

Aus der Klinik und Poliklinik für Radiologie

Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor Prof. Dr. med. Jens Ricke

Radiologie ist mehr als Bilder: Funktionelle Bildgebung und Machine Learning

Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia Legendi für das Fach Experimentelle Radiologie der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von Dr. rer.nat. Michael Ingrisch

München 2018

Dieser kumulativen Habilitationsarbeit liegen folgende Arbeiten zugrunde:

Ingrisch, M., Sourbron, S., 2013. Tracer-kinetic modeling of dynamic contrast-enhanced MRI and CT: a primer. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 40, 281–300.

Attenberger, U.I., **Ingrisch, M.**, Dietrich, O., Herrmann, K., Nikolaou, K., Reiser, M.F., Schönberg, S.O., Fink, C., 2009. Time-resolved 3D pulmonary perfusion MRI: comparison of different k-space acquisition strategies at 1.5 and 3 T. *Invest. Radiol.* 44, 525–531.

Ingrisch, M., Dietrich, O., Attenberger, U.I., Nikolaou, K., Sourbron, S., Reiser, M.F., Fink, C., 2010. Quantitative pulmonary perfusion magnetic resonance imaging: influence of temporal resolution and signal-to-noise ratio. *Invest. Radiol.* 45, 7–14.

Maxien, D., **Ingrisch, M.**, Meinel, F.G., Reiser, M., Dietrich, O., Nikolaou, K., 2013. Quantification of pulmonary perfusion with free-breathing dynamic contrast-enhanced MRI - a pilot study in healthy volunteers. *RöFo Fortschritte Auf Dem Geb. Röntgenstrahlen Nukl.* 185, 1175–1181.

Ingrisch, M., Maxien, D., Schwab, F., Reiser, M.F., Nikolaou, K., Dietrich, O., 2014. Assessment of pulmonary perfusion with breath-hold and free-breathing dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: quantification and reproducibility. *Invest. Radiol.* 49, 382–389.

Ingrisch, M., Maxien, D., Meinel, F.G., Reiser, M.F., Nikolaou, K., Dietrich, O., 2016. Detection of pulmonary embolism with free-breathing dynamic contrast-enhanced MRI. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* 43, 887–893.

Ingrisch, M., Sourbron, S., Morhard, D., Ertl-Wagner, B., Kümpfel, T., Hohlfeld, R., Reiser, M., Glaser, C., 2012. Quantification of perfusion and permeability in multiple sclerosis: dynamic contrast-enhanced MRI in 3D at 3T. *Invest. Radiol.* 47, 252–258.

Ingrisch, M., Sourbron, S., Herberich, S., Schneider, M.J., Kümpfel, T., Hohlfeld, R., Reiser, M.F., Ertl-Wagner, B., 2017. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Suggests Normal Perfusion in Normal-Appearing White Matter in Multiple Sclerosis. *Invest. Radiol.* 52, 135–141.

Ingrisch, M., Schneider, M.J., Nörenberg, D., Negrao de Figueiredo, G., Maier-Hein, K., Suchorska, B., Schüller, U., Albert, N., Brückmann, H., Reiser, M., Tonn, J.-C., Ertl-Wagner, B., 2017. Radiomic Analysis Reveals Prognostic Information in T1-Weighted Baseline Magnetic Resonance Imaging in Patients With Glioblastoma. *Invest. Radiol.* 52, 360–366.

Ingrisch, M., Schöppe, F., Paprottka, K.J., Fabritius, M., Strobl F.F., De Toni E., Ilhan, H., Todica, A., Michl, M., Paprottka, P.M., 2017. Prediction of ⁹⁰Y-Radioembolization Outcome from Pre-therapeutic Factors with Random Survival Forests. *J Nucl Med.* [EPub ahead of Print]

Inhalt

| | | |
|-----|--|----|
| 1 | Einführung | 1 |
| 2 | Perfusionsmessung mit der DCE-MRT..... | 2 |
| 2.1 | Dynamische kontrastverstärkte Messung: Vom Bild zum Verlauf der Kontrastmittelkonzentration..... | 2 |
| 2.2 | Analyse der Kontrastmittelkinetik | 4 |
| 3 | Darstellung und Messung der Lungenperfusion..... | 7 |
| 3.1 | Zeitaufgelöste 3D-Perfusion-MRT der Lunge..... | 7 |
| 3.2 | Quantitative Darstellung der Lungenperfusion | 8 |
| 3.3 | DCE-MRT in der Lunge unter freier Atmung | 9 |
| 3.4 | DCE-MRT in der Lunge unter freier Atmung: Detektion der Lungenembolie | 12 |
| 3.5 | Zusammenfassung DCE-MRT der Lungen | 13 |
| 4 | Zerebrale Perfusion bei Patienten mit Multipler Sklerose | 14 |
| 5 | Data Science in der Radiologie | 18 |
| 6 | Zusammenfassung und Ausblick..... | 23 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 25 |
| 8 | Eigene Arbeiten | 28 |
| 8.1 | Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor (10) | 28 |
| 8.2 | Originalarbeiten als Koautor (34) | 28 |
| 8.3 | Übersichtsartikel (6) | 30 |
| 9 | Publikationen | 32 |
| 9.1 | Tracer-kinetic modeling of dynamic contrast-enhanced MRI and CT: a primer | 32 |
| 9.2 | Time-resolved 3D pulmonary perfusion MRI: comparison of different k-space acquisition strategies at 1.5 and 3 T. | 32 |
| 9.3 | Quantitative pulmonary perfusion magnetic resonance imaging: influence of temporal resolution and signal-to-noise ratio. | 33 |
| 9.4 | Quantification of pulmonary perfusion with free-breathing dynamic contrast-enhanced MRI - a pilot study in healthy volunteers. | 34 |
| 9.5 | Assessment of pulmonary perfusion with breath-hold and free-breathing dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: quantification and reproducibility. | 35 |
| 9.6 | Detection of pulmonary embolism with free-breathing dynamic contrast-enhanced MRI. | 35 |
| 9.7 | Quantification of perfusion and permeability in multiple sclerosis: dynamic contrast-enhanced MRI in 3D at 3T. | 36 |
| 9.8 | Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Suggests Normal Perfusion in Normal-Appearing White Matter in Multiple Sclerosis..... | 37 |

| | | |
|------|--|----|
| 9.9 | Radiomic Analysis Reveals Prognostic Information in T1-Weighted Baseline Magnetic Resonance Imaging in Patients With Glioblastoma. | 38 |
| 9.10 | Prediction of ⁹⁰ Y-Radioembolization Outcome from Pre-therapeutic Factors with Random Survival Forests. | 39 |
| 10 | Danksagung | 40 |

1 Einführung

Die Darstellung von Anatomie und Morphologie ist ein wesentlicher Schwerpunkt der radiologischen Bildgebung. Neben der klassischen Projektionsradiographie haben Schnittbildverfahren wie die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) einen sehr hohen Stellenwert in der radiologischen Diagnostik. Die CT ist aufgrund ihrer Geschwindigkeit, ihrer breiten Verfügbarkeit und ihrer exzellenten Darstellung der Anatomie sehr gut etabliert. Die Stärken der MRT hingegen sind neben dem Verzicht auf ionisierende Strahlung ein sehr guter Weichteilkontrast sowie die Möglichkeit, sehr viele verschiedene Bildkontraste darstellen zu können.

Über die vorwiegend visuelle Darstellung der Morphologie hinaus kann die radiologische Bildgebung aber noch sehr viel mehr Information liefern. Die vorliegende Habilitationsarbeit, entstanden an der interdisziplinären Schnittstelle zwischen Medizin, Physik und Data Science, demonstriert zwei Ansätze, wie diese Informationen zugänglich gemacht werden können.

Mit speziellen Akquisitionsverfahren wie z.B. der dynamischen, kontrastverstärkten (*dynamic contrast-enhanced*, DCE) MRT kann etwa die Durchblutung von Organen mit hoher räumlicher Auflösung dargestellt und mit geeigneter Bildnachverarbeitung sogar quantifiziert werden. Kapitel 2 stellt die technischen Grundlagen der Perfusionsdarstellung mit der DCE-MRT 2 anhand eines häufig zitierten (n=61 Zitate, Google Scholar, Stand 15.1.2018) Übersichtsartikels dar. Diese Techniken werden in den folgenden Kapiteln zur Darstellung und Quantifizierung der Gewebepfusion in Lunge (Kapitel 3) und Gehirn (Kapitel 4) verwendet. Sowohl Lunge als auch Gehirn erfordern aufgrund ihrer jeweiligen physiologischen Besonderheiten eine Optimierung von Bildakquisition, Auswertung und Analyse, die in den Kapiteln 3 und 4 in mehreren Publikationen dargestellt werden.

Kapitel 5 befasst sich mit der Translation von Methoden und Techniken aus der jungen Disziplin *Data Science* in die Anwendung im Kontext einer radiologischen Klinik. Ein Ziel von *Data Science* ist der Erkenntnisgewinn aus strukturierten und unstrukturierten Daten, mit dem Ziel, Prozessabläufe zu optimieren. Im Kontext der klinischen Anwendung kann das Outcome etwa eine präzisere Diagnostik oder auch eine genauere Überlebensvorhersage etwa zur Patientenstratifikation sein. Dazu werden häufig *machine learning*-Techniken in einem hypothesengenerierenden Ansatz benutzt. Solche Techniken haben ein großes Potential für die individualisierte Medizin und werden hier in zwei Publikationen demonstriert. In beiden Arbeiten wurden prätherapeutisch erhobene klinische Daten und MRT-Aufnahmen verwendet, um daraus in zwei ganz verschiedenen Patientenkollektiven das Gesamtüberleben (*overall survival*) vorherzusagen.

2 Perfusionsmessung mit der DCE-MRT

Dieses Kapitel basiert auf einem Übersichtsartikel (Ingrisch and Sourbron, 2013), der die wesentlichen Aspekte der DCE-MRT-Messung sowie deren Auswertung darstellt.

Ingrisch, M., Sourbron, S., 2013. Tracer-kinetic modeling of dynamic contrast-enhanced MRI and CT: a primer. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 40, 281–300.

Zur Quantifizierung der Gewebepfusion mit der DCE-MRT dient ein sogenanntes „bolus tracking“-Experiment. Dazu wird Kontrastmittel intravenös verabreicht und der zeitliche Verlauf der Kontrastmittelkonzentration in Blut und Gewebe mit zeit aufgelöster, T1-gewichteter Bildgebung verfolgt. Durch Analyse der Kontrastmittelkinetik werden aus diesen Daten verschiedene Parameter der Gewebepfusion bestimmt. Mit der Messung des zeitlichen Verlaufs der Kontrastmittelkonzentration und der Analyse der Kinetik zerfällt die Perfusionsanalyse mit der DCE-MRT damit in zwei weitgehend voneinander unabhängige Komponenten, die in den folgenden Abschnitten näher beschrieben werden.

2.1 Dynamische kontrastverstärkte Messung: Vom Bild zum Verlauf der Kontrastmittelkonzentration

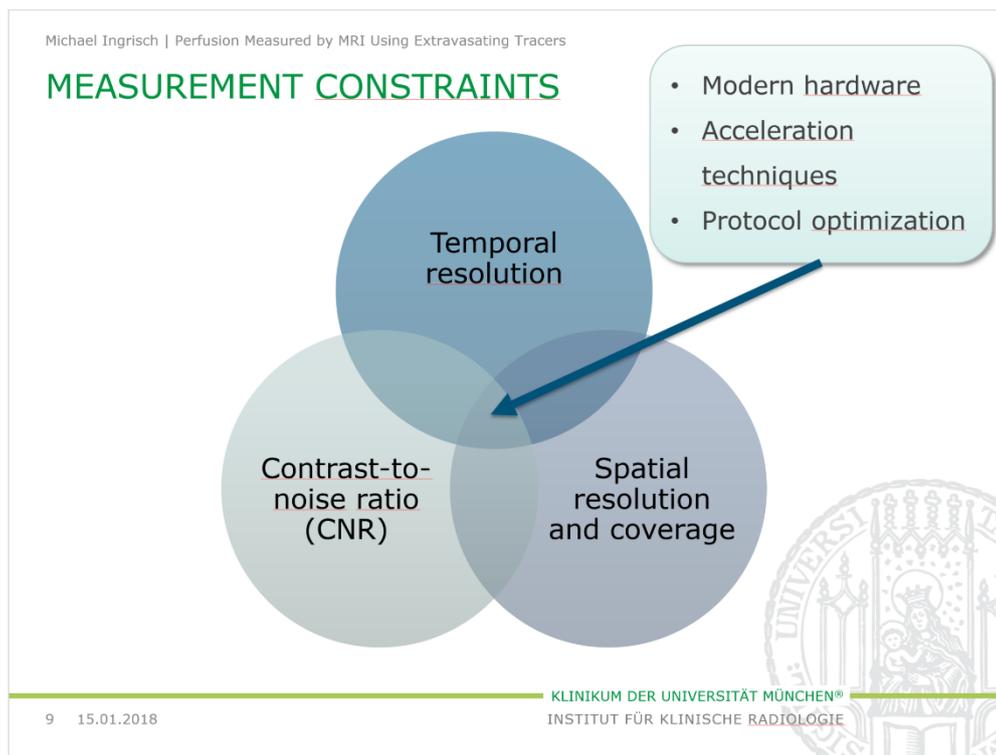


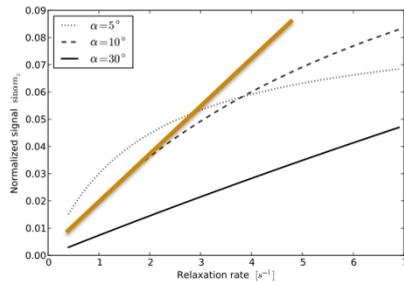
Abbildung 1 Optimierung der Bildgebung für die DCE-MRT. Folie aus einem Übersichtsvortrag bei der Jahrestagung der International Society of Magnetic Resonance in Medicine, Toronto, 2015

Das primäre Ziel der Bildgebung in einem „bolus tracking“-Experiment ist die Bestimmung des Zeitverlaufs der Kontrastmittelkonzentration. Dazu ist zunächst eine Pulssequenz nötig, bei der die Signalintensität durch Kontrastmittel modifiziert wird. Verwendet man eine T1-gewichtete Pulssequenz, führt Kontrastmittel zu einer Erhöhung der Signalintensität und man spricht von dynamischer

FROM SIGNAL TO CONCENTRATION

$$R_1 = R_{10} + r_1 c(t)$$

$$S(R_1) = \frac{M_0 e^{-TE R_2} \sin(\alpha) (1 - e^{-TR R_1})}{1 - \cos(\alpha) e^{-TR R_1}}$$



1. Ingrisch, Sourbron, J Pharmacokinet Pharmacodyn 2013, 40(3):281-300
2. Sourbron, Ingrisch et al, Magn Reson Med 2009, 62(1):205-217
3. Ingrisch, Sourbron et al, Invest Radiol 2012, 47(4):252-8

Relative signal enhancement²

$$c(t) = \frac{R_{10} S(t) - S_0}{r_1 S_0}$$

Signal enhancement³:

$$c(t) = k \cdot (S(t) - S_0)$$

Analytic¹:

- Convert $S(t)$ to $R_1(t)$

- $c(t) = \frac{(R_1(t) - R_{10})}{r_1}$

$$c_t(t) = F_p \cdot R(t) * c_a(t)$$

16 15.01.2018

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®
INSTITUT FÜR KLINISCHE RADIOLOGIE

Abbildung 2 Bestimmung der Kontrastmittelkonzentration aus der gemessenen Signalintensität. Folie aus einem Übersichtsvortrag bei der Jahrestagung der International Society of Magnetic Resonance in Medicine, Toronto, 2015

kontrastverstärkter (*dynamic contrast-enhanced*) MRT. Alternativ sind auch T2-gewichtete Messungen möglich, bei denen Kontrastmittel die Signalintensität verringert. Diese Technik wird nur zur Messung der Hirnperfusion verwendet und ist mit methodischen Schwierigkeiten behaftet. In der vorliegenden Habilitationsschrift werden ausschließlich T1-gewichtete Akquisitionen verwendet.

Bei der Optimierung der Bildgebung müssen verschiedene Anforderungen berücksichtigt werden (Abbildung 1): Die Messung muss schnell genug sein, um die relevanten Phasen der Kontrastmittelpassage, insbesondere die initiale Anflutung, ausreichend genau abzutasten. Die räumliche Auflösung der Bildgebung muss die Darstellung der relevanten anatomischen Strukturen erlauben; besonders anspruchsvoll ist hier die gefäßversorgende Arterie. Darüber hinaus muss das Kontrast-Rausch-Verhältnis der Messung gut genug sein, um eine Beurteilung oder sogar Quantifizierung der Perfusion zu erlauben.

Diese Anforderungen stehen natürlich im Widerspruch. Im Rahmen der Protokolloptimierung muss für jede durchzuführende Studie ein geeigneter Kompromiss gefunden werden, der diesen Anforderungen gerecht wird und das Erreichen der Studienziele ermöglicht. Hier sind moderne Bildgebungstechniken natürlich besonders hilfreich, die etwa eine hohe Beschleunigung der Auslese erlauben (Song et al., 2009), oder robust hinsichtlich Bewegung des Patienten sind.

Ein wichtiger Aspekt ist die Wahl einer geeigneten Pulssequenz für die Bildgebung. Im Wesentlichen stehen hier zweidimensionale und dreidimensionale Techniken zur Verfügung. 2D-Auslesen werden meist mit einem Inversionspuls kombiniert, um eine T1-Gewichtung zu erreichen und haben den Vorteil einer hohen Zeitauflösung (Sourbron et al., 2009). 3D-Sequenzen versprechen eine größere räumliche Abdeckung und ein besseres Signal, allerdings ist es schwieriger, eine

ausreichend schnelle Auslese zu erreichen (Ulrike I. Attenberger et al., 2009; Ingrisch et al., 2017c). Hier sind moderne Bildakquisitionstechniken, insbesondere durch eine beschleunigte k-Raum-Auslese, sehr hilfreich.

Das von T1-gewichteten Pulssequenzen gemessene MR-Signal reagiert sensitiv auf die Anwesenheit von Gadolinium-basiertem Kontrastmittel. Anders als z.B. in der Computertomographie wird das Kontrastmittel nicht direkt beobachtet, sondern stattdessen die Auswirkung des Kontrastmittels auf die umgebenden Wasserprotonen. Speziell führt ein paramagnetisches Kontrastmittel dazu, dass sich die longitudinale und die transversale Relaxationsrate erhöhen und die entsprechenden Relaxationszeiten verkürzen.

Während der genaue analytische Zusammenhang zwischen Signal und Konzentration sowohl vom Typ der Bildgebungssequenz als auch von den gewählten Sequenzparametern wie Echozeit, Repetitionszeit und gegebenenfalls auch der Dauer der Inversionszeit abhängt, kann man im Allgemeinen davon ausgehen, dass Kontrastmittel die Signalintensität erhöht, das Bild also heller wird.

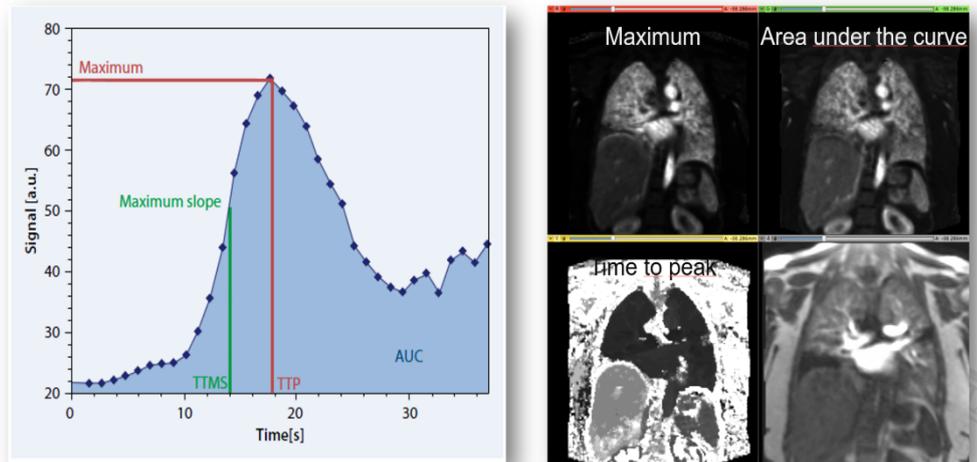
Für eine weiterführende Perfusionsquantifizierung muss zunächst die Kontrastmittelkonzentration aus dem gemessenen MR-Signal bestimmt werden. Solange die Kontrastmittelkonzentration gering bleibt, kann die Analyse durch die Annahme eines linearen Zusammenhangs stark vereinfacht werden (Abbildung 2). Wenn hohe Kontrastmittel-Konzentrationen auftreten können, führt eine solche Linearisierung zu einer Unterschätzung der Kontrastmittel-Konzentration, die einen unmittelbaren Effekt auf die weiterführende Analyse hat. In diesem Fall kann auf die vollständige Signalgleichung zurückgegriffen werden; durch eine numerische oder analytische Inversion kann auch in diesem Fall die Kontrastmittel-Konzentration bestimmt werden. In den meisten Anwendungsfällen, so auch bei den Studien in dieser Habilitationsarbeit, wird allerdings von einem linearen Zusammenhang ausgegangen.

2.2 Analyse der Kontrastmittelkinetik

Die einfachste Möglichkeit zur Analyse von Daten aus einem „bolus-tracking“-Experiment ist die deskriptive Beschreibung des Zeitverlaufs des Gewebesignals oder der Kontrastmittelkonzentration im Gewebe (U. I. Attenberger et al., 2009). Aussagekräftige Parameter sind hier etwa das Maximum der Kurve, der maximale Anstieg, die Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC), dargestellt in Abbildung 3, oder auch die Fläche unter den ersten 90 Sekunden der Kurve (initial area under the curve, iAUC₉₀). Diese Parameter haben den Vorteil, dass sie mit wenig Aufwand berechnet werden können; ein wesentlicher Nachteil ist die fehlende intra- und interindividuelle Vergleichbarkeit. Variationen in der Kontrastmittelinjektion, in Messparametern oder auch in der Zirkulation des Patienten/Probanden beeinflussen diese deskriptiven Parameter erheblich.

Eine quantitative Auswertung von „bolus tracking“-Daten wird möglich, wenn die Gewebekonzentration $c_t(t)$ in Relation zur Konzentration in einem zuführenden Gefäß $c_a(t)$ gesetzt wird. Dieser Zusammenhang wird durch die Theorie der Tracer-Kinetik etabliert (Sourbron and Buckley, 2012, 2013; Ingrisch and Sourbron, 2013). Unter den ganz allgemeinen Annahmen von *linearity* und *stationarity* kann

VISUALIZATION: DESCRIPTIVE (SEMIQUANTITATIVE) PARAMETERS



18 15.01.2018

Attenberger, Ingrisch et al, Radiologe 2009 · 49:739-747

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®
INSTITUT FÜR KLINISCHE RADIOLOGIE

Abbildung 3 Deskriptive Parameter beschreiben die Form der Kurve. Werden sie für jeden Pixel separat bestimmt, können damit Parameterkarten berechnet werden, die verschiedene Aspekte der Gewebedurchblutung darstellen (rechts). Folie aus einem Übersichtsvortrag bei der Jahrestagung der International Society of Magnetic Resonance in Medicine, Toronto, 2015

die Konzentration im Gewebe beschrieben werden als die Faltung der Konzentration im zuführenden Gefäß (der sogenannten arteriellen Inputfunktion) mit der Gewebeantwortfunktion $F \cdot R(t)$:

$$c_t(t) = F \cdot R(t) \otimes c_a(t)$$

Diese Gewebeantwortfunktion ist das Produkt aus dem Plasmafluss F im Gewebe und der sogenannten *impulse response function* $R(t)$, die wiederum von weiteren hämodynamischen Parametern wie dem Plasmavolumen und gegebenenfalls auch dem Permeabilitäts-Oberflächenprodukt der Gefäßwände und dem interstitiellen Volumen abhängt. Gelingt es also, aus den beiden gemessenen Zeitverläufen $c_a(t)$ und $c_t(t)$ in zuführendem Gefäß und im Gewebe die Gewebeantwortfunktion zu bestimmen, kann auf die Hämodynamik im Gewebe zurückgeschlossen werden.

Eine Technik, die mit sehr wenig Annahmen über die innere Gewebestruktur auskommt, ist die numerische Entfaltung der obigen Gleichung mit einem geeigneten Regularisierungsverfahren (Sourbron et al., 2007). Weil keine Annahmen über die innere Gewebestruktur getroffen werden, ist diese Strategie auf viele Gewebearten ohne Einschränkungen anwendbar – wie etwa bei der Quantifizierung der Lungenperfusion in Kapitel 3. Mit dem Entfaltungsansatz lässt sich der Plasmafluss im Gewebe, das *volume of distribution*, also das dem Kontrastmittel zugängliche Volumen, sowie die mittlere Transitzeit bestimmen.

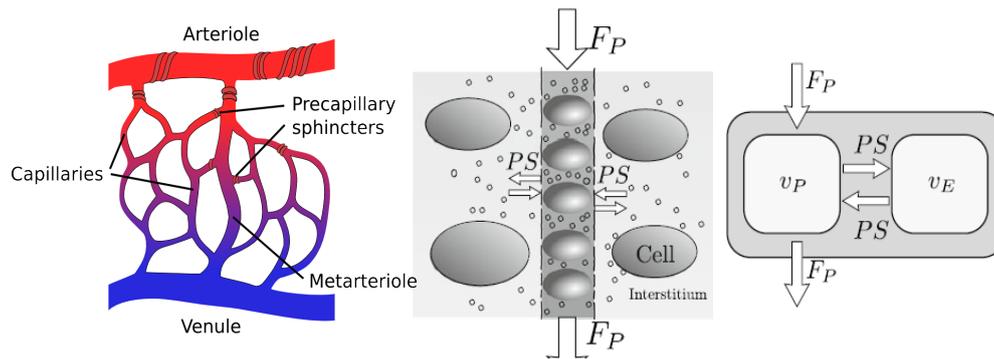


Abbildung 4 Struktur der terminalen Strombahn (links), Kontrastmittelkinetik auf Kapillarebene (Mitte) und vereinfachende Beschreibung der möglichen Austauschvorgänge (rechts). Abbildung aus (Ingrisch, and Sourbron, 2013)

Die Kinetik von extrazellulären Kontrastmitteln lässt sich in vielen Gewebearten häufig mit grundlegenden Überlegungen gut beschreiben. Formuliert man diese Überlegungen mathematisch, kann man damit eine analytische Form für die *impulse response function* $R(t)$ angeben und die obige Gleichung mit nichtlinearen Fit-Verfahren invertieren. Mit diesem Ansatz der *Modellierung* lassen sich tiefere Einblicke in die Gewebefunktion gewinnen; insbesondere wird damit eine Quantifizierung der Kontrastmittelextravasation möglich.

In den meisten Geweben können zwei *Kompartimente* unterschieden werden, die einem extrazellulären Kontrastmittel zugänglich sind (Abbildung 4). Kontrastmittel wird mit dem arteriellen Blutfluss in die terminale Strombahn, das Kapillarsystem, transportiert. Von dort kann das Kontrastmittel über die Gefäßwand in das Interstitium extravasieren, oder mit dem venösen Ausfluss aus dem System ausgewaschen werden. Der Austausch zwischen diesen Kompartimenten und mit der Umgebung kann mit einer Reihe verschiedener Annahmen beschrieben werden, daraus resultieren eine Reihe unterschiedlicher analytischer Beschreibungen dieses Systems. Berücksichtigt man darüber hinaus Messbedingungen, wie etwa die Gesamtdauer der Akquisition oder die zeitliche Auflösung der Messung, resultiert eine Hierarchie von verschiedenen tracer-kinetischen Modellen, die sich unter anderem in der Anzahl der messbaren Perfusionsparameter unterscheiden. Um für einen speziellen Datensatz das optimale Modell zu finden, können Modellselektionskriterien wie z.B. das *Akaike Information Criterion* herangezogen werden (Dietrich et al., 2010; Luybaert et al., 2012). Eine detaillierte Darstellung dieser verschiedenen Modelle mit einer vereinheitlichten Notation findet sich z.B. in (Ingrisch and Sourbron, 2013; Sourbron and Buckley, 2013, 2012).

3 Darstellung und Messung der Lungenperfusion

Dieser Abschnitt der Habilitationsarbeit widmet sich der Darstellung und Quantifizierung der Lungenperfusion mit der DCE-MRT. Hier stellen sich zwei grundlegende Schwierigkeiten:

- Das **MRT-Signal in der Lunge ist relativ niedrig**. Grund dafür sind Suszeptibilitätsunterschiede an den vielen Grenzflächen zwischen Luft und Wasser. Um trotz des niedrigen Signals ein ausreichendes Signal-Rausch-Verhältnis bei ausreichender Zeitauflösung zu erreichen, ist der Einsatz von modernen Pulssequenzen und vor allem Beschleunigungstechniken notwendig.
- Die **Lunge bewegt sich während des Atmens vergleichsweise stark**. Um diese Atembewegung während der Bildakquisition zu minimieren, werden Lungenperfusionsmessungen typischerweise bei angehaltenem Atem durchgeführt, wodurch die verfügbare Messzeit stark begrenzt ist und Messungen von Patienten nur eingeschränkt toleriert werden.

Im Folgenden wird eine Serie von mehreren Publikationen vorgestellt, in der diese Probleme untersucht und mögliche Lösungen entwickelt wurden. Anschließend wird demonstriert, dass die DCE-MRT zur Detektion von Lungenembolien sehr gut geeignet ist.

3.1 Zeitaufgelöste 3D-Perfusion-MRT der Lunge

In einer ersten Arbeit (Ulrike I. Attenberger et al., 2009) wurde zunächst in einer Probandenstudie untersucht, mit welcher MRT-Pulssequenz und welcher Feldstärke (1.5T oder 3T) eine optimale Bildqualität erreicht wird.

Attenberger, U.I.^{*}, **Ingrisch, M.^{*}**, Dietrich, O., Herrmann, K., Nikolaou, K., Reiser, M.F., Schönberg, S.O., Fink, C., 2009. Time-resolved 3D pulmonary perfusion MRI: comparison of different k-space acquisition strategies at 1.5 and 3 T. *Invest. Radiol.* 44, 525–531. ^{*}**equal contribution**

Jeder Proband unterzog sich dazu je drei DCE-MRT-Messungen bei 1.5 Tesla und bei 3 Tesla. Bei jeder Feldstärke wurden Messungen mit 3D-Gradientenechosequenzen durchgeführt, die sich bei sonst gleichen Akquisitionsparametern (Tabelle 1) in der Beschleunigungstechnik unterschieden. Bei beiden Feldstärken wurden die folgenden k-Raum-Ausleseschemata verwendet: i) GRAPPA mit internem Referenzscan, ii) GRAPPA mit externem Referenzscan und iii) GRAPPA mit View Sharing. Damit wurden Zeitauflösungen von 2.1 Sekunden pro Volumen für die Sequenzen mit internem Referenzscan bis 1.1 Sekunden für die View-Sharing-Akquisition erreicht.

Tabelle 1 Sequenzparameter der sechs Pulssequenzen, die zur Darstellung der Lungenperfusion verwendet wurden (aus U.I. Attenberger, M. Ingrisch et al., 2009)

| | Internal Reference Scan | | External Reference Scan | | View Sharing | |
|------------------------------------|-------------------------|------|-------------------------|------|--------------|------|
| | 1.5 T | 3 T | 1.5 T | 3 T | 1.5 T | 3 T |
| | TR (ms) | 1.48 | 1.44 | 1.48 | 1.44 | 1.9 |
| TE (ms) | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| Flip angle (°) | 21 | 11 | 21 | 11 | 25 | 11 |
| FOV (mm ³) | | | 500 × 406 × 200 | | | |
| Matrix | | | 128 × 104 × 40 | | | |
| Spatial resolution mm ³ | | | 3.9 × 3.9 × 5.0 | | | |
| Temporal resolution (s) | 2.1 | 2.0 | 1.3 | 1.3 | 1.07 | 1.19 |
| Acquisition bandwidth (Hz/Pixel) | 1500 | 1395 | 1500 | 1395 | 1500 | 1395 |

Alle Messungen wurden nach den Kriterien Signalintensität, Homogenität, Artefakte und Gefäßdarstellung von zwei Radiologen visuell und unabhängig bewertet. Zusätzlich wurde das Kontrast-Rausch-Verhältnis im Lungenparenchym quantifiziert. Die Ergebnisse zeigen, dass die optimale Bildqualität sowie das höchste Signal-Rausch-Verhältnis (*signal to noise ratio*, *SNR*) bei 1.5T mit einer sogenannten *view-sharing*-Sequenz erreicht wird. Eine weitere Beobachtung in dieser Studie war, dass DCE-MRT zur Beurteilung der Lunge bei 3T zwar möglich ist, die höhere Feldstärke aber im Gegensatz zu anderen Organen nicht zu einer höheren Bildqualität führt.

Zusammenfassend zeigte diese Studie, dass

- a) die DCE-MRT der Lunge sowohl bei 1.5T als auch bei 3T durchgeführt werden kann und
- b) die optimale Bildqualität bei gleichzeitig hoher Zeitauflösung bei 1.5T mit der View-Sharing-Technik erzielt wird.

3.2 Quantitative Darstellung der Lungenperfusion

In der initialen Studie wurde lediglich die erreichbare Bildqualität beurteilt. In einer weiteren Arbeit wurden die Auswirkungen der unterschiedlichen Akquisitionsparameter, insbesondere SNR und Zeitauflösung, auf die Quantifizierung der Lungenperfusion, also den pulmonalen Blutfluss *PBF* und das pulmonale Blutvolumen *PBV*, untersucht:

Ingrisch, M., Dietrich, O., Attenberger, U.I., Nikolaou, K., Sourbron, S., Reiser, M.F., Fink, C., 2010. Quantitative pulmonary perfusion magnetic resonance imaging: influence of temporal resolution and signal-to-noise ratio. *Invest. Radiol.* 45, 7–14.

Weil in der MRT die Zeitauflösung immer auf Kosten des Bildrauschens erhöht werden kann, muss hier ein vernünftiger Kompromiss gefunden werden. Deshalb wurde zunächst in einer Simulationsstudie untersucht, welchen Einfluss Zeitauflösung und Bildrauschen auf die Quantifizierung von pulmonalem Blutfluss und – Volumen im Hinblick auf Genauigkeit und Präzision haben (Ingrisch et al., 2010). Ein wesentliches Ergebnis dieser Simulation war die Beobachtung, dass die Quantifizierung ungenau und unpräzise wird, wenn die zeitliche Auflösung langsamer als ca. drei Sekunden pro Volumen wird. Solange schneller als mit diesem Limit gemessen wird, zeigt sich, dass die Zeitauflösung wenig Einfluss auf die

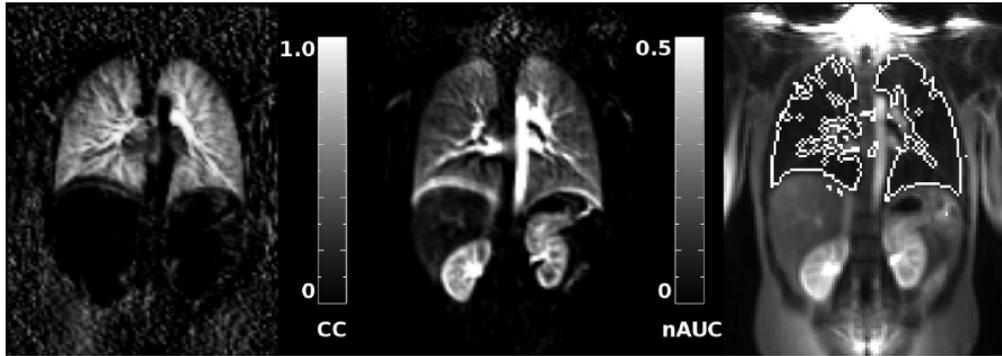


Abbildung 5 Segmentierung des Lungenparenchyms anhand der Kontrastmittelkinetik: Lungengewebe zeigt eine hohe Kreuzkorrelation mit der Arteriellen Inputfunktion (links). Zusammen mit der hohen Fläche unter der Kurve (Mitte) kann Lungengewebe damit zuverlässig und automatisiert segmentiert werden (rechts). Abbildung aus (Ingrisch et al. 2010)

Abschätzung von PBF hat, das Kontrast-Rausch-Verhältnis aber relativ wichtig für eine genaue und präzise Bestimmung von PBF wird. PBV hingegen wird bei schnellen Messungen genauer bestimmt als bei langsamen Messungen.

In dieser Arbeit wurden darüber hinaus die Daten aus der vorhergehenden Probandenstudie im Detail analysiert. Dazu wurde zunächst ein Segmentierungsverfahren entwickelt, welches Lungengewebe anhand der Kontrastmittelanflutung identifiziert (Abbildung 5). Anschließend wurde in der von diesem Verfahren bestimmten Region die Lungenperfusion im Hinblick auf PBF, PBV und mittlerer Transitzeit quantifiziert.

In der Auswertung der Probandenstudie wurde die Beobachtung aus der Simulationsstudie bestätigt, dass die Zeitauflösung einen vergleichsweise geringen Einfluss auf die Quantifizierung der Lungenperfusion hat. Im Vergleich zwischen den verschiedenen Sequenzen zeigten sich bemerkenswert geringe Unterschiede in den quantifizierten Werten. Allerdings fiel auch auf, dass die Lungenperfusion im interindividuellen Vergleich eine hohe Variabilität hat (Abbildung 6). Eine plausible Erklärung für diese Beobachtung ist die Abhängigkeit der Lungenperfusion von der Atemlage (Fink et al., 2005).

Zusammenfassend waren die wesentlichen Ergebnisse dieser Studie, dass bei der Protokolloptimierung nicht nur die Zeitauflösung, sondern vor allem auch das Kontrast-Rauschen-Verhältnis eine große Rolle spielt. Darüber hinaus wurde eine große interindividuelle Variabilität der Lungenperfusion beobachtet, die die Etablierung von zuverlässigen Standardwerten erschwert.

3.3 DCE-MRT in der Lunge unter freier Atmung

Das Problem der pulmonalen Atembewegung wurde in der initialen Probandenstudie durch Messung mit angehaltenem Atem umgangen. Das ist mit zwei Problemen verbunden:

- Für eine sinnvolle DCE-MRT-Messung ist eine Akquisitionszeit von etwa 30-40 Sekunden nötig. Für gesunde Probanden ist das Anhalten des Atems über diesen Zeitraum recht gut möglich, für lungenkranke Patienten

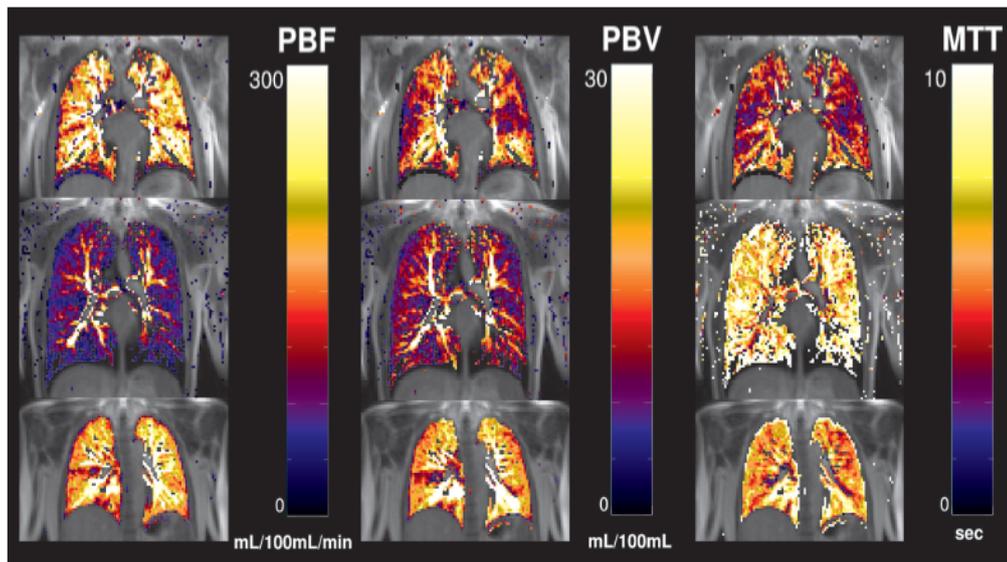


Abbildung 6 Quantifizierung der Lungenperfusion in drei Probanden. Es zeigt sich eine große interindividuelle Variabilität aller drei Parameter. Abbildung aus (Ingrisch et al., 2010)

hingegen kann das Atemanhalten über diesen Zeitraum sehr schwer oder sogar unmöglich werden.

- Die Lungenperfusion variiert über den Atemzyklus sehr stark. Hinweise darauf gab die initiale Probandenstudie; in einer vorhergehenden Studie von (Fink et al., 2005) konnte gezeigt werden, dass die Lungenperfusion sich zwischen Inspiration und Expiration signifikant unterscheidet. Weil die genaue Atemlage schwer zu kontrollieren ist, ist zu erwarten, dass dieser Effekt eine hohe Variabilität und schlechte Reproduzierbarkeit von quantitativen Messungen der Lungenperfusion verursacht.

Diese beiden Probleme können möglicherweise umgangen werden, wenn die DCE-MRT-Messung nicht während angehaltenem Atem, sondern während durchgängig freier, flacher Atmung in einer mittleren Atemlage durchgeführt wird. Um diese Hypothese zu überprüfen, wurde eine zweite Patientenstudie durchgeführt, in der Probanden sich zwei DCE-MRT-Messungen während angehaltenem Atem und während freier Atmung unterzogen. Um die Reproduzierbarkeit der PBF- und PBV-Werte zu untersuchen, wurden diese Messungen unter ansonsten gleichen Bedingungen eine Woche später wiederholt.

Die initiale Auswertung dieser Studie zeigt zunächst, dass sich die Lungenperfusion mit Messungen unter freier Atmung nicht nur visualisieren, sondern auch quantifizieren lässt (Maxien et al., 2013).

Maxien, D., **Ingrisch, M.**, Meinel, F.G., Reiser, M., Dietrich, O., Nikolaou, K., 2013. Quantification of pulmonary perfusion with free-breathing dynamic contrast-enhanced MRI--a pilot study in healthy volunteers. *RöFo Fortschritte Auf Dem Geb. Röntgenstrahlen Nukl.* 185, 1175–1181. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1350128>

Das ist insofern ein bemerkenswertes Ergebnis, als dass die Atembewegung im Postprocessing nicht korrigiert wurde, sondern vollständig unberücksichtigt blieb. Insbesondere waren die Parameterkarten, die aus den Messungen unter freier Atmung berechnet wurden, von diagnostischer Qualität.

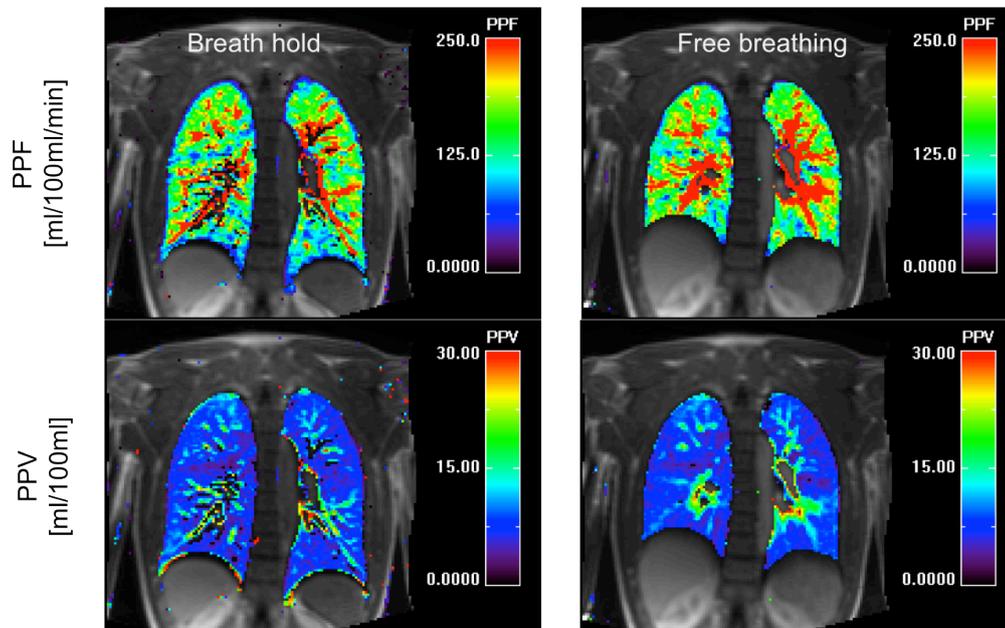


Abbildung 7 Parameterkarten von Plasmafluss (oben) und Plasmavolumen (unten) in der Lunge. Die beiden linken Karten wurden aus einer konventionellen Messung mit angehaltenem Atem berechnet, die beiden rechten Karten aus einer Messung während freier Atmung. Abbildung aus (Maxien D, Ingrisch M et al. 2013)

Die visuell bestätigte hohe Qualität der Messungen unter freier Atmung legte die Vermutung nahe, dass die Bestimmung der Lungenperfusion mit DCE-MRT unter freier Atmung möglicherweise besser reproduzierbar ist als mit der etablierten Atemanhaltetechnik. Die Reproduzierbarkeit wurde in einer nachfolgenden Analyse näher untersucht (Ingrisch et al., 2014).

Ingrisch, M., Maxien, D., Schwab, F., Reiser, M.F., Nikolaou, K., Dietrich, O., 2014. Assessment of pulmonary perfusion with breath-hold and free-breathing dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: quantification and reproducibility. *Invest. Radiol.* 49, 382–389.

Dazu wurde zunächst die automatische Lungensegmentierung optimiert und anschließend die Lungenperfusion quantifiziert, indem Parameterkarten von PBF, PBV und MTT berechnet wurden. Als Maß für die Reproduzierbarkeit wurden jeweils der *coefficient of variation (CV)* zwischen erster und zweiter Messung sowie der *intraclass correlation coefficient (ICC)* bestimmt. Ein niedriger CV und eine hohe ICC würden hier eine auf eine bessere Reproduzierbarkeit hinweisen. In der Auswertung zeigten sich in der Tat deutlich niedrigere CVs von PPF und PPV bei den Messungen unter freier Atmung als bei den konventionellen Messungen mit angehaltenem Atem; ebenso war ICC bei den Messungen unter freier Atmung höher als bei den Messungen mit angehaltenem Atem.

Zusammenfassend konnten diese beiden Studien demonstrieren, dass die hier erstmals verwendete Messung der Lungenperfusion unter freier Atmung gegenüber der normalerweise verwendeten Atemanhaltetechnik folgende Vorteile mit sich bringt:

- Sie ist für Patienten erheblich angenehmer.
- Sie ist technisch leichter durchzuführen und weniger fehleranfällig.
- Quantitative Auswertungen sind besser reproduzierbar.

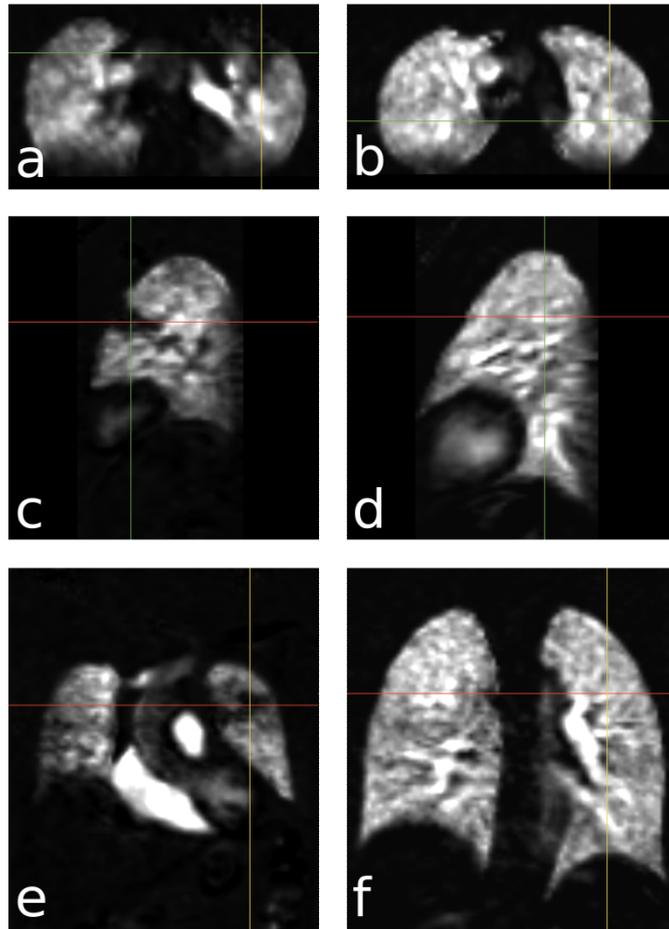


Abbildung 8 Relative Signalerhöhung in einem Patienten mit Lungenembolie (a,c,e) und einem Probanden (b,d,f). Dargestellt sind axiale, sagittale und coronale Schnitte durch den Datensatz. In der Patientenaufnahme ist ein keilförmiger Perfusionsausfall deutlich erkennbar. Abbildung aus (Ingrisch et al., 2016)

3.4 DCE-MRT in der Lunge unter freier Atmung: Detektion der Lungenembolie

Die akute Lungenembolie ist ein lebensbedrohlicher Zustand, der meistens durch die Verstopfung einer Lungenarterie mit einem Thrombus verursacht wird. Klinische Symptome und Labortests sind oft unspezifisch, für eine sichere Diagnostizierung wird daher häufig auf die Bildgebung zurückgegriffen.

Als Goldstandard für den Nachweis der akuten Lungenembolie dient die kontrastmittelverstärkte CT-Angiographie, die allerdings für Patienten durch Kontrastmittelgabe und Strahlenexposition eine doppelte Belastung darstellt. Gerade für junge Patienten wäre die DCE-MRT bei der Fragestellung Lungenembolie deshalb eine vielversprechende Alternative. Ein wesentliches Ergebnis der vorhergehenden Arbeit (Maxien et al., 2013) war, dass die DCE-MRT der Lunge auch unter freier Atmung die Visualisierung der Lungenperfusion erlaubt. Daher wurde in einer anschließenden Patientenstudie (Ingrisch et al., 2016) untersucht, ob Perfusionsausfälle, die durch akute Lungenembolien verursacht werden, mit der DCE-MRT unter freier Atmung nachgewiesen werden können.

Ingrisch, M., Maxien, D., Meinel, F.G., Reiser, M.F., Nikolaou, K., Dietrich, O., 2016. Detection of pulmonary embolism with free-breathing dynamic contrast-enhanced MRI. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* 43, 887–893.

In diese Studie wurden bei achtzehn Personen eine DCE-MRT der Lunge bei freier Atmung durchgeführt. Zehn dieser Personen waren gesunde Probanden, bei acht Personen war in einer vorhergehenden CTA (im Mittel drei Tage vor DCE-MRT, Bereich ein bis fünf Tage) eine akute Lungenembolie nachgewiesen worden. Aus den DCE-MRT-Daten wurde die relative Signaländerung während der Kontrastmittelpassage berechnet. Zwei Radiologen bewerteten die resultierenden Bilddaten hinsichtlich Vorhandenseins von Perfusionsdefekten in jeder Lungenhälfte. Die Reihenfolge von Patienten und Probanden war während der Auswertung randomisiert, die Auswerter waren hinsichtlich Patientenstatus (Proband oder Patient) und der Bewertung des jeweils anderen verblindet. In den CTPA-Daten wurde das Vorhandensein von obstruierenden Thrombi in jeder Lungenhälfte evaluiert.

Die Übereinstimmung zwischen den Auswertern wurde mit *Cohen's kappa* berechnet; Sensitivität und Spezifität der DCE-MRT wurde gegen den Goldstandard CTPA evaluiert und mit *Fisher's exact test* quantifiziert.

Diese Studie konnte zeigen, dass die DCE-MRT unter freier Atmung akute Lungenembolien mit hoher Sensitivität und Spezifität nachweisen kann. Im Vergleich zu etablierten CT-Techniken ist das exakte Timing von Kontrastmittelgabe und Bildakquisition hier wesentlich unkritischer, die Patienten müssen nicht den Atem anhalten und werden keiner ionisierenden Strahlung ausgesetzt.

3.5 Zusammenfassung DCE-MRT der Lungen

Dieses Teilprojekt entwickelte die etablierte Technik der dynamischen kontrastverstärkten MRT zur Darstellung der Lungenperfusion weiter. Eine große Schwäche der etablierten Verfahren ist die Notwendigkeit, die Messung während angehaltenem Atem durchzuführen. Dieses Projekt zeigte:

1. Wird die Lungenperfusion mit angehaltenem Atem gemessen, ist zwar eine visuelle Darstellung möglich, quantitative Auswertungen sind aber schlecht reproduzierbar.
2. Die Quantifizierung der Lungenperfusion ist auch unter freier Atmung möglich, und unter freier Atmung gemessene Werte der Lungenperfusion sind besser reproduzierbar.
3. Die Darstellung der Lungenperfusion unter freier Atmung erlaubt eine zuverlässige Detektion von akuten Lungenembolien, ohne den Patienten ionisierender Strahlung auszusetzen.

4 Zerebrale Perfusion bei Patienten mit Multipler Sklerose

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine entzündliche Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems, in deren Verlauf sich häufig schubweise Entzündungen des Marklagers (aktive Läsionen) entwickeln. In der akuten Phase der Entzündung sind Blutfluss und Blutvolumen in der Läsion erhöht und die Blut-Hirn-Schranke gestört. Deshalb nehmen akut entzündliche Läsionen Kontrastmittel auf und können in der T1-gewichteten MRT nachgewiesen werden. Über die rein morphologische Darstellung der Läsion hinaus könnte eine Quantifizierung der Kontrastmittel extravasation wertvolle Hinweise auf den Grad der Entzündung liefern sowie eine Charakterisierung der Läsionen erlauben. Weiter haben mehrere Studien (Adhya et al., 2006; Ge et al., 2005; Inglese et al., 2008) gezeigt, dass bei Patienten mit MS die Perfusion in NAWM reduziert sein könnte. Ursache und Ausmaß dieser verminderten Perfusion sind allerdings ungeklärt.

In diesem Teilprojekt der vorliegenden Habilitationsarbeit wurde die dynamische kontrastverstärkte MRT verwendet, um die zerebrale Perfusion bei MS-Patienten in Läsionen und in normal erscheinender weißer Hirnsubstanz (*normal appearing white matter*, NAWM) zu quantifizieren sowie eine eventuelle Hypoperfusion nachzuweisen.

Ingrisch, M., Sourbron, S., Morhard, D., Ertl-Wagner, B., Kümpfel, T., Hohlfeld, R., Reiser, M., Glaser, C., 2012. Quantification of perfusion and permeability in multiple sclerosis: dynamic contrast-enhanced MRI in 3D at 3T. *Invest. Radiol.* 47, 252–258.

In einer initialen Pilotstudie (Ingrisch et al., 2012) wurde zunächst untersucht, ob eine 3D-DCE-MRT-Messung in Kombination mit der Modellierung der Kontrastmittelkinetik dazu geeignet ist, die Gewebepfusion in normal erscheinender weißer Hirnsubstanz (*normal appearing white matter*, NAWM) sowie in MS-Läsionen zu quantifizieren. Eine besondere Herausforderung bei dieser Fragestellung war, eine ausreichend hohe räumliche und zeitliche Auflösung bei gleichzeitig möglichst großer räumlicher Abdeckung zu erreichen. Eine große räumliche Abdeckung war für dieses Vorhaben notwendig, weil neu aufgetretene Läsionen in der akuten Phase auf Nativbildern nicht notwendigerweise detektiert werden können.

Zunächst wurde die Bildakquisition unter Berücksichtigung der speziellen Anforderungen dieser Fragestellung optimiert. In gesundem Hirngewebe ist die Signaländerung durch die Kontrastmittelpassage aufgrund des geringen zerebralen Blutvolumens relativ gering, so dass ein besonderes Augenmerk auf ein ausreichendes Kontrast-Rausch-Verhältnis gelegt werden musste. Eine ausreichende räumliche Auflösung war erforderlich, um die arterielle Inputfunktion mit möglichst wenig Partialvolumeneffekten messen zu können. Ein weiteres entscheidendes Kriterium zur Protokolloptimierung war die Notwendigkeit einer ausreichenden zeitlichen Auflösung, um die erste Passage des Kontrastmittelbolus ausreichend auflösen zu können.

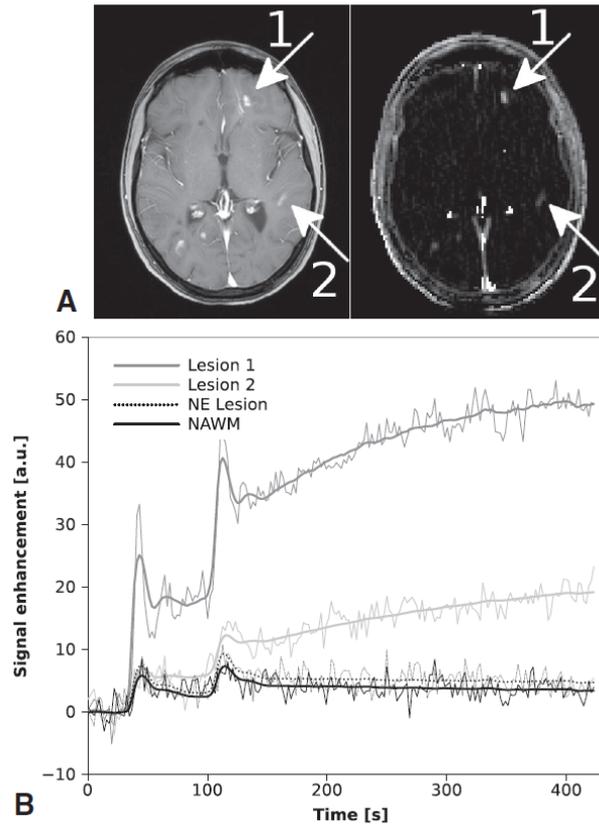


Abbildung 9 Exemplarische Signalkurven in einer kontrastmittelaufnehmenden und einer chronischen Läsion sowie in NAWM. Abbildung aus (Ingrisch et al. 2012)

In gesundem Hirngewebe beschränkt die Blut-Hirn-Schranke (*blood brain barrier*, BBB) das Kontrastmittel auf den intravaskulären Raum. Daher ist zur Quantifizierung der zerebralen Perfusion ähnlich wie in der Lunge ein einfaches Ein-Kompartiment-Modell (Ingrisch and Sourbron, 2013) ausreichend, ein Zwei-Kompartimente-Uptake-Modell ist ebenfalls geeignet. Damit können zerebraler Blutfluss (*cerebral blood flow*, CBF) und zerebrales Blutvolumen (*cerebral blood volume*, CBV) quantifiziert werden, das Uptake-Modell erlaubt darüber hinaus die Quantifizierung des Permeabilitäts-Oberflächen-Produkts (*permeability surface area product*, PS) als Maß für die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke. Ist die Blut-Hirn-Schranke gestört, etwa durch einen entzündlichen Prozess, so kann das Kontrastmittel extravasieren, also in das interstitielle Kompartiment gelangen, sich dort anreichern und auch wieder auswaschen. Um diese Situation zu beschreiben, sind komplexere Modelle der Kontrastmittelkinetik wie etwa das *two-compartment-exchange* Modell notwendig. Dieses erlaubt die Quantifizierung von CBF, CBV, PS und des interstitiellen Volumens (*extravascular extracellular volume*). Die Auswahl des jeweils optimalen Modells hängt nicht nur von der Gewebesituation ab, sondern ist auch von den Messbedingungen beeinflusst. Als objektives Kriterium zur Modellauswahl wurde in dieser Studie erstmals das *Akaike Information Criterion* verwendet, das wir in einer Folgearbeit (Luypaert et al., 2012) systematischer untersuchten.

Ergebnisse Diese Studie demonstrierte, dass eine 3D-DCE-MRT-Messung im Gehirn geeignet ist, um den zerebralen Blutfluss zumindest auf Regionsebene im

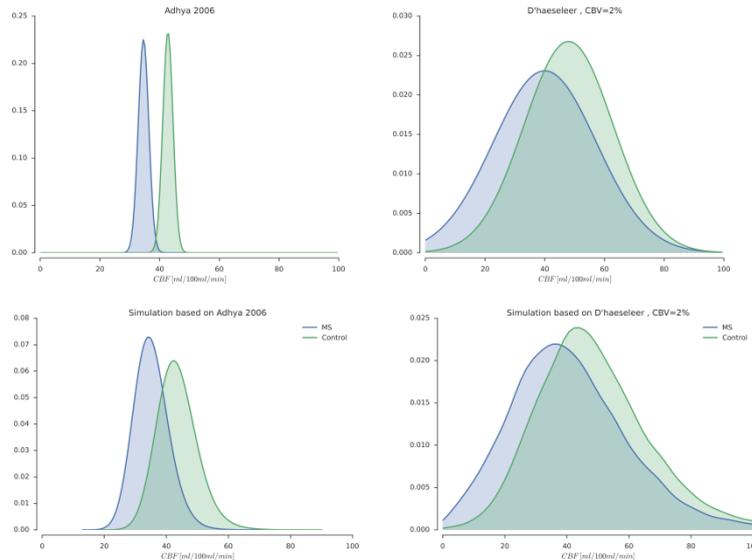


Abbildung 10 Normalverteilungen für CBF für MS- und Kontrollgruppen für die Werte aus (Adhya 2009) (links oben) und (D'haeseleer 2013) (rechts oben). Nach einer simulierten DCE-MRT Messungen resultieren die Verteilungen unten, mit Effektgrößen von $d=1.3$ (links) und $d=0.09$ (rechts). Abbildung aus (Ingrisch M et al, 2017c)

gesamten Gehirn zu quantifizieren. Insbesondere konnte gezeigt werden, dass mit dem gewählten Modellierungsansatz die Perfusion nicht nur in augenscheinlich gesundem Hirngewebe quantifiziert werden kann, sondern auch dann, wenn die Blut-Hirn-Schranke gestört ist und Kontrastmittel extravasieren kann. Damit wurde neben der Quantifizierung der Perfusion in aktiven MS-Läsionen auch eine Messung der *leakage*, also der Kontrastmittelextravasation möglich.

Eine weitere Beobachtung dieser Studie war, dass die Perfusion, also CBF und CBV, in NAWM erniedrigt zu sein schien. Diese augenscheinliche Hypoperfusion wurde in vorhergehenden Studien (Adhya et al., 2006; D'haeseleer et al., 2013; Ge et al., 2005; Inglese et al., 2008) bereits beschrieben. Für eine zuverlässige Einschätzung dieses Effekts wurde in einer Folgestudie die Messung der NAWM-Perfusion in einer Kontrollgruppe von Patienten ohne neurologische Auffälligkeiten durchgeführt:

Ingrisch, M., Sourbron, S., Herberich, S., Schneider, M.J., Kümpfel, T., Hohlfeld, R., Reiser, M.F., Ertl-Wagner, B., 2017c. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Suggests Normal Perfusion in Normal-Appearing White Matter in Multiple Sclerosis. *Invest. Radiol.* 52, 135–141.

Um Beobachtungen wie diese vorher beschriebene Hypoperfusion zu bestätigen und ausreichend sicher nachzuweisen, ist zunächst eine Power-Analyse und eine Abschätzung der nötigen Fallzahl notwendig. Damit kann sichergestellt werden, dass die statistische Power der Studie ausreichend hoch ist, um einen Effekt nachzuweisen. In diesem Fall kam erschwerend hinzu, dass in der von uns geplanten Studie eine andere Modalität als in den vorhergehenden Studien verwendet werden sollte. Daher wurde zunächst eine ausführliche Simulationsstudie durchgeführt, die die Unsicherheit der DCE-MRT für die Quantifizierung der NAWM-Perfusion berücksichtigt (siehe Abbildung 10).

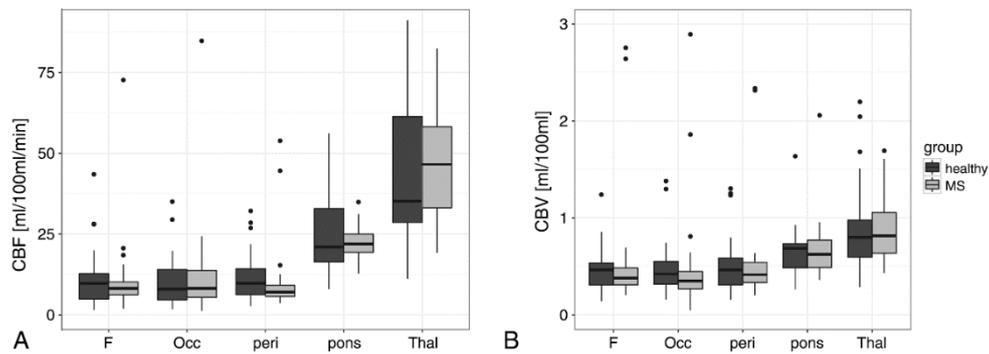


Abbildung 11 NAWM-Perfusion in MS-Patienten (hellgrau) und einer gesunden Kontrollgruppe (dunkelgrau). Entgegen der Erwartungen konnte kein Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden. Abbildung aus (Ingrisch et al. 2017)

In einer zweiten Patientenstudie wurde anschließend die NAWM-Perfusion zwischen MS-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Weil pro Subjekt mehrere Messungen der NAWM-Perfusion vorlagen, wurde für diesen Vergleich ein *linear mixed model* verwendet. Ein wesentliches Ergebnis dieser Studie war, dass kein statistisch signifikanter Unterschied in der Perfusion des gesunden Hirngewebes zwischen der MS- und der Kontrollgruppe nachgewiesen werden konnte (siehe auch Abbildung 11).

Dieses unerwartete Ergebnis lässt darauf schließen, dass eine eventuelle Minderperfusion in dem untersuchten Kollektiv von MS-Patienten entweder nicht vorhanden ist oder wesentlich geringer ausgeprägt ist als vorhergehende Studien vermuten lassen.

5 Data Science in der Radiologie

In der radiologischen Diagnostik und Therapie wird neben den reinen Bilddaten eine erhebliche Menge von klinischen Parametern, Laborparametern und demographischen Daten erhoben. Dieser Datensatz enthält potentiell prädiktive und prognostische Information, die sich allerdings nicht notwendigerweise auf den ersten Blick erschließt.

Moderne Methoden des *data mining* sind in der Lage, aus solchen strukturierten und unstrukturierten Datensätzen relevante Information zu extrahieren und zugänglich zu machen. Über die Methoden der klassischen Statistik hinaus eröffnen sich mit diesen Methoden in der Medizin vielversprechende Anwendungen für Diagnostik, Therapie oder auch eine frühe Beurteilung eines eventuellen Therapieansprechens.

Survival Analysis In klinischen Studien wird oft die Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses als Endpunkt gewählt. Zum Ende des Beobachtungszeitraums ist dieser Endpunkt nicht notwendigerweise bei allen Patienten eingetreten – man spricht hier von rechtszensierten Daten. Für die statistische Auswertung solcher Daten werden häufig sogenannte *Cox proportional hazards*-Modelle (CPH) verwendet. Versucht man in einer multivariaten Analyse einen Zusammenhang zwischen dem Outcome und mehreren oder gar vielen erklärenden Variablen herzustellen, spielt die Auswahl der erklärenden Variablen eine große Rolle. Das etablierte Verfahren der schrittweisen Variablenselektion ist hier nicht unumstritten. Eine weitere Limitation dieser CPH-Modelle ist die intrinsische Annahme eines proportionalen Zusammenhangs zwischen erklärender Variable und Outcome.

Moderne Techniken des maschinellen Lernens bieten hier Auswege und Algorithmen, die auch bei nichtlinearen Zusammenhängen und in Situationen mit mehr erklärenden Variablen als Samples ($n < p$) anwendbar ist. Ein solcher Algorithmus, *random survival forests* (RSF) (Ishwaran et al., 2008), ist eine Erweiterung der viel verwendeten *random forests* (Breiman, 2001), die speziell für den Umgang mit rechtszensierten Daten entwickelt wurde. Ein solcher RSF sagt für jeden einzelnen Patienten ein individuelles Risiko voraus und kann damit z.B. zur Patientenstratifikation verwendet werden.

In der vorliegenden Habilitationsarbeit wurden RSFs in zwei unabhängigen Patientenstudien verwendet. In beide Studien flossen Größen aus konventionell erhobenen, diagnostischen Bilddaten aus der klinischen Routine mit ein.

Ingrisch, M., Schöppe, F., Paprottka, K.J., Fabritius, M., Strobl F.F., De Toni E., Ilhan, H., Todica, A., Michl, M., Paprottka, P.M., 2017. Prediction of ⁹⁰Y-Radioembolization Outcome from Pre-therapeutic Factors with Random Survival Forests. J Nucl Med. [EPub ahead of Print]

In einer ersten retrospektiven Studie wurde der Verlauf von Patienten mit hepatischen Tumorerkrankungen untersucht, die sich einer selektiven internen Radioembolisation mit ⁹⁰Yttrium-beladenen Mikrokügelchen unterzogen hatten (Ingrisch et al., 2017b). Für solche Therapien müssen Kosten und das Risiko von Komplikationen sorgfältig gegen erhöhte Lebensqualität und die mögliche Verlängerung der

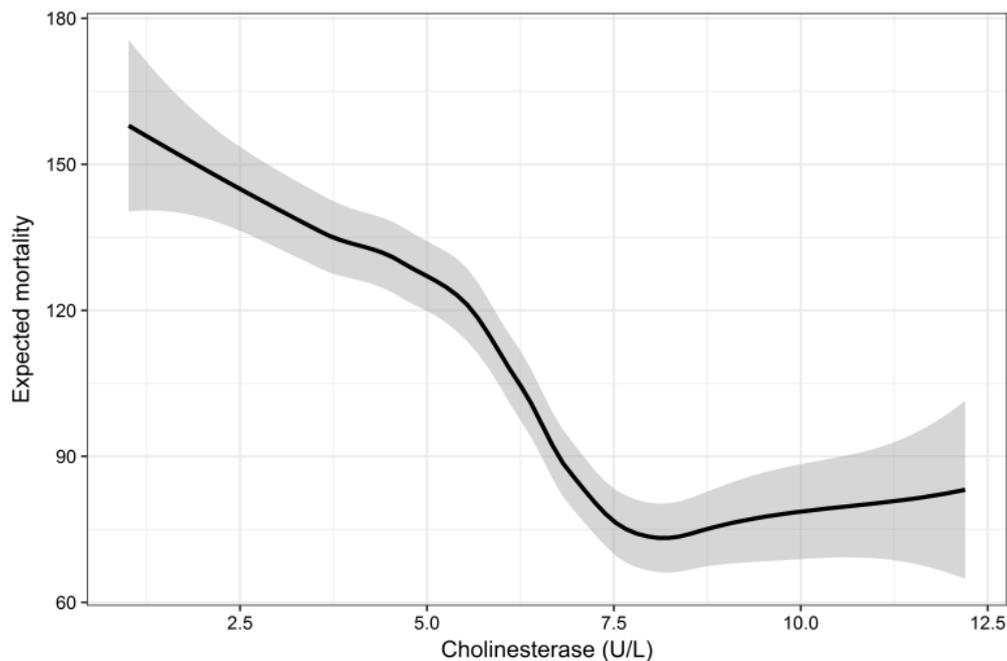


Abbildung 12 Ein Cholinesterase-Level unter etwa 7.5 U/L ist mit einem deutlichen Anstieg der vorhergesagten Mortalität verbunden. Abbildung aus (Ingrisch et al., 2017b)

Lebenszeit abgewogen werden. Daher wurde in dieser Studie in einem Kollektiv von insgesamt 366 Patienten mit Primärtumoren und Metastasen in der Leber untersucht, ob das individuelle Therapieansprechen für eine solche ^{90}Y -Radioembolisation aus einer Reihe von einfach zugänglichen, prätherapeutischen Parametern, insbesondere Blutmarkern der Leberfunktion, aber auch der hepatischen Tumorklast mit einem *random survival forest* vorhergesagt werden kann. Ziel der Studie war, ein prädiktives Modell zum individuellen Therapieansprechen zu entwickeln, um eine optimale Patientenstratifikation zu ermöglichen.

In dieser Studie zeigt sich, dass ein trainierter RSF denselben *concordance index* als Maß für die Genauigkeit der Vorhersage erreicht wie ein etabliertes Cox-Modell (Paprottka et al., 2017). Darüber hinaus konnte der trainierte RSF den prädiktiven Wert der einzelnen Variablen quantifizieren, hier stellte sich insbesondere heraus, dass der prätherapeutische Level der Cholinesterase als Maß für die Synthesefunktion der Leber einen hohen prädiktiven Wert hat. Darüber hinaus konnte der trainierte RSF einen deutlichen nichtlinearen Zusammenhang etwa zwischen dem prätherapeutischen Cholinesterase-Level und dem Überleben nach Therapie identifizieren (siehe Abbildung 12).

In einer zweiten Überlebensstudie (Ingrisch et al., 2017a) wurde der sogenannten Radiomics-Ansatz verwendet, der in letzter Zeit immense Aufmerksamkeit in der Radiologie erfährt. Radiomics (siehe Abbildung 13) ist eine Neuinterpretation einer klassischen Bildklassifikationstechnik aus der *computer vision*, die großes Potential in der Anwendung auf radiologische Bilddaten verspricht. Diese werden nicht als Bilder, sondern als Daten interpretiert, indem die Bilddaten zunächst durch *feature extraction* in einen hochdimensionalen Datenraum konvertiert werden. In diesem Datenraum können anschließend *machine learning*-Techniken

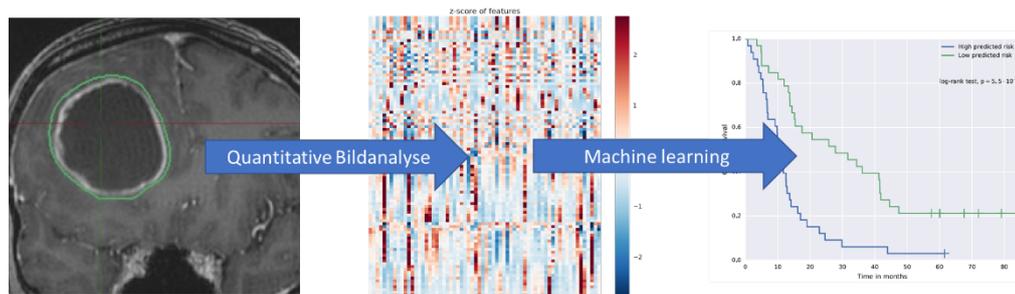


Abbildung 13 Radiomics-Workflow: Schichtbildaufnahmen (links, hier ein MRT), werden zunächst durch *feature extraction* und quantitative Bildanalyse in einen hochdimensionalen Datenraum (Mitte) konvertiert. Zwischen diesem Datenraum und einem klinischen Outcome wie z.B. dem Gesamtüberleben (rechts) wird anschließend mit *machine learning* ein greifbarer Zusammenhang identifiziert, der für Vorhersagen mit neuen Bilddaten verwendet werden kann.

verwendet werden, um einen Zusammenhang mit einer klinisch relevanten Outcome-Variablen zu identifizieren.

Ingrisch, M., Schneider, M.J., Nörenberg, D., Negro de Figueiredo, G., Maier-Hein, K., Suchorska, B., Schüller, U., Albert, N., Brückmann, H., Reiser, M., Tonn, J.-C., Ertl-Wagner, B., 2017a. Radiomic Analysis Reveals Prognostic Information in T1-Weighted Baseline Magnetic Resonance Imaging in Patients With Glioblastoma. *Invest. Radiol.* 52, 360–366.

In der hier vorgestellten retrospektiven Studie wurden prätherapeutische MRT-Aufnahmen von Patienten mit neudiagnostizierten Glioblastomen aus einer vorhergehenden prospektiven Studie analysiert. Ziel dieser Studie war, mit einem Radiomics-Ansatz den prädiktiven Wert der prätherapeutischen MR-Bildgebung zu evaluieren. Dazu wurden die Tumoren zunächst auf kontrastverstärkten, T1-gewichteten 3D-Aufnahmen segmentiert.

Aus diesen segmentierten Bilddaten wurde anschließend eine große Anzahl von quantitativen Bildeigenschaften, sogenannten *features*, berechnet. Mit diesen Bildeigenschaften wird versucht, möglichst viele Aspekte der Tumormorphologie quantitativ zu erfassen. Dazu gehören einfach greifbare Parameter, die die Form des Tumors beschreiben, wie z.B. der maximale Tumordurchmesser, das Tumolvolumen, oder das Verhältnis von Tumoroberfläche zu Volumen. Weitere Bildeigenschaften beschreiben das Histogramm der intratumoralen Signalintensitäten (*first order statistics*), dazu gehören etwa die mittlere Signalintensität, die Standardabweichung, Minimal- und Maximalintensitäten oder auch Parameter, die etwa die Asymmetrie des Histogramms beschreiben. Die räumlichen Beziehungen zwischen Pixeln mit ähnlichen Grauwerten können mit sogenannten *Texturparametern* beschrieben werden (Abbildung 14). Diese erfassen unter anderem die Heterogenität des Tumors, die häufig einen hohen diagnostischen und prognostischen Wert hat. In der vorliegenden Studie wurde die Tumortextur mit klassischen Haralick-Texturparameter (Haralick et al., 1973) sowie mit *parameter-free threshold adjacency statistics* (Hamilton et al., 2007) quantifiziert.

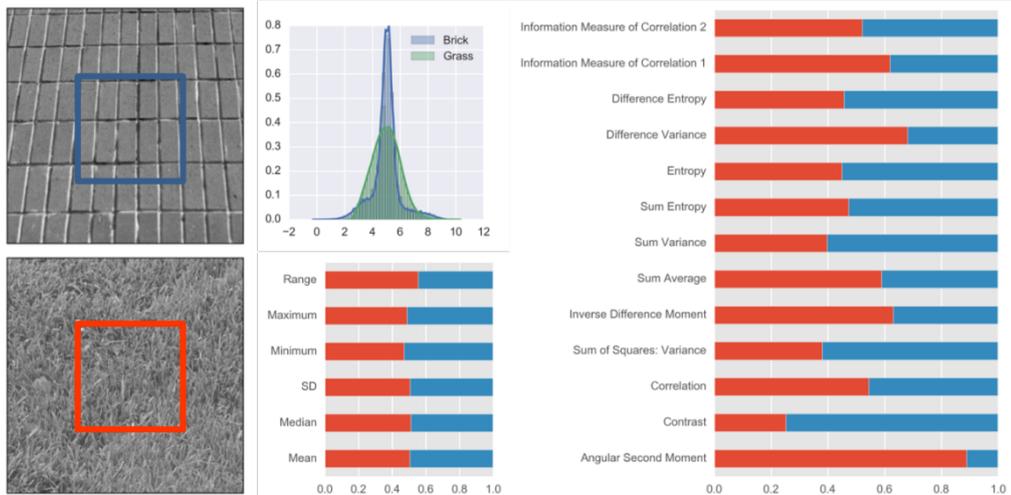


Abbildung 14 Die beiden monochromen Bilder (links) unterscheiden sich offensichtlich sehr stark. In den Parametern der first-order-Statistik und den Histogrammen und first-order Parametern (Mitte) bilden sich diese Unterschiede allerdings kaum ab. Haralick-Textureparameter (rechts) hingegen können die beiden Bildern hervorragend diskriminieren.

In der vorliegenden Arbeit wurde die *feature*-Extraktion in einer Pipeline-Architektur, basierend auf dem *nipype*-Framework (Gorgolewski et al., 2011), implementiert, um eine skalierbare und schnelle Berechnung der Bildeigenschaften zu ermöglichen. Mit dieser Implementation ist es möglich, nicht nur alle Rechenkerne einer Workstation zu nutzen, sondern die Berechnungen auf einen Cluster von mehreren Workstations auszuweiten. Damit werden solche Auswertungen auch im größeren Maßstab denkbar.

Insgesamt wurden für jeden der 66 eingeschlossenen Patienten $n=208$ Bildeigenschaften berechnet. In diesem hochdimensionalen Datenraum wurde zunächst mit *minimal depth variable selection* (Ishwaran et al., 2011) ein Subset von prädiktiven

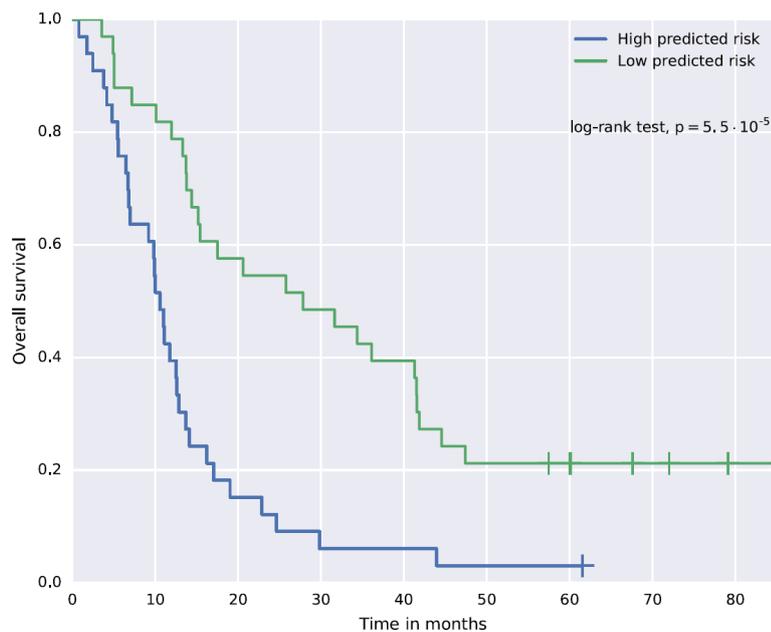


Abbildung 15 Kaplan-Meier Analyse: Die Patienten wurden anhand des vorhergesagten Risikos in zwei gleich große Gruppen aufgeteilt. Die Gruppe mit dem niedrigen vorhergesagten Risiko hat eine signifikant längere Überlebenszeit. Abbildung aus (Ingrisch et al., 2017a)

Variablen identifiziert; anschließend wurde das machine-learning-Framework *mlr* (Bischl et al., 2016) verwendet, um mit zehnfacher Kreuzvalidierung einen RSF zu trainieren, der ein individuelles Risiko für jeden Patienten vorhersagte.

Das Patientenüberleben konnte hier mit einem *concordance index* von $c=0.69$ vorhergesagt werden. In der Kaplan-Meier-Analyse konnten zwei Gruppen von Patienten mit niedrigem und hohem vorhergesagtem Risiko deutlich ($p = 5,5 \cdot 10^{-5}$) unterschieden werden (Abbildung 15). Ein niedriges vorhergesagtes Risiko war mit einer längeren Gesamtlebenszeit assoziiert (hazard ratio 1.038, 95%-Konfidenzintervall 1.015-1.062, $p = 5,5 \cdot 10^{-5}$).

Diese Studie konnte erstmals zeigen, dass prätherapeutische MR-Aufnahmen von Patienten mit Glioblastom prädiktive Information enthalten, die mit einem Radiomics-Ansatz zugänglich wird und für eine Überlebensvorhersage verwendet werden kann.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Das übergeordnete Ziel der vorliegenden Habilitationsschrift war, aus radiologischen Aufnahmen Informationen zu extrahieren, die über die reine Anatomie und Morphologie hinausgehen. Dazu wurden zwei grundlegend verschiedene Ansätze verwendet. Die dynamische, kontrastverstärkte MRT verwendet speziell akquirierte, zeitaufgelöste Aufnahmen, die die Passage und Kinetik von Kontrastmittel im Gewebe darstellen. Der *Radiomics*-Ansatz hingegen arbeitet mit konventionellen, morphologischen Aufnahmen und verwendet automatisierte Bildverarbeitung in Kombination mit *machine learning*, um intrinsische prognostische oder prädiktive Information aus Bilddaten abzuleiten.

In dieser Habilitationsarbeit wurde die Darstellung und Quantifizierung der Lungenperfusion mit der DCE-MRT soweit optimiert, dass diese Technik nun zur Beurteilung einer möglichen Lungenembolie im klinischen Setting verwendet werden kann. Insbesondere fällt bei diesem Verfahren die Strahlenbelastung weg, die mit dem Goldstandard-Verfahren der pulmonalen Angiographie mit der Computertomographie (CTPA) verbunden ist. Darüber hinaus kommt hier entwickelten Technik auch ohne eine Atemanhaltephase aus, was die Akzeptanz gerade bei Patienten mit Lungenerkrankungen deutlich erhöht.

In zwei weiteren Publikationen wurde die DCE-MRT verwendet, um die zerebrale Perfusion bei Patienten mit Multipler Sklerose zu beurteilen. Durch die Verwendung der DCE-MRT wurden verschiedene methodische Limitationen der bisher weitgehend verwendeten dynamischen susceptibilitätsgewichteten MRT (*dynamic susceptibility contrast-enhanced, DSC*) vermieden, und es konnten erstmals Perfusion und Blut-Hirn-Schrankenstörung in akut entzündlichen Läsionen quantifiziert werden. Darüber hinaus wirft die zweite Arbeit ein neues Licht auf die vorher beschriebenen Minderperfusion in normal erscheinender weißer Hirnsubstanz bei Patienten mit MS - dieser Effekt konnte nämlich trotz ausreichender statistischer Power hier nicht nachgewiesen werden.

Um Parameter aus der DCE-MRT wie etwa Blutfluss oder Blutvolumen zukünftig als Biomarker verwenden zu können, kommt der Quantifizierung der Unsicherheit eine entscheidende Rolle zu. Diagnostik und Therapieentscheidungen auf ein *point estimate*, also eine einzelne Zahl, zu stützen erscheint schwierig. Die Bestimmung von *posteriori*-Verteilungen, die durch Bayes'sche Modellierung möglich wird (Mittermeier et al., 2017; Pirkl et al., 2017), bietet hier eine vielversprechende Perspektive, um das Post-Processing der DCE-MRT weiterzuentwickeln, mit dem Fernziel, Parameter aus der DCE-MRT als *imaging biomarker* zu etablieren.

Im zweiten Abschnitt dieser Habilitationsschrift wurde ein anderer Ansatz gewählt, um Information jenseits von Anatomie und Morphologie aus Bildern abzuleiten. In einer ersten Arbeit wurden Methoden aus der *Data Science* in den klinisch-radiologischen Kontext transferiert, um bei Patienten mit hepatischer Tumormlast das Therapieansprechen auf Radioembolisation vorherzusagen. Dabei konnte die prädiktive Aussagekraft des Cholinesterase-Level, eines bisher wenig verwendetet Parameters, für die Vorhersage des Therapieansprechen demonstriert und herausgearbeitet werden. Während in dieser Arbeit nur ein einzelner

Bildparameter, nämlich die hepatische Tumorlast, zur Vorhersage herangezogen wurde, wurden in der zweiten Arbeit dieses Abschnitts 207 weitere Bildparameter in einem *Radiomics*-Ansatz erhoben. Diese Arbeit konnte durch die Anwendung von *machine learning* erstmals demonstrieren, dass bei Patienten mit Glioblastomen bereits die prätherapeutische Bildgebung einen hohen prädiktiven Wert hat.

In diesem zweiten Abschnitt wurden Grundlagen für potentiell sehr relevante Anwendungen der *Data Science* in der klinischen Radiologie gelegt. In der gesamten Bildgebungskette von Bildrekonstruktion über Interpretation bis hin zur statistischen Auswertung wird *machine learning* voraussichtlich eine zunehmend große Rolle spielen und Aspekte der Radiologie transformieren. Der Radiologie stehen also spannende Zeiten bevor. In dieser Hinsicht ist die vorliegende Arbeit nicht nur ein Abschluss, sondern hoffentlich auch der Grundstein und Beginn von neuen Forschungsprojekten.

7 Literaturverzeichnis

- Adhya, S., Johnson, G., Herbert, J., Jaggi, H., Babb, J.S., Grossman, R.I., Inglese, M., 2006. Pattern of hemodynamic impairment in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging at 3.0 T. *NeuroImage* 33, 1029–1035. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.08.008>
- Attenberger, U.I., Ingrisch, M., Büsing, K., Reiser, M., Schoenberg, S.O., Fink, C., 2009. [Magnetic resonance imaging of pulmonary perfusion. Technical requirements and diagnostic impact]. *Radiol.* 49, 739–747. <https://doi.org/10.1007/s00117-009-1880-5>
- Attenberger, U.I., Ingrisch, M., Dietrich, O., Herrmann, K., Nikolaou, K., Reiser, M.F., Schönberg, S.O., Fink, C., 2009. Time-resolved 3D pulmonary perfusion MRI: comparison of different k-space acquisition strategies at 1.5 and 3 T. *Invest. Radiol.* 44, 525–531. <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e3181b4c252>
- Bischl, B., Lang, M., Kotthoff, L., Schiffner, J., Richter, J., Studerus, E., Casalicchio, G., Jones, Z.M., 2016. mlr: Machine Learning in R. *J. Mach. Learn. Res.* 17, 1–5.
- Breiman, L., 2001. Random Forests. *Mach. Learn.* 45, 5–32. <https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>
- D’haeseleer, M., Beelen, R., Fierens, Y., Cambron, M., Vanbinst, A.-M., Verborgh, C., Demey, J., De Keyser, J., 2013. Cerebral hypoperfusion in multiple sclerosis is reversible and mediated by endothelin-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110, 5654–5658. <https://doi.org/10.1073/pnas.1222560110>
- Dietrich, O., Attenberger, U.I., Ingrisch, M., Maxien, D., Peller, M., Nikolaou, K., Reiser, M.F., 2010. Analysis of signal dynamics in oxygen-enhanced magnetic resonance imaging. *Invest. Radiol.* 45, 165–173. <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e3181cd74e2>
- Fink, C., Ley, S., Risse, F., Eichinger, M., Zaporozhan, J., Buhmann, R., Puderbach, M., Plathow, C., Kauczor, H.-U., 2005. Effect of inspiratory and expiratory breathhold on pulmonary perfusion: assessment by pulmonary perfusion magnetic resonance imaging. *Invest. Radiol.* 40, 72–79.
- Ge, Y., Law, M., Johnson, G., Herbert, J., Babb, J.S., Mannon, L.J., Grossman, R.I., 2005. Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion MR Imaging of Multiple Sclerosis Lesions: Characterizing Hemodynamic Impairment and Inflammatory Activity. *Am. J. Neuroradiol.* 26, 1539–1547.
- Gorgolewski, K., Burns, C.D., Madison, C., Clark, D., Halchenko, Y.O., Waskom, M.L., Ghosh, S.S., 2011. Nipype: a flexible, lightweight and extensible neuroimaging data processing framework in python. *Front. Neuroinformatics* 5, 13. <https://doi.org/10.3389/fninf.2011.00013>
- Hamilton, N.A., Pantelic, R.S., Hanson, K., Teasdale, R.D., 2007. Fast automated cell phenotype image classification. *BMC Bioinformatics* 8, 110. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-8-110>
- Haralick, R.M., Shanmugam, K., Dinstein, I.H., 1973. Textural features for image classification. *Syst. Man Cybern. IEEE Trans. On* 610–621.
- Inglese, M., Adhya, S., Johnson, G., Babb, J.S., Miles, L., Jaggi, H., Herbert, J., Grossman, R.I., 2008. Perfusion magnetic resonance imaging correlates of neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 28, 164–171.
- Ingrisch, M., Dietrich, O., Attenberger, U.I., Nikolaou, K., Sourbron, S., Reiser, M.F., Fink, C., 2010. Quantitative pulmonary perfusion magnetic resonance imaging: influence of temporal resolution and signal-to-noise ratio. *Invest. Radiol.* 45, 7–14. <https://doi.org/10.1097/RLI.0b013e3181bc2d0c>
- Ingrisch, M., Maxien, D., Meinel, F.G., Reiser, M.F., Nikolaou, K., Dietrich, O., 2016. Detection of pulmonary embolism with free-breathing dynamic contrast-enhanced MRI. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* 43, 887–893. <https://doi.org/10.1002/jmri.25050>
- Ingrisch, M., Maxien, D., Schwab, F., Reiser, M.F., Nikolaou, K., Dietrich, O., 2014. Assessment of pulmonary perfusion with breath-hold and free-breathing dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: quantification and reproducibility. *Invest. Radiol.* 49, 382–389. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000020>

- Ingrisch, M., Schneider, M.J., Nörenberg, D., Negro de Figueiredo, G., Maier-Hein, K., Suchorska, B., Schüller, U., Albert, N., Brückmann, H., Reiser, M., Tonn, J.-C., Ertl-Wagner, B., 2017a. Radiomic Analysis Reveals Prognostic Information in T1-Weighted Baseline Magnetic Resonance Imaging in Patients With Glioblastoma. *Invest. Radiol.* 52, 360–366. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000349>
- Ingrisch, M., Schöppe, F., Paprottka, K.J., Fabritius, M., Strobl, FF, de Toni, E., Ilhan, H., Todica, A., Michl, M., Paprottka, P., 2017b. Prediction of 90Y-Radioembolization Outcome from Pre-therapeutic Factors with Random Survival Forests. *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.200758>
- Ingrisch, M., Sourbron, S., 2013. Tracer-kinetic modeling of dynamic contrast-enhanced MRI and CT: a primer. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 40, 281–300. <https://doi.org/10.1007/s10928-013-9315-3>
- Ingrisch, M., Sourbron, S., Herberich, S., Schneider, M.J., Kümpfel, T., Hohlfeld, R., Reiser, M.F., Ertl-Wagner, B., 2017c. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Suggests Normal Perfusion in Normal-Appearing White Matter in Multiple Sclerosis. *Invest. Radiol.* 52, 135–141. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000320>
- Ingrisch, M., Sourbron, S., Morhard, D., Ertl-Wagner, B., Kümpfel, T., Hohlfeld, R., Reiser, M., Glaser, C., 2012. Quantification of perfusion and permeability in multiple sclerosis: dynamic contrast-enhanced MRI in 3D at 3T. *Invest. Radiol.* 47, 252–258.
- Ishwaran, H., Kogalur, U.B., Blackstone, E.H., Lauer, M.S., 2008. Random Survival Forests. *Ann. Appl. Stat.* 2, 841–860.
- Ishwaran, H., Kogalur, U.B., Chen, X., Minn, A.J., 2011. Random survival forests for high-dimensional data. *Stat. Anal. Data Min.* 4, 115–132. <https://doi.org/10.1002/sam.10103>
- Luybaert, R., Ingrisch, M., Sourbron, S., de Mey, J., 2012. The Akaike information criterion in DCE-MRI: does it improve the haemodynamic parameter estimates? *Phys. Med. Biol.* 57, 3609–3628. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/11/3609>
- Maxien, D., Ingrisch, M., Meinel, F.G., Reiser, M., Dietrich, O., Nikolaou, K., 2013. Quantification of pulmonary perfusion with free-breathing dynamic contrast-enhanced MRI—a pilot study in healthy volunteers. *RöFo Fortschritte Auf Dem Geb. Röntgenstrahlen Nukl.* 185, 1175–1181. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1350128>
- Mittermeier, A., Pirkel, C., Schneider, M.J., Parodi, K., Ingrisch, M., 2017. Pixel-wise evaluation of Intra-voxel Incoherent Motion MRI: A Bayesian Hierarchical Modeling Approach, in: *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*. Presented at the ESMRMB 2017, 34th Annual Scientific Meeting, Barcelona, ES, pp. 207–208. <https://doi.org/10.1007/s10334-017-0634-z>
- Paprottka, K.J., Schoeppe, F., Ingrisch, M., Rübenthaler, J., Sommer, N.N., De Toni, E., Ilhan, H., Zacherl, M., Todica, A., Paprottka, P.M., 2017. Pre-therapeutic factors for predicting survival after radioembolization: a single-center experience in 389 patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3646-z>
- Pirkel, C., Mittermeier, A., Schneider, M.J., V. J. Schmid, Ertl-Wagner, B., Parodi, K., Ingrisch, M., 2017. Water exchange in cerebral perfusion MRI: A Bayesian approach, in: *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*. Presented at the ESMRMB 2017, 34th Annual Scientific Meeting, Barcelona, ES, pp. 389–390. <https://doi.org/10.1007/s10334-017-0634-z>
- Song, T., Laine, A.F., Chen, Q., Rusinek, H., Bokacheva, L., Lim, R.P., Laub, G., Kroeker, R., Lee, V.S., 2009. Optimal k-space sampling for dynamic contrast-enhanced MRI with an application to MR renography. *Magn. Reson. Med.* 61, 1242–1248. <https://doi.org/10.1002/mrm.21901>
- Sourbron, S., Dujardin, M., Makkat, S., Luybaert, R., 2007. Pixel-by-pixel deconvolution of bolus-tracking data: optimization and implementation. *Phys. Med. Biol.* 52, 429–447. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/52/2/009>
- Sourbron, S., Ingrisch, M., Siefert, A., Reiser, M., Herrmann, K., 2009. Quantification of cerebral blood flow, cerebral blood volume, and blood-brain-barrier leakage with DCE-MRI. *Magn. Reson. Med. Off. J. Soc. Magn. Reson. Med. Soc. Magn. Reson. Med.* 62, 205–217. <https://doi.org/10.1002/mrm.22005>

Sourbron, S.P., Buckley, D.L., 2013. Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI: CLASSIC MODELS FOR DCE-MRI. *NMR Biomed.* 26, 1004–1027. <https://doi.org/10.1002/nbm.2940>

Sourbron, S.P., Buckley, D.L., 2012. Tracer kinetic modelling in MRI: estimating perfusion and capillary permeability. *Phys. Med. Biol.* 57, R1–R33. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/2/R1>

8 Eigene Arbeiten

[Google Scholar](#): h-Index 17, i10-Index 24 (Stand: 24.1.2018)

8.1 Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor (10)

1. **Ingrisch M**, Schöppe F, Paprottka KJ, Fabritius M, Strobl FF, de Toni E, Ilhan H, Todica A, Michl M, and Paprottka PM. Prediction of 90Y-Radioembolization Outcome from Pre-therapeutic Factors with Random Survival Forests. *J Nucl Med*. 2017 [Epub ahead of print] (IF 6.6)
2. Debus C, Floca R, Nörenberg D, Abdollahi A, **Ingrisch M**. Impact of fitting algorithms on errors of parameter estimates in dynamic contrast enhanced MRI. *Phys Med Biol*. 2017 Aug 31. [Epub ahead of print] (IF 2.7)
3. **Ingrisch M**, Schneider MJ, Nörenberg D, Negrao de Figueiredo G, Maier-Hein K, Suchorska B, Schüller U, Albert N, Brückmann H, Reiser M, Tonn JC, Ertl-Wagner B. Radiomic Analysis Reveals Prognostic Information in T1-Weighted Baseline Magnetic Resonance Imaging in Patients With Glioblastoma. *Invest Radiol*. 2017 Jun;52(6):360-366. (IF 5.2)
4. **Ingrisch M**, Sourbron S, Herberich S, Schneider MJ, Kümpfel T, Hohlfeld R, Reiser MF, Ertl-Wagner B. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Suggests Normal Perfusion in Normal-Appearing White Matter in Multiple Sclerosis. *Invest Radiol*. 2017 Mar;52(3):135-141 (IF 5.2)
5. **Ingrisch M**, Maxien D, Meinel FG, Reiser MF, Nikolaou K, Dietrich O. Detection of pulmonary embolism with free-breathing dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2016 Apr;43(4):887-93. (IF 3.1)
6. **Ingrisch M**, Maxien D, Schwab F, Reiser MF, Nikolaou K, Dietrich O. Assessment of pulmonary perfusion with breath-hold and free-breathing dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: quantification and reproducibility. *Invest Radiol*. 2014 Jun;49(6):382-9. (IF 4.4)
7. Paprottka PM, **Ingrisch M**, Koelln A, Zengel B, Cyran CC, Nikolaou K, Reiser MF, Clevert DA. Comparison of consecutive bolus tracking and flash replenishment measurements for the assessment of tissue hemodynamics using contrast-enhancedultrasound (CEUS) in an experimental human squamous cell carcinoma model. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2012;52(2-4):107-14. (2012 IF n.a., 2013 IF 2.2, 2011 IF 3.4) (MI and PMP share first authorship)
8. **Ingrisch M**, Sourbron S, Morhard D, Ertl-Wagner B, Kümpfel T, Hohlfeld R, Reiser M, Glaser C. Quantification of perfusion and permeability in multiple sclerosis: dynamic contrast-enhanced MRI in 3D at 3T. *Invest Radiol*. 2012 Apr;47(4):252-8. (IF 5.5.)
9. **Ingrisch M**, Dietrich O, Attenberger UI, Nikolaou K, Sourbron S, Reiser MF, Fink C. Quantitative pulmonary perfusion magnetic resonance imaging: influence of temporal resolution and signal-to-noise ratio. *Invest Radiol*. 2010 Jan;45(1):7-14 (IF 4.7)
10. Attenberger UI, **Ingrisch M**, Dietrich O, Herrmann K, Nikolaou K, Reiser MF, Schönberg SO, Fink C. Time-resolved 3D pulmonary perfusion MRI: comparison of different k-space acquisition strategies at 1.5 and 3 T. *Invest Radiol*. 2009 Sep;44(9):525-31 (IF 4.9) (MI and UIA share first authorship)

8.2 Originalarbeiten als Koautor (34)

1. Urnauer S, Müller A, Schug C, Schmohl KA, Tutter M, Schwenk N, Rödl W, Morys S, **Ingrisch M**, Bertram J, Bartenstein P, Clevert D, Wagner E, Spitzweg C. EGFR-targeted nonviral NIS gene transfer for bioimaging and therapy of disseminated colon cancer metastases. *Oncotarget* 2017 Sept; (IF 5.2)
2. Paprottka KJ, Schoeppe F, **Ingrisch M**, Rübenthaler J, Sommer NN, De Toni E, Ilhan H, Zacherl M, Todica A, Paprottka PM. Pre-therapeutic factors for predicting survival after radioembolization: a single-center experience in 389 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Jul;44(7):1185-1193. (IF 7.3)
3. Hellbach K, Sterzik A, Sommer W, Karpitschka M, Hummel N, Casuscelli J, **Ingrisch M**, Schlemmer M, Graser A, Staehler M. Dual energy CT allows for improved characterization of response to anti-angiogenic treatment in patients with metastatic renal cell cancer. *Eur Radiol*. 2017 Jun;27(6):2532-2537. (IF 4.0)
4. Gaass T, Schneider MJ, Dietrich O, **Ingrisch M**, Dinkel J. Technical Note: Quantitative dynamic contrast-enhanced MRI of a 3-dimensional artificial capillary network. *Med Phys*. 2017 Apr; 44(4):1462-1469. (IF 2.6)
5. Eschbach RS, Clevert DA, Hirner-Eppeneder H, **Ingrisch M**, Moser M, Schuster J, Tadros D, Schneider M, Kazmierczak PM, Reiser M, Cyran CC. Contrast-Enhanced Ultrasound with VEGFR2-Targeted

- Microbubbles for Monitoring Regorafenib Therapy Effects in Experimental Colorectal Adenocarcinomas in Rats with DCE-MRI and Immunohistochemical Validation. *PLoS One*. 2017 Jan 6;12(1):e0169323. (IF 2.8)
6. Bamberg F, Hetterich H, Rospleszcz S, Lorbeer R, Auweter SD, Schlett CL, Schafnitzel A, Bayerl C, Schindler A, Saam T, Müller-Peltzer K, Sommer W, Zitzelsberger T, Machann J, **Ingrisch M**, Selder S, Rathmann W, Heier M, Linkohr B, Meisinger C, Weber C, Ertl-Wagner B, Massberg S, Reiser MF, Peters A. Subclinical Disease Burden as Assessed by Whole-Body MRI in Subjects With Prediabetes, Subjects With Diabetes, and Normal Control Subjects From the General Population: The KORA-MRI Study. *Diabetes*. 2017 Jan;66(1):158-169 (IF 8.7)
 7. Peller M, Willerdling L, Limmer S, Hossann M, Dietrich O, **Ingrisch M**, Sroka R, Lindner LH. Surrogate MRI markers for hyperthermia-induced release of doxorubicin from thermosensitive liposomes in tumors. *J Control Release*. 2016 Sep 10;237:138-46 (IF 7.8)
 8. Müller AM, Schmoehl KA, Knoop K, Schug C, Urnauer S, Hagenhoff A, Clevert DA, **Ingrisch M**, Niess H, Carlsen J, Zach C, Wagner E, Bartenstein P, Nelson PJ, Spitzweg C. Hypoxia-targeted 131I therapy of hepatocellular cancer after systemic mesenchymal stem cell-mediated sodium iodide symporter gene delivery. *Oncotarget*. 2016 Aug 23;7(34):54795-54810. (IF 5.2)
 9. Zimpel A, Preiss T, Roder R, Engelke H, **Ingrisch M**, Peller M, Rädler JO, Wagner E, Bein T, Lächelt U, Wuttke S. Imparting Functionality to MOF Nanoparticles by External Surface Selective Covalent Attachment of Polymers. *Chemistry of Materials*. 2016 May;28(10):3318-3326. (IF 9.5)
 10. Schneider MJ, Dietrich O, **Ingrisch M**, Helck A, Winter KS, Reiser MF, Staehler M, Casuscelli J, Notohamiprodjo M. Intravoxel Incoherent Motion Magnetic Resonance Imaging in Partially Nephrectomized Kidneys. *Invest Radiol*. 2016 May;51(5):323-30. (IF 5.2)
 11. Velroyen A, Bech M, Tapfer A, Yaroshenko A, Müller M, Paprottka P, **Ingrisch M**, Cyran CC, Auweter SD, Nikolaou K, Reiser MF, Pfeiffer F. Ex Vivo Perfusion-Simulation Measurements of Microbubbles as a Scattering Contrast Agent for Grating-Based X-Ray Dark-Field Imaging. *PLoS One*. 2015 Jul 2;10(7):e0129512. (IF 4.4)
 12. Paprottka PM, Roßpant S, **Ingrisch M**, Cyran CC, Nikolaou K, Reiser MF, Mack B, Gires O, Clevert DA, Zengel P. Reducing tumor growth and angiogenesis using a triple therapy measured with Contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *BMC Cancer*. 2015 May 8;15:373. (IF 3.3)
 13. Paolini M, Keeser D, **Ingrisch M**, Werner N, Kindermann N, Reiser M, Blautzik J. Resting-state networks in healthy adult subjects: a comparison between a 32-element and an 8-element phased array head coil at 3.0 Tesla. *Acta Radiol*. 2015 May;56(5):605-13. (IF 2.0)
 14. Sterzik A, Paprottka PM, Zengel P, Hirner H, Roßpant S, Eschbach R, Moser M, Havla L, **Ingrisch M**, Mack B, Reiser MF, Nikolaou K, Cyran CC. DCE-MRI biomarkers for monitoring an anti-angiogenic triple combination therapy in experimental hypopharynx carcinoma xenografts with immunohistochemical validation. *Acta Radiol*. 2015 Mar;56(3):294-303 (IF 2.0)
 15. Schwab F, **Ingrisch M**, Marcus R, Bamberg F, Hildebrandt K, Adrion C, Gliemi C, Nikolaou K, Reiser M, Theisen D. Tracer kinetic modeling in myocardial perfusion quantification using MRI. *Magn Reson Med*. 2015 Mar;73(3):1206-15. (IF 3.8)
 16. Eschbach RS, Fendler W, Kazmierczak PM, Hacker M, Rominger A, Carlsen J, Hirner-Eppeneder H, Schuster J, Moser M, Havla L, Schneider MJ, **Ingrisch M**, Spaeth L, Reiser MF, Nikolaou K, Cyran CC. Correlation of perfusion MRI and 18F-FDG PET imaging biomarkers for monitoring regorafenib therapy in experimental colon carcinomas with immunohistochemical validation. *PLoS One*. 2015 Feb 10;10(2):e0115543. (IF 4.4)
 17. Paprottka PM, Zengel P, Cyran CC, Paprottka KJ, **Ingrisch M**, Nikolaou K, Reiser MF, Clevert DA. Evaluation of multimodality imaging using image fusion with MRI and CEUS in an experimental animal model. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2015;61(2):143-50. (IF 1.8)
 18. Braunagel M, Radler E, **Ingrisch M**, Staehler M, Schmid-Tannwald C, Rist C, Nikolaou K, Reiser MF, Notohamiprodjo M. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging measurements in renal cell carcinoma: effect of region of interest size and positioning on interobserver and intraobserver variability. *Invest Radiol*. 2015 Jan;50(1):57-66. (IF 4.9)
 19. Winter KS, Helck AD, **Ingrisch M**, Staehler M, Stief C, Sommer WH, Braunagel M, Kazmierczak PM, Reiser MF, Nikolaou K, Notohamiprodjo M. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging assessment of kidney function and renal masses: single slice versus whole organ/tumor. *Invest Radiol*. 2014 Nov;49(11):720-7 (IF 4.4)
 20. Klotz LV, **Ingrisch M**, Eichhorn ME, Niemoeller O, Siedek V, Gürkov R, Clevert DA. Monitoring parotid gland tumors with a new perfusion software for contrast-enhanced ultrasound. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2014;58(1):261-9. (IF 2.2)

21. Paprottka PM, Zengel B, Cyran CC, **Ingrisch M**, Nikolaou K, Reiser MF, Clevert DA. Evaluation of multimodality imaging using image fusion with ultrasound tissue elasticity imaging in an experimental animal model. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2014;57(2):101-10. (IF 2.2)
22. Armbruster M, Sourbron S, Haug A, Zech CJ, **Ingrisch M**, Auernhammer CJ, Nikolaou K, Paprottka PM, Rist C, Reiser MF, Sommer WH. Evaluation of neuroendocrine liver metastases: a comparison of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography. *Invest Radiol.* 2014 Jan;49(1):7-14. (IF 4.4)
23. Cyran CC, Kazmierczak PM, Hirner H, Moser M, **Ingrisch M**, Havla L, Michels A, Eschbach R, Schwarz B, Reiser MF, Bruns CJ, Nikolaou K. Regorafenib effects on human colon carcinoma xenografts monitored by dynamic contrast-enhanced computed tomography with immunohistochemical validation. *PLoS One.* 2013 Sep 30;8(9):e76009.. (IF 3.5)
24. Maxien D, **Ingrisch M**, Meinel FG, Reiser M, Dietrich O, Nikolaou K. Quantification of Pulmonary Perfusion with Free-Breathing Dynamic Contrast-Enhanced MRI - A Pilot Study in Healthy Volunteers. *Rofo.* 2013 Jul 31. (IF 2.0)
25. Velroyen A, Bech M, Malecki A, Tapfer A, Yaroshenko A, **Ingrisch M**, Cyran CC, Auweter SD, Nikolaou K, Reiser M, Pfeiffer F. Microbubbles as a scattering contrast agent for grating-based x-ray dark-field imaging. *Phys Med Biol.* 2013 Feb 21;58(4):N37-46 (IF 2.9)
26. Luypaert R, **Ingrisch M**, Sourbron S, de Mey J. The Akaike information criterion in DCE-MRI: does it improve the haemodynamic parameter estimates? *Phys Med Biol.* 2012 Jun 7;57(11):3609-28. (IF 2.7)
27. Cyran CC, Paprottka PM, Schwarz B, Sourbron S, **Ingrisch M**, von Einem J, Pietsch H, Dietrich O, Hinkel R, Bruns CJ, Reiser MF, Wintersperger BJ, Nikolaou K. Perfusion MRI for monitoring the effect of sorafenib on experimental prostate carcinoma: a validation study. *AJR Am J Roentgenol.* 2012 Feb;198(2):384-91 (IF 2.9)
28. Cyran CC, von Einem JC, Paprottka PM, Schwarz B, **Ingrisch M**, Dietrich O, Hinkel R, Bruns CJ, Clevert DA, Eschbach R, Reiser MF, Wintersperger BJ, Nikolaou K. Dynamic contrast-enhanced computed tomography imaging biomarkers correlated with immunohistochemistry for monitoring the effects of sorafenib on experimental prostate carcinomas. *Invest Radiol.* 2012 Jan;47(1):49-57. (IF 5.5)
29. Biffar A, Sourbron S, Dietrich O, Schmidt G, **Ingrisch M**, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Combined diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced imaging of patients with acute osteoporotic vertebral fractures. *Eur J Radiol.* 2010 Dec;76(3):298-303. (IF 2.9)
30. Scherr MK, Seitz M, Müller-Lisse UG, **Ingrisch M**, Reiser MF, Müller-Lisse UL. MR-perfusion (MRP) and diffusion-weighted imaging (DWI) in prostate cancer: quantitative and model-based gadobenate dimeglumine MRP parameters in detection of prostate cancer. *Eur J Radiol.* 2010 Dec;76(3):359-66. (IF 2.9)
31. Biffar A, Sourbron S, Schmidt G, **Ingrisch M**, Dietrich O, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Measurement of perfusion and permeability from dynamic contrast-enhanced MRI in normal and pathological vertebral bone marrow. *Magn Reson Med.* 2010 Jul;64(1):115-24. (IF 3.3)
32. Dietrich O, Attenberger UI, **Ingrisch M**, Maxien D, Peller M, Nikolaou K, Reiser MF. Analysis of signal dynamics in oxygen-enhanced magnetic resonance imaging. *Invest Radiol.* 2010 Apr;45(4):165-73. (IF 4.7)
33. Sourbron S, **Ingrisch M**, Siefert A, Reiser M, Herrmann K. Quantification of cerebral blood flow, cerebral blood volume, and blood-brain-barrier leakage with DCE-MRI. *Magn Reson Med.* 2009 Jul;62(1):205-17. (IF 3.2)
34. Dietrich O, Raya JG, Reeder SB, **Ingrisch M**, Reiser MF, Schoenberg SO. Influence of multichannel combination, parallel imaging and other reconstruction techniques on MRI noise characteristics. *Magn Reson Imaging.* 2008 J

8.3 Übersichtsartikel (6)

1. Grandl S, **Ingrisch M**, Hellerhoff K. [Therapy monitoring of neoadjuvant therapy with MRI. RECIST and functional imaging]. *Radiologe.* 2014 Mar;54(3):233-40. (IF n.a.)
2. Ertl-Wagner B, **Ingrisch M**, Niyazi M, Schnell O, Jansen N, Förster S, la Fougère C. [PET-MR in patients with glioblastoma multiforme]. *Radiologe.* 2013 Aug;53(8):682-90. (IF 0.4)
3. **Ingrisch M**, Sourbron S. Tracer-kinetic modeling of dynamic contrast-enhanced MRI and CT: a primer. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2013 Jun;40(3):281-300. (IF 1.5)
4. Sommer WH, Sourbron S, Huppertz A, **Ingrisch M**, Reiser MF, Zech CJ. Contrast agents as a biological marker in magnetic resonance imaging of the liver: conventional and new approaches. *Abdom Imaging.* 2012 Apr;37(2):164-79. (IF 1.9)

5. Paprottka PM, Zengel P, **Ingrisch M**, Cyran CC, Eichhorn M, Reiser MF, Nikolaou K, Clevert DA. [Contrast-enhanced ultrasound in animal models]. Radiologe. 2011 Jun;51(6):506-13 (**IF 0.6**)
6. Attenberger UI, **Ingrisch M**, Büsing K, Reiser M, Schoenberg SO, Fink C. [Magnetic resonance imaging of pulmonary perfusion. Technical requirements and diagnostic impact]. Radiologe. 2009 Aug;49(8):739-47 (**IF 0.5**)

9 Publikationen

Die vorliegende kumulative Habilitationsarbeit umfasst die folgenden Arbeiten:

9.1 Tracer-kinetic modeling of dynamic contrast-enhanced MRI and CT: a primer

Michael Ingrisch, Steven Sourbron, [J Pharmacokinet Pharmacodyn \(2013\) 40:281-300](#)

Abstract Dynamic contrast-enhanced computed tomography (DCE-CT) and magnetic resonance imaging (DCE-MRI) are functional imaging techniques. They aim to characterize the microcirculation by applying the principles of tracer-kinetic analysis to concentration–time curves measured in individual image pixels. In this paper, we review the basic principles of DCE-MRI and DCE-CT, with a specific emphasis on the use of tracer-kinetic modeling. The aim is to provide an introduction to the field for a broader audience of pharmacokinetic modelers. In a first part, we first review the key aspects of data acquisition in DCE-CT and DCE-MRI, including a review of basic measurement strategies, a discussion on the relation between signal and concentration, and the problem of measuring reference data in arterial blood. In a second part, we define the four main parameters that can be measured with these techniques and review the most common tracer-kinetic models that are used in this field. We first discuss the models for the capillary bed and then define the most general four-parameter models used today: the twocompartment exchange model, the tissue-homogeneity model, the “adiabatic approximation to the tissue-homogeneity model” and the distributed-parameter model. In simpler tissue types or when the data quality is inadequate to resolve all the features of the more complex models, it is often necessary to resort to simpler models, which are special cases of the general models and hence have less parameters. We discuss the most common of these special cases, i.e. the uptake models, the extended Tofts model, and the onecompartment model. Models for two specific tissue types, liver and kidney, are discussed separately. We conclude with a review of practical aspects of DCE-CT and DCE-MRI data analysis, including the problem of identifying a suitable model for any given data set, and a brief discussion of the application of tracer-kinetic modeling in the context of drug development. Here, an important application of DCE techniques is the derivation of quantitative imaging biomarkers for the assessment of targeted therapeutics on tumors.

9.2 Time-resolved 3D pulmonary perfusion MRI: comparison of different k-space acquisition strategies at 1.5 and 3 T.

Attenberger, U.I., **Ingrisch, M.**, Dietrich, O., Herrmann, K., Nikolaou, K., Reiser, M.F., Schönberg, S.O., Fink, C., 2009. [Invest. Radiol. 44, 525–531.](#)

Purpose: Time-resolved pulmonary perfusion MRI requires both high temporal and spatial resolution, which can be achieved by using several nonconventional k-space acquisition techniques. The aim of this study is to compare the image quality of time-resolved 3D pulmonary perfusion MRI with different k-space acquisition techniques in healthy volunteers at 1.5 and 3T.

Methods: Ten healthy volunteers underwent contrast-enhanced time-resolved 3D pulmonary MRI on 1.5 and 3 T using the following k-space acquisition techniques:

(a) generalized autocalibrating partial parallel acquisition (GRAPPA) with an internal acquisition of reference lines (IRS), (b) GRAPPA with a single “external” acquisition of reference lines (ERS) before the measurement, and (c) a combination of GRAPPA with an internal acquisition of reference lines and view sharing (VS). The spatial resolution was kept constant at both field strengths to exclusively evaluate the influences of the temporal resolution achieved with the different k-space sampling techniques on image quality. The temporal resolutions were 2.11 seconds IRS, 1.31 seconds ERS, and 1.07 VS at 1.5 T and 2.04 seconds IRS, 1.30 seconds ERS, and 1.19 seconds VS at 3 T. Image quality was rated by 2 independent radiologists with regard to signal intensity, perfusion homogeneity, artifacts (eg, wrap around, noise), and visualization of pulmonary vessels using a 3 point scale (1 nondiagnostic, 2 moderate, 3 good). Furthermore, the signal-to-noise ratio in the lungs was assessed.

Results: At 1.5 T the lowest image quality (sum score: 154) was observed for the ERS technique and the highest quality for the VS technique (sum score: 201). In contrast, at 3 T images acquired with VS were hampered by strong artifacts and image quality was rated significantly inferior (sum score: 137) compared with IRS (sum score: 180) and ERS (sum score: 174). Comparing 1.5 and 3 T, in particular the overall rating of the IRS technique (sum score: 180) was very similar at both field strengths. At 1.5 T the peak signal-to-noise ratio of the ERS was significantly lower in comparison to the IRS and the VS technique (14.6 vs. 26.7 and 39.6 respectively, $P < 0.004$).

Conclusion: Using the IRS sampling algorithm comparable image quality and SNR can be achieved at 1.5 and 3 T. At 1.5 T VS offers the best possible solution for the conflicting requirements between a further increased temporal resolution and image quality. In consequence the gain of increased scanning efficiency from advanced k-space sampling acquisition techniques can be exploited for a further improvement of image quality of pulmonary perfusion MRI.

9.3 Quantitative pulmonary perfusion magnetic resonance imaging: influence of temporal resolution and signal-to-noise ratio.

Ingrisch, M., Dietrich, O., Attenberger, U.I., Nikolaou, K., Sourbron, S., Reiser, M.F., Fink, C., 2010. [Invest. Radiol. 45, 7–14.](#)

Purpose: To investigate the influence of the contrast-to-noise ratio (CNR) and temporal resolution of 3D dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging on the quantification of pulmonary perfusion parameters by means of Monte-Carlo simulations and a volunteer study.

Methods: Quantification of perfusion parameters such as pulmonary blood flow (PBF) and pulmonary blood volume (PBV) was simulated using synthetic data with varying CNR (noise standard deviations ranging from 0% to 25% of the parenchymal signal maximum) and different temporal resolutions from 1 to 5 seconds. Simulation results were compared with perfusion measurements in 9 healthy volunteers (age: 18–31) using dynamic 3D gradient-echo sequences with different k -space acquisition schemes, resulting in different temporal resolutions of 1.1, 1.3, and 2.0 seconds per volume and varying CNR. Lung parenchyma was segmented using a semiautomatic technique, and PBF, PBV, as well as MTT were determined pixelwise using Tikhonov-regularized deconvolution with an optimized L-curve criterion.

Results: The simulations showed a breakdown of the deconvolution algorithm for temporal resolutions lower than 3 s. PBF was increasingly underestimated with decreasing CNR; the temporal resolution had little influence on PBF estimates in the investigated range. PBV, on the other hand, was more dependent on the temporal resolution and showed less, but noticeable influence of the CNR. For low temporal resolutions, PBV was overestimated. In the volunteer study, no significant differences of PBF between the different sequences were found; however, PBV was underestimated by the slowest sequence, in contrast to the simulation results.

Conclusion: Both the mathematical simulations and volunteer measurements showed that the temporal resolution has less influence than the CNR on the quantification of PBF. On the other hand, PBV is more influenced by temporal resolution than by CNR. This indicates that the gain in measurement speed that can be obtained by modern acceleration schemes need not be invested in ultra-high temporal resolution. Instead, sequence optimization should aim for a suitable balance of sufficient CNR on the one hand, and sufficient temporal resolution on the other hand, whereas maintaining a high spatial resolution.

9.4 Quantification of pulmonary perfusion with free-breathing dynamic contrast-enhanced MRI - a pilot study in healthy volunteers.

Maxien, D., **Ingrisch, M.**, Meinel, F.G., Reiser, M., Dietrich, O., Nikolaou, K., 2013. [RöFo Fortschritte Auf Dem Geb. Röntgenstrahlen Nukl. 185, 1175–1181.](#)

Purpose: The assessment of pulmonary perfusion using dynamic contrast-enhanced (DCE) MRI is still limited in the clinical routine due to the necessity of breath holding. An acquisition technique for the quantitative assessment of pulmonary perfusion in free breathing was investigated in our study.

Materials and Methods: 10 healthy male volunteers underwent pulmonary DCE-MRI on a 1.5 T scanner. Each volunteer was examined twice: (a) in breath-hold half expiration and (b) during shallow free breathing. The pulmonary parenchyma was segmented automatically. The pulmonary plasma flow (PPF) and pulmonary plasma volume (PPV) were determined pixel-wise using a one-compartment model.

Results: All examinations were of diagnostic image quality. The measured mean values of the PPV were significantly lower in the breath-hold technique than during free breathing ((10.2 ± 2.8) ml/100ml vs. (12.7 ± 3.9) ml/100 ml); $p < 0.05$). A significant difference was also observed between both PPF measurements (mean PPF (206.2 ± 104.0) ml/100ml/min in breath-hold technique vs. (240.6 ± 114.0) ml/100 ml/min during free breathing; $p < 0.05$).

Conclusion: Free-breathing DCE-MRI appears to be suitable for the quantitative assessment of the pulmonary perfusion in healthy volunteers. The proposed segmentation and quantification approach does not suffer from the increased motion, as compared to the breath-holding measurement. The increased PPV and PPF during free breathing are in accordance with the results of previous studies concerning breathing influence on perfusion parameters. Overall, free-breathing DCE-MRI may be a promising technique for the assessment of pulmonary perfusion in various pathologies.

9.5 Assessment of pulmonary perfusion with breath-hold and free-breathing dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: quantification and reproducibility.

Ingrisch, M., Maxien, D., Schwab, F., Reiser, M.F., Nikolaou, K., Dietrich, O., 2014. [Invest. Radiol. 49, 382–389.](#)

Objectives: The purpose of this study was to investigate whether quantification of pulmonary perfusion from dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE MRI) yields more reproducible results with data acquired during free breathing than with data from conventional breath-hold measurements.

Material and Methods: Ten healthy male volunteers underwent 2 imaging sessions at a clinical 1.5-T MRI system, separated by a week T 1 day. Each of these sessions comprised 2 DCE MRI acquisitions: one performed during breath-hold and one during free, shallow breathing; both acquisitions were separated by at least 20 minutes. For all DCE MRI measurements, a standard dose of gadobutrol was used. Breath-hold measurements lasted 53 seconds; free-breathing acquisitions were performed in a total acquisition time of 146 seconds. Lung tissue was segmented automatically to minimize user influence, and pulmonary plasma flow (PPF) and volume (PPV) were quantified on a perpixel basis with a 1-compartment model. Free-breathing measurements were analyzed twice, (a) including data from the entire acquisition duration and (b) after truncation to the duration of the breath-hold measurements. For further statistical analysis, median values of the resulting parameter maps were determined. To assess intraindividual reproducibility, intraclass correlation coefficients and coefficients of variation between the first and second measurements were calculated for breath-hold, truncated, and full freebreathing measurements, respectively. Differences in the coefficients of variation were assessed with a nonparametric 2-sided paired Wilcoxon signed rank test.

Results: All 40 measurements were completed successfully. Maps of PPF and PPV could be calculated from both measurement techniques; PPF and PPV in the breath-hold measurements were significantly lower ($P < 0.001$) than in truncated and full free-breathing measurements. Both evaluations of the freebreathing measurements yielded higher intraclass correlation coefficients and lower coefficients of variation between the first and second measurements than the breath-hold measurements.

Conclusions: Besides offering substantially higher patient comfort, freebreathing DCE MRI acquisitions allow for pixelwise quantification of pulmonary perfusion and hence generation of parameter maps. Moreover, quantitative perfusion estimates derived from free-breathing DCE MRI measurements have better reproducibility than estimates from the conventionally used breath-hold measurements.

9.6 Detection of pulmonary embolism with free-breathing dynamic contrast-enhanced MRI.

Ingrisch, M., Maxien, D., Meinel, F.G., Reiser, M.F., Nikolaou, K., Dietrich, O., 2016. [J. Magn. Reson. Imaging JMRI 43, 887–893.](#)

Purpose: To evaluate the use of dynamic contrast-enhanced (DCE) magnetic resonance imaging (MRI) during free breathing for the detection of acute pulmonary embolism (PE).

Materials and Methods: Eighteen subjects underwent free-breathing DCE MRI at 1.5T, eight of whom were patients with acute PE, as confirmed by routine computed tomography pulmonary angiography (CTPA). The remaining 10 subjects were healthy volunteers with no history or signs of pulmonary disease. From all DCE MRI data, maps of relative signal enhancement were calculated and assessed for the presence or absence of perfusion defects in each lung by two readers. Interreader variability, sensitivity, and specificity of free-breathing DCE MRI for the detection of PE were calculated using CTPA as the gold standard.

Results: Of the 16 patient's lungs, 15 were affected by acute PE according to CTPA. In patients and volunteers, DCE MRI sensitivity was 93% and 87% for readers 1 and 2, with specificities of 95% and 90%, respectively. Interreader agreement was substantial, with $\kappa=0.77$ (95% confidence interval: 0.44–1.0).

Conclusion: Free-breathing DCE MRI may have potential use for the assessment of PE, and does not require patient cooperation in breath-holding

9.7 Quantification of perfusion and permeability in multiple sclerosis: dynamic contrast-enhanced MRI in 3D at 3T.

Ingrisch, M., Sourbron, S., Morhard, D., Ertl-Wagner, B., Kämpfel, T., Hohlfeld, R., Reiser, M., Glaser, C., 2012. [Invest. Radiol. 47, 252–258.](#)

Background and Purpose: The quantification of cerebral blood flow (CBF), cerebral blood volume (CBV), and blood-brain barrier permeability in scattered lesions in the brain is a methodological challenge. We aimed to investigate the feasibility of a 3D T1-weighted dynamic contrast-enhanced (DCE) MRI acquisition in combination with a 2-compartment modeling approach for the quantification of CBF, CBV and permeability surface area product (PS) in lesions, and normal-appearing white matter (NAWM) in patients with multiple sclerosis (MS).

Material and Methods: In all, 19 MS patients (mean age 35 years, 12 female) underwent DCE-MRI with a 3D T1-weighted spoiled gradient-echo sequence on a 3T MRI scanner. A total of 44 slices (thickness 3 mm) with an in-plane resolution of $1.7 \times 1.7 \text{ mm}^2$ (matrix size 128×104), providing coverage of the whole brain, were acquired every 2.1 seconds over a total measurement time of 420 s. Data postprocessing was performed using a set of 2-compartment models with automated model selection; CBF, CBV, and PS as a measure of blood-brain barrier leakage were determined in contrastenhancing (CE) and nonenhancing lesions as well as in NAWM.

Results: Perfusion quantification produced reasonable values in lesions as well as in NAWM. In CE lesions, CBF (22.9 (22.7) vs. 15.8 (6.7) mL/100 mL/min), CBV (1.18 (0.48) vs. 0.76 (0.19) mL/100 mL), and PS (0.98 (0.46) vs. 0.04 (0.03) mL/100 mL/min) were significantly ($P \leq 0.001$) higher than in NAWM. In nonenhancing lesions, a weakly ($P \leq 0.05$) significantly increased CBV of 1.00 (0.35) mL/100 mL, compared with NAWM, was observed.

Conclusion: Our study demonstrates the feasibility of 3D T1-weighted DCE-MRI for the quantitative assessment of CBF, CBV, and PS in NAWM as well as in

multiple MS lesions scattered throughout the brain, even without previous knowledge of their location. Quantification on the region level produced reasonable values both in lesions and in NAWM, but parameter maps would benefit from an increase in contrast-to-noise ratio. The increased values of CBF, CBV, and PS in CE lesions may reflect inflammatory activity, the heterogeneity of parameter estimates suggests a potential for lesion characterization. NAWM appears hypoperfused, this is in accordance with previous studies, but requires validation with a control group.

9.8 Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Suggests Normal Perfusion in Normal-Appearing White Matter in Multiple Sclerosis.

Ingrisch, M., Sourbron, S., Herberich, S., Schneider, M.J., Kümpfel, T., Hohlfeld, R., Reiser, M.F., Ertl-Wagner, B., 2017. [Invest. Radiol. 52, 135–141.](#)

Objectives: Multiple sclerosis (MS) is a chronic, inflammatory disease of the central nervous system and has been associated with reduced perfusion in normal-appearing white matter (NAWM). The magnitude of this hypoperfusion is unclear. The present study aims to quantify NAWM perfusion with dynamic contrast-enhanced (DCE) magnetic resonance imaging (MRI) in patients with relapsing-remitting (RR) MS and in a control group.

Materials and Methods: The statistical power of a DCE-MRI acquisition to reveal hypoperfusion in MS was estimated using a Monte Carlo simulation: synthetic tissue curves with a contrast-to-noise ratio of 8 were generated for MS patients and control group using perfusion values reported in previous studies. A compartment-uptake model was fitted to these curves, yielding estimates of cerebral blood flow (CBF), cerebral blood volume (CBV), and permeability-surface area product (PS). This was repeated 1000 times. Mean and standard deviation of the resulting distributions were used to calculate the statistical power of a DCE-MRI study to detect perfusion differences between 16 control subjects and 24 MS subjects. In an institutional review board-approved study, patients with RR-MS (n = 24; mean age, 36 years; 17 women, mean Enhanced Disability Status Scale score, 3.25) and patients without history or symptoms of neurological disorder (n = 16; mean age, 49 years; 9 women) underwent a DCE-MRI examination with a previously established MRI protocol (3D SPGR sequence; 2.1 seconds temporal resolution; 44 slices; spatial resolution, 1.7 × 1.7 × 3 mm). Regions were defined manually in the middle cerebral artery; in the frontal, periventricular, and occipital NAWM; in the pons; and in the thalamus, and CBF, CBV, and PS were quantified using a compartment-uptake model. Parameter differences between MS and control groups were evaluated using a mixed linear model with subjects as random effect and controlling for age and sex. A P value of less than 0.05 was considered to indicate statistical significance.

Results: For all but one of previously reported effect sizes, the simulation study estimated a statistical power of 80% to 100% to detect reduced CBF in MS. In the patient study, mean (standard deviation) CBF in NAWM was 11.0 (15.1) and 10.4 (8.2) mL/100 mL per minute in the MS and control groups, respectively. Mean CBV in NAWM was 0.50 (0.45) mL/100 mL in the MS group and 0.48 (0.28) mL/100 mL in the control group. Mean values of PS in NAWM were 0.002 mL (0.027)/100 mL per minute in the control group and −0.001 (0.015) mL/100 mL

per minute in the MS patients. Differences between patient groups were not statistically significant for CBF, CBV, mean transit time, and PS ($P = 0.44$, $P = 0.20$, $P = 0.78$, $P = 0.66$, respectively). In both groups, the influence of age on any parameter was nonsignificant. Cerebral blood flow and CBV in the thalamus and pons were significantly higher than in NAWM regions ($P < 1e-4$); mean transit time was significantly shorter than in NAWM ($P < 1e-4$). Permeability-surface area product was not significantly different from zero ($P > 0.25$) in all evaluated regions.

Conclusions: Despite high statistical power, we could not confirm previous reports of NAWM hypoperfusion in MS. This indicates that, at least in our patient cohort, potential hypoperfusion is much less pronounced than reported in previous studies. Key Words: dynamic contrast-enhanced

9.9 Radiomic Analysis Reveals Prognostic Information in T1-Weighted Baseline Magnetic Resonance Imaging in Patients With Glioblastoma.

Ingrisch, M., Schneider, M.J., Nörenberg, D., Negro de Figueiredo, G., Maier-Hein, K., Suchorska, B., Schüller, U., Albert, N., Brückmann, H., Reiser, M., Tonn, J.-C., Ertl-Wagner, B., 2017. [Invest. Radiol. 52, 360–366.](#)

Objectives: The aim of this study was to investigate whether radiomic analysis with random survival forests (RSFs) can predict overall survival from T1-weighted contrast-enhanced baseline magnetic resonance imaging (MRI) scans in a cohort of glioblastoma multiforme (GBM) patients with uniform treatment.

Materials and Methods: This retrospective study was approved by the institutional review board and informed consent was waived. The MRI scans from 66 patients with newly diagnosed GBM from a previous prospective study were analyzed. Tumors were segmented manually on contrast-enhanced 3-dimensional T1-weighted images. Using these segmentations, $P = 208$ quantitative image features characterizing tumor shape, signal intensity, and texture were calculated in an automated fashion. On this data set, an RSF was trained using 10-fold cross validation to establish a link between image features and overall survival, and the individual risk for each patient was predicted. The mean concordance index was assessed as a measure of prediction accuracy. Association of individual risk with overall survival was assessed using Kaplan-Meier analysis and a univariate proportional hazards model.

Results: Mean overall survival was 14 months (range, 0.8–85 months). Mean concordance index of the 10-fold cross-validated RSF was 0.67. Kaplan-Meier analysis clearly distinguished 2 patient groups with high and low predicted individual risk ($P = 5.5 \times 10^{-5}$). Low predicted individual mortality was found to be a favorable prognostic factor for overall survival in a univariate Cox proportional hazards model (hazards ratio, 1.038; 95% confidence interval, 1.015–1.062; $P = 0.0059$).

Conclusions: This study demonstrates that baseline MRI in GBM patients contains prognostic information, which can be accessed by radiomic analysis using RSFs.

9.10 Prediction of ⁹⁰Y-Radioembolization Outcome from Pre-therapeutic Factors with Random Survival Forests.

Ingrisch, M., Schöppe, F., Paprottka, K.J., Fabritius, M., Strobl FF, De Toni E., Ilhan, H., Todica, A., Michl, M., Paprottka, P.M., 2017. [J Nucl Med.](#) [EPub ahead of Print]

Purpose To predict outcome of ⁹⁰Y radioembolization in patients with intrahepatic tumors from pre-therapeutic baseline parameters and to identify predictive variables using a machine-learning approach based on random survival forests (RSF).

Materials and methods: In this retrospective study, 366 patients with primary (n=92) or secondary (n=274) liver tumors who had received ⁹⁰Y radioembolization were analyzed. A random survival forest was trained to predict individual risk from baseline values of cholinesterase, bilirubin, type of primary tumor, age at radioembolization, hepatic tumor burden, presence of extrahepatic disease and sex. The predictive importance of each baseline parameter was determined using the minimal depth concept, and the partial dependency of predicted risk on the continuous variables bilirubin level and cholinesterase level was determined.

Results: Median overall survival was 11.4 months (95% C.I. 9.7-14.2 months) with 228 deaths observed during the observation period. The random survival forest analysis identified baseline cholinesterase and bilirubin as the most important variables with the forest-averaged lowest minimal depth of 1.2 and 1.5, followed by the type of primary tumor (1.7), age (2.4), tumor burden (2.8) and presence of extrahepatic disease (3.5). Sex had the highest forest-averaged minimal depth (5.5), indicating little predictive value. Baseline bilirubin levels above 1.5 mg/dl were associated with a steep increase in predicted mortality. Similarly, cholinesterase levels below 7.5 U/ predicted a strong increase in mortality. The trained random survival forest achieved a concordance index of c=0.657, with a standard error of 0.02, comparable to c=0.652 (0.02) of a previously published Cox proportional hazards model.

Conclusion: Random survival forests are a simple and straightforward machine learning approach for prediction of overall survival. Predictive performance of the trained model was similar to a previously published Cox regression model. The model has revealed a strong predictive value of baseline cholinesterase and bilirubin levels with a highly nonlinear influence of each parameter.

10 Danksagung

Ohne die vertrauensvolle, langjährige Unterstützung von Prof. Dr. Dr. Maximilian Reiser und seinem Nachfolger, Prof. Dr. Jens Ricke, wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Besonders dankbar bin ich den beiden Institutsdirektoren für die freundliche Aufnahme in der Radiologie, die es mir ermöglicht hat, in dem spannenden Grenzbereich zwischen Medizin, Physik und Informatik zu forschen. Für die Möglichkeit und den Freiraum, meine eigenen Projekte in enger Zusammenarbeit mit Radiologinnen und Radiologen initiieren, bearbeiten und abschließen zu können bin ich beiden Institutsdirektoren zutiefst dankbar.

Dank gebührt auch meinen drei Fachmentoren Prof. Dr. Jens Ricke, Prof. Dr. Birgit Ertl-Wagner und Prof. Dr. Reinhard Hohlfeld für die vertrauensvolle Betreuung dieser Habilitationsarbeit.

Besonders dankbar bin ich Prof. Dr. Birgit Ertl-Wagner für das langjährige Mentoring, für die Inspiration zu vielen Projekten, für die Aufnahme in ihre Forschungsgruppe und für unseren gemeinsamen akademischen Weg.

Die Physikabteilung in der Klinik und Poliklinik für Radiologie in all ihren wechselnden Besetzungen war und ist mir die langjährige Heimat im Klinikum Großhadern. Dank gebührt Dr. Michael Peller und Prof. Dr. rer.nat. Dr. med. habil Olaf Dietrich für das akademische Zuhause und unsere lange, kontinuierliche und enge Zusammenarbeit. Unseren jungen Physikern und Physikerinnen bin ich dankbar für die täglichen Herausforderungen innerhalb und außerhalb der Physik – als Betreuer von Bachelor-, Master- und Doktorarbeiten lernt man anscheinend mindestens genauso viel wie als Betreuer. Ohne die Unterstützung unserer EDV-Gruppe, die mir bereitwillig immer die aberwitzigsten Wünsche erfüllt, wäre diese Arbeit unendlich viel schwieriger geworden. Danke!

Mit vielen ärztlichen Kolleginnen und Kollegen innerhalb und außerhalb der Radiologie habe ich in vielen Projekten eng zusammengearbeitet. Ich kann hier unmöglich alle nennen – aber diese Zusammenarbeit und die Nähe zur Klinik macht die Arbeit als Physiker in Radiologie so spannend.

Meiner ganzen Familie, von klein bis groß, gebührt mein größter Dank.