

M.-A. Weber¹ · A. Kroll^{2,4} · M. Günther^{2,3} · S. Delorme¹ · J. Debus¹ · F. L. Giesel¹ · M. Essig¹
 H.-U. Kauczor¹ · L. R. Schad²

¹ Abteilung Onkologische Diagnostik und Therapie, Deutsches Krebsforschungszentrum (dkfz) Heidelberg

² Abteilung Biophysik und Medizinische Strahlenphysik, Deutsches Krebsforschungszentrum (dkfz) Heidelberg

³ Advanced MRI Technologies, Sebastopol, USA, CA

⁴ Deutsches Krebsforschungszentrum (dkfz), Abteilung Medizinische Physik in der Radiologie (E020), Heidelberg

Nichtinvasive Messung des relativen zerebralen Blutflusses mit der MR-Blutbolusmarkierungstechnik (arterial-spin-labeling): Physikalische Grundlagen und klinische Anwendungen

Als Perfusion bezeichnet man den Blutfluss durch das Kapillarnetz im Gewebe (Mikrozirkulation) bezogen auf die Masse des Gewebes (ml Blut/100 g Gewebe/min). Begriffe wie Blutvolumen oder mittlere Transitzeit des Blutes im Gewebe werden häufig synonym verwendet, wobei der zerebrale Blutfluss (englisch *cerebral blood flow*, CBF) die Perfusion am besten beschreibt. Methoden zur Bestimmung der Perfusion beruhen auf der Verabreichung von Trägermolekülen, sog. „Tracern“. Hierzu eignen sich sowohl endogene als auch exogene Substanzen, die sich bei ihrer Passage durch das Kapillarnetz eindeutig abgrenzen lassen und somit eine Quantifizierung der Perfusion erlauben. Erste Perfusionmessungen wurden mit nuklearmedizinischen Methoden wie Positronenemissionstomographie (PET) und Single-photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) unter Verwendung exogener radioaktiver Tracer bestimmt. Heute werden Perfusionmessungen überwiegend mit Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie

(MRT) oder Ultraschall (US) durchgeführt. In der MRT werden dabei exogene paramagnetische Tracer (kontrastmittelverstärkte T2*-Dynamik) oder endogene Tracer (Arterial-spin-labeling-Technik) eingesetzt [9, 25].

Die Bestimmung des Blutflusses innerhalb eines Tumors ist für den klinischen Onkologen zur Differenzialdiagnostik von Hirntumoren und zur Verlaufskontrolle nach Therapie von großem Interesse, insbesondere zur Beurteilung von Nekrose oder Rezidiv nach Chemo- oder Strahlenbehandlung. Der Blutfluss im Tumor hängt eng mit dem Wachstumsverhalten eines Tumors und der Neigung zur Bildung von Metastasen zusammen und ist von besonderem Interesse, um z. B. selektive antivaskuläre oder antiangiogene Therapien zu entwickeln [21, 27].

In der Schlaganfallmedizin gehört die Bestimmung des Blutflusses und des Blutvolumens neben MR-Diffusionsbildgebung und MR-Angiographie mittlerweile zur Standarddiagnostik bei der Fragestellung, ob eine systemische Fibrinolyse,

insbesondere im Zeitfenster von 3–6 h, durchgeführt werden soll [10, 22]. Die derzeit mit der Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführten Perfusionmessungen basieren hauptsächlich auf der kontrastmittelverstärkten T2*-Dynamik [25].

Anfang der 90er Jahre wurde eine nichtinvasive Technik zur Blutflussmessung mit Hilfe der MRT eingeführt, die Blutbolusmarkierungs- oder Arterial-spin-labeling-Technik (ASL). Diese Technik erfordert keine Kontrastmittelgabe, denn die spinmarkierten Wasserprotonen des arteriellen Blutes dienen selbst als frei diffundierendes, intrinsisches Kontrastmittel für die Messung des relativen Blutflusses.

Physikalische Grundlagen

Grundlegendes Prinzip der Arterial-spin-labeling-Technik

Vor der Durchführung der Messungen werden zunächst die Ausleseschicht und

der Invertierungsbereich festgelegt, wobei die Ausleseschicht die Region darstellt, in der der Blutfluss des untersuchten Organs bestimmt werden soll. Bei der Untersuchung des Gehirns liegt der Invertierungsbereich bezogen auf die hirnvorsorgenden Gefäße kaudal (stromaufwärts) in einem definierten Abstand zur Ausleseschicht (■ **Abb. 1**).

Arteriell Blut wird im Invertierungsbereich magnetisch markiert und fließt in den Arterien und Arteriolen in die Ausleseschicht. Nach einer arteriellen Transitzeit δt tritt es aufgrund der Perfusion des Gewebes in die Voxel der Ausleseschicht ein.

Grundsätzlich werden 2 Methoden des arterial-spin-labeling unterschieden, die kontinuierliche ASL (continuous ASL, CASL) und die gepulste ASL (*pulsed ASL, PASL*) [1]. Die CASL markiert den durch die Markierungsschicht fließenden Blutbolus typischerweise für einen Zeitraum von 3–4 s. Dieser ersetzt in der Folge das unmarkierte Blut in der Ausleseschicht. Allerdings zerfällt die Markierung mit der Zeit der Longitudinalrelaxation T_1 , sodass sich in der Ausleseschicht ein Gleichgewichtszustand ausbildet. Das Signal des Gleichgewichtszustands ist von der lokalen Perfusion und der arteriellen Transitzeit abhängig.

Die PASL, die in dieser Arbeit näher beschrieben wird, verwendet zur Markierung des Blutbolus einen kurzen, ca. 10 ms dauernden Hochfrequenzpuls (HF-Puls).

Bei der PASL wird bei der anschließenden Auslese nach der Verzögerungszeit (inflow time, TI) sowohl das Signal des markierten Blutbolus als auch das Signal des in der Ausleseschicht liegenden Gewebes erfasst. Um das eingeflossene markierte Blut isoliert zu erfassen, muss für eine Differenzbildung eine weitere Messung mit den gleichen Aufnahmeparametern erfolgen, allerdings ohne Markierung des Blutbolus. Die Differenz der markierten Aufnahme und der Kontrollaufnahme gibt nun idealerweise das Signal des in die Ausleseschicht perfundierten Blutbolus wieder.

Durch Variation der Verzögerungszeit TI ist es möglich, verschiedene Phasen des Einstromvorgangs des markierten Blutbolus in das Kapillarnetz zu beobachten. Ist die Zeit TI jedoch zu kurz gewählt, kann

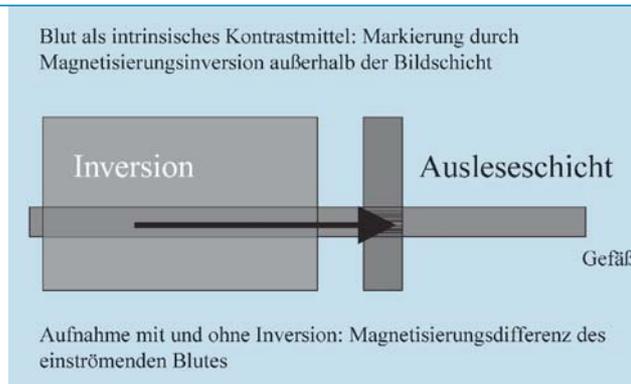


Abb. 1 ◀ **Prinzip der Blutbolusmarkierung (arterial-spin-labeling). Arteriell Blut wird im Invertierungsbereich magnetisch markiert und fließt im Gefäßsystem in die Ausleseschicht**

der Bolus noch nicht in das Gefäßsystem eindringen. Bei zu langem TI ist aufgrund der Longitudinalrelaxation der markierten Wasserprotonen des Bolus, die für arterielles Blut bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla ca. 1300 ms beträgt, nur noch ein schwaches Differenzsignal zu beobachten.

Die Signalintensität des Differenzbildes, also das Signal des Blutflusses, entspricht in etwa nur 1% des Signals der Kontrollaufnahme bei der PASL-Methode. Somit ist es wichtig, genaue Kontrollaufnahmen und Markierungsaufnahmen bei hohem Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu gewinnen. Um dies zu erreichen, werden ca. 50 Messungen durchgeführt und gemittelt. Dies führt insgesamt zu einer Messzeit von ungefähr 5 min.

Magnetisierungstransfer-Effekt

Ein grundsätzliches Problem bei der oben beschriebenen Positionierung der Markierungsschicht stellt der sog. Magnetisierungstransfer-Effekt (MT-Effekt) dar. Obwohl der Abstand zwischen Markierungs- und Ausleseschicht beispielsweise bei der später noch ausführlicher erläuterten EPISTAR-Technik 10 mm beträgt, können bei der Markierung des Blutbolus durch diesen Effekt auch in der Ausleseschicht Wasserprotonen angeregt werden. Dies führt zu Fehlern im Differenzbild, die die gemessenen Blutflusswerte verfälschen können.

Der MT-Effekt entsteht dadurch, dass die Protonen der fest gebundenen Proteinmoleküle eine wesentlich größere spektrale Breite der Resonanzfrequenz besitzen als Wasserprotonen. Durch Schalten des Schichtselektionsgradienten während des Sendens des Markierungspulses wird die Resonanzfrequenz der Wasserprotonen abhängig von ihrem Ort so verändert,

dass nur die Protonen in der festgelegten Invertierungsschicht angeregt werden. Dies gilt jedoch nur für die Resonanzfrequenz der freien Wasserprotonen, die gebundenen Protonen werden aufgrund ihrer größeren spektralen Breite in einer breiteren Schicht invertiert, die bis in die Ausleseschicht hineinragen kann. Die gebundenen Protonen besitzen eine sehr kurze T_2 -Relaxationszeit (<1 ms) und liefern somit kein zusätzliches Signal bei der Signalauslese. Allerdings geben sie einen Teil ihrer Magnetisierung an freie Wasserprotonen mit einer längeren Relaxationszeit ab. Der MT-Effekt hat zur Folge, dass in den Markierungsaufnahmen zusätzlich zum arteriellen Blut innerhalb des Invertierungsbereichs auch stationäres Gewebe innerhalb der Ausleseschicht markiert wird. Dieses zusätzliche Signal in der Ausleseschicht wird durch die Differenzbildung mit dem Kontrollbild nicht subtrahiert, was eine Überbestimmung der Gewebepfusion zur Folge hat.

Es gibt mehrere Ansätze, diesen Fehler zu minimieren, so beispielsweise die EPISTAR-Technik (echo planar imaging and signal targeting with alternating radiofrequency), die PICORE-Technik (proximal inversion with a control for off-resonance effects) sowie die FAIR-Technik (flow-sensitive alternating inversion recovery) [8, 15, 32].

EPISTAR

Die EPISTAR-Technik [8] verwendet zur Markierung des Blutbolus einen 180° -HF-Puls und zur Detektion des Signals eine schnelle echoplanare (EPI) Auslese. Die Invertierungsschicht hat typischerweise eine Dicke von 100 mm und einen Abstand von 10 mm zur Ausleseschicht.

Um den oben beschriebenen MT-Effekt zu reduzieren, wird vor der Kontroll-



Abb. 2a,b ▲ Prinzip der FAIR-Technik (flow-sensitive alternating inversion recovery). In der Markierungsphase werden sämtliche Spins des Markierungsbereichs invertiert. Anschließend werden nur die Spins der Ausleseschicht (weißes Kästchen) invertiert (a). Die Differenz beider Aufnahmen der Ausleseschicht liefert das Signal des Blutflusses (b). ● Abbildung in Farbe siehe Seite 197

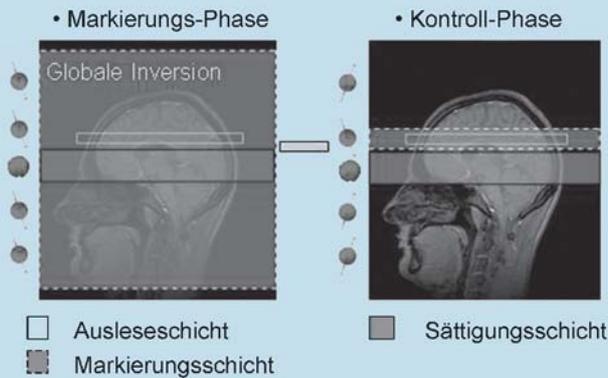


Abb. 3 ▲ Prinzip der QUIPSS-Technik (quantitative imaging of perfusion using a single subtraction). Zusätzlich zur FAIR-Technik (Abb. 2) wird zwischen Inversion und Auslese ein Sättigungspuls gesendet. Dies dient zur Festlegung einer definierten Länge des Blutbolus, um eine Quantifizierung des Blutflusses zu ermöglichen. ● Abbildung in Farbe siehe Seite 197

aufnahme ebenfalls ein 180° -HF-Puls gesendet, jedoch ist seine Lage im Vergleich zur Markierungsaufnahme an der Ausleseschicht stromabwärts gespiegelt. Unter Verwendung der identischen Sequenzparameter, die bei der Markierungsaufnahme verwendet wurden, wird das Kontrollbild akquiriert. Mit dieser Markierungsanordnung erwartet man näherungsweise eine Kompensation des MT-Effekts, da sich die verfälschenden Signale in der Ausleseschicht subtrahieren. Bei Verwendung der EPISTAR-Technik erscheint venöses Blut im Differenzbild dunkel. Der Vorteil dieser Technik ist die Möglichkeit, die Markierungsschicht frei zu wählen. Gegebenenfalls muss sie nicht parallel zur Ausleseschicht liegen.

PICORE

Die PICORE-Technik ist eine Modifikation der EPISTAR-Technik [32]. Bei dieser wird der Invertierungsbereich in der Kon-

trollaufnahme durch einen HF-Puls der gleichen Frequenz wie in der Markierungsaufnahme ersetzt. Allerdings wird der HF-Puls ohne Gradientenschaltung gesendet. Dadurch wird ebenfalls näherungsweise eine Kompensation des MT-Effekts erreicht. Die PICORE-Technik bietet ähnlich der EPISTAR-Technik den Vorteil, die Markierungsschicht frei und unabhängig von der Ausleseschicht zu wählen. Venöses Blut führt anders als in der FAIR-Technik zu keinem Bildsignal.

FAIR

Bei der FAIR-Technik [15] ist die Ausdehnung der Markierungsschicht während der Markierungsaufnahme nur durch die Geometrie der Sendespule beschränkt, d. h. sämtliche im Sichtfeld (field of view, FOV) liegende Spins werden durch einen 180° -HF-Puls invertiert (globale Inversion) und nach der Verzögerungszeit TI wird das Markierungsbild durch eine

schnelle EPI-Auslese akquiriert. Anschließend werden vor Beginn der Kontrollaufnahme nur die Spins der Ausleseschicht durch einen 180° -HF-Puls invertiert (selektive Inversion). Nach der Verzögerungszeit TI wird schließlich das Signal ausgelesen. Üblicherweise wird die Ausdehnung des Invertierungsbereichs doppelt so groß wie die des Auslesebereichs gewählt, sodass selbst bei einem schlechten Schichtprofil des Invertierungspulses gewährleistet bleibt, dass sämtliche in der Ausleseschicht liegenden Spins vollständig invertiert werden. Die Differenz beider Aufnahmen der Ausleseschichten enthält somit nur das Signal des markierten Blutbolus. Sowohl das Gewebesignal als auch das zusätzliche Signal des MT-Effekts werden eliminiert (Abb. 2a, b). Allerdings erscheint bei der FAIR-Technik venöses Blut im Differenzbild signalreich und kann nicht von arteriellem Blut unterschieden werden.

Quantifizierungsansätze

Das durch die oben beschriebenen Techniken ermittelte Differenzbild, das direkt mit der Standardsoftware eines kommerziellen MR-Tomographen erzeugt werden kann, gibt den relativen Blutfluss des untersuchten Gewebes wieder, wobei bei festen Sequenzparametern die Intensität linear mit dem relativen Blutflusswert steigt.

Einen Ansatz zur absoluten Quantifizierung bietet die sog. T₁-Methode [7]. Gewebe nach selektiver Invertierung, das von vollständig relaxiertem Blut perfundiert wird, zeigt eine verkürzte T₁-Relaxation im Vergleich zu Gewebe nach globaler Invertierung, das von invertierten Blutspins durchströmt wird. Aus der Differenz der beiden unterschiedlichen T₁-Relaxationszeiten kann der absolute Fluss bestimmt werden. Die T₁-Relaxationszeit für die graue Hirnsubstanz verringert sich dadurch um ca. 1%. Um eine hohe Quantifizierungspräzision zu erhalten, erfordert diese Tatsache eine genaue, zeitaufwändige Bestimmung der T₁-Relaxationsraten.

Die arterielle Transitzeit δt im Gehirn beträgt ca. 400–700 ms, d. h. der Blutbolus tritt erst nach dieser Zeit in die Auslesevoxel ein [13]. Daher kommt es bei Verwendung der T₁-Methode zu dem Problem, dass die Messdaten zur Bestimmung

Radiologe 2004 · 44:164–173
DOI 10.1007/s00117-003-0941-4
© Springer-Verlag 2003

M.-A. Weber · A. Kroll · M. Günther · S. Delorme · J. Debus · F. L. Giesel · M. Essig
H.-U. Kauczor · L. R. Schad

Nichtinvasive Messung des relativen zerebralen Blutflusses mit der MR-Blutbolusmarkierungstechnik (arterial-spin-labeling): Physikalische Grundlagen und klinische Anwendungen

Zusammenfassung

Die Bestimmung des Blutflusses innerhalb eines Tumors ist für den klinischen Onkologen zur Differenzialdiagnostik von Hirntumoren und zur Verlaufskontrolle nach Therapie von großem Interesse, insbesondere zur Beurteilung von Nekrose oder Rezidiv nach Chemo- oder Strahlenbehandlung. In der Schlaganfallmedizin gehört mittlerweile die Bestimmung des Blutflusses und des Blutvolumens neben MR-Diffusionsbildgebung und MR-Angiographie zur Standarddiagnostik. Die derzeit mit der MRT durchgeführten Perfusionsmessungen basieren hauptsächlich auf der kontrastmittelverstärkten T2*-Dynamik. Mit der Blutbolusmarkierungs- oder Arterial-spin-labeling-Technik steht inzwischen eine nichtinvasive Technik zur Blutflussmessung mit Hilfe der Magnetresonanztomographie zur Ver-

fügung. Diese Technik erfordert keine Kontrastmittelgabe, denn die spinmarkierten Wasserprotonen des arteriellen Blutes dienen selbst als frei diffundierendes, intrinsisches Kontrastmittel für die Messung des relativen Blutflusses.

Dieser Artikel beschreibt die physikalischen Grundlagen der Arterial-spin-labeling-Technik und zeigt am Beispiel von Meningeomen, Hirnmetastasen, Glioblastomen, Oligodendrogliomen und zerebralen Ischämien einige klinische Anwendungen der Q2TIPS-arterial-spin-labeling-Technik.

Die graue Hirnsubstanz des normalen Hirngewebes hat im Vergleich zur weißen Hirnsubstanz einen deutlich höheren Blutfluss. Das Signal in der weißen Hirnsubstanz liegt nur gering über dem des Hintergrundrauschens.

Aufgrund der Sequenztechnik kommt es zu Artefakten des venösen Blutes in Sinus oder großen oberflächlichen Venen. Meningeome und Glioblastome zeigen einen erhöhten Blutfluss, während Oligodendrogliome und zerebrale Infarkte einen erniedrigten Blutfluss aufweisen.

Die Arterial-spin-labeling-Technik bietet eine nichtinvasive, an kommerziellen Scannern einsetzbare Methode, um mit geringem Zeitaufwand von ca. 5 min Messungen des relativen Blutflusses im Gehirn durchzuführen.

Schlüsselwörter

MRT · Blutbolusmarkierung · Zerebraler Blutfluss · Hirntumoren · Schlaganfall

Noninvasive measurement of relative cerebral blood flow using arterial spin labeling techniques: physical basics and clinical applications

Abstract

Knowledge of tumor blood flow is important for diagnosis and follow-up of brain tumors after therapy, especially to discriminate necrosis from tumor recurrence after radiation or chemotherapy. Meanwhile, perfusion and diffusion MRI, besides MR-angiography, are state of the art in stroke imaging. Until now, perfusion imaging was mostly performed using the first-pass dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced (DSC) MRI. The MRI-based arterial spin labeling technique (ASL) is a novel approach for measuring relative cerebral blood flow (rCBF) without

using extrinsic contrast agents, by labeling spins of flowing arterial blood as intrinsic contrast agent.

This article describes physical basics of ASL and shows clinical examples in neuroimaging such as in meningioma, glioblastoma, oligodendroglioma, and cerebral ischemia, using the Q2TIPS ASL technique.

Gray matter is clearly visible, while the observed white matter signal obtained by Q2TIPS is only slightly higher than background noise. Venous blood causes artefacts in the sagittal sinus

and other large superficial veins in the subarachnoid space. Meningeoma and glioblastoma show elevated rCBF, whereas oligodendroglioma and cerebral ischemia have reduced rCBF values.

Arterial-spin-labeling techniques are noninvasive tools for measuring rCBF within 5 min, using a standard MRI scanner.

Keywords

MRI · Arterial-spin-labeling · Cerebral blood flow · Brain tumors · Stroke

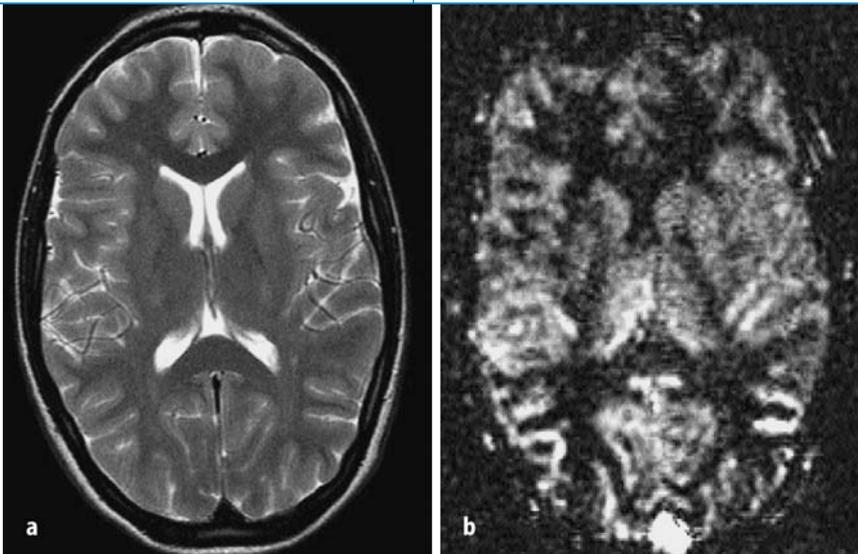


Abb. 4 ▲ 20-jährige gesunde Probandin: T2-gewichtetes MR-Bild und Parameterbild der Q2TIPS-Sequenz für den relativen zerebralen Blutfluss. In der grauen Hirnsubstanz findet sich ein deutliches Signal, während das Signal in der weißen Hirnsubstanz nur gering über dem Signal des Hintergrunds liegt

der T₁-Zeit des Gewebes nach globaler Invertierung bis zu diesem Zeitpunkt δt nicht verwendbar sind. Da v. a. jene Messpunkte, die kurze Zeit nach der Inversion bestimmt wurden, für eine präzise Bestimmung der T₁-Zeit notwendig sind, führt die T₁-Methode im Gehirn nicht zu einer hinreichenden Genauigkeit bei der Blutflussquantifizierung. Die Domäne dieses Quantifizierungsansatzes ist eher die Blutflussmessung in Organen mit geringer arterieller Transitzeit.

Ein weiterer Ansatz zur absoluten Quantifizierung des Gewebeblutflusses wurde von Buxton et al. [3] vorgeschlagen. Das allgemeine kinetische Modell (general kinetic model) beruht im Wesentlichen auf folgenden 3 Annahmen: der markierte Blutbolus fließt in gleichmäßiger Form (plug flow) in den Arterien, sodass vor der Transitzeit δt kein Blut die Voxel in der Ausleseschicht erreicht. Des Weiteren kann der Blutaustausch zwischen intravaskulärem Raum und Gewebe durch ein Einkompartimentmodell beschrieben werden. Und schließlich ändert sich die longitudinale Relaxationszeit der invertierten Spins von T₁_{Blut} zu T₁_{Gewebe}, sobald die Wassermoleküle in das Gewebe perfundiert sind.

In diesem Modell sind jedoch zur absoluten Quantifizierung 2 Parameter von Bedeutung, die bei Verwendung der oben beschriebenen ASL-Markierungstechni-

ken nur mit erheblichem messtechnischem Aufwand zu bestimmen sind:

- die Transitzeit δt ,
- die zeitliche Länge τ des in die Ausleseschicht einfließenden markierten Blutbolus.

Es ist möglich, diese Parameter für jedes Voxel in der Ausleseschicht zu bestimmen. Allerdings muss hierfür die Messung für möglichst viele verschiedene Verzögerungszeiten TI wiederholt und aus den so gewonnenen Messdaten die arterielle Transitzeit und die zeitliche Länge des Bolus berechnet werden. Dies erfordert eine zeitaufwändige Datenaufnahme und -auswertung.

Erfolgt die Auslese des Blutflusssignals zu einem Zeitpunkt ($t > \tau + \delta t$), an dem alle markierten Spins das Auslesevoxel erreicht haben, muss zur absoluten Quantifizierung – neben weiteren Parametern – nicht δt , sondern die zeitliche Länge τ des Blutbolus bestimmt werden. Erfolgt die Datenaufnahme mit den oben beschriebenen Techniken, ist dieser Parameter im Allgemeinen nicht bekannt. Allerdings haben Wong et al. [33] mit der QUIPSSII-Sequenz (quantitative imaging of perfusion using a single subtraction, second version) eine Sequenztechnik vorgestellt, die es unabhängig von der Spulengeometrie ermöglicht, die zeitliche Länge τ des Blut-

bolus selbst festzulegen. Diese Sequenz sendet zwischen dem Invertierungspuls und dem Beginn der Auslese einen Sättigungspuls, dessen Schichtposition stromaufwärts direkt an den Rand der Markierungsschicht grenzt. Somit kann der Teil des markierten Blutbolus, der nach einer definierten Zeit T_I, noch nicht in die Ausleseschicht gelangt ist, abgesättigt werden. Der Bolus besitzt nun die zeitliche Länge T_I. Nach Buxton et al. [3] ist eine Quantifizierung ohne Kenntnis der arteriellen Transitzeit für jedes Voxel möglich, wobei nur eine Skalierung der Signalintensität im Differenzbild erfolgt. QUIPSSII kann mit den oben beschriebenen Markierungstechniken FAIR und EPSTAR kombiniert werden.

Mit dieser bzw. der neueren Technik Q₂TIPS (QUIPSSII, thin pulse saturation) [17, 32, 33], die eine präzisere Boluslänge durch Senden mehrerer scharfer Sättigungspulse erzeugt, kann somit eine Abschätzung des absoluten zerebralen Blutflusses erfolgen. Da der markierte Blutbolus, der letztendlich das Signal im Differenzbild erzeugt, abgeschnitten und somit verkürzt wird, muss man bei dieser Methode jedoch eine weitere Reduktion des bereits sehr niedrigen Blutflusssignals im Differenzbild in Kauf nehmen (► Abb. 3 und 4). Eine weitere Neuentwicklung stellt die ITS-FAIR-Sequenz dar (inflow turbo sampling EPI-FAIR) [13], die neben der Blutflussmessung zusätzlich den Einstrom des markierten Blutes in die Bildschicht mit einer Zeitauflösung von 100 ms messen kann und dadurch die Bestimmung von δt und τ erlaubt.

Zur absoluten Quantifizierung des Blutflusses muss eine Normierung auf die Gleichgewichtsmagnetisierung eines Voxels mit arteriellem Blut durchgeführt werden. Eine Messung direkt in den Arterien ist aufgrund der schlechten Auflösung der mit der EPI-Technik gewonnenen MR-Aufnahmen in der Regel nicht möglich. Messungen in den großen venösen Blutleitern wie dem Sinus sagittalis sind durch Flussartefakte und verschiedenen T₂-Relaxationskonstanten von arteriellem und venösem Blut fehlerhaft.

Es ist aber möglich, die Gleichgewichtsmagnetisierung des Hirngewebes zu bestimmen. Durch Kenntnis des Blut-Gewebe-Partitionskoeffizienten kann somit die

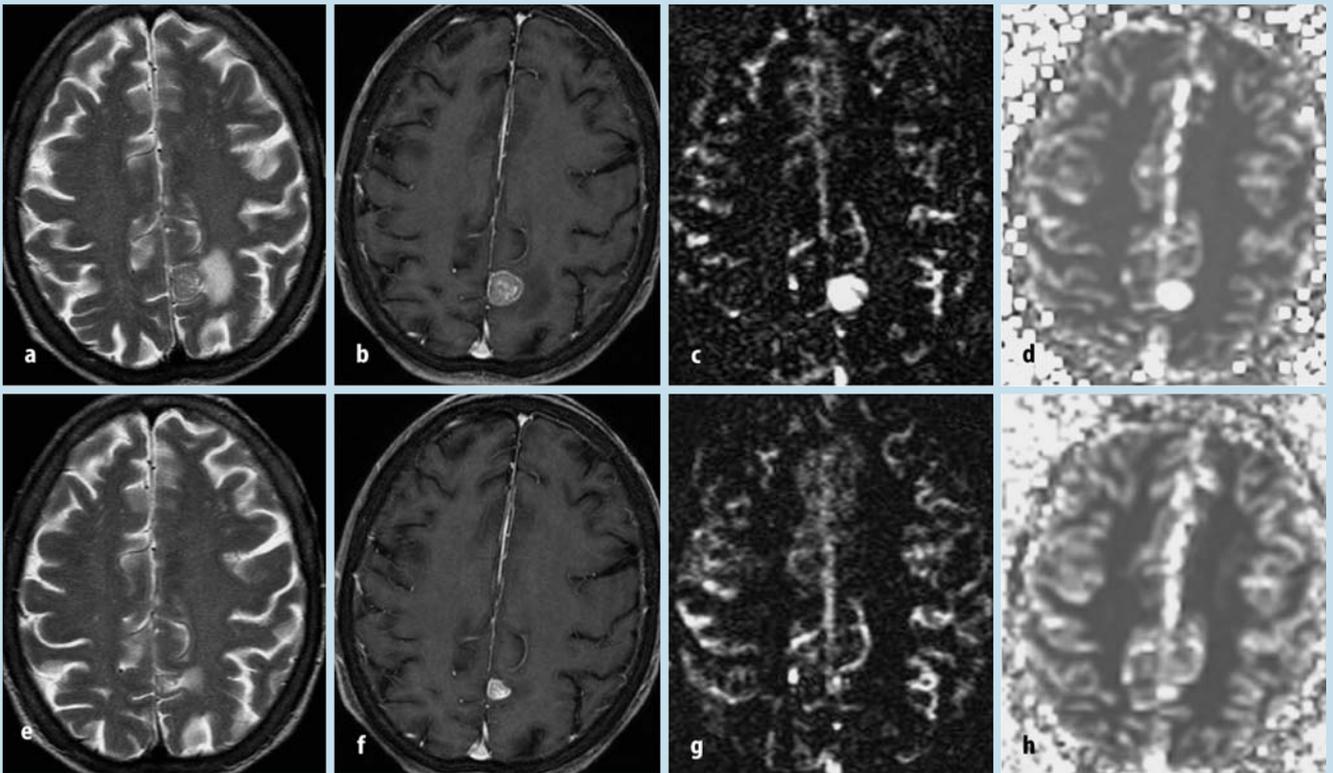


Abb. 5a–h ▲ 67-jährige Patientin mit einer Hirnmetastase parietal links bei Bindehautmelanom vor stereotaktischer Strahlentherapie (a–d) und 9 Wochen später (e–h). T2-gewichtete Aufnahmen (a, e), T1-gewichtete kontrastmittelverstärkte Aufnahme (b, f), Q2TIPS-Sequenz (c, g), T2*-gewichtete-FID-EPI-Sequenz (d, h). Die Metastase ist hyperintens auf den Blutflussparameterbildern vor Bestrahlung (c, d). Nach der stereotaktischen Einzelzeitbestrahlung nehmen sowohl das Metastasenvolumen (f) als auch das Signal des Blutflusses innerhalb der Metastase ab (g, h)

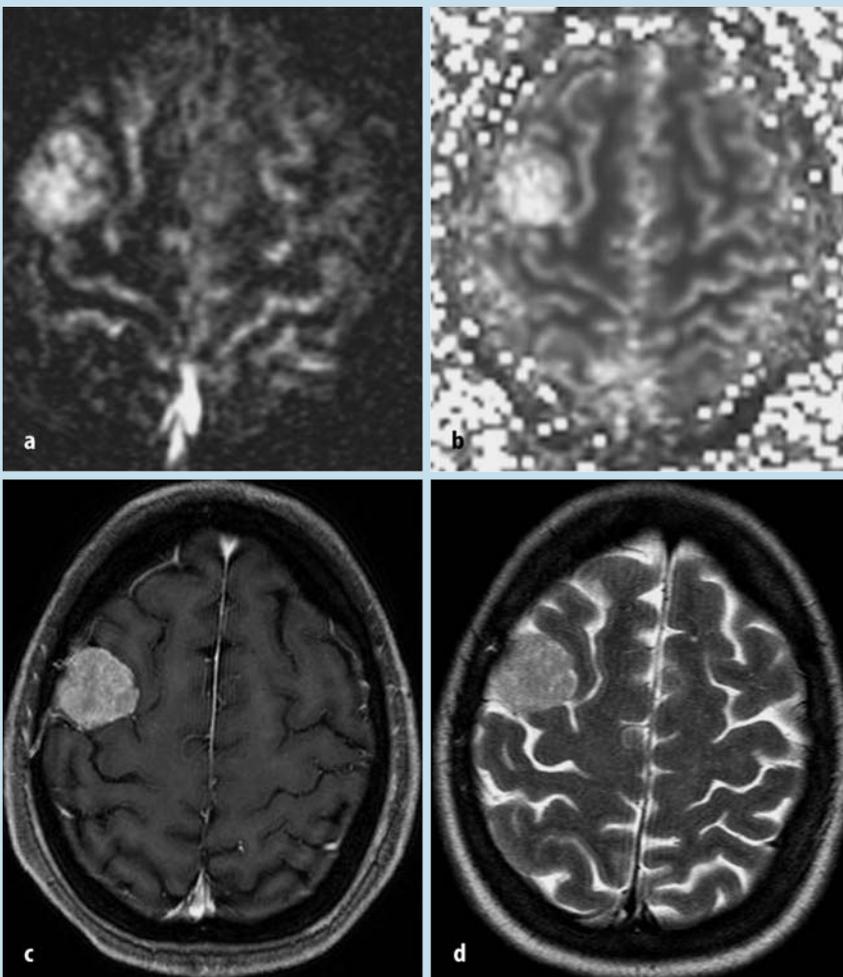


Abb. 6a–d ◀ 59-jährige Patientin mit Meningeom rechts frontal. Q2TIPS-Sequenz (a), T2*-gewichtete-FID-EPI-Sequenz (b), T1-gewichtete kontrastmittelverstärkte Aufnahme (c), T2-gewichtete Aufnahme (d). Auf beiden Blutflussparameterbildern (a, b) findet sich ein deutlich erhöhtes Signal innerhalb der homogenen Kontrastmittel aufnehmenden, T2w-hyperintensiven Raumforderung (c, d)

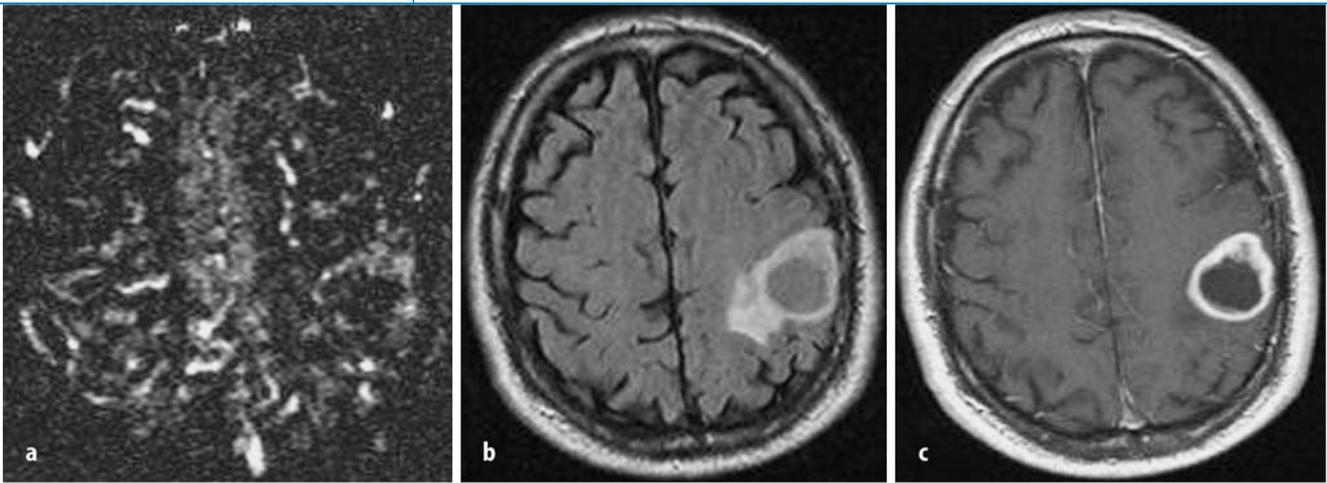


Abb. 7a–c ▲ 68-jähriger Patient mit zystischem Glioblastom links parietal. Q2TIPS-Sequenz (a), FLAIR-Sequenz (b), T1-gewichtete kontrastmittelverstärkte Aufnahme (c). Im Kontrastmittel aufnehmenden Randbereich des Tumors zeigt sich ein erhöhter Blutfluss. Das zentrale, zystische Areal weist dagegen ein deutlich erniedrigtes Signal auf dem Blutflussparameterbild im Vergleich zur grauen Hirnsubstanz auf (a)

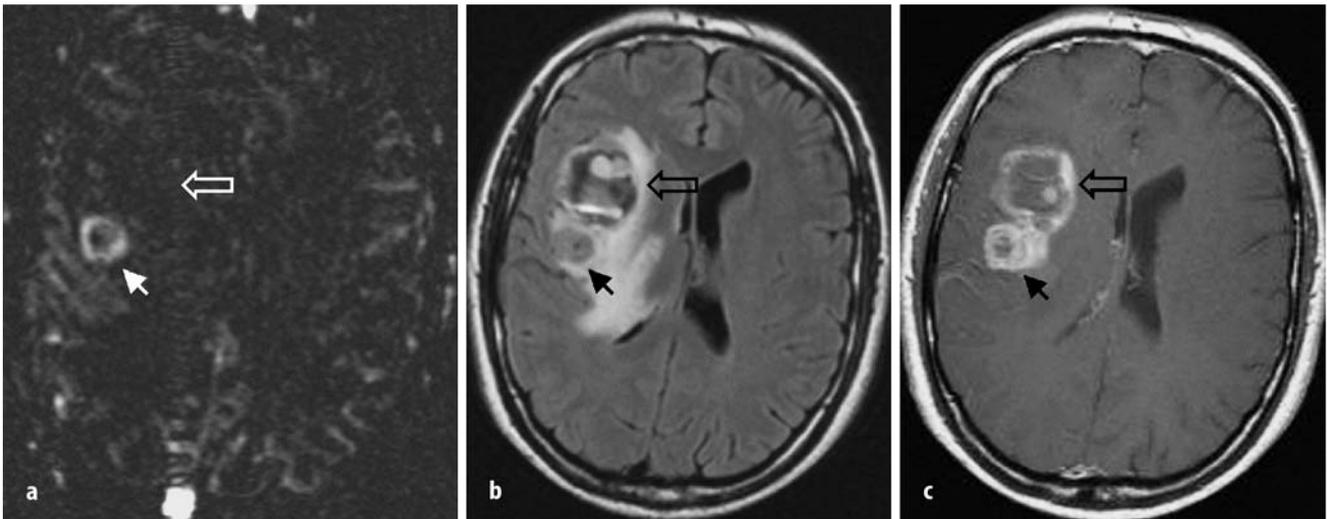


Abb. 8a–c ▲ 37-jähriger Patient mit teils eingeblutetem Glioblastom rechts frontal. Q2TIPS-Sequenz (a), FLAIR-Sequenz (b), T1-gewichtete kontrastmittelverstärkte Aufnahme (c). Der solide, stark durchblutete Tumoranteil ist deutlich zu erkennen (Pfeil), während im eingebluteten Tumoranteil kein Blutflussignal zu detektieren ist (offener Pfeil)

Gleichgewichtsmagnetisierung von Blut abgeschätzt werden, was jedoch zu lokalen Ungenauigkeiten führen kann.

Trotz dieser methodischen Limitationen zur absoluten Blutflussquantifizierung, dem niedrigen Signal-Rausch-Verhältnis, der im Vergleich zur T2*-Kontrastmitteldynamik deutlich längeren Akquisitionszeit und dem für den Patienten höheren Geräuschpegel im MR-Tomographen, kann diese Technik ein nützliches Werkzeug in der MR-Diagnostik sein.

Klinische Anwendungen

Die MR-Perfusionsmessung mittels diverser Blutbolusmarkierungstechniken wurde bereits erfolgreich zur Messung des relativen Blutflusses in gesundem Hirngewebe, bei Epilepsien, Schlaganfällen, Morbus Alzheimer und zerebralen Tumoren eingesetzt [1, 5, 6, 8, 15, 16, 23, 25, 28, 29, 31].

Die in dieser Arbeit demonstrierten Parameterbilder für den zerebralen Blutfluss wurden mit der Q2TIPS-Blutbolusmarkierungstechnik erzeugt, deren Se-

quenzparameter wie folgt waren: FAIR-Markierungstechnik, EPI-Auslese, TE 30,5 ms, TR 2500 ms, T_{I2} 1200 ms (Zeitdauer zwischen Invertierung der Blutspins und Beginn der EPI-Auslese), T_{I1} 1000 ms (zeitliche Länge des markierten Bolus), Matrix 128×128, Schichtdicke 8 mm, FOV 240 mm, Akquisitionszeit 282 s.

In der grauen Hirnsubstanz des normalen Hirngewebes zeigt sich der im Vergleich zur weißen Hirnsubstanz deutlich höhere Blutfluss. Das Signal in der weißen Hirnsubstanz liegt nur wenig über dem

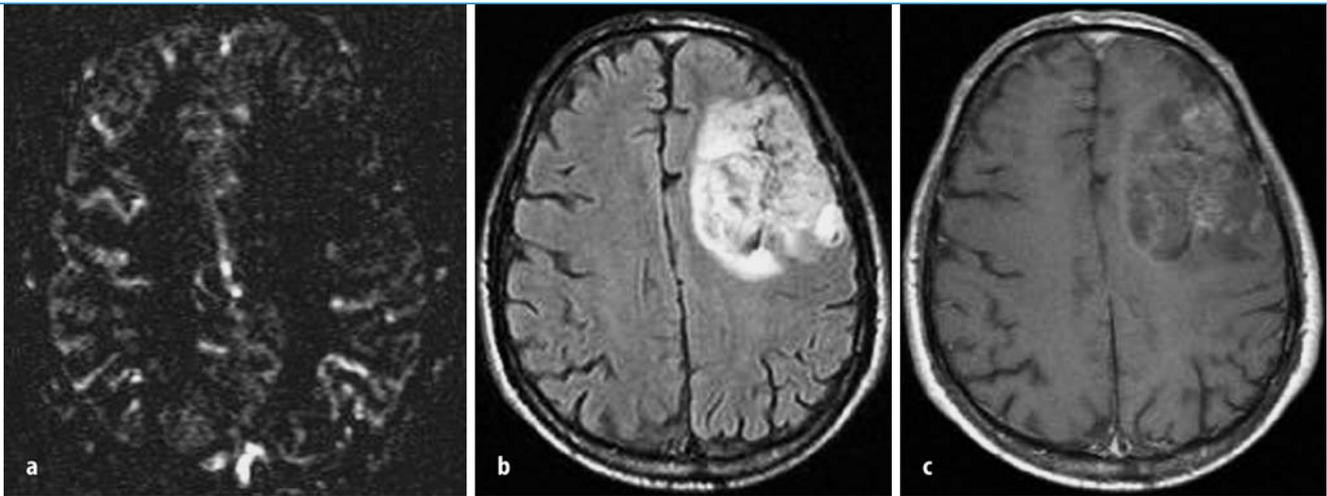


Abb. 9a–c ▲ 66-jähriger Patient mit Oligodendrogliom WHO-Grad II links frontal. Q2TIPS-Sequenz (a), FLAIR-Sequenz (b), T1-gewichtete kontrastmittelverstärkte Aufnahme (c). Die T2w-hyperintense Raumforderung mit flauem inhomogenem Enhancement hat einen der weißen Hirnsubstanz vergleichbaren Blutfluss

Signal des Hintergrundrauschens (■ Abb. 4), wie es bei dieser Technik bereits beschrieben wurde [33]. Aufgrund der Sequenztechnik kommt es zu Artefakten des venösen Blutes in Sinus oder großen oberflächlichen Venen, wie in ■ Abb. 4 deutlich im Sinus sagittalis superior zu sehen [13, 29, 33]. In einer aktuellen Vergleichsstudie zwischen der Q2TIPS-Blutbolusmarkierungstechnik und der T2*-Kontrastmitteldynamik konnte bei 62 Patienten mit bis zu 5 Verlaufsuntersuchungen eine signifikante Korrelation der mit beiden Methoden ermittelten Werte des relativen zerebralen Blutflusses im gesunden Hirnparenchym gezeigt werden [29].

Hirnmetastasen bestimmter Primärtumoren, insbesondere von Nierenzellkarzinomen [12, 26], weisen eine starke Vaskularisation auf. ■ Abbildung 5 zeigt eine stark durchblutete Melanommetastase links parietookzipital mit gutem Ansprechen auf die stereotaktische Einzelbestrahlung mit 20 Gy/80% Isodose. Sowohl das Metastasenvolumen als auch der Blutfluss innerhalb der Metastase nehmen nach Strahlenbehandlung ab. Bei Melanommetastasen sind sowohl stark als auch schwach vaskularisierte Formen bekannt [4]. Abgesehen von dem schlechteren Signal-Rausch-Verhältnis der Blutbolusmarkierungstechnik Q2TIPS liefert diese der T2*-Kontrastmitteldynamik vergleichbare Informationen.

Meningeome sind häufig stark vaskularisiert [30]. Mit der Blutbolusmarkie-

rungstechnik kann ähnlich der T2*-Kontrastmitteldynamik ein deutlich erhöhter intratumoraler Blutfluss bei einem stark vaskularisierten Meningeom festgestellt werden (■ Abb. 6).

Die ■ Abb. 7 und 8 demonstrieren einen typischen Befund eines Glioblastoms mit erhöhtem Blutfluss im soliden Tumoranteil und erniedrigtem Signal in den nekrotischen, zentralen Tumorarealen (■ Abb. 7) bzw. den eingebluteten Tumorarealen (■ Abb. 8). Entsprechend den Ergebnissen der Blutbolusmarkierungstechnik sind ein erhöhter Blutfluss im Kontrastmittel aufnehmenden Tumoranteil und ein erniedrigter Blutfluss in zystischen oder nekrotischen Tumorarealen aus Untersuchungen mittels Xenon-CT und der T2*-Kontrastmitteldynamik bekannt [19, 20, 28]. In einer aktuellen Vergleichsstudie zwischen der Q2TIPS-Blutbolusmarkierungstechnik und der T2*-Kontrastmitteldynamik an 29 Gliompatienten und 7 Patienten mit Hirnmetastasen konnte eine signifikante Korrelation der mit beiden Methoden ermittelten Werte des relativen zerebralen Blutflusses innerhalb des Tumorgewebes festgestellt werden. Mit beiden Methoden konnte durch die Blutflussmessung im Tumorgewebe verlässlich zwischen hoch- und niedriggradigen Gliomen unterschieden werden [28].

Das Bildbeispiel eines WHO-Grad-II-Oligodendroglioms zeigt einen großen Tumor mit niedrigem Blutfluss im Ver-

gleich zur kontralateralen grauen Hirnsubstanz (■ Abb. 9), wie aus Untersuchungen mit der Positronenemissionstomographie (PET) bereits bekannt [18].

Die Blutbolusmarkierungstechniken eignen sich auch in der zerebralen Ischämiediagnostik zur Detektion einer Minderdurchblutung [5]. Allerdings stoßen die ASL-Techniken bei Konditionen mit verlangsamtem Blutfluss und einer Verlängerung der arteriellen Transitzeit wie bei zerebralen Ischämien an methodische Probleme bei der Blutflussbestimmung, da die als endogener Tracer verwendete Markierung des Blutbolus exponentiell mit der Longitudinalrelaxation T1 zerfällt und somit eine kurze Halbwertszeit besitzt. Durch spezifisch adaptierte Sequenzen und Auswertalgorithmen konnten diese Limitationen weitgehend reduziert werden [5]. Dennoch sind die Blutbolusmarkierungstechniken in der Akutdiagnostik eines Schlaganfalls aufgrund der im Vergleich zur T2*-Kontrastmitteldynamik bis zu 5fach verlängerten Akquisitionszeit und des schlechteren Signal-Rausch-Verhältnisses in der klinischen Routine derzeit nicht sinnvoll einsetzbar.

■ Abbildung 10 zeigt bei einem subakuten, in der T2-Wichtung bereits demarkierten Infarkt einen verminderten Blutfluss, der über das reine Infarktareal hinausreicht und somit auch das schlecht durchblutete Gewebe um den Infarktkern zu erfassen scheint.

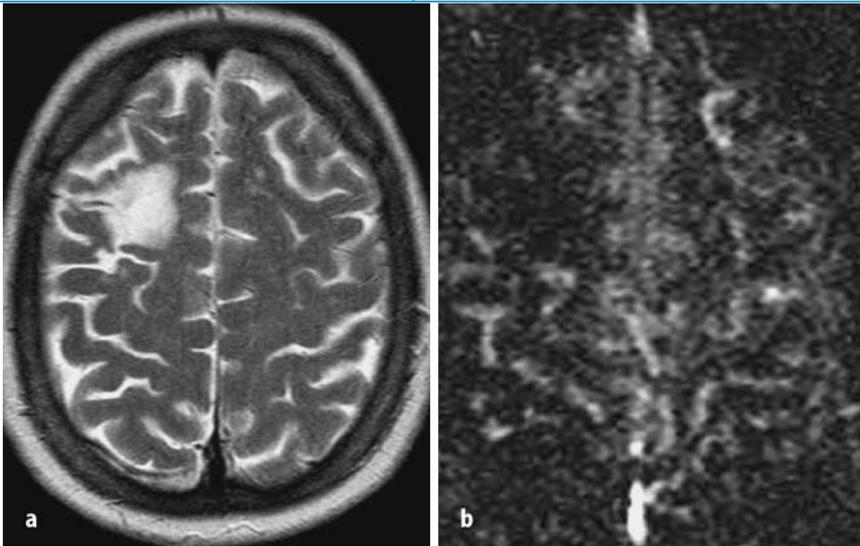


Abb. 10a,b ▲ 54-jährige Patientin mit zerebraler, mikroangiopathisch bedingter Ischämie frontal rechts. T2-gewichtete Aufnahme (a), Q2TIPS-Sequenz (b). Frontal rechts zeigt sich eine T2w-hyperintense Infarktzone (a) mit vermindertem Blutfluss (b). Das Areal mit vermindertem Blutfluss dehnt sich über die in der T2-Wichtung sichtbare Infarktzone aus

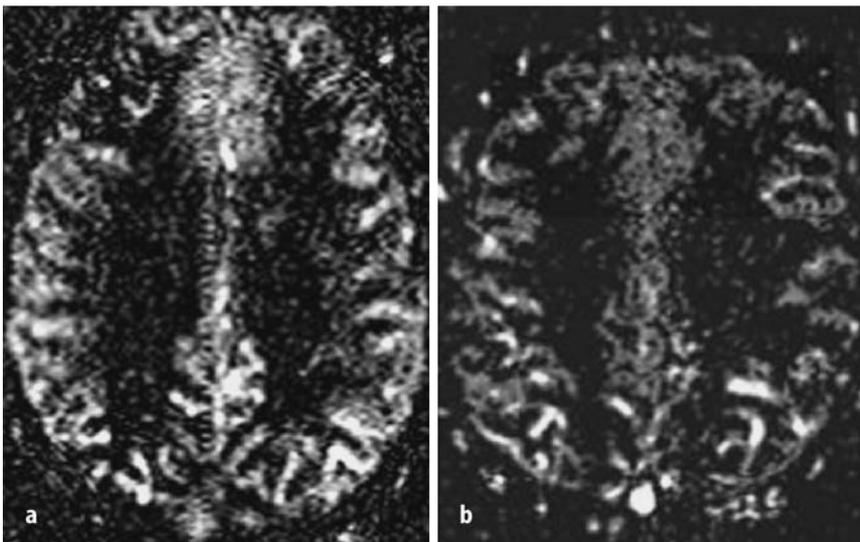


Abb. 11 ▲ Blutflussparameterbilder der Q2TIPS-Sequenz eines 30-jährigen Patienten mit Schizophrenie und normalen Blutflusswerten frontal (a), sowie eines 70-jährigen Gesunden mit Hypoperfusion frontal und normaler Perfusion parietookzipital (b). Bei beiden konnte eine gleich stark ausgeprägte Minderung der Frontallappenaktivierung mit Hilfe von Arbeitsgedächtnistestaufgaben festgestellt werden. Die anatomischen, konventionellen MRT-Aufnahmen ergaben in beiden Fällen einen Normalbefund

Die Anwendung der MR-Perfusionsmessungen bei psychiatrischen Erkrankungen ist derzeit Gegenstand intensiver Arbeiten [34]. Die nichtinvasive Erfassung der Erkrankungen begleitender pathophysiologischer Veränderungen ist eine anspruchsvolle Herausforderung. Erste Ergebnisse konnten aufzeigen, dass fokale Änderungen der neuronalen Aktivität mit einer Änderung des zerebralen Blutflusses bei psychiatrischen Erkrankungen assoziiert sind.

Beispielsweise findet sich bei der Alzheimer-Demenz eine Minderung der kortikalen Perfusionswerte in den von der Erkrankung am stärksten betroffenen Hirnarealen [2]. ■ **Abbildung 11** zeigt eine Gegenüberstellung der Blutflussparameterbilder eines 30-jährigen Patienten mit Schizophrenie und eines 70-jährigen Gesunden. Bei beiden konnte eine gleich stark ausgeprägte Minderung der Frontallappenaktivierung mit Hilfe von Arbeitsgedächtnistestaufgaben

festgestellt werden. Die normalen Blutflusswerte des Patienten mit Schizophrenie unterstützen die Hypothese einer frontalen Dysfunktion bei Vorliegen einer Schizophrenie und widersprechen der These, dass eine verminderte Perfusion der Frontallappen bei dieser Erkrankung vorliegt [14]. Der ältere Patient zeigte eine Hypoperfusion frontal und eine normale Perfusion parietookzipital. Dieser sog. „frontookzipitale Shift“ des Blutflusses korrespondiert mit kortikalen Reorganisationsprozessen bei älteren Patienten [11]. Kombiniert mit der funktionellen MRT sind diese ersten Ergebnisse der Q2TIPS-Perfusionsmessung bei diesem Patientengut viel versprechend und bedürfen der Evaluation in systematischen Patientenstudien.

Perspektive

Eine größere Verbreitung der ASL-Technik in der klinischen Routine ist bei Verwendung von Hochfeld-MR-Tomographen zu erwarten, da das Signal-zu-Rausch-Verhältnis des Blutflusssignals bei Akquisition mit 3-T-MR-Tomographen deutlich höher ist im Vergleich zu Akquisitionen mit 1,5-T-MR-Tomographen.

Die Genauigkeit einer absoluten Quantifizierung, die prinzipiell die QUIPSS-II- bzw. Q2TIPS-Techniken bieten, ist jedoch noch an etablierten Methoden, wie z. B. der PET, oder einem standardisierten Blutflussmodell weiter zu evaluieren.

Fazit für die Praxis

Die ASL-Technik bietet eine nichtinvasive, an kommerziellen Scannern einsetzbare Methode, um mit einem Zeitaufwand von etwa 5 min Messungen des relativen Blutflusses im Gehirn bei Tumorerkrankungen, psychiatrischen Krankheitsbildern und Schlaganfällen durchzuführen. Gegenüber der kontrastmittelverstärkten T2*-Dynamik hat diese Technik als Limitationen ein schlechteres Signal-Rausch-Verhältnis und eine längere Akquisitionszeit.

Korrespondierender Autor

Dr. M.-A. Weber

Abteilung Onkologische Diagnostik und Therapie, Deutsches Krebsforschungszentrum, Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg
E-Mail: m.a.weber@dkfz.de

Literatur

1. Barbier EL, Lamalle L, Decors M (2001) Methodology of brain perfusion imaging. *JMRI* 13:496–520
2. Bozzao A, Floris R, Baviera ME, Apruzzese A, Simonetti G (2001) Diffusion and perfusion MR imaging in cases of Alzheimer's disease: correlations with cortical atrophy and lesion load. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:1030–1036
3. Buxton RB, Frank LR, Wong EC, Siewert B, Warach S, Edelman RR (1998) A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin labelling. *MRM* 40:383–396
4. Carnochan P, Briggs JC, Westbury G, Davies AJ (1991) The vascularity of cutaneous melanoma: a quantitative histological study of lesions 0.85–1.25 mm in thickness. *Br J Cancer* 64:102–107
5. Chalela JA, Alsop DC, Gonzales-Atavales JB, Maldjian JA, Kasner SE, Detre JA (2000) Magnetic resonance perfusion imaging in acute ischemic stroke using continuous arterial spin labeling. *Stroke* 31:680–687
6. Detre JA, Alsop DC, Vives LR, Maccotta L, Teener JW, Raps EC (1998) Noninvasive MRI evaluation of cerebral blood flow in cerebrovascular disease. *Neurology* 50:633–641
7. Detre JA, Leigh JS, Williams DS, Koretsky AP (1992) Perfusion imaging. *Magn Reson Med* 23:37–45
8. Edelman RR, Siewert B, Darby DG, Thangaraj V, Nobre AC, Mesulam MM, Warach S (1994) Qualitative mapping of cerebral blood flow and functional localization with echo-planar MR imaging and signal targeting with alternating radiofrequency. *Radiology* 192:513–520
9. Essig M, Schoenberg SO, Schlemmer HP, Metzner R, van Kaick G (2000) Funktionelle Magnetresonanztomographie in der Neuroradiologie. *Radiologie* 40:849–857
10. Fiebach JB, Schellinger PD (2002) Modern nuclear magnetic resonance techniques in stroke. *Nervenarzt* 73:104–116
11. Giesel FL, Hempel A, Schönknecht P, Wüstenberg T, Weber MA, Schröder J, Essig M (2003) Funktionelle Magnetresonanztomographie und Demenz. *Radiologie* 43:558–561
12. Gruys ME, Back TC, Subleski J, Wiltrout TA, Lee JK, Schmidt L, Watanabe M, Stanyon R, Ward JM, Wigginton JM, Wiltrout RH (2001) Induction of transplantable mouse renal cell cancers by streptozotocin: in vivo growth, metastases, and angiogenic phenotype. *Cancer Res* 61:6255–6263
13. Günther M, Bock M, Schad LR (2001) Arterial spin labeling in combination with a look-locker sampling strategy: inflow turbo-sampling EPI-FAIR (ITS-FAIR). *Magn Reson Med* 46:974–984
14. Hempel A, Giesel FL, Eschweiler GW, Schönknecht P, Essig M, Schröder J (2003) Frontale Dysfunktion und TMS. *Nervenheilkunde* 22:200–203
15. Kim SG (1995) Quantification of relative cerebral blood flow change by flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique: application to functional mapping. *Magn Reson Med* 34:293–301
16. Liu HL, Kochunov P, Hou J, Pu Y, Mahankali S, Feng CM, Yee SH, Wan YL, Fox PT, Gao JH (2001) Perfusion-weighted imaging of interictal hypoperfusion in temporal lobe epilepsy using FAIR-HASTE: comparison with H₂¹⁵O PET measurements. *Magn Reson Med* 45:431–435
17. Luh WM, Wong EC, Bandettini PA, Hyde JS (1999) Quipss II with thin-slice T1 periodic saturation: a method for improving accuracy of quantitative perfusion imaging using pulsed arterial spin labeling. *Magn Reson Med* 41:1246–1254
18. Mineura K, Shioya H, Kowada M, Ogawa T, Hatazawa J, Uemura K (1999) Blood flow and metabolism of oligodendrogliomas: a positron emission tomography study with kinetic analysis of 18F-fluorodeoxyglucose. *J Neurooncol* 43:49–57
19. Nakagawa T, Tanaka R, Takeuchi S, Takeda N (1998) Haemodynamic evaluation of cerebral gliomas using XeCT. *Acta Neurochir (Wien)* 140:223–233
20. Nasel C, Schindler E (1998) Xenon-CT and perfusion MRI in the diagnosis of cerebral gliomas. *Radiologie* 38:930–934
21. Pahernik S, Griebel J, Botzlar A, Gneiting T, Brandl M, Dellian M, Goetz AE (2001) Quantitative imaging of tumour blood flow by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Br J Cancer* 85:1655–1663
22. Schellinger PD, Fiebach JB, Hacke W (2003) Imaging-based decision making in thrombolytic therapy for ischemic stroke: present status. *Stroke* 34:575–583
23. Siewert B, Schlaug G, Edelman RR, Warach S (1997) Comparison of EPSTAR and T2*-weighted gadolinium-enhanced perfusion imaging in patients with acute cerebral ischemia. *Neurology* 48:673–679
24. Silva AC, Kim SG, Garwood M (2000) Imaging blood flow in brain tumors using arterial spin labeling. *Magn Reson Med* 44:169–173
25. Sorensen AG, Reimer P (2000) Cerebral MR perfusion imaging: principles and current applications. Thieme, Stuttgart New York, pp 27–127
26. Uchino A, Hasuo K, Mizushima A, Matsumoto S, Mihara F, Jimi M, Takahashi M, Masuda K (1996) Intracranial metastasis of renal cell carcinoma: MR imaging. *Radiat Med* 14:71–76
27. Vaupel P (1994) Blood flow and metabolic microenvironment of brain tumors. *J Neurooncol* 22:261–267
28. Warmuth C, Günther M, Zimmer C (2003) Quantification of blood flow in brain tumors: comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 228:523–532
29. Weber MA, Günther M, Lichy MP, Delorme S, Bongers A, Thilmann C, Essig M, Zuna I, Schad LR, Debus J, Schlemmer HP (2003) Comparison of arterial spin-labeling techniques and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MRI in perfusion imaging of normal brain tissue. *Invest Radiol* (in press)
30. Wiestler OD (1998) Pathologische Anatomie und WHO-Klassifikation der Tumoren des Nervensystems. In: Schlegel U, Westphal M (Hrsg) Neuroonkologie: diagnostischer und therapeutischer Leitfad für Neurologen, Neurochirurgen, Onkologen und Radioonkologen. Thieme, Stuttgart New York, S 4–46
31. Wolf RL, Alsop DC, Levy-Reis I, Meyer PT, Maldjian JA, Gonzalez-Atavales J, French JA, Alavi A, Detre JA (2001) Detection of mesial temporal lobe hypoperfusion in patients with temporal lobe epilepsy by use of arterial spin labeled perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:1334–1341
32. Wong EC, Buxton RB, Frank LR (1997) Implementation of quantitative perfusion imaging techniques for functional brain mapping using pulsed arterial spin labeling. *NMR in Biomed* 10:237–249
33. Wong EC, Buxton RB, Frank LR (1998) Quantitative imaging of perfusion using a single subtraction (Quipss and Quipss II). *Magn Reson Med* 39:702–708
34. Yurgelun-Todd DA, Renshaw PF (1999) Applications of functional MR imaging to research in psychiatry. *Neuroimaging Clin North Am* 9:295–308

Auszeichnung für Studie zur Mehrschicht-CT-Urographie

Dr. Jörn Kemper, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE), hat den mit 1000 Euro dotierten „Young Urogenital Radiologist's Award 2003“ der European Society for Urogenital Radiology erhalten. Der Preis wurde ihm für eine experimentelle Studie zur Mehrschicht-CT-Urographie verliehen.

Die Mehrschicht-CT-Urographie ist ein neuartiges Verfahren, mit dem sich der Harntrakt detaillierter als mit den bisherigen Verfahren darstellen lässt. Hierbei erhofft man sich insbesondere eine Verbesserung bei der nicht invasiven Früherkennung von Tumorerkrankungen der ableitenden Harnwege. Die Hamburger Arbeitsgruppe arbeitet an der Entwicklung und Optimierung des Verfahrens, um einerseits den Harntrakt bestmöglich kontrastieren und damit hervorragende Darstellungsergebnisse erzielen zu können und andererseits die Patienten so wenig wie möglich zu belasten.

Quelle: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (pressestelle@uke.uni-hamburg.de)

Hier steht eine Anzeige
This is an advertisement



Springer

(175 x 240 mm)