

# Ein kapillarbasiertes Phantom zur Simulation der Gehirnperfusion mit der Magnet-Resonanz-Tomografie

## A Capillary-Based Perfusion Phantom for the Simulation of Brain Perfusion for MRI

### Autoren

A. Maciak<sup>1</sup>, A. Kronfeld<sup>1</sup>, W. Müller-Forell<sup>1</sup>, C. Wille<sup>2</sup>, O. Kempinski<sup>3</sup>, P. Stoeter<sup>4</sup>

### Institute

<sup>1</sup> Institut für Neuroradiologie, Universitätsmedizin Mainz

<sup>2</sup> Institut für Informatik, Fachhochschule Bingen

<sup>3</sup> Institut für Neurochirurgische Pathophysiologie, Universitätsmedizin Mainz

<sup>4</sup> Neuroradiology, CEDIMAT, Santo Domingo, Dominikanische Republik

### Key words

- MR imaging
- brain
- CBF
- phantom
- simulation
- gold standard

### Zusammenfassung



**Ziel:** Zur Bestimmung der Gehirnperfusion mithilfe der MRT werden Software-Systeme als Werkzeuge zur Auswertung genutzt. Die Validierung dieser Systeme erfolgte hierbei bestenfalls auf Patientenkollektiven. Diese Arbeit stellt ein kapillarbasiertes Perfusionsphantom für die MRT vor mit dessen Hilfe die Software Siemens Perfusion (MR) auf seine Exaktheit hin geprüft werden konnte.

**Material und Methoden:** Das Perfusionsphantom besitzt gewebeähnliche Perfusionseigenschaften und erlaubt die Angabe eines Goldstandard-Flusses im Kapillarbett. Dieses Phantom wurde mit verschiedenen Messungen validiert. Auf Grundlage dieses Phantoms wurden Perfusionmessungen durchgeführt und mit der Standard-Software (Siemens Perfusion MR) untersucht und ausgewertet. Die Auswertung resultiert in der Bestimmung des zerebralen Blutflusses (CBF). Die 726 mit der Software bestimmten CBF-Werte können mit dem Goldstandard verglichen werden.

**Ergebnisse:** Der Vergleich erlaubt die Angabe der mittleren Abweichung der Software-Ergebnisse zum Goldstandard bei verschiedenen Flussgeschwindigkeiten. Es hat sich herausgestellt, dass die Abweichung der CBF zum Goldstandard je nach Flussgeschwindigkeit im Mittel bei 1–31% liegt.

**Schlussfolgerung:** Diese Arbeit zeigt ein einfaches, aber verlässliches Perfusionsphantom zur Validierung verschiedener singulärer Faktoren der Messung und Auswertung der Gewebepfusion. Die hiermit geprüfte Software zeigt eine signifikante (p-Wert <0,001) Abweichung gegenüber dem Goldstandard. Im Mittel ist der gemessene zerebrale Fluss 11,4% höher als die tatsächliche Goldstandard-CBF. Die Zuverlässigkeit der Software konnte somit belegt und ihr Fehler hinreichend genau abgeschätzt werden.

### Abstract



**Purpose:** The measurement of the CBF is a non-standardized procedure and there are no reliable gold standards. This abstract shows a capillary-based perfusion-phantom for CE-DSC-MRI. It has equivalent flow properties to those within the tissue capillary system of the human brain and allows the validation of the Siemens Perfusion (MR) software.

**Materials and Methods:** The perfusion phantom consists of a dialyzer for the simulation of the capillary system, a feeding tube for simulation of the AIF and a pulsatile pump for simulation of the heart. Using this perfusion phantom, the exact determination of the gold standard CBF due to the well-known geometry of the phantom is easy. It was validated based on different perfusion measurements. These measurements were investigated with standard software (Siemens Perfusion MR). The software determined the CBF within the capillary system. Based on this CBF, a comparison to the gold standard was made with several different flow speeds. After AIF selection, a total of 726 CBF data points were automatically extracted by the software.

**Results:** This results in a comparison of the gold standard CBF to these 726 CBF values. Therefore, a reproducible and reliable deviation estimation between gold standard CBF and measured CBF using the software was computed. It can be shown that the deviation between gold standard and software-based evaluation ranges between 1 and 31%.

**Conclusion:** There is no significance for any correlation between flow speed and amount of deviation. The mean measured CBF is 11.4% higher than the gold standard CBF (p-value <0.001). Using this kind of perfusion-phantom, the validation of different software systems allows reliable conclusions about their quality.

eingereicht 25.12.2009

akzeptiert 10.5.2010

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1245507>

Online-Publikation: 2010  
Fortschr Röntgenstr © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · ISSN 1438-9029

### Korrespondenzadresse

**Adam Maciak**

Institut für Neuroradiologie,  
Universitätsmedizin Mainz  
Langenbeckstr. 1  
55101 Mainz  
Tel.: ++49/1 79/545 87 54  
am@avallia.com

## Einleitung

Die Kenntnis der zerebralen Perfusionswerte wie Blutfluss (rCBF) und -volumen (rCBV) gewinnt bei der Behandlung des akuten Schlaganfalls zunehmend an Bedeutung. Weitere Parameter wie die maximale Signalintensität (PI), die „Time-to-Peak“ (TTP) oder Zeit bis zum Eintreffen des Bolus (BAT) haben sich ebenfalls bewährt [1, 2]. Die Verfahren zur Bestimmung dieser Größen werden anhand von Patientenkollektiven oder in Phantomen erprobt und validiert. Hierzu fehlt bislang aber ein verlässlich reproduzierbarer Goldstandard. Patientenkollektive leiden traditionell an einer hohen Variabilität und mangelnder Vergleichbarkeit [3]. Phantome hingegen besitzen oftmals nicht die nötige Realitätsnähe, um die Validierung realitätsnah durchzuführen.

Ein Phantom kann nicht alle Eigenschaften der Gehirnperfusion nachbilden. Es muss jedoch bestimmte, für die Flussmessung wesentliche Eigenschaften aufweisen. Erstens soll ein Phantom dem zu modellierendem Sachverhalt möglichst angepasst sein. So eignen sich z.B. Phantome mit stehenden Flüssigkeiten nicht, um das Verhalten der Gewebepfusion nachzubilden. Zweitens sollte ein Phantom so konstruiert sein, dass ein einzelner zu untersuchender Effekt singular veränderbar ist. Wenn z.B. Aussagen über die Flussgeschwindigkeit getroffen werden sollen, so muss die Flussgeschwindigkeit die einzige veränderbare Größe im System sein. Drittens sollte ein Phantom reproduzierbare Ergebnisse liefern. Viertens sollte ein Phantom haltbar sein. Phantome mit einer kurzen Lebensdauer sind nicht gut geeignet, um wiederholbar verlässliche Ergebnisse zu liefern. Selbstverständlich sollte ein Phantom darüber hinaus noch einige zusätzliche Eigenschaften besitzen wie einen moderaten Preis, die Möglichkeit zu einem schnellen Nachbau und in diesem Falle auch MR-tauglich sein.

Phantome mit stehenden Flüssigkeiten können eine sehr realitätsnahe Geometrie besitzen. Beispielsweise wird von Oltmann et al. [4] ein kopfähnliches Hybridphantom für die MRT- und Ultraschall-Messungen (US) vorgestellt. Hein et al. [5] beschreiben ein Flussphantom basierend auf einem Schlauch, während Jo et al. und Hansen et al. [6, 7] Phantome mit Bifurkationen verwenden. Ein Schlauchphantom zur Simulation einer Stenose wurde auch von Lehmpfuhl et al. [8] genutzt. Hier werden mehrere im Prinzip baugleiche Phantome verwendet, deren Stenosegrad zur Simulation des Flusses an einer Stenose variiert werden kann. Lee et al. präsentieren [9] ein Perfusionsphantom mit einem Dutzend kleiner Gefäße, die in einem Plexiglas-Behälter eingebettet sind. Von Ku et al. [10] wird ein in Cryogel gehärtetes Drahtmodell und von Wilkening [11] ein entgaster, offenporiger und mit Agar Agar gefüllter Schwamm benutzt. Beide Phantome haben neben ihrer nicht reproduzierbaren Konstruktion schwer bestimmbare Flusseigenschaften. Ein realitätsfremdes Phantom basierend auf mehreren Röhren wird von Salvado et al. [12] vorgestellt. Mathys et al. [13] verwenden ein Phantom, welches Flüssigkeit radial von innen nach außen durch einen mit Kugeln gefüllten Raum transportiert. Von Haberland et al. [14] verwenden eine Schweineniere als Perfusionsphantom. Dieses birgt jedoch die Risiken der nicht exakten Flussrichtungen und nicht berechenbaren Gefäßgrößen. Dennoch besitzt ein solches Phantom realitätsnahe Gewebeeigenschaften. Von Hindle et al. [15] wird ein membranbasierter Dialysator zur ultraschallbasierten Messung der Flussgeschwindigkeit herangezogen. Diese Idee wird von uns aufgegriffen und um einige wichtige Punkte erweitert.

Der nachfolgende Beitrag präsentiert Teilergebnisse, die aus Messungen mit unserem Perfusionsphantom entstanden sind. Der Schwerpunkt dieses Beitrags liegt hierbei auf der technischen Beschreibung des Phantoms sowie der Validierung einer bestimmten Nachverarbeitungs-Software zur Auswertung der Perfusion.

## Material und Methoden

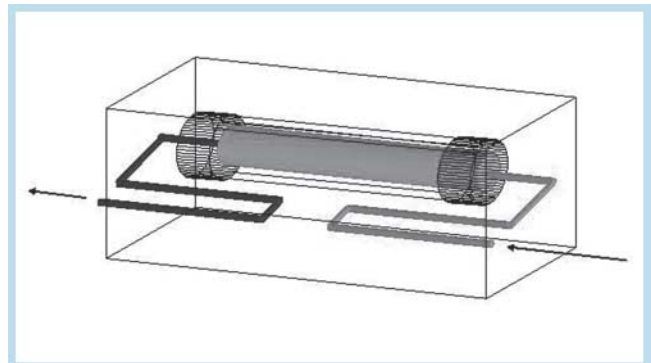
### Phantomaufbau

Der Phantomkörper stellt den zentralen Bauteil des gesamten Phantoms dar. Er besteht aus einem Kapillar-Dialysator (Low Flux F8HPS, Fresenius Medical Care AG, Bad Homburg), der das Kapillarbett simuliert. Im Dialysator sind dünne Hohlfasern eingelassen, welche wie ein Bündel Strohhalme angeordnet sind und eine semipermeable Membranwand besitzen.

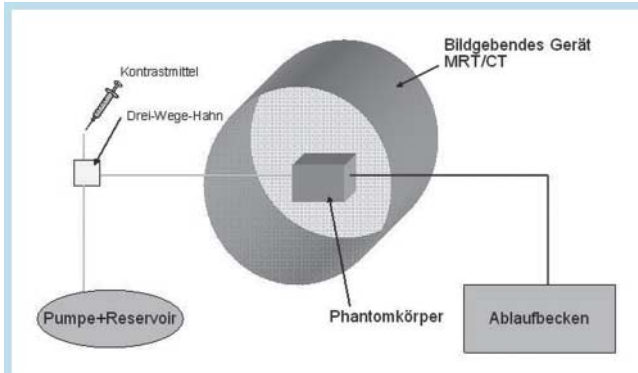
Sie separieren die beiden Kompartimente des Dialysators. Das erste Kompartiment besteht aus dem Innenraum der Hohlfasern, das zweite Kompartiment aus dem Raum, der die Hohlfasern umgibt. Die Einzelvolumina der Fasern sind miteinander durch je einen zu- und einen abführenden Schlauch verbunden, wobei das innere Kompartiment vom äußeren getrennt bleibt.

Dieser spezielle Dialysator enthält 12800 Hohlfasern, bestehend aus Polysulfon. Sie haben einen Innendurchmesser von 200  $\mu\text{m}$  und eine Wandstärke von 40  $\mu\text{m}$ . Die Membranen der Hohlfasern besitzen Poren mit einem mittleren Durchmesser von 1,8 nm und sind damit durchlässig für Moleküle von geringem Molekulargewicht (um ca. 1 kDa). Die Poren werden während des Herstellungsprozesses erzeugt. Dadurch kommt es zu Unregelmäßigkeiten in der Porengröße, sodass nur die Angabe der mittleren Porengröße möglich ist. Die hohe Dichte an Hohlfasern im Dialysator besitzt eine im Rahmen dieser Arbeit ausreichende Ähnlichkeit zum Kapillarbett. Dieser Begriff wird hierfür synonym verwendet, während der Außenraum als „Interstitium“ bezeichnet wird.

Der Dialysator ist mit den zu- und abführenden Schläuchen in einer fest verschließbaren Kunststoffbox (Bold'n'Blue 4.61, Tupperware Deutschland GmbH) eingebettet. Zum Messzeitpunkt ist diese Box zur Vermeidung von Randkontrasten bei der MRT-Messung vollständig mit Wasser gefüllt. Die Wassertemperatur wird auf 37 °C eingestellt. Die **Abb. 1** zeigt das Schema des Phantomkörpers, welcher in seiner Gesamtheit in den Scanner eingebracht wird.



**Abb. 1** Die Abbildung zeigt den Phantomkörper. Dieser besteht aus dem Dialysator, einem zuführenden Gefäß und einem abführenden Gefäß. Das zweite Kompartiment ist vollständig mit Wasser gefüllt. Der Dialysator ist in einer Wasserwanne eingebettet, welche verschlossen ist.



**Abb. 2** Die Abbildung zeigt den schematischen Phantomaufbau. Zu sehen ist das Reservoir mit Pumpe. Aus diesem wird Flüssigkeit über den Drei-Wege-Hahn in den Phantomkörper zugeführt. Aus diesem fließt die Flüssigkeit in das Ablaufbecken. Über den Drei-Wege-Hahn wird Kontrastmittel als Bolus appliziert.

Die Eigenschaften der Kapillarmembranen erlauben niedermolekularem KM die Diffusion durch die Poren aus dem „Kapillarbett“ in das „Interstitium“ des Dialysators. Ein appliziertes KM diffundiert somit zu einem geringen Teil in den Kapillar-Außenraum. Entsprechend der Strecke, die der KM-Bolus im Phantom bereits vorangekommen ist, nimmt die Menge an diffundiertem KM zu, während die Konzentration des Bolus innerhalb der Kapillarmembranen abnimmt. Das bedeutet, je länger der Bolus innerhalb der Kapillarmembranen verweilt, desto mehr KM diffundiert ins Interstitium. Dadurch wird die KM-Konzentration am Phantomausgang gegenüber dem -eingang herabgesetzt. Das bedeutet jedoch ebenso, dass am Anfang des Dialysators keine KM-Diffusion vorhanden ist.

Am Phantomkörper wird ein zuführender und ein abführenden PVC-Schlauch (Länge jeweils 8 m, Innendurchmesser 8 mm) befestigt. Der zuführende Schlauch ist über einen Drei-Wege-Hahn mit einer pneumatischen Pumpe über einen Schlauch verbunden (1 m Lauflänge). Diese Pumpe liefert je nach Flussgeschwindigkeit einen pulsatilen Fluss. Der zweite Eingang am Drei-Wege-Hahn wird mit einem Anschluss für einen Injektor belegt. Die pneumatische Pumpe wird aus einem Wasser-Reservoir gespeist. Die Verbindung hierzu ist 1 m lang. Der Verbindungsschlauch zwischen Pumpe und Reservoir enthält zur Ermittlung des Goldstandardflusses einen Durchflussmesser (ML601, Meister Strömungstechnik GmbH). Das Prinzip hierbei ist, dass ein Schwimmkörper von einer Flüssigkeit umflossen wird und je nach Flussgeschwindigkeit ausschlägt. Dieser Durchflussmesser wird senkrecht zum Boden angebracht. Der abführende Schlauch führt direkt zu einem Flüssigkeitsammelbecken. Er ist 8 m lang. Den gesamten Versuchsaufbau skizziert die

• **Abb. 2.**

### Geometrie und Berechnung der Fluss-Geschwindigkeiten

Insgesamt sind somit 20 m Schlauch im System vorhanden. Unter Berücksichtigung des Innendurchmessers von 8 mm ergibt sich bei einer Schlauchquerschnittsfläche von  $0,50 \text{ cm}^2$  ein Schlauchvolumen von  $0,905 \text{ l}$ .

Aufgrund des Innendurchmessers von  $0,2 \text{ mm}$  einer einzelnen Kapillarmembran beträgt der Gesamtquerschnitt bei 12800 Kapillarmembranen  $4,02 \text{ cm}^2$  und ist damit 8-mal höher als der Querschnitt des zuführenden oder abführenden Schlauch-

ches. Dieser Umstand erleichtert die spätere Berechnung der Flussgeschwindigkeiten.

Die Gesamtquerschnittsfläche der Kapillar-Wände berechnet sich aus dem Außen- und Innen-Durchmesser der Kapillarmembranen mit  $A_{\text{Kap}} = 3,86 \text{ cm}^2$ . Der Dialysator besitzt einen Querschnitt von  $4,50 \text{ cm}^2$ . Damit ist die Querschnittsfläche des Dialysators  $A_{\text{Dial}} = 15,90 \text{ cm}^2$ .

Das Interstitium ist der verbleibende Rest des Dialysators. Sein Querschnitt wird aus der Differenz zwischen der Querschnittsfläche des Dialysators, dem Gesamtquerschnitt aller Kapillarmembranen und der Gesamtfläche der Kapillar-Wände bestimmt.

Unter Berücksichtigung der Dialysator-Länge von  $25,5 \text{ cm}$  ist jetzt die Angabe der prozentualen Aufteilung der 3 Bestandteile im Dialysator möglich. Das Volumen des Dialysators beträgt  $405,5 \text{ cm}^3$ . Davon entfallen  $102,5 \text{ cm}^3$  auf das Innere der Kapillarmembranen und  $100,0 \text{ cm}^3$  auf die Wände der Kapillarmembranen. Es verbleiben somit  $205,0 \text{ cm}^3$  des Interstitiums. Somit besteht der Dialysator zu  $25,28\%$  aus Kapillar-Innenraum,  $24,27\%$  aus Kapillar-Wänden und  $50,45\%$  aus wassergefülltem Raum. Das Gesamtphantom (Dialysator, Schläuche, Pumpe) wird mit insgesamt  $1,31 \text{ l}$  Flüssigkeit befüllt. Nach Anschalten der Pumpe werden jedoch nur  $1,06 \text{ l}$  Flüssigkeit durch die Pumpe bewegt. Die Differenz verbleibt stationär im Interstitium.

Das gesamte Phantom ist bezüglich der Flüssigkeit geschlossen. Das bedeutet, dass die Menge der hereinfließenden Flüssigkeit der Menge der herausfließenden Flüssigkeit entspricht. Wird die Pumpe auf ein bestimmtes Pumpvolumen  $P$  pro  $s$  eingestellt, so passiert diese Menge jede Stelle des Systems. Da im Phantom keine Verluste vorhanden sind, durchfließt dasselbe Volumen jederzeit jede Stelle des Phantomkörpers. Die Goldstandard-Flussgeschwindigkeit  $v_{\text{GoldKap}}$  im Kapillarbett des Phantoms kann unter Berücksichtigung des Pumpvolumens  $P$  mit folgender Formel berechnet werden:

$$v_{\text{GoldKap}} = P \times A_{\text{Kap}} \times 60 \text{ s} \quad (\text{Gleichung 1})$$

Anhand der Flussgeschwindigkeit und der Dialysator-Geometrie lässt sich der zerebrale Blutfluss (CBF) herleiten. Aus dem Verhältnis zwischen Kapillar-Innenräumen und Gesamtdialysator

$$K = A_{\text{Kap}} / A_{\text{Dial}}$$

ergibt sich, wie hoch das Verhältnis zwischen fließender Trägerflüssigkeit und Dialysator ist. Der im Dialysator zurückgelegte Weg ergibt sich direkt aus der Flussgeschwindigkeit  $m(v) = v_{\text{GoldKap}} \times t$ .

Im Kapillarbett ist die Flussgeschwindigkeit  $v_{\text{GoldKap}}$ . Somit fließen pro  $s$

$$I(v) = v_{\text{GoldKap}} \times A_{\text{Kap}}$$

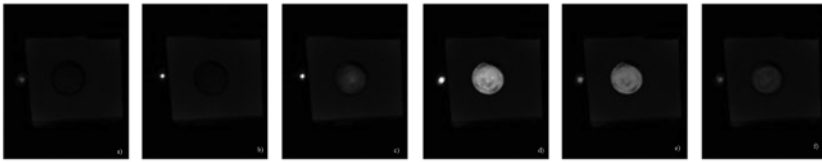
Flüssigkeit in den Dialysator hinein. Diese Flüssigkeit durchfließt genau

$$D(v) = m(v) \times A_{\text{Dial}} \times 1,04 \text{ g/ml}$$

Dialysator. Somit ergibt sich folgender Fluss, der äquivalent zum zerebralen Fluss definiert ist:

$$\text{CBF}_{\text{Gold}}(v) = I(v) / D(v) \times 100 \times v. \quad (\text{Gleichung 2})$$

In Abhängigkeit zu der Goldstandard-Flussgeschwindigkeit  $v_{\text{GoldKap}}$  kann der CBF über Gleichung 2 direkt bestimmt werden. • **Tab. 1** zeigt die Relation zwischen dem zeitlichen Pumpvolumen, der Flussgeschwindigkeit im Kapillarbett und dem zerebralen Fluss im Kapillarbett.



**Abb. 3** Die Abbildung zeigt 6 von 100 Bildern einer Bildsequenz nach Applikation eines KMs. Zu Anfang **a** liegt noch keine Signalveränderung vor. **b** zeigt das Einströmen des KMs in den zuführenden Schlauch (AIF). **c** zeigt wiederum das Einströmen des KMs in den Dialysator (Kapillarbett). **d** zeigt das Erreichen des Peaks im Kapillarbett, während **e** und **f** das langsamere Ausströmen des KMs zeigen.

**Tab. 1** Die Tabelle zeigt das Pumpvolumen pro Stunde in Relation zur Flussgeschwindigkeit im Kapillarbett in cm/s in Relation zur zerebralen Blutfluss im Kapillarbett in ml/100 g/min. Dieses sind Goldstandard-Werte.

Pumpvolumen (l/h)	Flussgeschwindigkeit (cm/s)	CBF (ml/100 g/min)
45	3,11	169,2
50	3,45	188
55	3,8	206,8
60	4,14	225,6
65	4,49	244,4
70	4,84	263,2

### Simulation der Perfusion

Zum Messzeitpunkt wird die pneumatische Pumpe an den im MR-Raum befindlichen Druckluft-Anschluss angeschlossen. Der Phantomkörper wird im bildgebenden Gerät in die Kopfposition geschoben. In dem hier verwendeten MRT (3T-Gerät Magnetom Trio, Siemens) wird der Phantomkörper in die 12-Kanal-Kopfspule eingesetzt. Das Wasser-Reservoir wird mit 37°C warmem Wasser aufgefüllt. Nach Einschalten der Pumpe entsteht ein Fluss durch das Gesamtsystem. Über die Pumpe wird eine Flüssigkeit aus dem Reservoir über den Drei-Wege-Hahn in den Phantomkörper gepumpt und nach Passage des Körpers in ein Auslaufbecken hineingespült. Wird die Pumpe auf eine bestimmte Pumpleistung eingestellt, so ergibt sich direkt aus Gleichung 1 die Flussgeschwindigkeit im Kapillarbett und im zuführenden Schlauch, die der arteriellen Input-Funktion (AIF) entspricht.

Bei der KM-gestützten Perfusionsmessung wird über den Injektor ein KM-Bolus in den zuführenden Schlauch injiziert. Innerhalb des Phantomkörpers wird die Flüssigkeit gleichmäßig auf die Kapillarmembranen des Dialysators verteilt. Bei Ankunft des Bolus erfolgt ein rapider Anstieg der KM-Konzentration innerhalb der Kapillarmembranen. Nach Erreichen eines Peaks wird das KM wieder ausgewaschen. Bei T1-gewichteten Bildern ist hierbei in typischer Weise ein schneller Signalanstieg mit langsamer Auswaschphase sichtbar, während T2-gewichtete Bilder einen Signalabfall mit anschließender Normalisierung auf Baseline-Niveau zeigen. Dieses wird in **Abb. 3** dargestellt.

Für die Messungen wird Magnevist® (Schering AG) verwendet, das sich homogen im Wasser verteilt. Bei der Passage des KM-Bolus durch den Dialysator tritt eine geringe Menge KM durch die Poren ins Interstitium ein. Die Rückdiffusion des ausgetretenen KMs in die Kapillarmembranen erfolgt jedoch sofort mit der nachfließenden Flüssigkeit. Zwischen den einzelnen Messungen wird 60 s lang klares Wasser zum Zwecke des restlosen Auswaschens des KMs durch den Dialysator gespült.

### Prüfung der Reproduzierbarkeit und Homogenität der Perfusionsmessung

Zur Bestimmung der Reproduzierbarkeit der Messung werden T1-gewichtete Bildsequenzen aquiriert (TE 1,26 ms, TR 323 ms). Es werden 3 Bildschichten des Phantomkörpers am Eingang, in der Mitte und am Ausgang von jeweils 20 mm Breite gemessen. Dadurch ergeben sich Abbildungen des einströmenden KMs (Eingang) und des ausströmenden KMs (Ausgang). Die mittlere Bildschicht dient der Bestimmung der KM-Diffusion und der Pulsatilität des Flusses, welche in dieser Arbeit nicht speziell berücksichtigt werden. Die Bildschichten werden nicht zeitgleich, sondern sequenziell abgebildet. Es werden 100 Bilder pro Schicht aquiriert mit einer Frequenz von 0,97 Hz. Bei diesen Messungen wird 1 ml Magnevist® mit einem Fluss von 0,2 ml/s in den Wasserstrom injiziert. Dieser Versuch wird mehrfach wiederholt, sowohl mit gleicher als auch mit doppelter KM-Menge. Der Zeitunterschied zwischen Eingang und Ausgang repräsentiert die Transitzeit, welche das KM benötigt, um den Phantomkörper zu durchfließen. Wird eine Region of Interest (ROI) dieser Bildsequenz betrachtet, so ergibt sich eine charakteristische Zeit-Intensitätskurve (TIC, Time Intensity Curve). **Abb. 3** zeigt einige aquirierte Bilder, welche den Einfluss des KM-Bolus in den Schlauch, wo die AIF gemessen wird, und dann in den Dialysator darstellen.

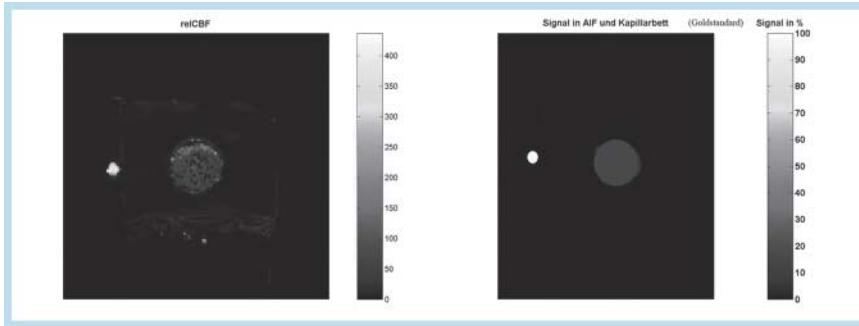
Die Prüfung der Homogenität erfolgt auf Basis derselben Bildsequenzen. Hierzu werden TTP-Parameterkarten von der Bildschicht am Eingang und am Ausgang des Phantomkörpers extrahiert. Aus der Differenz der Parameterkarten kann auf die Homogenität des Flusses im Phantomkörper selbst geschlossen werden. Nur bei gleichförmiger Intensitätsverteilung im Querschnitt liegt ein homogener Fluss im Phantomkörper vor.

### Prüfung eines Software-Systems zu Bestimmung des CBFs

Um zu prüfen, inwieweit sich unser Phantom als Goldstandard zur Validierung einer Software zur Perfusionsberechnung eignet, werden in einer weiteren, T2\*-gewichteten Messsequenz 11 Schichten des Phantomkörpers bei verschiedenen Flussgeschwindigkeiten gemessen mit TE=32 ms und TR=1000 ms. Dabei werden jeweils 2 ml Magnevist® dem Wasserstrom hinzugesetzt. Die Pumpe wird auf Geschwindigkeiten von 45, 50, 55, 60, 65 oder 70 l Flüssigkeit pro Stunde eingestellt. Niedrigere Flüsse sind aus technischen Gründen nicht möglich. Daraus resultiert eine Phantom-Perfusion von 169 ml/100 g/min bis 263 ml/100 g/min in Schritten von 19 ml/100 g/min. Diese CBF-Werte entsprechen zwar nicht den im Gehirn üblichen Werten, sind jedoch durch die Software quantifizierbar.

Als Auswertungs-Software wird das MRT-Perfusions-Paket für die Plattform Syngo der Fa. Siemens AG gewählt [16] und ist für die In-vivo-Verwendung am Gehirn MPG-konform zertifiziert. Diese Software arbeitet semi-automatisch in 2 leicht zu





**Abb. 4** Links: Eingefärbtes CBF-Parameterbild nach Einsatz der Siemens Perfusion-MR-Software. Das Bild zeigt eine zufällig ausgewählte Bildschicht. Die Erwartung an den mittleren Wert innerhalb der AIF ist, dass diese exakt 8-mal höher ist als im Kapillarbett. Rechts: Die erwartete Parameterkarte bestimmt nach dem Goldstandard und der Geometrie des Phantomkörpers. Die AIF repräsentiert einen Wert von 100%, während im Dialysator eine CBF von ca. 15% vorliegen muss. Dieses entspricht dem Verhältnis von 8 zwischen AIF und Kapillarbett.

bedienenden Schritten. Im ersten Schritt wird die AIF selektiert. Im zweiten Schritt wird die CBF-Parameterkarte gewählt und die Auswertung für jede Flussgeschwindigkeit wiederholt. Ein Beispiel einer solchen berechneten Parameterkarte ist in **Abb. 4** (links) dargestellt, während **Abb. 4** (rechts) eine Karte zeigt, wie sie nach dem Goldstandard auszusehen hätte. Der Grauwert der Parameter-Bilder spiegelt hierbei das Verhältnis zur AIF wieder. Aus diesen 11 Bildschichten wurden die Flächen der AIF und des Kapillarbetts segmentiert und für diese 22 Flächen die mittleren Grauwerte bestimmt. Aufgrund der Geometrie (s.o.) ist bekannt, dass die CBF der AIF  $8 \times$  so hoch sein muss wie die CBF des Kapillarbetts. Wird der mittlere Grauwert der AIF durch den mittleren Grauwert des Kapillarbetts dividiert, so muss im Optimalfall das Resultat eine 8 sein. Da insgesamt 726 (6 verschiedene Flussgeschwindigkeiten bei 121 Messungen) Quotienten untersucht werden, kann somit robust geklärt werden, ob das Software-System zuverlässig ist.

### Statistische Auswertung

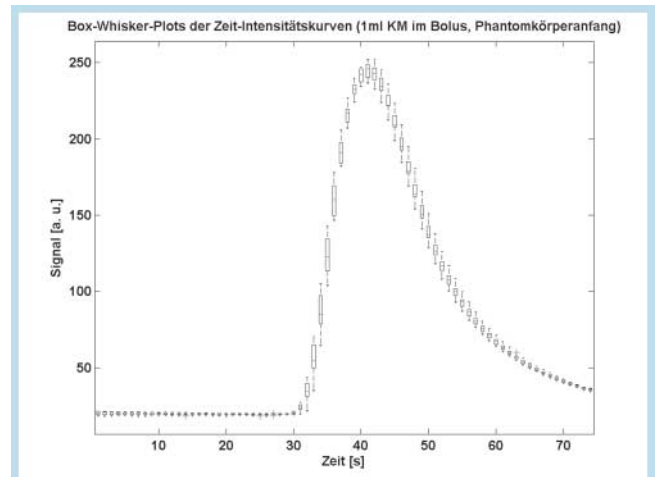
Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit GNU R. Hierbei wurden die p-Werte und Konfidenzintervalle bei einem Alpha-Fehler von 5% bestimmt. Binomial verteilte Daten wurden mit dem Fischer-Test verglichen und zeigen bei einem p-Wert von unter 0,05 eine statistische Signifikanz. Zur grafischen Darstellung der Verteilung der Daten wurden Box-Whisker-Plots verwendet.

### Ergebnisse

Der erste Abschnitt des Ergebnisteils zeigt die geringe Variabilität des Messungen unter Einsatz des vorgestellten Perfusionsphantoms auf Basis der T1-gewichteten Messungen, während der zweite Abschnitt die Auswertung der Perfusionsmessungen mit der Perfusions-Software der Fa. Siemens AG auf Basis der T2\*-gewichteten Perfusionssequenzen beschreibt.

### Prüfung der Reproduzierbarkeit und Homogenität

Werden die TICs aus den T1-gewichteten Messsequenzen miteinander verglichen, so zeigt eine einfache Überlagerung dieser Kurven bereits eine starke Ähnlichkeit. Werden alle Kurven an einem einzigen Abtastzeitpunkt untersucht, so kann ein Box-Whisker-Plot der Verteilung der Datenpunkte zu diesem Zeitpunkt erstellt werden. Diese Darstellung erlaubt die Sichtweise auf den Median sowie das untere wie auch obere Quartil. Die Erweiterung auf alle Abtastzeitpunkte ergibt eine Darstellung ähnlich wie die der TICs. Diese Darstellung besteht aus der Aneinanderreihung von Box-Whisker-Plots und stellt



**Abb. 5** Box-Whisker-Plots für jeden einzelnen Zeitpunkt nach Injektion von 1 ml KM. Zu Erkennen sind Median und Quantile zu jedem einzelnen Abtastzeitpunkt.

die Verteilung der Daten aus den verschiedenen Messungen an jedem Abtastzeitpunkt dar. Dieses ist ebenfalls ein sehr guter Indikator für die Variabilität der verschiedenen TICs [17]. Repräsentativ für alle 3 Bildschichten zeigt **Abb. 5** die außerordentlich geringe Variabilität für insgesamt 13 verschiedenen Kinetiken zu den abgetasteten Zeitpunkten. Die Baseline zeigt dabei eine Variabilität von 3,12% bei einer absoluten Standardabweichung von 0,58 (Mittelwert 18,66), während die Peak Region eine Variabilität von 2,49% bei einer absoluten Standardabweichung von 5,60 (Mittelwert 225,51) aufweist.

### Prüfung der Software zur Auswertung von Perfusionsmessungen und Bestimmung des CBFs

Anhand der T2\*-gewichteten Perfusionssequenzen können basierend auf 6 Flussgeschwindigkeiten jeweils 11 Bildschichten des Phantomkörpers abgebildet werden. Diese werden mit der Siemens Perfusion (MR) Software zur Bestimmung der CBF ausgewertet. Im Anschluss werden die AIF und das Kapillarbett segmentiert und jeweils aus den mittleren Werten die Quotienten berechnet mit 121 Werten für jede Flussgeschwindigkeit. Bei 6 verschiedenen Flussgeschwindigkeiten ergeben sich 726 Vergleichswerte. Eine lesbare Darstellung zeigt die Verteilung der Daten als Histogramm (**Abb. 6**). Die Box-Whisker-Plots in **Abb. 7** zeigen die Daten sortiert nach den verschiedenen Flussgeschwindigkeiten. Der Median liegt bei 8,91, während die Quartile auf die Verteilung der Daten schließen lassen.

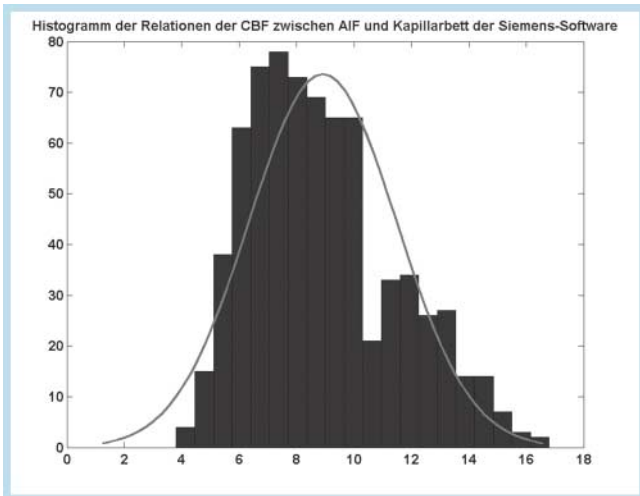
Werden die Flussgeschwindigkeiten zusammengefasst, so können folgende statistische Kennziffern bestimmt werden: Mittelwert 8,91 (p-Wert <0,001), Standardabweichung 2,55, Schiefe 0,60. Daher ist davon auszugehen, dass die Daten nicht normal

verteilt sind. Im Konfidenzbereich von 95% liegen die gemessenen Werte zwischen 9% und 14% höher als vom Goldstandard vorgegeben. Die **Abb. 8** zeigt das Gesamtergebn aller 726 Vergleichswerte.

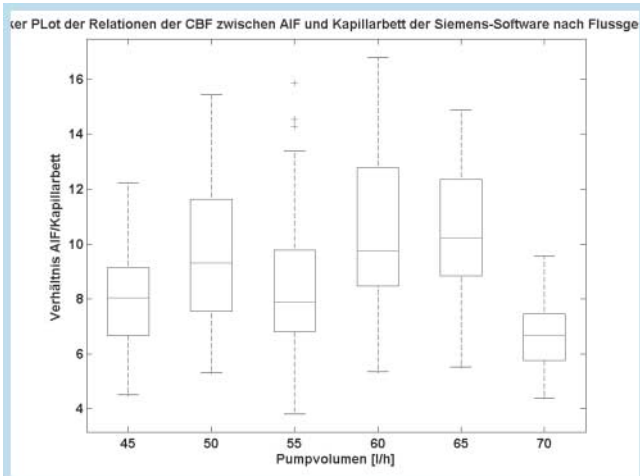
Die **Tab. 2** zeigt zusammengefasst die Konfidenzintervalle und die mittlere Abweichung sowohl für die einzelnen als auch für alle Flussgeschwindigkeiten. Aufgrund des Goldstandards wäre ein Mittelwert von 8,0 zu erwarten. Die Unter- und Überschreitung dieses Goldstandardwerts wird in der prozentuellen Abweichung zusammengefasst und zeigt in Abhängigkeit von der Flussgeschwindigkeit Abweichungen zwischen 1% und 31%.

**Diskussion**

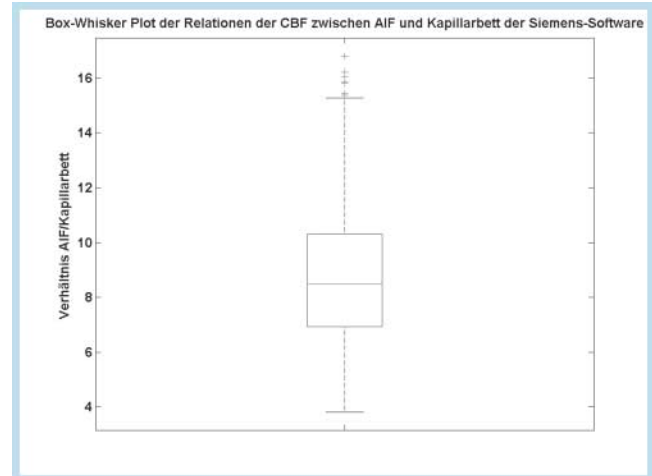
Wie eingangs beschrieben [4–15], zeigen die bisher entwickelten Phantome zur Perfusionsmessung des Gehirns wesentliche Nachteile. Sie leiden entweder an fehlender Realitätsnähe oder der Goldstandard ist nicht reproduzierbar zu bestimmen. In dieser Arbeit wird ein kapillarbasiertes Perfusionsphantom vorgestellt. Es erlaubt die singuläre Betrachtung bestimmter Parameter der Perfusion. Hierbei wird als Bauteil ein Dialysator genutzt, der Kapillarmembranen aufweist. Der Einstrom kann pulsatil gestaltet werden und ist in seiner Stärke regelbar. Ein einfacher Zugang zur wiederholbaren Applikation von



**Abb. 6** Das Histogramm aus allen Proportionalitätsfaktoren aus 726 Einzelwerten. Als Linie ist die Normalverteilung eingezeichnet. Der Goldstandard-Zielwert ist 8.



**Abb. 7** Box-Whisker-Plots der mittleren Proportionalitätsfaktoren aufgeschlüsselt nach der Flussgeschwindigkeit. Zu jeder Flussgeschwindigkeit werden 121 Einzelwerte berücksichtigt.



**Abb. 8** Box-Whisker-Plot der mittleren Proportionalitätsfaktoren nach Auswertung aller Flussgeschwindigkeiten (6) und aller Bildschichten (11) unter Einsatz der Siemens Perfusion-MR-Software. Es wurden  $6 \times 11 \times 11 = 726$  Einzelwerte berücksichtigt.

**Tab. 2** Die Tabelle zeigt das Goldstandard-Pumpvolumen gegen die tatsächlich gemessenen CBF-Werte. Aufgrund des Goldstandards ist die Erwartung an den gemessenen Wert das Verhältnis AIF zu Kapillarbett 8. Das 95%-Konfidenzintervall zeigt die gemessenen Quotienten. Ausgehend von der Messung kann die prozentuelle Abweichung bestimmt werden. Die Mittlere Abweichung gibt hierbei den Mittelwert der prozentuellen Abweichung an. Die letzte Zeile zeigt diese 3 Werte gemittelt über alle Flussgeschwindigkeiten an.

Pumpvolumen (l/h)	Konfidenzintervall	prozentuelle Abweichung	mittlere Abweichung
45	7,65 – 8,23	–4,43 – 2,83	–0,8
50	9,13 – 10,03	14,09 – 25,33	19,71
55	7,95 – 8,77	–0,66 – 9,63	4,49
60	9,86 – 10,89	23,30 – 36,07	29,68
65	10,12 – 10,91	26,54 – 36,33	31,43
70	6,50 – 6,91	–18,73 bis –13,69	–16,21
alle Flüsse	8,72 – 9,12	9,06 – 13,71	11,38

KM ist ebenfalls vorhanden. Darüber hinaus werden metallfreie Bauelemente gewählt, die für MRT-Messungen geeignet sind. Die Abbildungseigenschaften werden durch Einbettung im Wasserbad optimiert. Alle Bauteile bleiben austauschbar und sind zudem leicht erhältlich. Das Phantom dient als Goldstandard zur Untersuchung verschiedener physikalischer oder medizintechnischer Sachverhalte und erlaubt die Simulation des Flusses in einem Kapillarbett. Es macht so eine vereinfachte, jedoch im Rahmen der Validierung von Software-Systemen gültige Prüfung des zerebralen Blutflusses möglich. Die Verwendung des Phantoms zur Simulation anderer Organe ist unter Verwendung eines High-Flux-Dialysators anstatt eines hier genutzten Low-Flux-Dialysators möglich. Somit könnte die Perfusion der Niere oder Leber simuliert werden.

Mithilfe dieses Phantoms können auf einfache Weise reproduzierbare Flussmessungen durchgeführt werden. Das hohe Ausmaß an Genauigkeit der Flussmessungen wurde in dieser Arbeit eindrucksvoll durch die zahlreichen Wiederholungsmessungen belegt. Allerdings ist keine absolut genaue Reproduzierbarkeit gegeben, weil sich die in **Abb. 5** dargestellten Boluskinetiken nicht komplett überlagern. Die jedoch geringe Variabilität von maximal 3,12% sind jedoch hinnehmbar klein. Mögliche Ursachen dafür stellen neben Grundschwankungen des MRT-Signals über die Zeit die auch bei diesem Versuchsaufbau nicht vollständig identische Bolusform und leichte Schwankungen des pulsatile erzeugten Flusses dar. Auch die Transitzeit weist geringe Fluktuationen auf. Auch dieses ist ein Indikator, dass das hier vorgestellte Phantom nicht perfekt ist. Es bietet jedoch erhebliche Vorteile gegenüber allen bisher vorgestellten Perfusionsphantomen und erlaubt die vergleichbare und wiederholbare Flussmessung sowie die Variation singularer Eigenschaften des Phantoms.

Reproduzierbare Flussmessungen erlauben wiederum die Prüfung anderer Softwaresysteme zur Berechnung einzelner Fluss-Parameter. Hierbei kann von der Betrachtung des Trägermediums abstrahiert werden, da bei der relativen Flussmessung zwischen AIF und Kapillarbett die Boluskinetik und nicht die Viskosität des Mediums relevant ist [18]. In dieser Arbeit wurde das Software-System Perfusion (MR) von Siemens geprüft, welches für die Perfusionsmessung am Gehirn zugelassen ist. Als großen Unsicherheitsfaktor der Validierung softwaregestützter Systeme müssen die in solchen Systemen implementierten Algorithmen genannt werden. Meist sind diese numerischen Verfahren als Black-Box zu betrachten und nach außen hin wenig dokumentiert. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass diverse Approximations- und Entfaltungsverfahren genutzt werden, die zu unbekanntem und teilweise nicht reproduzierbaren Fehlern führen können [19–21]. Die Prüfung und Kalibrierung der Software muss dem Hersteller überlassen werden.

Allerdings könnte man einwenden, dass der Goldstandard-Fluss im Kapillarbett des Phantoms etwa doppelt so hoch ist wie im menschlichen Gehirn [22, 23]. Das ist aber keine ausreichende Erklärung für die Variabilität (mittlere Abweichung von bis zu 31%) der mit der Siemens-Software ermittelten Perfusionswerte. Die Fehleinschätzung mit einem um 9–14% zu hoch bestimmten Flusswert hält sich jedoch in Grenzen. In Anbetracht der Tatsache, dass die Bestimmung des zerebralen Flusses im menschlichen Gehirn teilweise Variabilitäten von bis zu 100% aufweist [24, 25], ist die Bestimmung der Perfusion mit der verwendeten Software trotz diverser Approximati-

onsverfahren und teilweise nicht bekannter Algorithmen als gut zu bewerten.

Die Evaluierung weiterer Software-Systeme mit diesem Phantom ist vorgesehen, um die immer wichtiger werdende Messung der zerebralen Perfusionswerte zur Erkennung eines Mismatches zwischen Infarktkern und sog. „Tissue at Risk“ beim akuten Schlaganfall [26] endlich auch mit absoluten Werten quantifizieren zu können.

### Abkürzungen

AIF = Arterielle Inputfunktion  
 BAT = Bolus Arrival Time  
 CBF = Cerebral Blood Flow  
 CBV = Cerebral Blood Volume  
 CT = Computed Tomography  
 KAP = Kapillarbett  
 KM = Kontrastmittel  
 kDA = kilo Dalton  
 MRT = Magnet-Resonanz-Tomografie  
 MTT = Mean Transit Time  
 MPG = Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz)  
 PI = Peak Intensity  
 ROI = Region of Interest  
 TIC = Time Intensity Curve  
 TE = Echo Time  
 TR = Repetition Time  
 TTP = Time to Peak

### Literatur

- 1 Calamante F, Thomas DL, Pell GS et al. Measuring Cerebral Blood Flow Using Magnetic Resonance Imaging Techniques. *J Cer Blood Flow Metab* 1999; 19: 701–735
- 2 Yamada K, Wu O, Gonzales RG. Magnetic Resonance perfusion-weighted imaging of acute cerebral infarction: effect of the calculation methods and underlying vasculopathy. *Stroke* 2002; 33: 87–94
- 3 Lorenz RJ: Grundbegriffe der Biometrie. 4. Aufl. Stuttgart: Gustav-Fischer Verlag; 1996. ISBN: 3-437-251-007
- 4 Oltmann A. Vergleichende Volumetrie von Ultraschall- und Magnetresonanztomographie-Datensätzen mit einem Hybridphantom. Medizinische Fakultät, Philipps-Universität Marburg, Diss. 2004
- 5 Hein IA, O'Brian WD. A flexible blood flow phantom capable of independently producing constant and pulsatile flow with a predictable spatial flow profile for ultrasound flow measurement validations. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1992: P39
- 6 Jo BJ, Chung TS, Lee MS et al. Comparison of Gadomer-17 and Gd-DTPA in image quality of contrast angiographies using flow phantom model. *Yonsei Medical Journal* 1999; 40: 413–419
- 7 Hansen C, Hüttenbräuer N, Wilkening W et al. Three-dimensional Reconstruction of Fine Vascularity in Ultrasound Breast Imaging using Contrast-enhanced Spatial Compounding: In-vitro Analyses. *Academic Radiology* 2008; 1: 18–26
- 8 Lehmpfuhl M, Hao C, Martirosian et al. Flussuntersuchung an Strömungsphantomen im Vor- und Nachlauf stenoseförmiger Verengung mittels geschwindigkeitskodierter MRT und numerischer Simulation der Fluidodynamik. *Biomedizinische Technik* 2009; 54: 38–47
- 9 Lee GR, Hernandez-Garcia L, Noll DC. A Phantom for Quantitative Spin Tagging Measurements. *ISMRM 2002, Proceedings* 7: P97
- 10 Ku JP, Elkins CJ, Taylor CA. Comparison of Blood flow patterns from CFD and MRI in a bypass graft model. In: *Medical Engineering, American S.* (Hrsg.): Summer Bioengineering Conference. American Society of Medical Engineering, Key Biscayne (Florida), 25–29 June 2003. *Proceedings* 1: 819–820
- 11 Wilkening W. Konzepte zur Signalverarbeitung für die Kontrastmittelspezifische Ultraschall-Abbildung. Ruhr-Universität Bochum. #Diss. 2003
- 12 Salvado O, Hillenbrand C, Chang S et al. Method to Correct Intensity Inhomogeneity in MR Images for Atherosclerosis Characterization. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 2006; 25: 539–552

- 13 Mathys C, Rybacki K, Lanzmann R et al. Perfusions-Phantom zur computertomographischen Messung des cerebralen Blutflusses. Workshop Experimentelle Radiologie, Mainz, 13. – 14. Feb. 2009. Fortschr Röntgenstr 2009; 181: 12–15
- 14 Haberland U, Cordes J, Lell M et al. Biological Phantom for Contrast-Media-Based Perfusion Studies With CT. Invest Radiol 29. Aug 2009; [Epub ahead of print]
- 15 Hindle AJ, Perkins AC. A perfusion phantom for the evaluation of ultrasound contrast agents. Ultrasound Med Biol 1994; 20: 309–314
- 16 Siemens Medical Solutions, AG. Syngo Suite 3. <http://www.medical.siemens.com> [Zitiert am 06.01.2010]
- 17 Sachs L, Hedderich J: Angewandte Statistik. Methodensammlung. Berlin: Springer Verlag; 2006. ISBN: 3-540-321-608
- 18 Keston P, Murray AD, Jackson A. Cerebral Perfusion Imaging using Contrast-enhanced MRI. Clin Radiol 2003; 58: 505–513
- 19 Oestergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA et al. High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passage – part 1: mathematical approach and statistical analysis. Magn Res Med 1996; 36: 715–725
- 20 Perthen JE, Calamante F, Gadian D et al. Is Quantification of Bolus Tracking MRI Reliable Without Deconvolution? Magn Res in Med 2002; 47: 61–67
- 21 Calamante F, Gadian DG, Conolly A. Quantification of perfusion using bolus tracking magnetic resonance imaging in stroke: Assumptions, Limitations and potential Implications for clinical use. Stroke 2002; 22: 1146–1151
- 22 Rempp K, Brix G, Wenz F et al. Quantification of regional cerebral blood flow and volume by dynamic susceptibility contrast enhanced MR imaging. Radiology 1994; 194: 637–641
- 23 Rosen B, Belliveau J, Aronen HJ et al. Susceptibility contrast imaging of cerebral blood volume: Human Experience. Magn Res Med 1992; 22: 293–299
- 24 Schreiber WG, Gueckel F, Stritzke P et al. Cerebral blood volume and cerebrovascular reserve capacity: Estimation by dynamic magnetic resonance imaging. J Cer Blood Flow Metab 1998; 18: 1143–1156
- 25 Lia TQ, Guang CZ, Oestergaard L et al. Quantification of cerebral blood flow by bolus tracking and artery spin tagging methods. Magn Res Imag 2000; 18: 503–512
- 26 Kuchinski T. Imaging in acute stroke – a personal view. Clin Neuroradiol 2009; 19: 20–30