

Beurteilung der Hirnperfusion bei Schlaganfallpatienten durch Auswertung von Kontrastmittel-Ultraschall-Bildserien

Wilko Wilkening¹, Jens Eyding^{1,2}, Christos Krogias^{1,2}, Saskia Meves^{1,2},
Thomas Postert³ und Helmut Ermert^{1,4}

¹Kompetenzzentrum Medizintechnik Ruhr, KMR e. V., c/o
Lehrstuhl für Hochfrequenztechnik, Ruhr-Universität Bochum, 44780 Bochum

²Neurologische Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum,
St. Josef-Hospital, Gudrunstr. 56, 44791 Bochum

³St. Vinzenz-Krankenhaus, Paderborn, Am Busdorf 2, 33098 Paderborn

⁴Lehrstuhl für Hochfrequenztechnik, Ruhr-Universität Bochum, 44780 Bochum
Email: Wilko.G.Wilkening@rub.de

Zusammenfassung. Zur Schlaganfalldiagnostik ist es notwendig, unzureichend durchblutete Hirnareale abzubilden. Zur Ultraschall-Abbildung der Perfusion (Durchblutung) sind Kontrastmittel erforderlich, die aus Mikroblasen bestehen, welche mittels Ultraschall leicht zerstörbar sind. Daher muss die Zerstörung vermieden, in Kauf genommen und bei der Datenauswertung berücksichtigt oder gezielt in das Messprinzip integriert werden. Erstgenannter Ansatz verringert das Signal-Rausch-Verhältnis und ist für die transkranielle Abbildung derzeit nicht Erfolg versprechend. Die beiden letztgenannten Ansätze wurden untersucht und verglichen. Dabei hat sich die Inkaufnahme der Artefakte als robuster herausgestellt, während sich eine Abschätzung der durch Ultraschall hervorgerufenen Zerstörung von Kontrastmittel aus Bilddaten als zu unsicher erwies.

1 Einleitung

1.1 Ultraschall-Abbildung

Die medizinische Ultraschall-Abbildung beruht auf der Puls-Echo-Technik, bei der ein kurzer Schallpuls mit einer Mittenfrequenz von einigen MHz mittels eines Schallwandlers gerichtet, d. h. entlang eines Schallstrahls, in das zu untersuchende Medium gesendet wird. Der Puls wird an Grenzschichten und Inhomogenitäten reflektiert bzw. gestreut und teilweise zum Schallwandler zurückgeworfen, wobei die Signallaufzeit die Position entlang des Schallstrahls (Tiefe) kodiert. Durch Versetzen des Schallstrahls kann eine Bildebene abgetastet werden. Die Darstellung der Amplituden der Echosignale als Grauwerte führt auf ein morphologisches Ultraschallbild.

Weiterhin ist unter Ausnutzung des Doppler-Effekts eine Abbildung von Blutflussgeschwindigkeiten möglich. Diesen Verfahren sind allerdings Grenzen

gesetzt. Da die Blutgefäße die Mikrozirkulation kleinere Durchmesser haben als die Ortsauflösung der Ultraschallsysteme und da die Blutflussgeschwindigkeiten zu gering sind, um mit Doppler-Verfahren zuverlässig detektiert zu werden, müssen für die Perfusionsabbildung Ultraschall-Kontrastmittel eingesetzt werden.

1.2 Ultraschall-Kontrastmittel

Ultraschall-Kontrastmittel, die venös injiziert werden, verwenden hüllenstabilisierte Gasblasen mit Durchmessern im Bereich weniger Mikrometer als Streuer. Neben der im Vergleich zum geometrischen Querschnitt extrem hohen Ultraschall-Rückstreuung, die aus resonanter Radialschwingung der Bläschen im Schallfeld resultiert, zeichnet sich das Streuverhalten durch eine starke Nichtlinearität aus. Die nichtlineare Verzerrung der gestreuten Ultraschallsignale kann durch geeignete Verfahren detektiert werden, so dass eine Abbildung der Kontrastmittelverteilung im perfundierten Gewebe möglich ist. Diese Verfahren erfordern meist die Aufnahme mehrerer Echos entlang desselben Schallstrahls. Weiterhin kann die Zerstörung der Mikroblasen durch Ultraschall zur Abbildung genutzt werden, wobei ebenfalls mehrere Echos pro Strahllinie zur Detektion erforderlich sind.

Die ortsvarianten Abbildungseigenschaften bildgebender Ultraschallsysteme erlauben absolute Messungen nur für wenige Parameter (z. B. Flussgeschwindigkeit). Bei der kontrastmittelspezifischen Abbildung kommt erschwerend hinzu, dass die Mikroblasen eine Lebensdauer von einigen Minuten haben, die zusätzliche Zerstörung von Mikroblasen durch die Ultraschall-Abbildung nicht ausgeschlossen werden kann und zur Abbildung Nichtlinearität ausgenutzt wird. Ein Schluss von der dargestellten Bildintensität auf die absolute Kontrastmittelkonzentration bzw. auf die Perfusionsgeschwindigkeit ist daher quantitativ kaum realisierbar, und selbst eine semiquantitative (relative) Perfusionsabbildung ist problematisch.

1.3 Ultraschall-Abbildung des menschlichen Gehirns

Die Abbildung der diencephalen Ebene, in der sich die meisten Perfusionsdefizite bei Schlaganfallpatienten diagnostizieren lassen, ist nur transkranial über das temporale Knochenfenster (Schläfe) möglich. Obwohl der Knochen dort sehr dünn ist, ist die Verschlechterung der Bildqualität durch Brechung und Dämpfung erheblich. Die Kantenlängen einer Auflösungszelle sind daher meist >1 mm. Um ausreichend starke Empfangssignale zu erhalten, wird eine hohe Sendeleistung gewählt werden müssen. Dadurch treten bei der Wellenausbreitung im Gewebe zum Untersuchungsgebiet nichtlineare Effekte auf, die die eindeutige Detektion der Mikroblasen erschweren. Weiterhin muss so eine Zerstörung von Mikroblasen durch Ultraschall hingenommen werden. Ziel ist es daher, durch die Analyse von Bildserien morphologische von funktioneller (Perfusion) Information zu trennen und Artefakte durch Zerstörung von Mikroblasen zu vermeiden bzw. einzukalkulieren.

2 Ultraschall-Perfusionsabbildung

Bisher wurden drei unterschiedliche Methoden zur Perfusionsbestimmung diskutiert: die Wiederanreicherungs-, die Bolus- und die Verarmungs-Methode. Um die Perfusion charakterisieren zu können, wird ein systemtheoretischer Ansatz gewählt, der den Zusammenhang zwischen der Kontrastmittelkonzentration $C_B(t)$ im versorgenden Blutgefäß mit der Kontrastmittelkonzentration $C_A(t)$ im Blutanteil $V_{B,A}$ einer Auflösungszelle mit dem Volumen V_A über eine Faltung mit der Impulsantwort $o(t)$ miteinander verknüpft:

$$C_A(t) = o(t) * C_B(t) \quad (1)$$

Die mittlere Kontrastmittelkonzentration $C(t)$ in der Auflösungszelle hängt außer von $C_B(t)$ auch vom Blutvolumenanteil im Gewebe ab:

$$C(t) = C_B(t) \cdot V_{B,A}/V_A \quad (2)$$

Im Folgenden soll angenommen werden, dass zumindest nach Kalibrierung lokal eine Proportionalität zwischen der Kontrastmittelkonzentration $C_A(t)$ und der Intensität $I(t)$ besteht, mit der eine Auflösungszelle im Ultraschallbild wiedergegeben wird.

Aufgrund der intravenösen Injektion des Ultraschall-Kontrastmittels lässt sich für $C_B(t)$ kein ideal Dirac-pulsförmiger oder sprungförmiger Verlauf erreichen. Tatsächlich stellt sich kurze Zeit nach der Injektion eine Maximalkonzentration ein („first pass“), die dann nach Verteilung des Kontrastmittels auf das gesamte Blutvolumen auf eine Äquilibriumskonzentration abfällt [1].

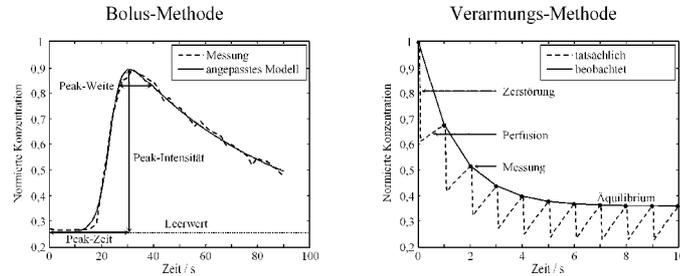
2.1 Wiederanreicherungs-Methode

Um eine einfache Bestimmung der Impulsantwort $o(t)$ zu ermöglichen, wird bei der Wiederanreicherungs-Methode zunächst eine konstante Kontrastmittelkonzentration im gesamten Blutvolumen eingestellt. Mittels geeigneter Ultraschall-Pulse wird dann das Kontrastmittel in der Bildebene zerstört und so eine invertierte Sprungfunktion erzeugt. Danach wird die Wiederanreicherung der Bildebene mit Kontrastmittel beobachtet. Ein Problem bei dieser Methode besteht darin, dass die Wiederanreicherung gemessen werden soll, ohne Kontrastmittel zu zerstören. Alternativ muss die Sprungantwort sequentiell abgetastet werden, d. h. für jeden Messzeitpunkt wird das Kontrastmittel in der Bildebene zerstört und gewartet, bis der Messzeitpunkt erreicht ist.

2.2 Bolus-Methode

Bei der Bolus-Methode wird der Zeit-Intensitäts-Verlauf nach der Injektion des Kontrastmittels ausgewertet, ohne die Zerstörung des Kontrastmittels durch die Bildgebung exakt zu modellieren. Stattdessen werden Parameter betrachtet, die

Abb. 1. Konzentrations-Zeit-Verläufe der Bolus-Methode und der Verarmungs-Methode



rein qualitative Aussagen erlauben (Peak-Intensität) oder die vom Zerstörungs-Artefakt wenig beeinflusst werden (Peak-Zeit). Die notwendige Beobachtungsdauer liegt bei ca. 1-2 min. Um die Robustheit der Auswertung zu erhöhen, wird an den gemessenen Zeit-Intensitäts-Verlauf eine Modellfunktion $I_M(t)$ angepasst, anhand derer die gesuchten Parameter bestimmt werden (Abb. 1, links):

$$I_M(t) = a_0 + a_1 \frac{e^{-a_2 t}}{1 + e^{-a_3(t-t_0)}} \quad (3)$$

Dabei ist a_0 der Leerwert (Bildintensität ohne Kontrastmittel), a_1 ein Skalierungsfaktor, t_0 eine zeitliche Verschiebung, $e^{-a_2 t}$ ein exponentieller Abfall, der Zerstörung und normalen Zerfall des Kontrastmittels berücksichtigt, und $1/(1 + e^{-a_3(t-t_0)})$ eine Sprungfunktion mit einstellbarer Steilheit.

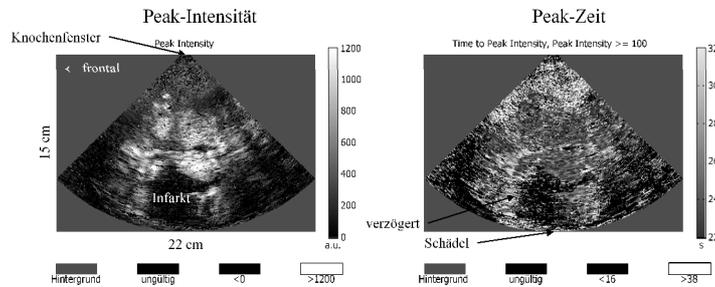
2.3 Verarmungs-Methode

Wie die Wiederanreicherungs-Methode geht die Verarmungs-Methode von einer konstanten Kontrastmittelkonzentration im gesamten Blutvolumen aus. Für die Abbildung der gewünschten Bildebene wird dann die Schallintensität so gewählt, dass mit jeder Abtastung der Bildebene eine merkliche Zerstörung von Kontrastmittel stattfindet, bis schließlich eine Gleichgewichtskonzentration erreicht wird, die von der Schallintensität, modelliert durch den Parameter D , und der Perfusionsrate P bestimmt ist. Der periodische Prozess von Zerstörung durch die Schalleinwirkung und die Zufuhr neuen Kontrastmittels lässt sich durch eine Iteration beschreiben. Für die beobachtbaren Zeitpunkte $n \cdot T_B$, wobei n die Bildnummer und T_B der zeitliche Abstand zwischen 2 Bildern ist, gilt:

$$C_A(n) = C_A(0) \cdot \left(x^n + y \cdot \frac{x^n - 1}{x - 1} \right), \text{ mit } x = e^{-D} \cdot e^{-P \cdot T_B}, y = 1 - e^{-P \cdot T_B} \quad (4)$$

Durch Anpassung der gemessenen Intensitäten an die Modellfunktion sind alle Parameter bestimmbar. Diese Methode zeichnet sich durch eine sehr kurze Messzeit (vgl. Abb. 1, rechts) und quantitativ interpretierbare Parameter aus (P, D).

Abb. 2. Bilder der Parameter Peak-Intensität und Peak-Zeit, bestimmt unter Anwendung der Bolus-Methode. Die Bilder stellen das Gehirn eines Schlaganfallpatienten dar. Die Minderdurchblutung der Infarktzone und das verzögerte Erreichen der Peak-Intensität in der Randzone sind klar zu erkennen.



3 Ergebnisse

Die Bolus- und die Verarmungsmethode wurden von uns klinisch an Schlaganfallpatienten erprobt:

Die Bolus-Methode lieferte meist zuverlässige Ergebnis (9/10). Dabei lieferte die Peak-Intensität eine gute, qualitative Abbildung der Perfusion [2]. Die Peak-Zeit, bezogen auf die Peak-Zeit einer der Hirn-Arterien, korreliert mit Ergebnissen von kernspintomographischen Untersuchungen [3] und könnte Hinweise auf den Zustand minderversorgten Gewebes geben.

Die Verarmungsmethode funktioniert nur unter sehr kontrollierten Bedingungen oder in stark vereinfachter Ausprägung (eher qualitativ als quantitativ) zuverlässig [4]. Damit kommen die eigentlichen Vorteile, nämlich die semi-quantitative Perfusionsbestimmung und die kürzere Messdauer, nicht zum Tragen.

Literaturverzeichnis

1. Wilkening W. Konzepte zur Signalverarbeitung für die kontrastmittelspezifische Ultraschallabbildung. Ph.D. thesis. Ruhr-Universität Bochum, Lehrstuhl für Hochfrequenztechnik; 2003.
2. Eyding J, Krogias C, Wilkening W, Postert T. Detection of cerebral perfusion abnormalities in acute stroke using phase inversion harmonic imaging (PIHI): preliminary results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;(75):926–929.
3. Meves SH, Wilkening W, Thies T, Eyding J, Hölscher T, Finger M, et al. Comparison Between Echo Contrast Agent-Specific Imaging Modes and Perfusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging for the Assessment of Brain Perfusion. *Stroke* 2002;(33):2433–2437.
4. Meyer K, Seidel G. Transcranial contrast diminution imaging of the human brain: a pilot study in healthy volunteers. *Ultrasound Med Biol* 2002;(28):1433–1437.