

## **2. Methoden**

Dieses Kapitel beschreibt die technischen Grundlagen der MRT, den Zusammenhang zwischen der Pathophysiologie des Hirninfarktes und dem ADC, erläutert Techniken der Bildverarbeitung (Segmentierung und Filterung) und gibt genauere Informationen zu Patienten und Material.

### **2.1 MRT**

In diesem Abschnitt werden die physikalischen Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT), die Prinzipien der Ortsauflösung, verschiedene MR-Untersuchungstechniken, unterschiedliche Abbildungstechniken und daraus resultierende Bildkontraste erläutert.

#### **2.1.1 Physikalische Grundlagen der MRT**

##### **2.1.1.1 Kernspin**

Atomkerne besitzen einen Kernspin. „Kernspin“ nennt man den Eigendrehimpuls von Atomkernen um ihre Achse. Der einfachste Atomkern mit Kernspin ist der Wasserstoffkern ( $^1\text{H}$ ). Er besitzt eine hohe Empfindlichkeit und kommt als Baustein des Wassermoleküls nahezu überall im Körper mit hoher Konzentration vor. Andere, zur Signalerzeugung in der Medizin einsetzbare Kerne sind:  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{23}\text{Na}$ ,  $^{31}\text{P}$ .

##### **2.1.1.2 Magnetfeld**

Eine Rotation einer Ladung in einem elektrischen Feld, wie beispielsweise des Wasserstoffatomkerns, der aus einem Proton besteht, erzeugt ein Magnetfeld. Der Atomkern stellt somit einen magnetischen Dipol dar. Das magnetische Feld eines Protons ist schwach und zu einer MR-Untersuchung werden ca.  $10^{14}$  Kerne gebraucht. Die Gesamtmagnetisierung im Erdfeld ist jedoch nahezu 0, da die Drehachsen der Protonen willkürlich im Raum verteilt sind und sich die individuellen magnetischen Momente somit gegenseitig aufheben.

Legt man ein zusätzliches starkes Magnetfeld um diese Atomkerne, richten sich diese unter Ausübung einer Präzessionsbewegung in diesem aus. Aus der Quantenmechanik folgt, dass es für  $^1\text{H}$ -Kerne nur zwei Einstellmöglichkeiten zu einem Magnetfeld gibt: entweder parallel (energetisch günstig) oder antiparallel (energetisch ungünstig). Durch eine unterschiedliche Besetzung dieser Zustände entsteht eine Nettomagnetisierung  $M_0$ .

### 2.1.1.3 Präzession

Da die Ausrichtung der Kerne im Magnetfeld nicht genau parallel zur Nord-Süd-Achse ist, ergibt sich aus der Wechselwirkung der Eigenrotation der geladenen Kerne mit einem Zusatzmagnetfeld eine kreisende Bewegung der atomaren magnetischen Momente um die Richtungsachse des äußeren Magnetfeldes.

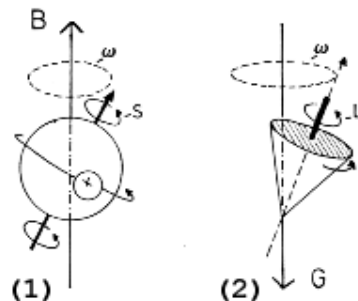


Abbildung 2.1: Präzessionsbewegung der Spins im Magnetfeld

Diese Kreiselbewegung nennt man „Präzession“, ihre Geschwindigkeit wird als Winkelgeschwindigkeit oder „Präzessionsfrequenz“ („Larmorfrequenz“) angegeben. Sie ist proportional zur Stärke des Magnetfeldes:

$$\omega_0 = \gamma \cdot B_0 \quad (1)$$

*Gleichung 1: Larmorfrequenz [ $\omega_0$  = Larmorfrequenz(Hz),  $\gamma$  = gyromagnetische Konstante (Hz/T),  $B_0$  = Magnetfeldstärke des angelegten Magnetfeldes (T)]*

Die Larmorfrequenz ergibt sich aus dem Produkt der Größe des äußeren Magnetfeldes  $B_0$  und dem gyromagnetischen Verhältnis  $\gamma$ , welches eine stoffspezifische Konstante ist. Aus der

Gleichung folgt, dass die Präzessionsfrequenz proportional mit der Feldstärke des  $B_0$ -Feldes ansteigt. Magnetfeldstärken werden in „Tesla“ angegeben. Im folgenden einige Beispiele für typische Magnetfeldstärken:

- Magnetfeld der Erde: ca. 50 Mikro-Tesla
- Haushaltsmagnet: Größenordnung Milli-Tesla
- MR-Magnet: 0.1-7 Tesla (meist 1-1.5 Tesla)

Für die klinische MRT wird nahezu ausschließlich die Wasserstoffresonanz ausgenutzt, da das Vorkommen von Protonen im menschlichen Körper besonders hoch ist (ca. 70 % des menschlichen Körpers bestehen aus Wasser; Fett besteht hauptsächlich aus Wasserstoff- und Kohlenstoffatomen) und das Wasserstoffproton aufgrund seines hohen gyromagnetischen Verhältnisses eine außerordentliche Empfindlichkeit besitzt. Die Larmorfrequenz für Wasserstoff beträgt bei einem Feld von 1,0 Tesla 42,58 MHz. Die Frequenzen für die Protonenresonanz liegen für diese Feldstärken im Kurzwellenbereich (circa 7 m Wellenlänge).

#### 2.1.1.4 Boltzmannverteilung

Im thermischen Gleichgewicht beschreibt die Boltzmannverteilung den Besetzungsunterschied, d.h. die unterschiedliche Anzahl von Kernen im energiearmen und höher energetischen Zustand (parallel und antiparallel):

$$N_{\text{Besetzungsüberschuß}} = N_{\text{gesamt}} \cdot \exp(\Delta E/kT) \quad (2)$$

*Gleichung 2: Boltzmannverteilung ( $N_{\text{Besetzungsüberschuß}}$  = Differenz zwischen der Zahl von Kernen mit paralleler und antiparalleler Einstellung;  $N_{\text{gesamt}}$  = Anzahl aller Kerne;  $\Delta E$  = Unterschied zwischen den beiden energetischen Zuständen;  $k$  = Boltzmannkonstante;  $T$  = absolute Temperatur)*

Da

$$\Delta E = \hbar \times \gamma \times B_0 = \frac{\hbar \gamma B_0}{2\pi} \quad (\hbar = \text{Planck'sches Wirkungsquantum} = \frac{h}{2\pi}), \quad (3)$$

folgt, dass der Besetzungsunterschied und die zur Verfügung stehende Magnetisierung proportional zum Magnetfeld  $B_0$  und umgekehrt proportional zur Temperatur  $T$  ist.

Bei Untersuchungen an klinisch genutzten MR-Tomographen, das heißt bei Raumtemperatur und magnetischen Feldern im Bereich von 1 Tesla, stehen bei Besetzungszahlen von einer Million Kernspins nur etwa sieben zur Verfügung. Das erklärt, warum eine relativ hohe Zahl an Kernen gebraucht wird, um die Methode erfolgreich anwenden zu können. Dadurch, dass der Besetzungsüberschuss und damit das Signal/Rauschverhältnis mit wachsendem  $B_0$  steigt, ist der Trend zur Verwendung immer höherer Feldstärken zu erklären.

### 2.1.1.5 Magnetresonanz

Um zu einem beobachtbaren Effekt zu kommen, reicht die Anwendung eines starken Zusatzmagnetfeldes nicht aus, da es nach wie vor keine meßbare Korrelation zwischen den Kernen gibt, weil die Ausrichtung der individuellen magnetischen Momente statistisch auf dem durch die Präzessionsbewegung definierten Kegelmantel erfolgt. Daher wird kurz ein zweites, mit der Larmorfrequenz zirkular polarisiertes Magnetfeld  $B_1$  eingestrahlt. Es ist senkrecht zum  $B_0$ -Feld orientiert und besitzt weniger als ein tausendstel von dessen Stärke. Durch Applikation dieses „Hochfrequenzpulses“ (HF) werden die Kerne aus ihrer Gleichgewichtslage gekippt und in eine gemeinsame Phase gezwungen. Es bildet sich daher neben der anfänglichen Longitudinalmagnetisierung entlang der Richtung des statischen Magnetfeldes  $B_0$  auch eine dazu senkrecht stehende, mit der Larmorfrequenz oszillierende Transversalmagnetisierung aus, die mit Hilfe einfacher Antennen in ihrem zeitlichen Verlauf detektiert werden kann.

Der eingestrahlte Hochfrequenzpuls besteht aus einer Vielzahl von Frequenzen, so dass auf jeden Fall die Präzessionsfrequenz der Kerne, die abhängig von der chemischen Umgebung ist, angeregt wird.

Beispiele für die Präzessionsfrequenz MR-geeigneter Kerne:

- H : 42,6 MHz bei B = 1.0 T
- H : 64,0 MHz bei B = 1.5 T
- F : 40,1 MHz bei B = 1.0 T
- Na : 11,3 MHz bei B = 1.0 T
- P : 31.0 MHz bei B = 1.0 T

### **2.1.1.6 Relaxation**

Relaxation nennt man den Vorgang, wenn die Atomkerne nach Abschalten von  $B_0$  unter Abgabe der aufgenommenen Energie wieder in ihren Gleichgewichtszustand zurückkehren. Durch die Relaxation wird die transversale Magnetisierung vernichtet und die Kerne können nach Rückkehr in ihren Ausgangszustand erneut angeregt werden.

Man unterscheidet zwischen longitudinaler- ( $T_1$ -Zeit) und transversaler Relaxation ( $T_2$ -Zeit). Den Einfluss der gewebeabhängigen Relaxationszeiten nutzt man zur Bilderzeugung in der MRT. Abhängig davon, wie die Aufnahmeparameter variiert werden, spricht man von  $T_1$ - oder  $T_2$ -Wichtung bzw. von  $T_1$ -gewichteten Bildern oder  $T_2$ -gewichteten Bildern.

### **2.1.1.7 $T_1$ -Relaxation (longitudinale Relaxation)**

Unter  $T_1$ -Relaxation versteht man den Aufbau der im Ausgangszustand vorliegenden longitudinalen Magnetisierung nach Anregung durch Abgabe der Energie an umgebende Teilchen (Gitter). Einzelne Kerne kehren dabei in den energetischen Ausgangszustand zurück, ohne dass die Phasenkohärenz des Gesamtsystems verändert wird. Die Dauer der  $T_1$ -Relaxationszeit hängt von der Feldstärke des Magnetfeldes, der Temperatur und der Teilchenbeweglichkeit ab. Unter Normalbedingungen und bei Magnetischen Feldstärken von einem Tesla bewegt sich die  $T_1$ -Relaxationszeit von Flüssigkeiten in der Größenordnung von Sekunden, die  $T_1$ -Relaxationszeit von Weichteilgeweben liegt in einer Größenordnung von Zehntelsekunden.

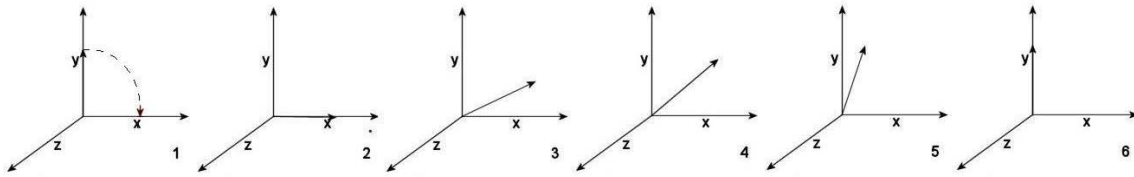


Abbildung 2.2: Bei Anlegen eines äußeren statischen Magnetfeldes sind die Kernspins parallel zu diesem Feld ausgerichtet (1). Nach Anregung durch einen  $90^\circ$  Hochfrequenzimpuls (1) wird die Magnetisierung der Kernspins um  $90^\circ$  gedreht (2).  $T_1$ -Relaxationszeit nennt man die Zeit, in der sich direkt anschließend die longitudinale Magnetisierung des nichtangeregten Zustandes wieder aufbaut (3-6).

### 2.1.1.8 $T_2$ -Relaxation (transversale Relaxation)

Nach einer Anregung durch einen Hochfrequenzimpuls präzedieren die Kernspins zuerst in Phase. Aufgrund von Magnetfeldinhomogenitäten und molekularen Wechselwirkungen verliert sich mit zunehmender Zeit die gemeinsame Phase der Spins. Dadurch heben sich die magnetischen Momente in der transversalen Ebene teilweise auf und das empfangene Gesamtsignal schwächt sich ab (siehe Abbildung 2.3).

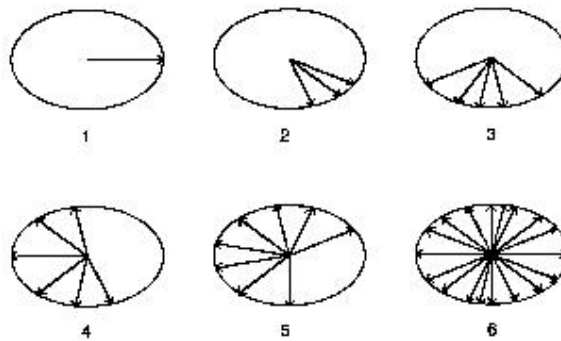


Abbildung 2.3: Unmittelbar nach Anregung und Auslenkung durch den HF-Puls existiert im Idealfall nur Transversalmagnetisierung und die magnetischen Momente aller Kernspins zeigen in die selbe Richtung (1). Die magnetischen Momente addieren sich daher zu einer messbaren Gesamtmagnetisierung. Die Larmorfrequenzen der Kernspins nehmen aufgrund von Magnetfeldinhomogenitäten mit der Zeit unterschiedliche Werte an. Die magnetischen Momente laufen daher auseinander und zeigen in unterschiedliche Richtungen (2,3,4). Schließlich weisen sie zum Teil entgegengesetzte Orientierung auf und kompensieren sich gegenseitig (4,5,6).

Auch die  $T_2$ -Relaxationszeit hängt ab von Größen wie Temperatur und der Struktur des relaxierenden Stoffes. Man beobachtet jedoch keine Abhängigkeit vom Magnetfeld. Die  $T_2$ -

Relaxationszeit ist immer kürzer als die  $T_1$ -Relaxationszeit und beträgt unter Normalbedingungen und bei einem Feld von 1 Tesla etwa zwischen 2 s bei Flüssigkeiten und Zehntelsekunden bei Weichteilgeweben.

### **2.1.2 Ortsauflösung**

Ohne geeignete Modifikationen der Anregungs- und Aufnahmetechnik erhält man als Ergebnis eines Kernresonanzexperiments ein Gesamtsignal über das ganze im Magnetfeld befindliche Volumen ohne Ortsauflösung. Um ein Tomogramm, d.h. eine Schnittbilddarstellung durch ein Untersuchungsobjekt zu erhalten, muss zusätzlich eine Ortskodierung durchgeführt werden.

Lauterbur<sup>48</sup> entwickelte hierzu die grundlegende Methode. Man benutzt dabei die Abhängigkeit der Larmorfrequenz von der magnetischen Feldstärke. Existiert an jedem Ort der Probe ein anderes Feld und damit auch unterschiedliche Resonanzfrequenzen, kann man durch eine Frequenzanalyse jeder Frequenz einen Ort zuordnen. Zur Erzeugung eines ortsabhängigen Magnetfeldes benutzt man magnetische Gradienten, die, zueinander orthogonal stehend, das äußere Magnetfeld überlagern. Diese Gradienten können in allen drei Raumrichtungen unabhängig in schneller Folge appliziert und wieder abgeschaltet werden.

#### **2.1.2.1 Zweidimensionales Fourier-Rekonstruktionsverfahren**

Dies ist das Standardverfahren zur Rekonstruktion von orts aufgelösten MRT-Daten. Es besteht aus einer selektiven Schichtanregung in einer Raumrichtung unter Verwendung eines Gradienten und frequenzselektiver Anregungspulse. Danach erfolgt eine Phasenkodierung in der zweiten Raumrichtung und eine Frequenzkodierung in der dritten Raumrichtung.

#### **2.1.2.2 Selektive Anregung**

Zur gezielten Auswahl einer Schicht nutzt man die Anregung durch einen frequenzselektiven Anregungspuls in Kombination mit einem magnetischen Gradienten, der senkrecht zur gewünschten Schichtführung angelegt wird.

Aufgrund des Gradienten und des schmalbandigen HF-Pulses besitzen benachbarten Schichten dann Resonanzfrequenzen, die nicht mehr angeregt werden. Hierbei werden folgende Faktoren gezielt eingesetzt: die Schichtdicke wird durch die Steilheit des magnetischen Gradienten gesteuert und die Schichtposition ergibt sich aus der Resonanzfrequenz an dieser Stelle. Die Steuerung erfolgt automatisch durch den Tomographen.

### **2.1.2.3 Phasenkodierung**

Unmittelbar nach dem Anregungsimpuls und vor der Frequenzkodierung erfolgt die sogenannte Phasenkodierung. Hierbei wird kurzzeitig ein Phasenkodiergradient eingeschaltet, so dass die Spins entlang dieses Gradienten mit unterschiedlichen Frequenzen präzedieren. In Abhängigkeit der Schaltdauer entstehen zunehmende Phasenverschiebungen der Spins zueinander. Diese Phasenverschiebung bleibt nach Beendigung des Gradientensignals bestehen. Um die Fouriermethode zur Rekonstruktion der Phaseninformation in Ortsinformation zu ermöglichen, muss das Experiment durch erneute Anregungen mit unterschiedlich starker Phasenkodierung wiederholt werden. Durch mehrfache Wiederholung ändert sich die Signalphase zwischen den einzelnen Signalen mit einer sogenannten Pseudofrequenz, aus der dann die Ortsinformation durch Fouriertransformation gewonnen wird.

### **2.1.2.4 Frequenzkodierung**

Bei der Frequenzkodierung überlagert man während der Aufnahme der Resonanzsignale dem statischen Magnetfeld einen magnetischen Gradienten. Entlang des Gradienten, der orthogonal zu denen der Schichtselektion und Phasenkodierung orientiert ist, besitzen die Kernspins je nach Ort unterschiedliche Resonanzfrequenzen. Da viele Frequenzen gleichzeitig aufgenommen werden können, reicht eine einmalige Anregung und Signalaufnahme unter Frequenzkodierung zu einer vollständigen Ortsauflösung.

### **2.1.3 Untersuchungstechniken**

Eine Untersuchungstechnik oder Sequenz beschreibt den zeitlichen Ablauf der Steuerung von Zahl, Dauer und Folge von HF-Impulsen und Gradientenschaltungen. Der Bildkontrast ist



teilweise durch die variablen Aufnahmeparameter und durch den Typ der eingesetzten Sequenz beeinflussbar.

### **2.1.3.1 Aufnahmeparameter**

Die Aufnahmeparameter sind Größen wie die Zeitabstände und Amplituden der Hochfrequenz- und Gradientenschaltungen. Sie werden vor der MR-Messung entsprechend den klinischen Erfordernissen frei gewählt und haben einen maßgeblichen Einfluss auf den resultierenden Bildkontrast.

Von einer größeren Zahl von möglichen Sequenzparametern werden hier nur die Wichtigsten vorgestellt, nämlich Pulswiederholzeit (TR), Echoausleseverzögerung (TE), Anregungswinkel, Bildmatrix, Schichtdicke, Schichtanzahl und Schichtabstand.

#### **2.1.3.1.1 Pulswiederholzeit TR (Time to Repeat)**

Die Pulswiederholzeit TR stellt die Zeitdauer zwischen zwei aufeinanderfolgenden Hochfrequenzanregungspulsen dar. Sie wird in Millisekunden oder Sekunden angegeben. Die Wiederholzeit bestimmt maßgeblich die Gesamtaufnahmedauer, da sie multiplikativ mit der Anzahl der notwendigen Phasenkodierschritte verknüpft ist.

#### **2.1.3.1.2. Echoausleseverzögerung TE (Time to Echo)**

Die Echoausleseverzögerung ist das Zeitintervall zwischen HF-Anregungsimpuls (bzw. einer Serie von HF-Impulsen in komplexeren Pulssequenzen) und Auslesung des MR-Signals. Sie wird ebenso in Millisekunden gemessen.

#### **2.1.3.1.3 Anregungswinkel**

Der Anregungswinkel bestimmt den Winkel, um den ein HF-Anregungsimpuls die Kernspins auslenkt. Er ist somit ein Maß für die zur Verfügung stehende transversale Magnetisierung. Bei der Spin-Echo-Sequenz werden definierte Anregungswinkel von  $90^\circ$  verwendet. Bei Gradienten-Echo-Sequenzen versucht man, den Anregungswinkel (gewöhnlich durch Reduktion)

und die Länge der Wiederholzeit TR gegeneinander zu optimieren. Man erhält dadurch bei Kleinwinkelanregungen deutlich verkürzte Aufnahmezeiten bei einem gleichzeitig guten Signal/Rausch-Verhältnis.

#### **2.1.3.1.4 Bildmatrix**

Sie beschreibt die Auflösung des Bildes. Die Bildmatrix ist üblicherweise quadratisch, in der Form von 128x128, 256x256 oder 512x512 Pixeln, und ist in ihrer Größe proportional zur erwartenden Messzeit. Zur Beschleunigung der zur Bildrekonstruktion notwendigen 2D-Fourier-Transformation werden bevorzugt Zweierpotenzen für die Größe der Bildmatrix gewählt. Standardmatrizen sind daher die  $128^2$ - und  $256^2$ -Matrizen.

#### **2.1.3.2 Aufnahmetechniken (Sequenzen)**

Es existiert eine größere Anzahl von Sequenzen, die unterschiedliche Bildkontraste und Aufnahmedauern determinieren. Die wichtigsten klassischen Verfahren sind u.a. Spin-Echo-Verfahren als Standardverfahren in der MRT, Gradienten-Echo-Verfahren und die Gruppe der ultraschnellen Sequenzen wie z.B. das in der vorliegenden Arbeit verwendete Echo Planar Imaging.

##### **2.1.3.2.1 $T_2^*$ -Relaxation**

Bei Gradientenecho-Aufnahmen nennt man die  $T_2$ -Relaxationszeit „ $T_2^*$ -Relaxationszeit“. Im Gegensatz zu Spin-Echo Verfahren, die mit Hilfe von refokussierenden Hochfrequenzpulsen eine Dephasierung der Spins durch Feldinhomogenitäten rückgängig machen, besitzen Gradientenecho-Aufnahmetechniken diese Eigenschaft nicht. Das beobachtete  $T_2$  hängt nun nicht mehr allein ab von den Spin-Spin-Wechselwirkungen, sondern maßgeblich von der mit Gradienten erzeugten Magnetfeldinhomogenität der Probe dadurch beschleunigter Dephasierung der Magnetisierung ab. Daher ist das beobachtete  $T_2$  viel kürzer als das tatsächliche und wird als  $T_2^*$  bezeichnet.

### 2.1.3.2.2 Echo Planar Imaging (EPI)

Aufgrund der alleinigen Verwendung und besonderen Bedeutung des sogenannten Echo-Planar-Imaging-Verfahrens (EPI) in der vorliegenden Arbeit wird dies im folgenden genauer beschrieben. Detaillierte Informationen zu anderen Verfahren finden sich in der Literatur<sup>49</sup>.

EPI-Sequenzen sind die schnellsten verfügbaren Aufnahmetechniken. Die gesamte Bildinformation wird mit nur einer Anregung über eine Dauer von ca. 150ms ausgelesen<sup>49</sup>. Der Lesegradient (= Frequenzkodiergradient) wird extrem schnell von positiven zu negativen Amplituden zur Erzeugung von Gradientenechos hin und her geschaltet. Der Phasenkodiergradient kann dazu korrespondierend entweder schnell gepulst werden, um die Phasenkodierung zu verändern, oder er wird während der Datenregistrierung kontinuierlich mit geringer Amplitude geschaltet und somit ein kontinuierlicher Phasenvorschub erzielt. Die Signale der gesamten Phasenkodierschritte müssen ausgelesen werden, bevor die transversale Relaxation das Signal vernichtet. Da die Aufnahmetechnik aus einem Spin-Echo-Experiment zur Anregung und einer schnellen Echobildung mit Gradientenechoverfahren besteht, enthalten aus dem sogenannten Spin-Echo-EPI-Verfahren gewonnene Bilder einen  $T_2$ -gewichteten Basis-kontrast. Die gradientenechobasierte EPI-Auslesung kann ebenso mit Gradientenecho-Vorexperimenten kombiniert werden.

TR spielt keine Rolle beim Echo Planar Imaging, da die gesamte Datenakquisition in der Regel nach *einer* HF-Anregung stattfindet. Ein wesentlicher Vorteil des EPI ist die extrem kurze Aufnahmezeit, in der Regel wird hier in weniger als 0,15 s eine komplette Bildmatrix aufgenommen. Die kurzen Aufnahmezeiten und die dadurch kurzen Liegezeiten der Patienten prädestiniert diese Technik zu Verfahren, bei denen eine Vielzahl von Bildern aufgenommen werden müssen (funktionelles Imaging).

Außerdem werden durch die kurzen Aufnahmezeiten Bewegungsartefakte vermieden, so auch bei der diffusionswichtenden Bildgebung zur Früherkennung von ischämischen Hirninfarkten. Leider bedingen die kurzen Aufnahmedauern bei der EPI-Technik teilweise starke Aufnahme- oder Abbildungsartefakte in Form von geometrischen Verzerrungen, so auch bei einem Teil der Aufnahmen, die in der vorliegenden Arbeit verwendet wurden. Die Ursache liegt in einer durch die geringe Frequenzbandbreite der ausgelesenen Signale verursachten Empfindlichkeit gegenüber Magnetisierbarkeitsänderungen (Suszeptibilität). Eine Verbesserung ist durch eine

Hardwareaufüstung des Kernspintomographen oder durch die Aufspaltung der EPI-Aufnahmetechnik in mehrere Teilexperimente zu erzielen.

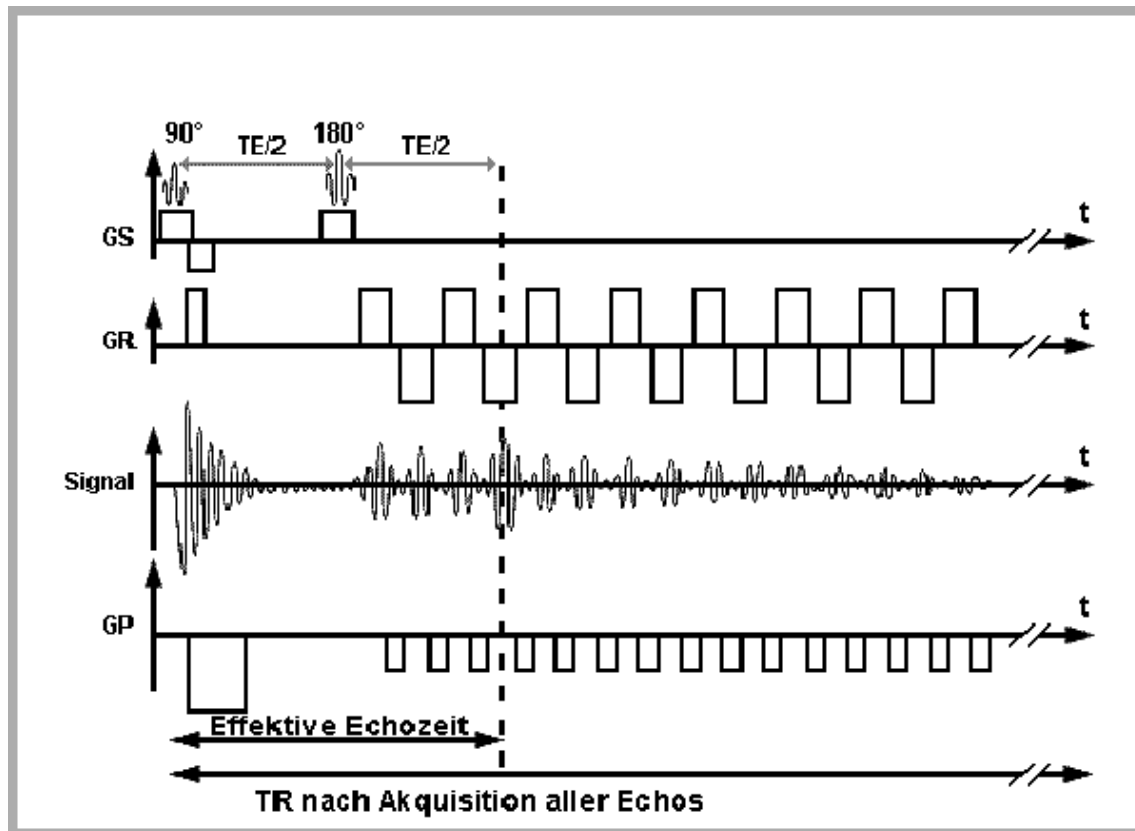


Abbildung 2.4: Pulsdiagramm einer EPI-Aufnahmetechnik [GS = Schichtselektionsgradient, GR = Lesegradient (Frequenzkodiergradient), GP = Phasenkodiergradient]. Nähere Details siehe Text.

#### 2.1.4 Abbildungstechnik und Bildkontrast

Für die verschiedenen Darstellungen anatomischer, pathologischer oder funktioneller Information benutzt man unterschiedliche Bildkontrastierungen, sogenannte Bildwichtungen, entsprechend dem gewünschten Darstellungszweck. Bildwichtung bedeutet deshalb, dass bestimmte Elemente in dem Darstellungsergebnis stärkere Ausprägung erlangen als andere. Im folgenden werden die klinisch bedeutsamsten Bildwichtungen kurz dargestellt.

#### 2.1.4.1 T<sub>1</sub>-Wichtung

In einem T<sub>1</sub>-gewichteten Bild wird der Intensitätskontrast zwischen zwei Geweben hauptsächlich durch die T<sub>1</sub>-Relaxationseigenschaften der Gewebe bestimmt. Für ein T<sub>1</sub>-gewichtetes Bild benutzt man eine kurze TE, um den Effekt der T<sub>2</sub>-Relaxation zu eliminieren und eine kurze TR, um den Effekt der T<sub>1</sub>-Relaxation hervorzuheben.

Gewebe mit kurzen T<sub>1</sub>-Relaxationszeiten werden in T<sub>1</sub>-gewichteten Aufnahmen signalstark dargestellt. Strukturen wie Fett und kontrastmittelanreichernde Strukturen sind somit signalintens. Gewebe mit langen T<sub>1</sub>-Relaxationszeiten wie Wasser und Liquor werden signalarm, d.h. dunkel dargestellt.

Beispiel: Auf T<sub>1</sub>-gewichteten Aufnahmen ist das normale Marklager des Gehirns gegenüber der Hirnrinde signalintensiver dargestellt, da die Hirnrinde längere T<sub>1</sub>-Relaxationszeiten aufweist.

Im Allgemeinen werden pathologische Gewebestrukturen aufgrund ihrer verlängerten T<sub>1</sub>-Relaxationszeiten auf T<sub>1</sub>-gewichteten Aufnahmen signalärmer als gesunde Strukturen dargestellt.

#### 2.1.4.2 T<sub>2</sub>-Wichtung

In einem T<sub>2</sub>-gewichteten Bild wird der Intensitätskontrast zwischen zwei Geweben hauptsächlich durch die T<sub>2</sub>-Relaxations-Eigenschaften der Gewebe bestimmt. Für ein T<sub>2</sub>-gewichtetes Bild benutzt man ein langes TR und ein langes TE. So werden vor allem Strukturen mit einem langen T<sub>1</sub> und einem langen T<sub>2</sub> betont.

In einer T<sub>2</sub>-gewichteten Aufnahme werden Gewebe mit kurzen T<sub>2</sub>-Relaxationszeiten wie z.B. Hirngewebe und Fett signalarm, das heißt dunkel dargestellt. Strukturen und Gewebe mit langen T<sub>2</sub>-Relaxationszeiten wie Wasser und Liquor sind hingegen signalstark. Aus gleichem Grund zeigt die Hirnrinde auf T<sub>2</sub>-gewichteten Aufnahmen gegenüber dem Marklager des Gehirns eine höhere Signalintensität. Aufgrund verlängerter T<sub>2</sub>-Relaxationszeiten werden pathologische Gewebe hier mit höherer Signalintensität dargestellt. Gewebe mit kurzen T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub> werden aufgrund der langen TE und TR signalarm dargestellt.

### 2.1.4.3 Protonendichtewichtung

In einer Protonendichte-gewichteten Aufnahme beruht der Bildkontrast auf der Anzahl der Protonen pro Volumeneinheit. Man erhält eine Abbildung mit primärer Wichtung der Protonendichte, indem die Einstellungen der T<sub>1</sub>- und T<sub>2</sub>-Wichtung kombiniert werden. Dies geschieht durch Wahl eines langen TR und eines kurzen TE.

In derart gewichteten Aufnahmen werden Regionen mit hoher Protonendichte (Liquor, Tumoren und Fett) hell dargestellt und Regionen mit niedriger Protonendichte dunkel.

### 2.1.4.4 Diffusionswichtung (DWI) und Apparent Diffusion Coefficient (ADC)

In diffusionsgewichteten Aufnahmen (Diffusion Weighted Imaging, DWI) wird die Brown'sche Molekularbewegung orts aufgelöst erfasst. Dies erfolgt unabhängig von der T<sub>1</sub>- und der T<sub>2</sub>-Relaxation.

Der berechnete ADC (zur Berechnung des ADC s.u.) ist ein quantitatives Maß und stellt Informationen über die Reversibilität von Zellschäden und pathophysiologischen Veränderungen zur Verfügung<sup>27, 28, 33</sup>. Er wird neben der Brown'schen Molekularbewegung der Wassermoleküle in einem durch Zellen begrenzten Volumen durch aktive Transportvorgänge zwischen Gewebestrukturen und durch Faktoren wie Fluss und andere aktive Objektbewegungen bestimmt<sup>50, 51</sup> (siehe Kapitel 2.2, DWI, ADC und die Pathophysiologie des Infarktes). Der Begriff des ADC trägt der Tatsache Rechnung, dass aufgrund des beobachteten Voxels mit einem Volumen von mehreren cm<sup>3</sup> nicht ausschließlich die reine Diffusionsbewegung, sondern ein Mittel über alle vorliegenden Einzelbewegungen gemessen wird.

In der diffusionswichtenden Bildgebung appliziert man ein Paar diffusions-sensitiverer Magnetfeldgradienten, die symmetrisch um einen refokussierenden HF-Puls platziert sind, um die Spins der Protonen in Wassermolekülen erst zu de- und dann zu rephasieren. Dadurch erreicht man eine ortsabhängige Markierung der Wassermoleküle, sodass jede diffusive Bewegung von Wasser einen Verlust von Signalintensität im MR-Bild bewirkt. Der Signalverlust wächst mit der Bewegungsamplitude. Je weniger Bewegung, desto weniger Signalverlust ergibt sich und um so heller erscheint die Region in Relation zu anderen Regionen mit höherer Wasserbeweglichkeit in der bildlichen Darstellung des DWI. Die Erhöhung der Amplitude

des diffusionswichtenden Gradienten führt zu einer höheren Empfindlichkeit gegenüber der Molekülbeweglichkeit und zu abnehmenden Signalintensitäten.

Da sich die Wasserbeweglichkeit in ischämischen Regionen deutlich von gesundem Gewebe unterscheidet und sich zeitnah zu pathologischen Vorgängen verändert, ist diese Methode für die frühe Detektion ischämischer Vorgänge im Gehirn prädestiniert.

Eine andere Anwendung des DWI findet sich in der Darstellung von metabolischen Störungen bei fokalen oder generalisierten Anfällen <sup>52</sup>, Polytraumata <sup>53</sup> und Tumoren <sup>54</sup>.

#### 2.1.4.4.1 Berechnung des *b*-Wertes des DWI

Die Diffusionssensitivität einer Pulssequenz hängt ab von (1) der Amplitude der diffusionswichtenden Gradienten (*G*), (2) der Schaltdauer der Gradienten ( $\delta$ ) und (3) der Diffusionszeit ( $\Delta$ ), d.h. dem Abstand beider diffusionswichtender Gradienten <sup>55</sup>. Der sogenannte *b*-Faktor ist das Maß der Diffusionswichtung und fasst die Faktoren des Gradienten-Timings zusammen. Der *b*-Faktor berechnet sich zu:

$$b = \gamma^2 \delta^2 G^2 (\Delta - \delta/3), \quad (4)$$

wobei  $\gamma$  das gyromagnetische Verhältnis darstellt,  $\delta$  die Gradientendauer, *G* die Gradientenamplitude und  $\Delta$  die Diffusionszeit. Die Einheit von *b* ist s/mm<sup>2</sup>.

#### 2.1.4.4.2 Berechnung des ADC

Zur Berechnung des ADC sind unterschiedliche diffusionsgewichtete Bilder, d.h. Aufnahmen mit verschiedenen *b*-Faktoren notwendig. Das Timing der Pulssequenz darf sich dabei nicht ändern. Eine Variation des *b*-Faktors wird durch Veränderung von *G* erreicht.

Nach der Stejskal und Tanner-Methode berechnet man den ADC-Wert aus der Geradensteigung einer Funktion, die sich ergibt, indem man den Logarithmus der Signale aus mehreren unterschiedlich stark diffusionsgewichteten Bildern über den *b*-Werten aufträgt <sup>56</sup>:

$$\text{ADC} = \ln(SI_1/S_0)/b, \quad (5)$$

wobei  $S_0$  die Signalintensität eines Pixels des Bildes ist, das mit einem  $b$ -Faktor von 0, d.h. ohne Diffusionsgradienten aufgenommen wurde. Unter Verwendung der diffusionsgewichteten EPI-Sequenz zeigt dieses Bild einen  $T_2$ -gewichteten Grundkontrast.  $S_1$  ist die ortsabhängige Signalintensität in Abhängigkeit von der Stärke der Diffusionsweightung und  $b$  ist der korrespondierende  $b$ -Wert, der sich aus dem Timing und der Stärke der diffusionsgewichtenden Gradienten berechnet.

Der ADC wird in der vorliegenden Arbeit in Größenordnungen von [ $\mu\text{m}^2/\text{s}$ ] angegeben.

#### **2.1.4.5 ADC-Map**

Die ADC-Map ist die ortsaufgelöste Darstellung der rechnerisch ermittelten ADC Werte. Der ADC ist ein quantitatives Maß und daher vergleichbar und geräteunabhängig.

Die ADC-Map errechnet sich durch die pixelweise Anwendung der im Kapitel 2.1.4.4.2 vorgestellten Berechnungsmethode (Gleichung 5). Zur Berechnung des ADC bzw. der ADC-Map werden mindestens zwei MR-Aufnahmen mit unterschiedlichen  $b$ -Werten ( $b = 0$  und  $b \geq 500 \text{ s/mm}^2$ ) benötigt. Die Qualität des berechneten ADC steigt mit der zur Berechnung einbezogenen Zahl von diffusionsgewichteten Bildern. Durch die Verhältnisbildung ist die ADC-Map unabhängig von  $T_1$ - und  $T_2$ -Einflüssen.

DWI-Abbildungen sind das primäre Aufnahmeergebnis, das von den Aufnahmeparametern TR und TE und dem Einfluss des variierenden  $b$ -Faktors abhängt.

Es ist anzumerken, dass beim DWI eine hohe Wasserbeweglichkeit zu einem schwachen Signal führt. In ADC-Maps hingegen wird die hohe Wasserbeweglichkeit jedoch signalintens dargestellt. Man beobachtet somit ein entgegengesetztes Kontrastverhalten.



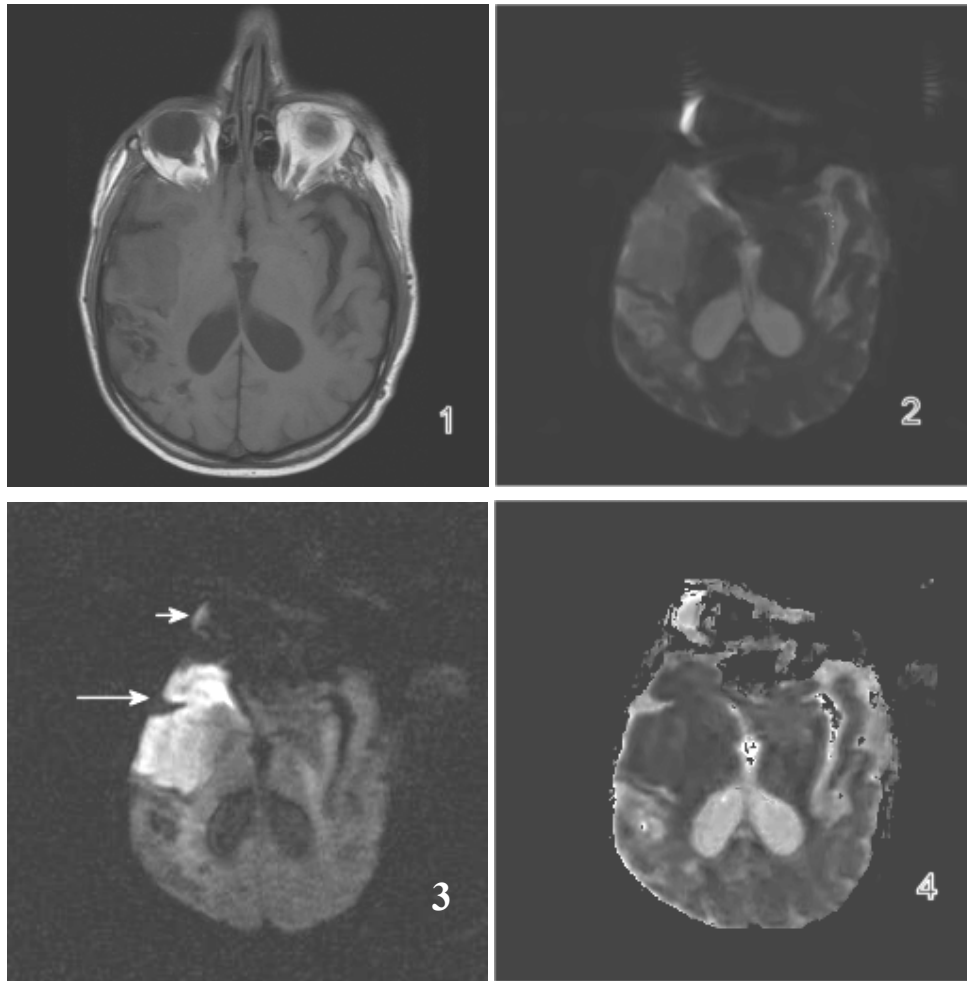


Abbildung 2.5: Darstellung eines Media-Infarktes 3 Tage nach Infarkteintritt mit Hilfe der  $T_1$ -Wichtung (1), der  $T_2$ -Wichtung (2), der Diffusionswichtung (3) und der ADC-Map (4). Beeindruckend ist hier die kontrastreiche Darstellung des Infarktes im DWI-Bild (Bild 3, großer Pfeil), während die restlichen Aufnahmen nur begrenzte Informationen über den Infarkt liefern. Der kleine Pfeil markiert die bei der EPI-Technik auftretenden geometrischen Verzerrungen und Signalverschiebungen. (1) ist eine Spin-Echo-Aufnahme, (2) und (3) sind Single-Shot-EPI-Aufnahmen, (4) ist eine berechnete ADC-Map ( $b$ -Faktoren = 0, 232, 511, 736 und 1001  $\text{s}/\text{mm}^2$ ).

## 2.2 DWI, ADC und die Pathophysiologie des Infarktes

### 2.2.1 Die Pathophysiologie des Infarktes

Im Laufe des Infarktes kommt es zu zwei wichtigen pathologischen Vorgängen. Einerseits tritt in der Akutphase (schon nach mehreren Minuten) ein zytotoxisches Ödem auf, das nur in der DWI-Bildgebung zu sehen ist. Andererseits entwickelt sich nach mehreren Stunden ein vasogenes Ödem, das zusätzlich in T<sub>2</sub>-gewichteten Bildern und im CT nachweisbar ist.

Man geht davon aus, dass es nach Unterbrechung der Energieversorgung der Zelle zur Freisetzung von neurotoxischen Mediatoren und daraus resultierend zu einem Anstieg des Zellvolumens kommt.

Der Stop der Zellversorgung mit Sauerstoff und Glukose zieht eine Minderung von energiereichen Phosphaten<sup>57</sup> und ein Aufbrauchen des noch vorhandenen ATPs nach sich. Konsekutiv fallen auch die Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>- und Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>Pumpen aus. Durch Anreicherung von CO<sub>2</sub> und H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>-Ionen resultiert eine Azidose, die noch verstärkt wird durch das bei anaerobem Stoffwechsel gebildete Laktat. Die um den Faktor 1000 erhöhte Ca<sup>2+</sup>-Konzentration in der Zelle bewirkt einen Anstieg freier Sauerstoffradikale und setzt das neurotoxische Glutamat frei. Außerdem werden Zellmembran und Zytoskelett durch Ca<sup>2+</sup>-induzierte Lipasen und Proteasen und durch die in der Reoxygenierungsphase vermehrt anfallenden freien Radikale noch weiter geschädigt. Die Zellmembran wird zusätzlich depolarisiert durch den intrazellulären Na<sup>+</sup>-Anstieg, der durch die Aktivierung rezeptorgesteuerter Ionenkanäle und durch die zunehmende Glutamatstimulierung hervorgerufen wird<sup>57</sup>. In Folge kommt es zu einer Verschiebung von Wasser aus dem Extra- in den Intrazellulärraum.

Mehrere Stunden nach Infarkteintritt kommt es nach Schädigung des Kapillarendothels zum Auftreten eines vasogenen Ödems, das die schon angegriffenen Zellen schließlich zerstört und einen Flüssigkeitsanstieg im Extravasalraum bewirkt.

Wahrscheinlich muss in der Differenzierung der Ausdehnung des Infarktes durch die DWI unterschieden werden in ein Infarkt kerngebiet und die umgebende Penumbra, die zusammen die hyperintense Zone im DWI-Bild darstellen. Die gesamte hyperintense Zone ist gekennzeichnet durch einen pH-Abfall 30 Minuten nach Infarkteintritt; im Infarkt kern fand sich außerdem die bereits beschriebene ATP-Reduzierung<sup>58,59</sup>.

In der Penumbra hingegen funktioniert aufgrund zwar eingeschränktem, aber existierendem Blutfluss der Zellmetabolismus zuerst noch, jedoch zeigt sie 7 Stunden nach dem Infarkt die gleichen metabolischen Zeichen von vermindertem ATP, Azidose etc., wie das Kerngebiet selbst<sup>60</sup>.

Man geht davon aus, dass die Zellen in der Penumbra im Akutstadium des Infarktes noch regenerationsfähig sind, da der Zellmetabolismus noch nicht vollständig zusammengebrochen ist. Hieraus ergeben sich gute Möglichkeiten der adjuvanten Fibrinolyse, um so das letztendliche Infarktgebiet einzudämmen.

Bei chronischen Infarkten, endgültigem neuronalen Zellausfall also, kommt es nach drei bis vier Wochen zu einer Verflüssigung des Infarktes, die nach etwa sechs Monaten in Vernarbungen und zystische Defekte mündet. Dies erklärt auch die schwierige Differenzierung von chronischen Infarkten in der MR-Bildgebung, zumal sich parallel auch durch Rest- und Rekanalisierung hervorgerufene hämorrhagische Gebiete finden können.

### **2.2.2 Die Entwicklung des ADC im Laufe des Infarktes**

LeBihan entwickelte 1988<sup>50</sup> das Modell der „Intra Voxel Incoherent Motion“ (IVIM), das die gemessene Diffusion als Zusammenwirken mehrerer Größen wie der molekularen Diffusion, makroskopischen Bewegungen wie Pulsationen, Flussvorgängen und Objektbewegungen und mikrozirkulatorischen Vorgängen im Kapillarnetz (Perfusion) beschreibt. Im DWI des Cortex mit seinen ca. 5700 Kapillargefäßen pro cm<sup>3</sup> erhält letztere Größe besonderen Einfluss<sup>50</sup>. Der gemessene Diffusionskoeffizient beschreibt somit einen Mittelwert des intra- und extrazellulären Diffusionskoeffizienten, perfusiver Einflüsse und von Flusseffekten.

Die „Anisotrope Diffusion“, d.h. die Richtungsabhängigkeit diffusiver Vorgänge, ist eine weitere wichtige Kenngröße: in der weißen Hirnsubstanz liegen die Nervenfasern in Vorzugsrichtungen und sind voneinander durch fetthaltige Myelinscheiden getrennt. Entlang der Nervenfasern ist die Wasserdiffusion gegenüber der Diffusion senkrecht zu den Fasern wesentlich erleichtert. Dies ist zum einen durch mögliche adjuvante axonale Transportmechanismen begründet, zum anderen durch die erschwerte Diffusion durch die Myelinscheiden. Mit speziellen, allerdings zeitaufwendigen Aufnahmetechniken können richtungsabhängige Diffusionskoeffizienten bestimmt werden.

Die Arbeitsgruppe Moseley<sup>38, 39</sup> zeigte, dass vaskuläre Verschlüsse schon nach Minuten im diffusionsgewichteten Bild sichtbar werden, während in normalen T<sub>2</sub>-gewichteten Aufnahmen noch keine Veränderungen sichtbar sind<sup>61</sup>. Mit Hilfe des DWI konnten Warach et al. schon minimale Infarkte mit einer Größe von 4 mm gut darstellen<sup>34</sup>. Bei einem Infarktalter von 6 Stunden bis 3 oder 4 Tagen fanden sie im Allgemeinen einen erniedrigten ADC. Im postinfarktösen Zeitraum zwischen 5-10 Tagen war der ADC eher pseudonormal und bei chronischen Infarkten, also jenseits der genannten Zeiträume, meistens supranormal (der ADC war bis zu 254,4 % erhöht)<sup>62</sup>. Man spricht vom pseudonormalen ADC, da er nur scheinbar in seinem Verlauf eine nichtpathologische Struktur anzeigt<sup>24, 27, 33, 34, 38, 39, 55, 63-68</sup>. Die Umkehrung der ADC-Erniedrigung ist eventuell auf die stattfindende Reperfusion zurückzuführen<sup>23</sup>. Deshalb zeigte sich auch bei adjuvanter Fibrinolyse die Normalisierung des ADC bereits 48 Stunden vor dem Zeitpunkt, der ohne Fibrinolyse zu erwarten wäre<sup>62</sup>.

Bei einer Transitorischen Ischämischen Attacke (TIA) fanden sich im diffusionsgewichteten MRT-Bild keinerlei pathologische Zeichen; ebenso fand sich im Falle reversibler neurologischer Symptome eine Erholung des ADC und der hyperintensiven Zone<sup>64</sup>. Nach einer postinfarktösen Zeit von etwa einer Woche, also dem Beginn des subakuten Zeitraumes mit normalem ADC und daraus folgender sich normalisierender Signalintensität im DWI-Bild, fanden sich die besseren Infarkt-Demarkierungen im T<sub>2</sub>-gewichteten Bild<sup>63</sup>. Bernarding et al. konnten im T<sub>2</sub>-Bild einen Signalanstieg mehrere Stunden nach Infarktbeginn erkennen. Dieser blieb bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes erhöht<sup>23</sup>.

Subnormale ADC-Werte mit oder ohne erhöhtes T<sub>2</sub> weisen auf einen akuten Infarkt hin, während die Kombination von hohem ADC und hohem T<sub>2</sub> alte Läsionen indiziert<sup>23, 34</sup>.

Interessanterweise können sich aber auch innerhalb eines Infarktgebietes starke ADC-Inhomogenitäten zeigen, nämlich Gebiete mit reduzierten (im Mittel 72% der Gesamtausdehnung), normalen (20%) und erhöhten ADC-Werten (8%)<sup>69</sup>. Damit stellt die DWI nicht nur ein Werkzeug zur frühen Detektion ischämischer Läsionen dar, sondern hilft auch bei der quantitativen Einschätzung ihres Schweregrades und Alters.

Der erniedrigte ADC-Wert ergibt sich teilweise aus dem verminderten Energiemetabolismus der Zelle, da supportive Strukturen wie Ionenkanäle infolge Energiemangels ausfallen. Außerdem diffundieren die Wassermoleküle jetzt über geänderte freie Weglängen, die sich aus verschobenen intra- und extrazellulären Volumenanteilen ergibt. Hierin sieht man aktuell die Hauptursache des gesunkenen Diffusionskoeffizienten, da es schon Minuten nach dem Infarkt

zu einer massiven Reduktion des interstitiellen Raumes kommt<sup>70, 71, 72</sup>. Die Abnahme der Diffusion wird zusätzlich durch intrazellulär vorhandene Moleküle beeinflusst<sup>73</sup>. Helpers et al. präzisierten den Anteil des zytotoxischen Ödems an der Minderung des ADC auf 8%, fanden aber für den restlichen Anteil noch keine Erklärung<sup>74</sup>.

Folglich finden sich auch bei einem hyponatriämischen Ödem, als Beispiel einer isolierten Wasseransammlung im Intrazellulärraum, keine wesentlichen Anzeichen eines gesunkenen ADC<sup>75</sup>.

Mit Hilfe des ADC lässt sich zusätzlich die Reversibilität von Infarkten bei Lysetherapie oder Anwendung von neuroprotektiven Medikamenten überwachen, da tierexperimentell bei Normalisierung der pathologischen Verhältnisse auch eine Normalisierung des ADC gefunden wurde<sup>76</sup>.

## 2.3 Medizinische Bildverarbeitung

### 2.3.1 Automatisierte Analyse

Aufgrund der ständigen Entwicklung neuer Aufnahmemethoden und der daraus resultierenden, enorm zunehmenden Datenmengen wurden automatisierte Bildverarbeitungstechniken entwickelt, anhand derer die in den multidimensionalen Datensätzen enthaltenen Bildinformationen automatisch analysiert werden können.

Analog zu der bei LANDSAT-Satellitenaufnahmen<sup>77, 78, 79</sup> benutzten Analysetechnik definiert man die vorliegenden MRT-Aufnahmen als eine Sammlung von Bildeigenschaften bzw. als Verteilung von Zahlenwerten (in Form von Grauwerten).

Die in den  $d$ -fach vorhandenen Abbildungen einer Gewebestruktur (resultierend aus  $d$  verschiedenen Aufnahmetechniken) pixelweise gemessenen Signalintensitäten werden in einen  $d$ -dimensionalen Merkmalsraum projiziert und dienen so als Grundlage zur Segmentierung<sup>80, 81, 82</sup>. Durch den Übergang in einen Merkmals- oder Eigenschaftsraum löst man sich von der ortsabhängigen Analyse der Daten und charakterisiert im Merkmalsraum unterschiedliche Eigenschaften. Als Eingabedaten können quantitative Daten wie die Darstellung exakter  $T_1$  oder  $T_2$ -Relaxationszeiten und ADC-Maps dienen oder auch qualitative Abbildungen wie  $T_1$ -,  $T_2$ -, und diffusionsgewichtete Bilder, Abbildungen der Protonendichte etc.

Als grundlegende Bedingung gilt, daß die Abbildungsgeometrie, d.h. die Matrixdimensionen, die Schichtposition und -dicke und die Objektposition für alle Eingabebilder identisch ist. Ist dies nicht der Fall, müssen Registrierungsverfahren eingesetzt werden, um eine einheitliche Bildgeometrie herzustellen. Bei solchen Korrekturen sind Interpolationen unumgänglich, die letztendlich eine Fehlerquelle für die Bildanalyse darstellen.

Es wurde eine Vielzahl von semi-automatisierten und automatisierten Segmentierungstechniken entwickelt. Eine Übersicht findet sich in<sup>5, 9, 11, 14, 15, 32</sup>. Die Vorteile eines automatisierten Analyseverfahrens finden sich in der Schnelligkeit und Objektivität der Analyse. Manuell vorgenommen, würde die Analyse eines mehrdimensionalen und vielschichtigen Datensatzes sehr viel mehr Zeit beanspruchen. Zusätzlich wird die Auswertung von pathologischen Mustern objektiviert. Die Ergebnisse der automatisierten Analyse sind außerdem reproduzierbar. Segmentierungsergebnisse können mit Hilfe moderner Visualisierungstechniken durch Einsatz mehrfarbiger Overlays deutlicher als mit reinen Grauwertbildern dargestellt werden. Als

Beispiel dient die Darstellung von ADC-Werteverteilungen innerhalb von Infarkten in den in dieser Arbeit benutzten ADC-Maps. Der Vorzug überlagerter Farbinformation beruht auf der Tatsache, dass die farbige Darstellung von Strukturen weitaus prägnanter ist als die reine Grauwertdarstellung, zumal das menschliche Auge im Gegensatz zum Farbsehen nur etwa 40 verschiedene Grauwerte differenzieren kann.

Ein weiterer Vorteil einer modernen automatisierten Analysesoftware ist, daß die segmentierten Strukturen hoher Datendichte (Cluster) im d-dimensionalen Raum beliebig geformt sein können, und nicht auf vordefinierten geometrischen Strukturen wie Rechtecken, etc. basieren müssen. Der in dieser Arbeit eingesetzte Algorithmus arbeitet ohne Vorwissen über die geometrischen und anatomischen Eigenschaften der zu segmentierenden Strukturen und passt sich der Datenstruktur an (er ist „datengetrieben“).

## **2.3.2 Histogrammbasierte Auswertung**

### **2.3.2.1 Übersicht**

Das in dieser Arbeit verwendete automatisierte histogrammbasierte Segmentierungsverfahren bietet sich dem medizinischen Nutzer wegen seiner einfachen Benutzerführung, der kurzen Laufzeit und der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse an <sup>1, 3, 83-85</sup>. Dieses Segmentierungsverfahren generiert mit Hilfe eines d-dimensionalen Histogramms einen Eigenschaftsraum, der auf der Grauwertverteilung der entsprechenden Eingabebilder basiert.

Eine eindimensionale Histogrammdarstellung ergibt sich aus den Häufigkeiten der spezifischen Grauwerte, die entlang einer Grauwertskala aufgetragen werden (siehe Abbildung 2.6, nächste Seite). Zweidimensionale Histogramme ergeben sich durch Kombination zweier eindimensionaler Histogramme. Sie werden in einer Ebene dargestellt, die lokalen Wertepaar-kombinationen für einzelne Gewebe ordnen sich zu Punktwolken. Die Einbeziehung eines weiteren Datensatzes resultiert in einem dreidimensionalen Histogramm. Die Werteverteilung ist in diesem Fall durch Punktwolken im Raum charakterisiert. Zur einfachen und schnellen Darstellung erfolgt die Visualisierung der Segmentierung als Projektion in ein zweidimensionales Histogramm mit frei wählbaren Parametern für die Achsen. Segmentierte Cluster werden hierbei farblich unterschieden und so gegeneinander abgegrenzt (siehe Abbildung 2.7, nächste Seite).

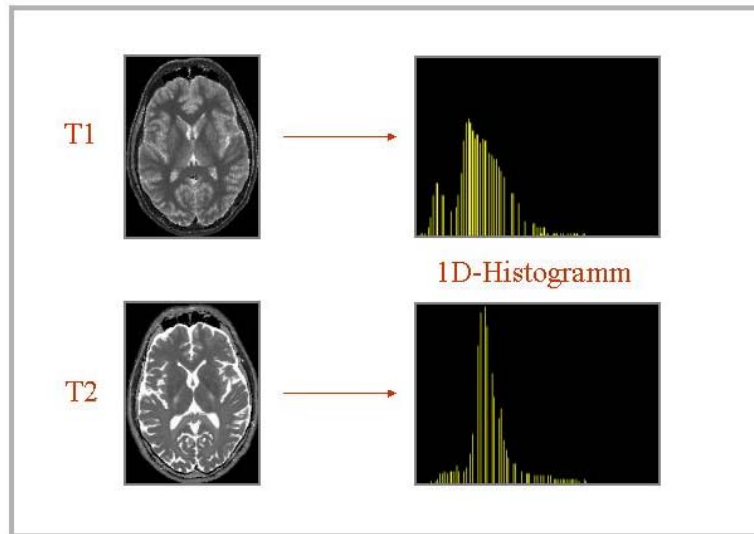


Abbildung 2.6: Generierung von 1D-Histogrammen

Auftragung der Häufigkeit von Grauwerten in einem  $T_1$ -gewichteten (oben) bzw.  $T_2$ -gewichteten (unten) Bild entlang einer Grauwertskala mit 256 Werten, die von weiß bis schwarz reicht.

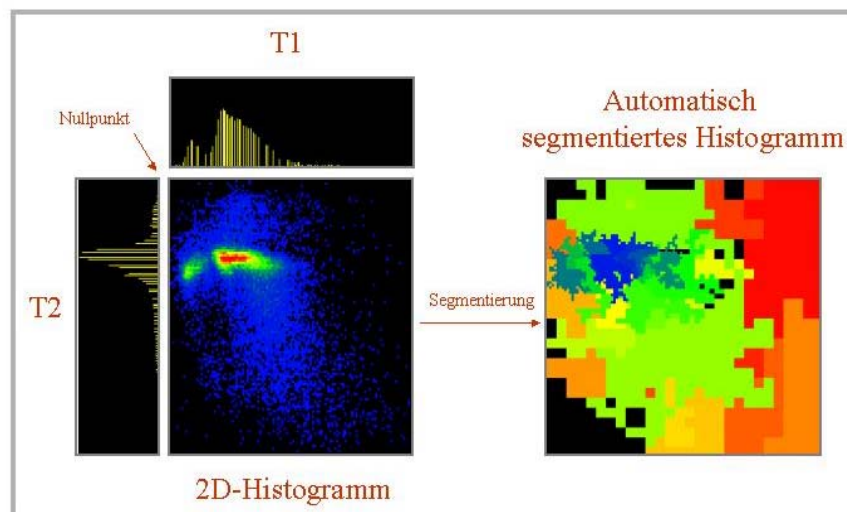


Abbildung 2.7: Generierung eines 2D-Histogramms aus den beiden 1D-Histogrammen der  $T_1$ -/ $T_2$ -Eingabebilder von Abbildung 2.6 und anschließende Segmentierung.

Links: Die Häufigkeiten der spezifischen Grauwerte werden entlang einer am Nullpunkt beginnenden Grauwertskala (x-Achse für das  $T_1$ -Bild bzw. y-Achse für das  $T_2$ -Bild) aufgetragen. Zweidimensionale Histogramme werden in einer Ebene dargestellt, die Wertedichte ist farblich dargestellt (blau: geringe Dichte, rot: hohe Dichte).

Rechts: Die Visualisierung der 2D-Analyse im Histogrammraum. Segmentierte Cluster sind farblich kodiert und so gegeneinander abgegrenzt. Jeder Cluster entspricht einem Gewebe. Durch Mausklick auf einen Cluster erfolgt die farbliche Überlagerung des korrespondierenden Gewebes über alle Eingabebilder.



Die Genauigkeit der Analyse ist in einem gewissen Umfang proportional zur Dimensionalität des Histogramms. Es zeigte sich, daß eine Segmentierung mit dreidimensionalen beliebig geformten Oberflächen genauere Ergebnisse liefert als eine weitaus höherdimensionale Analyse mit definierten geometrischen Strukturen<sup>5, 9, 11, 14, 15, 32</sup>. Den verbesserten Ergebnissen bei der Segmentierung höherdimensionaler Histogramme steht jedoch die inhärente Einschränkung einer damit stetig kleiner werdenden Wertedichte des Eigenschaftsraumes gegenüber. Werden die Populationen einzelner Cluster zu klein, werden sie in der Regel nicht mehr als eigenständige Cluster erkannt. Braun et al.<sup>35</sup> konnten aber bereits Hirninfarkte mit einer Größe von 30 Pixel mit hoher Genauigkeit in einem 3D-Histogramm segmentieren.

### **2.3.2.2 Softwarepaket zur histogrammbasierten Analyse**

Mit Hilfe des eingesetzten Softwarepakets ist sowohl eine interaktive als auch eine automatische Analyse von Histogrammen möglich. So läßt sich eine (beispielsweise quadratische) Region of Interest (ROI) definieren und diese mit Hilfe der farbkodierten Overlay-Technik auf die Eingabedatensätze projizieren (Abbildung 2.8). Die gewählte ROI korrespondiert zu dem bereits in Kapitel 2.1.4 vorgestellten Mediainfarkt. Die im Overlay dargestellten Werte entsprechen denen der jeweiligen Eingabebildparameter (ADC, T<sub>2</sub>w). In der ADC-Map (Abbildung 2.8 rechts unten) resultiert daraus eine Darstellung der inhomogenen Verteilung des ADC, was für die Beurteilung und Verlaufsmessungen der weiteren Entwicklung des Gewebes von Interesse ist. Der Farbbalken korreliert die im Overlay eingesetzten Farben mit der Größe Parameter der zugrundeliegenden Bildwichtung.

Nach hinzufügen eines dritten Bildes (DWI) ergibt sich ein dreidimensionales Histogramm. Die automatische Segmentierung erfolgt datengetrieben und das Ergebnis wird einerseits in Form einer Liste mit den erhaltenen, farbkodierten Cluster angezeigt (Abbildung 2.9, rechts unten). Andererseits werden alle Cluster farbkodiert im Histogramm (Abb. 2.9 links) als auch im Bildraum (Abb. 2.9, rechts oben). dargestellt Man erhält dadurch ein ‚quasi-anatomisches‘ Bild des Segmentierungsergebnisses. Dieser Eindruck wird durch die Tatsache, daß die Segmentierung vollständig abläuft, d.h. daß alle Bildpunkte einbezogen werden, unterstützt (Abbildung 2.9, rechts oben). Eine weitere Visualisierungsmöglichkeit besteht durch Auswahl eines Clusters in der Liste oder im Bild und der nachfolgenden Projektion auf das Histogramm oder als Werteverteilung eines ausgewählten Clusters über alle Eingabebilder.

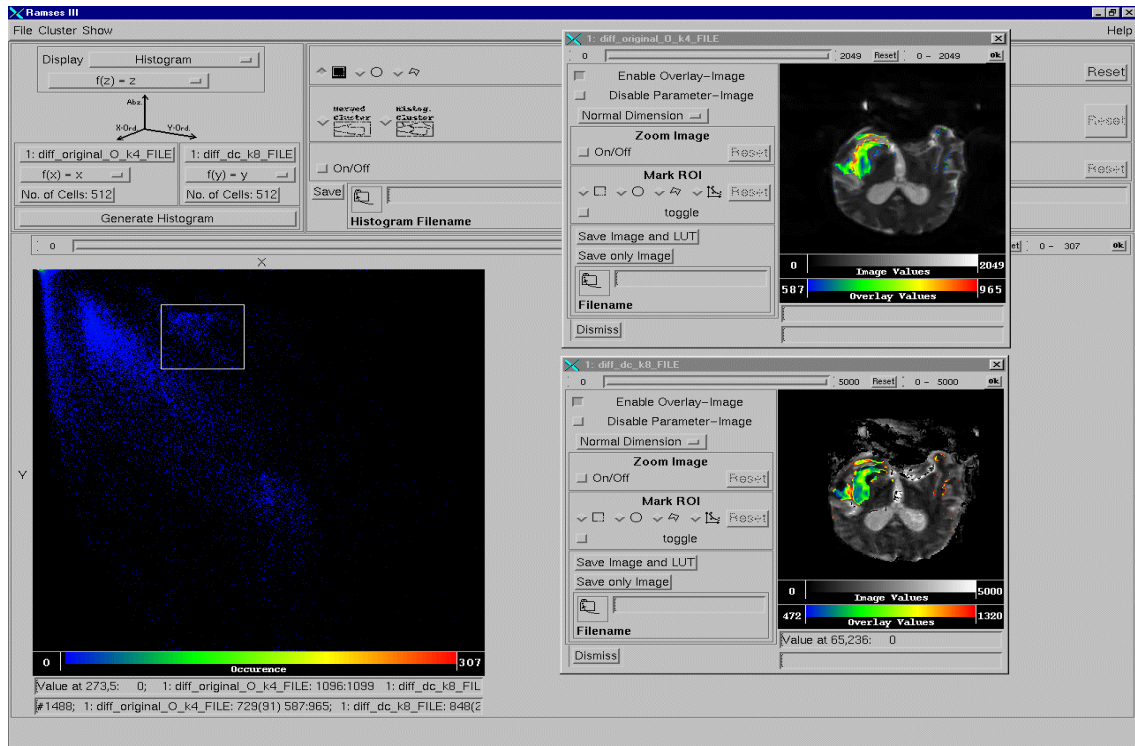


Abbildung 2.8: histogrammbasierte Segmentierung

Links: zweidimensionales Histogramm, gebildet aus den Eingabedatensätzen  $T_2$ -gewichtetes Bild ( $x$ -Achse) und ADC-Map ( $y$ -Achse) des in Kapitel 2.1.4 vorgestellten Mediainfarktes. Wertepaarkombinationen für unterschiedliche Gewebe resultieren in Werteverdichtungen (Cluster). Die ROI (weißes Quadrat) im Histogramm korrespondiert zu dem Mediainfarkt im Bildraum.

Rechts: Projektion der gewählten quadratischen ROI in Overlaytechnik auf die zugrundeliegenden Eingabebilder ( $T_2$ -gewichtetes Bild, rechts oben, und ADC-Map, rechts unten). Unterschiedliche Werte der Eingabebildparameter im Overlay ( $ADC$ ,  $T_2w$ ) sind durch verschiedene Farben kodiert. Rechts unten, in der ADC-Map kann daraus die inhomogene Werteverteilung in einfacher Weise visualisiert werden. Die Farbkodierung erfolgt entlang einer kontinuierlichen Farbskala von blau über grün bis rot (siehe Farbkeil links unten). Niedrige Werte (blau) bedeuten niedrige Werte der korrespondierenden Bildparameter ( $T_2w$ ,  $ADC$ ), rote Bereiche dementsprechend hohe Werte.

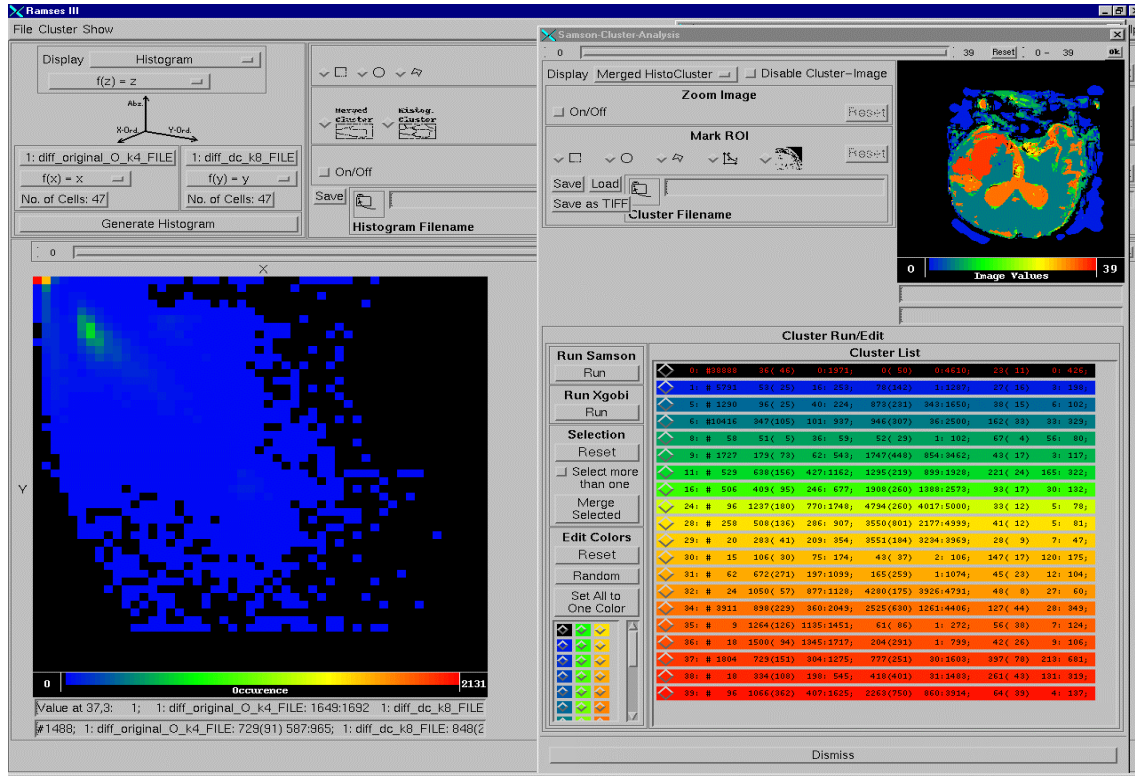


Abbildung 2.9: Segmentierung nach Generierung eines 3D-Histogramms

Links: Projektion des 3D-Histogramms (DWI-Bild in der z-Achse) in die xy--Ebene ( $T_{2w}$ , ADC). Der zugehörige Farbbalken kodiert wiederum die Besetzungsdichte der Histogrammzellen. Das Ergebnis der Segmentierung ist im Bildraum in Form eines quasianatomischen Bildes (rechts oben) dargestellt. Jedem Cluster wird eine individuelle Farbe zugewiesen. Die Farbe kodiert im Clusterbild unterschiedliche Gewebe und keine Werteverteilung. Recht unten wird das Segmentierungsergebnis in Form einer Liste von segmentierten Clustern angezeigt. Die Farbe korrespondiert mit der Farbe der segmentierten Cluster im Clusterbild.

### 2.3.2.3 Merging

Ein weiterer wichtiger Bestandteil der Segmentierungssoftware ist das automatische Merging (to merge, engl.: verschmelzen) von Clustern, die durch Übersegmentierung entstehen. Von Übersegmentierung spricht man im Fall einer zahlenmäßig zu hohen Unterteilung durch den Segmentierungsprozess, beispielsweise einer Unterteilung der weißen Hirnsubstanz in mehrere Unterstrukturen. Zur nachträglichen Verschmelzung übersegmentierter Strukturen werden zwei verschiedene Ähnlichkeitskriterien im Eigenschaftsraum ( $P_E$ ) (eigenschaftsbasiertes Kriterium) bzw. Bildraum ( $P_B$ ) (ähnlichkeitsbasiertes Kriterium) eingesetzt.

Als eigenschaftsbasiertes Kriterium (im Histogrammraum) dient die Euklidische Distanz zwischen zwei Clustern <sup>35</sup>. Als bildbasiertes Ähnlichkeitskriterium gilt die Anzahl der Berührungspunkte (gemeinsame Grenze von Gewebe) von zwei Clustern im Bildraum.

Eine Verbesserung des Mergings kann durch eine zweistufige, gegenläufige Kombination von eigenschafts- und bildbasiertem Merging erzielt werden. Im ersten Schritt werden Gewebe, die ähnliche Grauwerteigenschaften und eine geringe Berührungshäufigkeit haben, verschmolzen. Dazu gehören unzusammenhängende, verstreute Gewebe. Das Verschmelzen mit benachbarten Geweben wird dabei durch die Wahl des eigenschaftsbasierten Parameters verhindert, durch den eine starke Ähnlichkeit zur erfolgreichen Verschmelzung vorgegeben wird. Im zweiten Schritt werden im Bild benachbarte Gewebe verschmolzen, indem der Schwellwert für die bildbasierte Berührungshäufigkeit erhöht und die zum Merging führende eigenschaftsbasierte Ähnlichkeit der Grauwerte reduziert wird.

Das automatische Merging kann durch vorhergehende Anwendung von Bildfiltern ergänzt oder zumindest teilweise reduziert werden. Zum Beispiel hat die Anwendung glättender Filter unter Kantenerhalt, wie beispielsweise Filter auf Basis der anisotropen Diffusion, eine Konzentration und bessere Separation der den Geweben entsprechenden Werthäufungen im Histogramm zur Folge. Die Güte der Segmentierung wird damit verbessert.

### 2.3.3 Spezielle Bildverarbeitung / Anisotrope Diffusion

Perona und Malik <sup>43</sup> beschrieben 1990 die Anisotrope Diffusion als ein Filterverfahren, das die physikalischen Grundlagen der Diffusion auf Bilder anwendet. Wie beim physikalischen Diffusionsprozeß, der einen Konzentrationsausgleich von Molekülen in Abhängigkeit vom Dichtegradienten beschreibt, bewirkt der Diffusionsfilter eine Glättung von Grauwerten in Abhängigkeit vom Grauwertgradienten.

Der Filter wird iterativ angewendet. Man erhält mit diesem Filter bei entsprechend gewählten Filterparametern eine Glättung in zusammenhängenden Bereichen ähnlicher Grauwerte unter Erhalt der Kanten zu angrenzenden Regionen.

Zu Beginn des Filterprozesses wendet man ein auf einem Gaußfilter basierendes Weichzeichnungsfilter zur Rauschvorverarbeitung an. Der Steuerparameter für die Glättung, mit dem sich die Stärke der Weichzeichnung festlegen lässt, ist *sigma* ( $\sigma$ ). Wird  $\sigma$  größer, wird über eine

größere Anzahl benachbarter Pixel geglättet. Dies beeinflusst die nachfolgende Anwendung der Anisotropen Diffusion (AID).

Der folgende Filterprozess der Anisotropen Diffusion wird durch einen Kontrastparameter  $K$  und die Anzahl der wiederholten Anwendung (Iteration,  $t$ ) des Filters gesteuert. Zur Erklärung der Auswirkung beider Parameter wird im folgenden kurz auf die Beschreibung der AID eingegangen. Sie läßt sich mathematisch anhand folgender Gleichung darstellen:

$$\frac{\partial}{\partial t} I(\bar{x}, t) = \nabla \cdot (c(\bar{x}, t) \nabla I(\bar{x}, t)), \quad (6)$$

*Gleichung 6: Mathematische Darstellung des Diffusionsprozesses [ $I(\bar{x}, t)$  bezeichnet das MR-Bild;  $t$  bezeichnet den Iterationsschritt;  $c(\bar{x}, t)$ , die Diffusionsfunktion].*

Die Anzahl der Iterationsschritte besagt, wie oft der Diffusionsprozeß durchlaufen wird und ist somit ein Maß für die Stärke der Glättung.

Der Parameter  $K$  verbirgt sich in einer Diffusionsfunktion  $c(\bar{x}, t)$ . Sie ist eine monoton fallende Funktion des Betrages des Grauwertgradienten:

$$c(\bar{x}, t) = f(|\nabla I(\bar{x}, t)|), \quad (7)$$

*Gleichung 7: Die Diffusionsfunktion*

Durch die Abhängigkeit der Diffusionsfunktion vom lokalen Grauwertgradienten ergeben sich lokal unterschiedliche Diffusionsprozesse (anisotrope Prozesse). Kanten können relativ zum Grauwertgradienten entweder verstärkt oder geglättet werden.

Grundsätzlich ist jede monoton fallende Funktion als Diffusion geeignet. Meistens wird jedoch eine Funktion nachfolgender Form, unter Einbeziehung des Faktors  $K$ , verwendet:

$$c_1(\bar{x}, t) = \exp\left(-\left(\frac{|\nabla I(\bar{x}, t)|}{K}\right)^2\right), \quad (8)$$

Alternativ lässt sich auch folgende Diffusionsfunktion verwenden:

$$c_2(\bar{x}, t) = \frac{1}{1 + \left(\frac{|\nabla I(\bar{x}, t)|}{K}\right)^{1+a}} \quad |a > 0 \quad (9)$$

Gleichungen 8 und 9: exponentielle Diffusionsfunktion [ $K$  = Diffusions- oder Flusskonstante]

Die Diffusions- oder Flusskonstante  $K$  spielt die Rolle eines Kontrastparameters und bestimmt damit die Eigenschaften des Filters.

Für solche streng monoton fallenden Diffusionsfunktionen ergibt sich eine Glättung, die zu beiden Seiten einer Kante viel stärker wirkt als über diese Kante hinweg. Deswegen können Kanten relativ zu homogenen Grauwertbereichen verstärkt werden<sup>43</sup>.

Mit Hilfe einer Flussfunktion kann man die Wirkung der Diffusionsfunktion und damit von  $K$  auf den Diffusionsprozeß beschreiben.

$$\Phi(\bar{x}, t) = c(\bar{x}, t) \cdot \nabla I(\bar{x}, t), \quad (10)$$

Gleichung 10: Flussfunktion

Setzt man Gleichung (10) in Gleichung (6) ein, ergibt sich:

$$\frac{\partial}{\partial t} I(\bar{x}, t) = \nabla \cdot (\Phi(\bar{x}, t)), \quad (11)$$

Gleichung 11: mathematische Darstellung des Diffusionsprozesses unter Verwendung der Flussfunktion

Aus der Darstellung der Flussfunktion in Abbildung 2.10 zeigt sich, dass sie sich bei steigendem Gradienten bis zu dem Wert  $|\nabla I| \cong K$  verstärkt und hinter diesem Wert auf 0 abfällt.

Dies bedeutet, dass homogene Grauwertregionen, in denen wenig Fluß stattfindet, unter Glättung erhalten werden, solange  $|\nabla I| \ll K$  ist. Für  $|\nabla I| \gg K$  (Bereich mit starkem Grauwertgradienten) findet kein Fluß mehr statt, d.h. Kanten bleiben in diesem Bereich erhalten.

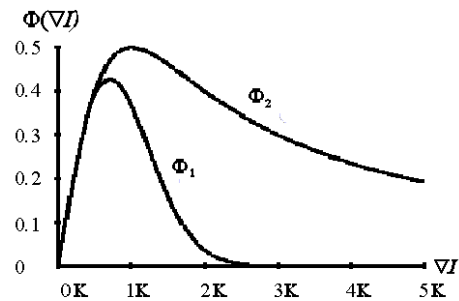


Abbildung 2.10: Graphische Darstellung der Flussfunktion von zwei alternativen Diffusionsfunktionen (siehe Gleichungen 8 und 9) als Funktion des Grauwertgradienten (Fluss  $\Phi(|\nabla I|)$  gegen den Gradienten  $|\nabla I|$ ).  $|\nabla I|$  ist gegeben in Einheiten des Parameters  $K$ .

Daraus resultiert, daß sich durch den Diffusionsprozeß eine Reduzierung des Rauschens im Bild ergibt, wenn man den Parameter  $K$  leicht unter oder gleich dem Grauwertgradienten des Rauschens setzt. Besitzt der Grauwertgradient von Kanten einen ausreichenden Abstand zu denen des Rauschens in homogenen Grauwertbereichen, bleiben die Kanten erhalten. Durch die Wahl von unterschiedlichen Flussfunktionen kann die Anisotrope Diffusion auf das jeweilige Bildmaterial angepasst werden.

## **2.4 Patienten und Material**

### **2.4.1 Patienten**

Es wurden insgesamt 27 Patienten, 13 weibliche und 14 männliche, untersucht. Das Durchschnittsalter beim Infarkteintritt betrug 65 Jahre, der Median war 64 Jahre und die Standardabweichung 13,5 Jahre. Das durchschnittliche Infarktalter bei Untersuchung war  $4,14 \pm 3,26$  Tage und variierte zwischen 4 Stunden und 11 Tagen. Für die Untersuchungen lag die Einwilligung der Ethikkommission vor, die Einwilligung der Patienten erfolgte schriftlich nach umfassender Aufklärung.

### **2.4.2 Material**

#### **2.4.2.1 Aufnahmetechnik**

Die Bilddaten wurden auf einem 1,5 T Magnetom Vision Tomographen (Siemens, Erlangen) mit einer Standardkopfspule aufgenommen. Das Untersuchungsprotokoll bestand aus T<sub>1</sub>-, T<sub>2</sub>- und diffusionsgewichteten Bildern. Bei Anforderung wurden spezielle Untersuchungstechniken wie Angiographien oder Perfusionmessungen zusätzlich durchgeführt.

Die DWI-Bildgebung basierte auf einer diffusionsgewichteten Single-Shot-EPI-Sequenz mit bipolaren diffusionswichtenden Gradienten<sup>35</sup>. Die Diffusionswichtung lag bei axialer Schichtführung in Richtung phase-encoding (rechts-links im Patienten), d.h. waagrecht in den Bildern. Es wurden 20 Schichten mit einer Dicke von 5 mm und einem Schichtabstand von 1 mm aufgenommen. Die Größe des FOV (field of view) war 230 mm, die Aufnahme-matrix von 96x128 Pixel wurde auf 256x256 interpoliert. TR wurde auf 3s gesetzt, TE betrug 110 ms. Mit einer Aufnahme wurden ein T<sub>2</sub>-gewichtetes ( $b = 0$ ) und vier diffusionsgewichtete Bilder ( $b = 232, 511, 736$  und  $1001 \text{ s/mm}^2$ ) für eine Schicht aufgenommen. Da alle geometrischen Aufnahmeparameter konstant gehalten wurden, war eine Registrierung der Bilder nicht notwendig. Die Aufnahmedauer für die 100 Bilder der EPI-Aufnahmetechnik (5 Bilder x 20 Schichten) betrug 300 s. Die ADC-Map wurde aus den fünf Bildern mit den  $b$ -Faktoren  $b = 0, 232, 511, 736, 1001 \text{ s/mm}^2$  berechnet. Die Gesamtaufnahmedauer betrug ca. 20 min im Falle des Standardprotokolls und maximal 35 min bei Hinzunahme von Zusatzuntersuchungen.



### 2.4.2.2 Verwendete Computerhardware und -software

Die Vorverarbeitung der Bilder mit dem AID-Filter wurde auf einer DEC Alpha Personal Workstation 233/500 durchgeführt. Das selbstentwickelte und auf Unix-Ebene arbeitende Programm wurde über eine X-Konsole von einem Windows-NT-PC (166 MHz, 64 MB Hauptspeicher) mit dem Programm Exceed bedient. Anschließend fand in der gleichen Hardwareumgebung die Analyse und Segmentierung mit dem histogrammbasierten Segmentierungsprogramm statt. Die Segmentierungsergebnisse wurden automatisch exportiert, in ein Standard Spread-Sheet Programm (Excel) eingelesen und auf dem PC weiterverarbeitet.

Mit Hilfe der Histogrammfunktion und Bildberechnungsfunktionen der Software Paint Shop Pro 7.0 ließen sich die durch automatische Analyse bestimmten Segmentierungsergebnisse der Hirninfarkte mit dem Goldstandard, der von einem Radiologen durch manuelle Segmentierung bestimmt wurde, quantitativ auswerten.

Zur Beschreibung der Bildanalyse wurden folgende Größen erfaßt: die Pixelgesamtgröße des segmentierten Infarktes, die Gesamtgröße des Infarkts in Pixeln im Goldstandard und die Anzahl der gegenüber diesem Goldstandard richtig positiv ( $RP$ ), richtig negativ ( $RN$ ), falsch positiv ( $FP$ ) und falsch negativ ( $FN$ ) segmentierten Pixel. Für alle segmentierten Gewebe wurden Sensitivität ( $se$ ) und Spezifität ( $sp$ ) wie folgt berechnet:

$$se = \frac{RP}{RP + FN}, \quad sp = \frac{RN}{RN + FP}, \quad (12)$$