Bestimmung von retinalem Blutfluß und arterieller Blutgeschwindigkeit durch Videosequenzanalyse von Fluoreszenzangiographien

Christian Bräuer-Burchardt[2] und Walthard Vilser*[2]

Friedrich-Schiller-Universität Jena, Digitale Bildverarbeitung
Ernst-Abbe-Platz 1-4, 07743 Jena
*IMEDOS GmbH, 99423 Weimar, Schwanseestr. 48
[2]früher Klinik für Augenheilkunde der FSU Jena, Bachstr. 18, 07743 Jena
Email: cbb@pandora.inf.uni-jena.de

Zusammenfassung. Es wird ein Verfahren vorgestellt, mit dem die arterielle Blutgeschwindigkeit und der Blutfluß in der menschlichen Retina aus Videosequenzen von Fluoreszenzangiographien bestimmt werden können. Die Geschwindigkeitsberechnung erfolgt auf Grundlage der Zeitdifferenzbestimmung zwischen Indikatorlösungskurven. Systematische und zufällige Fehler konnten durch Anwendung adaptiver Methoden und Korrektur von Augenbewegungen gegenüber früheren Verfahren reduziert werden. Durch experimentelle Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit des Verfahrens können Aussagen über die erreichbare Genauigkeit einer Messung gemacht werden.

Schlüsselwörter: Bildsequenzanalyse, Blutgeschwindigkeit, Blutfluß, Indikatorlösungskurven, retinaler Gefäßdurchmesser, Fluoreszenzangiographie

1 Einleitung

Der Bestimmung von Gefäßweite, Blutgeschwindigkeit und Blutfluß in der Retina kommt bei der Erforschung von Pathophysiologie und der Wirkung bestimmter Therapien bei Erkrankungen der Netzhaut eine besondere Bedeutung zu. Während bei der Bestimmung von Gefäßdurchmesser bzw. –weite mittlerweile sehr hohe Genauigkeiten erreicht werden [11], erweist sich eine reproduzierbare Blutgeschwindigkeitsbestimmung weiterhin als Problem, dessen Lösung jedoch für eine exakte Durchblutungsdiagnostik unabdingbare Voraussetzung ist.

Zur Berechnung von arteriellen Blutgeschwindigkeiten kommen Verfahren zweier verschiedener Meßmethoden zur Anwendung, die sich grundlegend in ihrem Meßprinzip unterscheiden. Dies sind zum einen die Laser-Doppler-Anemometrie (LDA) [4,6] und das Laser-Speckle-Verfahren [8], mit denen die Axialstromgeschwindigkeit der Erythrozyten bestimmt wird. Auf der anderen Seite werden fluoreszenzangiographische Verfahren [3,5,7,10] unter der Bezeichnung Indikatortechnik zusammengefaßt, mit der die Plasmageschwindigkeit ermittelt wird.

Zwischen den Ergebnissen beider Methoden bestehen signifikante Unterschiede, was durch erhebliche systematische Fehler verursacht wird. Jedoch unterscheiden sich auch die Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen, die die Indikatortechnik verwenden. Die Ursachen sind andernorts ausführlich beschrieben [9] und sollen hier nicht diskutiert werden.

2 Modell und Meßprinzip

Unserem Meßverfahren liegt die Auswertung von Fluoreszenzangiographien [7,10], welche mit einer Bildwiederholfrequenz von 50 Halbbildern pro Sekunde auf Videoband oder digital aufgenommen werden, zugrunde. An allen Astarterien werden in einem Bezugsbild der arteriellen Phase Meßpositionen M_i festgelegt (siehe Abb.1). An jedem M_i wird durch Aufzeichnung des Helligkeitsprofils im zeitlichen Verlauf der Füllung des Gefäßes mit dem Bolus eine sogenannte Indikatorlösungskurve (ILK) erzeugt [5,7,9]. An allen Meßorten M_i wird die Gefäßweite W_i und zwischen Meßpunkten M_i und M_j, die zu demselben Gefäß gehören, der Abstand Δs_{ij} bestimmt.

Aufgrund der Strömungseigenschaften des Blutes in den zwischen 0.1 und 0.2 mm engen Gefäßen des Augenhintergrundes wird die mittlere arterielle Blutgeschwindigkeit unter Berücksichtigung unterschiedlicher Geschwindigkeitsverteilungen in den einzelnen Strömungsschichten des Gefäßes bestimmt [9]. Die Berechnung erfolgt durch Bestimmung der Zeitdifferenz Δt zwischen den ILK-Paaren, der Meßpunktentfernung und dem theoretisch bestimmten Zusammenhang zwischen Δt und der Bolusverteilung im Blut, welche zu einem hämatokritabhängigen Faktor k führt, der individuell ermittelt werden kann und unter Normalbedingungen $k = 0.8 \pm 0.05$ beträgt [9]. Typische Blutgeschwindigkeiten liegen im Bereich von 3 bis 20mm/s. Bei einem sichtbaren Bildfeld von etwa 7.5mm x 6mm (ca. 500 x 400 Pixel) ergeben sich im Normalfall Meßstellenabstände von 1-3mm. Zwischen den ILK müssen somit Zeitdifferenzen zwischen 50 und 1000 ms bestimmt werden.

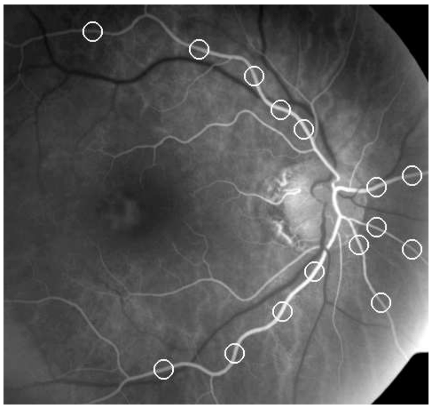

Abb.1: Fundusbild mit Meßstellen

Aus den Bildsequenzen werden während der Füllungsphase die mittleren Helligkeitsverläufe für jede Meßposition M_i in Abhängigkeit von der Zeit t und die Gefäßweite W_i unter Berücksichtigung und Korrektur von Augenbewegungen [2] ermittelt. Dabei ist zu berücksichtigen, daß in der Phase vor dem ersten Sichtbarwerden des Indikators keine Bewegungskorrektur vorgenommen und die Gefäßweite erst in der arteriellen Vollphase korrekt bestimmt werden kann. Die ILK beschreiben die Abhängigkeit der gemessenen Bildhelligkeit, welche die Konzentration des Indikators im Blut repräsentiert [9], von der Zeit t.

Die Störungen des Meßvorgangs werden durch stationäre zufällige Prozesse X_1 und X_2 mit den Erwartungswerten $EX_i=0$, $(i=1,2)$ beschrieben. Die unterschiedlichen Nullinien seien durch die Konstante k_1 und k_2 charakterisiert. Die Paare von ILK können als Realisierung der zufälligen Prozesse Y_1 und Y_2 betrachtet werden, für die

$$Y_1(t)=k_1+f_1(t)I_{[t,T]}(t)+X_1(t), \qquad Y_2(t)=k_2+f_2(t)I_{[t+\Delta t,T+\Delta t]}(t)+X_2(t)$$

gilt, wobei f_1 und f_2 zwei reelle stetige Funktionen sind und $I_B(t)=1$ für $t \in B$ und $I_B(t)=0$ für $t \notin B$ und $f_1(t)=Af_2(t+\Delta t)$ gilt. Wie in [9] gezeigt wird, gibt es einen Bereich zwischen etwa 20 und 80% des Signalmaximums, in dem die ILK einen annähernd linearen Verlauf nehmen. Das heißt, sie können durch

$$Y_1(t)=b_1+ a_1 t + X_1(t), \qquad Y_2(t)=b_2+a_2 t + X_2(t)$$

beschrieben werden. Daraus folgt $a_1 = Aa_2$ und $\Delta t = (b_1\text{-}b_2)/a_1$. Die Blutgeschwindigkeit ergibt sich zu $v_a = 0.8\ \Delta s/\Delta t$ und der Blutfluß wird durch $Q = v_a\ \pi/4\ W^2$ berechnet.

3 Zeitdifferenzbestimmung zwischen ILK-Paaren

Die Zeitdifferenz wird durch Bestimmung der Parameter a_1, b_1 und b_2 berechnet, nachdem der Normierungsfaktor A und die Nullinienkonstanten k_1 und k_2 ermittelt wurden. Dies geschieht in folgenden Teilschritten:

1. Beseitigung von durch Lidschlag verursachten Artefakten
2. Unterdrückung von Rauschen durch Glättung der Kurven
3. Normierung der Kurven
4. Zeitdifferenzbestimmung

Artefakte werden durch starke Abweichung vom vorhergesagten Trendwert erkannt und durch interpolierte Werte aus dem ungestörten Bereich ersetzt. Das die Kurven überlagernde Rauschen wird durch einen linearen Trendoperator [1] beseitigt. Die gefilterten Kurven müssen nun noch aufeinander normiert werden, da durch unterschiedliche Bildausleuchtung und sich verändernde Indikatorkonzentration im Blut verschiedene Signal-Nullinien und Maxima der beiden Kurven auftreten.

Theoretisch lassen sich k_1 und k_2 als Mittelwerte der Nullinien, d.h. in der Phase vor dem Einströmen des Indikators, und A durch Division der relativen Kurvenmaxima schätzen. Dies ist jedoch fehleranfällig, da sowohl die Nullinienlage als auch die Maxima unsicher sind. Daher wird die Gleichsetzung der Nullinien durch eine Zentrierung des Meßsignals erreicht. Die Normierungsfaktoren der Meßkurven erg e-ben sich aus ihren ersten Fourierkoeffizienten oder dem Regressionsgeradenanstieg. Die Parameter a_1, b_1 und b_2 werden durch Regression im linearen Bereich geschätzt. Jedoch verbleibt nach einmaliger Anwendung der Zentrierungs- und Normierungsoperatoren noch ein Fehler bei der Δt-Bestimmung, da die Bereiche, die in die Normierung eingehen, genau um Δt verschoben sein müßten. Da Δt jedoch die zu bestimmende Größe ist, kann Δt nicht selbst als Parameter verwendet werden.

Die Lösung wird durch ein iteratives Vorgehen erreicht. Dabei wird zum Iterationsstart $\Delta t = 0$ verwendet und jedes neue Ergebnis von Δt geht im nächsten Schritt als Parameter in den Normierungsablauf ein. Dabei sind die jeweils die aktuellen Meßbereiche für Y_1 und Y_2 genau um Δt verschoben. Es kann gezeigt werden, daß dieses Verfahren unter den angenommenen Voraussetzungen konvergiert. In Abb.2 wird der Gesamtablauf der Δt-Bestimmung illustriert.

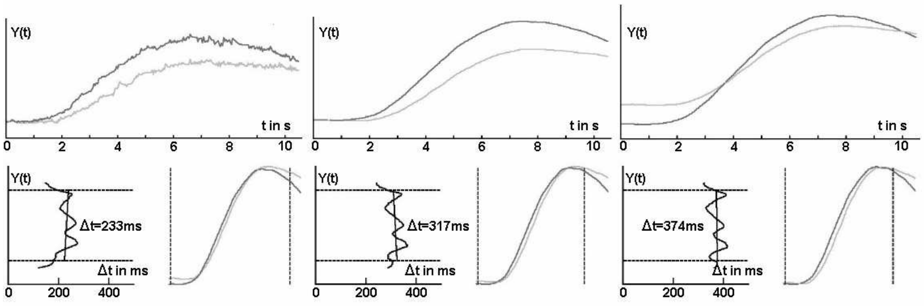

Abb. 2: Oben (v.l.n.r.): artefaktbereinigte originale, trendgefilterte und zentrierte ILK, unten: normierte Kurven (jew. rechts) und □t-Kurven (jew. links) im Iterationsverlauf

4 Algorithmus

Aus den bisherigen Überlegungen ergibt sich der folgende algorithmische Gesamtablauf des Verfahrens:

0 Erstellen der Bildsequenz
1 interaktives Festlegen von mindestens zwei Meßpositionen pro Astarterie in einem Bezugsbild der arteriellen Phase
2 Automatische Bewegungskorrektur (ausgehend vom Bezugsbild)
3 Erstellen der ILK für jede Meßposition
4 Bestimmen der paarweisen Zeit- und Weglängendifferenz, sowie der mittleren Gefäßweite für ILK-Paare desselben Gefäßastes, Geschwindigkeits- und Blutflußberechnung; ggf. Mittelung bei mehreren Paaren pro Gefäßast
5 Gesamtblutflußermittlung durch Summation der Blutflußwerte pro Gefäß

Punkt fünf betrifft Angiogramme, bei denen für alle Astgefäße Blutflußwerte ermittelt werden können. Kleinere Gefäße, für die keine Berechnung durchgeführt werden kann, können mit Korrekturwerten berücksichtigt werden.

5 Ergebnisse und Diskussion

In experimentellen Untersuchungen an 51 Bildfolgen von acht gesunden Probanden wurde die Reproduzierbarkeit innerhalb einer Messung und bei Wiederholungsmessungen bestimmt.

Für die Reproduzierbarkeitsbestimmung einer Einzelmessung wurden die Berechnungen in 14 Angiogrammen an 14 Gefäßen mit jeweils zwischen acht und 16 unabhängigen ILK-Paaren durchgeführt. Die mittleren Variationskoeffizienten (*VK*) für die Zeitdifferenz und die Gefäßweite betrugen $VK_{\Delta t}$: 6.9 ± 2.8% (18 ± 6 ms) und VK_W: 2.4 ± 0.8%. Da der Fehler bei der Weglängenbestimmung als vernachlässigbar angesehen wird, kann von einem zufälligen Fehler (*VK*) für die Geschwindigkeit von 7% und beim Blutfluß von 8% ausgegangen werden.

In zeitlich jeweils etwa eine Woche auseinanderliegenden Sitzungen wurden bei 8 Probanden 39 Messungen (zwischen 4 und 7 Wiederholungsmessungen) an 46 Gefäßen durchgeführt. Die Variationskoeffizienten betrugen für die Blutgeschwindigkeit VK_v: 18.6 ± 7.0, die Gefäßweite VK_W: 3.2 ± 1.6 und den Blutfluß VK_Q: 19.6 ±

7.9. Der Variationskoeffizient des Gesamtblutflusses, d.h. der Blutflußsumme über alle arteriellen Gefäße betrug VK_{Qges}: 10.0 ± 5.5 % (n=8). Die starke Streuung dieser Meßwerte läßt sich durch eine relativ hohe biologische Variabilität der Meßgrößen erklären. Der zeitliche Rechenaufwand des Verfahrens beträgt für eine 12s lange Videosequenz auf PC-Basis (Pentium 200) pro ILK-Paar unter einer Minute. Hinzu kommt die interaktive Meßortpositionierung.

Mit dem hier vorgestellten Verfahren lassen sich arterielle Blutgeschwindigkeit und Blutfluß im Rahmen einer ophthalmologischen Standarduntersuchung, die jedoch die Injektion eines Indikatormittels erfordert, schnell und mit relativ hoher Genauigkeit bestimmen. Aufgrund der hohen biologischen Variabilität, können Ergebniswerte aus Einzelmessungen nur begrenzt zur individuellen Diagnostik verwendet werden. Gelingt es, die Reproduzierbarkeitswerte z.B. durch eine höhere zeitliche Auflösung der Bildsequenzen (zB.100Hz) weiter zu verbessern, ist auch eine individuelle Diagnostik bezüglich Perfusionsstörungen denkbar.

Literatur

1. Bareshova E, Grießbach G, Schack B, Vilser W, Bräuer-Burchardt C, Senff I: Filtering properties of adaptive operators for the mean value and for the linear trend of instationary signals and their application to determing the arterial blood velocity in retinal vessels. Medical Progress through Technology, 21 (1996), 123-134
2. Bräuer-Burchardt, C: Echtzeit-Kompensation von Augenbewegungen bei der Bestimmung des retinalen Gefäßdurchmessers. In: H. Evers, G. Glombitza, T. Lehmann, H.-P. Meinzer: Bildverarbeitung für die Medizin 1999, Springer 1999, 412-416
3. Cunha-Vaz JG, Lima JP: Studies on retinal blood flow, 1st estimation of human retinal blood flow by slit-lamp fluofotometrie. Arch Ophthalmol 96 (1978), 893-897
4. Feke GT, Tagawa H, Deupree DM, Goger DG, Sebag J, Weiter JJ: Blood flow in the normal human retina. Invest Ophtalmol Vis Sci 30 (1989), 58-65
5. Preußner PR.: The principle of retinal rheometry. Graefe's Arch Clin Exp Ophtalmol 229, 557-567, 1991
6. Riva CE, Grunwald JE, Sinclair SH, Petrig BL: Blood velocity and velocimetrc flow rate in human retinal vessels. Invest Ophtalmol Vis Sci 26 (1985), 1124-1132
7. Reim M, Wolf S: Videofluoreszenzangiographie zur Untersuchung der Hämodynamik des Auges. Fortschr Ophtalmol 86 (1989), 744-750
8. Suzuki Y, Masuda K, Ogino K, Sugita T, Aizu Y, Asakura T: Measurement of blood flow velocity in retinal vessels utilizing laser speckle phenomenon. Jpn J Ophthalmol 35 (1991), 4-15
9. Vilser W: Möglichkeiten und Grenzen der retinalen Durchblutungsdiagnostik auf der Basis von Indikatortechnik und Längenmessungen. Therapeutische und experimentelle Untersuchungen zu einem ophtalmologischen Arbeitsplatz für die Diagnostik retinaler Durchblutungsstörungen, Technische Universität Ilmenau (Habilitationsschrift), 1993
10. Vilser W, Schack B, Bareshova E, Senff I, Bräuer-Burchardt C, Münch K, Strobel J: Adaptive Verfahren zur Messung arterieller Blutgeschwindigkeiten in Netzhautgefäßen mittels Indikatortechnik. Ophthalmologe 92, 728 – 734, 1995
11. Vilser W, Riemer T, Bräuer-Burchardt C, Münch K, Senff I, Kleen W, Bachmann K, Pietscher S, Lang GE, Lang GK: Retinal Vessel Analyzer (RVA) - A new measuring system for examination of local and temporal vessel behaviour (abstract). Invest Ophthalmol Vis Sci, 38/4, S1050, 1997