

DISS. ETH NO. 19940

**DESIGN AND APPLICATIONS OF ADVANCED
DIFFUSION-WEIGHTED IMAGING TECHNIQUES**

A dissertation submitted to the
ETH ZURICH

for the degree of
Doctor of Sciences

presented by
CAROLIN REISCHAUER
Diplom-Physikerin, Universität Hamburg
born July 3rd, 1980
citizen of Germany

accepted on the recommendation of
Prof. Dr. Peter Bösiger, examiner
Prof. Dr. Matthias Stuber, co-examiner
Prof. Dr. med. Christoph A. Binkert, co-examiner

2011

Summary

In recent years, functional magnetic resonance imaging methods have increasingly been gaining importance for medical imaging. One of these is diffusion-weighted imaging (DWI) which measures the thermally-driven random motion of water molecules, the so-called Brownian motion. In human tissue, diffusion is restricted by various barriers such as cell membranes and organelles. Thus, DWI permits drawing conclusions on tissue structure at the microscopic level. For this reason, DWI holds promise for providing biomarkers in various pathological states.

Presently, DWI is most prominently used for the diagnosis of ischemic stroke but applications in oncologic imaging for tumor detection and tumor characterization are on the rise. Beyond that, DWI allows for concurrent therapy monitoring which might permit adjusting therapeutic strategies and, as a consequence, increase cost-efficiency. Up to now, the mean value of the apparent diffusion coefficient (ADC) over the tumor is evaluated to assess treatment success but heterogeneity of tumor response can compromise the results. Therefore, further developments are needed to improve and validate reliability of diffusion parameters as biomarkers of disease stage and disease progression.

In particular, DWI suffers from an intrinsically low signal-to-noise ratio (SNR) which limits the achievable image resolution. Ultra-high

Summary

field strengths might permit higher image resolutions through the associated linear SNR gain. However, susceptibility-induced image distortions and image blurring increase with the main magnetic field strength. Both drawbacks can be addressed using parallel imaging (PI) methods for which a greater range of PI acceleration factors has been predicted at ultra-high field strengths. Alternatively, reduced field-of-view (FOV) acquisition can be applied if the object allows for an extensive truncation of the FOV in at least one direction.

In addition, the relatively low SNR of DWI limits measurement precision of ensuing diffusion parameters. Thus, diffusion phantoms that provide a gold standard for quality control and sequence optimization need to be developed with regard to clinical applications.

The aim of the present thesis is to address limitations of DWI that stem from the intrinsically low SNR and from image artifacts in order to advance DWI as a dedicated tool for tumor detection, for tumor characterization as well as for treatment monitoring.

Using comprehensive simulations, the potential of ultra-high field strengths for high-resolution DWI is explored. When higher PI reduction factors are applied at 7 T to compensate for increased susceptibility-induced image artifacts in comparison to 3 T, it is shown that the point spread function is narrower at the higher main field strengths which corresponds to an increased actual image resolution. On the contrary, a SNR benefit occurs only at relatively low PI reduction factors which are insufficient to eliminate susceptibility-induced geometric distortions. The results of the simulations are confirmed by phantom experiments.

In the next step, an anisotropic diffusion phantom which features a temperature-controlled environment is constructed. The setup ensures high repeatability of diffusion measurements and ensuing diffusion parameters for quality control and thereby allows for sequence optimization with regard to clinical applications. Temperature dependence of

several diffusion parameters is investigated and compared to computer simulations. Using bootstrap techniques, applicability is exemplified by the comparison and optimization of different diffusion-encoding schemes.

In a prospective clinical study of patients suffering from prostate cancer, it is shown that reduced FOV techniques allow for high image resolutions without the occurrence of geometric distortions or image blurring and hence enable the detection of focal tumors. Diagnostic accuracy of lesion detection based on ADC maps is shown to be higher than when T_2 -weighted images are analyzed. Moreover, it is demonstrated that the ADC, in contrast to the fractional anisotropy value, is a highly accurate and precise biomarker for tumor detection.

In a further prospective study, concurrent treatment monitoring is successfully demonstrated in a cohort of cancer patients with prostate cancer-induced bone metastases treated with anti-androgen therapy. Thereby, a novel voxel-wise method, the so-called functional diffusion map (fDM), is utilized which statistically analyzes the magnitude and direction of the ADC change under therapy. Ultimately, the tumor is thereby segmented into regions with significantly increased, significantly decreased, and unchanged ADC. Thereby, the segmentation threshold is determined in healthy reference tissue. It is shown that the fDM permits revealing the spatial heterogeneity of tumor response within individual bone metastases.

Using Monte Carlo simulations, the diagnostic accuracy of the fDM is comprehensively investigated in the last step and means for its optimization are derived. The diagnostic accuracy of the fDM depends on the measurement precision of the ADC and the accuracy of the segmentation threshold. It is shown to be impaired by differing ADCs in neoplastic and healthy reference tissue resulting in erroneously determined segmentation thresholds. This problem can be addressed by decreasing the maximum b-factor and increasing the

Summary

number of signal averages at the maximum b-factor or alternatively the number of b-factors while favoring schemes with higher b-factors.

It is anticipated that the presented techniques and methodologies will increase the reliability and comparability of future clinical DWI studies and thereby ameliorate the impact of DWI in oncologic imaging not only for tumor detection and tumor characterization but also for concurrent treatment monitoring.

Zusammenfassung

In den letzten Jahren haben funktionelle Magnetresonanztomographie-Verfahren in der medizinischen Bildgebung zunehmend an Bedeutung gewonnen. Eines dieser Verfahren ist die Diffusionsbildgebung (engl. diffusion-weighted imaging, DWI), welche die Diffusion von Wassermolekülen im menschlichen Gewebe in vivo und nichtinvasiv misst. Unter der Diffusion versteht man dabei die ständige, zufällige Wärmebewegung der Wassermoleküle, die sogenannte Brownsche Molekularbewegung. Diese wird im Gewebe durch verschiedene Strukturen, wie Zellmembranen und Organellen, eingeschränkt, wodurch Rückschlüsse auf die mikroskopischen Gewebeeigenschaften im Organismus gezogen werden können. Aus diesem Grund eignen sich aus der DWI abgeleitete Parameter als diagnostische Biomarker für verschiedene pathologische Prozesse.

Das zurzeit verbreitetste Anwendungsgebiet der DWI ist die Diagnose von ischämischen Schlaganfällen, jedoch wird sie auch vermehrt in der onkologischen Bildgebung zur Tumordetektion und Tumorcharakterisierung eingesetzt. Darüber hinaus richtet sich das Interesse zunehmend auf Therapiemonitoring, welches die frühzeitige Anpassung therapeutischer Massnahmen, und als Folge dessen die Reduzierung anfallender Kosten im Gesundheitswesen, erlaubt. Derzeit wird der Therapieerfolg

Zusammenfassung

anhand der Veränderung des Mittelwertes des Diffusionskoeffizienten (engl. apparent diffusion coefficient, ADC) über den Tumor beurteilt. Die Ergebnisse können allerdings aufgrund örtlich variierender Tumorreaktion verwässert sein. Deshalb bedarfes weiterer Entwicklungen um die Reliabilität von Diffusionsparametern als Biomarker für das Erkrankungsstadium und den Krankheitsverlauf zu etablieren und zu verifizieren.

Im Besonderen leidet die DWI unter einem relativ niedrigen Signal-zu-Rausch-Verhältnis (engl. signal-to-noise ratio, SNR), welches die erreichbare Bildauflösung limitiert. Die DWI könnte daher vom Übergang zu höheren Magnetfeldstärken profitieren, welche über ein höheres intrinsisches SNR verfügen. Einem möglichen Signalgewinn bei hohen Feldstärken stehen jedoch verstärkte Bildverzerrungen und verminderte Bildschärfe gegenüber. Beide Probleme können durch parallele Bildgebung adressiert werden. Diese profitiert vom Übergang zu höheren Feldstärken aufgrund höherer erreichbarer Reduktionsfaktoren. Falls die Geometrie des abzubildenden Organes dies zulässt, können alternativ Sequenzen genutzt werden, welche einen reduzierten Bildausschnitt in Phasenkodierrichtung darstellen.

Das relativ niedrige SNR begrenzt darüber hinaus die Messgenauigkeit abgeleiteter Diffusionsparameter. Deshalb ist die Optimierung von Messprotokollen im Hinblick auf klinische Studien von äusserster Wichtigkeit. Hierfür müssen anisotrope Diffusionsphantome entwickelt werden, welche eine Art Goldstandard definieren.

In der vorliegenden Arbeit werden Grenzen der DWI, welche aus den der Methode inhärenten Bildartefakten sowie dem intrinsisch niedrigen SNR resultieren, mit dem Ziel untersucht, die DWI zunehmend als Methode zur Tumordetektion, zur Tumorcharakterisierung sowie zum Therapiemonitoring zu etablieren.

Zunächst wird in der vorliegenden Arbeit das Potential von sehr hohen Magnetfeldstärken für hochaufgelöste DWI in umfangreichen Simulatio-

nen analysiert. Es wird gezeigt, dass die tatsächliche Bildauflösung, welche durch T_2^* Zerfall begrenzt wird, bei 7 T höher als bei 3 T ist, wenn man voraussetzt, dass bei 7 T höhere Reduktionsfaktoren angewendet werden müssen um ausgeprägtere Bildartefakte zu kompensieren. Im Gegensatz hierzu zeigt sich, dass die DWI im Hinblick auf das SNR nur bei relativ niedrigen Reduktionsfaktoren profitiert. Phantommessungen werden durchgeführt, welche die Ergebnisse der Simulationen bestätigen.

Im nächsten Schritt wird ein temperaturstabilisiertes, anisotropes Diffusionsphantom beschrieben, welches eine hohe Wiederholbarkeit von Diffusionsmessungen zur Qualitätskontrolle und zur Sequenzoptimierung, im Hinblick auf klinische Studien, ermöglicht. Die Temperaturabhängigkeit mehrere Diffusionsparameter wird untersucht und mit Simulationen verglichen. Als Anwendungsbeispiel werden verschiedene diffusionskodierende Gradientenschemata mit Hilfe von Bootstrapverfahren verglichen und optimiert.

In einer prospektiven klinischen Studie mit Prostatakrebspatienten wird nachgewiesen, dass scharfe, hochaufgelöste Diffusionsbilder ohne sichtbare geometrische Verzerrungen durch die Darstellung eines reduzierten Bildausschnittes in Phasenkodierrichtung realisiert werden können. Dieses Verfahren ermöglicht die Darstellung fokaler Tumoren. Es wird gezeigt, dass die diagnostische Genauigkeit der Tumordetektion auf Basis des ADC höher ist als unter zur Hilfenahme von T_2 -gewichteten Bildern. Darüber hinaus ergibt sich, dass der ADC ein genauer und präziser Biomarker für die Tumordetektion ist.

In einer weiteren prospektiven Studie wird in der vorliegenden Arbeit erfolgreiches Therapiemonitoring mit Hilfe der DWI illustriert. Hierbei wird der Behandlungserfolg in Knochenmetastasen von Prostatakrebspatienten unter anti-hormoneller Therapie untersucht. Dabei wird eine neuartige Technik genutzt, welche die voxelweise Analyse des Therapieerfolges ermöglicht, die sogenannte funktionelle Diffusionskarte (engl. functio-

Zusammenfassung

nal diffusion map, fDM). Diese segmentiert den Tumor auf der Basis eines statistisch bestimmten Schwellwertes voxelweise in Abhängigkeit von der Stärke und Richtung der Veränderung des ADC während der Therapie. Der Schwellwert wird hierbei in gesundem Referenzgewebe bestimmt. Es zeigt sich, dass die fDM die Darstellung der Heterogenität des Behandlungserfolges in Knochenmetastasen ermöglicht.

Im letzten Schritt wird die diagnostische Genauigkeit der fDM mit Hilfe umfangreicher Monte Carlo Simulationen untersucht und Massnahmen zu ihrer Optimierung abgeleitet. Die diagnostische Genauigkeit hängt von der Messpräzision des ADC sowie der Genauigkeit des bestimmten Schwellwertes ab. Es wird gezeigt, dass sie durch abweichende ADCs in Tumor- und Referenzgewebe eingeschränkt sein kann. Dieser Fehler kann durch ein Herabsetzen des maximalen b-Faktors, der Mittelung einer grösseren Anzahl von Bilder beim maximalen b-Faktor sowie der Akquisition mehrere b-Faktoren minimiert werden.

Es ist zu erwarten, dass die präsentierten Techniken und Methodologien die Qualität und die Vergleichbarkeit zukünftiger klinischer Studien erhöhen werden und als Folge dessen den Einfluss der DWI in der onkologischen Bildgebung.