Schnelle Messung der lokalen Hirnperfusion zur Diagnoseunterstützung bei zerebrovaskulären Erkrankungen

Volker Metzler[1], Günter Seidel[2]
Daniel Toth[1], Lars Claassen[2], Til Aach[1]

[1]Institut für Signalverarbeitung und Prozeßrechentechnik
[2]Klinik für Neurologie
Medizinische Universität zu Lübeck, 23538 Lübeck
metzler@isip.mu-luebeck.de

Zusammenfassung. Die zuverlässige und schnelle Messung der zerebralen Mikrozirkulation ist entscheidend für die Diagnose und Behandlung akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen. Die Perfusionsmessung mittels intrakranieller Ultraschallbildgebung bietet hierfür eine zeitsparende und mobil einsetzbare Alternative zu den aufwändigen tomographischen Verfahren. Der kombinierte Einsatz von Harmonic–Imaging Bildgebung und geeigneten Signalverstärkern erlaubt die Bestimmung der lokalen Hirnperfusion aus der Kontrastmittelkinetik über ein Perfusionsmodell. Die resultierenden Flußbilder ermöglichen die schnelle Lokalisierung minderdurchbluteter Bereiche bei minimaler physischer und psychischer Patientenbelastung. Die diagnostische Relevanz der Flußbilder konnte in einer Probandenstudie nachgewiesen werden.

1 Einleitung

Die erfolgreiche Behandlung zerebrovaskulärer Erkrankungen ist in erster Linie von der frühzeitigen und zuverlässigen Diagnose minderdurchbluteter Hirnbereiche des Patienten abhängig. Derzeit wird die Messung der zerebralen Mikrozirkulation vorwiegend mit Hilfe zeit– und kostenintensiver tomographischer Verfahren (CT/NMR) durchgeführt. Die Meßstationen sind darüberhinaus ortsgebunden, so daß Transfer und eventuelle Wartezeiten zum Teil erhebliche Belastungen des Patienten mit sich bringen.

Die Ultraschallbildgebung (US) bietet hierzu eine schnelle und flexible Alternative. Leider führt die transkranielle US–Bildgebung aufgrund der starken Schallreflektion am Schädelknochen zu einer zusätzlichen Qualitätsverschlechterung des ohnehin für seinen hohen Rauschanteil bekannten Verfahrens. Jedoch können diese Effekte durch den Einsatz der Harmonic–Imaging Bildgebung (HI) in Kombination mit geeigneten signalverstärkenden Kontrastmitteln minimiert und die Mikrozirkulation in ausreichender Qualität dargestellt werden [1]. Die lokale Perfusion wird aus der Kontrastmittelkinetik mittels eines Perfusionsmodells abgeleitet. Die Echodensitometrie ist also potentiell als mobile “Bedside”–Methode zur quantitativen Erfassung der lokalen Mikrozirkulation geeignet.

2 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 erzielt. Dazu werden dem Patienten gasgefüllte Bläschen konstant injiziert, die einen hohen Schallwiderstand besitzen 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. Im Gegensatz zu herkömmliche B–Mode Bildern werden von HI–Bildern zusätzlich zur Grundfrequenz 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 wesentlich verbesserten Signal/Rausch–Verhältnis, wodurch im Vergleich mit B–Mode Ultraschall eine erhöhte Sensitivität der Kontrastmitteldarstellung erreicht wird.

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

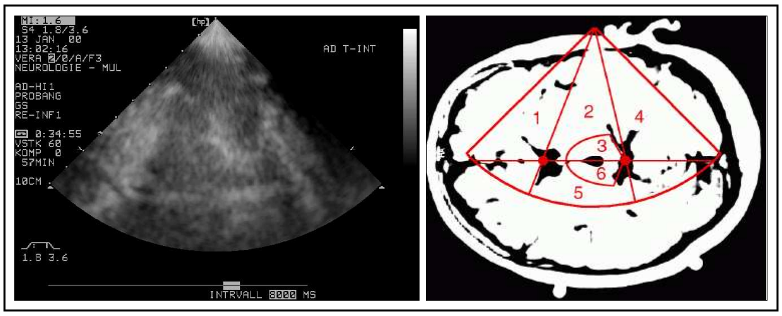

Abb. 1. Harmonic–Imaging Aufnahme einer horizonztalen Hirnschicht (*links*) und deren Lokalisierung anhand eines schematisierten MR–Bildes (*rechts*). Die Areale 3 und 6 kennzeichnen den Hypothalamus.

3 Messung der lokalen Hirnperfusion

Die Durchblutung eines Gefäßes ergibt sich aus dem Produkt der Flußgeschwindigkeit v des Blutes und der Durchschnittsfläche a. Zur Quantifizierung der

Perfusion in einer bestimmten Hirnregion kann für beide Parameter eine proportionale Maßzahl aus den US–Sequenzen ermittelt werden: Die Geschwindigkeit $\beta \approx v$, mit der sich das Kontrastmittel in der betreffenden Region anreichert und die maximal meßbare Konzentration $A \approx a$ 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 t zwischen zwei 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 Änderung der Konzentration zu erfassen. Aus diesen Überlegungen ergibt sich, daß beide Parameter nur bei stetig steigendem Pulsintervall t ermittelt werden können.

Die Integration über einen lokalen Bildbereich liefert ein Maß für die Konzentration des Kontrastmittels im Gewebe. Das Auftragen dieser regional gemessenen Intensität $\gamma(t)$ über dem steigenden Pulsintervall (PI) t weist einen exponentiellen Verlauf auf, der die Konzentrationsveränderung deutlich macht. Die Meßwerte liegen auf einer Kurve, die durch die Funktion

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

modelliert werden kann (Abb. 2). Hierbei gibt A die Sättigung des Kontrastmittels an, β beschreibt dessen Einströmgeschwindigkeit und γ_0 die Schallreflektion des Gewebes ohne Blutfluß [3]. Da A proportional zu a und β proportional zu v ist, liefert das Produkt $A\beta$ eine diagnostisch wichtige Maßzahl für die lokale Perfusion im untersuchten Hirnbereich. Über die Größe des zu integrierenden Bildbereichs läßt sich die Auflösung des Flußbildes bestimmen. Zur Minimierung unerwünschter Intensitätsabweichungen in diesen Bereichen werden jeweils sechs bis acht Pulsintervallbilder gemittelt (Abb. 3).

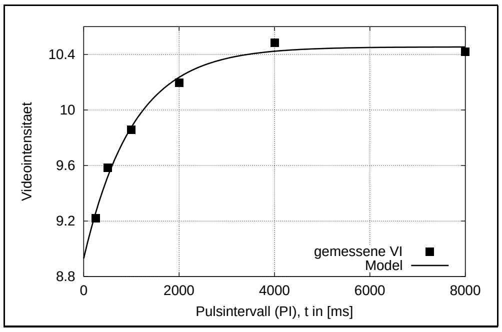

Abb. 2. Exemplarische Modellierung der Kontrastmittelkinetik durch das Perfusionsmodell für ausgewählte Pulsintervalle.

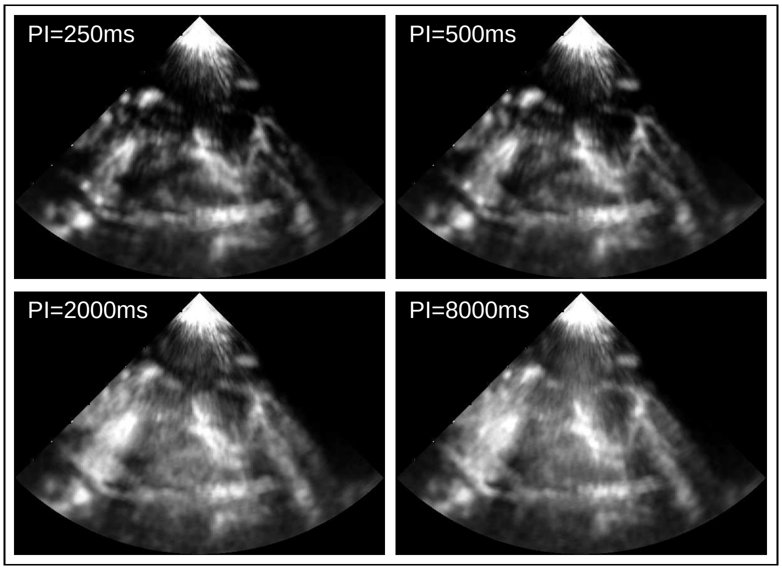

Abb. 3. Die zeitlich gemittelten HI–Bilder für ausgewählte Pulsintervalle (PI) veranschaulichen die intervallabhängige Intensitätssteigerung.

4 Quantitative Darstellung

Aufgrund der tiefenabhängigen Abschwächung der vom Gewebe reflektierten Schallwellen schwächt sich das Intensitätsmaß A, und somit auch das Perfusionsmaß $A\beta$, mit wachsender Entfernung des Gewebes von der Schallquelle ab (Abb. 4a). Dieser Effekt tritt bei der Flußgeschwindigkeit β jedoch nicht auf, da sie sich als relative Intensitätsänderung, also als zeitliche Ableitung, aus der US–Sequenz ergibt [4] (Abb. 4b). Aus diesem Grund kann zur Quantifizierung das β–Bild einer Normierung der lokalen Meßwerte auf die individuellen physiologischen Werte des Patienten unterzogen werden, die durch die mittlere Flußgeschwindigkeit der Thalamusregion gegeben sind (Abb. 4c). Um die Artefakte des pixelweisen Fittings zu reduzieren und eine zweckmäßigen Darstellung zu erreichen, wurden die Wertebereiche durch Clipping und Thresholding auf $0 \leq A\beta \leq 0.8$ bzw. $0 \leq \beta \leq 0.13$ eingeschränkt.

Das Verfahren wurde im Rahmen einer Probandenstudie evaluiert. Sowohl die $A\beta$– als auch die β–Bilder zeigten die erwarteten physiologischen Perfusionsverhältnisse und konnten den anatomischen Strukturen in aufgenommenen Hirnbereich eindeutig zugeordnet werden.

5 Diskussion

Im Gegensatz zu den derzeit verwendeten Verfahren ermöglicht die vorgestellte Methode die Quantifizierung der Hirnperfusion aufgrund von Echobildsequenzen

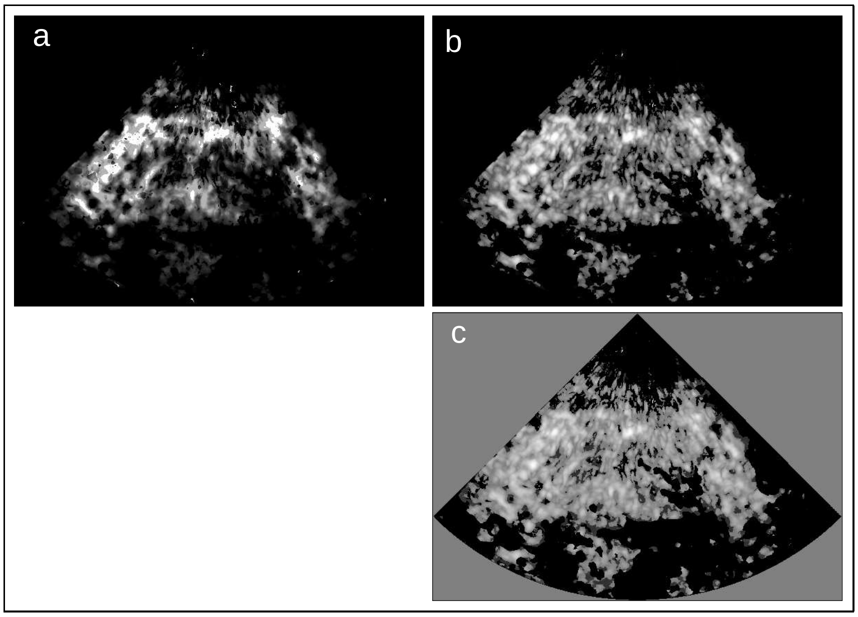

Abb. 4. Das $A\beta$–Bild visualisiert die tiefenabhängige lokale Perfusion (a), während das β–Bild die tiefenunabhängige Flußgeschwindigkeit zeigt (b). Aus diesem Grund wird das β–Bild zusätzlich auf die mittlere Flußgeschwindigkeit im Hypothalamus (Abb. 1, *rechts*) des Patienten normiert (c). Bereiche, die heller als der graue Hintergrund des Schallkegels sind entsprechen höheren β Werten.

mit mobilen Meßeinheiten direkt am Patientenbett. Die Flußbilder sind vom medizinischen Personal schnell und leicht zu interpretieren und erlauben anhand der normierten β–Bilder individuelle quantitative Aussagen. Das Verfahren ermöglicht die schnelle und kostengünstige Diagnostik bei minmaler physischer und psychischer Patientenbelastung. Es liefert zeitkritische diagnostische Hinweise auf akute zerebrovaskuläre Erkrankungen und erlaubt die Lokalisierung der betroffenen Hirnbereiche. Dabei führt das "Zerschallen" des injizierten Kontrastmittels zu keinerlei nachweisbarer Schädigung.

Literatur

1. G Seidel, C Algermissen *et al*: Harmonic Imaging of the human brain — Visualization of brain perfusion with ultrasound. *Stroke* 31:151-154, 2000.
2. C Schölgens: Native tissue harmonic imaging. *Radiologie* 38:420–423,1998.
3. V Metzler, G Seidel *et al*: Quantitative Messung der Hirnperfusion in intrakraniellen Ultraschall Bildsequenzen. *Bildverarbeitung für die Medizin*, Springer–Verlag, Berlin, pp. 309–313, 2000.
4. V Metzler, G Seidel *et al*: Messung der zerebralen Mikrozirkulation mit intrakranieller Harmonic-Imaging Bildgebung. *Biomedizinische Technik* 45 (Ergänzungsband): 63–64, 2000.