

Ultraschall-Perfusionsbildgebung für die Schlaganfalldiagnostik auf Basis eines Modells für die Destruktionskinetik von Kontrastmittel

Christian Kier¹, Karsten Meyer-Wiethe², Günter Seidel²
und Til Aach³

¹Institut für Signalverarbeitung, Universität zu Lübeck, 23538 Lübeck

²Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum S-H, Campus Lübeck, 23538 Lübeck

³Lehrstuhl für Bildverarbeitung, RWTH Aachen, 52056 Aachen

Email: kier@isip.uni-luebeck.de

Zusammenfassung. Zur Diagnose von zerebrovaskulären Erkrankungen mittels Ultraschall ist neben den Methoden der Bolus- und Wiederanreicherungs kinetik die Methode der Destruktionskinetik bekannt, bei der über die schnelle Zerstörung von Kontrastmittel perfusionsbezogene Parameter bestimmt und farbkodiert als Parameterbilder dargestellt werden. Das dabei bislang verwendete Modell hat den Nachteil, diese Parameter nur durch ein Least-Squares-Fitting bestimmen zu können. Eine Weiterentwicklung des Modells führt zu der Möglichkeit, den sogenannten Perfusionskoeffizienten direkt aus den Daten berechnen zu können. Desweiteren wird eine verbesserte Schätzung des dafür notwendigen Destruktionskoeffizienten dargelegt. Eine Versuchsstudie, in der die erhaltenen Ergebnisse mit MRT-Aufnahmen verglichen werden, liefert deutliche Hinweise darauf, daß das neue Modell eine exaktere Bestimmung der Perfusion ermöglicht.

1 Einleitung

Die zuverlässige und schnelle Messung der zerebralen Mikrozirkulation ist entscheidend für die Diagnose und Behandlung akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. Derzeit wird diese Messung vorwiegend mit Hilfe zeit- und kostenintensiver tomographischer Verfahren (CT/MRT) durchgeführt. Die Messstationen sind darüber hinaus ortsgebunden, so daß Transfer und eventuelle Wartezeiten zum Teil erhebliche Belastungen des Patienten mit sich bringen.

Mit der transkraniellen Sonografie lassen sich kostengünstig und schnell Informationen über die lokale Hirndurchblutung am Bett des Patienten gewinnen. Dabei werden Ultraschall-Bildsequenzen aufgezeichnet, die den Verlauf der Konzentration eines Kontrastmittels im Blut festhalten, welches durch Ultraschallpulse in regelmäßigen Abständen zerstört wird. Aus diesem Verlauf lassen sich perfusionsbezogene Parameter bestimmen, die farbkodiert als Parameterbilder dargestellt werden und Rückschlüsse auf die Perfusion in einzelnen Bild- und damit Gehirnbereichen erlauben [1]. Bekannt sind eine bolusbasierte Methode (BHI [2]) sowie zwei auf konstanter Kontrastmittelinfusion basierende Methoden der Wiederanreicherungs- (RHI [3]) und Destruktionskinetik (DHI [4]).

2 Harmonic Imaging und Destruktionskinetik

Um das bedingt durch die starke Schallreflektion am Schädelknochen geringe Signal-Rausch-Verhältnis von transkraniellm Ultraschall zu verbessern, macht sich Harmonic Imaging das nichtlineare Verhalten des Kontrastmittels zu Nutze. Ultraschall-Kontrastmittel besteht im Wesentlichen aus Mikrobläschen, die bei Beschallung den Schall nichtlinear reflektieren und abhängig vom Schalldruck dabei zerstört werden. Während der Puls mit einer Mittenfrequenz von 1,8MHz gesendet wird, werden im Echo auch die entstehenden harmonischen Schwingungen erfasst, die hauptsächlich auf das im Blut vorhandene Kontrastmittel zurückzuführen sind und somit vorrangig die Perfusion abbilden.

Die Diminution Harmonic Imaging (DHI) Methode beruht auf konstanter intravenöser Kontrastmittelinfusion, die zu einer konstanten Kontrastmittelkonzentration im Blutkreislauf führt. Abbildung 1 (li.) zeigt exemplarisch das erste Bild einer DHI-Sequenz mit anfangs hohem Kontrastmittelniveau. Durch eine Folge von Ultraschallpulsen (1,67-6,67 Hz) wird die Kontrastmittelkonzentration vermindert, da durch den bei dieser Methode verwendeten Schalldruck die Mikrobläschen im Kontrastmittel degenerieren. Nach ca. 10 Pulsen wird ein Gleichgewichtszustand g erreicht, in dem bei jedem Puls genau soviel Kontrastmittel zerstört wird, wie im folgenden Interpulsintervall in die Bildebene einströmt. Abbildung 1 (re.) verdeutlicht diesen Prozeß. Zufluß, Abfluß und Zerstörung des Kontrastmittels können für jeden Zeitschritt und jede Volumeneinheit der Bildebene durch folgendes rekursives parametrisches Modell [5] beschrieben werden:

$$c(n+1) = c(n) \cdot \underbrace{d \cdot e^{-p \cdot \Delta t}}_{\text{Abfluss}} + c(0) \cdot \underbrace{(1 - e^{-p \cdot \Delta t})}_{\text{Zufluss}}. \quad (1)$$

Dabei ist n die Anzahl der Ultraschallpulse, $c(n)$ die Konzentration, Δt die Zeit zwischen zwei Pulsen, d der Destruktionskoeffizient und p der Perfusionskoeffizient. Um die Konzentration im n -ten Schritt zu berechnen, kann folgende geschlossene Form verwendet werden:

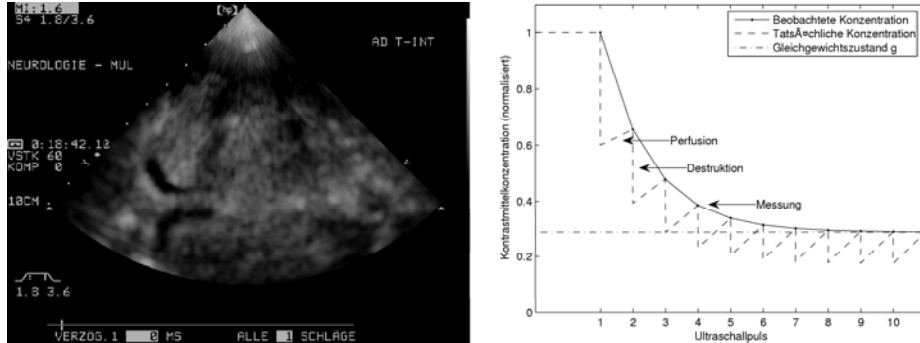
$$c(n) = c(0) \cdot \left(x^{n-1} + y \cdot \frac{x^{n-1} - 1}{x - 1} \right), \text{ mit} \quad (2)$$

$$x = d \cdot e^{-p \cdot \Delta t}$$

$$y = 1 - e^{-p \cdot \Delta t}.$$

Bisher wird das Modell mit Least-Squares Methoden an die Bilddaten der Ultraschallsequenz gefittet und so der Perfusionskoeffizient p errechnet, der letztlich Aufschluß über die Perfusion geben soll. Genauso wird der ortsabhängige Destruktionskoeffizient d bestimmt, der die Destruktionswirkung des Ultraschallpulses orts aufgelöst wiedergibt [5]. Durch das Fitting können diese Parameter bislang nur mit eingeschränkter Genauigkeit geschätzt werden [6]. Desweiteren muß die Tiefenabhängigkeit der Destruktionswirkung des Ultraschallpulses auf das Kontrastmittel berücksichtigt werden.

Abb. 1. Exemplarisches Ultraschallbild einer DHI-Sequenz (links). Tatsächliche und beobachtete DHI-Kontrastmittelkonzentration abhängig von US-Pulsen (rechts).



3 Weiterentwicklung des mathematischen Modells

Das sich einstellende Gleichgewicht zwischen Zufluß, Abfluß und Destruktion resultiert in einem konstanten Intensitätswert, der als Grenzwert g des zugrunde liegenden Modells (mit $n \rightarrow \infty$) interpretiert werden kann. Die Grenzwertbildung verdeutlicht die Abhängigkeit von g von der Ausgangskonzentration $c(0)$, vom Perfusionskoeffizienten p sowie vom Destruktionskoeffizienten d :

$$g = \lim_{n \rightarrow \infty} c(n) \stackrel{(2)}{=} \lim_{n \rightarrow \infty} c(0) \cdot x^{n-1} + \lim_{n \rightarrow \infty} c(0) \cdot y \cdot \frac{x^{n-1} - 1}{x - 1}$$

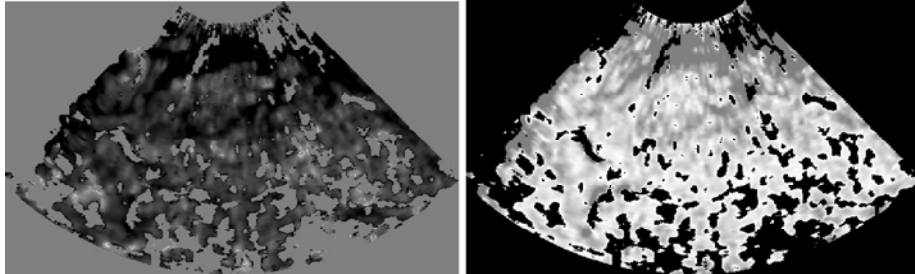
$$\stackrel{p > 0}{=} c(0) \cdot \lim_{n \rightarrow \infty} y \cdot \frac{x^{n-1} - 1}{x - 1} = c(0) \cdot \frac{-y}{x - 1} = \frac{e^{-p \cdot \Delta t} - c(0)}{d \cdot e^{-p \cdot \Delta t} - c(0)} \quad (3)$$

Zur Berechnung von p ist es zunächst notwendig, g und d zu berechnen. Die Ausgangskonzentration $c(0)$ wird aus dem ersten Bild der DHI-Sequenz bestimmt. Zur Berechnung von d wird davon ausgegangen, daß die Destruktion unmittelbar nach dem Ultraschallpuls auftritt. Im folgenden Intervall bis zum nächsten Puls kommen dann nur noch die Flußeffekte zum Tragen. Wenn also das Intervall hinreichend kurz gewählt wird, kann d als Koeffizient von zwei aufeinander folgenden Werten betrachtet werden. Zur Berechnung werden deshalb von der Kurve mit der höchsten Aufnahme Frequenz (6,67 Hz) die ersten beiden Werte herangezogen, da sich das Kontrastmittelniveau hier noch nahe an der Sättigung befindet und somit die Flußeffekte noch nicht so stark sind, die Destruktion vom Absolutwert jedoch am höchsten ausfällt:

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{c(1)}{c(0)} \stackrel{(2)}{=} \frac{1}{c(0)} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} [c(0) \cdot d \cdot e^{-p \cdot \Delta t} + c(0) \cdot (1 - e^{-p \cdot \Delta t})] = d \quad (4)$$

Nachdem der Grenzwert als Mittelwert der letzten drei Intensitätswerte gebildet wurde, kann p nach Umformung von (3) aus d , Grenzwert sowie Anfangskonzentration $c(0)$ berechnet werden:

Abb. 2. Parameterbilder des Perfusionskoeffizienten p (li.) und Destruktionskoeffizienten d (re.). Je heller die Intensität, desto stärker die Perfusion bzw. desto schwächer die Destruktion. Homogen graue (li.) und schwarze (re.) Bereiche sind ungültige Pixel.



$$p = \frac{1}{\Delta t} \cdot \ln \left(\frac{g \cdot d - c(0)}{g - c(0)} \right) \quad (5)$$

Nach der Berechnung des Perfusionskoeffizienten werden die Werte normalisiert und farbkodiert in einem Parameterbild dargestellt. Dabei werden die Bildpunkte, bei denen der Grenzwert $g > \alpha \cdot c(0)$ ist (mit α frei wählbar, i.A. 1) als ungültig markiert, da hier die Modellannahme nicht zutrifft. Abbildung 2 zeigt Parameterbilder von p und d . Als weitere Parameter wurden aus der Zeit-Intensitätskurve die maximale Amplitude und die Halbwertszeit des Kontrastmittels errechnet und ebenfalls als farbkodiertes Parameterbild dargestellt. Alle Berechnungen erfolgen pixelbezogen und erlauben somit eine pixel- oder regionenbasierte semi-quantitative Auswertung.

4 Versuchsstudie an 8 Patienten

In einer laufenden Studie wurden von bisher 8 Patienten mit Schlaganfallsymptomen jeweils DHI-Sequenzen sowie MRT-Aufnahmen erstellt. In den MRT-Bildern wurden solche Bereiche als Perfusionsdefekte klassifiziert, in denen die Durchblutung mehr als 4 Sekunden verzögert auftrat. In den DHI-Parameterbildern wurden Perfusionsdefekte von klinischen Experten ohne Kenntnis der MRT-Befunde von Hand markiert. Die Größe der Perfusionsdefekte wurde mittels des Spearman Ranking Verfahrens zueinander in Beziehung gesetzt. Dabei zeigt sich, daß von den vier Parametern (p , d , Amplitude, Halbwertszeit) allein der Perfusionskoeffizient eine signifikante Korrelation ($r = 0.8$, Signifikanz $p = 0.017$) mit den aus MRT-Aufnahmen bestimmten Perfusionsdefekten aufweist.

5 Diskussion

Im Gegensatz zu den derzeit verwendeten Verfahren ermöglicht die vorgestellte Methode die kostengünstige und schnelle Diagnostik der Hirnperfusion aufgrund von Ultraschallsequenzen direkt am Patientenbett unter minimaler Bela-

stung des Patienten. Hervorzuheben ist die kurze Dauer der Untersuchung mittels der DHI-Methode, die neben verminderter Patientenbelastung zu stabileren Untersuchungsbedingungen im Vergleich zu anderen Harmonic Imaging Methoden (Bolus- und Wiederanreicherungskinetik) führt und der Methode damit das größte Potential verschafft [4, 2, 5].

Die gezeigten Ergebnisse sind aufgrund des Umfangs der Studie nur vorläufig, zeigen aber, daß unsere Weiterentwicklung des mathematischen Modells deutlich zur Verbesserung der DHI-Methode geführt hat und eine exaktere Berechnung des Perfusionskoeffizienten p erlaubt. Ebenfalls zur Verbesserung der Genauigkeit trägt die tiefenabhängige Schätzung des Destruktionskoeffizienten d bei, da somit die Tiefenabhängigkeit von p reduziert wird. Eine Schwäche der Methode ist derzeit noch die untersucherabhängige Bestimmung der Perfusionsdefekte in den Parameterbildern, die allerdings durch ein standardisiertes und somit automatisches Verfahren behoben werden kann. Desweiteren kann davon ausgegangen werden, daß mit unserer Weiterentwicklung die DHI-Perfusionsbildgebung auch an anderen per Ultraschall erreichbaren Organen verbessert werden kann.

Literaturverzeichnis

1. Metzler Volker, Seidel Günter, Wiesmann Martin, Meyer Karsten, Aach Til. Perfusion Harmonic Imaging of the Human Brain. In: Ultrasonic Imaging and Signal Processing. vol. 5035 of Procs SPIE. San Diego, CA; 2003. p. 337–348.
2. Kier Christian, Toth Daniel, Meyer-Wiethe Karsten, Schindler Angela, Cangür Hakan, Seidel Günter, et al. Cerebral Perfusion Imaging with Bolus Harmonic Imaging. In: Ultrasonic Imaging and Signal Processing. vol. 5750 of Procs SPIE. San Diego, CA; 2005. p. 437–446.
3. Metzler V, Seidel G, Toth D, Claassen L, Aach T. Schnelle Messung der lokalen Hirnperfusion zur Diagnoseunterstützung bei zerebrovaskulären Erkrankungen. In: Procs BVM; 2001. p. 280–284.
4. Meyer Karsten, Seidel Günter. Transcranial contrast diminution imaging of the human brain – a pilot study on healthy volunteers. *Ultrasound Med Biol* 2002;28:1433–1437.
5. Eyding J, Wilkening W, Reckhardt M, et al. Contrast burst depletion imaging (CODIM): a new imaging procedure and analysis method for semiquantitative ultrasonic perfusion imaging. *Stroke* 2003;34(1):77–83.
6. Eyding Jens, Wilkening Wilko, Reckhardt Markus, et al. Reliability of semiquantitative ultrasonic perfusion imaging of the brain. *J Neuroimaging* 2004;14:143–149.