützt werden, dass Veränderungen in der Perfusion eines der frühesten Zeichen für die Entwicklung einer Läsion bei Multipler Sklerose darstellen. Hierbei konnte der wegen seiner Verbindung zu inflammatorischen Prozessen wichtige Parameter rCBV nun auch innerhalb von kontrastmittelanreichernden Läsionen analysiert werden.

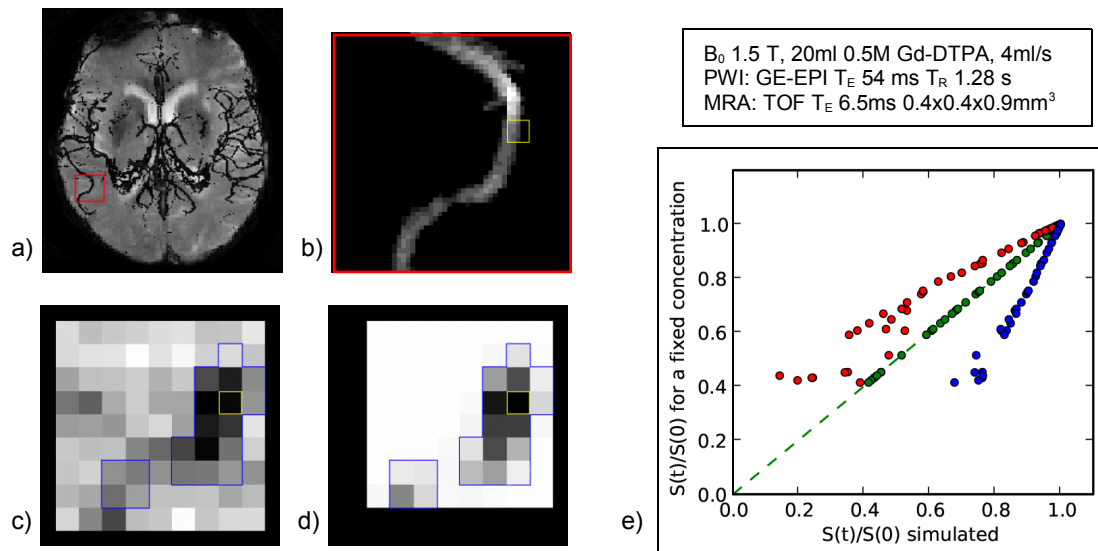


Abbildung 3: Ansatz zur einer möglichen Absolutquantifizierung mittels numerischer Modellierung der Dephasierung in der Umgebung einer Arterie (Brunecker et al., 2007b). a) Fusionsdarstellung bestehend aus einem einzelnen  $T_2^*$ -gewichteten Bild aus der dynamischen Perfusionsbildgebung (Hintergrund) und den darauf projizierten angiographischen Bilddaten (schwarz). b) Vergrößerte Ansicht angiographischen Daten aus der rot markierten Region in a). Die Grauwertkodierung ist hier proportional zum Volumenanteil in Projektion senkrecht zur Bildebene. c) Korrespondierender Ausschnitt aus der  $T_2^*$ -gewichteten Bildgebung zu einem Zeitpunkt, an dem das Kontrastmittel gerade beginnt anzufutern. d) Ergebnis einer auf dreidimensionalen angiographischen Daten beruhenden Simulationsrechnung. e) Schematische Darstellung einer absoluten Konzentrationsbestimmung durch Variation der Modellparameter: Für genau eine angenommene Kontrastmittelkonzentration kann in einem volume-of-interest (VOI) ein linearer Zusammenhang zwischen simulierten und gemessenen Daten beobachtet werden (grün). Bei Über- wie auch Unterbestimmung (rot bzw. blau) findet sich ein davon abweichendes Verhalten. Jeder Datenpunkt entspricht hier der Magnitude eines der Voxel aus dem VOI.

Die Möglichkeit zur Quantifizierung der Leckrate wurde wiederum eingesetzt, um eine Hypothese zur Sicherheit diagnostischen Ultraschalls zu prüfen (Jungehulsing et al., 2008).

Ferner erfolgten erste in-vivo-Anwendungen des zuvor entwickelten Modells zur Quantifizierung des arteriellen Partialvolumens bzw. der absoluten Kontrastmittelkonzentration (Abbildung 3). Hierbei konnte in Abhängigkeit von der manuell eingestellten Koregistrierung sowie der in der Modellierung angesetzten Kontrastmittelkonzentration zumeist eine lineare Beziehung zwischen Modell und in-vivo-Daten hergestellt werden. Weiterführende Untersuchungen dieses Ansatzes stehen allerdings noch aus.

## **Diskussion**

### Korrektur der Arteriellen Inputfunktion

Die erste Zielstellung zur Korrektur von in arteriellen Inputfunktionen auftretenden Artefakten wurde durch die wirksame Beseitigung von Sättigungs- und Partialvolumeneffekte erreicht. Diese gelten als wichtigste Limitierungen der Perfusionsbildgebung.

Dazu konnte bewiesen werden, dass eine dynamische Kontrastmittelbildgebung, gemeinhin eine der Grundlagen für die Berechnung des zerebralen Blutflusses, auch ohne direkte Kenntnis des ersten Kontrastmitteldurchgangs möglich ist (Brunecker et al., 2007a). Einzig die Information aus dessen äußeren Flanken und die Dynamik des Übergangs in das Konzentrationsgleichgewicht standen zur Verfügung. Trotzdem war der Algorithmus in der Lage, die den Simulationen zugrunde liegenden Perfusionsparameter erfolgreich wiederzugeben. Mehr noch, die dadurch auftretende starke Unabhängigkeit von allen Effekten im Zusammenhang mit einer hohen Kontrastmitteldosierung erlaubt nun auch eine Ausdehnung des Messprotokolls hin zu kleinerer Voxelgröße (bedingt durch das geringere Signal-zu-Rausch-Verhältnis dort), höheren Kontrastmitteldosierungen oder höheren Feldstärken. Der vermehrte Einsatz von 3 Tesla Kernspintomographen für die Forschung wie auch die klinische Praxis erscheint daher an dieser Stelle als ein potentielles Anwendungsgebiet.

### Evaluation in einer Humanstudie

Die Übertragung des Konzeptes auf reale klinische Daten bewies zudem dessen Tauglichkeit für die Praxis durch die beobachtete Vergleichbarkeit der dabei gewonnenen Perfusionsparameter bei zugleich erhöhtem Signifikanzniveau verglichen mit einer konventionellen Auswertung (Brunecker et al., 2008a). Insbesondere für longitudinale Perfusionsstudien besitzt diese Methode das Potential zur Standardisierung der einzelnen Messungen untereinander. Die verbesserte Signifikanz erlaubt nun auch das Design von Studien mit einer geringeren Anzahl an Teilnehmern

als auch den Nachweis vergleichsweise kleiner Veränderungen der zerebralen Perfusion.

In weiteren Humanstudien an Patienten mit Multipler Sklerose und zur Sicherheit des diagnostischen Ultraschalls wurden Korrekturverfahren im Zusammenhang mit einer gestörten Blut-Hirn-Schranke zur Anwendung gebracht (Wuerfel et al., 2004; Jungehulsing et al., 2008). Primär nicht auf eine Absolutquantifizierung ausgelegt, dienten sie hier jedoch der Sichtbarmachung kleiner Perfusionsänderungen bzw. der Detektion durch Ultraschall induzierter Leakagen.

#### Ansatz zur Absolutquantifizierung

Die zweite Fragestellung nach einer Absolutquantifizierung über die Nutzung angiographischer Informationen führte über einen zunächst linearen Ansatz (Brunecker et al., 2004; 2008b) hin zu einer komplexen Modellierung der Dephasierung in der Umgebung einer Arterie (Brunecker et al., 2007b). Hier konnte gezeigt werden, dass eine Überlagerung von dynamischer Kontrastmittelbildung und Angiographie qualitativ sinnvolle Ergebnisse liefert, wenn die Modellierung der Dephasierung anhand eines realen dreidimensionalen Modells einer Arterie erfolgt. Allerdings kann zum gegenwärtigen Zeitpunkt aus diesen Ergebnissen noch nicht auf die absolute Kontrastmittelkonzentration geschlossen werden, eine der Grundvoraussetzungen für eine Absolutquantifikation.



## Referenzen

Barbier EL, Lamalle L, Décorps M (2001) Methodology of brain perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging* 13:496-520.

Brunecker P, Endres M, Nolte CH, Schultze J, Wegener S, Jungehülsing GJ, Müller B, Kerskens CM, Fiebach JB, Villringer A, Steinbrink J (2008a) Evaluation of an AIF correction algorithm for dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MRI. *Magn Reson Med* 60:102-110.

Brunecker P, Steinbrink J, Villringer A (2008b) Verfahren zum Kalibrieren einer kontrastmittelgestützten Perfusionsbildgebung. DE102004043809B4, 24. Januar 2008.

Brunecker P, Villringer A, Schultze J, Nolte CH, Jungehülsing GJ, Endres M, Steinbrink J (2007a) Correcting saturation effects of the arterial input function in dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI: a Monte Carlo simulation. *Magn Reson Imaging* 25:1300-1311.

Brunecker P, Wuerfel JT, Waiczies H, Steinbrink S (2007b) Dephasing Around Variably Shaped Arteries: Simulations and In Vivo Data. In: Proceedings of the ISMRM, 15th Annual Meeting, Berlin.

Brunecker P, Endres M, Schultze J, Müller B, Villringer A (2004) Calibration of dynamic susceptibility contrast MRI using MR Angiography. 21th Annual Scientific Meeting of the ESMRMB, Kopenhagen, #461.

Brunecker P, Wegener S, Jungehülsing GJ, Nolte CH, Müller B, Villringer A (2003) A new generation of paramagnetic contrast agents: applicability for stroke research. In: Proceedings of the ISMRM, 11th Annual Meeting, Toronto.

Brunecker P, Kerskens CM, Endres M, Schultze J, Doege CA, Mueller B, Dirnagl U, Villringer A (2000) High Precision Measurement of Mean Transit Time for Pharmacological MRI. In: Abstracts of the International Stroke Conference 32:345-c.

Calamante F, Vonken EJ, van Osch MJ (2007) Contrast agent concentration measurements affecting quantification of bolus-tracking perfusion MRI. *Magn Reson Med* 58:544-553.

- Ebinger M, Brunecker P, Jungehülsing GJ, Kunze C, Endres M, Fiebach JB (2010) Reliable Perfusion Maps in Stroke MRI Using Arterial Input Functions derived from Distal MCA Branches. *Stroke* 41:95-101.
- Ellinger R, Kremser C, Schocke MF, Kolbitsch C, Griebel J, Felber SR, Aichner FT (2000) The impact of peak saturation of the arterial input function on quantitative evaluation of dynamic susceptibility contrast-enhanced MR studies. *J Comput Assist Tomogr* 24:942-948.
- Gablonsky JM, Kelley CT (2001) A locally-biased form of the DIRECT algorithm. *J Global Optim* 21:27-37.
- Geist A, Beguelin A, Dongarra J, Jiang W, Manchek R, Sunderam V (1994) PVM: Parallel Virtual Machine - A Users' Guide and Tutorial for Networked Parallel Computing. Scientific and Engineering Series, MIT Press.
- Haselhorst R, Kappos L, Bilecen D, Scheffler K, Möri D, Radü EW, Seelig J (2000) Dynamic susceptibility contrast MR imaging of plaque development in multiple sclerosis: application of an extended blood-brain barrier leakage correction. *J Magn Reson Imaging* 11:495-505.
- Jungehülsing GJ, Brunecker P, Nolte CH, Fiebach JB, Kunze C, Doepp F, Villringer A, Schreiber SJ (2008) Diagnostic transcranial ultrasound perfusion-imaging at 2.5 MHz does not affect the blood-brain barrier. *Ultrasound Med Biol* 34:147-150.
- Kerskens C (1998a) Entwicklung theoretischer und experimenteller Methoden zur Messung der Hirndurchblutung mit Hilfe der Kernspintomographie. Berlin, Logos-Verlag.
- Kerskens CM, Tavakolian R, Villringer A (1998b) A new mathematical description of the NMR signal of brain perfusion in bolus track: Determination of mean transit time in different brain regions in human. In: Proceedings of the ISMRM 6th Annual Meeting, Sydney; p 46.
- Luby M, Warach S (2007) Reliability of MR perfusion-weighted and diffusion-weighted imaging mismatch measurement methods. *Am J Neuroradiol* 28:1674-1678.
- van Osch MJ, van der Grond J, Bakker CJ (2005) Partial volume effects on arterial input

functions: shape and amplitude distortions and their correction. *J Magn Reson Imaging* 22:704-709.

Press WH, Teukolsky SA, Vetterling WT, Flannery BP (1992) *Numerical Recipes in C: The Art of Scientific Computing*. Second Edition, Cambridge University Press, New York.

Warach S (2003) Stroke neuroimaging. *Stroke* 34:345-347.

Wuerfel J, Paul F, Zipp F (2007) Cerebral blood perfusion changes in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 259:16-20.

Wuerfel J, Bellmann-Strobl J, Brunecker P, Aktas O, McFarland H, Villringer A, Zipp F (2004) Changes in cerebral perfusion precede plaque formation in multiple sclerosis: a longitudinal perfusion MRI study. *Brain* 127:111-119.

Yablonskiy DA, Haacke EM (1994) Theory of NMR signal behavior in magnetically inhomogeneous tissues: the static dephasing regime. *Magn Reson Med* 32:749-763.

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Anteilerklärung**

Der Promovend hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1: Peter Brunecker, Matthias Endres, Christian H. Nolte, Jörg Schultze, Susanne Wegener, Gerhard Jan Jungehülsing, Bianca Müller, Christian M. Kerskens, Jochen B. Fiebach, Arno Villringer, Jens Steinbrink: Evaluation of an AIF correction algorithm for dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MRI.

75 Prozent, im Einzelnen:

Der Arbeitsanteil bei dieser Publikation lag in der Konzeption und Durchführung der MR-Bildgebung als Teil einer Studie über den Einfluss des eNOS-Polymorphismus auf die NO-Synthase. Zur Realisierung der Studie wurde ein Messprotokoll für einen 1.5 T Kernspintomographen konzipiert. Ziel war es, mit Hilfe einer Bolus-Track-Bildgebung vor und nach pharmakologischer Stimulation mit L-Arginin den Perfusionsstatus zu erheben. Dazu wurde zur Unterstützung der Auswertung eine Software zur manuellen Auswahl arterieller Inputfunktionen entwickelt. Ferner wurde die gesamte Vor- und Nachverarbeitung durchgeführt sowie durch Anwendung des zuvor publizierten Korrekturalgorithmus' (Brunecker et al., 2007) auf die Perfusionsdaten dieser auch evaluiert. Schließlich wurden alle Abbildungen und Tabellen in o.a. Publikation erstellt.

Publikation 2: Gerhard J. Jungehülsing, Peter Brunecker, Christian H. Nolte, Jochen B. Fiebach, Claudia Kunze, Florian Doepp, Arno Villringer, Stephan J. Schreiber: Diagnostic transcranial ultrasound perfusion-imaging at 2.5 MHz does not affect the blood-brain barrier.

30 Prozent, im Einzelnen:

Der Arbeitsanteil bestand in der Planung, Organisation und Durchführung der MRT Untersuchungen als Teil dieser Studie (Tabelle 1 in o.a. Publikation). Ferner wurde ein verblindetes Reading für die MRT-Untersuchungen konzipiert, das dann zur



Auswertung der MRT-Bilddaten genutzt wurde. Dafür wurden auch Maps mit der quantitativen Darstellung der Extravasationsrate berechnet, wozu ein ursprünglich zur Korrektur von  $T_1$ -Effekten entwickelter Algorithmus herangezogen wurde (Wuerfel et al., 2004).

Publikation 3 : Peter Brunecker, Arno Villringer, Jörg Schultze, Christian H. Nolte, Gerhard Jan Jungehülsing, Matthias Endres, Jens Steinbrink: Correcting saturation effects of the arterial input function in dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI – a Monte Carlo simulation.

90 Prozent, im Einzelnen:

Der Arbeitsanteil bestand in theoretischen Vorarbeiten, der Entwicklung des dargestellten Korrekturalgorithmus' sowie der zu seiner Evaluation notwendigen Simulationssoftware. Ausgehend von der Beobachtung, dass Deformationen der Arteriellen Inputfunktion auf einen Bereich um das erste Maximum der Anflutungskurve beschränkt sind, wurde zu dessen Identifikation ein statistisches Verfahren entwickelt. Mittels eines Transport-Dispersions-Modells zur Beschreibung der Kontrastmitteldynamik konnte die mittlere Anflutungskurve im Gewebe modelliert werden. Zur Rekonstruktion der Inputfunktion wurde dieses für passende Randbedingungen gelöst und ein Optimierungsschema konzipiert und implementiert. Für die Evaluation wurde die arterielle Inputfunktion, der Signalverlauf im Gewebe und das Bildrauschen realitätsnah nachgebildet und eine Monte-Carlo-Simulation konzipiert, zu deren Durchführung eine Simulationssoftware implementiert wurde. Diese Arbeiten decken den Inhalt der Abschnitte „Theorie“, „Methoden“ und „Ergebnisse“ in o.a. Publikation sowie die Erstellung aller Abbildungen und Tabellen ab.

Publikation 4: Jens Würfel, Judith Bellmann-Strobl, Peter Brunecker, Orhan Aktas, Henry McFarland, Arno Villringer, Frauke Zipp: Changes in cerebral perfusion precede plaque formation in multiple sclerosis: a longitudinal perfusion MRI study.

30 Prozent, im Einzelnen:

Der Arbeitsanteil bestand darin, die in der Bolus-Track-Perfusionsbildgebung beim Vorhandensein einer Blut-Hirn-Schrankenstörung auftretenden Artefakte zu eliminieren. Durch Modifikation einer bereits vorliegenden Implementierung des Levenberg-Marquardt-Algorithmus' und die Einbettung in eine zu diesem Zweck entwickelte Software wurde diese Problemstellung gelöst. Die Ergebnisse dieser Korrektur bestimmen maßgeblich Abbildungen 1 bis 4 sowie Tabelle 3 der o.a. Publikation. Ferner erfolgte eine zusammenfassende Analyse von Perfusion und Diffusion über alle Patienten, die sich in Abbildung 4 niederschlägt.

Berlin, 14. Dezember 2009

Arno Villringer  
Betreuer

Peter Brunecker  
Promovend

### **Selbständigkeitserklärung**

Ich, Peter Brunecker, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „Reduktion der Messunsicherheit der kontrastmittelgestützten Perfusionsbildgebung in der Kernspintomographie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, 14. Dezember 2009

Peter Brunecker