

Ralf Scholdei  
Dr. sc. hum.

**Über die absolute Quantifizierung des regionalen cerebralen Blutvolumens und des regionalen cerebralen Blutflusses mit Hilfe der dynamischen suszeptibilitätsgewichteten Magnetresonanztomographie**

Geboren am 30.10.1966 in Flensburg  
Reifeprüfung am 29.6.1986  
Studiengang der Fachrichtung Diplom Physik vom WS 1986 bis SS 1994  
Vordiplom am 14.10.1988 an der Universität Ulm  
Diplom am 28.4.1994 an der Ruprecht-Karls Universität Heidelberg

Promotionsfach: Radiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. W. Schlegel

Die Messung der regionalen cerebralen Hämodynamik ist eine etablierte Methode in der Diagnostik von Gehirnerkrankungen. Neben den nuklearmedizinischen Verfahren (z.B. PET und SPECT) gestattet die dynamische suszeptibilitätsgewichtete (DSC) MRT die Analyse der kapillaren Perfusion des Gehirngewebes. Die DSC MRT beruht auf der Detektion eines Signaleinbruchs auf sequentiell aufgenommenen MR-Bildern der gleichen Schicht. Der Signaleinbruch ist Folge einer Bolusinjektion eines paramagnetischen KM, welches bei seiner Passage durch das Gefäßbett eine lokale Störung des Magnetfeldes induziert. Aus ihm läßt sich mit Hilfe der Indikatorverdünnungstheorie das regionale cerebrale Blutvolumen (rCBV) und der regionale cerebrale Blutfluß (rCBF) als Parameter der cerebralen Hämodynamik berechnen.

In der DSC MRT finden unterschiedliche MR-Sequenzen Anwendung, die sich in der Bildfrequenz und der Signalstabilität bzw. im Rauschen unterscheiden. Bildfrequenz und Signalstabilität beeinflussen jedoch die Genauigkeit der zu berechnenden hämodynamischen Größen. Insbesondere die Bestimmung des rCBF kann durch Rauschen unmöglich werden. Daher wurde zunächst das Signalverhalten von verschiedenen DSC MRT-Sequenzen analysiert. Eine Gradientenecho-Sequenz mit Kleinwinkelanregung (SDFLASH), die die simultane Akquisition von zwei Schichten gestattet, wurde mit Hilfe eines Wasserphantoms hinsichtlich des Rauschens untersucht. Die Pixelsignale zeigten in beiden Schichten unabhängig vom Detektionszeitpunkt im homogenen Teil des Wasserphantoms eine mittlere Schwankung von ca. 3 % bezogen auf den Signalmittelwert. Bei diesen Signalschwankungen können mit DSC MRT-Messungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Signalreduktionen einzelner Hirngewebe festgestellt werden, da die gesamte mittlere Signalreduktion lediglich 20-30 % beträgt. Die Mittelung der Signale von mehr als  $6 \times 10^3$  Pixeln einer Region reduzierte das Rauschen auf etwa 0,5 %, was für die verlässliche Bestimmung des rCBV und für die Unterscheidung von Geweben eine suffiziente Reduktion darstellt. Zwei Echoplanare Bild

gebungs- (EPI) Sequenzen, die Free Induction Decay (FID) EPI und die Spin Echo (SE) EPI-Sequenz, wurden anhand der maximalen Signalreduktion miteinander verglichen, um ihre Empfindlichkeit auf das applizierte KM zu untersuchen. Hierzu wurden die Signale in drei Geweben: graue, weiße Hirnsubstanz (GHS, WHS) und in Gliomen ausgewertet. Obwohl die FID EPI-Sequenz eine ausgeprägte permanente Signalreduktion nach der ersten Passage des KM zeigte (10-20 %), eignete sie sich aufgrund der bis zu einem Faktor 4,5 größeren Sensitivität auf Suszeptibilitätsunterschiede besser für die Berechnung von hämodynamischen Parametern als die SE EPI-Sequenz. Zudem wurde der Signaleinbruch in Abhängigkeit von drei unterschiedlichen KM-Dosierungen analysiert. Unabhängig von der Sequenz zeigte sich, daß die geringste KM-Dosierung von 0,1 mmol/(kg Körpergewicht) zur Induktion des maximalen Signaleinbruchs ausreicht. Eine Erhöhung der KM-Dosis erwies sich durch verstärkte Überlagerungen von Rezirkulationseffekten des KM sogar als nachteilig.

Die DSC MRT ermöglicht die simultane Bestimmung der arteriellen Inputfunktion (AIF) des KM, was eine notwendige Voraussetzung für die absolute Quantifizierung des rCBV (in ml/100 g Gewebe) und rCBF (in ml/100 g/min) ist. Es wurden daher die simultan bestimmte AIF aus den hirnversorgenden Arterien (Arteria carotis interna, ACI) und aus intracerebralen Gefäßen am Beispiel der Arteria cerebri media (ACM) miteinander verglichen, um zu klären ob eine AIF-Bestimmung auch aus intracerebralen Gefäßen möglich ist. Dabei zeigte sich die Bestimmung der AIF aus der ACI als vorteilhaft, da sie eine um 10 % größere statistische Sicherheit aufwies und die AIF aus der ACM systematisch verbreitert detektiert wurde, was die rCBF Berechnung erschwerte oder teilweise unmöglich machte. Durch eine Simulationsrechnung konnte gezeigt werden, daß die Ursachen für die Verbreiterung der AIF<sub>ACM</sub> in der Meßmethodik begründet waren und nicht alleine durch die asynchrone Anflutung des KM verursacht wurden.

In klinischen Meßreihen wurde die absolute Quantifizierung von rCBV mit der SDFLASH-Sequenz angewendet. Zur Erhebung von Normalwerten wurden Messungen an 71 gesunden Probanden durchgeführt. In der GHS wurde ein rCBV von  $8,4 \pm 2,4$  ml/100g und in der WHS ein rCBV von  $4,2 \pm 1,7$  ml/100g bestimmt. Diese Werte sind in Übereinstimmung mit Literaturdaten, die mit nuklearmedizinischen Verfahren gewonnen wurden. Altersabhängig ergab sich ein ebenfalls ein Rückgang des rCBV von 6 % (GHS) bzw. 3 % (WHS) pro Dekade. Die Messungen in 25 histologisch gesicherten Astrozytomen WHO Grad II vor einer Therapie ergab ein mittleres rCBV von  $6,5 \pm 3,7$  ml/100g. Im Untersuchungszeitraum von 24 Monaten rezidierten davon insgesamt 4 Tumore nach primärer Strahlentherapie. Diese zeigten ein prätherapeutisch signifikant erhöhtes intratumorales rCBV ( $p = 0,001$ ) von  $11,6 \pm 5,7$  ml/100g im Vergleich zu den nicht rezidivierenden Tumoren ( $5,5 \pm 2,3$  ml/100g). Die Verlaufsmessung nach Konformationsstrahlentherapie ergab eine Reduktion des intratumoralen rCBV im Mittel auf  $4,6 \pm 0,4$  ml/100g nach Ablauf von ca. 6 Monaten. Die Korrelation mit dreidimensionalen Bestrahlungsplänen ermöglichte die Verlaufuntersuchung des Normalgewebes in den Dosisbereichen bis 40 % und bis 100 % der Gesamtdosis. In den Hochdosisarealen kam es schon innerhalb der ersten 6 Monate zu einer rCBV-Reduktion von insgesamt ca. 30 %. In Niedrigdosisarealen erfolgte der Hauptteil der Reduktion von insgesamt ca. 24 % erst zwischen dem 6. und 12. Monat nach Therapie. Damit konnte erstmals gezeigt werden, daß durch DSC MRT-Verlaufsmessungen nach konformierender Strahlentherapie das Monitoring von Normalgewebsreaktionen und des Tumoransprechens möglich ist.

Die absolute Quantifizierung des rCBF ist komplexer als die des Blutvolumens. In der vorliegenden Arbeit wurde ein Verfahren zur rCBF Bestimmung weiterentwickelt, das keine Modellannahmen über das Gefäßbett voraussetzt. Die Grundlage dieses Verfahrens ist die Entfaltung der Konzentrations-Zeitkurve des Gewebes mit der AIF. Dieses Entfaltungsproblem war nicht für alle Eingangsdaten lösbar und war insbesondere anfällig auf Rauschen. Ein Entfaltungsansatz über die Fouriertransformation und ein iterativer Ansatz wurden anhand von

SDFLASH-Sequenzdaten miteinander verglichen. Dabei zeigte sich der iterative Entfaltungsalgorithmus, insbesondere durch seine Unabhängigkeit von interaktiven Benutzereingaben, als am vorteilhaftesten. Die Analyse eines gesamten Bilddatensatzes auf seine Entfaltbarkeit ergab, daß weniger als 15-20 % der Pixeldaten mit der AIF entfaltbar waren. Eine Hauptursache war die relativ große Breite der AIF in Relation zu der zu entfaltenden Gewebekurve. Mit einer Simulationsrechnung konnte ein Effekt identifiziert werden, der zur verbreiterten Detektion der AIF führte und damit eine potentielle Ursache für die Unentfaltbarkeit darstellte. Dieser Verbreiterungseffekt wurde durch die Größe der Relaxationszeit der Längsmagnetisierung in der Größenordnung der Bildwiederholzeit hervorgerufen und war somit der Meßmethode inhärent. In der vorliegenden Arbeit konnte ein Beitrag zur Etablierung der klinische Anwendung der absoluten Quantifizierung von rCBV mit der DSC MRT erbracht werden. Die rCBF-Messung scheint prinzipiell möglich, stößt bei der Verwendung der SDFLASH-Sequenz jedoch an methodische Grenzen. Einen Ausweg können neue Bildgebungssequenzen (z.B. EPI) und neue MR-KM liefern.