Monitoring und Gewebecharakterisierung humaner Hirninfarkte mittels multimodaler Kernspintomographie einschließlich Diffusions- und Perfusionsbildgebung

Johannes Bernarding, Jürgen Braun, Christian Koennecke[1], Jochen Hohmann, Karl-Jürgen Wolf[2] und Thomas Tolxdorff

Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, [1]Neurologische Poliklinik, [2]Abteilung für Radiologische Diagnostik, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin, 12200 Berlin, Hindenburgdamm 30
Email: bernarding@ukbf.fu-berlin.de

Zusammenfassung: Neue kernspintomographische Methoden (Diffusions-, Perfusionsbildgebung) ermöglichen Nachweis und Differentialdiagnose des Hirninfarktes bereits zu einem Zeitpunkt, bei dem Computertomographie und Standard-Kernspintomographie oft wenig oder keine Auffälligkeiten zeigen. Noch nicht gelöst ist die Charakterisierung des betroffenen Gewebes, welches durch adäquate Therapie gerettet werden könnte. In einem neuen Ansatz wurden mehrdimensionale Histogramme aus unterschiedlichen kernspintomographischen Bilddaten gebildet. Gesunde und pathologische Gewebe wurden histogramm-basiert segmentiert und farbkodiert hochortsaufgelöst dargestellt. Aus Originaldaten berechnete Parameter wie der Diffusionskoeffizient (ADC) dienten zur Charakterisierung des Zeitverlaufes. Erste Ergebnisse zeigen einen reduzierten ADC in der ersten Woche nach Ischämieereignis. Dies erlaubt eine Differentialdiagnose zwischen akuten und chronischen Ischämien.

Schlüsselwörter: Infarkt, Multimodales Imaging, Diffusionsbildgebung

1. Einleitung

Die kernspintomographische Diffusionsbildgebung (DWI) zeigt ischämische Hirninfarkte bereits nach wenigen Stunden, während CT oder T2-gewichtete Bilder oft entweder noch unauffällig sind oder nur ungenaue Angaben über exakte Lokalisation und Ausmaß der Ischämie (Abbildung1) erlauben [1]. Eine möglichst frühzeitige Diagnostik ist andererseits besonders wichtig, da klinische Studien gezeigt haben, daß eine Wiederherstellung der Blutversorgung der betroffenen Gewebeteile (durch Lyse) innerhalb der ersten Stunden das klinische Outcome deutlich verbessert [2]. Die schwerwiegenden Konsequenzen eines Hirninfarktes, z. B. Lähmungen oder Sehverlust, könnten so entscheidend abgemildert werden. Zur Abschätzung des Therapierisikos gegen einen möglichen Benefit auch in einem späteren Stadium ist es jedoch notwendig, den Verlauf der Gewebeschädigung *ohne Therapie* zu charakterisieren, da in einer Vielzahl von Fällen nach einiger Zeit auch ohne Lyse eine deutliche Besserung eintritt. Zur Untersuchung der Faktoren, die hierbei eine Rolle

spielen, sollten daher alle Bildinformationen, die Hinweise auf unterschiedliche metabolische Zustände der Gewebeanteile liefern, einbezogen werden.

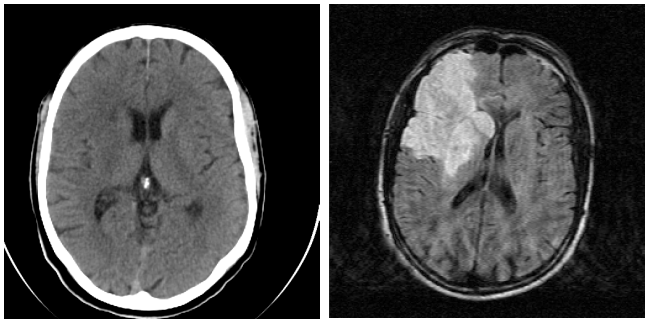

Abbildung 1: Computertomographie (links) und diffusionsgewichtetes kernspintomographisches Bild (rechts; b=529 s/mm^2) eines Patienten mit rechtshirnigem Infarkt.

Die Diffusionsbildgebung erlaubt die Berechnung des geräteunabhängigen *Diffusionskoeffizienten* (ADC), der zur Differentialdiagnose akuter und chronischer Infarkte notwendig ist. Die hohe Bewegungsempfindlichkeit der Methode erfordert aber entweder ultraschnelle Bildgebung (EPI-Techniken) oder Spin-Echo-Methoden mit spezieller Bildnachverarbeitung (s.u.). Die Perfusionsbildgebung ermöglicht die Bestimmung zusätzlicher Parameter, die den Zustand des Gewebes charakterisieren. Dazu zählen unter anderem regionales Blutvolumen und die mittlere Transitzeit. Zusammen mit weiteren quantitativen und qualitativen MR-Parametern aus T_1- und T_2-gewichteten Aufnahmetechniken können bei gleichen geometrischen Abbildungsverhältnissen die einzelnen Gewebeteile durch verschiedene Parameterkombinationen charakterisiert werden. Dies ermöglicht Untersuchungen darüber, ob bestimmte Parameterkombinationen bereits frühzeitig Hinweise geben, welche Gewebeanteile auf Dauer geschädigt bleiben bzw. welche Gewebeanteile ihre Funktion zurückgewinnen werden.

2. Methoden

20 gesunde Probanden und 40 Patienten mit Hirninfarkt wurden am Kernspintomographen untersucht. Das Meßprotokoll umfaßte T_1-, T_2- und selbstentwickelte diffusionswichtetende Untersuchungstechniken. 15 Patienten wurden mit einer diffusionsgewichteten Navigator-Spin-Echo-Sequenz (mit variabler Diffusionswichtung b von 0-529 s/mm^2), weitere 25 mit einer diffusionswichtenden EPI-Sequenz (b = 0-1001 s/mm^2) untersucht. 9 Patienten erhielten perfusionswichtende Aufnahmen. 25 Patienten wurden im Abstand von einer Woche erneut untersucht. Die Auswertung der Bilddaten erfolgte wahlweise an der Steuerkonsole des Tomographen oder auf einem externen Rechner. Das Signal S der diffusionsgewichteten Aufnahmen ist proportional zur Magnetisierung S_0 ohne Diffusionswichtung multipliziert mit einem

exponentiellen Signalverlust proportional zu der Diffusionswichtung b und dem Diffusionskoeffizienten ADC des Gewebes:

$$S = S_0 \exp(-b*ADC)$$

Zur bildlichen Darstellung der ADC-Werte in der sogenannten ADC-Map werden die Signale der unterschiedlich diffusionsgewichteten Aufnahmen logarithmiert, gegen b aufgetragen und eine Gerade durch die Punkte angepaßt. Aus der Steigung wird der jeweilige ADC-Wert bestimmt.

Beliebige Kombinationen von Bildinformationen können in einem mehrdimensionalen Histogramm zusammengefaßt werden, wobei Gewebe mit gleichen bzw. ähnlichen Parameterkombinationen Cluster bilden. Cluster wurden interaktiv durch Bestimmung einer Region of Interest (ROI) im Histogramm segmentiert. Die Parameterwerte der segmentierten Gebiete wurden entsprechend ihrer Ober- und Untergrenze farbig kodiert und als Overlay dem Originalbild überlagert. Mittelwerte, Standardabweichungen, Ober- und Untergrenze wurden unterhalb des Bildes abgebildet und wurden zusammen mit einer Kennzeichnung des jeweiligen Gewebeteiles abgespeichert. Weitere Einzelheiten zur Methodik finden sich in [3,4].

3. Ergebnisse

Abbildung 2 zeigt ein Original- und ein bewegungskorrigiertes Bild, die mit Hilfe der Navigatorechomethode akquiriert wurden.

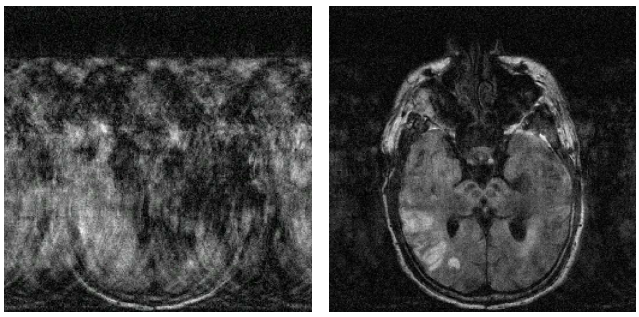

Abbildung 2: Diffusionsgewichtetes Original (links, b=529 s/mm^2) und bewegungskorrigiertes Bild (rechts) eines Patienten drei Tage nach Ischämieereignis. Die durch kleinste Kopfbewegungen verursachten Bewegungsartefakte wurden im Fourierraum gemäß [4,5] korrigiert.

Die multidimensionale Analyse (Abbildung 3) erlaubte eine zuverlässige Charakterisierung der gesunden und pathologischen Anteile des Hirnparenchyms [4]. Mittelwerte und Standardabweichungen verschiedener gesunder Hirngewebe (Graue Substanz, Weiße Substanz, Liquor) sowie separierbarer Infarktanteile wurden bestimmt. In Übereinstimmung mit der Literatur [6-8] blieben die relativen Mittelwerte des ADC (Clustermittelwert pathologischer Gewebe dividiert durch den

Clustermittelwert nicht betroffener Gewebe) in der ersten Woche reduziert und stiegen nachfolgend an. Die relativen T_2-Signale stiegen innerhalb der ersten Tage an und zeigten teilweise anschließend wieder ein rückläufiges Verhalten (Fogging-Effekt). Gewebeanteile, die sich zu Defekten entwickelten, zeigten in der Spätphase erhöhte ADC- und T_2-Werte. Mehrere Läsionen waren bei den Nachuntersuchungen nicht mehr nachweisbar. Hämorrhagische Anteile erforderten eine differenzierte Betrachtung von T_1- und T_2-gewichteten Bildern in Abhängigkeit der Einflüsse unterschiedlicher Oxidationsstufen des Hämoglobins auf das Signalverhalten.

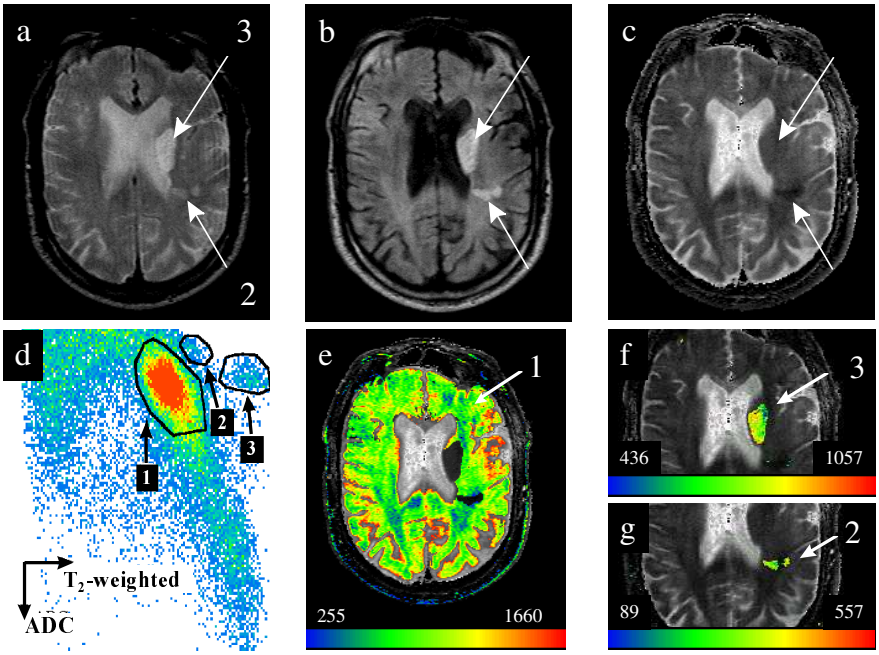

Abbildung 3: T_2- (a), diffusionsgewichtetes Bild (b; b=529 s/mm^2) und ADC-Map (c) eines Patienten mit 6 Tage alter progredienter Ischämie. Histogramm (d) der T_2-Signale und der ADC-Werte. Die im Histogramm segmentierten Regionen 1-3 sind als farbkodierte Overlays entsprechend der jeweiligen oberen und unteren ROI-Grenzen dargestellt. ROI 1 charakterisiert die nicht betroffene Hirnsubstanz. ROI 2 und 3 charakterisieren zwei Infarktgebiete mit unterschiedlichen T_2/ADC-Kombinationen. Mittlere relative ADC-Werte sind 40% für ROI 2 und 85% für ROI 3.

4. Diskussion

Das Zeitverhalten der ADC-ROI-Mittelwerte steht in guter Übereinstimmung mit der Literatur [6-8]. Als Auswerteverfahren wird im allgemeinen eine ROI-basierte Methode verwendet, bei der eine Ischämie-Region im Bild interaktiv segmentiert und mit einer vergleichbaren ROI nicht betroffenen Gewebes kontralateral verglichen wird [6-8]. Bei ausgedehnten oder verstreuten Infarkten ist dieses Verfahren aber kaum

praktikabel. Die hier vorgestellte Methode arbeitet ohne a priori-Wissen und basiert auf der Ähnlichkeit physiologischer Eigenschaften von Gewebe. Dadurch können auch sehr unregelmäßige oder verstreute Infarkte schnell und zuverlässig segmentiert werden. Eine unserem Ansatz vergleichbare Methode wurde in [9] angewendet, wobei im Histogramm Ober- und Untergrenzen des dem gesunden Gewebe entsprechenden Clusters bestimmt wurden. Eine nachfolgende starre Einteilung in weitere rechteckige Histogrammgebiete (erhöht/normal/erniedrigte Werte) wurde auf Grundlage der zuvor ermittelten Grenzen durchgeführt. Diese unterschiedliche Bewertung des Gewebes führte zu deutlich früheren ADC-Erhöhungen, was eine starke Kontroverse ausgelöst hat [8] und auch im Gegensatz zu unseren Ergebnissen steht. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, daß mit der vorgestellten Methode bereits frühzeitig Ischämiegebiete in hohem Maße differenziert werden können. Dies unterstützt die bessere Beurteilung therapeutischer Strategien.

5. Literatur

1. Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, Chileuitt L, Shimizu H, Kucharczyk J, Wendland MF, and Weinstein PR: Early Detection of Regional Cerebral Ischemia in Cats: Comparison of Diffusion- and T2-Weighted MRI and Spectroscopy. Magn Reson Med 14, 330-346, 1990.
2. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, Larrue V, Bluhmki E, Davis S, and Donnan G: Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Lancet; 392 (9136):1245-51, 1998.
3. Bernarding J, Braun J, Haarbeck K, Haupt G, Hohmann J, Schilling A, Tolxdorff T, Wolf KJ: Combined Navigated Diffusion Imaging and Relaxometry on Standard Clinical MR Tomographs, MAGMA, 4 (Suppl), 71, 1996.
4. Bernarding J, Braun J, Hohmann J, Haarbeck K, Stapf C, Hoehn-Berlage M, Wolf KJ, Tolxdorff T: Multiparameter MR Imaging including ADC-Maps and Relaxometry for Cluster Analysis: Improved Differentiation between Healthy and Ischemic Tissue in Humans. Revised version submitted to Magn Reson Med, 1998.
5. Anderson AW and Gore JC: Analysis and Correction of Motion Artifacts in Diffusion Weighted Imaging. Magn Reson Med 32, 379-387, 1994.
6. Warach S, Gaa J, Siewert B, Wielopolski P, and Edelman RR: Acute Human Stroke Studied by Whole Brain Echo Planar Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging. Ann Neurol 37, 231-241, 1995.
7. Warach S, Dashe JF, and Edelman RR: Clinical Outcome in Ischemic Stroke Predicted by Early Diffusion-Weighted and Perfusion Magnetic Resonance Imaging: A Preliminary Analysis. JCBF 16, 53-59, 1996.
8. Warach S, Moseley M, Sorensen GA, and Koroshetz W: Time Course of Diffusion Imaging Abnormalities in Human Stroke. Note to the Editor, Stroke 27(7), 1254-1255, 1996.
9. Welch KMA, Windham J, Knight RA, Nagesh V, Hugg JW, Jacobs M, Peck D, Booker P, Dereski MO, and Levine SR: A Model to Predict the Histopathology of Human Stroke Using Diffusion and T2-weighted Magnetic Resonance Imaging. Stroke 26(11), 1983-1989, 1995.