Quantitative Messung der Hirnperfusion in intrakraniellen Ultraschall Bildsequenzen

Volker Metzler, Günter Seidel*, Daniel Toth
Lars Claassen*, Til Aach

Institut für Signalverarbeitung und Prozeßrechentechnik
* Klinik für Neurologie
Medizinische Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160, D–23538 Lübeck
metzler@isip.mu-luebeck.de

Zusammenfassung. Die Darstellung und quantitative Auswertung der Hirnperfusion liefert wichtige diagnostische Hinweise. Mit der Computer– bzw. Magnet–Resonanz Tomographie stehen hierfür derzeit kosten– und zeitintensive Verfahren zur Verfügung. Demgegenüber stellt die Echodensitometrie eine alternative, mobil einsetzbare Methode dar. Das dabei verwendete Ultraschallkontrastmittel besteht aus gasgefüllten Mikrobläschen und bringt daher nur eine minimale Patientenbelastung mit sich. Verschiedene Faktoren schränken allerdings die Bildqualität drastisch ein. Dieser Beitrag stellt eine neuartige Methode zur automatischen Quantifizierung der zerebralen Mikrozirkulation vor. Hierzu werden Harmonic Imaging Bildsequenzen mit stetig steigendem Aufnahmeintervall aufgenommen. Dadurch kann eine Sättigungskurve des Kontrastmittels im Blut ermittelt werden, aus deren Steigung sich die Flußgeschwindigkeit ergibt. Ein normiertes Maß für die Hirnperfusion ist hieraus ableitbar. Weiterhin wird eine Verbesserung des Verfahrens vorgeschlagen, die auf den Musterspektrum der tiefpaßgefilterten Bildsequenz basiert.

Schlüsselwörter: Transkranieller Ultraschall, akustische Densitometrie, Harmonic Imaging, Hirnperfusion, Quantifizierung, Musterspektrum

1 Einleitung

Die Darstellung und quantitative Erfassung der Hirnperfusion liefert wichtige diagnostische Hinweise auf zerebrovaskulare Erkrankungen. Mit der digitalen intraarteriellen Angiographie und der Computer– bzw. Magnet–Resonanztomographie ist es möglich, Aussagen über die Hirnperfusion aus der Kinetik eines Kontrastmittels abzuleiten. Die Bildgebung mittels CT/NMR–Technik ist zeit– und kostenintensiv. Die Meßstationen sind darüber hinaus ortsgebunden, so daß die teilweise schwerkranken Patienten zu diesen Systemen gebracht werden müssen.

Hierzu bietet die Ultraschallbildgebung (US) eine Alternative, da beispielsweise auch der Blutfluß im Herz aus US–Bildsequenzen meßbar ist. Weiterhin ermöglicht die mobile Einsetzbarkeit von Ultraschallgeräten eine Untersuchung am Krankenbett. Leider führt die intrakranielle Bildgebung zu einer zusätzlichen

Qualitätsverschlechterung des ohnehin für seinen hohen Rauschanteil bekannten Verfahrens. Alledings ist man seit einiger Zeit in der Lage, durch den Einsatz spezieller US–Kontrastmittel und der Bildgebung mittels Harmonic Imaging die zerebrale Mikrozirkulation in ausreichender Qualität darzustellen [1].

Da die Ultraschallbildgebung die zeitkritischen Diagnosen bei der Untersuchung der Hirndurchblutung potentiell liefern kann, wird an der *Medizinischen Universität zu Lübeck* die Echodensitometrie als mobile "Bedside"–Methode zur quantitativen Erfassung der Mikrozirkulation ausgebaut. Das verwendete Kontrastmittel besteht aus gasgefüllten Mikrobläschen, wodurch die Patientenbelastung minimal ist. Ebenso sprechen der hohe Patientennutzen sowie die vergleichsweise geringen Kosten für den Einsatz des Verfahrens.

2 Bildgebung mit Harmonic Imaging

In der Regel ist die Qualität von Ultraschallbildern stark eingeschränkt. Bei intrakraniellen B–Mode Echosequenzen ist sie zusätzlich durch die starke Reflektion des Schalls am Schädelknochen reduziert. Um den Blutfluß im Gehirn dennoch darzustellen, wird mit Hilfe eines Kontrastmittels eine Signalverstärkung der Mikrozirkulation erreicht. Dazu werden gasgefüllte Bläschen injiziert, die einen hohen Schallwiderstand haben und bei Auftreffen des Ultraschalls linear oder nicht–linear streuen, bzw. bei höheren Schalldrücken schadensfrei zerplatzen. Die Resonanzfrequenz des Kontrastmittels liegt im Bereich des diagnostischen Ultraschalls (Mittenfrequenz 1.8 MHz). Bei der nicht–linearen Streuung entstehen harmonische Schwingungen, also Vielfache dieser Grundfrequenz.

Ultraschallbilder resultieren aus Impedanzunterschieden an Gewebeübergängen. Herkömmliche B–Mode Bilder zeichnen lediglich das Grundfrequenzband auf. Demgegenüber werden beim Harmonic Imaging auch harmonische Oberschwingungen (vorwiegend 3.6 MHz, in geringem Maße auch 7.2 MHz) erfaßt, die vor allem von Resonanzphänomenen des Kontrastmittels stammen [2]. Dies führt zu einem verbesserten Signal/Rausch–Verhältnis (SNR). Dadurch wird im Vergleich mit herkömmlichem B–Mode Ultraschall eine erhöhte Sensitivität der Kontrastmitteldarstellung erreicht.

Da die US–Bildgebung auf der Reflektion kohärenter Wellen beruht, sind die Bilder mit signalabhängigem Speckle–Rauschen behaftet. Dabei wird aufgrund von Interferenzen die Kohärenz der reflektierten Wellenfronten gestört. Die daraus resultierende granuläre Erscheinung des Specklemusters gibt die axiale und laterale Auflösung des Ultraschallsensors wieder. Eine lineare Rauschunterdrückung wird hier durch die axiale örtliche Integration des rückgestrahlten Schalls erreicht (integrated Backscatter, IBS) [3]. Abb. 1 zeigt ein intrakranielles B–Mode– (*links*) und ein IBS–Bild (*rechts*). Diese Art der Rauschfilterung ist für die hier verfolgte Anwendung ausreichend (Kap. 3). Allerdings existieren neben der örtlichen Mittelung auch nichtlineare Verfahren, die eine selektive Filterung des Specklemusters vornehmen und damit Konturen weitestgehend erhalten [4].

Der kombinierte Einsatz von Kontrastmitteln zur Signalverstärkung und Harmonic Imaging Bildgebung ermöglicht die quantitative Auswertung der intrakraniellen Perfusion.

Abb. 1. B–Mode Ultraschallbild (*links*) und gefiltertes IBS–Bild (*rechts*). Beide Bilder zeigen horizontale Schnitte durch das Gehirn eines Hundes. Der seitliche Schädelknochen ist jeweils im oberen Teil des Schallkegels zu erkennen.

3 Quantifizierung der Hirnperfusion

Die Durchblutung eines Gefäßes ergibt sich aus dem Produkt der Flußgeschwindigkeit v des Blutes und der Durchschnittsfläche a des Gefäßes. Zur Quantifizierung der Perfusion in einer bestimmten Hirnregion kann für beide Parameter eine proportionale Maßzahl aus den US–Sequenzen ermittelt werden: die Geschwindigkeit, mit der sich das Kontrastmittel in der betreffenden Region anreichert, und die maximal meßbare Konzentration des Kontrastmittels.

Bei Auftreffen eines Schallpulses werden die Mikrobläschen des Kontrastmittels weitestgehend zerstört. Um ein weiteres Bild zu erzeugen, muß sich das Kontrastmittel also erst wieder in der Mikrozirkulation anreichern. Die Konzentration des Kontrastmittels in den Gefäßen hängt also vom Zeitintervall zwischen den Aufnahmen ab. Daher ist die zerebrale Durchblutung erst ab einem bestimmten minimalen Pulsintervall bestimmbar, das a priori nicht bekannt ist. Zur Bestimmung der Flußgeschwindigkeit des Kontrastmittels ist es wiederum nötig unterschiedliche Pulsintervalle zu betrachten, um die zeitliche Veränderung der Konzentration zu erfassen. Aus diesen Überlegungen ergibt sich, daß beide Parameter aus einer Bildsequenz nur dann ermittelt werden können, wenn das Zeitintervall zwischen zwei Bildern stetig steigt. Im folgenden werden zwei verwandte Methoden zur Quantifizierung der Perfusion anhand dieser Bildsequenzen beschrieben.

Um möglichst aussagekräftige Meßwerte zu erhalten, wird zunächst durch Subtraktion des zeitlichen Mittelwertes, Binarisierung und anschließende zeitliche Minimierung eine adaptive Maske des durchbluteten Gewebes erstellt (Abb. 2, *links*). Meßwerte werden nur innerhalb dieses Bereiches erhoben, da lediglich hier das Kontrastmittel nachzuweisen ist.

Modellierung. Die Integration über dem maskierten tiefpaßgefilterten Bildbereich liefert ein Maß für die Konzentration des Kontrastmittels im Gewebe. Das Auftragen dieser bildweise gemessenen Videointensität (VI) über dem steigenden Pulsintervall (PI) liefert ein VI/PI–Diagram (Abb. 2, *rechts*), das die Konzentrationsveränderung deutlich macht. Die Meßwerte liegen dann auf einer Exponentialkurve, die durch die Funktion

$$\gamma(t) = A(1 - \exp(-\beta t)) + \gamma_0 \tag{1}$$

modelliert werden kann [5]. Hierbei gibt $A' = A + \gamma_0$ die Asymptote der Kurve an, β beschreibt ihre Steigung und γ_0 bezeichnet ihren Schnittpunkt mit der γ–Achse. Der Parameter A ist ein Maß für die maximale Konzentration, also die Sättigung des Kontrastmittels, wärend β dessen Geschwindigkeit beschreibt. Da $A \propto a$ und $\beta \propto v$ gelten, ist das Produkt $A\beta$ eine diagnostisch wichtige Maßzahl für die Perfusion im untersuchten Hirnbereich.

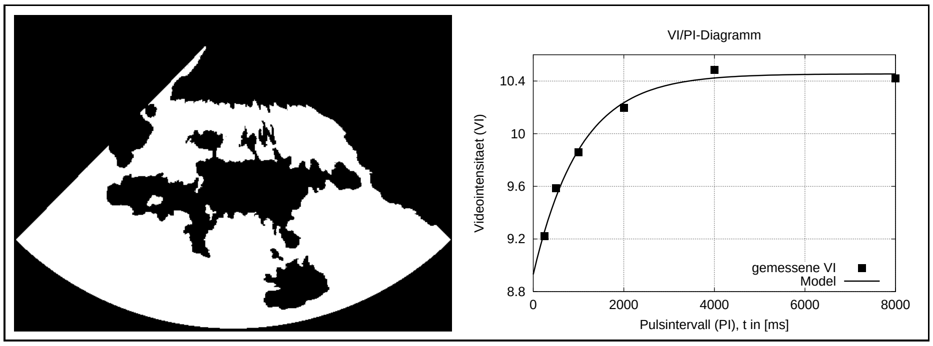

Abb. 2. *Links:* Adaptive Maske des durchbluteten Hirnbereichs. *Rechts:* Meßwerte für die Pulsintervalle 250ms, 500ms, 1000ms, 2000ms, 4000ms und 8000ms werden durch die Exponentialfunktion (1) mit $A = 1.52$, $\beta = 9.7 \cdot 10^{-4}$ und $\gamma_0 = 8.93$ modelliert.

Musterspektrum. Die sukzessive morphologische Opening–Filterung einer binären Textur und anschließende Flächenbestimmung sowie Normierung, liefert die Größenverteilung Ω_i der in der Textur enthalten Strukturen. Die diskrete Ableitung $d\Omega_i = \Omega_{i+1} - \Omega_i$ stellt dann das Gewicht dar, mit welchem die Struktur der Größe i in die binäre Textur eingeht [6]. Das Musterspektrum liefert also eine Dekomposition des Bildes in generische Grundmuster verschiedener Größe. Abb. 3 (*links*) zeigt die Musterspektren aller betrachteten Pulsintervalle von 250ms (schwarz) bis 8000ms (weiß). Bei stärkerer Durchblutung ist eine deutliche Verschiebung der Strukturgrößen zu erkennen, da größere zusammenhängende Bereiche detektiert werden können. Diese werden bei der Opening–Filterung erst von großen Strukturelementen erfaßt.

Die Musterspektren sind normiert und können formal wie Wahrscheinlichkeitsverteilungen behandelt werden. Der Erwartungswert $E[i]$ der Strukturgröße i entspricht also einer gewichteten Summe, die als rauschrobustes Maß für die Konzentration des Kontrastmittels im Gewebe betrachtet werden kann. Die Erwartungswerte der Musterspektren aller Pulsintervalle lassen sich erneut durch die Exponentialfunktion (1) modellieren (Abb. 3).

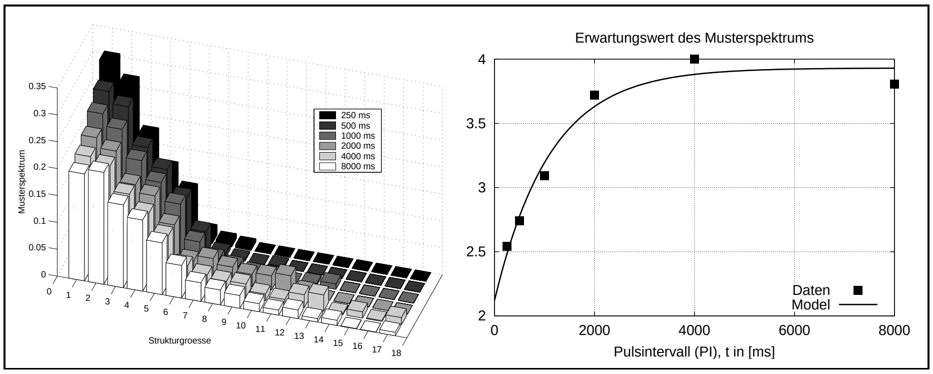

Abb. 3. *Links:* Musterspektren der Pulsintervalle. *Rechts:* Die Erwartungswerte der Spektren werden durch $\gamma(t)$ (Gl. 1) gefittet: $A = 1.81$, $\beta = 9 \cdot 10^{-4}$, $\gamma_0 = 2.12$.

4 Diskussion

Die hier vorgestellte Methode ermöglicht die Quantifizierung der Hirnperfusion aufgrund von Echobildsequenzen, die mit mobilen Meßeinheiten direkt am Patientenbett aufgenommen werden können. Das Verfahren kann somit zeitkritische diagnostische Hinweise bei minimaler Patientenbelastung liefern.

Durch die Verwendung der Erwartungswerte von Musterspektren konnte das Verfahren rauschrobuster gemacht werden, da große Flächen stärker gewichtet werden als kleine, die Folge des Speckle–Effekts oder anderer Meßartefakte sein können.

Läßt man im Modell die Länge des Pulsintervalls gegen Null gehen, so erhält man $\gamma(0) = \gamma_0$. Dieser Wert kann als Schallreflektion des Gewebes ohne Blutfluß interpretiert werden.

Literatur

1. G. Seidel, C. Algermissen, A. Christoph, L. Claassen, M. Vidal–Langwasser und T. Katzer. Harmonic Imaging of the human brain — Visualization of brain perfusion with ultrasound. *Stroke*, 2000. In Press.
2. C. Schoelgens. Native tissue harmonic imaging. *Radiologie*, 38:420–423, 1998.
3. D. Recchia, J.G. Miller und S.A. Wickline. Quantification of ultrasonic anisotropy in normal myocardium with lateral gain compensation of 2D integrated backscatter images. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 19(6):497–505, 1993.
4. V. Metzler, M. Puls und T. Aach. Restoration of ultrasound images by nonlinear scale–space filtering. In E.R. Dougherty und J. Astola, Hrsg., *Nonlinear Image Processsing XI*, SPIE Proceedings Vol. 3961, 2000. In Press.
5. K. Wei, A.R. Jayaweera, S. Firoozan, A. Linka, D.M. Skyba und S. Kaul. Quantification of myocardial blood flow with ultrasound–induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion. *Circulation*, 87:473–483, 1998.
6. P. Maragos. Pattern spectrum and multiscale shape representation. *IEEE Transaction on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 11(7):701–716, 1989.