

Aus dem Institut für Signalverarbeitung und Prozessrechentchnik  
Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr.-Ing. Alfred Mertins

# Analyse von Ultraschallbildern zur Schlaganfall- und Parkinson-Diagnose

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde (Dr.-Ing.)  
der Universität zu Lübeck  
– Aus der Sektion für Informatik/Technik und Naturwissenschaften –

vorgelegt von  
Diplom-Informatiker Christian Kier  
aus Hannover

Lübeck, September 2010

1. Berichterstatter: Prof. Dr.-Ing. Alfred Mertins  
2. Berichterstatter: Prof. Dr.-Ing. Til Aach

Tag der mündlichen Prüfung: 08. Februar 2011

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 08. Februar 2011

Meiner Familie



# Zusammenfassung

Diese Arbeit stellt zwei Projekte vor, die sich beide mit der Verarbeitung und Analyse von Ultraschallbildern beschäftigen. Das erste Projekt hat die frühe Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls zum Ziel während das zweite Projekt die frühe Diagnose einer Parkinson-Erkrankung zum Inhalt hat.

In den letzten Jahren haben sich Ultraschallkontrastmittel stark weiter entwickelt, so dass ihre Verwendung die Anwendungsmöglichkeiten von medizinischem Ultraschall enorm erweitert hat. Diese Arbeit beschreibt die letzten Entwicklungen dieser Kontrastmittel und stellt speziell dafür entwickelte Bildgebungs- wie auch Bildanalysemethoden vor. Diese Methoden ermöglichen in ihrem Zusammenspiel das Verfolgen von verschiedenen Kontrastmittelkinetiken und somit Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Perfusion. Im Gegensatz zu etablierten Methoden wie z. B. der Doppler-Bildgebung ist es damit möglich, die Mikroperfusion im Gewebe semi-quantitativ zu bestimmen und somit Aussagen über die Versorgung eines bestimmten Gewebebereichs zu machen. Genutzt wird dies in dieser Arbeit, um anhand verschiedener Studien nachzuweisen, dass eine frühe Diagnose des ischämischen Schlaganfalls mit Ultraschall möglich ist.

Das Hauptproblem bei der Diagnose der weit verbreiteten Parkinson-Krankheit ist die Tatsache, dass klinische Symptome erst dann feststellbar sind, wenn bereits ein Großteil der betroffenen Nervenzellen unwiederbringlich geschädigt ist. Das zweite hier vorgestellte Projekt untersucht die Tatsache, dass oft spezifische Änderungen in betroffenen Hirnarealen im Ultraschallbild sichtbar werden, bevor eine Erkrankung klinisch erkennbar ist. Diese Änderungen sind nicht in den Bildern von Großgerätemethoden wie CT oder MRT zu erkennen, was die Ultraschallbildgebung in diesem Fall neben den bekannten Vorteilen besonders interessant macht. Diese Arbeit stellt Methoden vor, um die in den Ultraschallbildern enthaltene Information besonders effektiv zu extrahieren und validiert die erzielten Ergebnisse mittels verschiedener Studien für unterschiedliche Formen der Parkinson-Erkrankung.



# Danksagung

Wie jedes größere Werk ist auch dieses nicht von zwei Händen allein geschaffen worden. Viele Menschen haben in unterschiedlichster Form dazu beigetragen, dass diese Arbeit ein Erfolg wird. Um diese Tatsache zu unterstreichen, verwende ich die Wir-Form bzw. spreche von *unserer* Arbeitsgruppe.

Mein besonderer Dank gilt Til Aach, der mein Interesse für dieses Thema geweckt hat und durch sein Angebot einer Stelle als wissenschaftlicher Mitarbeiter an seinem Institut überhaupt erst die Voraussetzungen für mich geschaffen hat, diese Promotion abzuschließen. Ebenso zu besonderem Dank verpflichtet bin ich Alfred Mertins, der mir als Nachfolger von Til Aach ermöglicht hat, in demselben Gebiet an meinen Projekten weiter zu arbeiten und darüber hinaus gerne die Rolle meines Doktorvaters und unmittelbaren Betreuers übernommen hat. Die Diskussionen und der Austausch mit diesen beiden Personen haben meine Arbeit maßgeblich beeinflusst und vorwärts gebracht.

Ohne die – nicht nur räumliche – Nähe zur Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins wäre diese Arbeit ebenfalls nie entstanden. Hier habe ich Kollegen gefunden, die mich jederzeit äußerst hilfsbereit und nett unterstützt haben und mich als medizinischen Laien in die Thematik eingeführt haben. Ich bedanke mich bei Günter Seidel, Karsten Meyer-Wiethe, Angela Schindler und Norbert Brüggemann.

Meinen Freunden und Kollegen am Institut für Signalverarbeitung danke ich sowohl für die fachlich, wissenschaftliche Unterstützung als auch dafür in teilweise endlosen Diskussion „über Gott und die Welt“ mein Argumentationsvermögen wesentlich geschärft zu haben – auch wenn dafür die Mittagspause gerne mal die Zwei-Stunden-Grenze überschritten hat: Alexandru Condurache, Cristina Darolti, Tim Eggert, Christiane Ehlers, Ulrich G. Hofmann, Radoslaw Mazur, Kerstin Menne, Florian Müller, Thomas Schnelle, Ingo Stuke, Daniel Toth und Simon Vogt. Weiterhin bedanke ich mich bei den Studierenden, die mit mir zusammen Teilaspekte des Themas bearbeitet haben und ein Großteil ihrer Zeit dafür aufgebracht haben: Christina Cyrus, Juliane Krüger, Adam Maciak und Antje Vollrath.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, die mir meinen Werdegang ermöglicht haben und ohne wirklich jemals Einspruch zu erheben alle meine Eskapaden erduldet haben. Ganz besonders danke ich meiner Familie: meiner lieben Frau Janina für ihre Unterstützung und das geduldige Ertragen aller Klagen und die insbesondere im letzten Jahr eher häufigen abendlichen Arbeitszeiten sowie meinen Söhnen Lasse Ferdinand und Benno Fridolin dafür, nie den Sinn für das wirklich Wesentliche im Leben zu verlieren.

Sollte ich jemanden vergessen haben oder sich jemand unangemessen berücksichtigt fühlen so möge sie oder er es mir nachsehen. Ich begann die Arbeit an diesen Projekten vor mittlerweile sieben Jahren.



# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>xi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>xv</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2 Ultraschall in der medizinischen Diagnostik</b>	<b>3</b>
2.1 Bildgebungsarten . . . . .	3
2.1.1 Impulsechoverfahren . . . . .	4
2.1.2 Prinzipien der Bilderzeugung . . . . .	8
2.1.3 Artefakte der Ultraschallbildung . . . . .	12
2.1.4 Harmonic Imaging . . . . .	14
2.2 Ultraschallkontrastmittel . . . . .	15
2.2.1 Aufbau der UKM . . . . .	16
2.2.2 Ausgenutzte Effekte zur UKM-Bildgebung . . . . .	17
2.2.3 Kontrastmittelübersicht . . . . .	18
2.2.4 Spezifische Bildgebungstechniken . . . . .	20
<b>3 Ultraschall-Perfusionsbildgebung zur Diagnostik von Schlaganfällen</b>	<b>25</b>
3.1 Einleitung . . . . .	25
3.2 Untersuchungsanordnung und Bilderfassung . . . . .	27
3.3 Boluskinetik . . . . .	29
3.3.1 Aufnahme der Bilder . . . . .	30
3.3.2 Bestimmung der Hilfsparameter . . . . .	31
3.3.3 Local Peak Intensity . . . . .	32
3.3.4 Time To Peak . . . . .	32
3.3.5 Area Under Curve . . . . .	33
3.3.6 Average Rising . . . . .	34
3.3.7 Mathematisches Modell für die Boluskinetik . . . . .	35
3.3.8 Ergebnisse . . . . .	36
3.4 Wiederauffüllkinetik . . . . .	37
3.4.1 Bilderfassung und Prinzip . . . . .	38
3.4.2 Mathematisches Modell . . . . .	38
3.4.3 Ergebnisse . . . . .	41
3.5 Destruktionskinetik . . . . .	41
3.5.1 Bilderfassung und Prinzip . . . . .	42
3.5.2 Mathematisches Modell . . . . .	44

3.5.3	Phantom-Experiment . . . . .	47
3.5.4	Weitere Ergebnisse . . . . .	49
3.6	Automatische Auswerteverfahren . . . . .	50
3.6.1	Erkennung von Streifenartefakten . . . . .	51
3.6.2	Automatische Klassifizierung von Perfusionsdefekten . . . . .	54
3.7	Zusammenfassung . . . . .	56
<b>4</b>	<b>Transkranielle Sonografie zur Diagnostik von Parkinson</b>	<b>59</b>
4.1	Einleitung . . . . .	59
4.2	Segmentierung relevanter Regionen . . . . .	61
4.2.1	Segmentierung der SN-Hyperechogenität . . . . .	63
4.2.2	Segmentierung des Mesencephalons . . . . .	65
4.3	Merkmalsberechnungen . . . . .	75
4.4	Ergebnisse . . . . .	78
4.4.1	Segmentierungsverfahren . . . . .	79
4.4.2	Bewertung der Merkmalsextraktion . . . . .	83
4.5	Zusammenfassung . . . . .	89
<b>5</b>	<b>Schlussfolgerungen und Ausblick</b>	<b>93</b>
5.1	Ultraschall-Perfusionsbildgebung zur Diagnostik von Schlaganfällen . . . . .	94
5.2	Transkranielle Sonografie zur Diagnostik von Parkinson . . . . .	95
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>97</b>

# Abbildungsverzeichnis

2.1	Verfahren zur US-Bildgebung (aus [82]) . . . . .	4
2.2	Scanbereich der unterschiedlichen Sondentypen (aus [185]) . . . . .	4
2.3	Fokussierung des Ultraschallstrahls (aus [22]) . . . . .	5
2.4	Prinzip des A- und des B-Modes (aus [22]) . . . . .	8
2.5	Kombinierte B- und M-Mode Darstellung eines Hundeherzens (aus [186])	9
2.6	3D-Darstellung eines menschlichen Fötus. (aus [186]) . . . . .	10
2.7	Duplex-Bild: Kombination aus Farbdoppler-Bild (oben) und Spektral- Doppler-Sonogramm (unten). (aus [186]) . . . . .	11
2.8	Vergleich von US-Bildern mit und ohne Streifenartefakten (beide mit ma- ximaler Kontrastmittelverstärkung). . . . .	14
2.9	Ultraschallpuls und Überlagerung von Oberwellen im Echo (aus [182]) . .	15
2.10	Auslöschung der Grundfrequenz und Verstärkung der Oberwellen bei Pul- se Inversion Harmonic Imaging (aus [154]) . . . . .	21
2.11	Zusammenhang zwischen Mechanischer Index (MI) und der Intensität der harmonischen Frequenzen verschiedener Strukturen (aus [154]) . . . . .	22
3.1	Übersicht über die verschiedenen Kinetikverfahren . . . . .	26
3.2	Position der US-Sonde zur Bildaufnahme . . . . .	28
3.3	Illustration der Position eines temporalen US-Schnittbildes über einem CCT-Schnittbild. . . . .	29
3.4	Temporale BHI-Bilder einer gesunden linken Hirnhälfte . . . . .	30
3.5	Typischer Intensitätsverlauf nach Injektion eines UKM-Bolus . . . . .	31
3.6	Berechnung der Parameter Local Peak Intensity (LPI) und Time To Peak intensity (TTP). . . . .	33
3.7	Berechnung der Parameter Area Under Curve (AUC) und Average Rising.	34
3.8	Exemplarische BHI Parameterbilder eines gesunden Freiwilligen. . . . .	35
3.9	Beispielhafte Realisation des BHI-Modells aus Gleichung 3.8 . . . . .	36
3.10	Exemplarische US-Bilder der RHI-Methode . . . . .	39
3.11	Veranschaulichung des RHI-Verfahrens . . . . .	39
3.12	Exemplarische Parameterbilder der RHI-Methode . . . . .	40
3.13	Exemplarische Ultraschallbilder vom Beginn (a) und vom Gleichgewichts- zustand einer DHI-Sequenz (b). . . . .	42
3.14	Veranschaulichung des DHI-Verfahrens . . . . .	44
3.15	Exemplarische DHI-Parameterbilder . . . . .	47
3.16	Schematische Zeichnung des Flussphantoms . . . . .	48
3.17	Beispielhafte Zeit-Intensitätskurve des Phantoms im Bereich der ROI . .	49

3.18	Platzierung der ROI im Phantom-Experiment . . . . .	50
3.19	Korrelation des Perfusionskoeffizienten zur bekannten Perfusion . . . . .	51
3.20	Ursprüngliches Parameterbild (links), Filtermaske (mitte) und Ergebnis der Filterung (rechts) . . . . .	52
3.21	Acht unbearbeitete Beispielbilder jeweils ohne (links) und mit (rechts) markierten Streifenartefakten. . . . .	52
3.22	Streifendetektion bei künstlich eingefügten Streifenartefakten . . . . .	53
3.23	Illustration der automatischen Perfusionsklassifizierung . . . . .	54
3.24	Beispiele für die Güte des vorgestellten Verfahrens . . . . .	55
4.1	Anatomische Lage der Substantia Nigra (SN) im Bereich des Mesencephalons [162]. . . . .	61
4.2	Transversale Schnittbilder des Gehirns mit Lage des Mesencephalons (dunkle Region in der Mitte). . . . .	62
4.3	Manuell segmentierte ipsilaterale Hälfte des Mesencephalons (rot). . . . .	63
4.4	Exemplarische, an das Mesencephalon bzw. die SN angepasste Masken, um die anatomisch bekannte SN-Region zu betonen. . . . .	64
4.5	Ablaufdiagramm des morphologischen SN-Segmentierungsverfahrens. . . . .	65
4.6	Ultraschallbild des Gehirns mit gesetzten Konturpunkten das Mesencephalon umgebend . . . . .	66
4.7	Schritte zum Angleichen des Trainingsdatensatzes . . . . .	67
4.8	Mittelwertsform mit Triangulierung . . . . .	69
4.9	Formfreie Bilder aus dem Trainingsdatensatz zur Ermittlung der Grauwertvariation . . . . .	69
4.10	Mittelwertsform und mittlere Grauwertintensität aus einem Trainingsdatensatz . . . . .	71
4.11	Formkontur mit Konturpunkten und dazugehörigen Profilen . . . . .	72
4.12	Die obere Abbildung symbolisiert das gemittelte Grauwertprofil $\bar{g}$ eines bestimmten Konturpunktes im Modell mit in diesem Fall jeweils $k = 3$ Werten zu beiden Seiten des Punktes. Die untere Abbildung zeigt das tatsächliche Profil unter demselben Punkt mit $m = 7$ Werten zu beiden Seiten. Der graue Bereich kennzeichnet $g_s$ . Dieser kann um jeweils 4 Positionen nach links und rechts verschoben werden, sodass unter $2(m-k)+1 = 9$ Positionen die maximale Übereinstimmung zwischen $\bar{g}$ und $g_s$ gefunden werden kann. . . . .	73
4.13	Interrater-Reliabilität der beiden Experten bei den validierten Bildergruppen . . . . .	81
4.14	Bewertung der PINK- und PARKIN-Gruppen durch beide Betrachter. Vier Segmentierungsergebnisse pro Bild durch leicht verschobene Initialisierungen. . . . .	82
4.15	Gegenüberstellung von alten Ergebnissen ohne Größen- und Winkeländerungen der Initialisierung und neuen Ergebnissen. Die neuen Ergebnisse (blaue Kreise) werden im Durchschnitt besser bewertet als die alten (rote Kreuze). . . . .	84

4.16	ROC-Kurven des Trägheitsmoments (links) und von $\phi_1$ (rechts). . . . .	87
4.17	Die 39 Untersuchungen beider Gruppen in einem Plot der zwei besten Merkmale gegeneinander. . . . .	88
4.18	Plot der beiden am besten trennenden Merkmale im Fall P0/M0 vs. P0/M1 bei PINK1-Mutationsträgern . . . . .	89
4.19	Plot der beiden am besten trennenden Merkmale im Fall P1/M0 vs. P1/M1 bei PINK1-Mutationsträger . . . . .	90
4.20	Plot der beiden am besten trennenden Merkmale im Fall P1/M0 vs. P1/M2 bei PINK1-Mutationsträgern . . . . .	90

## *Abbildungsverzeichnis*

# Abkürzungsverzeichnis

<b>AAM</b>	Active Appearance Model
<b>ASM</b>	Active Shape Model
<b>aSN</b>	Größe der SN-Hyperechogenität
<b>AUC</b>	Area Under Curve
<b>BHI</b>	Bolus Harmonic Imaging
<b>CAI</b>	contrast agent-specific ultrasound imaging technique
<b>CODIM</b>	siehe DHI
<b>CCT</b>	Kranielle CT
<b>CT</b>	Computed Tomography
<b>DAP</b>	data acquisition and processing technique
<b>DHI</b>	Diminution Harmonic Imaging
<b>HI</b>	Harmonic Imaging
$I_b$	Grundintensität
$I_\infty$	Intensität im Gleichgewichtszustand
<b>IPS</b>	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
<b>LOC</b>	Loss Of Correlation
<b>LPI</b>	Local Peak Intensity
<b>MI</b>	Mechanischer Index
<b>MP</b>	Morbus Parkinson
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>NL</b>	Nucleus Lentiformis
<b>PIHI</b>	Pulse Inversion Harmonic Imaging

## *Abkürzungsverzeichnis*

<b>PS</b>	Parkinson-Syndrom
<b>RHI</b>	Replenishment Harmonic Imaging
<b>ROI</b>	Region Of Interest
<b>SAE</b>	Stimulated Acoustic Emission
<b>SHI</b>	(Second) Harmonic Imaging, <i>selten</i> Subharmonic Imaging
<b>SN</b>	Substantia Nigra
<b>SNR</b>	Signal-zu-Rausch-Verhältnis
$t_0$	Globale Ankunftszeit des Kontrastmittels in der Bildebene
<b>TCCD</b>	Transcranial color-coded duplex sonography
<b>TCS</b>	Transkraniale Sonografie
<b>TTP</b>	Time To Peak intensity
<b>UKM</b>	Ultraschall-Kontrastmittel
<b>US</b>	Ultraschall

# Kapitel 1

## Einleitung

Seit jeher ist der Mensch auf der Suche nach Werkzeugen, die seine Fähigkeiten erweitern, ihm den Alltag erleichtern oder seine Produktivität steigern. Dieses Bestreben hat natürlich vor dem Gebiet der Medizin nicht halt gemacht und ist dort sogar besonders ausgeprägt, da nichts dem Menschen so wertvoll ist wie sein Leben und seine Gesundheit. Zu Beginn beschränkte sich dies auf rein mechanische Werkzeuge, die die Untersuchung und Therapie erleichterten und neue Verfahren ermöglichten. Eine stürmische Entwicklung vollzog sich in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts mit der Entwicklung von nichtinvasiven bildgebenden Methoden. Diese erlaubten es erstmals, umfangreiche Informationen über den Zustand des menschlichen Körpers zu erhalten, ohne diesen zu verletzen.

In der heutigen Zeit sind viele Bildgebungsmethoden ausgereift und die Häufigkeit substantieller Fortschritte einer Methode oder das Entdecken neuer Methoden hat abgenommen. Da die Qualität der durch diese Methoden erzeugten Bilder schon relativ hoch ist, hat ein weiterer Bereich enorm an Bedeutung gewonnen, der bisher noch dem Menschen vorbehalten war: das Bildverstehen. Zunehmend gewinnen Methoden an Tragweite, die die in den Bildern enthaltenen Informationen analysieren, extrahieren und in anderen Formen präsentieren können. Dies ist im Allgemeinen einerseits ein deutlicher Zeitgewinn oder Effizienzgewinn gegenüber der Tätigkeit des Menschen und kann andererseits zu Erkenntnissen führen, die ohne die maschinelle Interpretation nicht möglich gewesen wären.

Diese Arbeit stellt zwei Projekte im Bereich der medizinischen Bildverarbeitung vor, bei denen jeweils einer dieser Aspekte im Fokus steht. Das erste Projekt hat die frühe Diagnostik von Schlaganfällen mittels medizinischem Ultraschall zum Thema. Dabei werden bestimmte Effekte von Ultraschall-Kontrastmitteln (UKM) ausgenutzt, die Rückschlüsse auf die Mikro-Perfusion des Gewebes und somit den Zustand der Durchblutung erlauben. Dies ist ein Beispiel für einen deutlichen Zeit- und Effizienzgewinn gegenüber der bisherigen Praxis. Etablierte Großgerätemethoden, wie z. B. die Magnetresonanztomographie oder die Computertomographie liefern detaillierte Bilder der betroffenen Hirnregion und erlauben eine optimale Diagnose des vorliegenden Falls. Die Verwendung von medizinischem Ultraschall als bildgebende Methode bringt im Vergleich dazu eine Reihe von Vorteilen mit sich, wie z. B. geringere Untersuchungskosten, höhere Verfügbarkeit der Geräte, kürzere Dauer der Untersuchung oder eine hohe Portabilität der Geräte. Die Herausforderung hierbei ist es, eine zu den etablierten Methoden gleichwertige Qualität

der Ergebnisse zu erhalten.

Die Ursprünge der vorgestellten Methoden liegen in dem bis September 2005 laufenden Projekt “Ultrasonographic monitoring and early diagnosis of stroke (UMEDS)”, das durch die Europäische Union gefördert wurde und europaweit 11 Partner aus Forschung, Bildung und Industrie – darunter die Universität zu Lübeck – zusammen brachte. Ziel des UMEDS-Projektes war die Etablierung nichtinvasiver Techniken zur frühen Diagnose von Schlaganfall und dessen Verlaufsüberwachung am Krankenbett, um den Ausgang der Krankheit zu verbessern. Grundlage dafür war die Erweiterung der Errungenschaften in der Mikrobläschen-Technologie (UKM) und in der harmonischen Ultraschallbildung, um eine qualitative und quantitative Darstellung der Hirnperfusion zu erreichen. An der Universität zu Lübeck bestand die Arbeitsgruppe aus dem Institut für Signalverarbeitung und der Klinik für Neurologie. Diese Zusammenarbeit erwies sich jedoch als so fruchtbar, dass die Kooperation heute noch besteht. In der dem EU-Projekt folgenden Zeit konnte das Projekt mehrere Preise und Auszeichnungen für sich verbuchen, darunter einen “Honorable Mention Poster Award” auf der SPIE MI 2005 [73] sowie einen “3. BVM-Preis 2006 für einen herausragenden wissenschaftlichen Beitrag” aus über 200 Einreichungen [69].

Das zweite in dieser Arbeit vorgestellte Projekt ist ein Beispiel für die Gewinnung neuer Erkenntnisse durch Methoden des Bildverstehens, die ohne diese Technologie nicht möglich gewesen wäre. Es handelt sich um die frühe Diagnose der Parkinson-Krankheit durch transkraniellen medizinischen Ultraschall. Die frühe Diagnose ist bei Parkinson enorm wichtig, da große Teile des Gehirns schon unwiederbringlich geschädigt sind, wenn sich die Krankheit durch klinische Symptome offenbart. Bestimmte Regionen des Gehirns werden jedoch schon vorher durch die Erkrankung verändert, was bisher nur durch Ultraschallbilder – also auch nicht durch die bekannten Großgerätemethoden – sichtbar gemacht werden kann. Die Analyse dieser Bilder mittels der vorgestellten Methoden führt dann zu Resultaten, die zumindest in bestimmten Formen der Parkinson-Erkrankung eine frühe Diagnose ermöglichen. Dabei wird auf die Berechnung von abstrakten Merkmalen zurückgegriffen, deren Bedeutung sich dem Menschen nicht unmittelbar erschließt und somit eine weitere Stufe des “Verstehens” darstellt.

Diese Arbeit führt im folgenden Kapitel 2 in die Grundlagen der Ultraschallbildung ein. Mit dieser Technologie vertraute Leser können dieses Kapitel überspringen. Dabei sei jedoch auf den Abschnitt 2.2 verwiesen, der eine aktuelle Übersicht über derzeitige Kontrastmittel enthält und speziell für UKM verwendete Bildgebungstechniken erläutert. Kapitel 3 und 4 berichten über die beiden Projekte in der oben vorgestellten Reihenfolge. Beide Kapitel beinhalten jeweils eine ausführliche Einleitung in das Thema sowie eigene Ergebnis- und Zusammenfassungsabschnitte. Kapitel 5 schließlich zieht Schlussfolgerungen aus den Projekten und gibt einen Ausblick über mögliche weitere Tätigkeiten und offene Punkte.

# Kapitel 2

## Ultraschall in der medizinischen Diagnostik

Da in dieser Arbeit die Analyse von medizinischen Ultraschallbildern im Vordergrund steht, werden in diesem Kapitel die zum Verständnis notwendigen Grundlagen noch einmal zusammen gefasst. Die Anwendung von Ultraschall (US) als bildgebendes Verfahren zur Untersuchung von organischem Gewebe in der Medizin wird als Sonografie bezeichnet.

### 2.1 Bildgebungsarten

Als Ultraschall bezeichnet man im Allgemeinen Schallwellen im Frequenzbereich über 20 KHz. Diese Einteilung ist mehr oder weniger willkürlich. Physikalisch gesehen ist sie nicht gerechtfertigt, da Schallwellen kleinerer Frequenz denselben physikalischen Gesetzmäßigkeiten gehorchen wie Ultraschall. Sie hat zum Einen eher praktische Gründe, die sich aus den Grenzen der menschlichen Wahrnehmung ergeben. Zum Anderen sind die Gründe technischer Natur, da sich die Methoden der Schallerzeugung und des Schallnachweises wesentlich von denen im Hörschallbereich genutzten unterscheiden. Darüber hinaus wird in der Literatur der Ultraschall noch vom Hyperschall ( $\geq 1$  GHz) getrennt. Diese Unterscheidung erscheint noch willkürlicher, ist jedoch dadurch gerechtfertigt, dass sich bei Schall von sehr hohen Frequenzen Quanteneffekte bemerkbar machen können und Erzeugungs- und Nachweismethoden sich wiederum grundlegend von den tieferen Frequenzen unterscheiden. [82]

Prinzipiell wird die Bildgebung mittels Ultraschall dadurch ermöglicht, dass in dem Ausbreitungsweg des Schalls zwischen Sender und Empfänger ein abzubildendes Objekt platziert wird. Durch Veränderungen des Schalls bzw. Abweichungen von erwarteten Veränderungen kann auf die Struktur des Objekts rückgeschlossen werden. Dabei kann entweder das Objekt direkt zwischen Sender und Empfänger platziert werden oder Sender und Empfänger befinden sich in einer Einheit, die das Schallecho des Objektes aufnimmt (siehe Abbildung 2.1). Während das Durchstrahlungsverfahren häufig in der zerstörungsfreien Materialprüfung eingesetzt wird, kommt in der medizinischen Anwendung praktisch ausschließlich das sogenannte Impulsechoverfahren zum Einsatz. Dieses Verfahren wird im Folgenden genauer erläutert.

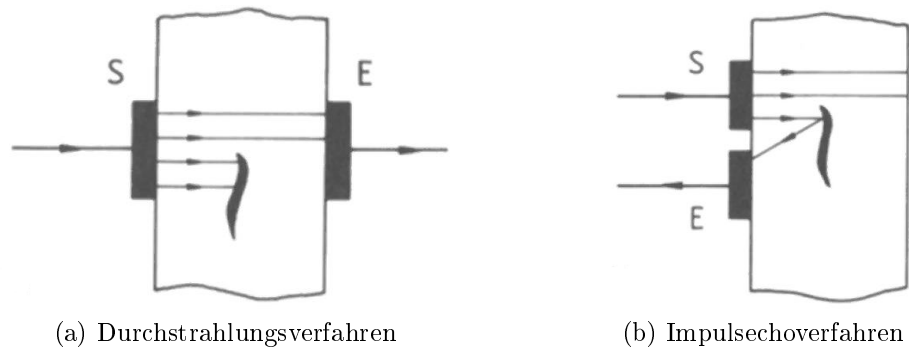


Abbildung 2.1: Verfahren zur US-Bildgebung (aus [82])

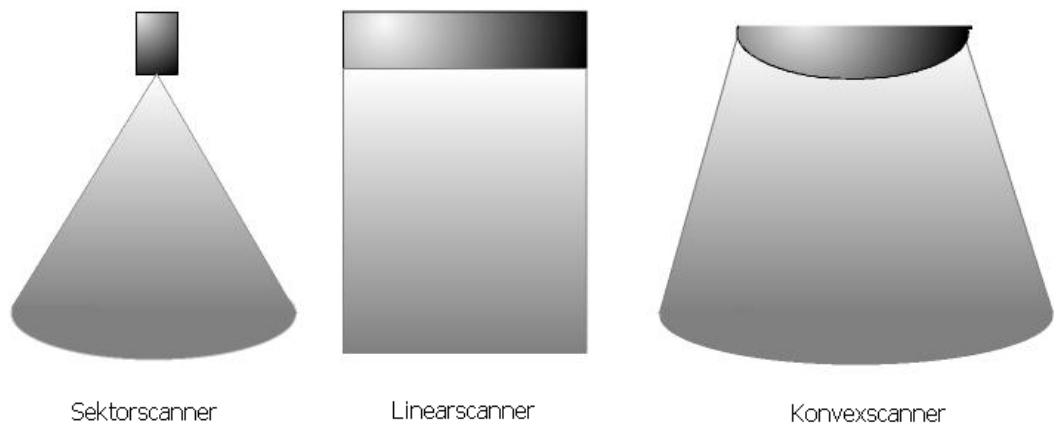


Abbildung 2.2: Scanbereich der unterschiedlichen Sondentypen (aus [185])

### 2.1.1 Impulsechoverfahren

Beim Impulsechoverfahren bilden Sender und Empfänger eine Einheit – die sogenannte Ultraschallsonde bzw. Transducer. In der Sonde befindliche Schallwandler senden kurze Schwingungsimpulse in das zu untersuchende Gewebe, die an Inhomogenitäten der Gewebestruktur teilweise gestreut bzw. reflektiert oder absorbiert und in Wärme umgewandelt werden. Ein Teil des Signals wird zum Sender reflektiert, der üblicherweise auf dem piezoelektrischen Effekt basiert und gleichfalls als Empfänger fungieren kann. Der Frequenzbereich der ausgesendeten Schallpulse liegt dabei je nach Anwendung zwischen 1 MHz und 40 MHz.

#### Schallkopftypen

Nach ihrem Aufbau unterscheidet man verschiedene Schallkopftypen: Sektor-, Linear- und Konvexsonden (siehe Abbildung 2.2). Entsprechend ihrer unterschiedlichen Eigenschaften (zum Beispiel der Ankopplungsfläche) unterscheiden sich ihre Anwendungsbereiche. Sektorschallköpfe gibt es als elektro-mechanische sowie elektronische Ausführungen.

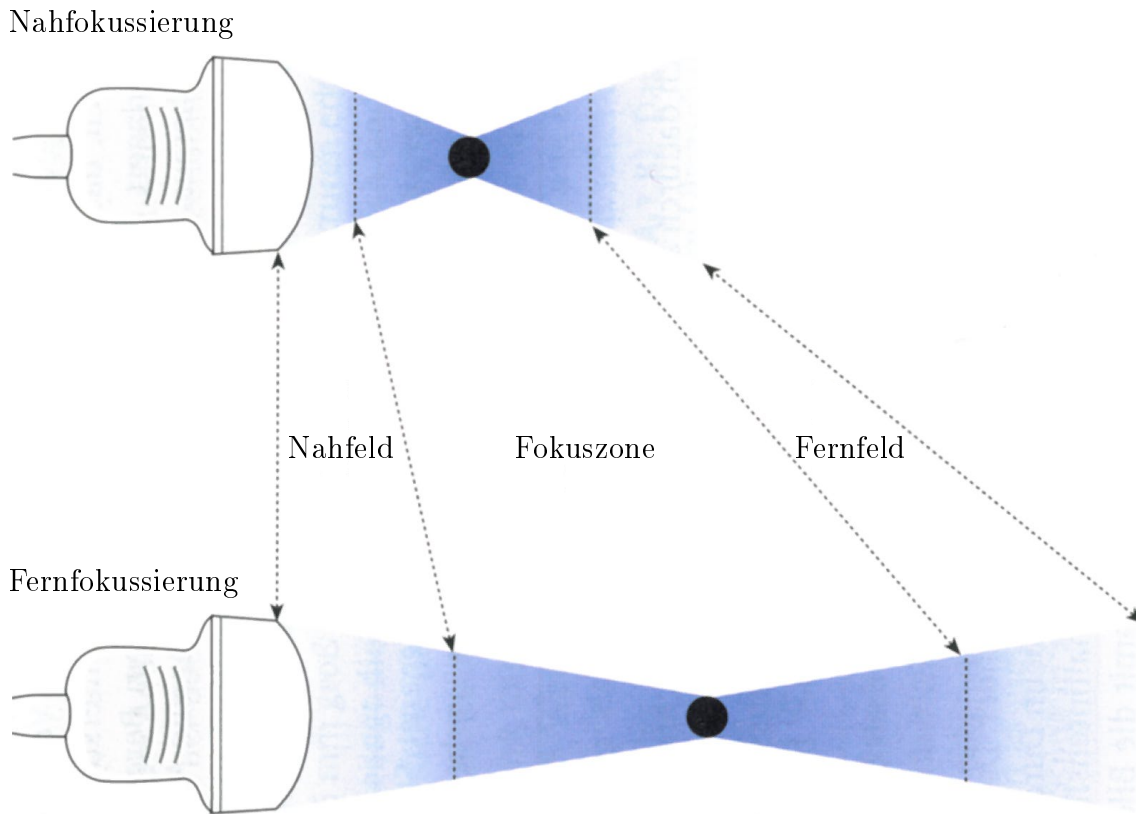


Abbildung 2.3: Fokussierung des Ultraschallstrahls (aus [22])

rungen. Beim früher gebräuchlichen elektro-mechanischen Sektorscanner rotieren oder pendeln wenige Piezokristalle um eine Achse und bauen somit ein dreieckiges Bild des abgetasteten Bereichs mit einem Winkel von  $60^\circ$  bis  $120^\circ$  auf. Eine Weiterentwicklung des mechanischen Sektorschallkopfs ist der heutzutage übliche Phased Array-Schallkopf, bei dem durch eine phasenverschobene Aussendung der Schallpulse der einzelnen Piezoelemente eine bestimmte Ausbreitungsrichtung allein durch die Elektronik erreicht werden kann. Der Hauptvorteil des Sektorschallkopfs liegt in der geringen Ankopplungsfläche. Dies ermöglicht die Untersuchung sonografisch schwierig zugänglicher Regionen, wie den Herzbereich oder das Schädelinnere durch das Knochenfenster (siehe Abschnitt 3.2) oder bei Neugeborenen durch die Fontanelle. Ein Nachteil ist eine schlechte Bildauflösung im schallkopfnahen Bereich, die mit einer Verzerrung einhergeht.

Beim Linearschallkopf sind die Piezoelemente in Reihe angeordnet. Das bedingt eine parallele Schallausbreitung, wodurch ein rechteckiges Bild entsteht. Eindeutiger Vorteil des Linearschallkopfes ist die gute Auflösung auch schallkopfnaher Strukturen, was ihn zum idealen Instrument bei der Untersuchung oberflächlicher Strukturen wie z. B. der Schilddrüse oder der Haut macht. Hauptnachteil ist die große Fläche zur Ankopplung, was die Handhabung bei beschränktem Platz erschwert.

Ein Konvexschallkopf verbindet einige Eigenschaften von Linear- und Sektorschallköp-

fen miteinander. Die Sendeelemente sind wie beim Linearscanner in Reihe angeordnet. Die Ankopplungsfläche ist aber konvex gekrümmt. Hieraus ergibt sich der Vorteil einer gegenüber dem Linearschallkopf verminderten Auflagefläche bei im Vergleich zum Sektorschallkopf besserer Nahfeldauflösung. Das verleiht diesem Sondentyp die Eignung zu Übersichtsuntersuchungen. Er wird vor allem im Bauchbereich verwendet. Hinsichtlich der oben genannten Vor- und Nachteile (Auflagefläche und Auflösungsvermögen) stellt dieser Schallkopf einen Kompromiss dar, da sein Auflösungsvermögen das des Linearschallkopfes nicht erreicht und Verzerrungen im Nah- und Fernfeld auftreten.

### **Fokussierung des Ultraschallstrahls**

Bei den in der medizinischen Diagnostik verwendeten Frequenzen ist es im Allgemeinen nicht möglich, einen scharf gebündelten Strahl zu erhalten. Um dennoch eine optimale räumliche Auflösung zu erhalten, muss ein möglichst kleiner Durchmesser des Strahls angestrebt werden. Deshalb wird der Ultraschall auf eine bestimmte Tiefe fokussiert, so dass dort der Schallstrahl eine „Taille“ erhält. Bei einem fokussierten Schallkopf unterscheidet man drei Zonen: das Nahfeld, die Fokuszone und das Fernfeld (siehe Abbildung 2.3).

Das Nahfeld schließt sich direkt an den Schallkopf an. Hier ist die Interferenz am stärksten, woraus ein sehr inhomogenes Schallfeld resultiert. Daher ist das Nahfeld für eine Bildbeurteilung nicht verwertbar. Im Bereich der Transkranielle Sonografie (TCS) wird dieser Effekt noch verstärkt, da im Nahfeld üblicherweise der Schädelknochen abgebildet wird. Dieser Effekt ist bei Schallsonden mit divergierenden Schallbündeln (Konvex- und Sektorschallköpfen) am stärksten, bei Linearsonden am geringsten ausgeprägt. Die Fokuszone zeichnet sich zum einen dadurch aus, dass der Durchmesser des Ultraschallbündels am geringsten ist, zum anderen hier die höchste Schallstärke herrscht. Beides sind unter anderem Voraussetzungen für eine gute Auflösung.

Im Fernfeld laufen die Strahlen des Schallstrahlbündels auseinander. Da das Strahlenbündel außerdem beim Durchgang durch das Gewebe geschwächt wird, nimmt die Schallintensität ab. Beide Vorgänge beeinflussen das Auflösungsvermögen und damit die Bildqualität negativ. Aus diesem Grund eignet sich die Fernzone mit zunehmendem Abstand vom Schallkopf immer weniger für die Ultraschalldiagnostik. Im Bereich der TCS wird deshalb üblicherweise jede Hemisphäre separat untersucht und der Fokus auf etwa zwei Drittel der Tiefe einer Hemisphäre eingestellt.

### **Auflösung und Tiefenverstärkung**

Das Auflösungsvermögen der US-Bildgebung hängt stark von der Frequenz (axial) und von der Breite des Schallstrahls (lateral) ab. Das axiale Auflösungsvermögen gibt an, wann zwei axial hintereinander liegende Ebenen gerade noch getrennt werden können. Hierzu muss die Schallwelle als möglichst kurzes Wellenpaket eingestrahlt werden. Das laterale Auflösungsvermögen hängt von der Breite des Schallstrahls ab. Deshalb variiert die laterale Auflösung, bedingt durch die Fokussierung, stark mit der Tiefe. Sie ist am besten in der Fokuszone und beträgt dort 4–5 Wellenlängen. Sie ist somit 2- bis 3-mal

Sendefrequenz [MHz]	Wellenlänge [mm]	Eindringtiefe (hin und rück) [cm]	Ortsauflösung		Typische Anwendung
			lateral [mm]	axial [mm]	
2,0	0,78	25	3,0	0,8	Harmonic Imaging
3,5	0,44	15	1,7	0,5	Fötus, Leber, Herz, Niere
5,0	0,31	10	1,2	0,4	Gehirn
7,5	0,21	7	0,8	0,3	Prostata
10,0	0,16	5	0,6	0,2	Pankreas (interoperativ)
20,0	0,08	1,2	0,3	0,1	Auge, Haut
40,0	0,04	0,6	0,15	0,05	Intravaskulär

Tabelle 2.1: Eindringtiefe und Ortsauflösung bei verschiedenen US-Frequenzen

schlechter als die axiale Auflösung. Da die Auflösung bei höheren Frequenzen besser ist, wird immer die größtmögliche Frequenz gewählt. Dabei muss die von der Frequenz abhängige Eindringtiefe berücksichtigt werden. Mit zunehmender Frequenz werden die Schallsignale stärker gedämpft, so dass sich die Eindringtiefe verringert. Tabelle 2.1 gibt eine Übersicht über Eindringtiefe und Auflösungsvermögen in Abhängigkeit von der Frequenz.

Aufgrund der zunehmenden Dämpfung müssen Signale aus größerer Tiefe in der Auswertelektronik mehr verstärkt werden als Signale von oberflächlichen Regionen. Dazu wird das zurückkommende Echo auf einen laufzeitabhängigen Verstärker gegeben (Time Gain Compensation/Control, TGC). Bei dieser auch als „Tiefenausgleich“ bezeichneten Methode nutzt man aus, dass die exponentielle Abnahme der Schallamplitude mit dem Laufweg sich zumindest theoretisch durch eine entsprechende Verstärkung ausgleichen lässt. Signale aus großer Tiefe (15 cm) werden dabei um bis zu 120 dB angehoben. Die Signalamplitude des von einer Grenzfläche reflektierten Signals wird damit unabhängig von der Tiefe, aus der das Echo kommt. Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) wird damit allerdings mit zunehmender Tiefe schlechter. Ein völlig korrekter Tiefenausgleich ist allerdings aus verschiedenen Gründen nicht möglich. Zum einen ist die Voraussetzung eines exponentiellen Entfernungsgesetzes nur näherungsweise erfüllt. Zum anderen beeinträchtigt auch die Frequenzabhängigkeit der Dämpfung die Wirksamkeit des Tiefenausgleichs, da sie bei kurzen und daher breitbandigen Signalen einzelne Spektralkomponenten in unterschiedlichem Maße schwächt, die Signale also im Ganzen verformt. Dennoch erweist sich der Tiefenausgleich in der Praxis als sehr hilfreich. Manche Geräte besitzen hierzu nur zwei Drehregler, einen für den Nahbereich und einen für den Fernbereich, andere bis zu zehn Schieberegler, so dass die TGC für jeden Tiefenbereich individuell reguliert werden kann.

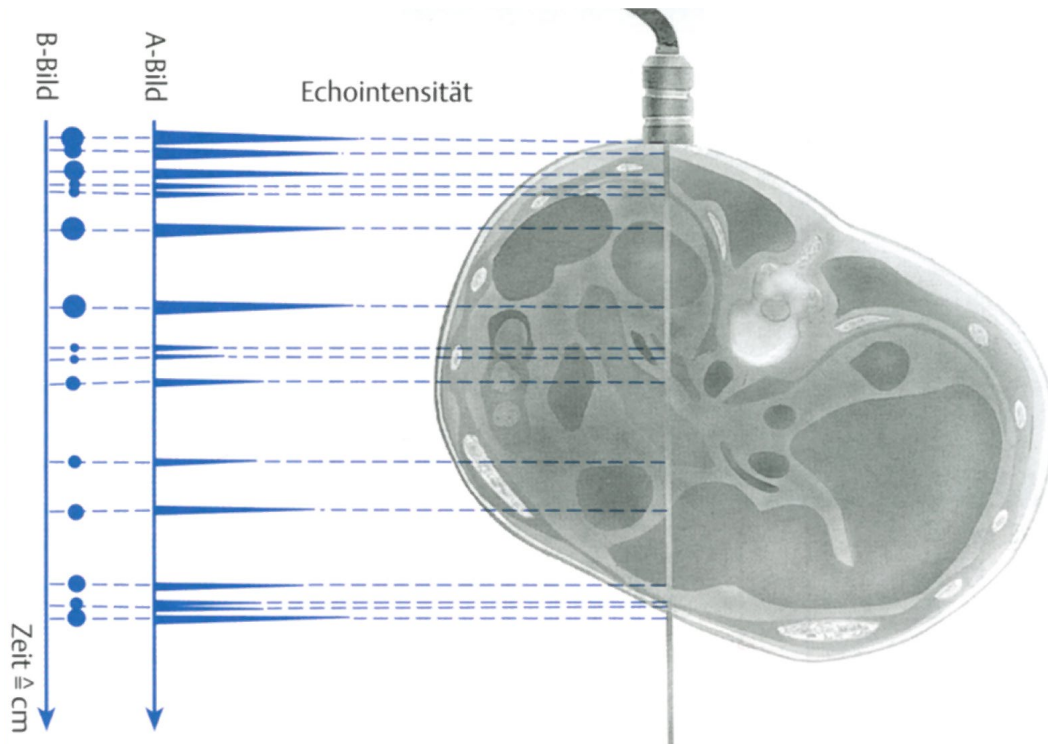


Abbildung 2.4: Prinzip des A- und des B-Modus (aus [22])

## 2.1.2 Prinzipien der Bilderzeugung

### A-Mode

Der A-Mode ist die einfachste Umsetzung des Impulseechoverfahrens. Ein einzelner Schallsender sendet einen kurzen Ultraschallimpuls aus und schaltet dann auf Empfang um. Die reflektierten Schallwellen werden vom piezoelektrischen Material in elektrische Spannung umgewandelt. Die Intensität eines Echos (die Amplitude) korreliert mit der Spannung. Das Ultraschallgerät erfasst die Amplitude der reflektierten Echos und stellt sie auf einem Oszilloskop auf einer Zeitachse dar („A-Bild“, A = Amplitude). Unter der Annahme einer konstanten Schallgeschwindigkeit im untersuchten Gewebe wird diese Zeitachse in eine Tiefenachse umgerechnet. Das A-Bild zeigt also die Intensitätsverteilung der reflektierten Echos entlang des Schallbündels (siehe Abbildung 2.4).

In den Anfängen der Sonografie war der A-Mode die Standarduntersuchungsmethode. Heute wird er allenfalls noch bei der Echoenzephalografie angewendet, um z. B. schnell eine Verlaufskontrolle einer Mittellinienverlagerung durchzuführen.

### B-Mode

Der B-Mode ist eine Weiterentwicklung des A-Modus. Hier wird eine Helligkeitsverteilung entlang des Schallbündels auf dem Monitor dargestellt („B-Bild“, B = Brightness), indem jedem Amplitudenwert ein Helligkeitswert zugeordnet wird. Dadurch wird aus der Kurve der Echoamplituden eine Linie aus helleren und dunkleren Punkten (sie-

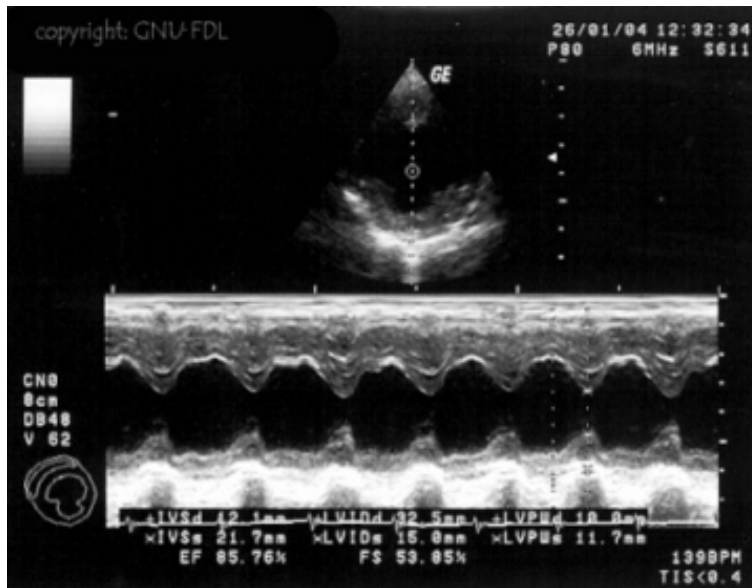


Abbildung 2.5: Kombinierte B- und M-Mode Darstellung eines Hundeherzens (aus [186])

he Abbildung 2.4). Zur Erstellung eines Schnittbildes wurde anfangs die sogenannte Compound-Technik verwendet. Der Schallkopf, der einen einzigen Piezokristall enthielt, wurde an einer Führungsmechanik befestigt, die seine Bewegungen registrierte und in kleinen Schritten verschob. An jeder Position des Schallkopfes erzeugte das US-Gerät ein A-Bild, wandelte dieses in ein B-Bild und speicherte dieses. Das setzte es aus den gespeicherten Linien ein Schnittbild zusammen, den sogenannten Compound-Scan. Ultraschallbilder entstanden hier also erst nach Ausführen der Schallkopfbewegung.

Heute enthält ein Schallkopf viele (weit über hundert) Piezokristalle, die elektronisch angesteuert werden. Neben der Richtung und der Laufzeit der Schallpulse und der Intensität des Echos wird die Lokalisation der angesteuerten Kristalle am Schallkopf registriert. Aus diesen Daten wird sofort das Schnittbild erzeugt (Echtzeit-Sonografie). Die Position des Schallkopfes muss also nicht mehr registriert werden, der Schallkopf wird frei mit der Hand geführt. Das B-Bild ist wie das A-Bild eine Momentaufnahme der Helligkeitsverteilung entlang eines Schallstrahls, nur dass hier viele Strahlen gleichzeitig verarbeitet werden.

### M-Mode

Eine weitere häufig eingesetzte Darstellungsform ist der M-Mode. Beim M-Mode wird die Intensität des Echos entlang des Schallstrahls in Grauwerte umgewandelt und wie bei einem Serienbild im zeitlichen Verlauf erfasst. Resultat ist also ein zweidimensionales Bild, bei dem auf der Abszisse die Zeit und auf der Ordinate die Tiefe angegeben ist. So lassen sich die Bewegungen anatomischer Strukturen, z. B. der Herzklappen, eindimensional darstellen.

Der M-Mode (M = Motion) wird hauptsächlich in der Kardiologie eingesetzt und ist häufig mit dem B-Mode gekoppelt, um den entsprechenden Schallstrahl des M-Mode-

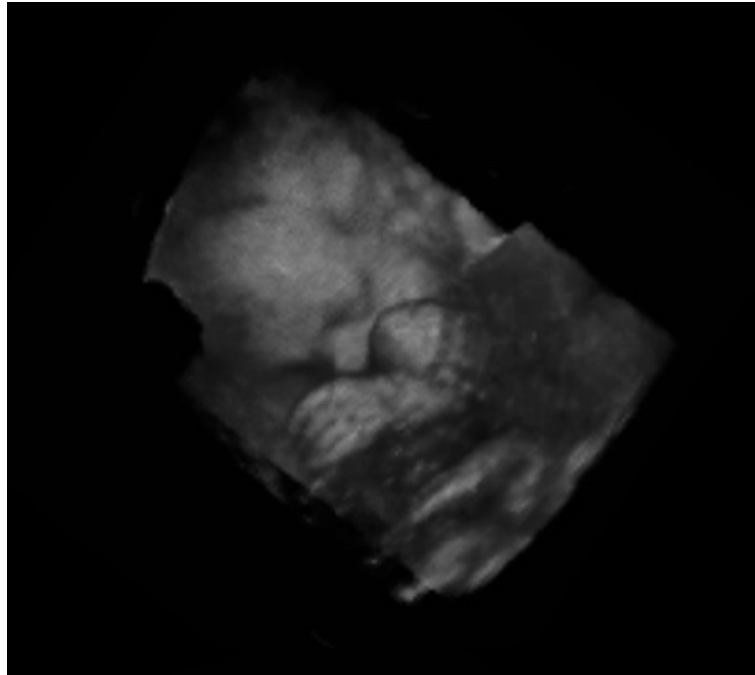


Abbildung 2.6: 3D-Darstellung eines menschlichen Fötus. (aus [186])

Bildes lokalisieren zu können. Abbildung 2.5 zeigt das M-Mode-Bild eines Hundeherzens in Kombination mit einem B-Bild. Die zeitliche Auflösung des M-Mode ist bestimmt durch die maximale Wiederholrate der Schallimpulse, die wiederum hauptsächlich von der gewählten Eindringtiefe abhängt. Sie kann in der Praxis bis zu 5000 Hz betragen.

### 3D- und 4D-Ultraschall

Als weitere Applikation wurde in den letzten Jahren die dreidimensionale Sonografie (3D-Ultraschall) entwickelt. Der 3D-Ultraschall produziert räumliche Standbilder, und der 4D-Ultraschall (auch genannt Live-3D: 3D plus Zeit) lässt dreidimensionale Darstellung in Echtzeit zu. Zu der Erstellung eines Volumenbildes gibt es zwei Alternativen. Entweder schwenkt oder zieht der Untersucher die Ultraschallsonde über das zu untersuchende Volumen, während das US-Gerät dies als eine Folge von Einzelbildern aufzeichnet. Die einzelnen Bilder werden anschließend mittels Registrierung zu einem Volumenbild zusammen gefügt.

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Verwendung einer Ultraschallsonde mit einer zweidimensionalen Anordnung von Ultraschallwandlern in einem sogenannten Phased Array. Hier wird der erforderliche Schwenk des Strahls nicht mechanisch, sondern elektronisch durchgeführt. Die folgende Registrierung erfordert nun sehr viel weniger Aufwand, da die Bilderstellung unter sehr kontrollierten Bedingungen und auch mit viel höherer Geschwindigkeit stattgefunden hat. Eine Phased Array-Sonde ist somit auch Voraussetzung für 4D-Ultraschall.

Wie bei Volumenbildern üblich können Schnittbilder in beliebigen Ebenen aus diesen

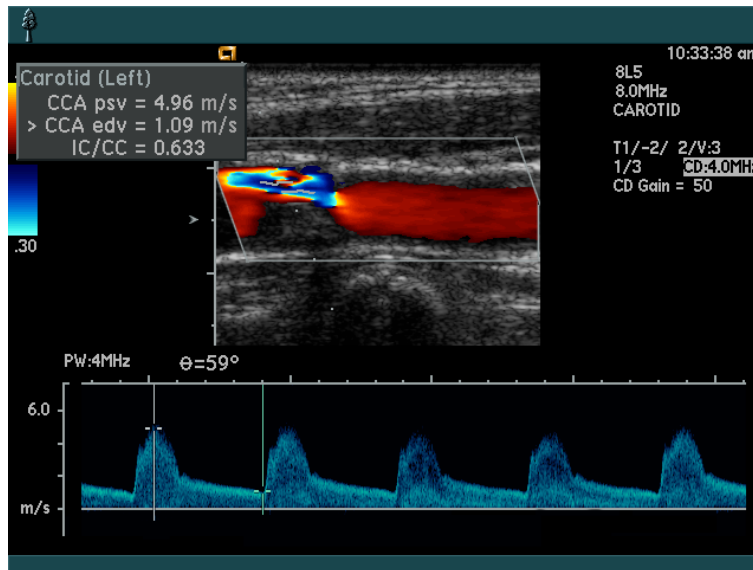


Abbildung 2.7: Duplex-Bild: Kombination aus Farbdoppler-Bild (oben) und Spektral-Doppler-Sonogramm (unten). (aus [186])

errechnet werden. Alternativ können z. B. Intensitätswerte unterhalb eines Schwellwertes oder innerhalb einer bestimmten Region komplett unterdrückt werden, um die dreidimensionale Sicht auf eine spezielle Region zu ermöglichen (siehe Abbildung 2.6).

### Doppler-Mode

Unter Ausnutzung des Doppler-Effektes kann die Sonografie zur Flussgeschwindigkeitsbestimmung genutzt werden. Wenn sich im US-Schallbündel Teilchen auf den Schallkopf zu oder von ihm weg bewegen, wird die Frequenz des Schallpulses verschoben. Diese Frequenzverschiebung ist detektierbar und kann wesentliche Informationen zur Diagnose beitragen. Man unterscheidet spektrale und bildgebende Doppler-Verfahren.

Bei der Spektral-Doppler-Sonografie wird die Bewegung in einer Zeit-Frequenz-Kurve erfasst. Dies geschieht entweder kontinuierlich (Continuous-Wave-Doppler, CW-Doppler) oder gepulst (PW-Doppler). Ergebnis ist ein Spektrogramm, das die Geschwindigkeitsverteilung der Teilchen im zeitlichen Verlauf erfasst.

Bei der Farbdoppler-Sonografie wird für einen großen Bereich eines konventionellen Ultraschallbildes die örtliche Dopplerfrequenz (mittlere Flussgeschwindigkeit) und deren Schwankungsbreite bestimmt. Die Flussgeschwindigkeit wird farblich kodiert dem entsprechenden B-Bild überlagert. Hierbei steht üblicherweise die Farbe Rot für Bewegung auf den Schallkopf zu, während mit blauen Farbtönen Flüsse weg von der Sonde kodiert werden. Bereiche der niedriger Geschwindigkeit werden durch die Elektronik unterdrückt. Mittels der Schwankungsbreite werden Bereiche identifiziert, in denen Turbulenz vorherrscht. Diese wird im Bild üblicherweise grün kodiert. Die Kombination aus Spektral-Doppler-Sonogramm und Farbdoppler-Bild nennt man auch Duplex-Bild (siehe Abbildung 2.7).

Zur Bestimmung von Flussgeschwindigkeiten im Bereich der Kapillaren ist der Doppler-Mode jedoch nicht geeignet, da die dort vorherrschenden Geschwindigkeiten für eine hinreichend genaue Aussage zu niedrig sind.

### 2.1.3 Artefakte der Ultraschallbildgebung

Die Ultraschallbildgebung im Allgemeinen sowie die transkranielle Sonografie im Speziellen leiden unter typischen Artefakten, die die Bildqualität negativ beeinflussen. Als Artefakte werden Strukturen in US-Bildern bezeichnet, die nicht die anatomischen Gegebenheiten widerspiegeln, sondern physikalische oder technische Ursachen haben. Auf die Problematik des abnehmenden SNR mit zunehmender Untersuchungstiefe und die Abhängigkeit von der genutzten Frequenz wurde in Abschnitt 2.1.1 bereits eingegangen. Dies führt dazu, dass mit zunehmender Eindringtiefe generell der Kontrast abnimmt und Strukturen schlechter erkennbar sind. Das Phänomen des Speckle-Rauschen beeinflusst ebenfalls großflächig die US-Bilder. Es wird weiter unten vorgestellt. Anschließend werden die TCS-spezifischen Artefakte erläutert. Weitere Artefakte sind vor allem bei der medizinischen Diagnosefindung relevant. Sie werden hier daher nur kurz erwähnt:

**Schallschatten** Schwarzer/Dunkler Bildteil hinter einer Struktur, die den Schall stark reflektiert oder absorbiert.

**Laterales Schattenzeichen** Schatten hinter den Rändern einer kreisförmigen Struktur, da der Schall dort seitlich abgelenkt wird.

**Distale Schallverstärkung** Heller Streifen hinter Strukturen, die den Schall weniger schwächen als das umliegende Gewebe (z. B. Zyste).

**Laufzeitartefakt** Verzerrung anatomischer Strukturen durch starke Diskrepanz zwischen tatsächlicher und angenommener Schallgeschwindigkeit.

**Spiegelartefakt** Durch einen starken Reflektor generiertes Spiegelbild einer realen Struktur.

**Wiederholungsechos** Helle band- oder kometenschweifartige Bereiche, die durch Mehrfachreflexion des Ultraschalls entstehen.

**Schichtdickenartefakt** Echos mit geringer Stärke und unscharfer Kontur eines wenig fokussierten Impulses an einer schrägen Grenzfläche. Vor allem in flüssigkeitsgefüllten Hohlorganen können so nicht vorhandene Strukturen vorgetäuscht werden.

#### Speckle-Rauschen

Als Speckle werden die markanten, körnigen und sich auf kurzer Distanz abwechselnden hellen und dunklen Flecken bezeichnet, die typisch für fast jedes Ultraschallbild sind. Sie entstehen im Gewebe durch Interferenz der Schallwellen aufgrund der Kohärenz des eingestrahnten Signals. Die Bezeichnung „Speckle“, die sowohl für einen einzelnen Intensitätsfleck wie auch für das gesamte Interferenzmuster steht, leitet sich vom englischen

Speckle (engl.: Sprenkel, Tupfen, Flecken) ab. Plausibel wird die Speckle-Entstehung, wenn die Unebenheiten des beschallten Gewebes als Streuzentren betrachtet werden, von denen Kugelwellen unterschiedlicher Phase ausgehen, die im Fernfeld interferieren. Dabei entsteht eine räumliche Struktur mit zufällig verteilten Intensitäts-Minima und -Maxima, die die eigentlich erwarteten Intensitäts-Minima und -Maxima zum Teil deutlich überlagern kann.

Speckle-Rauschen führt in der Sonografie zu einer schlechteren Bildqualität, die insbesondere die Ortsauflösung verschlechtert. Zur Reduzierung des Speckle-Rauschens findet sich in der Literatur immer wieder der Hinweis, dass ein vergleichsweise einfacher Medianfilter bereits gute Ergebnisse in der Rauschreduktion erzielt. Dies trifft zum Teil zu, kann jedoch mit geeigneten Verfahren noch deutlich verbessert werden. Erste statistische Analysen postulierten eine Rayleigh-Verteilung des Speckle-Rauschens [175]. Häufig zu beobachten ist jedoch die Annahme, dass das Rauschen multiplikativ ist und mit Hilfe der Logarithmustransformation in additives, unkorreliertes Gauss-förmiges Rauschen transformiert werden kann [172, 193]. Dass diese Annahme vereinfacht und unnatürlich ist, zeigt [111]. Darin wird ein zusätzlicher Vorverarbeitungsschritt vorgestellt, der im Wesentlichen aus einer nichtlinearen Prozedur zum Vermindern von Ausreißern besteht. Durch diesen Schritt erhält das Speckle-Rauschen die Form von weißem Gauss-förmigen Rauschen und bestehende, darauf optimierte Verfahren können somit mit zutreffender Annahme angewendet werden.

### Artefakte der transkraniellen Sonografie

Die transkranielle Sonografie leidet unter der Tatsache, dass das gesamte Gehirn durch Knochen umschlossen ist. Knochen führt zu einer starken Dämpfung des Signals und somit zu einem stark vermindertem SNR. Grundsätzlich ist durch so einen dicken Knochen keine Ultraschallbildgebung möglich. Es existiert jedoch im Bereich der Schläfen ein sogenanntes Knochenfenster. Dabei handelt es sich um einen Bereich des Schädels, der regelmäßig Stellen verminderter Knochendicke aufweist und daher von Ultraschall verhältnismäßig gut durchdrungen werden kann [182]. Dadurch ist die Signaldämpfung nicht so stark und es kann US-Bildgebung durchgeführt werden.

Die Struktur dieses Knochenfensters variiert mit dem Alter und mit dem Geschlecht. Insbesondere bei älteren Frauen muss damit gerechnet werden, dass die Hälfte nicht oder nicht ausreichend untersuchbar ist. Aber auch bei Männern oder jüngeren Frauen verfügen in der Regel 5-10% der Fälle nicht über ein geeignetes Knochenfenster. Zwischen diesen Extremen gibt es auch schlecht geeignete Knochenfenster, die relativ klein oder partitioniert auftreten. Insbesondere in den letztgenannten Fällen kommt es zu sogenannten Streifenartefakten. Diese sind im Prinzip ein Spezialfall von den oben erwähnten Abschattungsartefakten. Die Abschattung geschieht aber schon sehr nahe an der Ultraschallsonde, wodurch sich ein dunkler Streifen unterschiedlicher Breite axial durch das gesamte Bild zieht. Neben dieser Ursache können Streifenartefakte – eher selten – grundsätzlich auch bei längeren Untersuchungen durch eingetrocknetes Ultraschallgel entstehen. Diese Ursache lässt sich aber schnell beheben. Die Detektion und Berücksichtigung der Streifenartefakte in der Bildverarbeitung und -analyse wird in Ab-

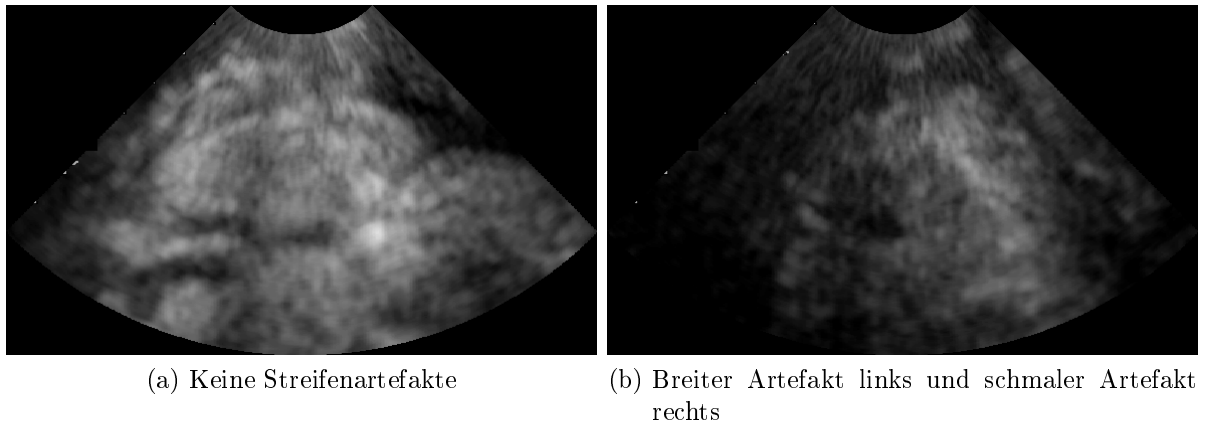


Abbildung 2.8: Vergleich von US-Bildern mit und ohne Streifenartefakten (beide mit maximaler Kontrastmittelverstärkung).

schnitt 3.6.1 vertieft.

### 2.1.4 Harmonic Imaging

Trifft eine Schallwelle auf ein „neutrales“ Medium, das diese lediglich absorbiert, reflektiert, bricht und/oder streut, bleibt trotz dieser Einflüsse die Form des Pulses im Kern erhalten. Bei genauerer Betrachtung verhält sich jedoch menschliches Gewebe nicht neutral im obigen Sinn, sondern tritt mit der Schallwelle in Wechselwirkung. Es resultieren nichtlineare Rückstreuungseigenschaften, die bei der konventionellen B-Bild- oder Dopplersonografie unberücksichtigt bleiben, mit Hilfe geeigneter Techniken aber für die Bildgebung genutzt werden können.

Ultraschallwellen erzeugen im Gewebe aufgrund ihrer longitudinalen Natur Zonen erhöhten Drucks und Zonen verminderten Drucks. In Zonen erhöhten Drucks wird das Gewebe komprimiert, wodurch die Schallgeschwindigkeit vorübergehend zunimmt. In Zonen verminderten Drucks entspannt sich das Gewebe, sodass die Schallgeschwindigkeit abnimmt. Dadurch ändert sich die Form des Schallpulses und zwar umso mehr, je größer seine Eindringtiefe ist. Die Verzerrung des Schallpulses induziert – mit wachsender Eindringtiefe zunehmend – harmonische Schwingungen. Harmonische Schwingungen – auch Oberwellen genannt – stellen ganzzahlige Vielfache der Grundfrequenz dar. In der medizinischen Ultraschalltechnik kommt aufgrund der starken Dämpfung höherer Schallfrequenzen in Körpergewebe nur der ersten Oberwelle praktische Bedeutung zu (siehe Abbildung 2.9). Im Gegensatz zum deutschen Sprachraum wird die *erste* harmonische Oberwelle im angloamerikanischen Sprachraum bereits als *second harmonic* bezeichnet.

Die im Pulsecho enthaltenen harmonischen Schwingungen sind dem ursprünglichen Signal überlagert und können mit Hilfe geeigneter Techniken heraus gefiltert und zur Schnittbilddarstellung von Gewebe verwendet werden. Der Sinn des Verfahrens beruht auf zwei physikalischen Effekten. Einerseits steht das Auftreten harmonischer Schwin-

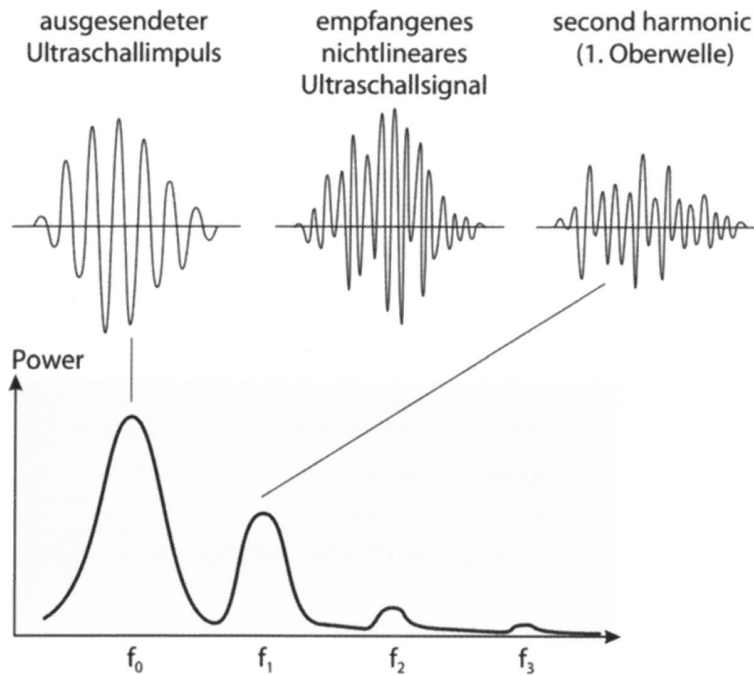


Abbildung 2.9: Ultraschallpuls und Überlagerung von Oberwellen im Echo (aus [182])

gungen in quadratischem Zusammenhang zur Schallintensität. In der Praxis bedeutet dies, dass starke Ultraschallsignale zusätzlich verstärkt werden, während ohnehin schwache Signale zunehmend nicht mehr wahrnehmbar sind. Da die Ultraschallenergie definitionsgemäß im Fokusbereich des Schallfeldes am stärksten ist, können auf diese Weise eine zusätzliche Fokussierung erreicht und sogenannte Nebenkeulen des Schallfeldes unterdrückt werden.

Andererseits treten harmonische Schwingungen erst bei längerer Passage des Ultraschalls durch Gewebe auf. Entsprechend können auf diese Weise aus dem Nahfeld des Ultraschallsignals stammende Artefakte, wie z. B. Reverberationen der Hautoberfläche, deutlich reduziert werden. Umgekehrt bedeutet dies allerdings, dass bei schlanken Patienten mit bereits idealen Untersuchungsbedingungen bei der konventionellen Technik der Einsatz von harmonic imaging eher zu einer Verschlechterung der Bildqualität führt.

Ihren vollen Nutzen entfaltet die Berücksichtigung der harmonischen Schwingungen in der Bildgebung bei der Verwendung von Ultraschallkontrastmitteln. Dies erläutert der folgende Abschnitt im Detail.

## 2.2 Ultraschallkontrastmittel

Kontrastmittel sind elementarer Bestandteil radiologischer Gefäßdiagnostik. Vor allem für medizinische Laien ist dieser Begriff daher eng an Röntgenkontrastmittel mit deren spezifischen Problemen gekoppelt. Die Verstärkung der Rückstreuung des Ultraschalls ist zwar die am häufigsten genutzte, aber nicht die einzige von Ultraschallkontrastmitteln


Gas	Ultraschallkontrastmittel	Diffusionsvermögen
Luft	Albunex, Levovist, Echovist	<div style="text-align: center;"> <p>hoch</p>  <p>niedrig</p> </div>
Schwefelhexafluorid (SF <sub>6</sub> )	SonoVue	
Perflourpropan (C <sub>3</sub> F <sub>8</sub> )	Optison, Definity	
Perflourpentan (C <sub>5</sub> F <sub>12</sub> )	EchoGen	
Perflourhexan (C <sub>6</sub> F <sub>14</sub> ) + Stickstoff (N <sub>2</sub> )	Imagent/Imavist	

Tabelle 2.2: Diffusionsvermögen derzeit verwendeter UKM. Ein niedrigerer Wert bedeutet bessere Persistenz. (aus [182])


UKM. In Verbindung mit neueren spezifischen Bildgebungstechniken (siehe Abschnitt 2.2.4) wird zur Bildgebung hauptsächlich oder sogar ausschließlich ein vom UKM emittiertes Signal heran gezogen. Eine Signalverstärkung im eigentlichen Sinn findet hierbei nicht statt, da dies prinzipiell auch ohne UKM empfangbare Signale voraussetzt. [182]

### 2.2.1 Aufbau der UKM

Alle heute klinisch verwendeten oder sich in klinischer Testphase befindenden Ultraschallkontrastmittel bestehen aus mikroskopisch kleinen Gasbläschen. Diese haben sich gegenüber anderen, zu Beginn der Entwicklungsphase ebenfalls untersuchten Substanzklassen, wie z. B. kolloidale Suspensionen, Emulsionen oder wässrigen Lösungen durchgesetzt. Grund dafür ist der im Vergleich zu diesen Substanzklassen hohe Unterschied des Schallwiderstands zwischen Gas und umgebenden Gewebe. Gegenüber einer Verdopplung der Rückstreuung durch Suspension führt Gas zu einer um den Faktor 1000 höheren Rückstreuung des Ultraschalls [137]. Darüber hinaus sind Gasbläschen im Gegensatz zu festen oder flüssigen Schallreflektoren oder -streuern kompressibel, was eine Voraussetzung für resonanzbasierte Ultraschallverfahren wie z. B. Harmonic Imaging ist (siehe Abschnitt 2.2.4).

Entstehen z. B. durch eine Injektion mit Luft gefüllte Mikrobäschen in der Blutbahn, so steigt der Kontrast kurzzeitig, die Luft diffundiert jedoch innerhalb weniger Sekunden in das umgebende Blut. Zur Lösung dieses Problems wurden bereits Anfang der 1980er Jahre Stickstoffgasbläschen mit einer Gelatine kapsel hergestellt, die mit einem Durchmesser von ca. 80  $\mu\text{m}$  aber zu groß waren, um die Mikrozirkulation der Lunge zu passieren. Dies erforderte daher zur Organdarstellung jeweils eine arterielle Injektion des Kontrastmittels. Heutzutage ist die Herstellbarkeit kleiner, den Erythrozytendurchmesser von 6–8  $\mu\text{m}$  nicht überschreitender Gasbläschen zur peripher-venösen Injektion ein gelöstes Problem.

Die hohe Stabilität und Langlebigkeit heute verwendeter UKM beruht zum einen auf dem Einsatz von Substanzen, die die Bläschenoberfläche stabilisieren und zum anderen auf der Verwendung von Gasen, die gegenüber Luft ein deutlich geringeres Vermögen haben, aus dem Bläschen zu diffundieren und sich im Plasma zu lösen. Derartige Gasbläs-

Oberflächenstabilisator (OS) bzw. Kapsel (K)	Ultraschallkontrastmittel	Druckstabilität
<i>keine</i>	Echovist	 niedrig hoch
Palmitinsäure (OS)	Levovist	
Phospholipide (OS)	SonoVue, Definity, Imagent/Imavist	
Albumin (K)	Optison, Albunex <sup>a</sup>	
Polymere (K)	PB127	

<sup>a</sup>Albunex besitzt im Gegensatz zu Optison nur eine sehr geringe Druckstabilität.

Tabelle 2.3: Druckstabilität von Mikrobläschen in Abhängigkeit des verwendeten Oberflächenstabilisators. Ein hoher Wert bedeutet bessere Persistenz. (aus [182])

chen werden bei Änderungen des Umgebungsdrucks weniger schnell zerstört und lösen sich spontan langsamer auf. Neuere UKM enthalten daher Gase mit deutlich geringerem Diffusionsvermögen als Luft (siehe Tabelle 2.2).

Das Ausmaß, mit dem ein Gas aus einem Mikrobläschen heraus diffundiert und sich im Plasma löst, nimmt mit steigendem Molekulargewicht ab. Längerkettige Perfluorkarbondgase bieten daher die höchste Stabilität, nehmen allerdings mit zunehmendem Molekulargewicht in ihrer Flüchtigkeit ab. So liegt z. B. das Perfluorpentan in EchoGen bei Raumtemperatur als Flüssigkeit vor und geht erst bei Körpertemperatur in den gasförmigen Zustand über.

Die eingesetzten Mikrobläschenstabilisatoren reduzieren die Oberflächenspannung bzw. bilden auf molekularer Ebene eine Art „Kapsel“, wodurch sich die Druckstabilität der Gasbläschen erhöht und damit ihre Lebensdauer im Blut verlängert wird (siehe Tabelle 2.3). Da eine zu stabile, unflexible Kapsel allerdings zum Verlust der Schwingungseigenschaften der Bläschen führt und ihren Einsatz im Rahmen des Harmonic Imaging (HI) beschränkt, sind einer derartigen Stabilisierung Grenzen gesetzt. Angestrebt wird eine hohe Stabilität bei gleichzeitig hoher Kompressionsfähigkeit.

### 2.2.2 Ausgenutzte Effekte zur UKM-Bildgebung

Das physikalische Verhalten eines Mikrobläschens im Ultraschallfeld wird im Wesentlichen durch die auf es einwirkende Schallenergie sowie durch seine Stabilität bestimmt (siehe Tabelle 2.3). Die einwirkende Schallenergie entspricht nicht exakt der vom Gerät ausgesendeten Energie, da abhängig von der Entfernung bereits eine Dämpfung durch das dazwischen liegende Gewebe statt findet. Durch den bei der TCS im Schallweg vorhandenen Knochen impliziert diese Tatsache, dass die lokal auf ein Mikrobläschen einwirkende Schallenergie deutlich geringer ist, als in den meisten anderen Körperregionen.

Darüber hinaus hängt es von der Stabilität der Bläschen ab, ob sie bei einem bestimmten Schalldruck noch nichtlinear oszillieren oder bereits zerstört werden. Der als Maß für die ausgesendete Schallenergie dienende MI erlaubt daher zwar eine Abschätzung des Mikrobläschenverhaltens. Zur genauen Vorhersage ist jedoch eine genaue Kenntnis

des Untersuchungsgebietes und der spezifischen Eigenschaften des gewählten Kontrastmittels notwendig.

Bei niedrigem MI überwiegt der Effekt, dass Mikrobläschen aufgrund des hohen Schallwiderstands zwischen Gas und umgebenden Gewebe bzw. Blut starke Schallrückstreuer sind. Dabei führen größere Bläschen und höhere Sendefrequenzen zu einer sehr effektiven Steigerung des Rückstreuverhaltens. Durch den Schädelknochen bzw. die notwendige Lungengängigkeit des Kontrastmittels sind diese beiden Faktoren in der Praxis jedoch begrenzt. Darüber hinaus kann es bereits bei niedriger Schallenergie zu einem Oszillieren der Bläschen kommen, durch das diese selbst zu Ultraschall-Sendern werden, deren Frequenz der Fundamentalfrequenz entspricht (lineares Oszillieren). Dieses Verhalten zeigt sich bevorzugt, wenn die Bläschen mit der vom Durchmesser abhängigen Resonanzfrequenz angeregt werden.

Bei mittlerem MI bleibt die Bläschenkompression in der positiven Phase der akustischen Druckwelle zeitlich gegenüber der Expansion in der negativen Phase zurück. Das Oszillieren des Mikrobläschens verhält sich dann nicht mehr linear zum akustischen Schalldruck. Das Bläschen oszilliert neben der Fundamentalfrequenz zusätzlich in Vielfachen dieser Frequenz (harmonische Oberschwingungen).

Eine weitere Erhöhung der Schallenergie führt zum Aufbrechen der Bläschenhülle und zum Austritt des Gases ins umliegende Gewebe bzw. Blut. Die Zerstörung geht mit einem kurz dauernden starken Signalanstieg insbesondere harmonischer Frequenzen einher. Zwar limitiert diese Zerstörung Ultraschallverfahren (CAI), die auf einer verstärkten Rückstreuung bzw. dem nichtlinearen Oszillieren aufbauen, andererseits eröffnet sich durch den emittierten Schallpuls (SAE) eine weitere Möglichkeit, UKM und deren Verteilung nachzuweisen (siehe auch Abschnitt 3.5).

Hohe Konzentrationen von UKM können zu einer ausgeprägten Schallrückstreuung aus dem sondennahen Gewebe führen, sodass im sondenfernen Gewebe die Schallenergie nur noch gering ist und somit auch geringe Echointensitäten von dort zurückgestrahlt werden. Durch diese besondere Form des Abschattungseffektes (Kontrastmittelschattens) kann der paradoxe Effekt entstehen, dass nach Gabe insbesondere hoher Kontrastmittelmengen sondenfern niedrigere Signalintensitäten festgestellt werden als vor Gabe der Kontrastmittel [150].

### 2.2.3 Kontrastmittelübersicht

In diesem Abschnitt folgt eine Übersicht über die bekannten bzw. etablierten UKM, die die wesentlichen Eigenschaften und Unterschiede darstellt. Die Übersicht ist [182] entnommen.

#### **Albunex**

Albunex war das erste zugelassene Kontrastmittel (Japan, USA). Die  $3,8 \pm 2,5 \mu\text{m}$  großen Luftbläschen sind von einer 30–50 nm dünnen Kapsel aus Humanalbumin umgeben. Nach peripher-venöser Injektion können sie das Lungenkapillarbett passieren. Allerdings sind die Albunexmikrobläschen sehr druckempfindlich, sodass ihre Halbwertszeit bei unter

1 min liegt. Diagnostische Aussagen sind daher bereits linkskardial nur noch begrenzt möglich. Eine Kontrastmittelanreicherung des linken Ventrikels wird nur in  $\frac{2}{3}$  der Fälle erreicht, eine Untersuchung des Gehirns ist so gut wie unmöglich.

### **Optison**

Optison ist dem Alunex vergleichbar, enthält aber ein Perflourkarbongas (Perflourpropan) an Stelle von Luft, was dem gegenüber zu einer deutlich höheren Stabilität und Verlängerung der zur Diagnostik zur Verfügung stehenden Zeit führt. Der Durchmesser der Gasbläschen im Blutplasma beträgt 2,0–4,5  $\mu\text{m}$ .

### **Levovist**

Levovist war das erste UKM, das für vaskuläre Fragestellungen in Europa zugelassen wurde. Die Luftbläschen sind vor Herstellung der Suspension an Galaktose gebunden. Zu dieser Zuckermatrix wurde eine geringe Menge Palmitinsäure (0,1%) hinzugefügt. Nach Auflösen des Galaktosegranulats liegen in der resultierenden Suspension fein verteilt 2–8  $\mu\text{m}$  große Luftbläschen vor. Die Oberfläche der Mikrobläschen wird von einer monomolekularen Palmitinsäureschicht umgeben, wodurch die Oberflächenspannung reduziert und die Stabilität erhöht wird.

### **Echovist**

Die Luftbläschen von Echovist sind, vergleichbar dem Levovist, vor Herstellung der Suspension an Galaktose gebunden. Durch Zugabe von Wasser entsteht nach Auflösen des Zuckers die injizierbare Suspension. Im Gegensatz zu Levovist fehlt beim Echovist die die Blasenoberfläche stabilisierende Palmitinsäure. Dies führt dazu, dass die Bläschen nicht lungengängig sind und das arterielle Gefäßsystem nicht erreichen, obwohl ihr Durchmesser nur bei  $2,0 \pm 2,0 \mu\text{m}$  liegt.

### **SonoVue**

SonoVue ist ein Kontrastmittel zweiter Generation, bei dem durch Zugabe von physiologischer Kochsalzlösung zu dem lyophilisierten Pulver eine verdünnte Suspension entsteht. Diese Suspension enthält Schwefelhexafluoridgas in Form fein verteilter Mikrobläschen. Die Gasbläschen haben einen Durchmesser von im Schnitt 2,5  $\mu\text{m}$ , wobei 90% kleiner sind als 8  $\mu\text{m}$ . Die Bläschenoberfläche wird im Wesentlichen durch eine monomolekulare Phospholipidhülle stabilisiert. Weitere im Trockenpulver enthaltene stabilisierende Substanzen sind Palmitinsäure und Polyäthylenglykol. Die Suspension ist nach Zubereitung bei Raumtemperatur über 6 Stunden stabil. SonoVue ist von europäischen Behörden für neurosonografische Zwecke zugelassen worden und wird in der klinischen Routine regelmäßig bei Patienten mit unzureichenden Schallbedingungen zur Diagnostik der basalen zerebralen Arterien verabreicht.

## **EchoGen**

EchoGen ist bei Raumtemperatur eine Emulsion, die das Perfluorkarbonsäuregas Dodecafluor-pentan (DDFP) aufgrund eines Siedepunkts von  $28,5^{\circ}\text{C}$  in Form fein verteilter,  $0,4\ \mu\text{m}$  großer Flüssigkeitströpfchen enthält. Das Einspritzen der Emulsion in ein Fläschchen mit Unterdruck im Rahmen der Zubereitung zur intravenösen Injektion und die Körpertemperatur nach Injektion bewirken den Übergang des DDFP in den gasförmigen Zustand. Im Blut liegt es in Form  $2\text{--}5\ \mu\text{m}$  großer Gasbläschen vor, die aufgrund des geringen Diffusionsvermögens und der geringen Plasamalöslichkeit von DDFP lange persistieren. Die Ausscheidung erfolgt in unveränderter Form über die Lunge.

### **2.2.4 Spezifische Bildgebungstechniken**

Die verstärkte Schallrückstreuung von Ultraschallkontrastmitteln (UKM) lässt sich im Prinzip mit allen konventionellen Ultraschallverfahren nutzen. Durch die Verteilung des UKM im Blut kommt es bei allen Verfahren zu einer selektiven Anhebung der Signalintensität des Gefäßsystems gegenüber dem umgebenden Gewebe. Dieser Effekt kann mit konventionellen, dopplerabhängigen Verfahren allerdings nur im Bereich der großen Gefäße genutzt werden. Da sich die Strömungsgeschwindigkeit durch UKM nicht ändert, bleibt sie in der Mikrozirkulation weiterhin unterhalb der mittels Frequenzkodierung gegenüber Geweberechos detektierbaren Geschwindigkeit.

Die Bildgebung der Mikroperfusion mittels Ultraschall ist deshalb eine Kombination aus speziellen, auf UKM optimierte Bildgebungstechniken (contrast agent-specific ultrasound imaging technique, CAI) und einer Datenerfassungs- und Datenverarbeitungstechnik (data acquisition and processing technique, DAP). Letztere ist mittels einer CAI dazu in der Lage, den Verlauf einer UKM-Konzentration zu beobachten, zu evaluieren und in Form einzelner Parameter kompakt darzustellen. Dabei lässt sich die Kombination aus CAI und DAP in einigen Fällen variieren. Im Folgenden werden einige aktuelle CAI vorgestellt. Die in dieser Arbeit entwickelten DAP werden in Kapitel 3 vorgestellt.

#### **(Second) Harmonic Imaging**

Dieses üblicherweise als HI, manchmal als Second Harmonic Imaging (SHI, 1. Oberwelle) bezeichnete Verfahren nutzt das in Abschnitt 2.1.4 beschriebene Phänomen der nichtlinearen Reflektionen aus. Dieses im normalen Gewebe wenig auftretende Phänomen wird bei Ultraschallkontrastmitteln zum maßgeblich ausgenutzten Bildgebungsverfahren. Bei dieser ältesten aller CAI-Techniken wird ein Bandpassfilter so eingestellt, dass hauptsächlich die erste empfangene Oberwelle zur Bildgebung genutzt wird. Dies ist aber prinzipbedingt nicht optimal möglich und führt zu Lasten der axialen Auflösung.

Die Erzeugung der harmonischen Frequenzen ist ein nichtlinearer Prozess. Die Amplitude der Oberwellen steigt mit steigendem Schalldruck überproportional an bis hin zu dem Punkt an dem die Mikrobläschen zerstört werden. Die Zerstörung selbst erzeugt zusätzliche hochfrequente Signalkomponenten. Obwohl eine Zerstörung des UKM im Allgemeinen nicht erwünscht ist, wird oft eine Intensität des Schalldrucks gewählt, bei

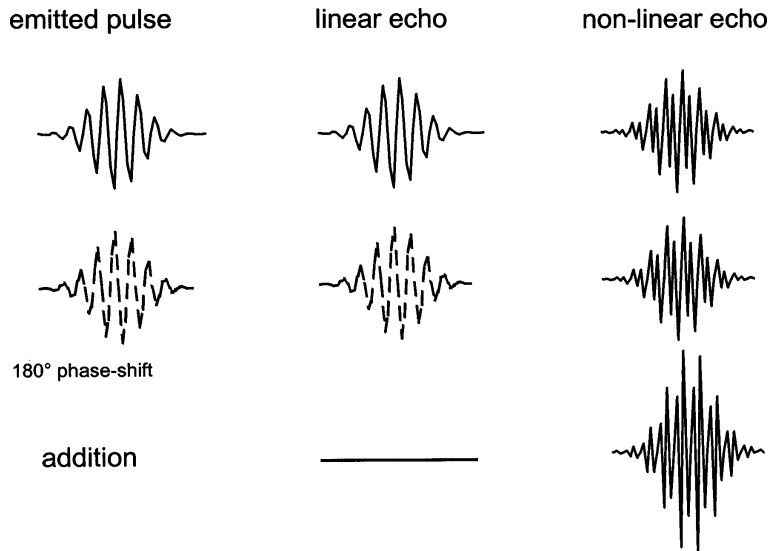


Abbildung 2.10: Auslöschung der Grundfrequenz und Verstärkung der Oberwellen bei Pulse Inversion Harmonic Imaging (aus [154])

der ebenfalls Mikrobubbles zerstört werden. Dies wird in Kauf genommen, um einen maximalen Kontrast im Bild zu erhalten.

Bei einer normalen Bildrate von z. B. 10 Bildern pro Sekunde kann der Anteil der zerstörten Mikrobubbles schon so hoch sein, dass ein sichtbarer Verstärkungseffekt durch das UKM gänzlich ausbleibt. Dieser Effekt erklärt das Scheitern von Untersuchungen oder Experimenten von unerfahrenen Untersuchern, die in der Annahme handeln, ein UKM könne ohne Änderung der Bildgebungstechnik verwendet werden. Um eine starke Kontrastmittelantwort zu sehen, muss im Allgemeinen die Bildrate künstlich reduziert werden, damit zerstörte Mikrobubbles in der Bildebene wieder ersetzt werden können. In den Anfängen wurde dazu eine mit (Teilen) der Herzfrequenz synchronisierte Bildrate verwendet (transient response harmonic imaging) aufgrund der Erfahrungen in der Echokardiografie. Heutzutage bieten alle moderneren Geräte die Möglichkeit, die Bildrate fest einzustellen und das Interpulsintervall auf mehrere Sekunden auszudehnen.

Sehr viele Studien belegen die Wirksamkeit und Aussagekraft dieser Methode, unter anderem bei der Diagnose des ischämischen Schlaganfalls (siehe Kapitel 3 und das Literaturverzeichnis). Die Ergebnisse sind bisher jedoch nur qualitativer Natur, da verschiedene physische Eigenschaften, wie z. B. der durch UKM entstehende, tiefenabhängige Abschattungseffekt, eine quantitative Auswertung der Perfusion nicht erlauben.

### Pulse Inversion Harmonic Imaging

Die Bezeichnung Pulse Inversion Harmonic Imaging oder manchmal Phase Inversion Harmonic Imaging steht für eine Bildgebungstechnik, bei der pro Scanlinie zwei Pulse mit möglichst kurzem Abstand ausgesendet und zwei Echos empfangen werden. Die beiden Pulse sind dabei um  $180^\circ$  Grad phasenverschoben, was einer Invertierung nahe kommt. Nachdem beide Echos empfangen wurden, werden diese addiert (siehe Abbildung

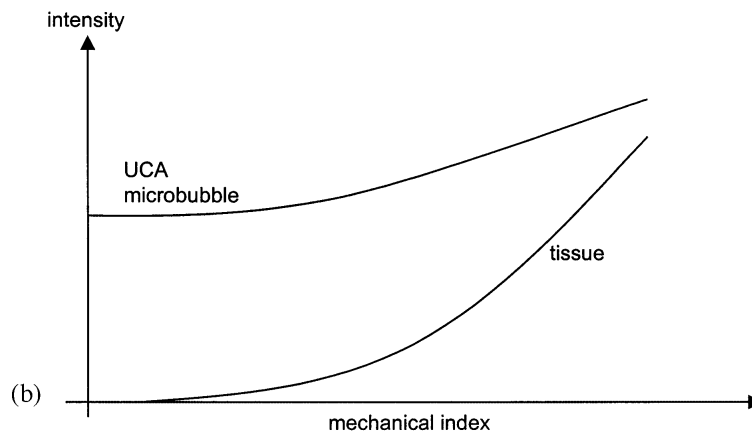


Abbildung 2.11: Zusammenhang zwischen MI und der Intensität der harmonischen Frequenzen verschiedener Strukturen (aus [154])

2.10).

Die linearen Anteile der Echos weisen in beiden Fällen dieselben Eigenschaften auf – die Form bleibt nach dem Durchdringen des Gewebes weitgehend unverändert. Aufgrund der Phasenverschiebung löschen sich somit die linearen Anteile der Echos durch die Addition fast vollständig aus. Die Reflektivität eines nichtlinearen Streuers hingegen hängt von dem absoluten Gewebedruck ab, der durch den eingestrahlteten Ultraschall verändert wird. Dies führt dazu, dass sich die Form des Echos abhängig vom eingestrahlteten Schallpuls verändert. Eine Addition der beiden verschiedenen Echos resultiert nicht in einer Auslöschung, sondern ergibt im Idealfall die erste harmonische Oberwelle mit reduzierter Amplitude.

Diese Technik ermöglicht also theoretisch eine perfekte Trennung von linearen und nichtlinearen Signalkomponenten im empfangenen Echo ohne die axiale Auflösung zu beeinträchtigen. Ein wesentlicher Nachteil ist jedoch, dass die Bildrate halbiert wird, da doppelt so viele Schallpulse verarbeitet werden müssen, um ein Bild zu erzeugen.

Pulse Inversion Harmonic Imaging (PIHI) ist ebenfalls dazu geeignet die Zerstörung von Mikrobubbles abzubilden bzw. tauchen diese Signale aufgrund ihrer nichtlinearen Natur immer im PIHI-Signal mit auf und lassen sich nicht vermeiden. Da die harmonischen Schwingungen eher niedriger Amplitude sind und durch das Gewebe stärker gedämpft werden, tendieren viele Untersucher dazu, die verwendete Schallintensität so weit zu erhöhen, bis ein Großteil der Bläschen zerstört wird und die Methode somit ein gutes Signal liefert. Die Bildrate muss allerdings in diesem Fall noch weiter herunter gesetzt werden, damit die zerstörten Bläschen in der Bildebene ersetzt werden können. Ein weiterer nachteiliger Effekt ist, dass bei hohen Schallintensitäten die nichtlinearen Reflektionseigenschaften des Gewebes deutlicher zu Tage treten (siehe Abbildung 2.11 und Abschnitt 2.1.4).

### **Techniken basierend auf UKM-Zerstörung**

US-Bildgebungstechniken, die auf dem Doppler-Effekt basieren (siehe Abschnitt 2.1.2), ermitteln die farbkodierte Flussgeschwindigkeit vor allem durch Vergleich aufeinander folgender Pulse mit Abbildung der dabei detektierten Signaländerungen. Wird ein Mikrobäschen durch einen Puls zerstört, ist es im nachfolgenden Puls nicht mehr für einen Vergleich verfügbar und die Korrelation geht verloren. Da sich somit in diesem Fall ein großer Unterschied zwischen den beiden Pulsen ergibt, lässt sich dieser Effekt für die Bildgebung ausnutzen. Diese Methode wird als Loss Of Correlation (LOC) Imaging bezeichnet.

Eine ähnliche Technik nutzt diesen Effekt für den konventionellen B-Bild-Ultraschall aus. Insbesondere für Kontrastmittel mit harter Schale ist die heute übliche Annahme, dass die Zerstörung selbst ein eigenes Schallsignal erzeugt, dass nicht notwendigerweise dem Echo des eingestrahlten Schallpulses entspricht. Dessen Energie und Frequenzen liegen im Bereich des diagnostischen Ultraschalls und es kann somit mit heute üblichen Breitbandschallwandlern nachgewiesen werden. Bei dieser Stimulated Acoustic Emission (SAE) genannten Technik beruht die Detektion entweder auf dem Vergleich der empfangenen Schallsignale vor und nach dem zerstörenden Puls oder es wird eine Reihe von Pulsen analysiert, um den Verlauf der Kontrastmittelkonzentration genauer modellieren zu können (siehe Abschnitt 3.5).



# Kapitel 3

## Ultraschall-Perfusionsbildgebung zur Diagnostik von Schlaganfällen

### 3.1 Einleitung

Der Schlaganfall ist im Jahr 2008 die dritt häufigste Todesursache in Deutschland, davon sind 80% der Fälle ischämischen Ursprungs – also entstanden durch Minderdurchblutung des Gehirngewebes infolge unzureichender oder fehlender arterieller Blutzufuhr [24]. Die Krankheit ist die häufigste Ursache dauerhafter Behinderung und in Industrieländern die teuerste Krankheit überhaupt [192]. Aufgrund der Häufigkeit stellen die Kosten für Akutbehandlung, Rehabilitation und Folgekosten für die Therapie bedeutsame Ausgaben im Gesundheitswesen dar. Etwa die Hälfte der Folgekosten sind indirekte Kosten durch den Ausfall der Produktivität der Betroffenen [9].

Wenn die Symptome früh genug identifiziert werden und der Patient rechtzeitig behandelt wird, kann sein Leben gerettet werden. Dabei gibt es einen direkten Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der irreversiblen neurologischen Funktionsstörungen, kognitiven Defiziten und Sprachstörungen einerseits sowie der Zeit, die zwischen dem Auftreten der Symptome und dem Beginn der Behandlung verstrichen ist. Ein weiterer diesen Zusammenhang beeinflussender Faktor ist die Genauigkeit der Diagnose [21, 38]. Zu diesem Zweck sind transkranielle, nicht invasive Bildgebungsmodalitäten erstrebenswert, die eine schnelle und akkurate Diagnose ermöglichen [42].

Um lokale Ischämien zu detektieren und deren Entwicklung zu beobachten, ist es sinnvoll, die Perfusion des Gehirns abzubilden. Verschiedene Techniken wie die Perfusions-MRT, Perfusions-CT, SPECT oder PET werden dazu momentan genutzt, die eine exakte Diagnose sowie auch Prognose erlauben [87]. Diesen Techniken ist jedoch allen gemein, dass sie verhältnismäßig teuer sind, die Untersuchung viel Zeit in Anspruch nimmt und ihre Anwendung aufgrund des festen Einbaus der Gerätschaften bei schlecht beweglichen oder kritisch kranken Patienten nicht in Frage kommt. Darüber hinaus kommt es bei einigen dieser Techniken zu einer grundsätzlich zu vermeidenden Strahlenbelastung des Patienten [75].

Im Gegensatz zu den genannten Techniken ist die Sonografie eine einfache, erschwingliche, weit verbreitete Bildgebungstechnik, die direkt am Krankenbett verwendet werden kann. Diese Eigenschaften machen die Sonografie besonders im Notfall zu einer sehr wertvollen Alternative. Die Analyse der Gehirnperfusion mittels konventioneller Ultra-

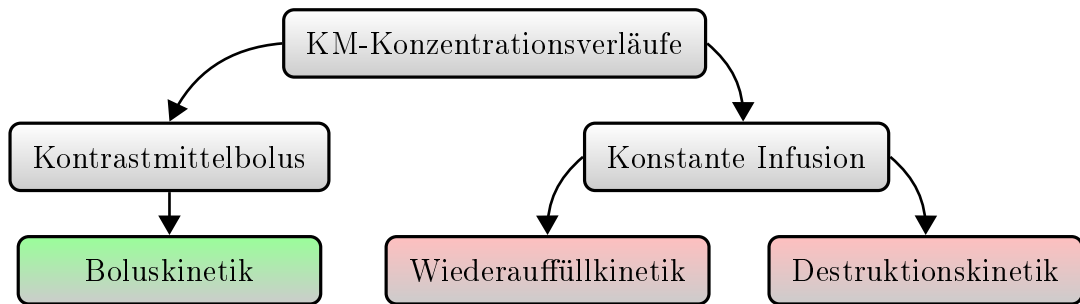


Abbildung 3.1: Übersicht über die verschiedenen Kinetikverfahren. Die Boluskinetik basiert im Gegensatz zu den anderen beiden Verfahren nicht auf der Zerstörung des Kontrastmittels.

schallbildgebung im B-Mode oder Doppler-Verfahren ist jedoch im Allgemeinen nicht zuverlässig genug. Die Dämpfung durch den Schädelknochen sowie durch das temporale Knochenfenster hervor gerufenen Bildartefakte wie auch die geringe Anzahl der Erythrozyten und eine geringe Flussgeschwindigkeit führen zu einem sehr niedrigen SNR und somit zu einer schwierigen Diagnosefindung.

Nachdem die Sonografie schon in den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts in der neurologischen Diagnose verwendet wurde [121], haben die Einführung der Ultraschall-Kontrastmittel (UKM) sowie kontrastmittelspezifische US-Bildgebungsmethoden dazu beigetragen, diese Einschränkungen zu überwinden. Nachdem die UKM zuerst ihre Anwendung in der Echokardiografie fanden [159, 65], wurde ihr Nutzen für die transkranielle Sonografie wenig später entdeckt [142]. Wie bei den anderen Bildgebungsmodalitäten auch bedarf es einer gründlichen Einarbeitung und Übung, um die für eine zuverlässige Diagnosefindung notwendige Erfahrung in diesem sich schnell weiter entwickelnden Feld zu erwerben [52]. Die Entwicklung immer neuer US-Gerätegenerationen führt zu einer immer besseren Qualität der grundlegenden Ultraschallbilder wie auch zu immer sensitiveren kontrastmittelspezifischen Verfahren, so dass in naher Zukunft eine Erweiterung auf die 3D-Kontrastmittelsonografie denkbar erscheint [3].

Dieses Kapitel der vorliegenden Arbeit stellt drei Methoden der kontrastmittelspezifischen Ultraschallbildgebung vor. Diese unterscheiden sich im Wesentlichen durch verschiedene Kontrastmittelkinetiken und unterschiedliche Schallintensitäten (siehe Abbildung 3.1) und den daraus resultierenden Eigenschaften wie z. B. Qualität der Ergebnisse und Untersuchungsdauer. Allen Verfahren ist gemein, dass sie zur Bewertung der Mikrozirkulation im Gewebe entwickelt wurden, um den Schweregrad und die Ausbreitung von (zerebro-)vaskulären Erkrankungen zu bestimmen. Zur Bewertung der Makrozirkulation intrakranieller Arterien können andere Verfahren, wie z. B. die transkranielle Ultraschallangiografie [62], zum Einsatz kommen. Darüber hinaus sind weitere Anwendungen, wie z. B. die Perfusionsmessung hirneigener Tumoren bekannt [83].

Ein Großteil der vorgestellten Methoden und Ergebnisse wurden im Rahmen des von der EU geförderten Projektes “Ultrasonographic monitoring and early diagnosis of stroke (UMEDS)” mit der Laufzeit von 2002 bis 2005 erarbeitet. Das Ziel des Projekts war die Etablierung von nicht-invasiven Techniken zur frühen Schlaganfalldiagnose sowie

der bettseitigen Überwachung des Patienten, um den Behandlungserfolg zu verbessern. Ein Schwerpunkt lag dabei auf der Erweiterung der jüngsten Entwicklungen im Bereich der Mikroblasentechnologie und des Ultraschall-Harmonic-Imaging zur qualitativen und quantitativen Evaluierung der Perfusion des Gehirns. Teilnehmende Institutionen waren neben der Universität zu Lübeck neurologische Kliniken verschiedener anderer europäischer Universitäten sowie Vertreter der Pharma- (Kontrastmittel) und Medizintechnikindustrie (US-Geräte).

Alle drei Verfahren basieren auf derselben Untersuchungsanordnung, die in Abschnitt 3.2 beschrieben wird. Im Anschluss an die Vorstellung der drei grundlegenden Analysemethoden in den Abschnitten 3.3, 3.4 und 3.5 werden darauf aufbauende automatische Auswerteverfahren vorgestellt, die die erhaltene Information weiter verdichten und einen Schritt Richtung Expertensystem darstellen (Abschnitt 3.6).

## 3.2 Untersuchungsanordnung und Bilderfassung

In den folgenden Abschnitten werden verschiedene Methoden beschrieben, die jeweils andere Kontrastmittelverläufe analysieren. Die grundsätzliche Untersuchungsanordnung und die Erfassung der Ultraschallbilder ist jedoch bei allen Methoden gleich und wird deshalb in diesem Abschnitt erläutert.

Grundsätzlich leidet die transkranielle Sonografie unter der Tatsache, dass das gesamte Gehirn durch Knochen umschlossen ist. Knochen führt zu einer starken Dämpfung des Signals (siehe Kapitel 2) und somit zu einem stark vermindertem SNR. Es gibt jedoch drei anatomische Bereiche, die eine US-Bildgebung des Gehirns mit Einschränkungen ermöglichen:

- transorbital (durch die Augenhöhle),
- transnuchal (über den Nacken) sowie
- durch das temporale Knochenfenster.

Für die in dieser Arbeit vorgestellten Methoden ist allein die Bildgebung durch das temporale Knochenfenster von Bedeutung. Dabei handelt es sich um einen Bereich der Schläfe, in dem der Schädelknochen verhältnismäßig dünn ist [182]. Dadurch ist die Signaldämpfung nicht so stark und es kann – insbesondere durch Kontrastmittel verstärkt – US-Bildgebung durchgeführt werden. Das Knochenfenster ist bei verschiedenen Menschen unterschiedlich stark ausgeprägt und kann sogar gar nicht vorhanden sein. In diesem Fall ist auch die kontrastmittelverstärkte transkranielle Sonografie nicht möglich. Abbildung 3.2 zeigt die Position der Sonde während einer beispielhaften Untersuchung einer Patientin.

Eine deutliche Steigerung des SNR wird durch die in Abschnitt 2.2 vorgestellten Ultraschall-Kontrastmittel (UKM) erzielt. Die Verwendung von derartigen Kontrastmitteln in Verbindung mit einem hinreichend dünnen Schädelknochen ermöglicht erst die Beurteilung der zerebralen Mikroperfusion, wie sie für die – insbesondere ischämische – Schlaganfalldiagnostik erforderlich ist. In Verbindung mit den UKM wird die



Abbildung 3.2: Position der US-Sonde zur Bildaufnahme

Verwendung kontrastmittelspezifischer Bildgebungsmethoden des US-Systems vorausgesetzt, die unter dem Begriff des Harmonic Imaging zusammengefasst werden können (siehe Abschnitt 2.1.4). Eine optimale Bildqualität kann erreicht werden, indem zu dem jeweils verwendeten US-Gerät bzw. US-Sonde das passende Kontrastmittel ausgewählt wird [166].

Dieses verbesserte SNR wird nun verwendet, um den Verlauf der Kontrastmittelkonzentration bei einer spezifischen Bildrate zu beobachten bzw. je nach Schallintensität durch Kontrastmittelzerstörung auch zu beeinflussen. Da das UKM hauptsächlich im Blutkreislauf vorhanden ist, kann auf diese Weise eine Beziehung zwischen dem Kontrastmittelverlauf und der tatsächlichen Perfusion hergestellt werden.

Die Schnittbildebene der 2-D-Graustufen-Bilder befindet sich in axialer, diencephaler Lage, wobei der dritte Ventrikel als Orientierungshilfe genutzt wird. Aufgrund der Abschwächung des Ultraschallsignals durch den Schädelknochen können Bilder hinreichender Qualität im Allgemeinen nur für eine Großhirnhemisphäre angefertigt werden. Dies bedeutet, dass die Untersuchungstiefe am US-Gerät auf 10 cm und der Fokus auf 8 cm eingestellt werden. Folglich besteht die Untersuchung eines Patienten aus der Erfassung von zwei Bildsequenzen – eine für jede Hemisphäre. In Abbildung 3.3 ist die Position des Ultraschallfächers als helle Linie über einem CCT-Schnittbild skizziert. In Ausnahmefällen ist ein sogenannter bilateraler Ansatz möglich, bei dem die Untersuchungstiefe auf 15 cm herauf gesetzt wird und somit eine einzige Bildsequenz ausreicht, um die gesamte relevante Schnittfläche abzubilden. Dieser Ansatz setzt jedoch ein hervorragend geeignetes Knochenfenster voraus [32].

Häufig ist das Knochenfenster hingegen nicht optimal geeignet, was sich neben einer



Abbildung 3.3: Illustration der Position eines temporalen US-Schnittbildes über einem CCT-Schnittbild.

allgemeinen Signaldämpfung hauptsächlich in sogenannten Streifenartefakten manifestiert. Diese Artefakte entstehen durch punktuelle Abschattungen des US-Signals im Bereich des Knochenfensters und ziehen sich parallel zur Schallausbreitungsrichtung durch das gesamte Bild. Aufgrund ihrer Form sind sie relativ einfach von Perfusionsdefekten zu unterscheiden, sie vermindern jedoch die Fläche, für die ein verwertbarer Befund erstellt werden kann. Abschnitt 3.6.1 beschäftigt sich mit der automatischen Detektion von Streifenartefakten.

### 3.3 Boluskinetik

Bei der Untersuchung der Boluskinetik wird das UKM dem Patienten als Bolus verabreicht. Verschiedene darauf basierende Verfahren werden im Allgemeinen unter dem Begriff Bolus Harmonic Imaging (BHI) zusammen gefasst.

Nach der Entdeckung von lungengängigen Kontrastmitteln begann der Siegeszug des kontrastmittelverstärkten Ultraschall [125, 14]. Der Fokus der Anwendung lag dabei aufgrund der klinischen Relevanz und des guten SNR hauptsächlich auf der Echokardiografie. Schnell wurde allerdings auch der Nutzen für die Neurosonografie erkannt [15]. Dabei war BHI das erste Verfahren, das im Zusammenhang mit der Analyse von UKM-Kinetiken verwendet wurde. Zuvor wurde bereits versucht, das SNR der transkranialen Sonografie – speziell Transcranial color-coded duplex sonography (TCCD) – durch die

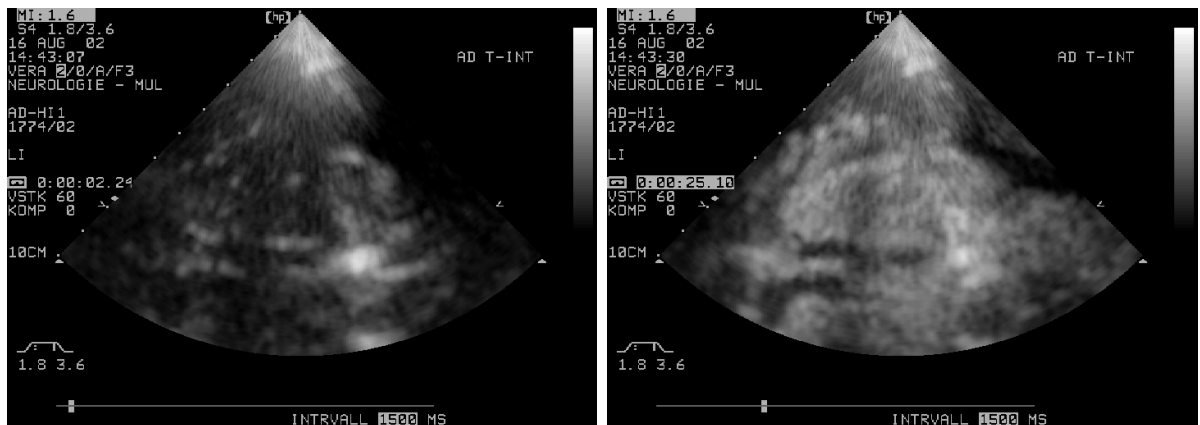


Abbildung 3.4: Temporale BHI-Bilder einer gesunden linken Hirnhälfte. Links ist das erste Bild einer BHI-Sequenz zu sehen. Das verabreichte Kontrastmittel hat das Gehirn noch nicht erreicht (Grundintensität). Das rechte Bild ist 21 Sekunden später aufgenommen zum Zeitpunkt der maximalen UKM-Sättigung und zeigt das durch Harmonic Imaging verbesserte SNR.

Verwendung von Kontrastmitteln zu erhöhen [42]. Hier fand die Analyse der Kinetik aber noch keine Berücksichtigung. Nichtsdestotrotz wurde bereits die kontrastverstärkte TCCD als der klassischen Variante überlegen angesehen.

Neben der Anwendung im Bereich der Schlaganfalldiagnostik wird die Boluskinetik aufgrund ihrer langjährigen Existenz in vielen anderen Gebieten erfolgreich genutzt. Darunter fällt natürlich die Echokardiografie, aber auch die Leber oder die Niere werden mit dieser Methode untersucht. Andere Anwendungen am Gehirn sind z. B. die Detektion von Sinusvenenthrombosen [79].

Die größten Einschränkungen der Methode am Gehirn liegen zum Einen in der starken Dämpfung des Schallsignals durch den Schädelknochen [131, 157] und zum Anderen in der verhältnismäßig langen Untersuchungszeit (siehe folgenden Abschnitt und [66]). Da der Untersucher die US-Sonde freihändig hält, führt eine lange Untersuchungsdauer zu stark wahrnehmbaren Bewegungsartefakten, die die Bildqualität entsprechend vermindern [93, 97].

### 3.3.1 Aufnahme der Bilder

Eine BHI-Sequenz besteht üblicherweise aus etwa 20 bis 40 Einzelbildern  $f_0, \dots, f_{n-1}$ . Bei einer Pulsrate von  $\frac{2}{3}$  Hz bzw. einem Interpulsintervall von 1500 ms benötigt die Bildfassung zwischen 30 und 60 Sekunden für eine Sequenz. Die Aufnahme der Bilder wird gestartet, sobald der Bolus in die antekubitale Vene des Patienten injiziert wurde. Abhängig vom Zustand des Patienten und der vorliegenden Krankheit kann die Ankunft des Kontrastmittels ca. 5 bis 10 Bilder, d. h. 7,5 bis 15 Sekunden nach der Injektion in der Bildebene erwartet werden.

Während des Durchflusses des Bolus durch das perfundierte Gehirngewebe steigt die

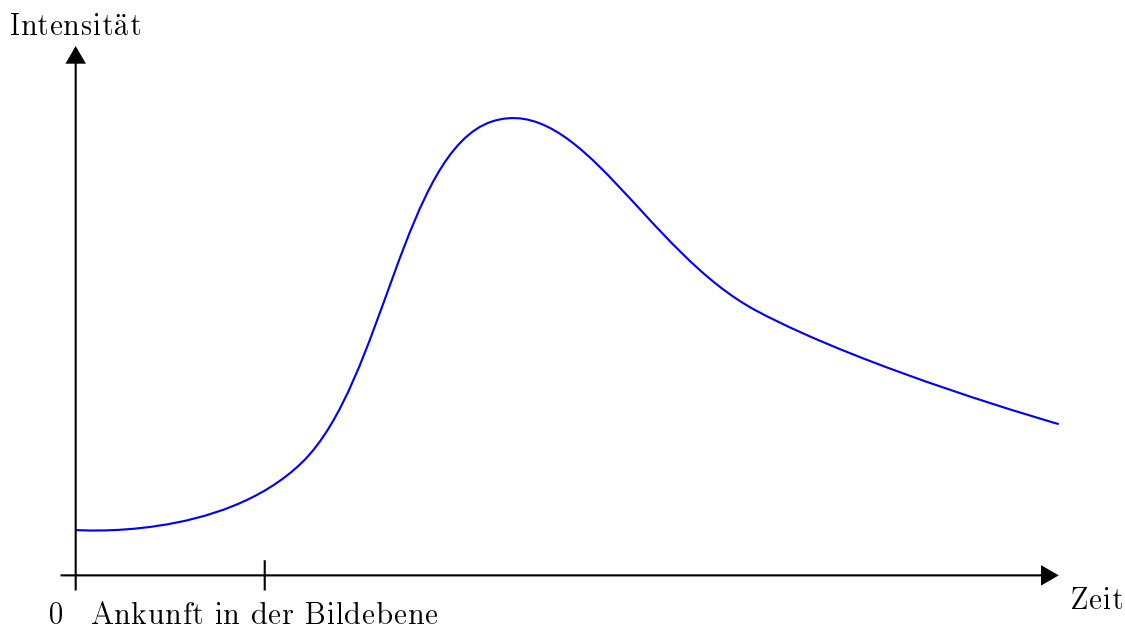


Abbildung 3.5: Typischer Intensitätsverlauf nach Injektion eines UKM-Bolus

Kontrastmittel-Konzentration und damit die Bildintensität schnell auf ein Maximum an und fällt danach wieder langsam auf ein niedrigeres Niveau zurück, das aber aufgrund der Rezirkulation des Kontrastmittels höher als das anfängliche Intensitätsniveau liegt (siehe Abbildung 3.5).

Unglücklicherweise kann die Perfusion (zerebraler Blutfluss oder Volumen) aufgrund verschiedener Einflussfaktoren nicht quantitativ gemessen werden. Es können jedoch verschiedene Parameter der Zeit-Intensitätskurve bestimmt werden, die den Verlauf des UKM-Bolus qualitativ charakterisieren und somit in Verbindung zu der tatsächlichen Perfusion stehen. Da die Auswertung pixelbasiert erfolgt, wird zwischen globalen und lokalen Parametern unterschieden. Die globalen sind für das gesamte Bild gleich während die lokalen für jeden Pixel separat berechnet werden.

### 3.3.2 Bestimmung der Hilfsparameter

Für die Berechnung der eigentlich aussagekräftigen Parameter (s. u.) ist zuerst die Bestimmung einiger Hilfsparameter nötig. Dazu zählt die globale Ankunftszeit  $t_0$  des UKM in der Bildebene. Die Zeit  $t_0$  ist der früheste signifikante Intensitätsanstieg in dem perfundierten Gehirnbereich nach der Injektion des Kontrastmittels.

Zur Schätzung von  $t_0$  wird zuerst der Zeit-Intensitätsverlauf des Bereichs des Ultraschall-Fächers im Ortsbereich für jedes Bild  $f_j$  gemittelt. Von dieser gemittelten Kurve wird die Ableitung gebildet und ausgehend von dem Zeitpunkt mit der maximalen Ableitung rückwärts in der Zeit der Punkt gesucht, an dem die Ableitung sehr klein oder negativ wird. Aufgrund der Hochpass-Charakteristik der Ableitung wird die örtlich gemittelte Kurve ebenfalls im Zeitbereich mit einem Tiefpass gefiltert, um eventuell

vorhandenes Rauschen zu minimieren.

Darüber hinaus werden *lokal* für jeden Pixel noch die folgenden Hilfsparameter bestimmt:

$$\text{Grundintensität} \quad i_0(\mathbf{x}) = \frac{1}{t_0} \sum_{j=0}^{t_0} \quad (3.1)$$

$$\text{Maximale Intensität} \quad i_{max}(\mathbf{x}) = \max_{j=0 \dots n-1} \{f_j(\mathbf{x})\} \quad (3.2)$$

$$\text{Zeitpunkt des lokalen Maximums} \quad t_{max}, \text{ wobei } f_{t_{max}}(\mathbf{x}) = i_{max}(\mathbf{x}). \quad (3.3)$$

Alle Bilder vor dem Zeitpunkt  $t_0$  werden zeitlich gemittelt, um für jeden Pixel  $\mathbf{x}$  den Wert der Grundintensität  $i_0$  zu erhalten. Die Grundintensität repräsentiert den Intensitätsanteil, der auf die Gewebeantwort ohne Kontrastmittelsignal zurückzuführen ist und als solcher konstant bleibt (siehe Abbildung 3.4). Abbildung 3.6 zeigt eine exemplarische Zeit-Intensitätskurve, in der neben der globalen Zeit  $t_0$  auch die drei oben genannten lokalen Parameter verdeutlicht sind.

### 3.3.3 Local Peak Intensity

Die lokale Spitzenintensität oder LPI wird erhalten durch die Intensitätsdifferenz zwischen der Grundintensität  $i_0$  und der Maximalintensität  $i_{max}$  an einer Koordinate  $\mathbf{x}$ :

$$\text{LPI}(\mathbf{x}) = i_{max}(\mathbf{x}) - i_0(\mathbf{x}). \quad (3.4)$$

Diese Berechnung ist in Abbildung 3.6 verdeutlicht. Die erhaltenen Werte werden auf das Intervall  $[\min\{\text{LPI}(\mathbf{x})\}, \max\{\text{LPI}(\mathbf{x})\}]$  normalisiert, um die Vergleichbarkeit verschiedener LPI-Parameterbilder zu gewährleisten. Zur besseren Übersicht für die behandelnden Ärzte wird der LPI-Parameter als farbkodiertes Bild dargestellt. Dabei repräsentieren weiße bis gelbe Farben hohe und dunkle Farben niedrige LPI-Werte (siehe Abbildung 3.8 (a)). LPI-Werte ohne relevante Information (z. B. negative Werte) werden grau dargestellt. Diese Methode erleichtert dem Untersucher den Vergleich und somit auch die Beurteilung der verschiedenen Parameterbilder [148].

Darüber hinaus existiert für den Untersucher die Möglichkeit, die untere und obere Grenze für die Normalisierung selbst festzulegen und somit das Normalisierungsintervall auf einen interessierenden Bereich einzuschränken. Werte unterhalb des Minimums sowie oberhalb des Maximums werden dann einheitlich dargestellt (Thresholding und Clipping).

### 3.3.4 Time To Peak

Die lokale Zeit bis zum Erreichen der Spitzenintensität oder TTP wird gebildet aus der Differenz zwischen Ankunft des Kontrastmittels in der Bildebene ( $t_0$ ) und der Zeit  $t_{max}$ , zu der das Kontrastmittelniveau seinen höchsten Punkt erreicht hat (siehe Abbildung 3.6). Dieser Parameter verdeutlicht somit, ob eine Region direkt oder über Umwege mit Blut versorgt wird.

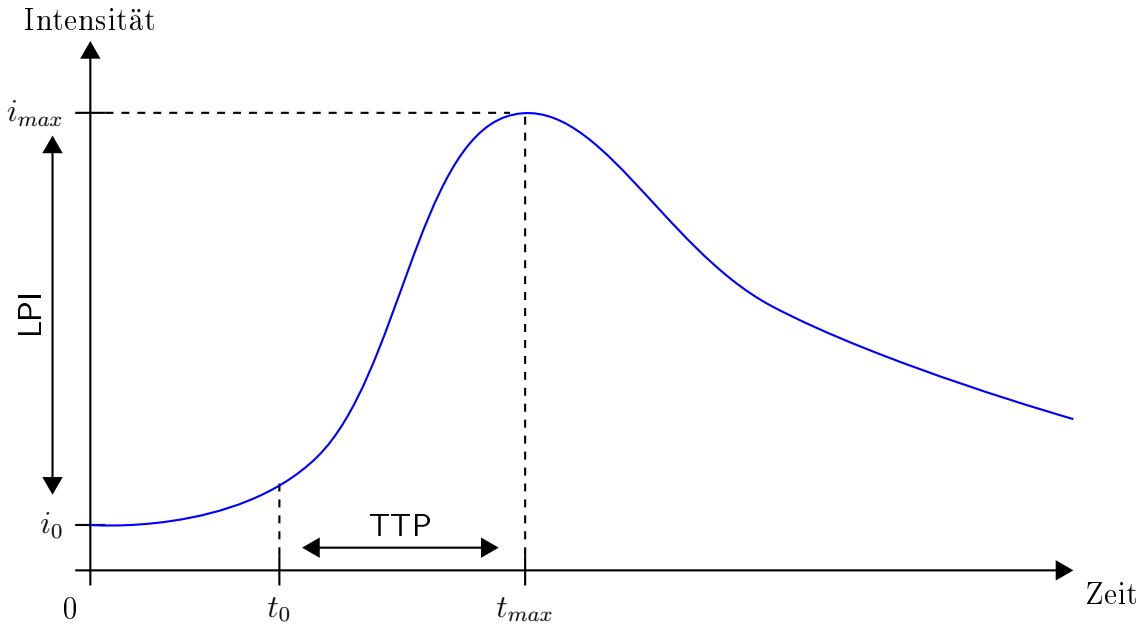


Abbildung 3.6: Berechnung der Parameter LPI und TTP.

$$\text{TTP}(\mathbf{x}) = t_{\max}(\mathbf{x}) - t_0. \quad (3.5)$$

Wie bei dem voran gehenden Parameter beschrieben, werden die Werte ebenfalls als farbkodiertes Bild präsentiert. Anders als die anderen drei Parameter ist TTP ein zeitlicher Parameter, was sich in der Wahl der Farbtabelle niederschlägt. Niedrige TTP-Werte werden als schwarze bis dunkelblaue Bereiche dargestellt während hohe Werte hellblau bis weiß eingefärbt werden (siehe Abbildung 3.8 (b)). Aus dem relativ großen Abtastintervall von 1,5 s resultiert die Tatsache, dass nur wenige Farben tatsächlich verwendet werden. Auch hier werden Werte ohne Information grau dargestellt.

### 3.3.5 Area Under Curve

Der lokale Parameter Fläche unter der Kurve oder AUC wird durch Aufsummieren aller Pixelintensitäten beginnend mit Bild  $f_{t_0}$  berechnet. Die Grundintensität  $i_0(\mathbf{x})$  wird dabei nicht berücksichtigt. Der interessante Teil der Zeit-Intensitätskurve für diesen Parameter beginnt mit dem Anfluten des UKM und beinhaltet den Höchstwert. Um die Vergleichbarkeit innerhalb eines Bildes sowie zwischen verschiedenen AUC-Bildern zu gewährleisten, muss immer über dieselbe Anzahl Bilder integriert werden. Die Summation darf nicht beim Höchstwert anhalten, da dieser ein lokaler Parameter ist und von Pixel zu Pixel variieren kann. Deshalb läuft die Summation immer bis zu dem Bild  $f_{t_0+r}$ , wobei  $r$  manuell bestimmt wird. Der Standardwert für  $r$  ist 10, da empirisch nachgewiesen wurde, dass der Höchstwert der Kontrastmittelkonzentration nach spätestens 15

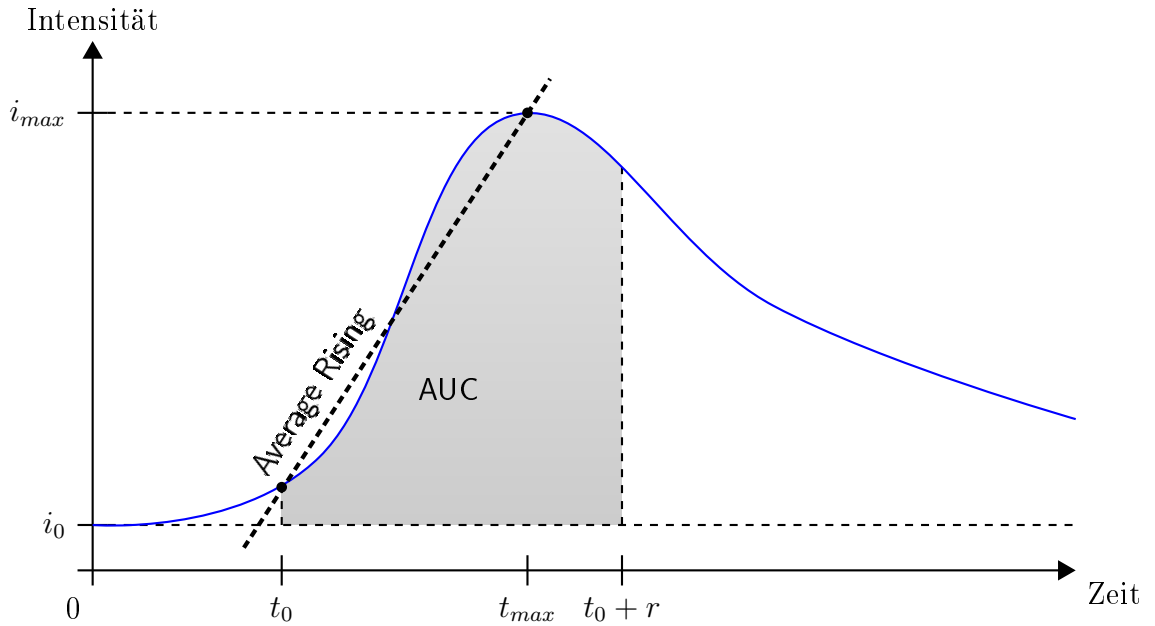


Abbildung 3.7: Berechnung der Parameter AUC und Average Rising.

Sekunden erreicht ist. Die Berechnung erfolgt somit durch

$$\text{AUC}(\mathbf{x}) = \sum_{j=t_0}^{t_0+r} f_j(\mathbf{x}) - i_0(\mathbf{x}) \quad (3.6)$$

und wird in Abbildung 3.7 illustriert. Die erhaltenen Werte werden in Anlehnung an den Parameter LPI farbkodiert dargestellt (siehe Abbildung 3.8 (c)).

### 3.3.6 Average Rising

Die durchschnittliche Steigung oder Average Rising der Zeit-Intensitätskurve ist wiederum ein lokaler Parameter, der sich auf die durchschnittliche Blutflussgeschwindigkeit bezieht (siehe Abbildung 3.7). Der Parameter wird durch das Verhältnis von LPI zu TTP gebildet und vereint somit zeitliche und Intensitätsaspekte in einem Bild:

$$\text{Slope}(\mathbf{x}) = \frac{\text{LPI}(\mathbf{x})}{\text{TTP}(\mathbf{x})} . \quad (3.7)$$

Wiederum werden die erhaltenen Werte in Anlehnung an den Parameter LPI farbkodiert dargestellt (siehe Abbildung 3.8 (d)).

Der erste Ansatz war diesen Parameter mit Hilfe finiter Differenzen zu berechnen und das Maximum zu bestimmen, da die Blutflussgeschwindigkeit als konstant angenommen wird. Ein visueller ad-hoc-Vergleich der beiden Methoden zeigte jedoch sofort, dass die in Gleichung 3.7 beschriebene Methode ganz offensichtlich besser zu der Perfusion korreliert.

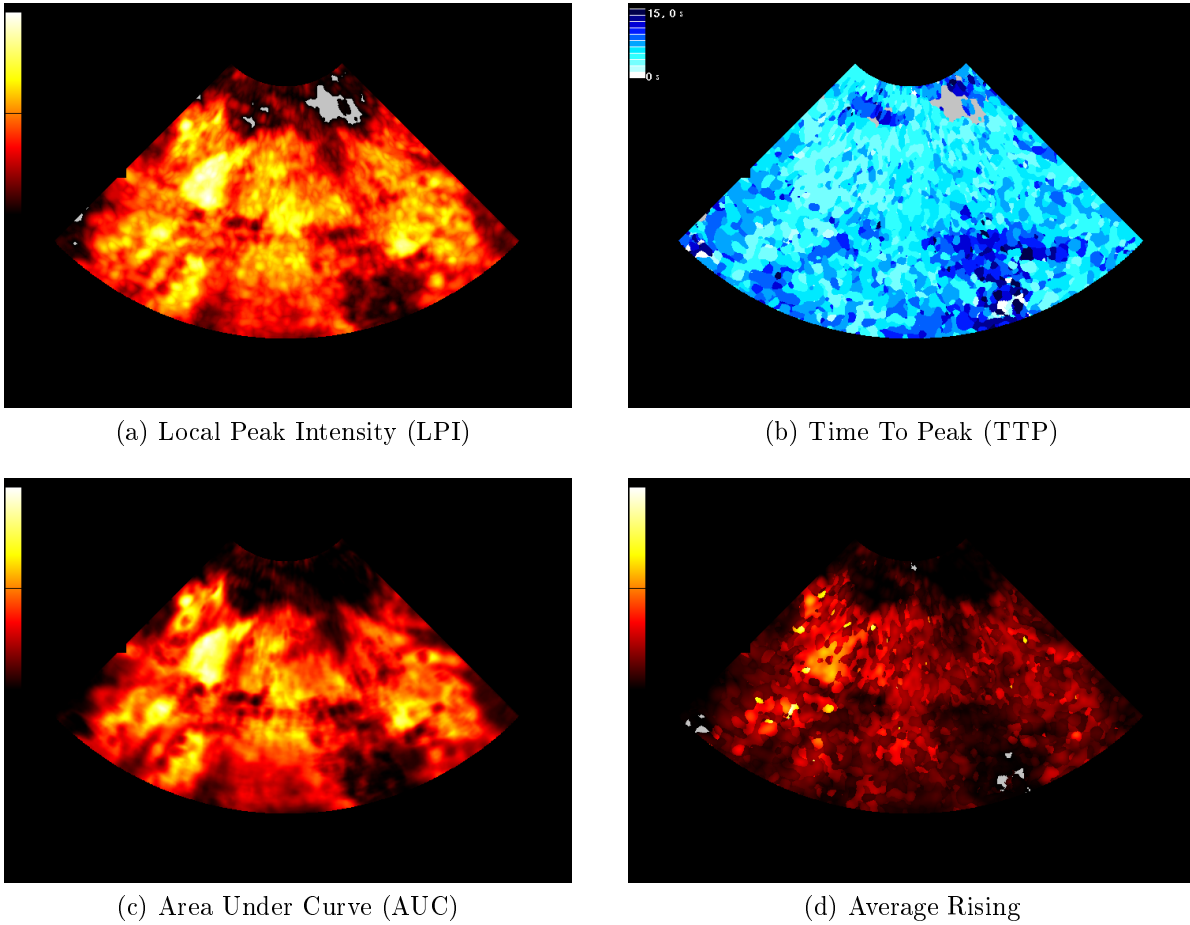


Abbildung 3.8: Exemplarische BHI Parameterbilder eines gesunden Freiwilligen.

### 3.3.7 Mathematisches Modell für die Boluskinetik

Neben der bereits beschriebenen Methode der direkten Parameterextraktion aus den Zeit-Intensitätskurven und anschließender Visualisierung als Parameterbild existiert ebenfalls ein Ansatz, die Boluskinetik mit Hilfe einer mathematischen Funktion zu modellieren [189, 96, 53]. Dieses Modell wird ebenfalls bei anderen Bildgebungsmodalitäten wie z.B. Magnetresonanztomographie (MRT) zur Modellierung eines Kontrastmittelbolus verwendet [39, 134]. Es besteht aus der Grundintensität des Gewebes  $i_0$ , einem logistischen Teil zur Modellierung der Kontrastmittelanflutung sowie einem exponentiellen Abfall zur Modellierung der natürlichen Abnahme der UKM-Konzentration:

$$i(t) = i_0 + \underbrace{a_1 \cdot \frac{1}{1 + e^{-a_3(t-t_0)}}}_{\text{Anflutung}} \cdot \underbrace{e^{-a_2 t}}_{\text{Abnahme}}. \quad (3.8)$$

Hierbei bezeichnet  $i(t)$  die Signalintensität als Funktion über der Zeit. Der Parameter  $a_1$  gibt die Sättigung des UKM im Blut an (siehe Parameter LPI, Abschnitt 3.3.3),  $a_3$

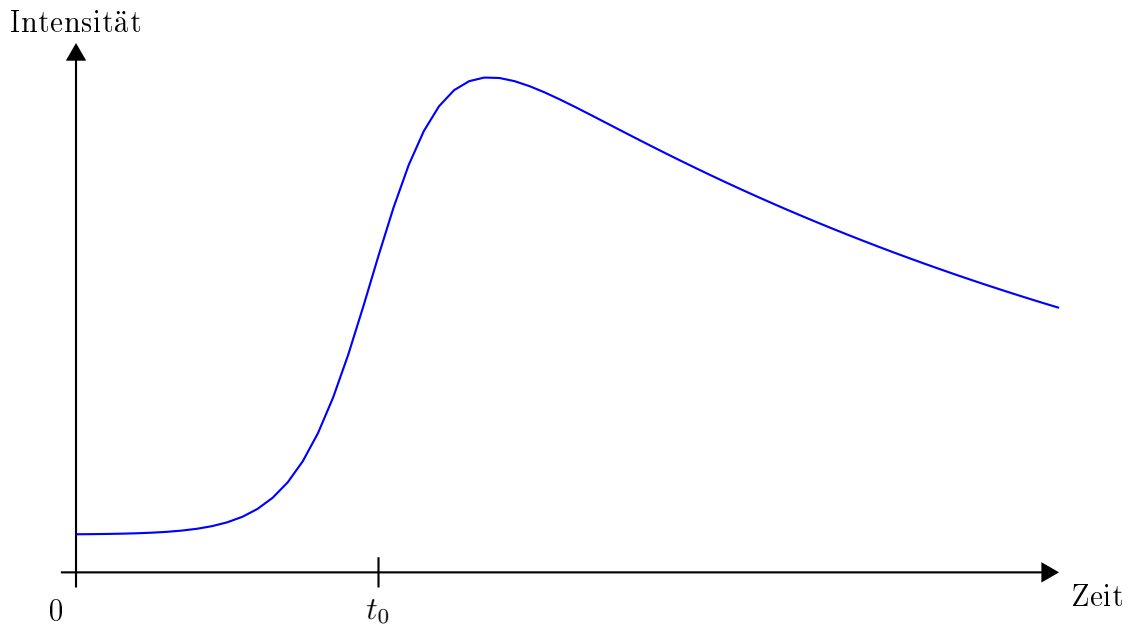


Abbildung 3.9: Beispielhafte Realisation des BHI-Modells aus Gleichung 3.8

die durchschnittliche Steigung (siehe Parameter Average Rising, Abschnitt 3.3.6) und  $t_0$  den Zeitpunkt der Anflutung des Kontrastmittels (siehe Abschnitt 3.3.2). Zu beachten ist hierbei, dass  $t_0$  hier den Punkt des stärksten Anstiegs der logistischen Komponente markiert. Der tatsächliche Zeitpunkt der Anflutung liegt also davor. Mit  $a_2$  wird die Halbwertszeit des UKM im Blut bezeichnet. Ein typischer Verlauf dieser Kurven ist in Abbildung 3.9 dargestellt.

Der große Vorteil bei Verwendung dieses Modells liegt in der Reduktion des Rauschens. Dadurch dass der Verlauf der Kurve durch das Modell vorgegeben ist, werden andere Einflüsse soweit wie möglich eliminiert bzw. heraus gefiltert. Ein Anpassen des Modells an die gemessenen Daten erzeugt immer einen glatten, stetigen Kurvenverlauf, der in der Realität üblicherweise anzunehmen ist. Genau dieser Anpassungsvorgang ist jedoch der größte Nachteil dieser Methode. Die dafür notwendigen Verfahren wie z. B. der Levenberg-Marquardt-Algorithmus [98] sind sehr zeitaufwändig. Darüber hinaus kann mit diesem Modell der Zeitpunkt  $t_0$  nicht exakt bestimmt werden, so dass eine Anwendung des in Abschnitt 3.3.2 beschriebenen Verfahrens notwendig ist.

### 3.3.8 Ergebnisse

Die BHI-Methode ist die älteste der Bildgebungsmethoden der transkraniellen Kontrastmittelsonografie. Dementsprechend ist die Validierungsbasis sehr umfangreich, sowohl von unserer als auch von anderen Arbeitsgruppen. Hauptsächlich ist die Ermittlung des "besten" Parameters Gegenstand der Veröffentlichungen. Dazu wurden Phantomexperimente und Experimente an gesunden Probanden und Patienten heran gezogen. Neben dem ischämischen Schlaganfall sind teilweise auch andere zerebrale, die Perfusion

betreffende Erkrankungen Gegenstand der Untersuchungen (z. B. Sinusvenenthrombose [79] oder Tumorerkrankungen [53]).

In den Anfängen der BHI-Methode vor ungefähr 10 Jahren war die Fragestellung eher grundlegender Natur inwieweit das HI die Bildgebung verbessern konnte. Eine starke Verbesserung durch die neue Bildgebungsmethode wurde festgestellt und mit der Tiefenabhängigkeit auch bereits ein Schwachpunkt der Methode identifiziert. Es kristallisierte sich aber auch schon in Studien an gesunden Patienten heraus, dass einige Parameter (LPI, AUC) besser geeignet waren als andere [138, 184, 56].

Neben dem eigentlichen Anwendungsgebiet des menschlichen Gehirns gab es auch Tierversuche an Hunden [150] sowie Experimente mit Flussphantomen [17]. In den Tierversuchen wurde der Abschattungseffekt als Grund für das Phänomen identifiziert, dass mit zunehmender Schallintensität die LPI geringer ausfiel. Auch andere wiesen auf die notwendige Beachtung der Schallintensität hin [55]. In den kontrollierten Bedingungen des Phantomexperiments war dieser Effekt nicht so stark und es konnte der direkte Zusammenhang von Flussgeschwindigkeit zu den einzelnen Parametern nachgewiesen werden.

Weitere Studien untersuchten größere Patientenkollektive [73, 183, 151, 158] und verglichen die Ergebnisse mit anderen Bildgebungsmodalitäten wie z. B. CT oder MRT [145, 104, 128]. Zunehmend liegt nun der Schwerpunkt auf der semiquantitativen Darstellung der Schwere der Perfusionsdefekte und dem Identifizieren von Schwellwerten zum regelbasierten Einteilen von Regionen je nach Schweregrad [109, 34, 187].

Weitere interessante Publikationen schlagen vor, einen bilateralen Ansatz zu wählen, um die gesunde direkt mit der betroffenen Hemisphäre vergleichen zu können [80]. Dies hat in einer kleinen Studie mit 4 Patienten bereits erste viel versprechende Ergebnisse erbracht [33]. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass auch in einer Multi-Center-Studie mit der kontrastmittelbasierten transkraniellen Sonografie bei gleichem Untersuchungsprotokoll vergleichbare Ergebnisse erzielt werden können [61].

### 3.4 Wiederauffüllkinetik

Die Untersuchung der Wiederauffüllkinetik des UKM basiert im Gegensatz zur Boluskinetik auf einer gleich bleibenden Konzentration des Kontrastmittels (siehe Abbildung 3.1), die durch eine konstante Injektion des UKM in die antekubitale Vene des Patienten erreicht wird. Dabei wird durch einen starken sonografischen Puls die Zerstörung des gesamten momentan vorhandenen Kontrastmittels erreicht und anschließend der Prozess der Wiederanreicherung beobachtet.

Eingeführt wurde diese Methode Ende der 90er Jahre zur Quantifizierung der Perfusion des Myokard [180, 78]. Die Anwendung auf zerebrale Perfusion und weitere Entwicklung fand durch unsere Gruppe einige Jahre später statt [101, 102, 103, 147]. Ein weiterer, nicht auf bestimmte Organe beschränkter Ansatz findet sich in [191]. Hier wird mittels Bayesscher Faktorenanalyse unter Zuhilfenahme eines Markoff-Netzwerks versucht, die Pixel basierend auf ihren zeitlichen und örtlichen Beziehungen in verschiedene Perfusions-Klassen automatisch zu klassifizieren. Offensichtlich hat dieser Ansatz jedoch

bisher nicht viel Beachtung gefunden.

### 3.4.1 Bilderfassung und Prinzip

Die Durchblutung eines Gefäßes ergibt sich aus dem Produkt der Flussgeschwindigkeit  $v$  des Blutes mit der Durchschnittsfläche  $a$ . Zur Quantifizierung der Perfusion in einer bestimmten Hirnregion kann für beide Parameter einer proportionale Maßzahl aus den US-Sequenzen ermittelt werden: Die Geschwindigkeit  $\beta \approx v$ , mit der sich das UKM in der betreffenden Region anreichert sowie die maximal messbare Konzentration  $A \approx a$  des Kontrastmittels.

Bei Auftreten eines Schallpulses werden die Mikrobläschen des Kontrastmittels durch die bei dieser Methode genutzten Schallintensität weitgehend zerstört. Um ein weiteres Bild zu erzeugen, muss sich das UKM also erst wieder in der Mikrozirkulation anreichern. Die Konzentration des UKM in den Gefäßen hängt also vom Zeitintervall  $\Delta t$  zwischen zwei Aufnahmen ab. Daher ist die zerebrale Durchblutung erst ab einem bestimmten minimalen Interpulsintervall bestimmbar, das a priori nicht bekannt ist. Zur Bestimmung der Flussgeschwindigkeit des UKM ist es wiederum nötig, unterschiedliche Interpulsintervalle zu betrachten, um die zeitliche Änderung der Konzentration an verschiedenen Punkten abzutasten. Aus diesen Überlegungen ergibt sich, dass beide Parameter nur bei stetig steigendem Interpulsintervall  $\Delta t$  ermittelt werden können.

Da jede Messung der Anreicherungskurve diese beeinflusst, können die Abtastwerte nicht direkt hintereinander erfasst werden. Nach jeweils einem Bild mit maximaler Schallintensität wird das nächste Bild nach dem steigenden Interpulsintervall aufgenommen. Danach muss erst wieder eine Zeit  $t_r$  abgewartet werden, damit die UKM-Konzentration wieder das Ausgangsniveau erreicht. Die Zeit  $t_r$  beträgt üblicherweise mindestens 4 Sekunden.

Zur Abtastung der Zeit-Intensitätskurve werden bei der RHI-Methode 8 Abtastwerte zu den Zeitpunkten  $t = 250ms, 500ms, 750ms, 1000ms, 1500ms, 2000ms, 3000ms, 4000ms$  verwendet (siehe Abbildung 3.11). Aufgrund der oben beschriebenen Einschränkung dauert die Akquisition der Bilder nicht nur 4 Sekunden, sondern mindestens 28 Sekunden, da zwischen jedem Abtastvorgang  $t_r$  Sekunden verstreichen müssen. Üblicherweise wird zur Rauschminderung zusätzlich noch jeder Abtastpunkt mehrfach erfasst und anschließend durch Mittlung ein bereinigter Wert verwendet. Diese Methode vervielfacht die benötigte Zeit für die gesamte Untersuchung. Abbildung 3.10 zeigt vier gemittelte Beispielbilder einer RHI-Sequenz.

### 3.4.2 Mathematisches Modell

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

$$i(t) = A \cdot (1 - e^{-\beta \Delta t} + i_0) \quad (3.9)$$

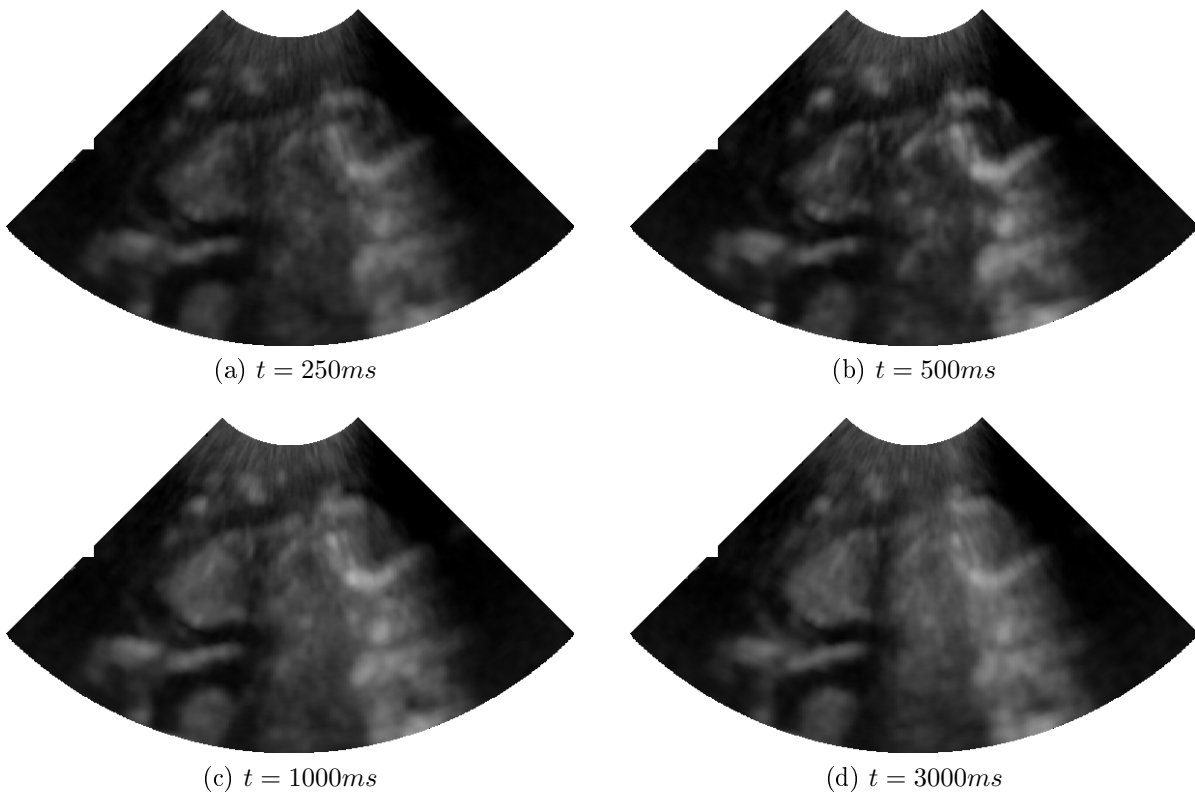


Abbildung 3.10: Die zeitlich gemittelten Bilder für ausgewählte Abtastzeitpunkte veranschaulichen die intervallabhängige Intensitätssteigerung.

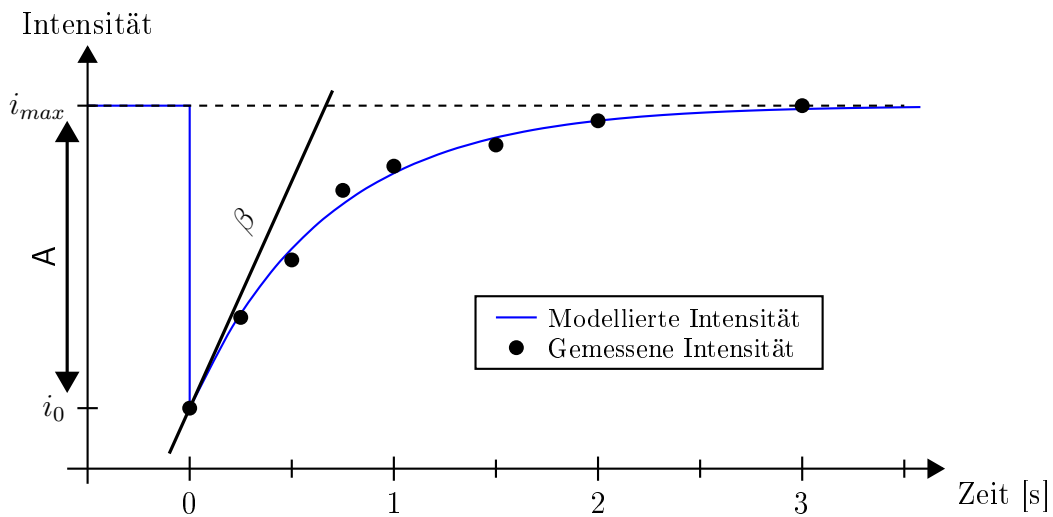


Abbildung 3.11: Veranschaulichung des RHI-Verfahrens

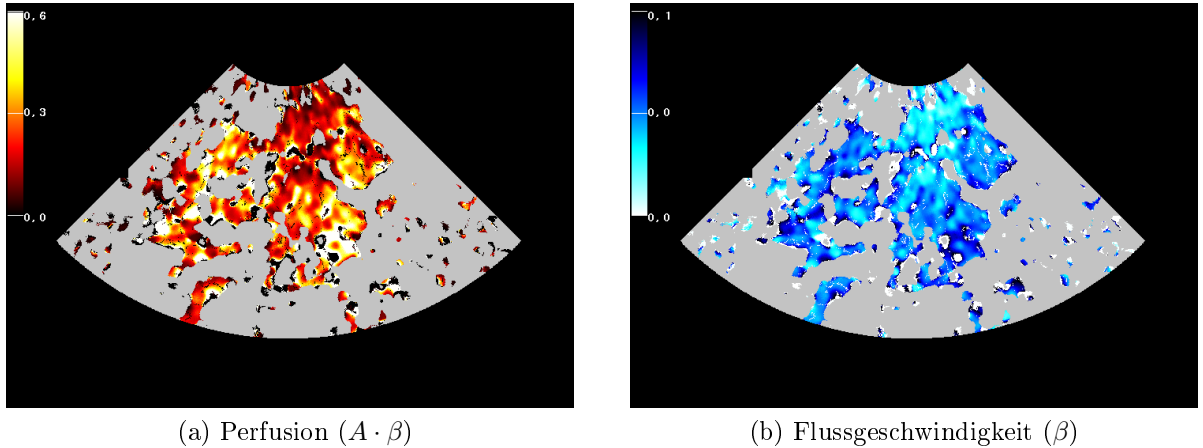


Abbildung 3.12: Exemplarische Parameterbilder der RHI-Methode. In den grauen Bereichen konnte das Modell nicht an die Daten gefittet werden.

modelliert werden kann. Abbildung 3.11 veranschaulicht den Vorgang inklusive exemplarisch gemessener Intensitätswerte. Hierbei gibt  $A$  die Sättigung des Kontrastmittels an,  $\beta$  beschreibt dessen Einströmgeschwindigkeit und  $i_0$  die Schallreflektion des Gewebes ohne Blut- bzw. Kontrastmittelfluss (Grundintensität). Da  $A$  proportional zu  $a$  und  $\beta$  proportional zu  $v$  ist, liefert das Produkt  $A \cdot \beta$  eine diagnostisch wichtige Maßzahl für die lokale Perfusion im untersuchten Hirnbereich.

Die erhaltenen gemittelten Bilder werden genutzt um das Modell (Gleichung 3.9) an die Werte anzupassen und somit Werte für die gesuchten Parameter  $A$  und  $\beta$  zu bestimmen. Die Perfusion  $A\beta$  sowie die Flussgeschwindigkeit  $\beta$  werden ähnlich zu den BHI-Parameterbildern als farbkodierte Bilder dargestellt, um dem Untersucher die in der Sequenz enthaltene Information auf einen Blick zu präsentieren. Beispielhafte Parameterbilder sind in Abbildung 3.12 gezeigt.

Aufgrund der tiefen abhängigen 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 (siehe Abbildung 3.12 (a)). Dieser Effekt tritt bei der Flussgeschwindigkeit  $\beta$  jedoch nicht auf, da sie sich als relative Intensitätsänderung, also als zeitliche Ableitung, aus der US-Sequenz ergibt (siehe Abbildung 3.12 (b)). Aus diesem Grund kann zur Quantifizierung das  $\beta$ -Bild einer Normierung der lokalen Messwerte auf die individuellen physiologischen Werte des Patienten unterzogen werden, die durch die mittlere Flussgeschwindigkeit der Thalamusregion gegeben sind. Um die Artefakte des pixelweisen Fittings zu reduzieren und eine zweckmäßige Darstellung zu erreichen, können die Wertebereiche durch Clipping und Thresholding eingeschränkt werden.

### 3.4.3 Ergebnisse

Die diagnostische Relevanz der RHI-Methode ist durch mehrere Studien belegt. In einer Studie an fünf männlichen Beagle Hunden konnte nachgewiesen werden, daß sich die medikamentöse Veränderung der Perfusion entsprechend auf die bestimmte Flussgeschwindigkeit  $\beta$  auswirkt [153]. Dazu wurden die Hunde sediert und durch den intakten Schädel einer Ultraschalluntersuchung unterzogen, während ihnen eine kontinuierliche Injektion des UKM Optison<sup>TM</sup> verabreicht wurde. Mittels des Carboanhydrasehemmers Acetazolamid wurde der zerebrale Blutfluss verstärkt und anschließend die Untersuchung erneut durchgeführt. Darüber hinaus wurden Interpulsintervalle bis zu 8000 ms untersucht. Eine Steigerung des Intervalls über 4000 ms trug jedoch keine zusätzliche Information zur Gewinnung der oben beschriebenen Parameter bei.

In einer weiteren Studie wurde die zerebrale Perfusion von 12 gesunden Probanden mittels der RHI-Methode bestimmt [156]. Die Bilderfassung wurde nach dem in Abschnitt 3.2 beschriebenen Verfahren durchgeführt. Den Probanden wurde das UKM Optison<sup>TM</sup> mit zwei Infusionsgeschwindigkeiten (0,5 und 1,0 ml/min) verabreicht. Die Sättigung des Kontrastmittels  $A$  korrelierte dabei signifikant mit der Infusionsgeschwindigkeit ( $p = 0,02$ ), während die Flussgeschwindigkeit keine signifikante Korrelation aufwies. Eine qualitative Analyse der Parameterbilder zeigte die homogenste Visualisierung der Perfusion im Bereich des ipsilateralen Thalamus sowie im Bereich der mittleren Arteria cerebri. Weiterhin wurde eine hohe Varianz der Parameter zwischen verschiedenen Individuen beobachtet. Als Schlussfolgerung wird festgehalten, dass die Darstellung der Wiederanreicherung der zerebralen Mikrozirkulation nach Destruktion mittels transkraniellem Ultraschall möglich ist.

Eine dritte, von uns in [108] veröffentlichte Studie verglich die mittels RHI erhaltenen Parameterbilder mit Stroke-MRT-Bildern derselben Patienten. Acht Patienten mit akutem Mediasyndrom wurden mit der RHI-Methode und der in Abschnitt 3.2 beschriebenen Bilderfassung untersucht. Im zeitlichen Abstand von weniger als 4 Stunden wurde ein Stroke-MRT (PWI/DWI) als Referenzmethode durchgeführt. Im MRT wurde die Fläche mit normaler gegenüber verspäteter Kontrastanflutung ( $> 4s$  in PWI) bestimmt. Für Hirnareale mit signifikant verzögerter Kontrastanflutung konnte als Grenzwert für die Flussgeschwindigkeit  $\beta = 8.08 * 10^{-6}$  bestimmt werden. Somit konnten kritisch-minderperfundierte Hirnareale von normal perfundiertem Hirngewebe im akuten Mediainfarkt abgegrenzt werden.

## 3.5 Destruktionskinetik

Die Untersuchung der Destruktionskinetik des UKM basiert wie die Wiederauffüllkinetik auf einer gleich bleibenden Konzentration des Kontrastmittels (siehe Abbildung 3.1), die durch eine konstante Injektion des UKM in die antekubitale Vene des Patienten erreicht wird. Bei dieser Methode ist die verwendete Schallintensität (MI) sowie die Framerate hoch, so dass die Kontrastmittel-Konzentration durch eine schnelle Folge von US-Pulsen stark vermindert wird. Durch das Anpassen eines mathematischen Modells an die ge-

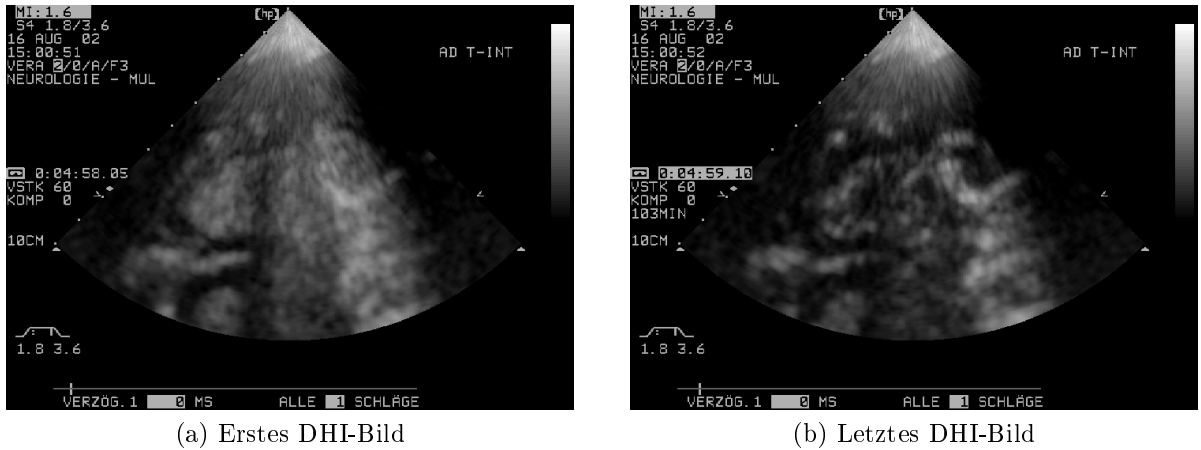


Abbildung 3.13: Exemplarische Ultraschallbilder vom Beginn (a) und vom Gleichgewichtszustand einer DHI-Sequenz (b).

messenen Daten werden ebenfalls farbkodierte Parameterbilder erstellt, die zur Diagnose heran gezogen werden können. Verschiedene auf dieser Methodik basierende Verfahren werden unter dem Begriff des Diminution Harmonic Imaging zusammengefasst.

Eingeführt wurde diese Methode zu Beginn dieses Jahrzehnts zur Bewertung von Perfusionsbedingungen in der Leber und im Gehirn [189]. Konkurrierende Arbeiten erschienen wenig später, basierten allerdings auf einem vergleichsweise einfachen Modell der exponentiellen Abnahme [105]. Im folgenden wurden mehrere Modelle verglichen [110], wobei das hier beschriebene und in [70] veröffentlichte – zumindest *in vitro* – die bisher besten Ergebnisse zeigt.

### 3.5.1 Bilderfassung und Prinzip

Abbildung 3.13 (a) zeigt exemplarisch das erste Bild einer DHI-Sequenz mit anfangs hohem Kontrastmittelniveau. Durch eine Folge von Ultraschallpulsen mit einem Interpulswert von 150 ms bis 600 ms wird die Kontrastmittelkonzentration vermindert, da durch den bei dieser Methode verwendeten Schalldruck die Mikrobläschen im Kontrastmittel degenerieren. Nach ca. 10 Pulsen wird ein Gleichgewichtszustand erreicht, in dem bei jedem Puls genau soviel Kontrastmittel zerstört wird, wie im folgenden Interpulswert in die Bildebene einströmt. Abbildung 3.13 (b) zeigt das letzte Bild derselben DHI-Sequenz. Die globale Intensitätsminderung ist deutlich sichtbar, wenngleich es einige Regionen gibt, in denen sich die Intensität kaum verändert hat. Dies betrifft hauptsächlich Bereiche mit sehr niedriger (Gewebe) oder sehr hoher Blutflussgeschwindigkeit, wie z. B. die Arteria cerebri posteriori (im Bild links).

Das vorgestellte Modell ist spezifisch für den DHI-Prozess, der unseres Erachtens auch unter den Modellen zur Ultraschall-Analyse der Perfusion eine besondere Stellung einnimmt. Im Gegensatz zu vielen anderen Ansätzen zur Perfusions-Analyse hängt die Entwicklung der UKM-Konzentration beim DHI-Prozess direkt von der Intensität und der

Frequenz der verwendeten Beschallungspulse ab. Folglich beeinflusst hier die Messung selbst wie von uns in [71] beschrieben den gemessenen Prozess drastisch.

Wie Abbildung 3.13 zeigt, gibt es Regionen, in denen die Intensität nur wenig vermindert wird oder nicht unter einen bestimmten Wert sinkt. Dies beruht auf der Tatsache, dass das Ultraschall-System nicht nur eine Echoantwort vom Kontrastmittel erhält, sondern darüber hinaus auch die (lineare) Antwort des Gewebes. In diese Region wird verhältnismäßig wenig Kontrastmittel eingespült bzw. die Flussgeschwindigkeit ist sehr niedrig. In anderen Regionen ist die Flussgeschwindigkeit sehr hoch, so dass zwischen zwei US-Pulsen sich die Kontrastmittelkonzentration wieder der Sättigung nähert und folglich in jedem Bild eine hohe Intensität erreicht wird. Obwohl diese Grundintensität  $I_b$  ein offensichtlicher Bestandteil des Prozesses ist, wurde sie nach unserem Wissen bisher nicht in ein DHI-Modell integriert. Die Integration wurde sogar für unnötig befunden [189].

Weiterhin wird die UKM-Konzentration  $C(n)$  modelliert, obwohl nur die Bildintensität  $I(n)$  beobachtet werden kann. Bisherige Publikationen haben für den Zusammenhang zwischen Konzentration und Bildintensität keine Annahme gemacht und die Intensitätswerte direkt verwendet. Folgende Überlegungen sprechen dafür, dass bei vereinfachter Sichtweise ein linearer Zusammenhang angenommen werden kann.

Die gesamte Untersuchung dauert normalerweise unter 2 Sekunden, im Extremfall 6 Sekunden. Aufgrund dieser kurzen Zeitspanne kann davon ausgegangen werden, dass die Blutflussgeschwindigkeit  $p$  im zeitlichen Verlauf konstant bleibt. Die Zerstörung des Kontrastmittels hängt vom Schalldruck ab, der durch Interferenzeffekte im Ortsbereich lokal unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Dieses „Schalldruckfeld“ ändert sich jedoch nicht, da die gesendete Schallintensität und die geschallte Ebene nicht geändert werden. Da gerade eine Eigenschaft des DHI-Prozesses die Gleichverteilung des Kontrastmittels ist, kann der zerstörte Anteil  $d$  des Kontrastmittels folglich ebenso als konstant angenommen werden. Dies bedeutet, dass z. B. eine Verdoppelung der UKM-Konzentration eine Verdoppelung der Anzahl der zerstörten Mikrobläschen nach sich zieht, was wiederum eine Verdoppelung des emittierten Schallsignals verursacht. Dieser Zusammenhang wird nichtlinear erst durch Eigenschaften des Ultraschall-Systems wie z. B. Verstärkung oder Bildnachverarbeitung. Diese Faktoren bleiben jedoch während der Untersuchung konstant. Somit kann zwischen der UKM-Konzentration  $C(n)$  und der durch das UKM entstehenden Intensität  $I_c(n)$  ein linearer Zusammenhang angenommen werden. Die Grundintensität  $I_b$  wird additiv modelliert:

$$I_c(n) := k \cdot C(n) \quad (3.10)$$

$$I(n) := I_c(n) + I_b \quad (3.11)$$

Hierbei ist  $n$  der Index für den Ultraschallpuls, da der gesamte Prozess prinzipbedingt nur zu diskreten Zeitintervallen beobachtet werden kann.

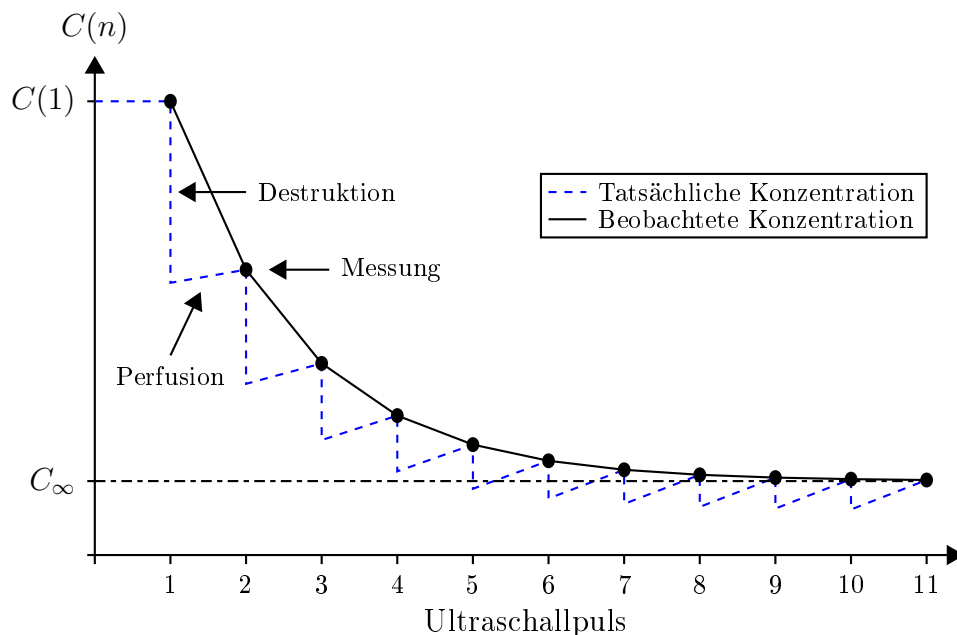


Abbildung 3.14: Veranschaulichung des DHI-Verfahrens

### 3.5.2 Mathematisches Modell

Drei Faktoren beeinflussen die UKM-Konzentration in der untersuchten Bildebene: Blutfluss, Blutabfluss und Zerstörung des Kontrastmittels. Abbildung 3.14 verdeutlicht diesen Prozess. Durch jeden Puls wird ein konstanter Teil  $d$  des Kontrastmittels zerstört. Diese Zerstörung kann als instantan betrachtet werden [69], deshalb fällt die modellierte Kurve der tatsächlichen Konzentration zu den Zeitpunkten der US-Pulse gerade ab. Im Interpulsintervall erfolgt sowohl eine Einspülung von frischem, mit UKM gesättigtem Blut als auch ein Abfluss von Blut mit der momentan im betrachteten Volumen vorhandenen UKM-Konzentration. Letzteres wird exponentiell modelliert. Zusammen ergibt dies folgendes, rekursives Modell für die beobachtete Konzentration zu den Beschallungszeitpunkten [31]:

$$C(n+1) = C(1) \cdot \underbrace{(1 - e^{-p \cdot \Delta t})}_{\text{Einfluss}} + C(n) \cdot \underbrace{d}_{\text{Zerstörung}} \cdot \underbrace{e^{-p \cdot \Delta t}}_{\text{Abfluss}}. \quad (3.12)$$

Hierbei bezeichnet  $\Delta t$  die Zeit zwischen zwei Pulsen (Interpulsintervall),  $d$  gibt den Anteil des Kontrastmittels an, der nicht zerstört wird ( $0 \leq d \leq 1$ ) und  $p$  ist der sogenannte Perfusionskoeffizient, so dass  $e^{-p \cdot \Delta t}$  den Teil des Blutes ergibt, der ausgetauscht wird. Um die Konzentration im  $n$ -ten Schritt direkt zu berechnen, kann folgende geschlossene Form verwendet werden:

$$\begin{aligned}
C(n) &= C(1) \cdot \left( x^{n-1} + y \cdot \frac{x^{n-1} - 1}{x - 1} \right), \text{ mit} & (3.13) \\
x &= d \cdot e^{-p \cdot \Delta t} \quad \text{und} \\
y &= 1 - e^{-p \cdot \Delta t}.
\end{aligned}$$

Zuerst wurde das Modell mit Least-Squares Methoden an die Bilddaten der Ultraschallsequenz angepasst 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 [35]. Durch die Anpassung können diese Parameter des zugrunde liegenden mathematischen Modells nur mit eingeschränkter Genauigkeit geschätzt werden [37]. Des weiteren muss die Tiefenabhängigkeit der Destruktionswirkung des Ultraschallpulses auf das Kontrastmittel berücksichtigt werden. Ein weiterer Ansatz, der von uns in [66] vorgestellt und in [70] deutlich erweitert wurde, wird im folgenden erläutert.

Das sich einstellende Gleichgewicht zwischen Zufluss, Abfluss und Destruktion resultiert in einem konstanten Intensitätswert, der als Grenzwert  $I_\infty$  des zugrunde liegenden Modells (mit  $n \rightarrow \infty$ ) interpretiert werden kann:

$$\begin{aligned}
I_\infty &:= \lim_{n \rightarrow \infty} I(n) \\
&\stackrel{(3.11)}{=} \lim_{n \rightarrow \infty} I_c(n) + I_b \\
&\stackrel{(3.10)}{=} \lim_{n \rightarrow \infty} k \cdot C(n) + I_b \\
&\stackrel{(3.13)}{=} k \cdot C(1) \left[ \lim_{n \rightarrow \infty} x^{n-1} + \lim_{n \rightarrow \infty} y \cdot \frac{x^{n-1} - 1}{x - 1} \right] + I_b & (3.14) \\
&\stackrel{p > 0}{=} k \cdot C(1) \cdot y \cdot \frac{-1}{x - 1} + I_b \\
&= I_c(1) \cdot \frac{-y}{x - 1} + I_b \\
&= I_c(1) \cdot \frac{e^{-p \cdot \Delta t} - 1}{d \cdot e^{-p \cdot \Delta t} - 1} + I_b.
\end{aligned}$$

Gleichung 3.14 zeigt, dass es zunächst nicht notwendig ist, den Parameter  $k$  zu bestimmen, der den Zusammenhang zwischen Konzentration und Intensität beschreibt. Nach der Umformung der obigen Gleichung erhalten wir die Formel zur direkten Berechnung des Perfusionskoeffizienten  $p$ :

$$\begin{aligned}
 I_\infty - I_b &= I_c(1) \cdot \frac{e^{-p \cdot \Delta t} - 1}{d \cdot e^{-p \cdot \Delta t} - 1} \\
 I_{c\infty} \cdot d \cdot e^{-p \cdot \Delta t} - I_{c\infty} &= I_c(1) \cdot e^{-p \cdot \Delta t} - I_c(1) \\
 e^{-p \cdot \Delta t} \cdot [I_{c\infty} \cdot d - I_c(1)] &= I_{c\infty} - I_c(1) \\
 -p \cdot \Delta t &= \ln \frac{I_{c\infty} - I_c(1)}{I_{c\infty} \cdot d - I_c(1)} \\
 p &= \frac{1}{\Delta t} \ln \frac{I_{c\infty} d - I_c(1)}{I_{c\infty} - I_c(1)} \\
 p &\stackrel{(3.11)}{=} \frac{1}{\Delta t} \ln \frac{I_\infty d - I(1) + I_b(1 - d)}{I_\infty - I(1)}
 \end{aligned} \tag{3.15}$$

Dabei sei

$$I_{c\infty} := \lim_{n \rightarrow \infty} I_c(n) = I_\infty - I_b \tag{3.16}$$

der Intensitätsanteil, der im Gleichgewichtszustand auf das UKM zurückzuführen ist. Die Berechnung von  $p$  ist abhängig von der initialen Intensität  $I(1)$ , der Intensität im Gleichgewichtszustand  $I_\infty$ , der Grundintensität  $I_b$  sowie vom Destruktionskoeffizienten  $d$ . Die ersten beiden Werte können direkt den Bilddaten entnommen werden. Um eventuell vorhandenes Rauschen zu minimieren, kann es dabei sinnvoll sein,  $I_\infty$  als den zeitlichen Mittelwert der drei letzten Intensitätswerte zu bestimmen.

Die Integration der Grundintensität in das Modell ist notwendig, da die DHI-Methode einen hohen Schalldruck verwendet. Bei diesem Schalldruckniveau sind die nichtlinearen Resonanzen des Gewebes bereits nicht mehr zu vernachlässigen (siehe Abschnitt 2.2.4), da diese bei zunehmendem Schalldruck stärker an Resonanzeigenschaften zunehmen als dies bei den Kontrastmitteln der Fall ist (siehe Abbildung 2.11).

Zur Schätzung des Destruktionskoeffizienten  $d$  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  $d$  mit der folgenden Grenzwertentwicklung als Koeffizient von zwei aufeinander folgenden Werten betrachtet werden:

$$\begin{aligned}
 L_n &:= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{I(n+1) - I_b}{I(n) - I_b} \\
 &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{I_c(n+1)}{I_c(n)} \\
 &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{kC(1) \left[ x^n + y \frac{x^n - 1}{x - 1} \right]}{kC(1) \left[ x^{n-1} + y \frac{x^{n-1} - 1}{x - 1} \right]} \\
 &\stackrel{(3.13)}{=} \frac{d^n}{d^{n-1}} = d
 \end{aligned} \tag{3.17}$$

Da die Gleichung 3.17 für alle  $n$  gültig ist, können zwei beliebige  $L_n$  gleichgesetzt werden und somit die Gleichung zur Bestimmung von  $I_b$  aufgelöst werden. Wir wählen

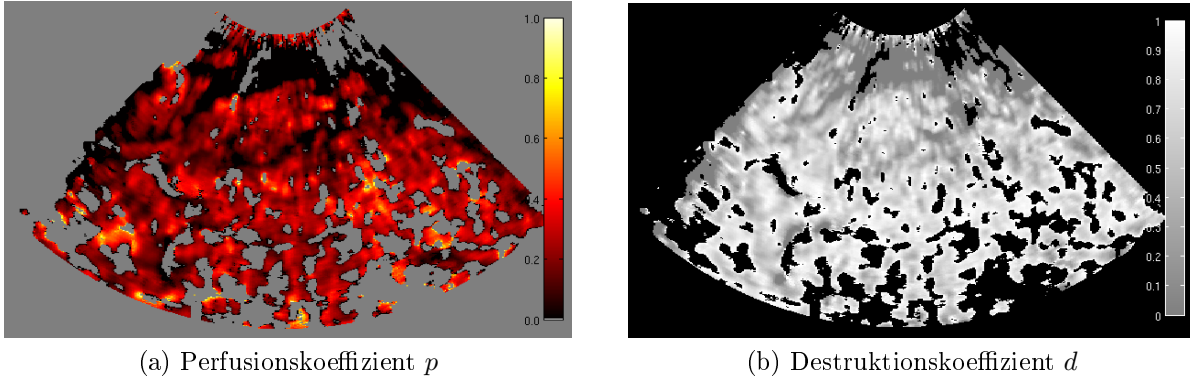


Abbildung 3.15: Exemplarische DHI-Parameterbilder. Je heller die Intensität, desto stärker die Perfusion bzw. desto schwächer die Destruktion. Homogen graue (a) und schwarze (b) Bereiche sind ungültige Pixel.

$n = 1$  und  $n = 2$  von der Kurve mit der höchsten Aufnahme Frequenz (6,67 Hz), 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:

$$\begin{aligned}
 L_1 &= L_2 \\
 \frac{I(2) - I_b}{I(1) - I_b} &= \frac{I(3) - I_b}{I(2) - I_b} \\
 I_b &= \frac{I(2)^2 - I(3)I(1)}{2I(2) - I(3) - I(1)}
 \end{aligned} \tag{3.18}$$

Somit sind alle zur Berechnung des Perfusionskoeffizienten notwendigen Werte verfügbar und dieser kann mittels der Gleichung 3.15 berechnet werden. Zur Vermeidung von möglichen Fehlern wird dabei  $I_b$  auf den höchst möglichen Wert gesetzt (255 bei 8 bit-Graustufenbildern), wenn der Nenner in Gleichung 3.18 Null ist. Des Weiteren wird  $I_b$  auf die minimale Intensität der Zeit-Intensitätskurve beschränkt, da die Grundintensität zu keinem Zeitpunkt größer sein kann als die Gesamtintensität.

Nach der Berechnung des Perfusionskoeffizienten werden die Werte normalisiert und farbkodiert in einem Parameterbild dargestellt. Dabei werden die Bildpunkte, bei denen der Grenzwert  $I_\infty > \alpha \cdot I(1)$  ist (mit  $\alpha$  frei wählbar, i. A. 1) als ungültig markiert, da hier die Modellannahme nicht zutrifft. Abbildung 3.15 zeigt Parameterbilder von  $p$  und  $d$ .

### 3.5.3 Phantom-Experiment

Um das vorgestellte Modell zu validieren, wurde ein *in vitro* Experiment durchgeführt, dass basierend auf einem Flussphantom die menschliche, zerebrale Mikrozirkulation

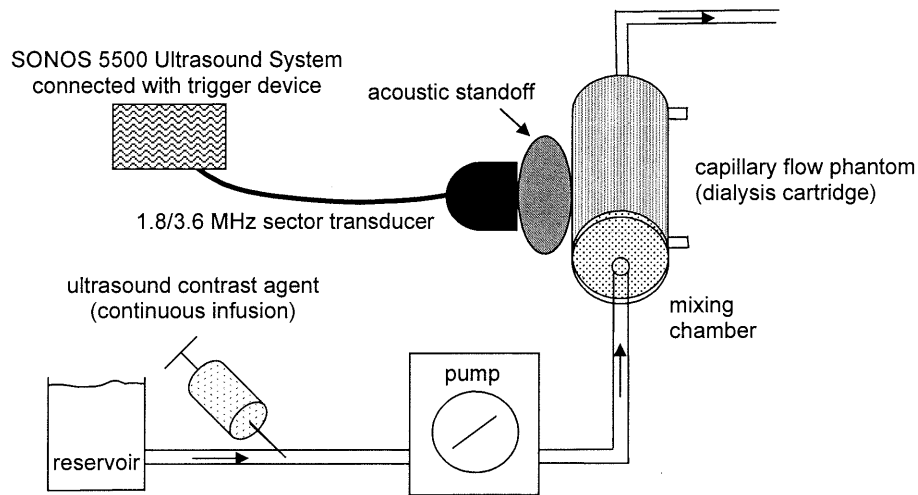


Abbildung 3.16: Schematische Zeichnung des Flussphantoms

nachahmen sollte. Anhand dieses Phantoms wurde der Zusammenhang zwischen der vorgegebenen Flussgeschwindigkeit und dem Perfusionskoeffizienten  $p$  untersucht.

Wir konstruierten ein einfaches Flussmodell, in dem das Kapillar-Phantom durch eine Dialysekartusche (Hemofilter F60S, Fresenius Medical Care, Bad Homburg) repräsentiert wurde. Die Kartusche besteht aus 9000 Kapillaren mit einem Innendurchmesser von weniger als  $200\ \mu\text{m}$ . Die Flüssigkeit (Wasser bei  $22^\circ\text{C}$ ) wurde durch eine programmierbare Schlauchpumpe mit definierten Flussraten durch das System befördert. Über eine Spritzenpumpe wurde das UKM mit einer definierten Flussgeschwindigkeit dem System zugeführt. Abbildung 3.16 zeigt den schematischen Aufbau des Experiments [110].

Mittels eines selbst gefertigten Sondenhalters wurde die Ultraschallsonde in einem Winkel von  $90^\circ$  zum Phantom gehalten und lieferte somit ein Schnittbild der Dialysekartusche. Harmonic Imaging wurde mit einem SONOS 5500 Ultraschallsystem der Firma Philips und einer S4-Sonde (1,8–3,6 MHz) durchgeführt. Der Mechanische Index war 1,6 und Verstärkung sowie Sendeleistung wurden den gesamten Zeitraum über konstant gehalten. Standardisierte Beschallungsbedingungen wurden über einen akustischen Abstandhalter (AC-3, ATS Laboratories, Bridgeport, USA) realisiert. Über einen an den EKG-Eingang des US-Systems angeschlossenen Signalgenerator wurde definierte Bildfrequenzen erreicht. Die maximale Tiefe wurde auf 8 cm (Fokus bei 6 cm) gesetzt.

Das verwendete UKM SonoVue<sup>®</sup> (siehe Abschnitt 2.2.3) wurde im Verhältnis von 4,8 ml mit 5,2 ml Wasser gemischt. Um eine konstante UKM-Konzentration zu erhalten, wurde die Infusionsrate linear abhängig von der Flussgeschwindigkeit zwischen 10 und 80 ml/h geregelt. Die Spritzenpumpe wurde nach jeder aufgenommenen Bildsequenz (54 Bilder) um  $90^\circ$  gedreht, um das Schweben von Kontrastmittel zu vermeiden.

Fünf Flussraten (4,5; 9; 18; 27; 36 ml/min) wurden bei fünf Bildfrequenzen untersucht (1; 1,33; 2; 4; 6,67 Hz). Die verwendeten Flussraten resultierten in Flussgeschwindigkeiten (0,25; 0,5; 1; 1,5; 2 mm/s), die vergleichbar denen der menschlichen zerebralen Mikrozirkulation sind [123, 173]. Auf die schnellen, destruktiven Pulsraten folgten drei Bilder bei 0,25 Hz, um eine Wiederanreicherung des Kontrastmittels zu ermöglichen.

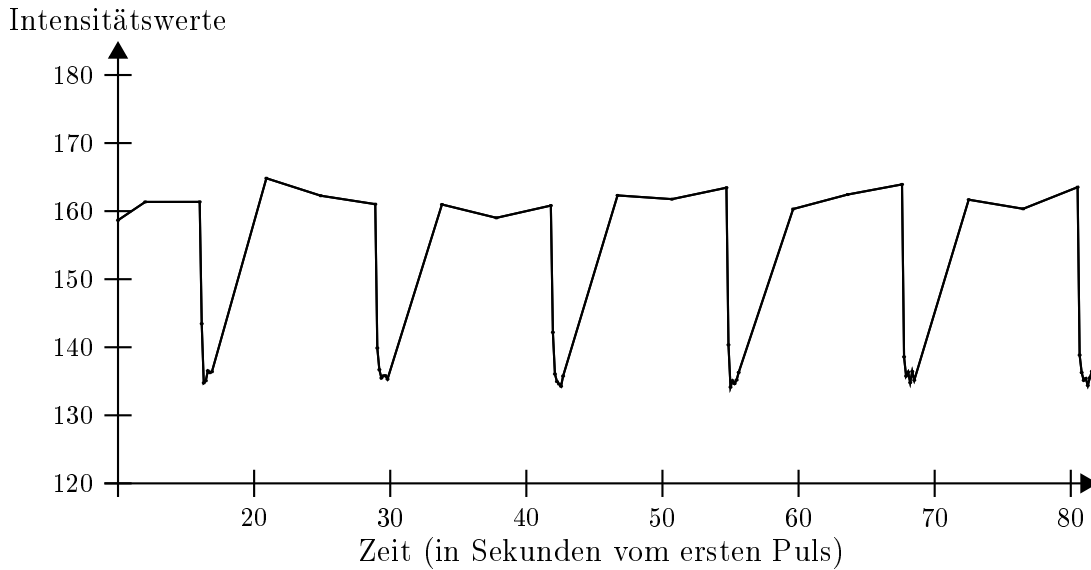


Abbildung 3.17: Beispielhafte Zeit-Intensitätskurve des Phantoms im Bereich der ROI

Jedes Experiment wurde sechs Mal wiederholt, um durch Mittelwertbildung eine möglichst rauschbereinigte und aussagekräftige Messwertreihe zu erhalten. Abbildung 3.17 zeigt eine gemittelte, beispielhafte Zeit-Intensitätskurve, aus der der Konzentrationsverlauf deutlich wird.

Um durch das UKM auftretende Abschattungseffekte auszuschließen, analysierten wir die Bilddaten einer rechteckigen Region Of Interest (ROI) der Größe  $20 \times 5$  mm, die in einem Abstand von 30 mm zur Sonde platziert wurde (siehe Abbildung 3.18). Des Weiteren wurden die Intensitätsdaten in der Form normalisiert, dass die anfängliche Intensität auf 1 gesetzt wurde. Die erhaltenen Bilddaten wurden verwendet, um den Perfusionskoeffizienten  $p$  nach der in Abschnitt 3.5.2 beschriebenen Methode zu berechnen. Zum Vergleich wurde der Perfusionskoeffizient nach der alten Methode aus [66] berechnet. Da in diesem Phantomexperiment die Grundwahrheit in Form der vorgegebenen Perfusion bekannt ist, haben wir die berechneten  $p$ -Werte zur Perfusion  $P$  in Beziehung gesetzt. Die überaus beeindruckenden Ergebnisse sind in Abbildung 3.19 zu sehen.

Die erhaltenen Werte für den Perfusionskoeffizienten unterstützen die Theorie eines linearen Zusammenhangs. Das Anpassen einer Geraden an die durch die neue Methode erhaltenen  $p$ -Werte ergibt

$$P = 3,47 \cdot p + 0,44 \quad (3.19)$$

wobei  $P$  hier die bekannte Flussgeschwindigkeit bezeichnet.

### 3.5.4 Weitere Ergebnisse

Weitere Ergebnisse sind in diesem Zusammenhang zu erwähnen, die teilweise nicht aus unserer Arbeitsgruppe stammen.

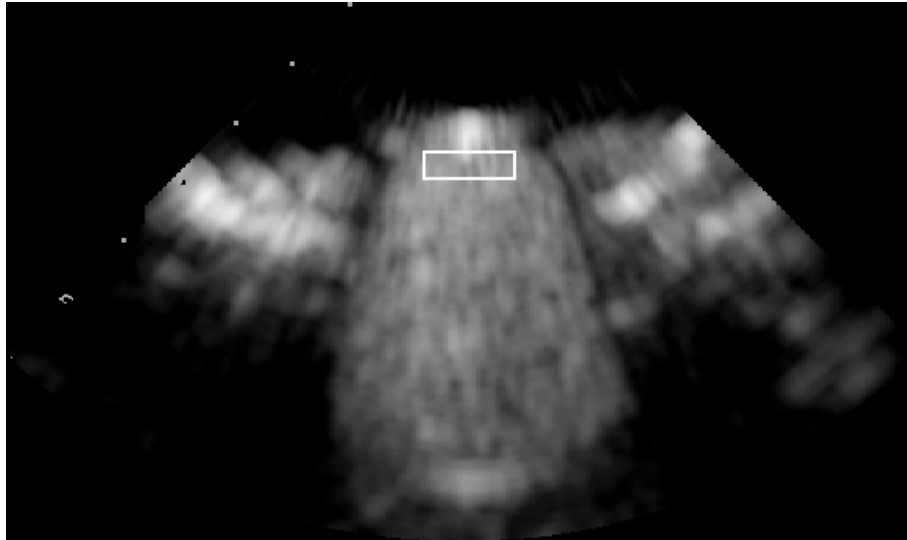


Abbildung 3.18: Platzierung der ROI im Phantom-Experiment

Bereits 2002 wurde in einer Studie an Freiwilligen vermutet, dass der Ansatz der Destruktionskinetik zusätzliche Informationen über die zerebrale Perfusion innerhalb einer sehr kurzen Untersuchungszeit liefern könnte [105]. Dabei wurde ein einfaches Modell der exponentiellen Abnahme an die Daten angepasst.

In einem älteren Phantomexperiment zur Validierung der Destruktionskinetik wurde ein nicht näher spezifiziertes Modell an die erhaltenen Daten angepasst. Lediglich die Software (SigmaPlot) ist angegeben [91]. Es wird jedoch festgestellt, dass die Destruktion linear mit der Schallintensität zunimmt.

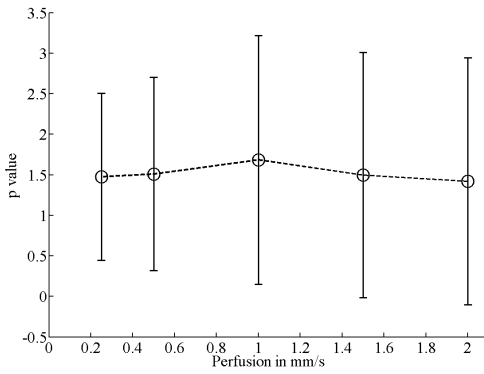
Im Jahr 2004 veröffentlichte Studien untersuchten den Einfluss unterschiedlicher Ultraschalltechniken (phase inversion und contrast burst imaging), sowie verschiedene Bildfrequenzen und Kontrastmittel auf die Ergebnisse [35, 37].

Im Vergleich zu MRT-Perfusionsbildgebung wurde in [108] festgestellt, dass es bei Patienten mit akutem Mediasyndrom tatsächlich möglich ist, signifikante Grenzwerte zum Abgrenzen kritisch-minderperfundierter Hirnareale zu finden. Dieses Ergebnis ist vor allem diagnostisch relevant.

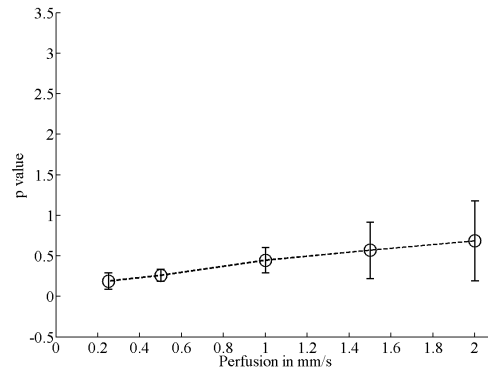
Interessant ist auch der Ansatz aus [30], die räumliche Bildzusammensetzung von Ultraschallbildern (spatial compounding) durch die DHI-Methode entscheidend zu verbessern.

## 3.6 Automatische Auswerteverfahren

Basierend auf den vorgestellten Parameterbildern der verschiedenen HI-Verfahren sind weitere, in [174] und [93] von unserer Arbeitsgruppe veröffentlichte Methoden entwickelt worden, um die darin enthaltene Information weiter aufzuwerten und zu verdichten. Im folgenden Unterabschnitt 3.6.1 werden häufige Artefakte der transkraniellen Sonografie – sogenannte Streifenartefakte – analysiert und eine Methode zur automatischen Er-



(a) Korrelation nach altem Modell



(b) Korrelation nach hier vorgestelltem Modell

Abbildung 3.19: Korrelation des Perfusionskoeffizienten zur bekannten Perfusion

kennung vorgestellt. Unterabschnitt 3.6.2 erläutert die automatische Klassifizierung von Regionen der Ultraschallbilder in Perfusionsdefekte nach abgestuftem Schweregrad. Die Erkennung von Streifenartefakten ist dabei eine essentielle Voraussetzung.

### 3.6.1 Erkennung von Streifenartefakten

Auf der Basis der farbkodierten Parameterbilder soll es möglich sein, schlecht durchblutete Hirnareale zu erkennen. Sie sind in dem farbigen Bild dunkel dargestellt. Allerdings gibt es auch Bereiche, die trotz ihrer geringen Intensität nichts über eine schlechte Durchblutung aussagen. Solche Bereiche sind beispielsweise Streifenartefakte.

Ein Streifenartefakt ist ein Merkmal im Bild, welches durch die Messung entstanden ist, real aber nicht existiert. Es kann auftreten durch eine Unregelmäßigkeit an der Oberfläche, die den Schall blockiert. Befindet sich im Aufnahmebereich eine Luftblase oder Haare, entsteht an dieser Stelle ein Streifenartefakt. Ebenso können Unregelmäßigkeiten im Knochenfenster ursächlich sein. Dieses führt dazu, dass der Bereich von der Analyse ausgenommen werden muss, da er verfälschte Werte liefert. Des Weiteren können ebenso die Bereiche, welche die jeweils gegenüberliegende Hirnhemisphäre abbilden oder sich im Randbereich des Bildes befinden, von der Betrachtung ausgeschlossen werden, da dort bei der Rückantwort des Gewebes bereits zu viel Fluktuation auftritt und daher die Intensitätswerte zu verfälscht sind.

Zur Erkennung der Streifenartefakte nutzt der vorgestellte Algorithmus aus, dass die Artefakte wie schlecht durchblutete Gebiete, also dunkel, erscheinen und dass sie immer strahlen förmig im Bild verlaufen. Wird das Ultraschallbild als Sektor eines Kreises betrachtet, so verlaufen die Streifenartefakte entlang der Radien dieses Kreises. Außerdem verbreitern sie sich vom Zentrum zum Rand des Kreises. Sie sind somit, genau wie das Gesamtbild, vergleichbar mit Kreissektoren.

Der Algorithmus macht sich die Form der Streifenartefakte zu Nutze, indem jeweils einzelne sektorartige Gebiete im Bild auf ihren Durchschnittsgrauwert untersucht wer-

den. Dazu wird zunächst das Bild, welches einem Kreissektor mit  $90^\circ$  Winkel entspricht, in 32 Untersektoren der Breite  $2,8^\circ$  geteilt. Eine solche Einteilung stellt einen Kompromiss zwischen größtmöglicher Genauigkeit und Berechnungsgeschwindigkeit dar. Ein Untersektor entspricht in seiner Größe einem typischen Streifenartefakt.

Bevor jeder maskierte Kreissektor eigenständig betrachtet wird, werden die Bilder

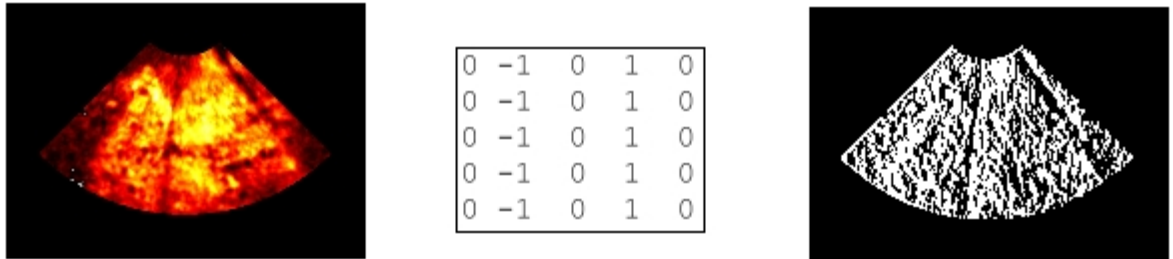


Abbildung 3.20: Ursprüngliches Parameterbild (links), Filtermaske (mitte) und Ergebnis der Filterung (rechts)

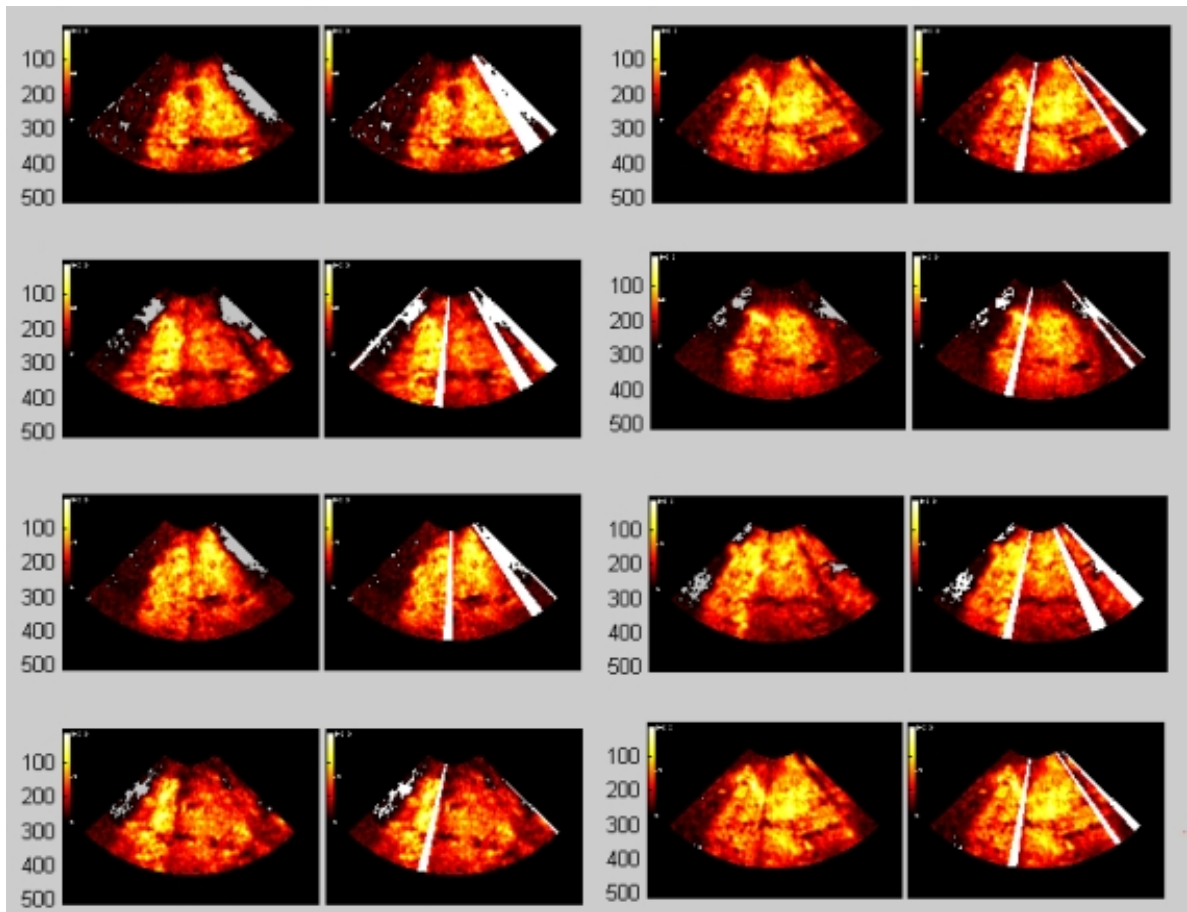


Abbildung 3.21: Acht unbearbeitete Beispielbilder jeweils ohne (links) und mit (rechts) markierten Streifenartefakten.

einer Vorverarbeitung unterzogen, um die Streifen hervorzuheben indem man sie abdunkelt oder die Teile eines unterbrochenen Streifenartefakts verbindet. Dies wird erreicht durch das Anwenden einer Filtermaske, die vertikale Strukturen betont (siehe Abbildung 3.20). Dabei wird vernachlässigt, dass die Artefakte als Kreisradien nicht überall vertikal verlaufen. Es können theoretisch Abweichungen bis zu einem Winkel von  $45^\circ$  entstehen. Dies kann jedoch zunächst vernachlässigt werden, da es sich hier noch nicht um die eigentliche Erkennung der Artefakte handelt. Hauptanliegen der Filterung ist es, eventuelle Unterbrechungen des Artefaktes zu überbrücken.

Anschließend werden einzelne Streifen analysiert. Ein Streifen ist nur dann ein Artefakt, wenn in seiner gesamten Länge ein konstant niedriger Grauwert vorherrscht. Würde der gesamte Streifen in seinem Grauwert gemittelt werden, könnten fälschlicherweise auch Gebiete als Artefakt klassifiziert werden, die nur in ihrer unteren Hälfte dunkel gefärbt sind. Dies sind jedoch keine Streifenartefakte.

Um einen durchgehend niedrigen Grauwert zu erkennen, wird der Streifen in fünf Abschnitte geteilt, die einzeln untersucht werden. Nur wenn jeder der fünf Abschnitte einen ausreichend geringen Grauwert aufweist, gilt der gesamte Streifen als Artefakt. Das Ergebnis des Algorithmus ist eine binäre Maske, die Streifenartefakte maskiert.

Zur Bewertung des vorgestellten Algorithmus wurde dieser an 16 BHI-Bildern getestet, davon drei mit manuell eingefügten Artefakten, drei ohne Streifen- und zehn mit Streifenartefakten. In allen 16 Bildern wurden zum Einen per Hand die Streifenartefakte markiert zum Anderen fand eine Markierung durch den Algorithmus statt. Mit Hilfe der beiden, aus dem Originalbild entstandenen, Bilder wurde verglichen, wie viele Pixel durch den Algorithmus anders markiert wurden als per Hand.

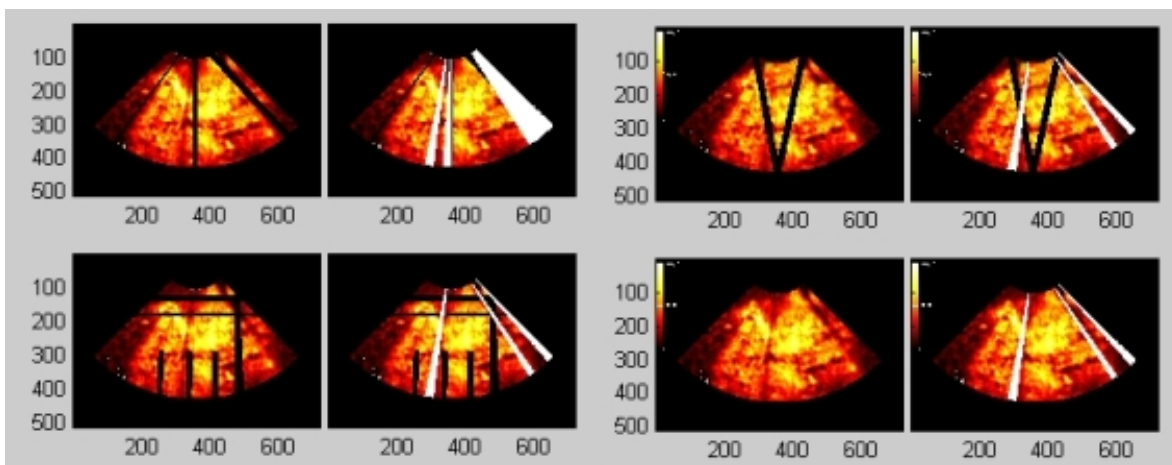


Abbildung 3.22: Streifendetektion bei künstlich eingefügten Streifenartefakten. Die ersten drei Abbildungen enthalten künstliche Streifenartefakte, das vierte Bild ist das Originalbild.

Anschließend wurde der Anteil der anders, also falsch markierten Bereiche im Bezug auf das gesamte Ultraschallbild berechnet. Bei den Bildern ohne Streifenartefakte entstanden abweichende Areale zwischen  $0-3\%$ . In den Bildern mit den echten Streifen-

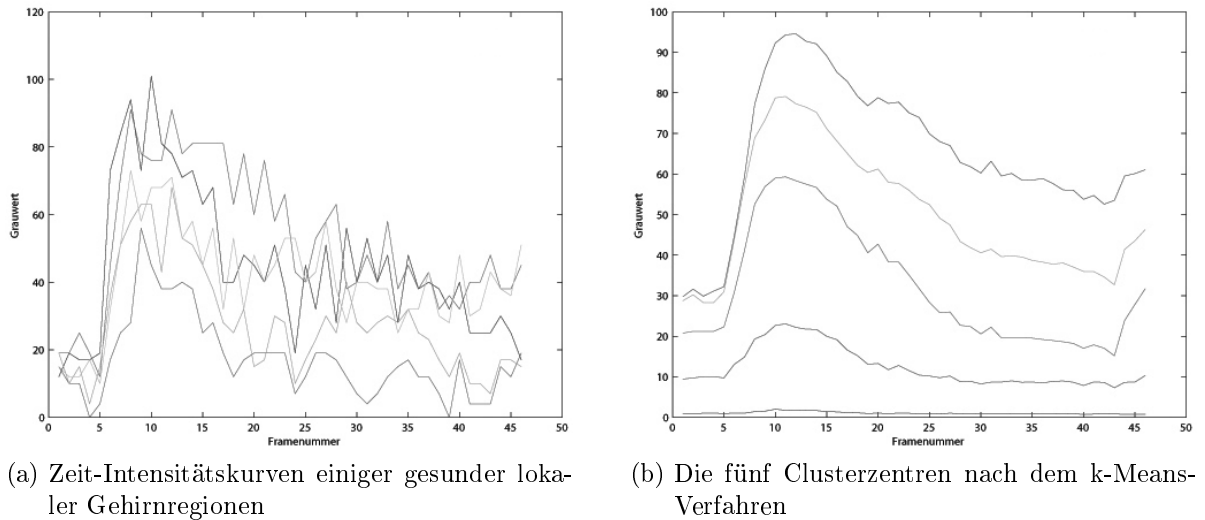


Abbildung 3.23: Illustration der automatischen Perfusionsklassifizierung

artefakten in Abbildung 3.21 wurden 5–7% der Fläche falsch markiert. Die Abweichung betrug bei den Bildern mit künstlichen Artefakten (siehe Abbildung 3.22) 0–1%. Im ersten Bild von Abbildung 3.22 werden sowohl die beiden echten Streifen (vgl. Original unten rechts), der mittlere künstliche Streifen sowie der rechte breite Streifen gefunden. Lediglich der Streifen links im Bild wird nicht detektiert, was daran liegt, dass er zu schmal ist.

In den folgenden zwei Bildern wurden untypische Streifen eingefügt, die aufgrund ihrer Lage und Form keine Streifenartefakte sein können. Diese wurden vom Algorithmus auch nicht markiert. Nur die echten Streifen aus dem Originalbild werden erkannt. In allen vier Bildern tritt der rechte Bildrand als Artefakt auf, was vernachlässigt werden kann, da am Bildrand generell Verfälschungen auftreten.

Betrachtet man die entstandenen Abweichungen so fällt auf, dass diese zum einen dadurch entstehen, dass der rechte Bildrand als Artefakt markiert wird. Ebenso treten diese im unteren Bereich der Bilder auf. Da dieser Bereich bereits in die gegenüberliegende Hemisphäre fällt, ist dies vernachlässigbar. Wie in den Abbildungen 3.21 und 3.22 erkennbar liefert der Algorithmus also eine ausreichend genaue Markierung der Streifenartefakte und damit eine Auslöschung der zur weiteren Analyse ungeeigneten Bereiche.

### 3.6.2 Automatische Klassifizierung von Perfusionsdefekten

Die automatische Klassifizierung von Perfusionsdefekten hat zum Ziel, zur automatischen Erstellung von Diagnosen (Computer Aided Diagnosis) herangezogen zu werden und somit auch unerfahrenen Ärzten eine Hilfestellung zu geben. Die Methode basiert darauf, die Zeit-Intensitätskurve als Merkmalsvektor zu interpretieren, bei dem jeder Abtastpunkt in der Zeit als ein Merkmal verwendet wird [95].

Die Zeit-Intensitätskurve spiegelt den Ein- und Auswaschvorgang des Kontrastmittels



Abbildung 3.24: Zwei Beispiele für die Güte des vorgestellten Verfahrens. Die weißen Flächen zeigen durch das Verfahren erkannte Bereiche. Die grau eingekreisten Bereiche sind tatsächliche Ischämien.

im Gewebe wider. Werden verschiedene Kurven gleicher oder sehr ähnlicher Perfusion miteinander verglichen, so ist eine Ähnlichkeit des Kurvenverlauf sichtbar (Abbildung 3.23 (a)). Perfusionsgestörte Areale können sich untereinander ebenfalls im charakteristischen Signalverlauf ähneln. Die Idee ist nun, eine Differenzierung zwischen perfusionsgestörten und normal perfundierten Regionen anhand des Zeit-Intensitätsverlaufs vorzunehmen.

Für jede Koordinate wird ein Zeit-Intensitätsmerkmal gebildet, so dass jede Koordinate durch ein solches Merkmal repräsentiert wird. Die Dimension eines Zeit-Intensitätsmerkmals hängt direkt von der Anzahl der Ultraschallbilder ab. Dieser multidimensionale Merkmalsraum wird mit dem  $k$ -Means-Verfahren in  $k$  homogene Cluster partitioniert. Die optimale Clusterzahl  $k$  wird experimentell ermittelt. Das Verfahren liefert bei  $k = 5$  die besten Ergebnisse. Die resultierende Zuordnung der Koordinaten zu verschiedenen Clustern ergibt ein Clusterbild, welches in verschiedenen Grautönen eingefärbt ist. Dabei repräsentiert jeder Grauton die Zugehörigkeit zu einem bestimmten Cluster. Ein gute Differenzierung der Clusterzentren ergibt sich aus der Darstellung, wenn alle fünf Clusterzentren in einem Diagramm visualisiert werden (Abbildung 3.23 (b)).

Anschließend wird das Clusterbild binarisiert, in dem Cluster, die ischämische Regionen enthalten, weiß eingefärbt werden und alle anderen Cluster schwarz. Die Objektkontur wird mit den morphologischen Operatoren Opening und Closing nachbearbeitet. Das resultierende Binärbild ist das Ergebnis dieses Verfahrens und kodiert ischämische Gehirnregionen in weiß und gesunde in schwarz. Bei diesem Verfahren kann auch auf die Rauschunterdrückung der Signalkurven verzichtet werden. Dies liegt daran, dass ein auf den Zeit-Intensitätsverlauf angewendeter Mittelwertfilter, den Abstand des Zeit-Intensitätsmerkmals zu einem bestimmten Clusterzentrum bzgl. der euklidischen Distanz nicht ändert.

Das Verfahren wurde auf einer Datenbasis von 26 Patientendatensätzen validiert. 12 der Patientendatensätze wiesen Ischämien auf, bei 10 konnte in der Kontrolluntersuchung keine Ischämie festgestellt werden. 4 Patientendatensätze wiesen keinen eindeutigen Befund auf. Die Validierung erfolgte in Zusammenarbeit mit Neurologen, in dem die

Flächen der ischämischen Gehirngebiete mit den Flächen der gefundenen Ischämien auf eine Übereinstimmung von mindestens 66% verglichen wurde.

In 20 Fällen konnten die Kontrollbefunde bestätigt werden. 4 der 26 Patientendatensätze erlaubten keine eindeutige Aussage und in 2 Patientendatensätzen wurden zu große Bereiche des Bildes als ischämisch klassifiziert. Zwar wiesen die jeweiligen Patienten jeweils Ischämien auf, doch waren die Gebiete, die als ischämisch klassifiziert wurden, erheblich größer (112% und 84% größer) als die tatsächlichen Minderperfusionen. Zwei Beispiele für die Güte des Verfahrens sind in Abbildung 3.24 zu sehen. Die linke Seite zeigt ein gutes Beispiel für gefundene Ischämie zu sehen, während rechts bedingt durch starke Artefaktbildung ein schlechtes Beispiel zu sehen ist. Das Verfahren ist robust und wird nur wenig durch Rauschen beeinflusst. Die Performance hängt einzig vom  $k$ -Means-Algorithmus ab, der schnell Resultate liefert. Eine Echtzeit-Verarbeitung von Patientendatensätzen ist somit möglich. Eine nach gelagerte Streifenartefakterkennung ist allerdings nötig [92, 94].

### 3.7 Zusammenfassung

Die drei vorgestellten Methoden zur Analyse von US-Kontrastmittelkinetiken ermöglichen alle in mehr oder weniger starkem Umfang die Bewertung der Perfusion kleiner Gefäße. Ausgehend von dem Schwerpunkt dieser Arbeit ist das Hauptanwendungsfeld die transkraniale Sonografie zur Diagnose von Perfusionsstörungen des Gehirns wie z. B. der ischämische Schlaganfall. Grundsätzlich spricht jedoch nichts gegen einen Einsatz dieser Methoden in anderen per Ultraschall erreichbaren Geweben. In diesem Fall sollten die Ergebnisse qualitativ signifikant besser ausfallen, da aufgrund des dann nicht vorhandenen Schädelknochens die Signalqualität des Ultraschallsignals deutlich besser ist. Der Schädelknochen ist immer noch die vorherrschende Begrenzung bei der Anwendung der Methode am Gehirn [157].

Die drei Methoden weisen unterschiedliche Eigenschaften auf, die in Tabelle 3.1 in Kurzform aufgeführt sind. Die BHI-Methode ist die älteste Methode und hat ihre Zuverlässigkeit demzufolge schon in vielen Studien bewiesen. Ihre Ergebnisse gelten als validiert und sie wird teilweise schon in der klinischen Routine eingesetzt. Darüber hinaus ist die vergleichsweise einfache Berechnung der Parameter dem intuitiven Verständnis der Ergebnisse zuträglich, was ihre Akzeptanz zusätzlich erhöht. Als grundsätzlicher und schwer wiegender Nachteil ist die lange Untersuchungsdauer von bis zu 90 Sekunden pro Hemisphäre zu nennen. Diese ist nicht nur für den Patienten unangenehm. Die notwendige Fixierung der Ultraschallsonde ist durch den Untersucher manuell über so einen langen Zeitraum so gut wie nicht zu gewährleisten, so dass es häufig zu Bewegungsartefakten durch Änderung der Schnittebene kommt. Des Weiteren ist für diese Methode relative viel Kontrastmittel notwendig, da zweimal ein Bolus appliziert werden muss.

Das Replenishment Harmonic Imaging (RHI) ist das zweitälteste Verfahren und ebenfalls recht gut untersucht. Die Qualität der Ergebnisse überzeugt jedoch nicht in demselben Maß wie bei der BHI-Methode. Dazu kommt, dass aufgrund der Eigenarten der US-Kontrastmittelbildgebung, das Wiederauffüllen nicht direkt sequentiell sondern nur

	UKM-Kinetik	Schallintensität	Untersuchungsdauer	Vorteile	Nachteile
BHI (3.3)	Analyse eines Kontrastmittelbolus	nicht zerstörerisch	60–90 s	<ul style="list-style-type: none"> <li>– am besten validiert</li> <li>– intuitive Verständlichkeit der Parameter</li> <li>– beste Qualität der Ergebnisse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– lange Untersuchungsdauer</li> <li>– Bewegungsartefakte</li> <li>– viel KM nötig</li> </ul>
RHI (3.4)	Wiederauffüllen des KM bei konstanter Konzentration	zerstörerisch	45 s	<ul style="list-style-type: none"> <li>– wenig KM nötig</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– lange Untersuchungsdauer</li> <li>– Qualität der Ergebnisse nicht optimal</li> </ul>
DHI (3.5)	Destruktion des KM bis Gleichgewichtszustand bei konstanter Konzentration	zerstörerisch	1,5–7 s	<ul style="list-style-type: none"> <li>– sehr kurze Untersuchungsdauer</li> <li>– gutes mathematisches Modell</li> <li>– wenig KM nötig</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Qualität der Ergebnisse nur hinreichend</li> </ul>

Tabelle 3.1: Vergleich der vorgestellten Analyseverfahren

in kontinuierlich wachsenden Intervallen aufgenommen werden kann. Dazwischen muss jeweils die Ursprungskonzentration wieder erreicht werden. Dies resultiert in einer Untersuchungsdauer von 45 Sekunden für eine Zeit-Intensitätskurve, die nur 4 Sekunden lang ist. Genau wie bei der BHI-Methode ist es auch hier schwierig die Einhaltung derselben Schnittebene sicherzustellen. Deshalb ist das Auftreten von Bewegungsartefakten ebenfalls sehr wahrscheinlich. Zusammen genommen überwiegen die Nachteile dieser Methode, so dass sie deutlich an Bedeutung verloren hat und kaum noch zum Einsatz kommt bzw. in der Forschung berücksichtigt wird. Neueste US-Gerätegenerationen verfügen jedoch über eine sehr sensitive Kontrastmittelbildgebung, die so gut wie kein UKM zerstört. So kann auf das zwischenzeitliche Wiederauffüllen verzichtet und der Prozess direkt abgebildet werden. Die Untersuchungszeit reduziert sich damit auf 4 Sekunden. Vielleicht führt dies zu einem Wiederaufleben der RHI-Methode.

Bisher ist jedenfalls die kurze Untersuchungsdauer ein Privileg der DHI-Methode. Aufgrund der in diesem Bereich vorliegenden Flussgeschwindigkeiten und Schallintensitäten ist die Erreichung des Gleichgewichtszustandes bereits nach 1,5 Sekunden möglich (je

nach Pulsfrequenz). Dies ist ein großer grundsätzlicher Vorteil der Methode, da dies die Wahrscheinlichkeit der Bewegungsartefakte unabhängig von der Fähigkeit des Untersuchers drastisch reduziert. Des Weiteren muss zwischen der Abbildung der beiden Hemisphären nur ca. 4 Sekunden gewartet werden, bis die Ursprungskonzentration wieder sicher erreicht ist. Somit kann die komplette Untersuchung in unter 10 Sekunden durchgeführt werden ohne eine zweite Kontrastmittel-Injektion. Diese kurze Untersuchungsdauer erlaubt es sogar, die Untersuchung während eines abklingenden KM-Bolus durchzuführen, da die Kontrastmittelkonzentration über diesen Zeitraum hinreichend konstant bleibt. Es spricht also nichts dagegen, die DHI-Untersuchung grundsätzlich als Teil der BHI-Untersuchung mit durchzuführen. Das weiter entwickelte mathematische Modell ist noch sehr jung und somit kaum mittels klinischen Studien validiert. Die bisherigen Ergebnisse sind jedoch sehr viel versprechend, so dass auch die Qualität der Ergebnisse noch verbessert werden dürfte. Grundsätzlich räumt unsere Arbeitsgruppe der DHI-Methode das größte Potential ein.

Neben den eigentlichen Analysemethoden BHI, RHI und DHI sind Ansätze vorgestellt worden, die die Informationen der Parameterbilder weiter verdichten und aufwerten. Dies ist zum Einen die automatische Erkennung der Streifenartefakte (Abschnitt 3.6.1) und zum Anderen die automatische Klassifizierung der Bilder in Regionen von Perfusionsdefiziten unterschiedlichen Schweregrads (Abschnitt 3.6.2). Diese Verfahren sind ein Schritt in Richtung computergestützter Diagnose (CAD) bzw. hin zu einem Expertensystem. Die Validierung wurde jedoch erst in Ansätzen durchgeführt, so dass die Aussagekraft der Ergebnisse bisher noch beschränkt ist.

# Kapitel 4

## Transkranielle Sonografie zur Diagnostik von Parkinson

### 4.1 Einleitung

Die Parkinson-Krankheit bzw. Morbus Parkinson (MP) ist eine langsam fortschreitende neurologische Erkrankung. Sie zählt zu den degenerativen Erkrankungen des Extrapyramidalmotorischen Systems. Die Hauptsymptome sind Rigor (Muskelstarre), Tremor (Muskelzittern) und Bradykinese (verlangsamte Bewegungen), welche bis hin zu Akinese (Bewegungslosigkeit) führen kann, sowie posturale Instabilität (Haltungsinstabilität). Ausgelöst wird sie durch das Absterben von Zellen in der Substantia Nigra (SN), einer Struktur im Mesencephalon (Mittelhirn), die den Botenstoff Dopamin herstellt. Der Mangel an Dopamin führt letztlich zu einer Verminderung der aktivierenden Wirkung der Basalganglien auf die Großhirnrinde. Parkinson-Syndrom (PS) ist der Oberbegriff für das Auftreten der Leitsymptome des Morbus Parkinson. [11, 117]

Parkinson-Syndrome werden in vier Gruppen eingeteilt:

- Idiopathisches Parkinson-Syndrom (IPS), ca. 75% aller PS
- Familiäre Formen des Parkinson-Syndroms (genetisch bedingt)
- Symptomatische (sekundäre) Parkinson-Syndrome
- Parkinson-Syndrome im Rahmen anderer neurodegenerativer Erkrankungen (atypische Parkinson-Syndrome)

Große Teile der Bevölkerung sind von dieser Krankheit betroffen. Die Prävalenz des IPS liegt bei 100–200/100.000 Einwohner. Bei den über 65-jährigen liegt die Prävalenz sogar bei 1.800/100.000 Einwohnern in Deutschland [25].

MP kann schematisch in drei Phasen eingeteilt werden: Phase 1 ist der krankheitsfreie Zustand, in dem Risikofaktoren vorhanden sind, der Verlust an Neuronen in der SN den normalen altersbedingten Verlust aber nicht überschreitet. Phase 2 ist der frühe „prä-diagnostische“ Zustand, in dem der Neuronen-Verlust den normalen altersbedingten Wert überschreitet, klassische Symptome des MP aber noch nicht oder nur wenig ausgeprägt festzustellen sind. In Phase 3 schließlich sind diese Symptome deutlich genug, um die klinische Diagnose anhand der weithin akzeptierten Kriterien zu ermöglichen. [5]

Eine frühe Diagnose des MP ist somit enorm wichtig, da klinische Symptome erst sichtbar werden, wenn schon ein substantieller Teil der Neuronen (über 60%) in der SN im Hirnstamm unwiderrufflich geschädigt ist [4]. Obwohl MP derzeit als unheilbar eingestuft wird, können die Symptome durch bestimmte Medikamente gemildert werden. Neuroprotektive Medikamente können zudem Neuronen der SN schützen, wenn diese bereits in der präklinischen Phase verabreicht werden [12, 26, 135]. Darum ist es notwendig, eine Methode zu entwickeln, die frühe Schädigungen der SN detektiert, um Individuen unter Risiko zu identifizieren.

Für die familiären Formen der Parkinsonkrankheit existiert solch ein früher Indikator in der Form von spezifischen genetischen Mutationen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer klinischen Manifestation eines MP führen [124, 88]. Diese Mutationen können durch genetische Tests erkannt werden. Allerdings sind diese Tests zeitaufwändig und teuer. Dazu kommt, dass der Teil der Bevölkerung, der diese Mutationen aufweist, verhältnismäßig klein ist. Deshalb sind genetische Tests ungeeignet, um z. B. im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung angewendet zu werden. Eine schnellere und kostengünstigere Methode, um Individuen ohne diese Mutationen zu identifizieren, ist eine enorme Hilfe, da dann nur noch zweifelhafte Ergebnisse einem genetischen Test unterzogen werden müssten.

Neuere Arbeiten lassen vermuten, dass es durch die Transkranielle Sonografie (TCS) möglich wird, sowohl idiopathischen als auch genetisch bedingten MP zu einem frühen Zeitpunkt zu detektieren [7, 8, 45, 176, 178]. In Ultraschallbildern des Mesencephalons weist die Substantia Nigra ein spezifisches hyperechogenes Muster in ca. 90% der Parkinson-Patienten auf [149, 46]. Dieses Muster ist in anderen Schnittbildverfahren wie CT oder MRT nicht zu erkennen. Diese SN-Hyperechogenität ist mit einer signifikant schwächeren Aufnahme von 18-Fluorodopa (FDOPA) im Striatum assoziiert, wie mittels der Positronen-Emissions-Tomographie gemessen werden konnte [47]. Mittels post mortem Histologie von betroffenen Patienten wurde eine positive Korrelation zwischen der SN-Hyperechogenität und der Konzentration von Eisen und Ferritin in der SN nachgewiesen [194].

Diese Ergebnisse sind alle sehr viel versprechend und haben bereits zu Anwendungsempfehlungen von transkranieller Sonografie im Bereich der neurodegenerativen Krankheiten der Europäischen Gesellschaft für Neurologie geführt [177]. Allerdings basieren diese Ergebnisse auf der manuellen Auswertung der untersuchten Bilder und sind demzufolge in hohem Maße untersucherabhängig. Die quantitative Bestimmung der Echogenität des Hirnparenchyms ist methodisch schwierig und eine untersucherunabhängige Analysemethode ist bisher nicht vorhanden. In den bisherigen Publikationen wurde entsprechend nicht die Echogenität sondern die Fläche der subjektiven Echogenitätsanhebung im Vergleich zum umgebenden Hirngewebe quantifiziert, was methodisch angreifbar ist.

Nichtsdestotrotz ist es sehr interessant und viel versprechend, dass dieses Phänomen mit Ultraschall auftritt, da Ultraschall eine schnelle und kostengünstige Methode ist, die insbesondere auch bei unbeweglichen oder unkooperativen Patienten sehr gut eingesetzt werden kann. Um einen frühen und untersucherunabhängigen MP-Indikator zu entwickeln und zu validieren, ist zunächst die Entwicklung eines automatischen oder zumindest semiautomatischen Algorithmus zur Analyse von TCS-Bildern des Hirnstamms

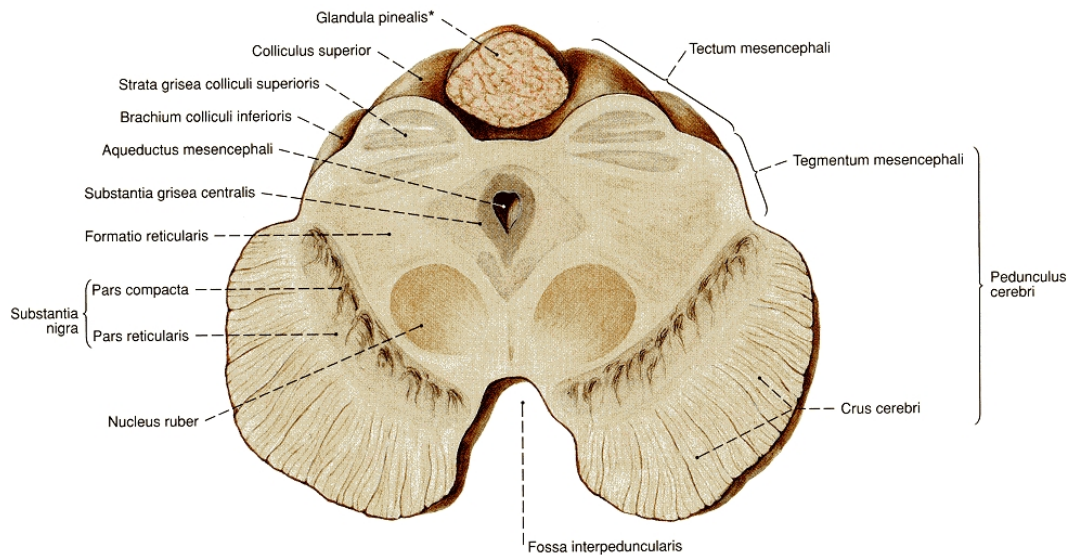


Abbildung 4.1: Anatomische Lage der SN im Bereich des Mesencephalons [162].

notwendig.

In den folgenden Abschnitten dieses Kapitels werden unsere Ansätze zur Lösung dieses Problems beschrieben. Abschnitt 4.2 beschreibt von uns entwickelte Segmentierungsverfahren, die die interessierenden Regionen – namentlich das Mesencephalon und die Substantia Nigra – in Ultraschallbildern segmentieren. Anschließend folgt in Abschnitt 4.3 die Beschreibung der Merkmalsextraktionsverfahren, die für die Beschreibung der segmentierten Regionen zum Einsatz kommen. Die Bewertung und Validierung dieser Verfahren findet sich in Abschnitt 4.4. Abschnitt 4.5 schließt dieses Kapitel mit einer Zusammenfassung.

## 4.2 Segmentierung relevanter Regionen

Damit aussagekräftige Merkmale sich nur auf die relevanten Bildregionen beziehen, müssen diese Region segmentiert werden. Ansätze, um Objekte in Ultraschallbildern zu segmentieren, gibt es mehrere. In [119] ist dazu eine umfangreiche Übersicht erschienen. Nachfolgend werden zwei Ansätze vorgestellt, um die in diesem Projekt relevanten Regionen zu segmentieren. Der erste und ältere dient zur Segmentierung der SN und basiert hauptsächlich auf morphologischen Bildoperationen. Der zweite, jüngere Ansatz dient zur Segmentierung der Mesencephalon-Region und basiert auf einer Erweiterung von aktiven Konturen, die das anatomische Vorwissen über Form und Lage des Objekts in Form von Trainingsdaten integrieren.

Die grundsätzliche Untersuchungsanordnung und die Erfassung der Ultraschallbilder ist in diesem Projekt sehr ähnlich zu der aus dem Projekt zur Schlaganfall-Diagnostik (siehe Abschnitt 3.2). Abbildung 3.2 zeigt die Position der Sonde während einer beispielhaften Untersuchung einer Patientin. Auch bei den Untersuchungen hinsichtlich des

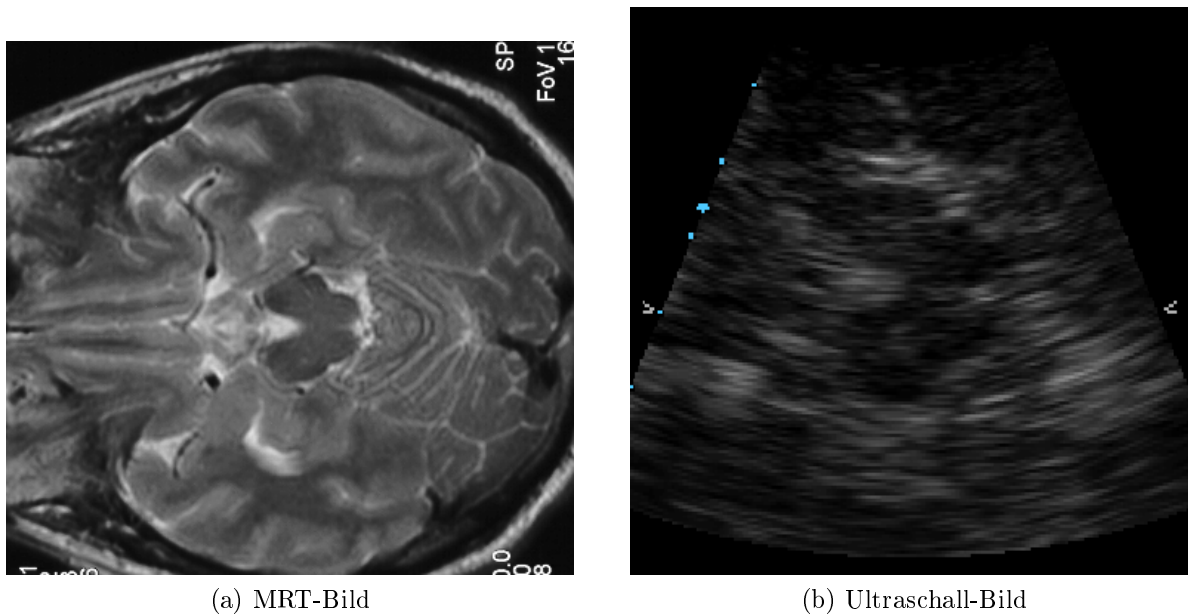


Abbildung 4.2: Transversale Schnittbilder des Gehirns mit Lage des Mesencephalons (dunkle Region in der Mitte).

Morbus Parkinson leidet die transkranielle Sonografie unter der Tatsache, dass das gesamte Gehirn durch Knochen umschlossen ist. Knochen führt zu einer starken Dämpfung des Signals (siehe Kapitel 2) und somit zu einem stark vermindertem SNR. Die Bildgebung durch das temporale Knochenfenster erlaubt jedoch Bilder von ausreichender Qualität [182]. Die kontrastmittelverstärkte transkranielle Sonografie ist hingegen nicht möglich, da sich das Kontrastmittel nur im Blutkreislauf befindet. In diesem Projekt geht es aber um die Abbildung von Gehirnstrukturen.

Die interessierende Region nennt sich Substantia Nigra (SN) und liegt im Bereich des Mesencephalons (Mittelhirn), was wiederum als ein Teil des Hirnstamms zwischen Brücke und Zwischenhirn liegt. Abbildung 4.1 zeigt einen Transversalschnitt durch das Mesencephalon in dem die SN als dunkle Region in beiden Flügeln ungefähr im mittleren Drittel zu erkennen ist. Das Mesencephalon selbst hat einen Umriss, der in etwa einem Schmetterling ähnelt. Dieser Umriss ist in den Ultraschallbildern verhältnismäßig gut zu erkennen und dient somit als Orientierungshilfe bei der Aufnahme der Bilder.

In den Ultraschallbildern kann das Mesencephalon als dunkle Form identifiziert werden, die die Form eines Schmetterlings hat. Abbildung 4.2 zeigt die Lage des Mesencephalons im Gehirn in einem MRT-Bild (a) und im entsprechenden Ultraschallbild (b). Aufgrund des mit zunehmender Entfernung vom Schallkopf abnehmenden SNR wird jeweils nur die dem Schallkopf zugewandte Hälfte des Mesencephalons für die weitere Analyse verwendet. Somit ist also für jede Untersuchung das Akquirieren von zwei Bildern notwendig.

In jeder Hälfte des Mesencephalon liegt die SN relativ genau im mittleren Drittel. Dies ist der Bereich, in dem die beobachtete Hyperechogenität auftritt. In etwa 90%

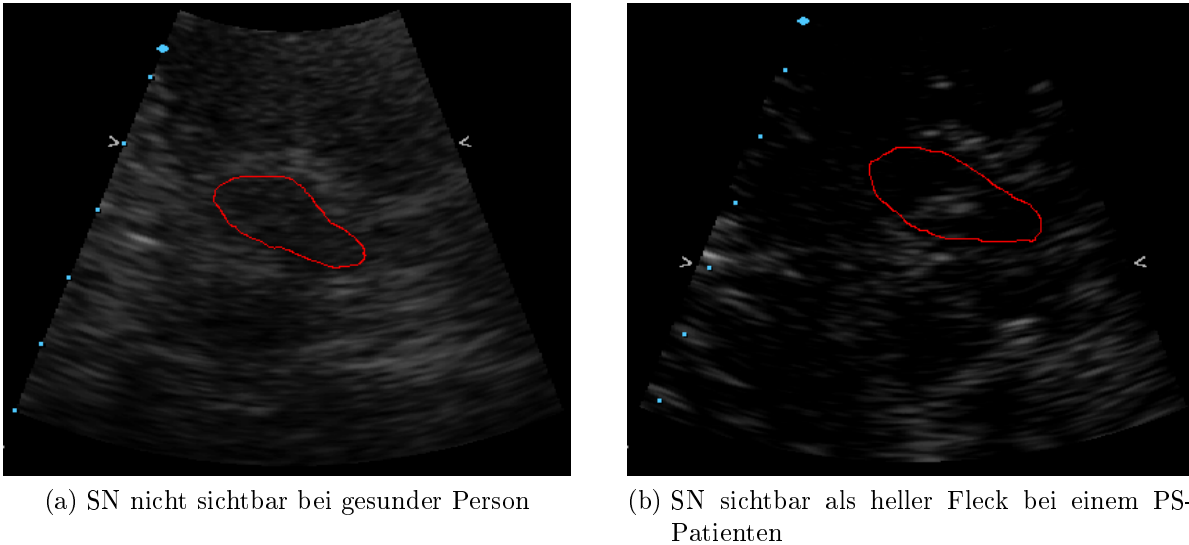


Abbildung 4.3: Manuell segmentierte ipsilaterale Hälfte des Mesencephalons (rot).

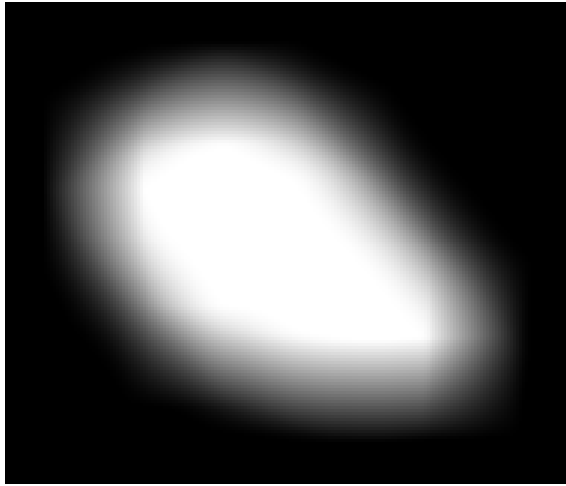
der gesunden Fälle ist die Größe der SN-Hyperechogenität (aSN) in einer axialen Bildebene unterhalb des Schwellwerts von  $0,2\text{ cm}^2$ , wohingegen bei PS-Patienten in mehr als 90% der Fälle dieselbe Region als helle Fläche mit einer Größe von über  $0,2\text{ cm}^2$  erscheint [177]. Abbildung 4.3 zeigt einen klaren Unterschied zwischen einer normalen SN, die nicht abzugrenzen ist (a) und einer hyperechogenen SN, die deutlich als heller Fleck zu sehen ist.

### 4.2.1 Segmentierung der SN-Hyperechogenität

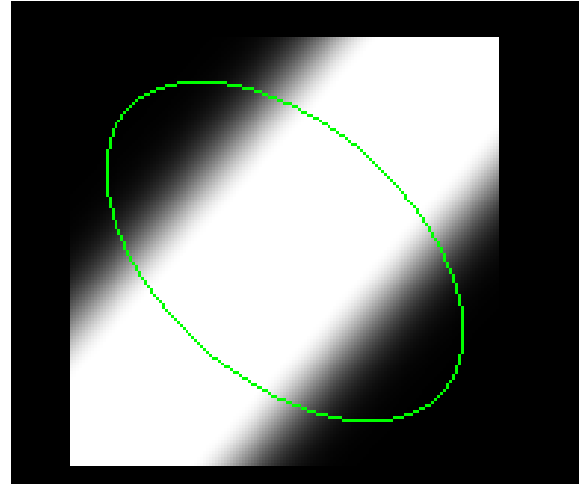
Ein klassisches Maß zur Bestimmung der SN-Hyperechogenität ist die Fläche bzw. Ausdehnung dieser Region (aSN). Üblicherweise wird dieser Parameter durch die manuelle Segmentierung dieser ROI ermittelt. Im Folgenden wird ein von uns in [68] veröffentlichter Ansatz vorgestellt, diese Region mittels eines semi-automatischen Verfahrens zu segmentieren. Dabei beschränkt sich die manuelle Komponente auf die Segmentierung des Mesencephalons. Anschließend folgt der automatische Teil, der davon ausgehend die SN segmentiert.

Dieser Ansatz reduziert die Untersucherabhängigkeit zum einen dadurch, dass der Untersucher nur noch den kompletten oberen Mesencephalon-Flügel segmentiert. Die Struktur und Variabilität des Mesencephalons hängt nicht vom Krankheitsstatus der Person ab, die untersucht wird. Darüber hinaus ist das Mesencephalon besser gegenüber dem umgebenden Gewebe abzugrenzen, als dies für die SN der Fall ist. Dadurch ergibt sich eine verringerte Variabilität der Segmentierung sowohl beim selben wie auch zwischen verschiedenen Untersuchern. Weiterhin wird durch die vergleichsweise großflächige Segmentierung die gesamte Information im interessierenden Bildbereich (ROI) genutzt, insbesondere im nahen Umgebungsbereich der SN.

Abhängig von der Genauigkeit der manuellen Segmentierung kann es passieren, dass



(a) Maske zur Dämpfung des umliegenden Gewebes



(b) Maske zur Dämpfung der äußeren Drittel (Ellipse nur zur Illustration eingezeichnet)

Abbildung 4.4: Exemplarische, an das Mesencephalon bzw. die SN angepasste Masken, um die anatomisch bekannte SN-Region zu betonen.

die segmentierte Region in das umliegende Gewebe hinein reicht, das nicht mehr zum Mesencephalon gehört. Dieses weist üblicherweise ebenfalls hohe Intensitätswerte auf, die die automatische Segmentierung der SN negativ beeinflussen können. Um diesen Einfluss zu minimieren, wird die ROI pixelweise mit einer Maske multipliziert, die aus der ursprünglichen manuellen Segmentierung gebildet wird. Die Maske (Pixelwerte 1 für Objekt und 0 für Hintergrund) wird mit einem  $17 \times 17$ -Mittelwertfilter gefiltert und pixelweise quadriert. Die resultierende Maske weist Werte zwischen 0 und 1 auf und dämpft den Rand der ursprünglich segmentierten Region (siehe Abbildung 4.4 (a)).

Aufgrund der anatomischen Gegebenheiten muss die SN im mittleren Drittel der segmentierten ROI liegen (siehe Abbildung 4.1). Um eine Detektion der SN außerhalb dieser Region zu vermeiden, wird die ROI in einem weiteren Schritt mit einer Maske pixelweise multipliziert, die Intensität in den äußeren beiden Dritteln der ROI dämpft. Zur Erstellung der Maske wird mittels zentrierten Momenten zweiter Ordnung eine Ellipse an die ROI angepasst [167]. Die Intensitätswerte der Maske werden abhängig von ihrer Entfernung  $d$  zur Nebenachse der Ellipse berechnet. Sei  $l$  die Länge der Hauptachse der Ellipse. Dann gilt für  $d < \frac{1}{6}l$  ein Intensitätswert von 1 (keine Dämpfung). Für  $\frac{1}{6}l \leq d \leq \frac{1}{2}l$  fällt der Wert von 1 einer Gauss-Kurve folgend auf 0 ab. Für  $\frac{1}{2}l < d$  gilt ein Wert von 0. Abbildung 4.4 (b) zeigt eine beispielhaft eine so generierte Dämpfungsmaske. Diese beiden Schritte der Bild-Vorbehandlung sind in Abbildung 4.5 (b) zu sehen.

Da die SN insbesondere nach der Vorbehandlung der hellste Fleck in der ROI ist, wird das Bild mit einem heuristisch bestimmten Schwellwert zuerst binarisiert. Dies resultiert in einem Binärbild (Abbildung 4.5 (c)), in dem die SN aufgrund des Speckle-Rauschens noch durch schwarze Flecken unterbrochen ist. Darüber hinaus verbleiben aus diesem Grund ebenfalls kleine helle Flecken außerhalb der SN im Binärbild.

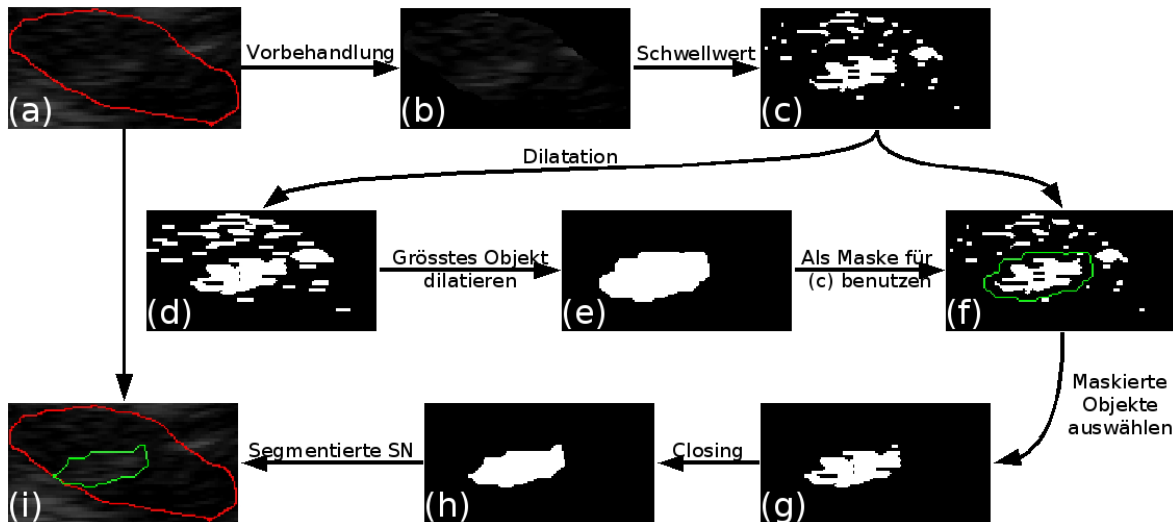


Abbildung 4.5: Ablaufdiagramm des morphologischen SN-Segmentierungsverfahrens.

Um das Speckle-Rauschen zu vermindern, wird das Bild mit einem linienförmigen Strukturelement (7x2 Pixel) dilatiert. Im entstehenden Bild (Abbildung 4.5 (d)) wird das größte zusammenhängende Objekt ausgewählt und wiederum dilatiert, um nahe an dem Objekt liegende kleine Flecken mit einzubeziehen. Das genutzte Strukturelement ist in diesem Fall ein Kreis mit dem Radius 5 Pixel. Für eine Einführung in morphologische Operatoren siehe z. B. [43].

Das resultierende Bild (Abbildung 4.5 (e)) wird als Maske genutzt, um aus dem Schwellwert-Bild (Abbildung 4.5 (c)) das größte Objekt zusammen mit den umliegenden, möglicherweise durch Speckle-Rauschen abgetrennten, Flecken heraus zu schneiden (Abbildung 4.5 (g)). Als letzter Schritt wird auf dieses Bild ein Closing angewendet, da die zugrunde liegende anatomische Struktur keine Löcher aufweist. Da außerdem die Kontur der SN relativ glatt verläuft, kommt hierbei als Strukturelement ein Kreis mit dem Radius 10 Pixel zum Einsatz (Abbildung 4.5 (h)).

### 4.2.2 Segmentierung des Mesencephalons

Der Ansatz, die bis dato übliche manuelle Segmentierung der Fläche der SN-Hyperechogenität mittels eines (semi-)automatischen Algorithmus nachzubilden zeigte anfangs viel versprechende Ergebnisse. Nach weiteren Untersuchungen konnte die Qualität der Ergebnisse jedoch nicht aufrecht erhalten werden. Der Schwerpunkt der Arbeit verlagerte sich auf die Berechnung der Merkmale für den gesamten Bereich des Mesencephalons. Um hier weiter vorhandene Untersuchereinflüsse zu reduzieren, wurde ein Segmentierungsverfahren für den Mesencephalonbereich entwickelt. Dieses basiert auf statistischen Modellen, die a priori Informationen verwenden, die in einer Trainingsphase in den Algorithmus eingebracht werden. In diesem Abschnitt werden die wesentlichen Aspekte des Verfahrens erläutert. Für tiefere Details wird auf die entsprechende Arbeit verwiesen [81].

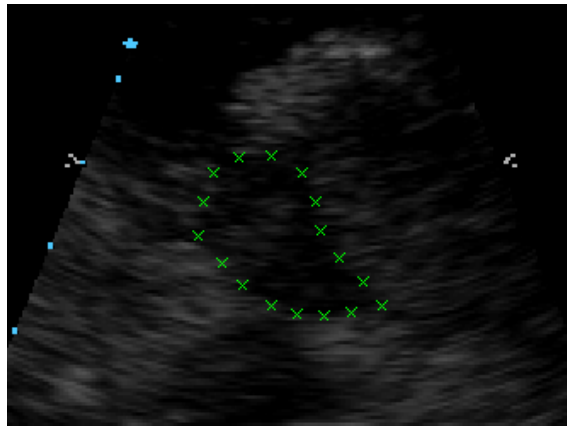


Abbildung 4.6: Ultraschallbild des Gehirns mit gesetzten Konturpunkten das Mesencephalon umgebend

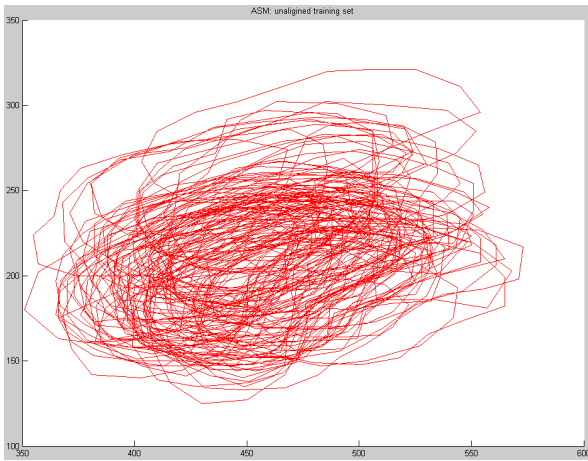
Ziel statistischer Modelle ist es, Bilder zu verstehen und dadurch die Segmentierung von Objekten in ihnen zu ermöglichen. Diese Verfahren wurden entwickelt, um Klassen von bekannten Objekten zu beschreiben. Diese Objekte sind einander zwar ähnlich, jedoch nicht identisch. Beispiele solcher Objektklassen sind medizinische Strukturen oder menschliche Gesichter. Der Aufbau dieser Objekte (z. B. Augen, Nase, Mund etc.) ist jeweils derselbe, während die genaue Struktur von Bild zu Bild und Mensch zu Mensch unterschiedlich ist.

Statistische Modelle versuchen genau diese Variabilität in Form und Textur zu erfassen. Um solche Modelle aufbauen zu können, ist daher a priori Wissen über die Klasse der Objekte nötig. Besonders bei der Interpretation medizinischer Bilder ist eine profunde Kenntnis der Anatomie der abgebildeten Region unabdingbar. Durch dieses Vorwissen ist es möglich, Artefakte oder fehlende Bilddaten zu kompensieren. Die Modelle besitzen also essenzielle Charakteristika der Klasse von zu beschreibenden Objekten. Gleichzeitig können die Modelle deformiert werden, um auf unbekannte Objekte derselben Klasse zu passen. Dementsprechend müssen die Modelle zwei notwendige Eigenschaften aufweisen. Zum einen sollten sie vollständig sein, d. h. sie sollten jedes mögliche Objekt der entsprechenden Klasse umfassen können. Zum anderen sollten sie so spezifisch sein, dass sie nur echte Mitglieder der Klasse erkennen, d. h. Bilder die nicht Objekte der entsprechenden Klasse zeigen, auch als solche identifizieren.

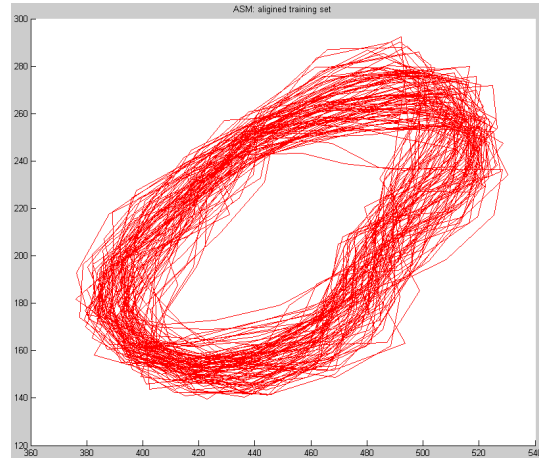
Ein Objekt in einem Bild lässt sich durch seine Form und durch seine Grauwertverteilung beschreiben. Die statistischen Modelle sind dementsprechend unterteilt in statistische Formmodelle und statistische Grauwertmodelle.

### Statistische Formmodelle

Ein statistisches Formmodell (statistical shape model) genannt, hat die Aufgabe, die Form eines Objekts zu erfassen und zu beschreiben. Dieses geschieht durch  $n$  Konturpunkte (landmarks), mit denen wichtige Konturen nachgestellt werden. In einem Gesicht wäre dies z. B. die Umrandung von Mund, Augen oder Nase. Das Beispiel des Mesence-



(a) Übereinander liegende Trainingsformen vor dem Angleichen



(b) Übereinander liegende Trainingsformen nach dem Angleichen



(c) Resultierende Mittelwertsform

Abbildung 4.7: Schritte zum Angleichen des Trainingsdatensatzes

phalon hat hingegen eine wesentlich einfachere Form. Hier wird die äußere Grenze des Mesencephalon beschrieben, wie Abbildung 4.6 zeigt. Die Konturpunkte sollten an markanten Stellen und Grenzen (Augenmitte, Mundwinkel, etc.) im Bild gesetzt werden. Da aber in diesem Fall die Form des zu untersuchenden Objekts eine relativ einfache ist, beschreiben die Konturpunkte intuitiv nur die Umrandung des Mesencephalon. Des Weiteren sollten die Konturpunkte in möglichst gleichen Abständen gesetzt werden.

Um die Variationen in der Form eines Objekts zu analysieren, sind mehrere verschiedene vorsegmentierte Bilder von Objekten dieser Klasse notwendig, die den Trainingsdatensatz bilden. Zu jedem Bild gehört ein Vektor  $\mathbf{x}$  mit  $2n$  Elementen, wobei die Elemente die Konturpunktkoordinaten sind. Ein Vektor ist also wie folgt aufgebaut:  $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n, y_1, y_2, \dots, y_n)^T$ .

Da die eigentliche Form eines Objekts nach einfachen Transformationen wie Translation, Rotation oder Skalierung gleich bleibt, werden die Trainingsbilder zuerst einander angeglichen, um diese Transformationseffekte aus den Bildern zu entfernen (siehe Abbildung 4.7). Ziel ist es, die Summe  $D$  der Distanzen von jeder Form zur sogenannten Mittelwertsform zu minimieren und somit alle Formen in eine bestimmten Referenzlage

zu bringen:

$$D = \sum_i |x_i - \bar{x}|^2 \rightarrow \min,$$

wobei  $x_i$  eine einzelne Form im Datensatz ist und  $\bar{x}$  den Mittelwert aller Formen repräsentiert. Eine gebräuchliche Methode, die Formen einander anzugleichen, ist die Procrustes Analysis [132, 164].

Im nächsten Schritt wird aus den Trainingsbildern ein parametrisiertes Modell der Formvariabilität erstellt:

$$\mathbf{x} = M(b_s),$$

wobei  $b_s$  ein Vektor aus spezifischen Parametern und  $M$  das Modell selbst ist, das eine bestimmte Form  $\mathbf{x}$  darstellt. Dazu werden die Daten der Trainingsbilder mittels der Hauptkomponentenanalyse auf die wesentlichen  $t$  Eigenvektoren  $\phi_i$  und Eigenwerte  $\lambda_i$  reduziert. Durch die ermittelten Werte können alle Formen ( $\mathbf{x}$ ) eines Trainingsdatensatzes approximiert werden als

$$\mathbf{x} \approx \bar{x} + (\phi_1 \phi_2 \dots \phi_t) \begin{pmatrix} b_{s1} \\ b_{s2} \\ \vdots \\ b_{st} \end{pmatrix} = \bar{x} + \Phi_s b_s.$$

Dabei beschreibt die Matrix  $\Phi_s = (\phi_1 \phi_2 \dots \phi_t)$  die Variabilität des Modells. Und  $b_s$  ist ein  $t$ -dimensionaler Vektor  $b_s = \Phi_s^T (\mathbf{x} - \bar{x})$ , der die Formparameter des Modells repräsentiert.

### Statistische Grauwertmodelle

Die Form eines Objekts wird durch ein statistisches Formmodell bereits erfasst. Um ein Objekt vollständig beschreiben zu können, müssen außerdem die Grauwertintensitäten des Objekts ermittelt werden. Zu diesem Zweck wird ein statistisches Grauwertmodell (Model of Texture) erstellt. Die Grauwertverteilung eines Bildes kann beschrieben werden als:

$$\mathbf{g} = (g_1, g_2, \dots, g_m)^T,$$

wobei  $\mathbf{g}$  ein Vektor mit Grauwerten und  $m$  die Anzahl der Pixel in der Objektoberfläche zwischen den Konturpunkten ist.

Die Variation der Grauwertverteilung wird auch hier aus dem Trainingsdatensatz ermittelt. Dazu ist es nötig, die mittlere Grauwertverteilung der Daten zu errechnen. Um dies zu erreichen, müssen zuerst die Grauwertunterschiede, die aus der unterschiedlichen Form der Objekte resultieren, eliminiert werden. Das geschieht durch *Image Warping*, indem alle Trainingsbilder so verformt werden, dass alle zu untersuchenden Objekte dieselbe Form haben, in diesem Fall die Mittelwertsform aus dem statistischen Formmodell.

Um die Menge der  $n$  Konturpunkte eines Bildes in die der Mittelwertsform zu überführen wird die *Delaunay-Triangulierung* genutzt. In diesem Verfahren werden Punkte so zu Dreiecken vernetzt, dass innerhalb des Umkreises jedes Dreiecks kein Eckpunkt

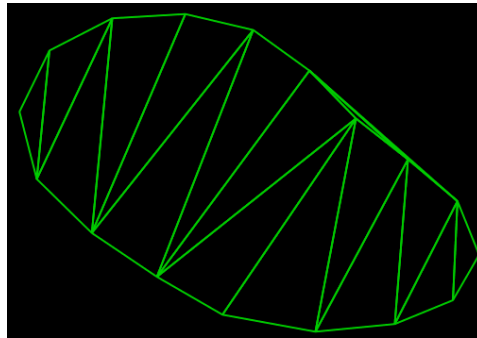


Abbildung 4.8: Mittelwertsform mit Triangulierung

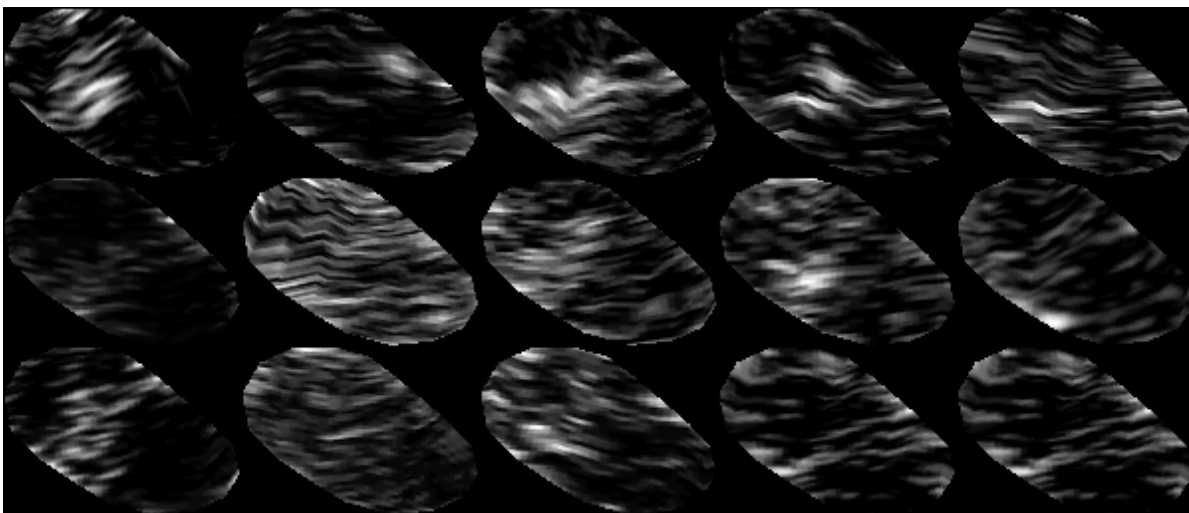


Abbildung 4.9: Formfreie Bilder aus dem Trainingsdatensatz zur Ermittlung der Grauwertvariation

eines anderen Dreiecks liegt. Dadurch ist sichergestellt, dass die Dreiecke des Netzes möglichst große Innenwinkel aufweisen.

Um die Form und dementsprechend die Grauwertintensitäten jedes Bildes auf eine mittlere Form zu bringen, wird sowohl auf die Form im entsprechenden Bild als auch auf die Mittelwertsform die Triangulierung angewandt. Abbildung 4.8 zeigt die Triangulierung der Mittelwertsform. Somit entsteht eine Eins-zu-eins-Beziehung zwischen den Dreiecken der Form im Bild und der Mittelwertsform des Modells. Somit können die Grauwerte jedes Dreiecks des Bildes auf das entsprechende Dreieck der Mittelwertsform durch eine affine Transformation mit Interpolation abgebildet werden. Anschließend werden die Grauwerte der nun formfreien Bilder normiert, um die Abhängigkeit von z. B. unterschiedlichen US-Geräteeinstellungen zu verringern. Abbildung 4.9 zeigt eine Reihe von formfreien Objekten aus einem Trainingsdatensatz von Bildern des Mesencephalon.

Aus den Intensitäten aller Bilder wird der Mittelwert  $\bar{g}$  berechnet. Analog zu den Formmodellen wird auch bei der Grauwertverteilung eine Hauptkomponentenanalyse durchgeführt. Auch hier werden aus der Kovarianzmatrix  $k$  Eigenwerte  $\lambda_i$  und Eigenvektoren  $\phi_i$  berechnet und somit die Grauwerte  $\mathbf{g}$  eines Objekts wie folgt approximiert:

$$\mathbf{g} \approx \bar{g} + (\phi_1 \phi_2 \dots \phi_k) \begin{pmatrix} b_{g1} \\ b_{g2} \\ \vdots \\ b_{gk} \end{pmatrix} = \bar{g} + \Phi_g b_g.$$

Auch in diesem Falle ist das Grauwertmodell wie das Formmodell von einem Vektor  $b_g$  von Parametern (hier Grauwert-Parameter) abhängig.

Da sowohl Form als auch Grauwertverteilung eines Objekts in Modelle gefasst wurden, kann das komplette Objekt durch Wahl der entsprechenden Form- und Grauwertparameter durch die Gleichungen

$$\begin{aligned} \mathbf{x} &\approx \bar{x} + \Phi_s b_s \\ \mathbf{g} &\approx \bar{g} + \Phi_g b_g \end{aligned}$$

dargestellt werden, wobei  $\Phi_s$  und  $\Phi_g$  die Variationen von Form und Grauwerten des Trainingsdatensatzes beschreiben.

Um nur noch einen Vektor von Parametern anpassen zu müssen, werden beide Wertevektoren  $b_s$  und  $b_g$  kombiniert;  $b_s$  wird außerdem gewichtet:

$$b = \begin{pmatrix} W_s b_s \\ b_g \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} W_s \Phi_s^T (x - \bar{x}) \\ \Phi_g^T (g - \bar{g}) \end{pmatrix}.$$

$W_s$  ist eine Matrix von Gewichten für jeden Formparameter in  $b_s$ . Damit nur noch ein Parametervektor  $c$  nötig ist, wird  $b$  weiter zusammengefasst zu:

$$b = \Phi_c c,$$

wobei  $\Phi_c$  die Eigenvektoren und  $c$  die Modellparameter sind, die sowohl Form als auch Grauwerte des Modells beschreiben. Für  $\Phi_c$  gilt:

$$\Phi_c = \begin{pmatrix} \Phi_{cs} \\ \Phi_{cg} \end{pmatrix}.$$



Abbildung 4.10: Mittelwertform und mittlere Grauwertintensität aus einem Trainingsdatensatz

Das Modell ist folglich nur noch von der Variation von  $c$  abhängig:

$$\mathbf{x} \approx \bar{x} + \Phi_s W_s^{-1} \Phi_{cs} c$$

$$\mathbf{g} \approx \bar{g} + \Phi_g \Phi_{cg} c.$$

Zur weiteren Vereinfachung wird geschrieben:

$$\mathbf{x} \approx \bar{x} + Q_s c$$

$$\mathbf{g} \approx \bar{g} + Q_g c$$

mit:

$$Q_s = \Phi_s W_s^{-1} \Phi_{cs}$$

$$Q_g = \Phi_g \Phi_{cg}.$$

Abbildung 4.10 zeigt die Mittelwerte von Form und Grauwerten des Mesencephalon.

### Active Shape Models (ASM)

Mit Hilfe des aus dem Trainingsdatensatz erstellten Modells kann nun ein neues Bild interpretiert werden. Zu diesem Zweck müssen wie bereits beschrieben die richtigen Werte für die Parameter in  $c$  (bzw.  $b_s$  und  $b_g$ ) gefunden werden. Dabei können Funktionen helfen, die zum Beispiel den Fehler zwischen dem Modell (mit geeigneter Parameterwahl) und dem gegebenen Bild minimieren. Eine andere Möglichkeit ist es, die Wahrscheinlichkeit, dass das Modell das Bild beschreibt, durch Variation des Modells zu maximieren. Es handelt sich dabei offensichtlich um Optimierungsprobleme. Ist unbekannt, wo sich das gesuchte Objekt im Bild befindet, so ist dieses Problem der Parametersuche kein triviales. Ist hingegen die ungefähre Lage des Objekts bekannt, reichen lokale Optimierungstechniken aus, um das Problem zu lösen. Im Folgenden werden zwei Bildinterpretationsverfahren beschrieben, die mit Hilfe der vorgestellten Modelle versuchen, dieses Problem zu lösen: Active Shape Models und Active Appearance Models.

Active Shape Model (ASM) ist ein von Cootes und Taylor [19] entwickeltes Verfahren, dem statistische Modelle zugrunde liegen. Es dient zum Finden bzw. Segmentieren

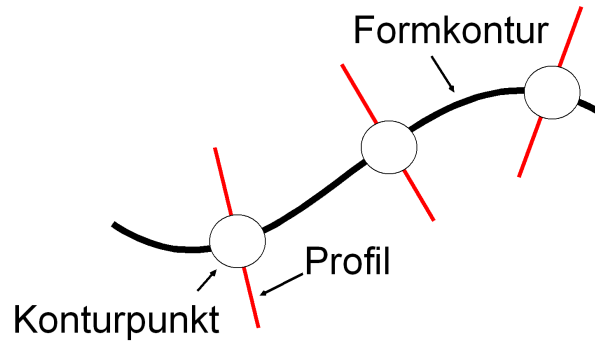


Abbildung 4.11: Formkontur mit Konturpunkten und dazugehörigen Profilen

von Objekten in Bildern. ASM ist ein formbasiertes Verfahren. Es stellt eine Weiterentwicklung der Snakes (aktiven Konturen) dar und wird deshalb auch als smart snakes bezeichnet. Ziel ist es, in neuen, unbekanntem Bildern die Form eines bekannten Objekts zu finden.

Aufbauend auf dem statistischen Modell wird zu jedem Punkt des Modells ein Mittelwertprofil  $\bar{g}$  aus allen Grauwertprofilen dieses Punkts aus dem Trainingsdatensatz erstellt. Ein Grauwertprofil  $g_i$  liegt senkrecht zur Kontur der Form (siehe Abbildung 4.11) und besteht aus den Intensitätswerten entlang dieser Linie.

Mit diesen Informationen ist es möglich, neue Bilder zu untersuchen. Dafür wird als erstes die Mittelwertsform des Modells in dem neuen Bild möglichst nahe am gesuchten Objekt platziert (initialisiert). Die Initialisierung der Form ist ein wichtiger Punkt, von dem der Ausgang des Suchalgorithmus abhängt. Sie kann automatisch oder manuell erfolgen. Da jedoch die Sonografiebilder von minderer Qualität und mit Bildrauschen durchsetzt sind, versagt oft eine automatische Initialisierung. Daher wird hier die Form manuell platziert bzw. nachgebessert. Nachdem die Mittelwertsform im Bild platziert ist, muss sie an das gegebene Bild angepasst werden, um das gesuchte Objekt möglichst genau zu beschreiben.

Anschliessend wird für jeden Punkt der Kontur die Mahalanobis-Distanz zwischen dem aktuellen Profil  $g_s$  und dem mittleren Profil  $\bar{g}$  minimiert. Dazu wird das aktuelle Profil entlang des mittleren Profils verschoben und die Position mit der geringsten Mahalanobis-Distanz ausgewählt. Dies wird in Abbildung 4.12 visualisiert.

Nachdem die lokal optimale Position aller Konturpunkte  $X_{opt}$  gefunden wurde, müssen die Parameter des Modells angepasst werden, so dass

$$f(b_s, X_t, Y_t, s, \theta) = |X_{opt} - T_{X_t, Y_t, s, \theta}(\bar{x} + \Phi_s b_s)|^2$$

minimal ist. Zuerst wird mit einem festen Wert für  $b_s$  nur die Position der gesamten Form mit Rotation  $\theta$ , Translation  $(X_t, Y_t)$  und Skalierung  $s$  angeglichen. Schließlich werden die Form-Parameter  $b_s$  für diese Position angepasst

$$b_s = \Phi_s^T (T_{X_t, Y_t, s, \theta}^{-1}(X_{opt}) - \bar{x}),$$

so dass  $f(b_s, X_t, Y_t, s, \theta)$  minimal wird. Dieses Anpassen des Modells an das entsprechende Bild erfolgt in mehreren Iterationen, bis das Ergebnis für die Parameter konvergiert.

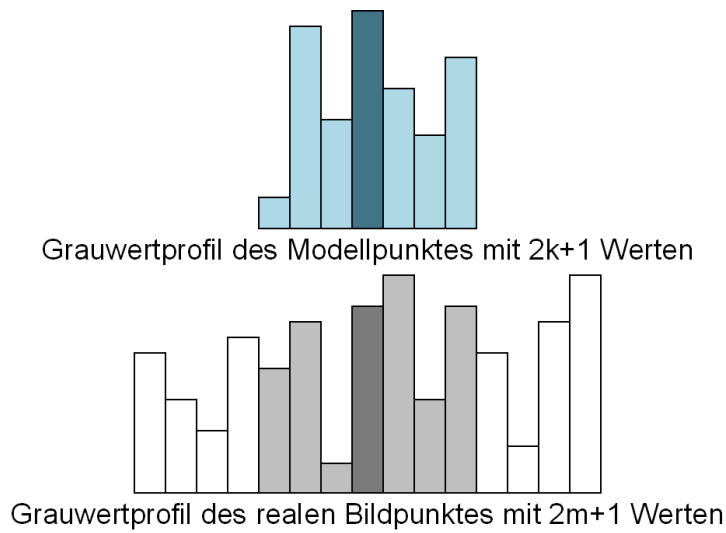


Abbildung 4.12: Die obere Abbildung symbolisiert das gemittelte Grauwertprofil  $\bar{g}$  eines bestimmten Konturpunktes im Modell mit in diesem Fall jeweils  $k = 3$  Werten zu beiden Seiten des Punktes. Die untere Abbildung zeigt das tatsächliche Profil unter demselben Punkt mit  $m = 7$  Werten zu beiden Seiten. Der graue Bereich kennzeichnet  $g_s$ . Dieser kann um jeweils 4 Positionen nach links und rechts verschoben werden, sodass unter  $2(m - k) + 1 = 9$  Positionen die maximale Übereinstimmung zwischen  $\bar{g}$  und  $g_s$  gefunden werden kann.

### Active Appearance Models (AAM)

Active Appearance Model (AAM) wurden ebenfalls von Cootes und Taylor [19] entwickelt und stellen eine Weiterentwicklung der ASM dar. Im Gegensatz zu ASM ist diese Methode nicht nur formbasiert sondern auch texturbasiert.

Auch in diesem Fall liegt ein Minimierungsproblem zugrunde. Der AAM-Algorithmus minimiert die Unterschiede zwischen dem zu untersuchenden Objekt im Bild und dem durch das Modell beschriebenen Objekt. Ein Differenzvektor

$$\delta g = g_{bild} - g_{model}$$

beschreibt dabei die Abweichung zwischen dem Grauwertvektor des Bildes  $g_{bild}$  und dem Grauwertvektor des Modells mit aktueller Parameterwahl  $g_{model}$ . Sowohl  $g_{bild}$  als auch  $g_{model}$  liegen in Mittelwertsform als normierter Grauwertvektor vor. Durch Variation der Modellparameter wird  $\Delta = |\delta g|^2$  schrittweise minimiert.

Da die Anzahl an Parametern groß sein kann, ist dies ein schweres hochdimensionales Optimierungsproblem. Jedoch ist jede Parameteranpassung des Modells an ein neues Bild wieder ein ähnliches Problem. Dieses führt dazu, dass die Lösung der gesamten Problemklasse schon teilweise im Vorfeld während der Modellerstellung berechnet werden kann. In diesem Fall unterteilt sich das schwere Optimierungsproblem in zwei Teilprobleme: zum einen sollte das Verhältnis zwischen  $\delta g$  und der Parameteränderung  $\delta c$  bekannt sein und zum anderen kann diese Kenntnis bei der Minimierung von  $\Delta$  genutzt werden. Ist  $\delta c$  hinreichend klein, kann ein linearer Zusammenhang  $R$  angenommen werden:

$$\delta c = R \cdot \delta g.$$

Der Einfluss der Parameteränderung  $\delta c$  auf das aktuelle Bild kann bereits während der Erstellung des Modells erfasst werden: Bei den Bildern im Trainingsdatensatz sind die "wahren" Werte der Modellparameter  $c_0$  bekannt. Bei diesen Bildern können eine Reihe von gezielten Versuchen durchgeführt werden, bei denen die Modellparameter zu  $c$  geändert werden:

$$\delta c = c_0 - c.$$

Dabei wird sowohl  $\delta c$  also auch  $\delta g$  erfasst und protokolliert. Zusätzlich werden Position, Größe und Ausrichtung der Modelle leicht geändert und als Positionsparameter  $t$  zusammen gefasst. Die Variation von  $c$  und  $t$  kann sowohl systematisch als auch zufällig erfolgen. Die Parameter ( $\delta c$  und  $\delta t$ ) und die Ergebnisse  $\delta g$  werden in Matrizen erfasst ( $C, T, G$ ). Alle  $n$  Tests können schließlich zusammengefasst werden, als:

$$\begin{aligned} (\delta c_1, \delta c_2, \dots, \delta c_n) &= R \cdot (\delta g_1, \delta g_2, \dots, \delta g_n) \\ C &= R \cdot G \end{aligned}$$

Nun kann mit  $R$  und dem vorliegenden Fehler  $\delta g$  eine Vorhersage über Parameteränderungen getroffen werden, die den Fehler vermutlich verringern. Dies setzt voraus, dass die gefundene Beziehung  $R$  zwischen Grauwertfehler  $\delta g$  und Parameteränderung  $\delta c$  auch für unbekannte Bilder gültig ist. Durch diese Tests während der Modellerstellung müssen während der eigentlichen Segmentierung keine Fehlergradienten berechnet werden.

Zur Anpassung der Modellparameter an neue Bilder ist nun wie bei ASM auch hier die Initialisierung der Startkontur wichtig. Dabei wird die Mittelwertsform mit den mittleren Grauwertintensitäten an die gewünschte Stelle des Bildes gesetzt, sodass die Form möglichst genau über dem gesuchten Objekt liegt. Da AAM das Bild nur in der direkten Umgebung der aktuellen Modellposition untersucht, ist auch hier die Initialisierung von großer Bedeutung. Dann werden die Parameter  $c$  des Modells iterativ angepasst, bis der Fehler  $\delta g$  möglichst gering ist und konvergiert. Für eine ausführliche Beschreibung der Verfahren vgl. Cootes [19], Stegmann [163] oder Hamarneh [48, 49].

### Vergleich zwischen ASM und AAM

Liegen ein Trainingsdatensatz und ein daraus errechnetes Grauwertmodell vor, können sowohl ASM als auch AAM durchgeführt werden. Der ASM-Algorithmus nutzt allerdings nur die Informationen über die Form und wenige Pixel in der Nähe der Umgebung der Formkontur, wogegen der AAM-Algorithmus neben den Informationen über die Form auch die Information über die Grauwertverteilung nutzt. Dadurch kann das Objekt in seiner gesamten Erscheinung, statt nur in seinen Umrissen, nachgebildet werden.

Ein weiterer Unterschied zwischen den Methoden liegt darin, dass ASM das Bild in der näheren Umgebung des Modells durchsucht. D. h., nachdem die lokal optimale Position für jeden Punkt mit dazugehörigem Profil gefunden wurde, wird zuerst die Position für die gesamte Formkontur optimiert und danach die Formparameter  $b_s$  angepasst. AAM hingegen analysiert nur die Region direkt unter dem Modell. Daher wird die Position der Form nicht mehr angepasst. Beide Algorithmen sind relativ schnell und liefern im Allgemeinen gute Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.4.1).

## 4.3 Merkmalsberechnungen

Ein weiterer Schwerpunkt unserer Arbeitsgruppe ist neben dem vorwiegend verwendeten Merkmal der Größe der SN-Hyperechogenität (aSN) andere, besser geeignete Merkmale zu entwickeln. Dabei stellt sich die grundlegende Frage, ob zur Merkmalsberechnung nur die aSN oder die gesamte Fläche des Mesencephalons zur Berechnung heran gezogen wird. Aufgrund der hohen Variabilität der segmentierten aSN zwischen verschiedenen Untersuchern, haben wir es als nicht sinnvoll erachtet, nur die aSN zur Merkmalsberechnung zu verwenden. Der Untersucher segmentiert die SN, wenn sie seiner Meinung nach vom restlichen Mesencephalon zu unterscheiden ist. Aufgrund variierender akustischer Knochenfenster, unterschiedlicher Erfahrungslevel der involvierten Mediziner und aufgrund der Tatsache, dass die Segmentierung unter Kenntnis des klinischen Bildes durchgeführt wird ist diese Methode wie von uns in [67] gezeigt in höchstem Maße untersucherabhängig.

Unser in [72] veröffentlichter Ansatz reduziert die Untersucherabhängigkeit zum einen dadurch, dass der Untersucher nur noch den kompletten oberen Mesencephalon-Flügel segmentiert. Die Struktur und Variabilität des Mesencephalons hängt nicht vom Krankheitsstatus der Person ab, die untersucht wird. Darüber hinaus ist das Mesencephalon

besser gegenüber dem umgebenden Gewebe abzugrenzen, als dies für die SN der Fall ist. Dadurch erwarten wir eine verringerte Variabilität der Segmentierung sowohl beim selben wie auch zwischen verschiedenen Untersuchern. Weiterhin wird durch die vergleichsweise großflächige Segmentierung die gesamte Information im interessierenden Bildbereich genutzt, insbesondere im nahen Umgebungsbereich der SN.

Auf der segmentierten ROI werden das Trägheitsmoment sowie die sieben Hu-Momente berechnet [59]. Die Verwendung von Momenten als Merkmale im Bereich der Bildverarbeitung hat sich in vielen Fällen als fruchtbar erwiesen [6, 168]. Noch nicht abschließend geklärt ist jedoch der Einfluss der Diskretisierung auf die Genauigkeit der Momente in der digitalen Bildverarbeitung [86]. Die Angaben über Invarianz sind deshalb mit kleinen Fehlern behaftet.

Das (physikalische) Trägheitsmoment wird an die Bildverarbeitung adaptiert, indem Bildintensität als Masse interpretiert wird und somit die Verteilung der Intensitätswerte der ROI repräsentiert wird. Wie aus der Berechnungsvorschrift ersichtlich, ist der Wert des Moments abhängig von der Größe der ROI. Mit zunehmender Größe nimmt auch das Trägheitsmoment zu. Wir sehen jedoch trotz dieser Tatsache von einer Normalisierung ab, da so indirekt die Größe der ROI als Information erhalten bleibt. Das Moment schwankt zwischen einer uniformen und einer zentrischen Verteilung und wird berechnet als

$$I = \sum_x \sum_y ((x - \bar{x})^2 + (y - \bar{y})^2) \cdot f(x, y) \quad (4.1)$$

wobei  $f(x, y)$  die Bildintensität in Pixel  $(x, y)$  darstellt und  $\bar{x}$  und  $\bar{y}$  die Koordinaten des ROI-Schwerpunkts sind, der folgendermaßen berechnet wird:

$$\bar{x} = \frac{m_{10}}{m_{00}} \quad \text{und} \quad \bar{y} = \frac{m_{01}}{m_{00}}. \quad (4.2)$$

Hierbei sind  $m_{00}$ ,  $m_{01}$  und  $m_{10}$  einfache, nicht zentrierte Momente nullter und erster Ordnung. Sie werden berechnet als [43]

$$m_{pq} = \sum_x \sum_y x^p \cdot y^q \cdot f(x, y). \quad (4.3)$$

Aufbauend auf den einfachen Momenten lassen sich die zentralen Momente  $\mu_{pq}$  berechnen:

$$\mu_{pq} = \sum_x \sum_y (x - \bar{x})^p (y - \bar{y})^q f(x, y) \quad (4.4)$$

Die zentralen Momente bis zum Grad 3 sind:

$$\begin{aligned}
\mu_{00} &= m_{00} \\
\mu_{01} &= 0 \\
\mu_{10} &= 0 \\
\mu_{11} &= m_{11} - \bar{x}m_{01} = m_{11} - \bar{y}m_{10}, \\
\mu_{20} &= m_{20} - \bar{x}m_{10}, \\
\mu_{02} &= m_{02} - \bar{y}m_{01}, \\
\mu_{21} &= m_{21} - 2\bar{x}m_{11} - \bar{y}m_{20} + 2\bar{x}^2m_{01}, \\
\mu_{12} &= m_{12} - 2\bar{y}m_{11} - \bar{x}m_{02} + 2\bar{y}^2m_{10}, \\
\mu_{30} &= m_{30} - 3\bar{x}m_{20} + 2\bar{x}^2m_{10}, \\
\mu_{03} &= m_{03} - 3\bar{y}m_{02} + 2\bar{y}^2m_{01}.
\end{aligned} \tag{4.5}$$

Indem man das entsprechende zentrale Moment durch das entsprechend skalierte Moment vom Grad 0 teilt, wird erreicht, dass die Momente zusätzlich skalierungsinvariant sind:

$$\eta_{ij} = \frac{\mu_{ij}}{\mu_{00}^{\frac{i+j}{2}}} \tag{4.6}$$

Die Hu-Momente  $\phi_i$  wurden aufgrund ihrer Invarianz bezüglich Translation, Rotation und Skalierung verwendet, um die ROIs zu charakterisieren. Dies sind Einflüsse, die dem Untersucher zugeschrieben werden können und in der Analyse nicht berücksichtigt werden sollen. Sie basieren auf den translations- und skalierungsinvarianten Momenten  $\eta_{ij}$  mit  $i + j \geq 2$ :

$$\begin{aligned}
\phi_1 &= \eta_{20} + \eta_{02} \\
\phi_2 &= (\eta_{20} - \eta_{02})^2 + (2\eta_{11})^2 \\
\phi_3 &= (\eta_{30} - 3\eta_{12})^2 + (3\eta_{21} - \eta_{03})^2 \\
\phi_4 &= (\eta_{30} + \eta_{12})^2 + (\eta_{21} + \eta_{03})^2 \\
\phi_5 &= (\eta_{30} - 3\eta_{12})(\eta_{30} + \eta_{12})[(\eta_{30} + \eta_{12})^2 - 3(\eta_{21} + \eta_{03})^2] + \\
&\quad (3\eta_{21} - \eta_{03})(\eta_{21} + \eta_{03})[3(\eta_{30} + \eta_{12})^2 - (\eta_{21} + \eta_{03})^2] \\
\phi_6 &= (\eta_{20} - \eta_{02})[(\eta_{30} + \eta_{12})^2 - (\eta_{21} + \eta_{03})^2] + 4\eta_{11}(\eta_{30} + \eta_{12})(\eta_{21} + \eta_{03}) \\
\phi_7 &= (3\eta_{21} - \eta_{03})(\eta_{30} + \eta_{12})[(\eta_{30} + \eta_{12})^2 - 3(\eta_{21} + \eta_{03})^2] - \\
&\quad (\eta_{30} - 3\eta_{12})(\eta_{21} + \eta_{03})[3(\eta_{30} + \eta_{12})^2 - (\eta_{21} + \eta_{03})^2].
\end{aligned} \tag{4.7}$$

Bei der ursprünglichen Anwendung der Hu-Momente kam es in unserer Implementierung zu einem Tippfehler bei der Berechnung des zentralen Moments  $\mu_{21}$ . Statt der Berechnung nach

$$\mu_{21} = m_{21} - 2\bar{x}m_{11} - \bar{y}m_{20} + 2\bar{x}^2m_{01} \tag{4.8}$$

Name	Symbol	Mögliche Werte	Beschreibung
Klinisches Parkinsonsyndrom	P	nicht vorhanden (P0), vorhanden (P1)	Gibt an, ob klinische Parkinsonsymptome (unabhängig von der Ursache) beobachtet werden können.
Mutationsstatus	M	keine Mutation (M0), heterozygote Mutation (M1), homozygote Mutation (M2)	Gibt an, ob im PARKIN- bzw. PINK1-Gen in keinem, in einem oder in beiden Allelen Mutationen vorhanden sind.

Tabelle 4.1: Kriterien für die Einteilung der verfügbaren Daten in Gruppen

erfolgte die Berechnung nach folgender Formel (die letzte Addition war eine Multiplikation):

$$\mu_{21} = m_{21} - 2\bar{x}m_{11} - \bar{y}m_{20} \cdot 2\bar{x}^2m_{01} \quad (4.9)$$

Dieser Fehler wirkte sich auf die Berechnung der Hu-Momente  $\phi_3 - \phi_7$  aus. Da der Fehler erst sehr spät entdeckt wurde, wurden bereits Studien mit diesen falsch berechneten Hu-Momenten durchgeführt. Da diese aber teilweise bessere Ergebnisse erbrachten, als die korrekt berechneten Hu-Momente, werden die falsch berechneten Hu-Momente im Folgenden als modifizierte Hu-Momente  $\bar{\phi}_i$  bezeichnet.

## 4.4 Ergebnisse

Nr	Code	$n$	Bemerkung
PA 1	P1/M1	25	Klinische Parkinsonsymptome vorhanden, sowie heterozygote Mutation
PA 2	P0/M1	19	Kein Parkinsonsyndrom, aber Mutation(en)
PA 3	P1/M0	28	Klinische Parkinsonsymptome vorhanden, aber keine Mutation
PA 4	P0/M0	36	Kontrollgruppe, kein Parkinsonsyndrom, keine Mutation

Tabelle 4.2: Verteilung der im Zusammenhang mit PARKIN-Mutationen gewonnenen TCS-Bilder auf vier Gruppen

Zur Validierung der beschriebenen Segmentierungsmethoden und zur Bewertung der extrahierten Merkmale stand eine Reihe unterschiedlicher Bilddaten zur Verfügung. Die Daten stammen aus zwei Untersuchungsreihen und werden in Gruppen eingeteilt. Die zur Einteilung genutzten Kriterien sind in Tabelle 4.1 aufgeführt.

Der erste Datensatz beinhaltet die Untersuchungen von Personen, in der Mutationen des PARKIN-Gens gehäuft auftreten. Die Anzahl der Bilder  $n$  und die Einteilung in

Nr	Code	$n$	Bemerkung
PI 1	P0/M0	8	Kontrolle, kein Parkinsonsyndrom, keine Mutation
PI 2	P0/M1	9	Kein Parkinsonsyndrom, heterozygote Mutation
PI 3	P1/M0	18	Nach Alter und Geschlecht angepasste Teilgruppe von PA 3
PI 4	P1/M1	11	Heterozygote PINK1-Mutationsträger mit Parkinsonsymptomen
PI 5	P1/M2	4	Homozygote PINK1-Mutationsträger mit Parkinsonsymptomen

Tabelle 4.3: Zur Verfügung stehende Gruppen im Zusammenhang mit PINK1-Mutationen

	Automatische SN-Segmentierung mit Schwellwert							
	13	14	15	16	17	18	19	20
Korrelation ( $p$ )	0.5538	0.5538	0.5544	0.5544	0.3890	0.3890	0.3945	0.3945

Tabelle 4.4: Korrelation der manuellen mit der automatischen Segmentierung SN-Hyperechogenität

Untergruppen gemäß den aufgeführten Kriterien ist in Tabelle 4.2 angegeben. Vervollständigt wird dieser Datensatz durch die entsprechenden Kontrollbilder. Angaben über die Familienanamnese wurden bei diesen Daten nicht erfasst.

Der zweite Datensatz beinhaltet die Untersuchungen von Personen, in der Mutationen des PINK1-Gens gehäuft auftreten. Die Anzahl der Bilder  $n$  und die Einteilung in Untergruppen gemäß den aufgeführten Kriterien ist in Tabelle 4.3 angegeben. Auch dieser Datensatz wird durch die entsprechenden Kontrollbilder vervollständigt.

#### 4.4.1 Segmentierungsverfahren

##### Segmentierung der Substantia Nigra

Das in Abschnitt 4.2.1 vorgestellte Verfahren zur Segmentierung der SN-Hyperechogenität wurde anhand des ersten Datensatzes (PARKIN) validiert. Die vorherrschende Frage war dabei die Genauigkeit der Segmentierung, also in welchem Maß die automatisch bestimmte Fläche der SN-Hyperechogenität mit der manuell segmentierten Fläche korreliert.

Der beschriebene Algorithmus ist auf die Vorgabe eines Parameters angewiesen. Dieses ist der Schwellwert  $t$ , der für den ersten Binarisierungsschritt verwendet wird. Um den geeignetsten Wert zu ermitteln wurde der Algorithmus mit Schwellwerten aus dem Intervall  $t = 13..20$  berechnet. Anschließend wurde die Korrelation mit Hilfe des Rankkorrelationskoeffizienten nach Spearman bestimmt. Tabelle 4.4 zeigt die resultierenden  $p$ -Werte für die acht Berechnungen.

Wie an diesen Ergebnissen zu sehen ist, ist die Korrelation mangelhaft. Das automatische Verfahren kann nicht als Ersatz für die manuelle Segmentierung verwendet werden. Die Ursache für die schlechte Leistung des Algorithmus sehen wir hauptsächlich darin, dass die Möglichkeit einer nicht vorhandenen SN-Hyperechogenität nur unzureichend be-

rücksichtigt ist. Im weiteren Verlauf der Arbeit sind wir von dem Ansatz abgegangen, die klassische Herangehensweise (Bestimmung der Größe der SN-Fläche) zu automatisieren. Stattdessen haben wir die Bestrebungen verstärkt, die gesamte Mesencephalon-Fläche zu segmentieren und die darin enthaltene Information mittels geeigneten Merkmalen sichtbar zu machen.

Darüber hinaus ist aber sehr interessant, dass die automatisch bestimmte Größe der SN-Hyperechogenität anscheinend einen Rückschluss auf den Mutationsstatus zulässt (siehe Abschnitt 4.4.2).

### Segmentierung des Mesencephalons

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse für das Verfahren der Mesencephalon-Segmentierung (vgl. Abschnitt 4.2.2) vorgestellt [81]. Wie beschrieben erlaubt der Algorithmus eine Variation des Verhaltens durch Einstellung der Parameter Profillänge des Modells  $k$  und zu durchsuchende Profillänge  $m$ . Versuche ergaben, dass  $m$  nicht wesentlich größer als  $k$  sein sollte, um gute Ergebnisse zu erzielen. Eine Konsequenz dieser Einstellung ist, dass die Kontur in jedem Iterationsschritt nur um wenige Pixel verschoben werden kann.

Die vorgestellten Verfahren wurden grundsätzlich separat validiert, d. h. es wurde für den Datensatz der PARKIN-Bilder (vgl. Tabelle 4.2) ein Trainingsdatensatz und für den Datensatz der PINK-Bilder (vgl. Tabelle 4.3) ein Trainingsdatensatz erstellt. Für das Verfahren der Active Shape Model (ASM) wurde keine Validierungsstudie unter Einbeziehung klinischer Experten durchgeführt, da relativ schnell deutlich wurde, dass der AAM-Algorithmus in allen Bereichen die besseren Ergebnisse liefert. Der ASM-Algorithmus liefert keine minderwertigen Ergebnisse, jedoch ist die Anpassung der Modelle oftmals zu ungenau. Darüber hinaus hat die Initialisierung der Mittelwertsform einen großen Einfluss auf den Ausgang der Segmentierung. Diese Tatsache gewinnt noch an Bedeutung durch die schon erwähnte Beschränkung in der möglichen Translation der Kontur pro Iterationsschritt.

Wie bei dem ASM-Algorithmus beeinflusst auch beim AAM-Algorithmus die Initialisierung, wobei nicht bei allen Bildern signifikante Unterschiede auftreten. Trotzdem wurde aufgrund der Abhängigkeit zwischen Initialisierung und Ergebnis zusätzlich zu der möglichen Translation der Mittelwertsform noch eine Möglichkeit zur Anpassung der Größe sowie der Ausrichtung in der Implementierung realisiert. Im Vergleich sind die PARKIN-Bilder grundsätzlich weniger von der Initialisierung abhängig als die PINK-Bilder, da letztere im Mittel eine deutlich schlechtere Bildqualität aufweisen. Manche Bilder sind dadurch extrem von der Initialisierung abhängig, so dass erst nach mehrfacher Initialisierung ein passables Segmentierungsergebnis erzielt wird. Jedoch ist es äußerst selten, dass ein Bild – auch nach wiederholter Anpassung der Initialisierung – überhaupt nicht segmentiert werden kann.

Die Segmentierungsergebnisse wurden im Rahmen einer Studie von zwei klinischen Experten validiert. Dafür wurden 25 Bilder der PARKIN-Gruppe und 25 Bilder der PINK-Gruppe von einem Experten initialisiert. Die initialisierte Mittelwertsform wurde nicht in Größe oder Ausrichtung verändert und pro Bild höchstens zweimal korrigiert.

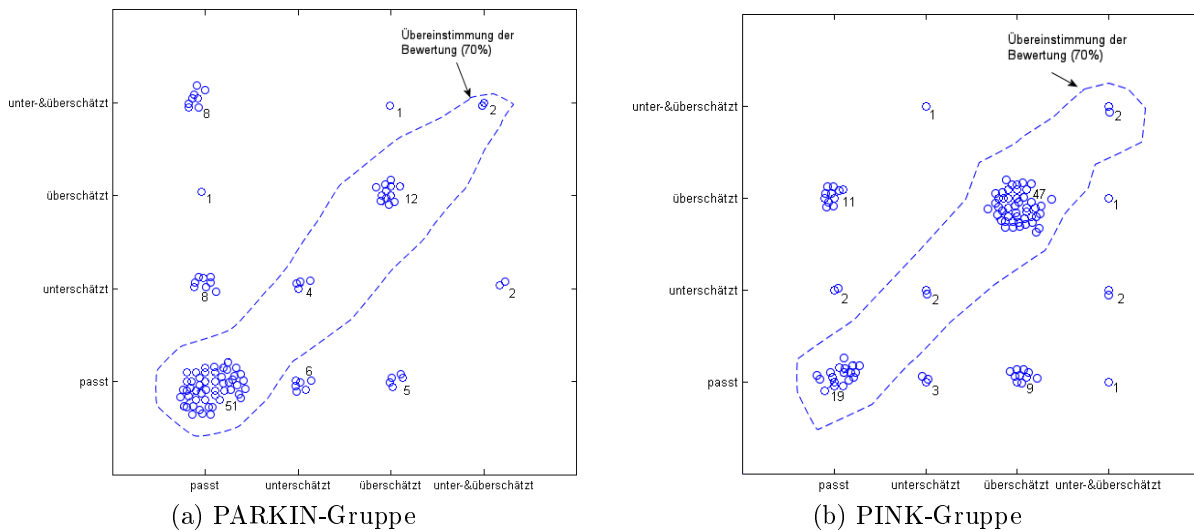


Abbildung 4.13: Interrater-Reliabilität der beiden Experten bei den validierten Bildergruppen

Nach erfolgter Initialisierung wurden vier segmentierte Bilder zur Auswahl gestellt: ein Bild, das dem Ergebnis der genauen Initialisierung entspricht und drei Bilder, die aus einer leicht verschobenen Initialisierung resultieren (d. h. die gewählte Anfangsposition wurde um  $\pm 5$  Pixel in  $x$  und  $y$  Richtung verschoben).

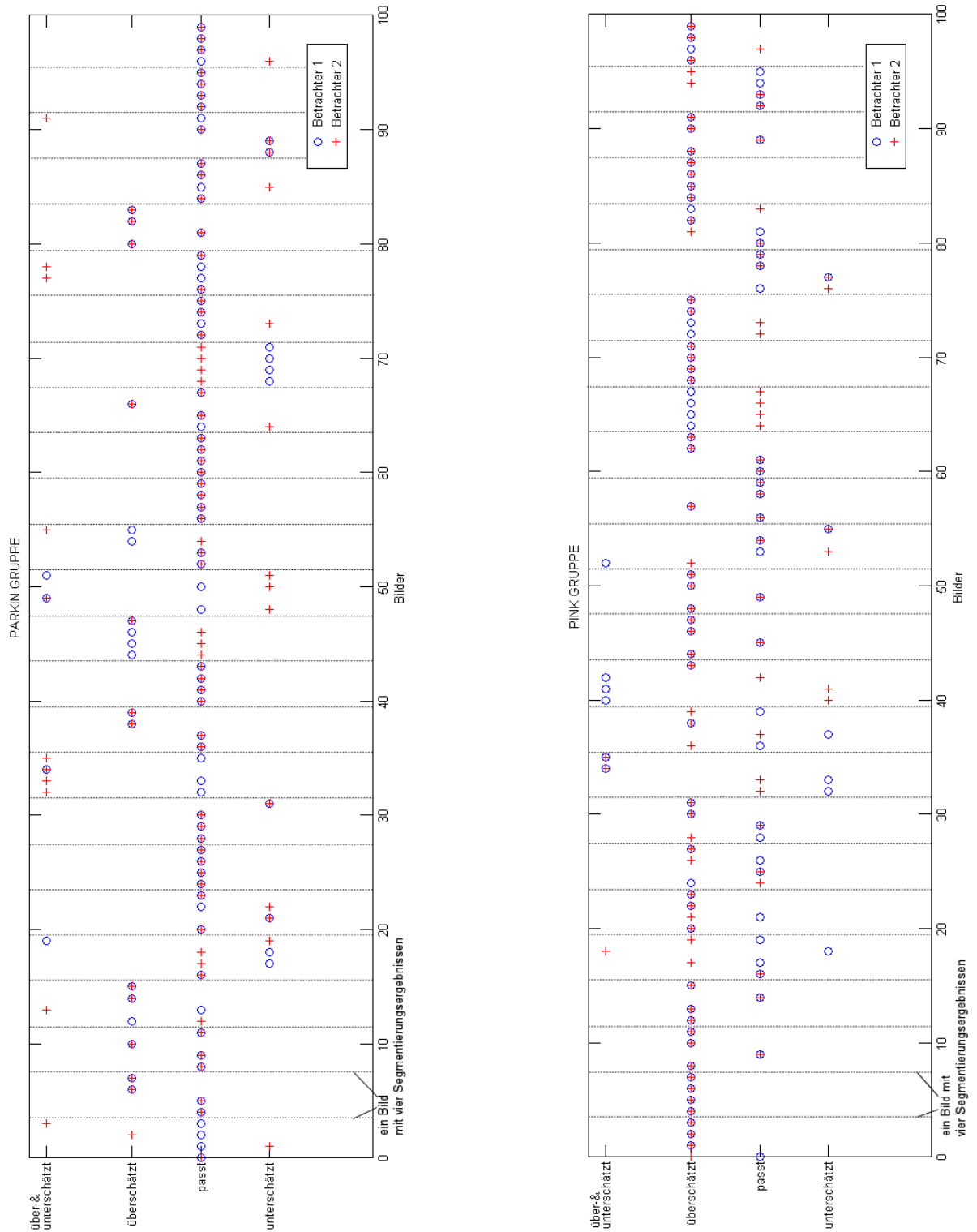
Die Bilder wurden anschließend von beiden Experten nach folgender Bewertung validiert:

- 1 bedeutet, die Segmentierung passt auf das Bild.
- 2 bedeutet, die Segmentierung unterschätzt das Bild, d. h. die Kontur ist zu klein, füllt das Mesencephalon also nicht genügend aus.
- 3 bedeutet, die Segmentierung überschätzt das Bild, d. h. die Kontur geht über die Struktur des Mesencephalon im Bild hinaus.
- 4 bedeutet, dass die Segmentierung das Bild sowohl über- als auch unterschätzt, d. h. an manchen Stellen geht die Kontur über den Strukturrand hinaus und an manchen liegt die Kontur nicht nahe genug am Strukturrand.

Bei der Bewertung der jeweils 25 Bilder gilt im Folgenden ein Bild als „erfolgreich“ segmentiert, wenn eins der vier Segmentierungsergebnisse als passend bewertet wurde.

Die Interrater-Reliabilität der Einschätzungsergebnisse beider Experten als Maß der Objektivität liegt für beide betrachteten Bildergruppen bei 70 % (siehe Abbildung 4.13). Unter der Prämisse, dass Werte zwischen 60 % und 80 % in der Literatur schon als brauchbare Ergebnisse bezeichnet werden, sind dies durchaus akzeptable Werte.

Bei der PARKIN-Gruppe wurden 20 der 25 Bilder von beiden Betrachtern gleichermaßen als erfolgreich segmentiert bewertet, d. h. eine der vier Segmentierungen



(a) PARKIN: jedes Bild wurde von mindestens einem Betrachter als passend eingestuft

(b) PINK: 22 der 25 Bilder passend; mit deutlicher Tendenz zu „überschätzt“

Abbildung 4.14: Bewertung der PINK- und PARKIN-Gruppen durch beide Betrachter. Vier Segmentierungsergebnisse pro Bild durch leicht verschobene Initialisierungen.

wurde von beiden als passend eingestuft. Alle 25 Bilder wurden von mindestens einem der beiden Betrachter als erfolgreich bewertet, wie Abbildung 4.14 (a) zeigt. Auf alle 100 Bilder bezogen, wurden 79 von einem der beiden Evaluierenden als passend bewertet, wobei 51 Bewertungen übereinstimmen.

Bei der PINK-Grupper wurden nur 14 der 25 Bilder von beiden Betrachtern gleichermaßen als erfolgreich segmentiert bewertet, d. h. eine der vier Segmentierungen wurde von beiden als passend eingestuft. 22 der 25 Bilder wurden von einem der beiden Betrachter als erfolgreich bewertet, wie Abbildung 4.14 (b) zeigt. Auf alle 100 Bilder bezogen wurden nur 45 von einem der beiden Evaluierenden als passend bewertet, wobei 19 Bewertungen davon übereinstimmen. Der Großteil der Bilder (68 mit 47 Übereinstimmungen, siehe Abbildung 4.13 (b)) wurde als überschätzt eingestuft, was sich durch die schlechtere Bildqualität erklären lässt. Die eher "weichen" PINK-Bilder lassen den Algorithmus die tatsächliche Segmentierungskante oft verfehlen. Die Segmentierungsergebnisse bei der PINK-Gruppe fallen im Durchschnitt folglich schlechter aus als bei der PARKIN-Gruppe.

Um die Ergebnisse der Segmentierungen und speziell die Ergebnisse für die PINK-Gruppe zu verbessern, wurden nach der ersten Validierung Änderungen in der Implementierung unternommen. Es ist dadurch möglich, die Initialisierung genauer an das Bild anzupassen. Zuerst wird die Position der Mittelwertsform festgelegt; dann kann die Größe und die Ausrichtung der Formkontur weiter angepasst werden. Durch die starke Abhängigkeit der Segmentierung von der Initialisierung steigt durch diese genauere Anpassung der initialisierten Formkontur die Qualität der Segmentierungsergebnisse. Um dies zu verdeutlichen, wurden die 25 Bilder der PINK-Gruppe noch einmal von einem Experten segmentiert und bewertet. Abbildung 4.15 zeigt die Ergebnisse der erneuten Segmentierung mit feiner angepasster Initialisierung. Dabei ist zu erkennen, dass nun wesentlich mehr Bilder als passend bewertet wurden (blaue Kreise, 68 von 100) als bei der vorherigen Segmentierungsreihe ohne Größen- oder Winkeländerung der initialen Formkontur (rote Kreuze). 24 der 25 Bilder wurden als erfolgreich segmentiert eingestuft.

#### 4.4.2 Bewertung der Merkmalsextraktion

Die erste Fragestellung beschäftigte sich mit der Reproduzierbarkeit der in der Literatur vorhandenen Aussage, dass es möglich ist, mittels TCS das Vorhandensein eines Parkinsonsyndroms festzustellen. Zu diesem Zweck wurden die Gruppen PA 1 und PA 3 zur Gruppe P1 sowie die Gruppen PA 2 und PA 4 zur Gruppe P0 zusammengelegt. Die einzige Unterscheidung zwischen den beiden neuen Gruppen war somit die Existenz eines Parkinsonsyndroms.

Neben den Hu-Momenten wurde die Größe der SN-Hyperechogenität (aSN) manuell und automatisch bestimmt. Aufgrund der Unsicherheit über den geeigneten Schwellwert wurde diese Größe für das Intervall  $t = 13..20$  berechnet, also 8 Merkmale. Zusätzlich wurde die relative Größe der SN in Bezug auf die Größe des (manuell) segmentierten Mesencephalons als weiteres Merkmal herangezogen. Das Trägheitsmoment wurde sowohl für die Region des Mesencephalons als auch für die acht verschiedenen Regionen

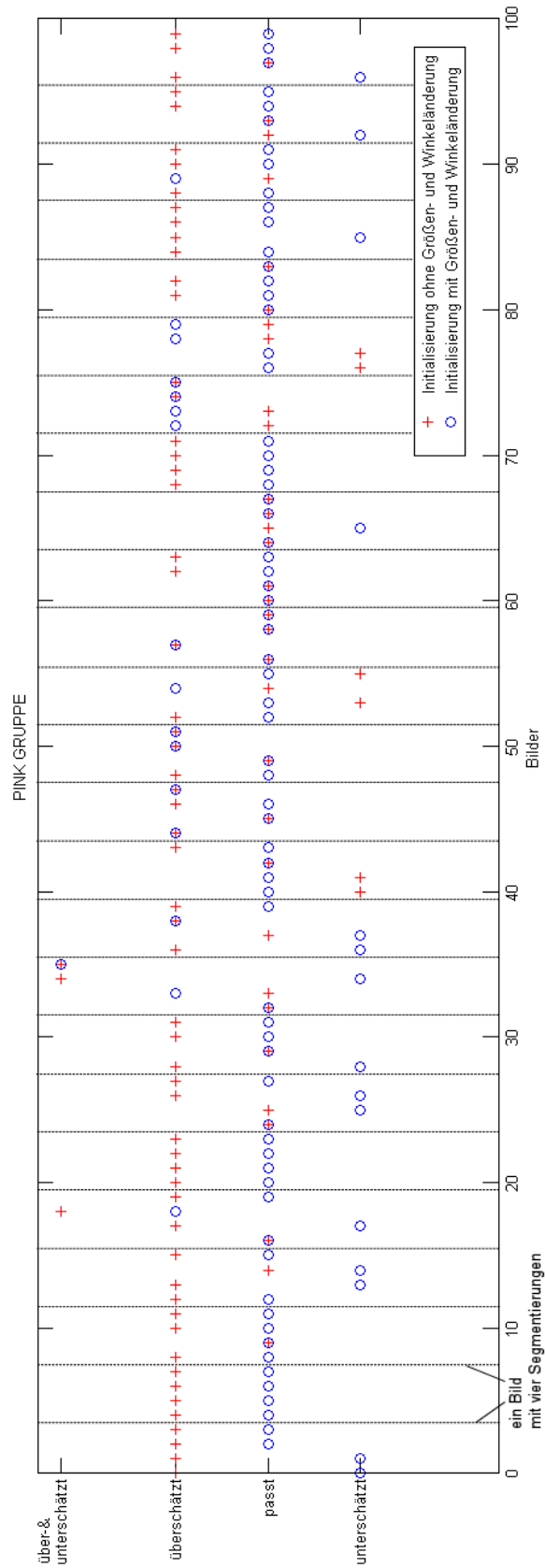


Abbildung 4.15: Gegenüberstellung von alten Ergebnissen ohne Größen- und Winkeländerungen der Initialisierung und neuen Ergebnissen. Die neuen Ergebnisse (blaue Kreise) werden im Durchschnitt besser bewertet als die alten (rote Kreuze).

Merkmal	P1 vs. P0			
	$p$	$\alpha_{local}$	Sensitivität	Spezifität
1. Hu-Moment	0,1107	0,00042	0,62	0,62
2. Hu-Moment	0,0262	0,00022	0,96	0,33
3. Hu-Moment	0,0901	0,00028	0,84	0,36
4. Hu-Moment	0,0901	0,00029	0,84	0,36
5. Hu-Moment	0,0901	0,00031	0,84	0,36
6. Hu-Moment	0,4425	0,00167	0,29	0,95
7. Hu-Moment	0,5498	0,00250	0,67	0,54
Mesencephalon Trägheit	0,1087	0,00033	0,73	0,51
SN Trägheit (t=13)	0,1087	0,00036	0,91	0,38
SN Trägheit (t=14)	0,1419	0,00083	0,91	0,33
SN Trägheit (t=15)	0,1324	0,00050	0,93	0,33
SN Trägheit (t=16)	0,2487	0,00125	1,00	0,26
SN Trägheit (t=17)	0,1395	0,00063	1,00	0,26
SN Trägheit (t=18)	0,1256	0,00045	0,98	0,28
SN Trägheit (t=19)	0,2171	0,00100	1,00	0,26
SN Trägheit (t=20)	1,0000	0,00500	1,00	0,28
SN relative Größe (t=13)	0,0250	0,00021	0,93	0,41
SN relative Größe (t=14)	0,0451	0,00025	0,93	0,38
SN relative Größe (t=15)	0,0378	0,00023	0,89	0,41
SN relative Größe (t=16)	0,1087	0,00038	1,00	0,26
SN relative Größe (t=17)	0,0594	0,00026	0,98	0,31
SN relative Größe (t=18)	0,0432	0,00024	1,00	0,31
SN relative Größe (t=19)	0,2171	0,00056	0,96	0,31
SN relative Größe (t=20)	0,1395	0,00071	0,96	0,31
SN Größe auto (t=13)	0,0054	0,00016	0,96	0,41
SN Größe auto (t=14)	0,0054	0,00016	0,96	0,41
SN Größe auto (t=15)	0,0132	0,00018	0,80	0,54
SN Größe auto (t=16)	0,0132	0,00019	0,80	0,54
SN Größe auto (t=17)	0,0063	0,00017	0,89	0,49
SN Größe auto (t=18)	0,0063	0,00017	0,89	0,49
SN Größe auto (t=19)	0,0142	0,00019	0,82	0,51
SN Größe auto (t=20)	0,0142	0,00020	0,82	0,51
SN Größe manuell	$5 \cdot 10^{-6a}$	0,00015	0,98	0,51

Tabelle 4.5:  $p$ -Werte des Mann-Whitney U Test und lokale kritische Signifikanzniveau ( $\alpha_{local}$ ) für ein globales Signifikanzniveau von 0,005 (Bonferroni-Holm Methode). Optimale Sensitivitäts- und Spezifitätswerte für jedes Merkmal durch ROC-Analyse bestimmt.

<sup>a</sup>Korrelation ist auf lokalem kritischem Niveau signifikant.

Merkmal	P0/M1 vs. P0/M0			
	$p$	$\alpha_{local}$	Sensitivität	Spezifität
1. Hu-Moment	0,0005482 <sup>a</sup>	0,00056	0,89	0,80
2. Hu-Moment	0,0039018	0,00063	0,84	0,65
3. Hu-Moment	0,9225704	0,00100	0,53	0,60
4. Hu-Moment	0,9225704	0,00125	0,53	0,60
5. Hu-Moment	0,9225704	0,00167	0,53	0,60
6. Hu-Moment	0,3223856	0,00083	0,63	0,65
7. Hu-Moment	0,9225704	0,00250	0,47	0,70
Mesencephalon Trägheit	0,0000008 <sup>a</sup>	0,00016	0,95	0,75
SN Trägheit (t=13)	0,0000039 <sup>a</sup>	0,00023	1,00	0,80
SN Trägheit (t=14)	0,0000047 <sup>a</sup>	0,00024	1,00	0,80
SN Trägheit (t=15)	0,0000033 <sup>a</sup>	0,00022	0,95	0,75
SN Trägheit (t=16)	0,0000027 <sup>a</sup>	0,00021	0,95	0,75
SN Trägheit (t=17)	0,0000022 <sup>a</sup>	0,00020	0,95	0,75
SN Trägheit (t=18)	0,0000015 <sup>a</sup>	0,00019	0,95	0,75
SN Trägheit (t=19)	0,0000136 <sup>a</sup>	0,00036	0,95	0,70
SN Trägheit (t=20)	1,0000000	0,00500	0,84	0,75
SN relative Größe (t=13)	0,0000057 <sup>a</sup>	0,00025	1,00	0,80
SN relative Größe (t=14)	0,0000081 <sup>a</sup>	0,00033	1,00	0,80
SN relative Größe (t=15)	0,0000136 <sup>a</sup>	0,00038	1,00	0,70
SN relative Größe (t=16)	0,0000057 <sup>a</sup>	0,00026	1,00	0,65
SN relative Größe (t=17)	0,0000057 <sup>a</sup>	0,00028	1,00	0,65
SN relative Größe (t=18)	0,0000160 <sup>a</sup>	0,00042	1,00	0,65
SN relative Größe (t=19)	0,0000753 <sup>a</sup>	0,00045	1,00	0,60
SN relative Größe (t=20)	0,0000753 <sup>a</sup>	0,00050	1,00	0,60
SN Größe auto (t=13)	0,0000004 <sup>a</sup>	0,00015	1,00	0,80
SN Größe auto (t=14)	0,0000004 <sup>a</sup>	0,00016	1,00	0,80
SN Größe auto (t=15)	0,0000010 <sup>a</sup>	0,00017	1,00	0,75
SN Größe auto (t=16)	0,0000010 <sup>a</sup>	0,00017	1,00	0,75
SN Größe auto (t=17)	0,0000012 <sup>a</sup>	0,00018	0,89	0,85
SN Größe auto (t=18)	0,0000012 <sup>a</sup>	0,00019	0,89	0,85
SN Größe auto (t=19)	0,0000068 <sup>a</sup>	0,00029	0,95	0,80
SN Größe auto (t=20)	0,0000068 <sup>a</sup>	0,00031	0,95	0,80
SN Größe manuell	0,0741725	0,00071	0,58	0,80

Tabelle 4.6:  $p$ -Werte des Mann-Whitney U Test und lokale kritische Signifikanzniveau ( $\alpha_{local}$ ) für ein globales Signifikanzniveau von 0,005 (Bonferroni-Holm Methode). Optimale Sensitivitäts- und Spezifitätswerte für jedes Merkmal durch ROC-Analyse bestimmt.

<sup>a</sup>Korrelation ist auf lokalem kritischem Niveau signifikant.

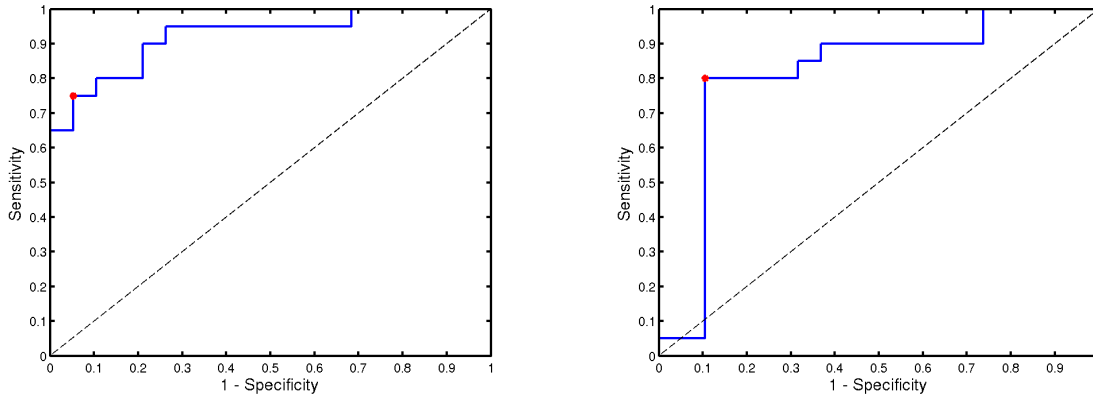


Abbildung 4.16: ROC-Kurven des Trägheitsmoments (links) und von  $\phi_1$  (rechts).

der aSN berechnet. Insgesamt wurden also 33 Merkmale mittels des Mann-Whitney-U-Test auf ihre Eignung geprüft, die Gruppe P1 von der Gruppe P0 zu trennen. Dabei wurde für jedes Merkmal ausgehend von einem globalen Signifikanzniveau  $\alpha = 0,005$  mit der Bonferroni-Holm-Methode [57] ein lokales Signifikanzniveau  $\alpha_{local}$  bestimmt, um die Alphafehler-Kumulierung bei multiplen Paarvergleichen zu berücksichtigen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.5 aufgeführt. Es ist deutlich zu sehen, dass einzig die manuell bestimmte aSN eine signifikante Aussage erlaubt. Alle anderen Merkmale weisen keine signifikante Korrelation auf, was der schlechten Korrelation der automatischen zur manuellen Größenbestimmung der SN-Hyperechogenität zuzuschreiben ist.

Die zweite Fragestellung zielte auf die Eignung der transkranialen Sonografie als Frühindikator für Morbus Parkinson ab [67, 72, 144]. Aufgrund der Datenlage wurde die Fragestellung auf ein genetisch bedingtes PS verfeinert. Es wurde also untersucht, ob zwei Gruppen von Personen, die klinisch keine Parkinsonsymptome aufweisen, sich aber hinsichtlich ihres Mutationsstatus unterscheiden, mittels der oben beschriebenen Merkmale getrennt werden konnten (P0/M0 vs. P0/M1). Zu diesem Zweck wurden die Gruppen PA 2 und PA 4 gegeneinander getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.6 aufgeführt. In diesem Fall erzielen das auf der Region des Mesencephalon berechnete Trägheitsmoment sowie die automatisch bestimmte aSN mit  $t = 13$  und  $t = 14$  hervorragende Ergebnisse. Ebenso noch hoch signifikant und unabhängig von der aSN ist das 1. Hu-Moment  $\phi_1$ .

Um Abgrenzungswerte zwischen Parkin-Mutationsträgern und Kontrollen zu bestimmen, verwendeten wir ROC-Berechnungen. Die erhaltenen Werte für die beiden besten Merkmale Trägheitsmoment und erstes Hu-Moment zeigten eine hohe Sensitivität und eine moderate Spezifität (siehe Abbildung 4.16). Der Grenzwert für das Trägheitsmoment ist  $16.7 \cdot 10^7$  und für das erste Hu-Moment  $1.2 \cdot 10^{-2}$ . Abbildung 4.17 zeigt die Untersuchungen in einem Plot der beiden Merkmale gegeneinander. Es ist deutlich zu sehen, daß die beiden Gruppen gut getrennt werden können.

Nachdem der zweite Datensatz verfügbar war, der aus Personen mit PINK1-Mutationen bestand, wurde die Reproduzierbarkeit der zweiten Fragestellung (P0/M0 vs.

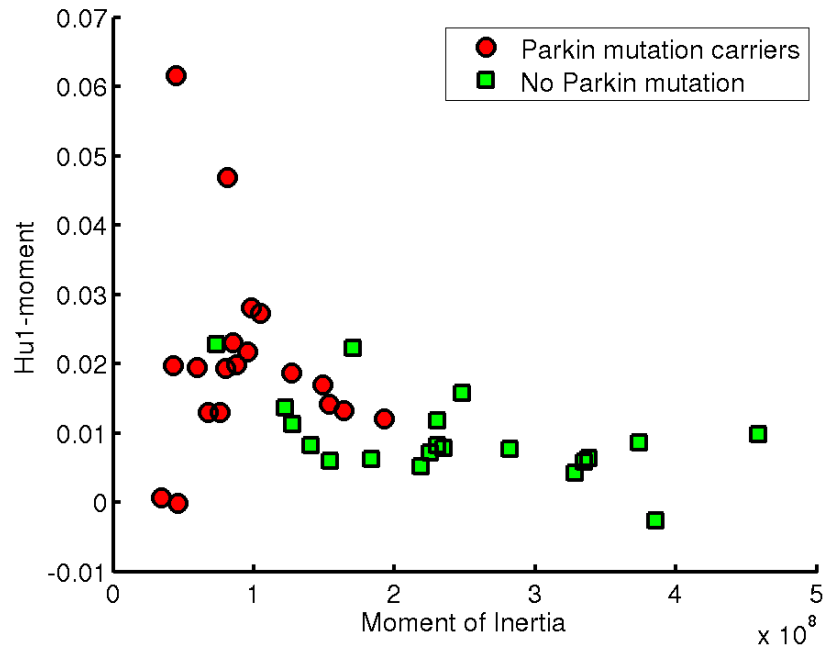


Abbildung 4.17: Die 39 Untersuchungen beider Gruppen in einem Plot der zwei besten Merkmale gegeneinander.

P0/M1) an diesen Daten geprüft. Nach der oben beschriebenen Methode wurde wieder für jedes Merkmal der Mann-Whitney-U-Test an den Gruppen PI 1 und PI 2 durchgeführt. Interessanterweise ist wieder das Trägheitsmoment der Mesencephalon-Region das am besten trennende Moment, gefolgt vom 3. modifizierten Hu-Moment  $\bar{\phi}_3$ . Ein Plot der beiden am besten trennenden Merkmale gegeneinander ist in Abbildung 4.18 zu sehen.

Die dritte Fragestellung betraf wiederum die Gruppe der PINK1-Mutationsträger. Wir sind der Frage nachgegangen, ob sich bei an PS erkrankten Personen Unterschiede zeigen, die im Zusammenhang zu ihrem Mutationsstatus stehen. Dazu wurden Gruppen aus heterozygoten (PI 4) und homozygoten (PI 5) PINK-Mutationsträgern gebildet. Diese wurden jeweils mit einer Kontrollgruppe verglichen, die der Gruppenstruktur nach Alter und Geschlecht angepasst war und weder Parkinsonsymptome noch entsprechende Mutationen aufwies (PI 3). Nach der Bewertung der einzelnen Merkmale mittels oben beschriebener Prozedur zeigte sich wiederum, dass das Trägheitsmoment der Mesencephalon-Region sowie das 3. modifizierte Hu-Moment  $\bar{\phi}_3$  zur Trennung der Gruppen am besten geeignet sind. Abbildung 4.19 zeigt die Ergebnisse der heterozygoten und Abbildung 4.20 die Ergebnisse der homozygoten Mutationsträger jeweils im Vergleich zu den Kontrollen. Aufgrund der geringen Fallzahl ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse jedoch beschränkt.

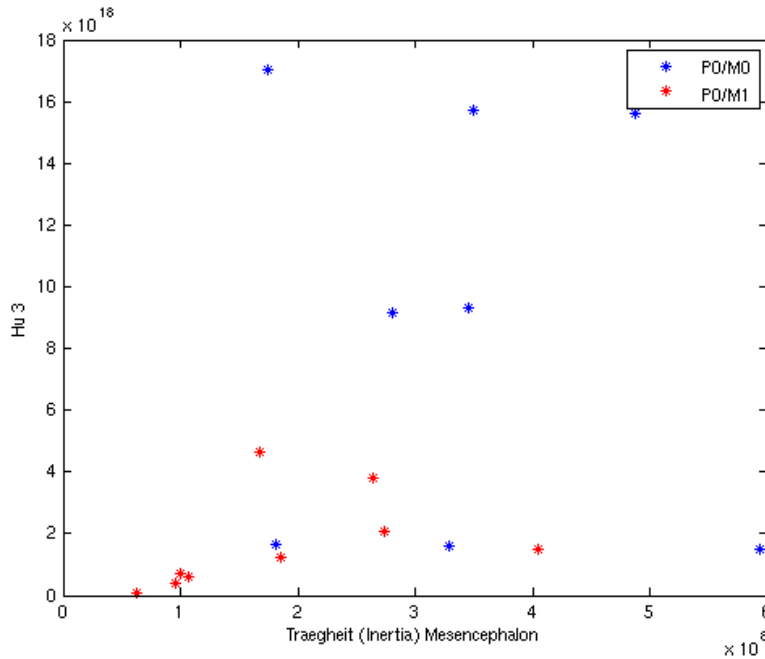


Abbildung 4.18: Plot der beiden am besten trennenden Merkmale im Fall P0/M0 vs. P0/M1 bei PINK1-Mutationsträgern

## 4.5 Zusammenfassung

In diesem Kapitel werden Bausteine vorgestellt, die notwendig sind, um eine frühe untersucherunabhängige Diagnose von Morbus Parkinson mit transkranieller Sonografie zu ermöglichen. Zum einen sind dies (semi-)automatische Segmentierungsverfahren, die die interessierenden Regionen des Mesencephalons und der Substantia Nigra bestimmen. Zum anderen sind dies Merkmalsextraktionsverfahren, die neben der Größe dieser Regionen weitere darin enthaltene Informationen extrahieren. Der große Vorteil dieser Verfahren ist ihre Untersucherunabhängigkeit und beliebige Reproduzierbarkeit.

Der vorgestellte Algorithmus zur Segmentierung der SN verfehlt sein ursprüngliches Ziel, die manuelle Segmentierung der SN zu ersetzen. Der Nutzen dieser manuellen Segmentierung ist jedoch zweifelhaft, da sie einerseits nur sehr schlecht zu reproduzieren ist und andererseits in der Mesencephalon-Region außerhalb der SN enthaltene Information vernachlässigt. Interessanterweise scheint der vorgestellte Algorithmus jedoch im Hinblick auf die Bestimmung des Mutationsstatus eine Relevanz zu besitzen (siehe Tabelle 4.6). Dies muss jedoch noch genauer untersucht werden, da diese Tatsache aufgrund der fehlenden Korrelation der automatischen zu der manuellen Segmentierung der bisherigen Lehrmeinung widerspricht.

Das in Abschnitt 4.2.2 erläuterte Verfahren zur semi-automatischen Segmentierung des Mesencephalons ist ein großer Schritt zur untersucherunabhängigen Analyse der Ultraschallbilder. Wie die Ergebnisse der Validierungsstudie zeigen, erlaubt die Methode in einer Vielzahl von Fällen die reproduzierbare und exakte Segmentierung des für die Be-

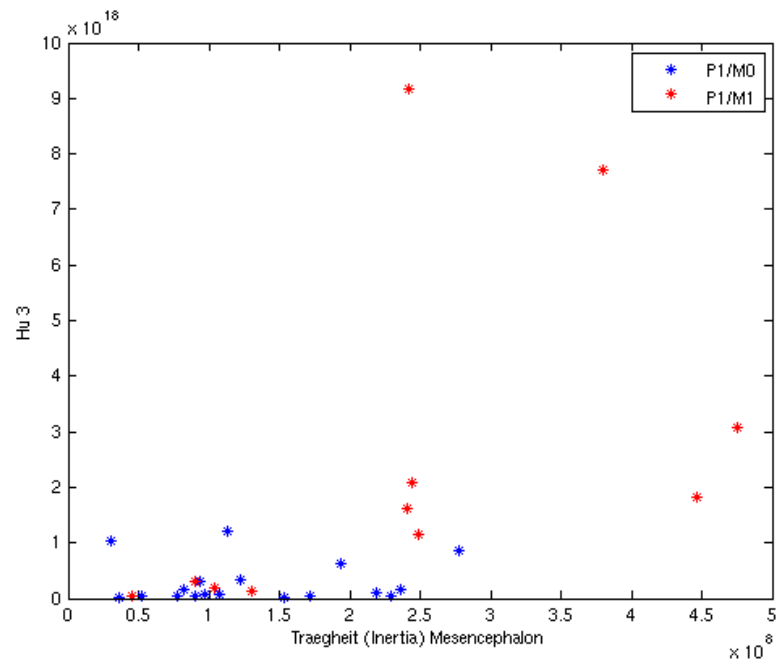


Abbildung 4.19: Plot der beiden am besten trennenden Merkmale im Fall P1/M0 vs. P1/M1 bei PINK1-Mutationsträger

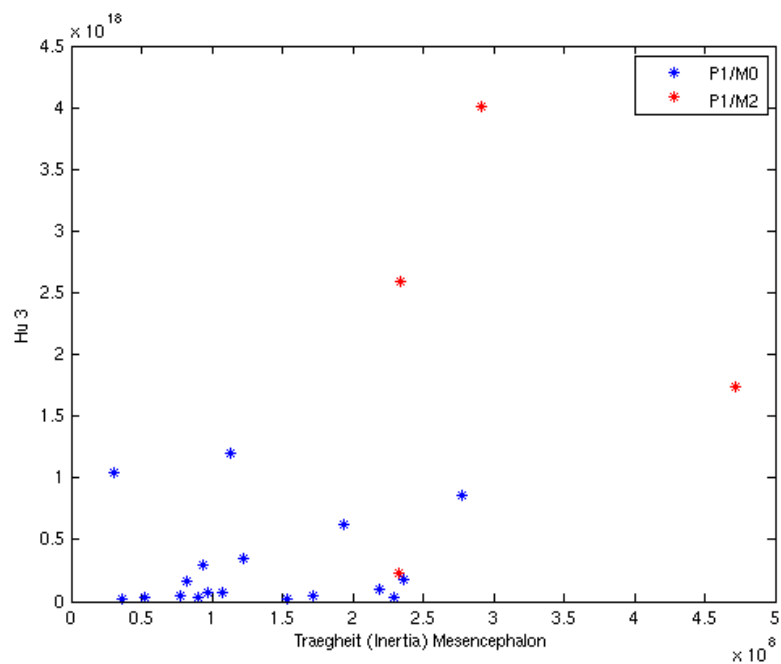


Abbildung 4.20: Plot der beiden am besten trennenden Merkmale im Fall P1/M0 vs. P1/M2 bei PINK1-Mutationsträgern

rechnung der ebenfalls vorgestellten Merkmale wichtigen Mesencephalonbereichs. Allein die Initialisierung muss noch durch den Untersucher durchgeführt werden, was neben der Reproduzierbarkeit einen enormen Zeitgewinn mit sich bringt. Die Verfeinerung der Initialisierungsmöglichkeiten (Skalierung und Rotation) erlaubt dies sogar für die in der Bildqualität sehr unzureichend vorliegenden Bilder der PINK-Gruppe. Somit ist festzustellen, dass durch dieses Verfahren sowohl die Bilder der PINK- als auch die Bilder der PARKIN-Gruppe erfolgreich mit Hilfe des AAM-Algorithmus segmentiert werden können, so dass eine weitere Verarbeitung und Analyse der nun segmentierten Region möglich ist.

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Analysen beinhalten die erste Studie, die den Parkin-Mutationsstatus mit anderen Verfahren separiert als durch die Fläche der SN-Hyperechogenität. Sowohl das Trägheitsmoment als auch das erste Hu-Moment  $\phi_1$  wurden als geeignete Parameter identifiziert, Kontrollpersonen von Mutationsträgern zu trennen. Dieses Ergebnis ist außergewöhnlich wichtig, da klinische Befunde in Hinblick auf Parkinson und die Fläche der SN nicht dazu in der Lage sind. Ein hoher Wert des Trägheitsmoments für die Kontrollgruppe ist plausibel, da es auf eine homogenere Verteilung der Intensitätswerte im Mesencephalon hindeutet. Die Interpretation des Hu-Moments ist weniger offensichtlich. Es ist ein abstraktes Maß, das aufgrund seiner Invarianz bezüglich affinen Transformationen die relevante Information aufdeckt.

Die Analyse der TCS-Bilder wird durch einen untersucherunabhängigen Algorithmus durchgeführt. Dies ist ein weiterer Punkt besonderen Interesses, da bisherige Studien entweder die manuell bestimmte Fläche der SN oder ein eigenes qualitatives Maß verwendet haben, die jedoch allesamt untersucherabhängig sind. Als Einschränkung unserer Analysen ist jedoch zu nennen, dass die Anzahl der untersuchten Personen relativ klein ist, jedoch ausreichend für eine statistische Analyse. Diese Untersuchungen wurden zudem noch mit einer manuellen Segmentierung des Mesencephalons durchgeführt, wodurch ein gewisses Maß an Untersucherabhängigkeit verbleibt. Es bleibt zu evaluieren, wie sich die semi-automatische Segmentierung des Mesencephalons auf die Ergebnisse auswirkt.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß diese Arbeit wichtige Grundlagen dafür legt, einen Früh-Indikator zur Diagnose einer Parkinson-Erkrankung zu entwickeln. Die bisherigen Verfahren ermöglichen es, unterschiedliche genetisch definierte Populationen in Hinblick auf Parkinson zu separieren, die bisher durch klinische oder Standard-Ultraschall-Prozeduren nicht getrennt werden konnten. Weiterhin ist es sehr interessant und viel versprechend, dass das Phänomen der SN-Hyperechogenität nur in Ultraschallbildern auftritt, da Ultraschall eine schnelle, kostengünstige und breit verfügbare Methode ist, die insbesondere auch bei unbeweglichen oder unkooperativen Patienten sehr gut eingesetzt werden kann.



# Kapitel 5

## Schlussfolgerungen und Ausblick

In dieser Arbeit werden zwei Projekte vorgestellt, die enorm von der fruchtbaren Verbindung zwischen Informatik – hier medizinische Bildverarbeitung – und Medizin profitieren. Die räumliche Nähe und die gebündelte Kompetenz der medizinischen und technisch-naturwissenschaftlichen Fakultäten der Universität zu Lübeck sind der Nährboden für viele ähnlich erfolgreiche Projekte.

Beide Projekte beschäftigen sich mit der Bildgebung mit medizinischem Ultraschall, einer Technologie, die in dem Ruf steht schwer interpretierbare Bilder zu liefern und die deshalb von der Gemeinschaft der medizinischen Bildverarbeiter eher stiefmütterlich behandelt wird. Nichtsdestotrotz bietet Ultraschall eine Menge interessanter Aspekte, die es gegenüber anderen Bildgebungsverfahren – insbesondere Großgerätemethoden – ausspielen kann. Insbesondere die Schnelligkeit, die Portabilität sowie die wirtschaftlichen Rahmenbedingungen beim Einsatz von Ultraschall sind in diesem Zusammenhang zu nennen.

Zum einen ist die Anschaffung und der Unterhalt von Ultraschall-Geräten vergleichsweise kostengünstig, was neben der grundsätzlichen Verfügbarkeit auch die Neuinvestitionen in weiter entwickelte Gerätegenerationen erheblich erleichtert. Weiterhin ist es die Dauer einzelner Untersuchungen, die im Bereich von nur wenigen Minuten liegen, die bei derselben Auslastung eines Gerätes eine vielfach höhere Anzahl von Untersuchungen erlaubt und damit auch die Belastung des Patienten durch die Untersuchung auf eine kürzere Zeitdauer beschränkt. Zum anderen sind Ultraschallgeräte im Allgemeinen portabel, d. h. sie können zum Patienten gebracht werden und nicht umgekehrt. Dies ist insbesondere ein Vorteil für schwer kranke und/oder in ihrer Mobilität stark eingeschränkte Patienten, die somit nicht die Strapazen einer Umlagerung oder eines Transports erdulden müssen.

Aber auch andere Aspekte sind wichtig, die diese Methode von anderen unterscheiden. So profitiert das hier vorgestellte Projekt zur frühen Diagnose der Parkinson-Krankheit von der Tatsache, dass die untersuchten Bildveränderungen bzw. -anomalien bislang allein im Ultraschallbild und nicht in anderen tomographischen Schnittbildverfahren sichtbar gemacht werden können.

## 5.1 Ultraschall-Perfusionsbildgebung zur Diagnostik von Schlaganfällen

Die Zusammenfassung dieses Projekts in Abschnitt 3.7 macht deutlich, dass die enge Kooperation mit der Klinik für Neurologie der Universität zu Lübeck viele Neu- und Weiterentwicklungen hervor gebracht hat, die das Feld der Schlaganfall-Diagnostik enorm bereichern. Dies hat unter anderem zu Würdigungen geführt, wie ein *Honorable Mention Poster Award* [73] und ein Preis für das drittbeste Paper unter allen Einreichungen auf der BVM-Konferenz [69].

Die als Grundlage verwendete Ultraschallbildgebung führt dazu, dass alle vorgestellten Methoden prinzipbedingt vielfältige Vorteile gegenüber klassischen Großgerätemethoden wie CT oder MRT aufweisen und somit als Ziel dieses Projektes klar ist, möglichst viele Untersuchungen mittels Großgeräten zu reduzieren. Dies vermindert im Fall der CT die persönliche Strahlenbelastung und reduziert – großflächig angewandt – signifikant die Kosten der Schlaganfall-Diagnostik gegenüber allen Großgeräten.

Wie schon in der Zusammenfassung deutlich geworden ist, ist dafür vorrangig eine weiter gehende Validierung insbesondere der jüngeren Methoden unabdingbar. Darüber hinaus ist das Projekt insgesamt noch nicht als abgeschlossen zu betrachten, und wir schlagen folgende Maßnahmen und Weiterentwicklungen vor:

- Integration eines Speckle-Filters in der Bildvorverarbeitung. Somit kann die Bildqualität der Ausgangsbilder verbessert werden, was vermutlich insgesamt zu zuverlässigeren Ergebnissen besserer Qualität führen wird. Als Implementierung einer Methode scheint der Algorithmus von Michailovich et al. [111] geeignet zu sein. Eine Übersicht über aktuelle Despeckling-Filter findet sich in Loizou et al. [89].
- Eine vergleichende Studie von DHI auf dem aktuellen, hier vorgestellten Entwicklungsstand mit z. B. BHI in seiner aktuellen Ausprägung fehlt auch für ältere DHI-Varianten. Ein Vergleich existiert in Wilkening et al. [188] aus dem Jahr 2005, in dem BHI präferiert wird. Die Konzeption des Vergleichs erscheint jedoch ein wenig fragwürdig und natürlich hat sich seitdem die DHI-Methode enorm weiter entwickelt.
- Eine der stärksten technischen Limitationen der vorgestellten Methoden ist die beschränkte Flexibilität, mit der die Pulsfolgen der US-Geräte beeinflussbar sind. Hier lohnt es sich vermutlich, sich mit Geräteherstellern auseinander zu setzen, inwieweit eigene flexible Pulsfolgen möglich sind, die komplett selbst definierte Intervalle mit von Puls zu Puls wechselnder Schallintensität erlauben.
- Des Weiteren sollte die Forschung in Richtung automatische Auswertung intensiviert werden. Hier wäre z. B. die Kombination von BHI- mit DHI-Informationen zur Klassifizierung von Gehirnregionen denkbar, die sich aufgrund der beiden in einem Zyklus durchführbaren Methoden anbietet. Es müsste dann allerdings eine Registrierung der jeweiligen Methodenergebnisse durchgeführt werden, was eine nicht unerhebliche Hürde darstellt.

- Nicht zuletzt sei der Fortschritt bei Ultraschallgeräten erwähnt, der bereits Kontrastmittelbilder mit sehr viel besserer Auflösung ermöglicht als in dieser Arbeit gezeigt. In naher Zukunft wird es möglich sein, dreidimensionale Kontrastmittelbilder zu erzeugen, so dass die Erstellung von echten dreidimensionalen Kontrastmittelkinetiken in greifbare Nähe rückt. Dies erweitert den Informationsgehalt der Ergebnisse natürlich ungemein und ermöglicht weitere, vielfältige neue Auswertemethoden.

## 5.2 Transkranielle Sonografie zur Diagnostik von Parkinson

Im Gegensatz zum vorgestellten Projekt zur Diagnosefindung bei Schlaganfall ist der Fokus dieses Projektes nicht so sehr auf Effizienzsteigerung gelegt, sondern auf die Erzielung neuer Erkenntnisse. Gemeinhin wird medizinischer Ultraschall vor allem wegen seiner wirtschaftlichen und praktischen Vorteile gegenüber anderen Modalitäten eingesetzt und dabei die im Vergleich mindere Qualität der Ergebnisbilder in Kauf genommen. In diesem Fall jedoch liefert die Ultraschalltechnologie Informationen über den Zustand des untersuchten Gewebes, die mit einer anderen Untersuchungstechnik nicht oder nur sehr aufwendig erhalten werden können.

Auch hier ist es die enge Kooperation zwischen den klinischen und technischen Experten, die die Voraussetzung zur erfolgreichen Bearbeitung dieses Projektes geschaffen hat. Die Zusammenfassung dieses Projektes in Abschnitt 4.5 macht deutlich, dass diese Arbeit wichtige Grundlagen dafür legt, einen Früh-Indikator zur Diagnose einer Parkinson-Erkrankung zu entwickeln. Die vorgestellten Verfahren ermöglichen es, unterschiedliche genetisch definierte Populationen in Hinsicht auf Parkinson zu separieren, die bisher durch klinische oder Standard-Ultraschall-Prozeduren nicht getrennt werden konnten. Darüber hinaus legen die Ergebnisse die Vermutung nahe, dass auch für den Fall des idiopathischen Parkinson mit dieser Methodik eine Prognose getroffen werden kann.

Wie das andere vorgestellte Projekt ist auch diese Arbeit noch nicht abgeschlossen. Neben dem Erfordernis einer umfangreicheren Validierung mittels größerer Studien schlagen wir folgende Punkte vor, an denen in diesem Projekt weiter gearbeitet werden kann:

- Diese Methodik ist vermutlich auch zur Unterscheidung von Parkinson zu ähnlichen extrapyramidalen, auf Levodopa reagierende Bewegungsstörungen geeignet [46]. Schmidauer et al. berichten über eine *Hypoechogenität* der Substantia Nigra im Zusammenhang mit dem Restless-Legs-Syndrom [136]. Dies sollte näher untersucht werden.
- Die mittels Ultraschall detektierbaren hyper- oder hypoechogenen Bereiche beschränken sich höchstwahrscheinlich nicht nur auf die Substantia Nigra. In einigen Formen von Parkinson gibt es Hinweise, dass auch die spezifische Erscheinung des Nucleus Lentiformis (NL) in der transkraniellen Sonographie eine Hilfe in der

präklinischen Diagnostik sein kann. Möglicherweise kann die Kombination der aus beiden Regionen extrahierten Merkmale dabei helfen, eine spezifische Bewegungsstörung sicherer zu identifizieren. Hierfür ist die Neuentwicklung oder Anpassung von Segmentierungsmethoden für diesen Bereich erforderlich sowie die Bestimmung von aussagekräftigen Merkmalen.

- Ein weiteres Ziel ist es, die durch die manuelle Initialisierung der Mesencephalon-Segmentierung verbliebene Untersucherabhängigkeit weiter zu reduzieren. Dies kann z.B. durch die Entwicklung eines Verfahrens erreicht werden, dass die vorher bestimmte Mittelwertkontur automatisch im Bild platziert. Dabei stünde dann nicht so sehr die Korrektheit der Platzierung im Vordergrund – da sich die eigentliche Segmentierung noch anschließt – sondern die Reproduzierbarkeit wäre das Hauptziel dieser Erweiterung.
- Interessanterweise scheint das Verfahren der semi-automatischen SN-Segmentierung im Hinblick auf die Bestimmung des Mutationsstatus eine Relevanz zu besitzen (siehe Tabelle 4.6). Dies muss genauer untersucht werden, da diese Tatsache aufgrund der fehlenden Korrelation der automatischen zu der manuellen Segmentierung der bisherigen Lehrmeinung widerspricht. Dabei muss in dem Verfahren auch eine mögliche Hypoechogenität der SN berücksichtigt werden.
- Weitere Studien sind nötig, um diese Methode bei anderen Formen monogenetischen Parkinsons zu validieren und die Verwendbarkeit in der klinischen Routine zu überprüfen. Darüber hinaus wäre die Durchführung von prospektiven Studien an IPS-Patienten aufschlussreich, um die Eignung der vorgestellten Methoden auch für die Diagnose des Idiopathisches Parkinson-Syndrom zu bewerten.

# Literaturverzeichnis

- [1] ALBRECHT, T. ; HOHMANN, J.: Kontrastmittel in der Sonographie. In: *Der Radiologe* 43 (2003), Oktober, Nr. 10, S. 793–804. – URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00117-003-0953-0>
- [2] AVERKIOU, Michalakis ; POWERS, Jeff ; SKYBA, Dan ; BRUCE, Matthew ; JENSEN, Seth: Ultrasound Contrast Imaging Research. In: *Ultrasound Quarterly* 19 (2003), Nr. 1, S. 27–37. – URL [http://journals.lww.com/ultrasound-quarterly/Fulltext/2003/03000/Ultrasound\\_Contrast\\_Imaging\\_Research.4.aspx](http://journals.lww.com/ultrasound-quarterly/Fulltext/2003/03000/Ultrasound_Contrast_Imaging_Research.4.aspx)
- [3] BECHER, Diane I.: *Dreidimensionaler Ultraschall der intracraniellen Zirkulation bei pathologischen Gefäßprozessen mit Kontrastverstärker*, Universität Hamburg, Dissertation, 2004. – URL <http://www.sub.uni-hamburg.de/opus/volltexte/2005/2347/>
- [4] BECKER, G. ; BERG, D.: Neuroimaging in basal ganglia disorders: perspectives for transcranial ultrasound. In: *Mov Disord* 16 (2001), Nr. 1, S. 23–32
- [5] BEHNKE, S. ; BERG, D. ; BECKER, G.: Does ultrasound disclose a vulnerability factor for Parkinson's disease? In: *J Neurol* 250 Suppl 1 (2003), S. I24–I27. – URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-003-1104-0>
- [6] BELKASIM, S. O. ; SHRIDHAR, M. ; AHMADI, M.: Pattern recognition with moment invariants: A comparative study and new results. In: *Pattern Recognition* 24 (1991), Nr. 12, S. 1117–1138. – URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6V14-48MPMV8-16G/1/334a1ab9e2190eb88e38490a3dae1bde>
- [7] BERG, D. ; BECKER, G. ; ZEILER, B. ; TUCHA, O. ; HOFMANN, E. ; PREIER, M. ; BENZ, P. ; JOST, W. ; REINERS, K. ; LANGE, K. W.: Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. In: *Neurology* 53 (1999), Nr. 5, S. 1026–1031. – URL [http://ovidsp.tx.ovid.com/spa/ovidweb.cgi?&S=KHKIFPLDOKDDEHMMNCFLBGJJHDADAA00&Link+Set=S.sh.38|1|s1\\_10](http://ovidsp.tx.ovid.com/spa/ovidweb.cgi?&S=KHKIFPLDOKDDEHMMNCFLBGJJHDADAA00&Link+Set=S.sh.38|1|s1_10)
- [8] BERG, Daniela ; ROGGENDORF, Wolfgang ; SCHRÖDER, Ute ; KLEIN, Rüdiger ; TATSCHNER, Thomas ; BENZ, Peter ; TUCHA, Oliver ; PREIER, Michael ; LANGE, Klaus W. ; REINERS, Karlheinz ; GERLACH, Manfred ; BECKER, Georg: Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. In: *Arch Neurol* 59 (2002), Nr. 6, S. 999–1005

- [9] BERGER, K.: *Epidemiologie zerebrovaskulärer Erkrankungen*. Kap. 7, S. 123. In: HARTMANN, A. (Hrsg.) ; HEISS, W.-D. (Hrsg.): *Der Schlaganfall*. Darmstadt : Steinkopff-Verlag, 2001
- [10] BERGMANN-KÖSTER, Claudia: *Darstellung der renalen Perfusion mit kontrastverstärktem Phaseninversions-Ultraschall*, Medizinische Fakultät der Universität zu Lübeck, Dissertation, 2003
- [11] BERLIT, P.: *Basiswissen Neurologie*. Springer Verlag, 2001. – URL <http://www.springer.com/dal/home?SGWID=1-102-22-1338484-0&changeHeader=true&referer=www.springeronline.com&SHORTCUT=www.springer.com/3-540-67426-8>
- [12] BONUCCELLI, Ubaldo ; DEL DOTTO, Paolo: New pharmacologic horizons in the treatment of Parkinson disease. In: *Neurology* 67 (2006), S. S30–S38
- [13] BUADES, A. ; COLL, B. ; MOREL, J.: Image Denoising By Non-Local Averaging. In: *Acoustics, Speech, and Signal Processing, 2005. Proceedings. (ICASSP '05). IEEE International Conference on* Bd. 2, March 18-23, 2005, S. 25–28
- [14] BURNS, P. N.: Harmonic imaging with ultrasound contrast agents. In: *Clin Radiol* 51 Suppl 1 (1996), Feb, S. 50–55
- [15] BURNS, P. N.: Overview of echo-enhanced vascular ultrasound imaging for clinical diagnosis in neurosonology. In: *J Neuroimaging* 7 Suppl 1 (1997), Apr, S. S2–14
- [16] BURNS, Peter N.: Safety of Ultrasound Contrast: Sense and Nonsense. In: *Proceedings of the 13th European Contrast Symposium*. Rotterdam, January 2008
- [17] CANGÜR, H. ; MEYER-WIETHE, K. ; SEIDEL, G.: Comparison of Flow Parameters to Analyse Bolus Kinetics of Ultrasound Contrast Enhancement in a Capillary Flow Model. In: *Ultraschall in der Medizin* 25 (2004), Nr. 06, S. 418–421
- [18] CHEN, Chung-Ming ; HORNG-SHING LU, Henry ; CHEN, Yao-Lin: A discrete region competition approach incorporating weak edge enhancement for ultrasound image segmentation. In: *Pattern Recognition Letters* 24 (2003), Nr. 4-5, S. 693–704. – URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6V15-460M7F1-6/2/f08937e7e7f33591651ccad5c337a7a1>
- [19] COOTES, Tim F. ; TAYLOR, Christopher J.: Statistical models of appearance for medical image analysis and computer vision. In: SONKA, Milan (Hrsg.) ; HANSON, Kenneth M. (Hrsg.): *Medical Imaging 2001: Image Processing* Bd. 4322, SPIE, 2001, S. 236–248. – URL <http://link.aip.org/link/?PSI/4322/236/1>
- [20] CORREAS, Jean-Michel ; BRIDAL, Lori ; LESAVRE, Amélie ; MÉJEAN, Arnaud ; CLAUDON, Michel ; HÉLÉNON, Olivier: Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts. In: *European Radiology* 11 (2001), August, Nr. 8, S. 1316–1328. – URL <http://dx.doi.org/10.1007/s003300100940>

- [21] DELLA MARTINA, Alberto ; MEYER-WIETHE, Karsten ; ALLÉMANN, Eric ; SEIDEL, Günter: Ultrasound contrast agents for brain perfusion imaging and ischemic stroke therapy. In: *J Neuroimaging* 15 (2005), Jul, Nr. 3, S. 217–232. – URL <http://dx.doi.org/10.1177/1051228405277342>
- [22] DELORME, Stefan ; DEBUS, Jürgen: *Sonographie*. Georg Thieme, Stuttgart, 2004. – ISBN 3-13-136952-3
- [23] DEMANT, Christian ; STREICHER-ABEL, Bernd ; WASZKEWITZ, Peter: *Industrielle Bildverarbeitung*. Springer, 1998. – ISBN 3-540-63877-6
- [24] DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE: *Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls*. In: *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2008. – URL <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/11/030-046.htm>. – ISBN 978-3-13-132414-6
- [25] DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE: *Parkinson-Syndrome: Diagnostik und Therapie*. In: *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2008. – URL <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/11/030-010.htm>. – ISBN 978-3-13-132414-6
- [26] DJALDETTI, Ruth ; MELAMED, Eldad: New drugs in the future treatment of Parkinson's disease. In: *Journal of Neurology* 249 (2002), Nr. S2, S. II/30–II/35. – URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-002-1206-2>
- [27] DOKUR, Zumray ; OLMEZ, Tamer: Segmentation of ultrasound images by using a hybrid neural network. In: *Pattern Recognition Letters* 23 (2002), Nr. 14, S. 1825–1836. – URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6V15-45X0BW6-2/2/f3cdf3d1486a4317bc9c4f512c4bed63>
- [28] DUTT, Vinayak ; GREENLEAF, James F.: Statistics of the log-compressed echo envelope. In: *The Journal of the Acoustical Society of America* 99 (1996), Nr. 6, S. 3817–3825. – URL <http://link.aip.org/link/?JAS/99/3817/1>
- [29] DÜMBGEN, Lutz: *Stochastik für Informatiker*. Springer, 2003. – ISBN 3-540-00061-5
- [30] EILEBRECHT, Benjamin ; HANSEN, Christian ; HÜTTEBRÄUKER, Nils ; ERMERT, Helmut: Ultrasonographic Spatial Compounding and Contrast Perfusion Imaging using Depletion Method. In: *Biomedizinische Technik. Ergänzungsband*. 52 (2007), S. Session G2. – ISSN 0939-4990
- [31] EYDING ; J. ; WILKENING ; W. ; RECKHARDT ; M. ; SCHMID, G. ; MEVES ; S. ; ERMERT ; H. ; PRZUNTEK ; H. ; POSTERT, T.: Contrast burst depletion imaging (CODIM): a new imaging procedure and analysis method for semiquantitative ultrasonic perfusion imaging. In: *Stroke* 34 (2003), Nr. 1, S. 77–83

- [32] EYDING, J. ; KROGIAS, C. ; WILKENING, W. ; MEVES, S. ; ERMERT, H. ; POSTERT, T.: Parameters of cerebral perfusion in phase-inversion harmonic imaging (PIHI) ultrasound examinations. In: *Ultrasound in Medicine & Biology* 29 (2003), Nr. 10, S. 1379–1385. – URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TD2-49W7BN8-2/2/232769cd86b703fee018a9e04a7164fd>. – ISSN 0301-5629
- [33] EYDING, J ; KROGIAS, C ; WILKENING, W ; POSTERT, T: Detection of cerebral perfusion abnormalities in acute stroke using phase inversion harmonic imaging (PIHI): preliminary results. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75 (2004), Nr. 6, S. 926–929. – URL <http://jnnp.bmj.com/cgi/content/abstract/jnnp;75/6/926>
- [34] EYDING, Jens ; KROGIAS, Christos ; SCHOLLHAMMER, Martin ; EYDING, Dirk ; WILKENING, Wilko ; MEVES, Saskia ; SCHRODER, Alexandra ; PRZUNTEK, Horst ; POSTERT, Thomas: Contrast-enhanced ultrasonic parametric perfusion imaging detects dysfunctional tissue at risk in acute MCA stroke. In: *J Cereb Blood Flow Metab* 26 (2005), August, Nr. 4, S. 576–582. – URL <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600216>. – ISSN 0271-678X
- [35] EYDING, Jens ; WILKENING, Wilko ; KROGIAS, Christos ; HOLSCHER, Thilo ; PRZUNTEK, Horst ; MEVES, Saskia ; POSTERT, Thomas: Validation of the Depletion Kinetic in Semiquantitative Ultrasonographic Cerebral Perfusion Imaging Using 2 Different Techniques of Data Acquisition. In: *J Ultrasound Med* 23 (2004), Nr. 8, S. 1035–1040. – URL <http://www.jultrasoundmed.org/cgi/content/abstract/23/8/1035>
- [36] EYDING, Jens ; WILKENING, Wilko ; POSTERT, Thomas: Brain perfusion and ultrasonic imaging techniques. In: *European Journal of Ultrasound* 16 (2002), November, Nr. 1-2, S. 91–104. – URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T6G-47C9J85-C/1/32debe4cad29a18fb2ab43f059b5f6c4>
- [37] EYDING, Jens ; WILKENING, Wilko ; RECKHARDT, Markus ; MEVES, Saskia ; POSTERT, Thomas: Reliability of Semiquantitative Ultrasonic Perfusion Imaging of the Brain. In: *Journal of Neuroimaging* 14 (2004), Nr. 2, S. 143–149. – URL <http://dx.doi.org/10.1111/j.1552-6569.2004.tb00231.x>
- [38] FERRO, José M. ; DÁVALOS, Antoni: Other neuroprotective therapies on trial in acute stroke. In: *Cerebrovasc Dis* 21 Suppl 2 (2006), S. 127–130. – URL <http://dx.doi.org/10.1159/000091712>
- [39] FORKERT, Nils D. ; SÄRING, Dennis ; EHRHARDT, Jan ; FIEHLER, Jens ; PIENING, Milena ; HANDELS, Heinz: Analyse der Hämodynamik von zerebralen arteriovenösen Malformationen in 4D-MR Bilddaten mittels referenzbasierter Kurvenanpassung. In: *Biomedizinische Technik. Ergänzungsband.* 52 (2007), S. Session A2. – ISSN 0939-4990

- [40] FORSBERG, Flemming ; LIU, Ji-Bin ; SHI, William T. ; RO, Raymond ; LIPCAN, Kathryn J. ; DENG, Xuedong ; HALL, Anne L.: In Vivo Perfusion Estimation Using Subharmonic Contrast Microbubble Signals. In: *J Ultrasound Med* 25 (2006), Nr. 1, S. 15–21. – URL <http://www.jultrasoundmed.org/cgi/content/abstract/25/1/15>
- [41] FORSBERG, Flemming ; SHI, William T. ; MERRITT, Christopher R. B. ; DAI, Qing ; SOLCOVA, Monika ; GOLDBERG, Barry B.: On the Usefulness of the Mechanical Index Displayed on Clinical Ultrasound Scanners for Predicting Contrast Microbubble Destruction. In: *J Ultrasound Med* 24 (2005), Nr. 4, S. 443–450. – URL <http://www.jultrasoundmed.org/cgi/content/abstract/24/4/443>
- [42] GOERTLER, Michael ; KROSS, Regina ; JOST, Matthias B. and Stefan ; GROTE, Reinhard ; WEBER, Sepp ; CLAUS-WERNERWALLESCH: Diagnostic impact and prognostic relevance of early contrast-enhanced transcranial color-coded duplex sonography in acute stroke. In: *Stroke* 29 (1998), Nr. 5, S. 955–962. – URL <http://stroke.ahajournals.org/cgi/content/abstract/29/5/955>
- [43] GONZALEZ, Rafael C. ; WOODS, Richard E.: *Digital Image Processing*. 2. Prentice-Hall, 2002
- [44] GRAF, Ulrich ; HENNING, Hans-Joachim ; STANGE, Kurt ; WILLRICH, Peter-Theodor: *Formeln und Tabellen der angewandten mathematischen Statistik*. 3. Auflage. Springer, 1998. – ISBN 3-540-16901-7
- [45] HAGENAH, J. ; KÖNIG, I. ; HEDRICH, K. ; KASTEN, M. ; PRAMSTALLER, P. ; BECKER, B. ; KLEIN, C. ; SEIDEL, G.: Hyperechogenität der Substantia nigra bei Parkin-assoziiertem Parkinsonismus; Korrelation des klinischen und genetischen Status. In: *Aktuelle Neurologie* 32 (2005), Nr. S 1, S. P81. – URL <http://www.thieme-connect.com/ejournals/abstract/aktneu/doi/10.1055/s-2007-987496>
- [46] HAGENAH, J. M. ; HEDRICH, K. ; BECKER, B. ; PRAMSTALLER, P. P. ; SEIDEL, G. ; KLEIN, C.: Distinguishing early-onset PD from dopa-responsive dystonia with transcranial sonography. In: *Neurology* 66 (2006), Nr. 12, S. 1951–1952. – URL <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000219806.03849.1a>
- [47] HAGENAH, J. M. ; KÖNIG, I. R. ; BECKER, B. ; HILKER, R. ; KASTEN, M. ; HEDRICH, K. ; PRAMSTALLER, P. P. ; KLEIN, C. ; SEIDEL, G.: Substantia nigra hyperechogenicity correlates with clinical status and number of Parkin mutated alleles. In: *J Neurol* 254 (2007), Nr. 10, S. 1407–1413. – URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-007-0567-y>
- [48] HAMARNEH, Ghassan ; ABU-GHARBIEH, Rafeef ; GUSTAVSSON, Tomas: Active Shape Models - Part I: Modeling Shape and Gray Level Variations. In: *Proceedings of the Swedish Symposium on Image Analysis, SSAB*, URL <http://www.cs.sfu.ca/~hamarneh/ecopy/ssab1998a.pdf>, 1998, S. 125–128

- [49] HAMARNEH, Ghassan ; ABU-GHARBIEH, Rafeef ; GUSTAVSSON, Tomas: Active Shape Models - Part II: Image Search and Classification. In: *Proceedings of the Swedish Symposium on Image Analysis, SSAB*, URL <http://www.cs.sfu.ca/~hamarneh/ecopy/ssab1998b.pdf>, 1998, S. 129–132
- [50] HANCOCK, J. ; DITTRICH, H. ; JEWITT, D. ; MONAGHAM, M.: Evaluation of myocardial, hepatic, and renal perfusion in a variety of clinical conditions using an intravenous ultrasoundcontrast agent (Optison) and second harmonic imaging. In: *Heart* 81 (1999), Nr. 6, S. 636–641
- [51] HANDELS, H. ; ROSS, Th. ; KREUSCH, J. ; WOLFF, H. H. ; PÖPPL, S. J.: Computer-Supported Diagnosis of Melanoma in Profilometry. In: *Methods of Information in Medicine* 38 (1999), March, Nr. 1, S. 43–49
- [52] HANSEN, C. ; OPRETZKA, J. ; BRENDDEL, B. ; ERMERT, H. ; ENGELHARDT, M. ; BRENKE, C. ; SCHMIEDER, K. ; HOLD, S. ; HENSEL, K. ; KROGIAS, C.: P2C-1 A Training Station to Facilitate Transcranial Ultrasound Imaging. In: *Ultrasonics Symposium, 2007. IEEE*, Oct. 2007, S. 1567–1570. – ISSN 1051-0117
- [53] HANSEN, C. ; WILKENING, W. ; ERMERT, H. ; ENGELHARDT, M. ; SCHMIEDER, K. ; KROGIAS, C. ; EYDING, J.: Intraoperative contrast enhanced perfusion imaging of cerebral tumors. In: *Ultrasonics Symposium, 2005 IEEE* 2 (2005), Sept., S. 743–746. – ISSN 1051-0117
- [54] HAO, Xiaohui ; GAO, Shangkai ; GAO, Xiaorong: A novel multiscale nonlinear thresholding method for ultrasonic speckle suppressing. In: *Medical Imaging, IEEE Transactions on* 18 (1999), Sept., Nr. 9, S. 787–794. – ISSN 0278-0062
- [55] HARRER, J. U. ; KLÖTZSCH, C. ; STRACKE, C. P. ; MÖLLER-HARTMANN, W.: Cerebral Perfusion Sonography in Comparison with Perfusion MRT: A Study with Healthy Volunteers. In: *Ultraschall in der Medizin* 25 (2004), August, Nr. 04, S. 263–269
- [56] HARRER, Judith U. ; KLOTZSCH, Christof: Second Harmonic Imaging of the Human Brain: The Practicability of Coronal Insonation Planes and Alternative Perfusion Parameters. In: *Stroke* 33 (2002), Nr. 6, S. 1530–1535. – URL <http://stroke.ahajournals.org/cgi/content/abstract/33/6/1530>
- [57] HOLM, S.: A simple sequentially rejective multiple test procedure. In: *Scandinavian Journal of Statistics* 6 (1979), Nr. 6973, S. 65–70. – URL <http://www.bmj.com/cgi/reprint/310/6973/170>
- [58] HORSCH, Karla ; GIGER, Maryellen L. ; VENTA, Luz A. ; VYBORNY, Carl J.: Automatic segmentation of breast lesions on ultrasound. In: *Medical Physics* 28 (2001), Nr. 8, S. 1652–1659. – URL <http://link.aip.org/link/?MPH/28/1652/1>

- [59] HU, M. K.: Visual pattern recognition by moment invariants. In: *IEEE Transactions on Information Theory* 8 (1962), Nr. 2, S. 179–187
- [60] HUANG, Yu-Wen ; JENG, Jiann-Shing ; TSAI, Chung-Fen ; CHEN, Li-Ling ; WU, Ruey-Meei: Transcranial imaging of substantia nigra hyperechogenicity in a Taiwanese cohort of Parkinson's disease. In: *Mov Disord* 22 (2007), Nr. 4, S. 550–555. – URL <http://dx.doi.org/10.1002/mds.21372>
- [61] HÖLSCHER, Thilo ; WILKENING, Wilko ; DRAGANSKI, Bogdan ; MEVES, Saskia H. ; EYDING, Jens ; VOIT, Heinz ; BOGDHANN, Ulrich ; PRZUNTEK, Horst ; POSTERT, Thomas: Transcranial Ultrasound Brain Perfusion Assessment With a Contrast Agent-Specific Imaging Mode: Results of a Two-Center Trial. In: *Stroke* 36 (2005), Nr. 10, S. 2283–2285. – URL <http://stroke.ahajournals.org/cgi/content/abstract/36/10/2283>
- [62] HÖLSCHER, Thilo ; WILKENING, Wilko G. ; LYDEN, Patrick D. ; MATTREY, Robert F.: Transcranial ultrasound angiography (tUSA): A new approach for contrast specific imaging of intracranial arteries. In: *Ultrasound in Medicine & Biology* 31 (2005), August, Nr. 8, S. 1001–1006. – URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TD2-4GT7XPW-2/1/d5b078a7822d1c2a020652d8518b8338>
- [63] JAIN, Anil K.: *Fundamentals of Digital Image Processing*. Prentice-Hall, 1998
- [64] JONG, Nico de ; FRINKING, Peter J. A. ; BOUAKAZ, Ayache ; TEN CATE, Folkert J.: Detection procedures of ultrasound contrast agents. In: *Ultrasonics* 38 (2000), März, Nr. 1-8, S. 87–92. – URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TW2-3YWX3V2-M/1/8de105555edad59b1680dfb820166298>
- [65] KAUL, Sanjiv: Myocardial Contrast Echocardiography: A 25-Year Retrospective. In: *Circulation* 118 (2008), Nr. 3, S. 291–308. – URL <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/118/3/291>
- [66] KIER, C. ; MEYER-WIETHE, K. ; SEIDEL, G. ; AACH, T.: Ultrasound Cerebral Perfusion Analysis Based on a Mathematical Model for Diminution Harmonic Imaging. In: *Methods of Information in Medicine* 46 (2007), Nr. 3, S. 308–313
- [67] KIER, C. ; SEIDEL, G. ; BRÜGGEMANN, N. ; HAGENAH, J. ; KLEIN, C. ; AACH, T. ; MERTINS, A.: Transcranial sonography as early indicator for genetic Parkinson's disease. In: *4th European Congress for Medical and Biomedical Engineering*, 2008, S. 456–459
- [68] KIER, Christian ; CYRUS, Christina ; SEIDEL, Günter ; HOFMANN, Ulrich G. ; AACH, Til: Segmenting the substantia nigra in ultrasound images for early diagnosis of Parkinson's disease. In: *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 2 (2007), Nr. S1, S. S83

- [69] KIER, Christian ; MEYER-WIETHE, Karsten ; SEIDEL, Günter ; AACH, Til: Ultraschall-Perfusionsbildgebung für die Schlaganfalldiagnostik auf Basis eines Modells für die Destruktionskinetik von Kontrastmittel. In: HANDELS, H. (Hrsg.) ; EHRHARDT, J. (Hrsg.) ; HORSCH, A. (Hrsg.) ; MEINZER, H.-P. (Hrsg.) ; TOLXDORFF, T. (Hrsg.): *Bildverarbeitung für die Medizin 2006*. Heidelberg : Springer, March 2006 (Informatik Aktuell), S. 41–45
- [70] KIER, Christian ; MEYER-WIETHE, Karsten ; SEIDEL, Günter ; MERTINS, Alfred: Improved Modelling of Ultrasound Contrast Agent Diminution for Blood Perfusion Analysis. In: *Medical Image Computing and Computer Aided Interventions – MICCAI*, 2009
- [71] KIER, Christian ; MEYER-WIETHE, Karsten ; SEIDEL, Günter ; MERTINS, Alfred: Quality improvements for ultrasound-based cerebral perfusion analysis. In: *Computer Assisted Radiology and Surgery – CARS*, 2009
- [72] KIER, Christian ; SEIDEL, Günter ; BRÜGGEMANN, Norbert ; HAGENAH, Johann ; KLEIN, Christine ; AACH, Til ; MERTINS, Alfred: Ultraschall zur Früherkennung von Parkinson. In: *Medizinische Bildverarbeitung und Mustererkennung*. Lübeck, 2009 (Informatik 2009)
- [73] KIER, Christian ; TOTH, Daniel ; MEYER-WIETHE, Karsten ; SCHINDLER, Angela ; CANGÜR, Hakan ; SEIDEL, Günter ; AACH, Til: Cerebral Perfusion Imaging with Bolus Harmonic Imaging. In: WALKER, William F. (Hrsg.) ; EMELIANOV, Stanislav Y. (Hrsg.): *Ultrasonic Imaging and Signal Processing* Bd. 5750. San Diego, CA, February 2005, S. 437–446
- [74] KISSI, A. ; CORMIER, S. ; POURCELOT, L. ; TRANQUART, F.: Automatic lesions segmentation in ultrasound nonlinear imaging. In: *Image Processing, 2005. ICIP 2005. IEEE International Conference on* Bd. 1, Sept. 2005, S. I–1153–6
- [75] KOH, T.S. ; WU, X.Y. ; CHEONG, L.H. ; LIM, C.C.T.: Assessment of perfusion by dynamic contrast-enhanced imaging using a deconvolution approach based on regression and singular value decomposition. In: *Medical Imaging, IEEE Transactions on* 23 (2004), Dec., Nr. 12, S. 1532–1542. – ISSN 0278-0062
- [76] KRIVANEK, A. ; SONKA, M.: Ovarian ultrasound image analysis: follicle segmentation. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 17 (1998), Nr. 6, S. 935–944
- [77] KRIX, M. ; JENNE, J.W.: Ultraschallkontrastmittel. In: *Der Radiologe* 47 (2007), September, Nr. 9, S. 800–807. – URL <http://dx.doi.org/10.1007/s00117-007-1544-2>
- [78] KRIX, M. ; KAUCZOR, H.-U. ; DELORME, S.: Moderne sonographische Methoden zur Quantifizierung von Gewebepfusion. In: *Der Radiologe* 43 (2003), Nr. 10, S. 823–830

- [79] KROGIAS, C. ; KAHLE, M. ; EYDING, J. ; BUSCHLEB, C. ; SCHRODER, A. ; POSTERT, T. ; WILKENING, W. ; MEVES, S.: Brain Perfusion Imaging in a Case of Cerebral Sinus Thrombosis – Comparison between Ultrasonic and Magnetic Resonance Imaging. In: *Klinische Neurophysiologie* 35 (2004), Nr. 3, S. lecture 150. – URL <http://www.thieme-connect.com/ejournals/abstract/klinneuro/doi/10.1055/s-2004-832062>
- [80] KROGIAS, Christos ; POSTERT, Thomas ; MEVES, Saskia ; WILKENING, Wilko ; PRZUNTEK, Horst ; EYDING, Jens: Semiquantitative analysis of ultrasonic cerebral perfusion imaging. In: *Ultrasound in Medicine & Biology* 31 (2005), August, Nr. 8, S. 1007–1012. – URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TD2-4GT7XPW-3/1/c7b390c524873d8a9eea6a2833ed98c2>
- [81] KRÜGER, Juliane: *Segmentierung von Gehirnstrukturen in Ultraschallbildern zur Früherkennung von Parkinson*, Universität zu Lübeck, Bachelorarbeit, 2009
- [82] KUTTRUFF, Heinrich: *Physik und Technik des Ultraschalls*. Stuttgart : S. Hirzel Verlag, 1988. – ISBN 3-7776-0427-5
- [83] KUZNETSOVA, Liliya: *Perfusionsmessung hirneigener Tumoren mittels kontrastmittelspezifischer Ultraschallverfahren. Eine Pilotstudie*, Medizinische Fakultät der Universität Regensburg, Dissertation, 2005
- [84] LABICHE, Lise A. ; AL-SENANI, Fahmi ; WOJNER, Anne W. ; GROTTA, James C. ; MALKOFF, Marc ; ALEXANDROV, Andrei V.: Is the Benefit of Early Recanalization Sustained at 3 Months?: A Prospective Cohort Study. In: *Stroke* 34 (2003), Nr. 3, S. 695–698. – URL <http://stroke.ahajournals.org/cgi/content/abstract/34/3/695>
- [85] LEISTRITZ, L. ; GALICKI, M. ; KOCHS, E. ; ZWICK, E.B. ; FITZEK, C. ; REICHENBACH, J.R. ; WITTE, H.: Application of Generalized Dynamic Neural Networks to Biomedical Data. In: *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on* 53 (2006), Nov., Nr. 11, S. 2289–2299
- [86] LIAO, S.X. ; PAWLAK, M.: On image analysis by moments. In: *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on* 18 (1996), Nr. 3, S. 254–266. – ISSN 0162-8828
- [87] LIU, Yawu ; KARONEN, Jari O. ; VANNINEN, Ritva L. ; OSTERGAARD, Leif ; ROIVAINEN, Reina ; NUUTINEN, Juho ; PERKIO, Jussi ; KONONEN, Mervi ; HAMLAINEN, Anne ; VANNINEN, Esko J. ; SOIMAKALLIO, Seppo ; KUIKKA, Jyrki T. ; ARONEN, Hannu J.: Cerebral Hemodynamics in Human Acute Ischemic Stroke: A Study With Diffusion- and Perfusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging and SPECT. In: *J Cereb Blood Flow Metab* 20 (2000), Juni, Nr. 6, S. 910–920. – ISSN 0271-678X

- [88] LOHMANN-HEDRICH, K. ; BRÜGGEMANN, N. ; HAGENAH, J. ; KLEIN, C.: Das Parkinson-Syndrom und seine genetischen Ursachen – eine Standortbestimmung. In: *Aktuelle Neurologie* 34 (2007), S. 151–161. – URL <http://www.thieme-connect.com/ejournals/abstract/aktneu/doi/10.1055/s-2006-951977>
- [89] LOIZOU, C.P. ; PATTICHIS, C.S. ; CHRISTODOULOU, C.I. ; ISTEPANIAN, R.S.H. ; PANTZIARIS, M. ; NICOLAIDES, A.: Comparative evaluation of despeckle filtering in ultrasound imaging of the carotid artery. In: *Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on* [118], S. 1653–1669. – ISSN 0885-3010
- [90] LOWE, David G.: Distinctive Image Features from Scale-Invariant Keypoints. In: *International Journal of Computer Vision* 60 (2004), November, Nr. 2, S. 91–110. – URL <http://dx.doi.org/10.1023/B:VISI.0000029664.99615.94>
- [91] LUCIDARME, O. ; KONO, Y. ; CORBEIL, J. ; CHOI, S.-H. ; MATTREY, R. F.: Validation of ultrasound contrast destruction imaging for flow quantification. In: *Ultrasound in Medicine & Biology* 29 (2003), Nr. 12, S. 1697–1704. – URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TD2-4B8J8YS-7/2/42b8aca781f2680a0ec9f79cc844d4e0>. – ISSN 0301-5629
- [92] MACIAK, A. ; KIER, C. ; G., Seidel ; MEYER-WIETHE, K. ; HOFMANN, U. G.: Automatische Erkennung von Ischämien mit Bolus Harmonic Imaging. In: HORSCH, A. (Hrsg.) ; DESERNO, T. M. (Hrsg.) ; HANDELS, H. (Hrsg.) ; MEINZER, H.-P. (Hrsg.) ; TOLXDORF, T. (Hrsg.): *Bildverarbeitung für die Medizin 2007*. München : Springer-Verlag, 25-27 March 2007, S. 81–86. – ISBN 3540710905
- [93] MACIAK, A. ; KIER, C. ; SEIDEL, G. ; MEYER-WIETHE, K. ; HOFMANN, U. G.: Detecting Stripe Artifacts in Ultrasound Images. In: *Journal of Digital Imaging* (2007). – URL <http://www.springerlink.com/content/rm058658xpv37ph2/?p=fbac785cac25420b93dd3c1a6b1428a9&pi=0>
- [94] MACIAK, A. ; SEIDEL, G. ; MEYER-WIETHE, K. ; KIER, C. ; HOFMANN, U.G.: Bolus Harmonic Imaging zur automatischen Erkennung ischämiebedingter Perfusionsdefizite im Gehirn. In: *Ultraschall in der Medizin* 29 (2008), Nr. 6, S. 618–626
- [95] MACIAK, Adam ; KIER, Christian ; SEIDEL, Günter ; MEYER-WIETHE, Karsten ; AACH, Til: Parameterfreie Erkennung von Ischämien mit ultraschallbasiertem Harmonic Imaging. In: *Proceedings BMT*. Zürich, September 2006 (ISSN 0939-4990), S. V76
- [96] MACIAK, Adam ; KIER, Christian ; SEIDEL, Günter ; MEYER-WIETHE, Karsten ; HOFMANN, Ulrich ; AACH, Til: Robuste Ermittlung parametrischer Bilder für die Ultraschall-Perfusionsbildgebung basierend auf einem Modell der Boluskinetik von Kontrastmitteln. In: *Biomedizinische Technik. Ergänzungsband*. 52 (2007), S. Session A2. – ISSN 0939-4990

- [97] MACIAK, Adam ; SEIDEL, Günter ; MEYER-WIETHE, Karsten ; KIER, Christian: Automatische Diagnose akuter Ischämie am Patientenbett mit ultraschall-basiertem Bolus Harmonic Imaging. In: *Medizin und Gesellschaft*, URL <http://www.egms.de/en/meetings/gmds2007/07gmds252.shtml>, 2007
- [98] MARQUARDT, Donald W.: An Algorithm for Least-Squares Estimation of Non-linear Parameters. In: *SIAM Journal on Applied Mathematics* 11 (1963), Nr. 2, S. 431–441. – URL <http://link.aip.org/link/?SMM/11/431/1>
- [99] MEAIRS, S.: Contrast-Enhanced Ultrasound Perfusion Imaging in Acute Stroke Patients. In: *Eur Neurol* 59 (2008), Nr. Suppl. 1, S. 17–26. – URL <http://www.karger.com/DOI/10.1159/000114456>. – ISSN 0014-3022
- [100] MEAIRS, S. ; DAFFERTSHOFER, M. ; NEFF, W. ; ESCHENFELDER, C. ; HENNERICI, M.: Pulse inversion contrast harmonic imaging: ultrasonographic assessment of cerebral perfusion. In: *Lancet* 355 (2000), February, Nr. 9203, S. 550–551
- [101] METZLER, V. ; SEIDEL, G. ; TOTH, D. ; CLAASSEN, L. ; AACH, T.: Quantitative Messung der Hirnperfusion in intrakraniellen Ultraschall-Bildsequenzen. In: *Bildverarbeitung für die Medizin* Bd. 27. Aachen, 2000, S. 309–313
- [102] METZLER, V. ; SEIDEL, G. ; TOTH, D. ; CLAASSEN, L. ; AACH, T.: Schnelle Messung der lokalen Hirnperfusion zur Diagnoseunterstützung bei zerebrovaskulären Erkrankungen. In: *Bildverarbeitung für die Medizin* Bd. 36. Aachen, 2001, S. 280–284
- [103] METZLER, Volker ; SEIDEL, Günter ; MEYER, Martin Wiesmann and K. ; AACH, Til: Perfusion Harmonic Imaging of the Human Brain. In: *Ultrasonic Imaging and Signal Processing* Bd. 5035. San Diego, CA, 2003, S. 337–348
- [104] MEVES, Saskia H. ; WILKENING, Wilko ; THIES, Tammo ; EYDING, Jens ; HOLSCHER, Thilo ; FINGER, Michael ; SCHMID, Gebhard ; ERMERT, Helmut ; POSTERT, Thomas: Comparison Between Echo Contrast Agent-Specific Imaging Modes and Perfusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging for the Assessment of Brain Perfusion. In: *Stroke* 33 (2002), Nr. 10, S. 2433–2437. – URL <http://stroke.ahajournals.org/cgi/content/abstract/33/10/2433>
- [105] MEYER, K. ; SEIDEL, G.: Transcranial contrast diminution imaging of the human brain: a pilot study in healthy volunteers. In: *Ultrasound in Medicine & Biology* 28 (2002), Nr. 11-12, S. 1433–1437. – URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TD2-47G2NPV-9/1/feb48904dbd2fe5c1fbb6fc3099f7d8>
- [106] MEYER, K. ; WIESMANN, M. ; ALBERS, T. ; SEIDEL, G.: Harmonic imaging in acute stroke: detection of a cerebral perfusion deficit with ultrasound and perfusion MRI. In: *Journal of Neuroimaging* 13 (2003), S. 166–168

- [107] MEYER-WIETHE, K. ; SALLUSTIO, F. ; KERN, R.: Diagnosis of Intracerebral Hemorrhage with Transcranial Ultrasound. In: *Cerebrovasc Dis* 27 (2009), Nr. Suppl. 2, S. 40–47. – URL <http://www.karger.com/DOI/10.1159/000203125>. – ISSN 1015-9770
- [108] MEYER-WIETHE, K. ; SCHINDLER, A. ; KIER, C. ; CANGÜR, H. ; KOCH, C. ; SEIDEL, G.: Transkraniell-sonographische Analyse der Wiederauffüll- und Destruktionskinetik von Ultraschallkontrastmittel im akuten Hirninfarkt. In: *Aktuelle Neurologie* 33 (2006), Nr. S1, S. P538. – URL <http://www.thieme-connect.com/ejournals/abstract/aktneu/doi/10.1055/s-2006-953362>
- [109] MEYER-WIETHE, Karsten ; CANGÜR, Hakan ; SCHINDLER, Angela ; KOCH, Christoph ; SEIDEL, Günter: Ultrasound Perfusion Imaging: Determination of Thresholds for the Identification of Critically Disturbed Perfusion in Acute Ischemic Stroke—A Pilot Study. In: *Ultrasound in Medicine & Biology* 33 (2007), Juni, Nr. 6, S. 851–856. – URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TD2-4NHM71N-2/2/ade370c12ab86d17c0c848d347213d7>
- [110] MEYER-WIETHE, Karsten ; CANGÜR, Hakan ; SEIDEL, Günter: Comparison of different mathematical models to analyze diminution kinetics of ultrasound contrast enhancement in a flow phantom. In: *Ultrasound Med Biol* 31 (2005), Jan, Nr. 1, S. 93–98. – URL <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2004.05.006>
- [111] MICHAILOVICH, O.V. ; TANNENBAUM, A.: Despeckling of medical ultrasound images. In: *Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on* 53 (2006), Jan., Nr. 1, S. 64–78. – ISSN 0885-3010
- [112] MISCHI, M. ; HERMANS, R. ; BORSBOOM, J. M. G. ; BÖHMER, M. ; AARTS, R. M. ; JONG, N. de ; KORSTEN, H. H. M.: Effects of nonlinear ultrasound propagation through varying contrast-agent concentrations. In: *Proceedings of the 13th European Contrast Symposium*. Rotterdam, January 2008
- [113] MLECZKO, Michał ; WILKENING, Wilko G. ; POSTEMA, Michiel ; SCHMITZ, Georg: Optimisation of pulse sequences for ultrasound contrast agent imaging. In: *Biomedizinische Technik. Ergänzungsband*. 52 (2007), S. Session G2. – ISSN 0939-4990
- [114] MOHANA SHANKAR, P.: A general statistical model for ultrasonic backscattering from tissues. In: *Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on* 47 (2000), May, Nr. 3, S. 727–736. – ISSN 0885-3010
- [115] MORNEBURG, Heinz: *Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik*. Publicis Corporate Publishing, Erlangen, 1995. – ISBN 3-89578-002-2
- [116] MULET-PARADA, Miguel ; NOBLE, J. A.: 2D+T acoustic boundary detection in echocardiography. In: *Medical Image Analysis* 4 (2000), März, Nr. 1, S. 21–30. –

URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6W6Y-40S779D-4/1/c0c19cd445f825377a3a29588fdf1cb4>

- [117] MUMENTHALER, Marco ; MATTLE, Heinrich: *Neurologie*. Springer, 2002. – URL <http://www.thieme.de/detailseiten/9783133800112.html>
- [118] MUNTEANU, C. ; MORALES, F.C. ; RUIZ-ALZOLA, J.: Speckle Reduction Through Interactive Evolution of a General Order Statistics Filter for Clinical Ultrasound Imaging. In: *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on* 55 (2008), Jan., Nr. 1, S. 365–369. – ISSN 0018-9294
- [119] NOBLE, J.A. ; BOUKERROUI, D.: Ultrasound image segmentation: a survey. In: *IEEE Transactions on Medical Imaging* 25 (2006), Nr. 8, S. 987–1010
- [120] OELTZE, S. ; DOLEISCH, H. ; HAUSER, H. ; MUIGG, P. ; PREIM, B.: Interactive Visual Analysis of Perfusion Data. In: *Visualization and Computer Graphics, IEEE Transactions on* 13 (2007), Nov.-Dec., Nr. 6, S. 1392–1399. – ISSN 1077-2626
- [121] OLDENDORF, W. H.: Ultrasound in Neurologic Diagnosis. In: *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on BME-11* (1964), Oct., Nr. 4, S. 118–122. – ISSN 0018-9294
- [122] OZERTEM, U. ; GRUBER, A. ; ERDOGMUS, D.: Automatic Brain Image Segmentation for Evaluation of Experimental Ischemic Stroke Using Gradient vector flow and kernel annealing. In: *Neural Networks, 2007. IJCNN 2007. International Joint Conference on*, Aug. 2007, S. 1397–1400. – ISSN 1098-7576
- [123] PINARD, Elisabeth ; NALLET, Helene ; MACKENZIE, Eric T. ; SEYLAZ, Jacques ; ROUSSEL, Simon: Penumbra Microcirculatory Changes Associated With Perinfarct Depolarizations in the Rat. In: *Stroke* 33 (2002), Nr. 2, S. 606–612. – URL <http://stroke.ahajournals.org/cgi/content/abstract/33/2/606>
- [124] POORKAJ, P. ; NUTT, J. G. ; JAMES, D. ; GANCHER, S. ; BIRD, T. D. ; STEINBART, E. ; SCHELLENBERG, G. D. ; PAYAMI, Haydeh: PARKIN mutation analysis in clinic patients with early-onset Parkinson's disease. In: *American Journal of Medical Genetics Part A* 129A (2004), Nr. 1, S. 44–50. – URL <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.30157>
- [125] PORTER, T. ; XIE, F.: Transient myocardial contrast after exposure to diagnostic ultrasound pressure with minute doses of intravenously injected microbubbles: demonstration and potential mechanisms. In: *Circulation* 92 (1995), Nr. 9, S. 2391–2395
- [126] POSTEMA, M. ; BOUAKAZ, A. ; CHIN, Chien T. ; JONG, N. de: Simulations and measurements of optical images of insonified ultrasound contrast microbubbles. In: *Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on* 50 (2003), May, Nr. 5, S. 523–536. – ISSN 0885-3010

- [127] POSTERT, T. ; MUHS, A. ; MEVES, S. ; FEDERLEIN, J. ; PRZUNTEK, H. ; BÜTTNER, T.: Transient response harmonic imaging – an ultrasound technique related to brain perfusion. In: *Stroke* 29 (1998), Nr. 9, S. 1901–1907
- [128] POSTERT, Thomas ; HOPPE, Patricia ; FEDERLEIN, Jens ; HELBECK, Sebastian ; ERMERT, Helmut ; PRZUNTEK, Horst ; BUTTNER, Thomas ; WILKENING, Wilko: Contrast Agent Specific Imaging Modes for the Ultrasonic Assessment of Parenchymal Cerebral Echo Contrast Enhancement. In: *J Cereb Blood Flow Metab* 20 (2000), Dezember, Nr. 12, S. 1709–1716. – URL <http://dx.doi.org/10.1097/00004647-200012000-00010>. – ISSN 0271-678X
- [129] POSTERT, Thomas ; HOPPE, Patricia ; FEDERLEIN, Jens ; PRZUNTEK, Horst ; BUTTNER, Thomas ; HELBECK, Sebastian ; ERMERT, Helmut ; WILKENING, Wilko ; SEIDEL, Günter: Ultrasonic Assessment of Brain Perfusion – Response. In: *Stroke* 31 (2000), Nr. 6, S. 1461–1462. – URL <http://stroke.ahajournals.org>
- [130] POWERS, J. ; AVERKIOU, M. ; BRUCE, M.: Principles of Cerebral Ultrasound Contrast Imaging. In: *Cerebrovasc Dis* 27 (2009), Nr. Suppl. 2, S. 14–24. – URL <http://www.karger.com/DOI/10.1159/000203123>. – ISSN 1015-9770
- [131] RAFTER ; PAT: Expanding contrast into new dimensions: Live 3D LVO and TEE MCE (abstract). In: *8<sup>th</sup> European Symposium on Ultrasound Contrast Imaging*. Rotterdam, 2003, S. 15–16
- [132] ROSS, Amy: Procrustes Analysis / University of South Carolina. URL <http://www.cse.sc.edu/~songwang/CourseProj/proj2004/ross/ross.pdf>, 2004. – Forschungsbericht
- [133] SALLUZZI, M. ; SMITH, M.R. ; FRAYNE, R.: Applying the transient error reconstruction algorithm in the assessment of the cerebral blood flow. In: *Engineering in Medicine and Biology Society, 2004. IEMBS '04. 26th Annual International Conference of the IEEE* Bd. 1, Sept. 2004, S. 1092–1095 Vol.2
- [134] SÄRING, Dennis ; FIEHLER, Jens ; FORKERT, Nils ; PIENING, Merle ; HANDELS, Heinz: Visualization and Analysis of Cerebral Arteriovenous Malformation Combining 3D and 4D MR Image Sequences. In: *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 2 (2007), Nr. S1, S. S75–S77
- [135] SCHAPIRA, A. H V.: Progress in neuroprotection in Parkinson's disease. In: *Eur J Neurol* 15 Suppl 1 (2008), S. 5–13. – URL <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02055.x>
- [136] SCHMIDAUER, Christoph ; SOJER, Martin ; SEPPI, Klaus ; STOCKNER, Heike ; HÖGL, Birgit ; BIEDERMANN, Birgit ; BRANDAUER, Elisabeth ; PERALTA, Cecilia M. ; WENNING, Gregor K. ; POEWE, Werner: Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome. In: *Annals of Neurology* 58 (2005), Nr. 4, S. 630–634. – URL <http://dx.doi.org/10.1002/ana.20572>

- [137] SCHOELGENS, C.: Native tissue harmonic imaging. In: *Radiologe* 38 (1998), May, Nr. 5, S. 420–423
- [138] SEIDEL, G. ; ALGERMISSEN, C. ; CHRISTOPH, A. ; CLAASSEN, L. ; VIDAL-LANGWASSER, M. ; KATZER, T.: Harmonic imaging of the human brain. Visualization of brain perfusion with ultrasound. In: *Stroke* 31 (2000), Jan, Nr. 1, S. 151–154
- [139] SEIDEL, G. ; ALGERMISSEN, C. ; CHRISTOPH, A. ; KATZER, T. ; KAPS, M.: Visualization of brain perfusion with harmonic gray scale and power doppler technology : an animal pilot study. In: *Stroke* 31 (2000), Jul, Nr. 7, S. 1728–1734
- [140] SEIDEL, G. ; CANGUR, H. ; MEYER-WIETHE, K. ; RENAULT, G. ; HERMENT, A. ; SCHINDLER, A. ; KIER, C. ; AACH, T.: Sonographische Darstellung der Hirnperfusion zur Prädiktion des Hirninfarkts bei Patienten mit akutem Schlaganfall. In: *Aktuelle Neurologie* 32 (2005), Nr. S4, S. P647. – URL <http://www.thieme-connect.com/ejournals/abstract/aktneu/doi/10.1055/s-2005-919678>
- [141] SEIDEL, G. ; CANGÜR, H. ; MEYER-WIETHE, K. ; RENAULT, G. ; HERMENT, A. ; SCHINDLER, A. ; KIER, C.: On the ability of ultrasound parametric perfusion imaging to predict the area of infarction in acute ischemic stroke. In: *Ultraschall Med* 27 (2006), Dec, Nr. 6, S. 543–548. – URL <http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-927023>
- [142] SEIDEL, G. ; GREIS, C. ; SONNE, J. ; KAPS, M.: Harmonic gray-scale imaging of the human brain. In: *Journal of Neuroimaging* 9 (1999), S. 171–174
- [143] SEIDEL, G. ; KAPS, M. ; DORNDORF, W.: Transcranial color-coded duplex sonography of intracerebral hematomas in adults. In: *Stroke* 24 (1993), Nr. 10, S. 1519–1527. – URL <http://stroke.ahajournals.org/cgi/content/abstract/24/10/1519>
- [144] SEIDEL, G. ; KIER, C. ; CYRUS, C. ; HAGENAH, J. ; HOFMANN, U. G. ; AACH, T. ; KLEIN, C.: Bildanalytische Charakterisierung von sonographischen Schnittbildern der Substantia nigra bei gesunden Personen mit und ohne Parkin-Mutation. In: *Aktuelle Neurologie* 34 (2007), Nr. S 2, S. V100. – URL <http://www.thieme-connect.com/ejournals/abstract/aktneu/doi/10.1055/s-2007-987496>
- [145] SEIDEL, G. ; KIER, C. ; MEYER-WIETHE, K. ; TOTH, D. ; SCHINDLER, A. ; AACH, T.: Sonografische Parameterbilder zur Darstellung der Hirnperfusion bei Patienten mit akutem Hirninfarkt. In: *Aktuelle Neurologie* 31 (2004), Nr. S 1, S. V81. – URL <http://www.thieme-connect.com/ejournals/abstract/aktneu/doi/10.1055/s-2004-832987>

- [146] SEIDEL, G. ; MEAIRS, S.: Ultrasound Contrast Agents in Ischemic Stroke. In: *Cerebrovasc Dis* 27 (2009), Nr. Suppl. 2, S. 25–39. – URL <http://www.karger.com/DOI/10.1159/000203124>. – ISSN 1015-9770
- [147] SEIDEL, G. ; MEYER, K.: Harmonic Imaging – Eine neue Methode zur sonographischen Darstellung der Hirnperfusion. In: *Der Nervenarzt* 72 (2001), August, Nr. 8, S. 600–609. – URL <http://dx.doi.org/10.1007/s001150170059>
- [148] SEIDEL, G. ; MEYER, K. ; ALBERS, T. ; WIESMANN, M.: Ultrasound perfusion parameter images in acute stroke patients. In: *Cerebrovascular Diseases* 13 (2002), Nr. Suppl. 3, S. 11
- [149] SEIDEL, Günter: *B-Bild-Sonographie des Hirnparenchyms – Pathologische Befunde*. S. 236–239. In: KAPS, Manfred (Hrsg.) ; REUTERN, Gerhard-M. von (Hrsg.) ; STOLZ, Erwin (Hrsg.) ; BÜDINGEN, Hans J. von (Hrsg.): *Ultraschall in der Neurologie*. Stuttgart : Thieme Verlag, 2005 (Ultraschall in der Neurologie)
- [150] SEIDEL, Günter ; MEYER, Karsten ; ALGERMISSEN, Christian ; BROILLET, Anne: Harmonic imaging of the brain parenchyma using a perfluorobutane-containing ultrasound contrast agent. In: *Ultrasound in Medicine & Biology* 27 (2001), Juli, Nr. 7, S. 915–918. – URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TD2-43JY1WT-8/2/7a7ce09221d6f9cdf3cd07fb39fac1d6>
- [151] SEIDEL, Günter ; ALBERS, Thomas ; MEYER, Karsten ; WIESMANN, Martin: Perfusion harmonic imaging in acute middle cerebral artery infarction. In: *Ultrasound in Medicine & Biology* 29 (2003), September, Nr. 9, S. 1245–1251. – URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TD2-49NFVCP-5/1/f122866f84601b4150bbab8ff02443c3>
- [152] SEIDEL, Günter ; CANGÜR, Hakan ; ALBERS, Thomas ; MEYER-WIETHE, Karsten: Transcranial Sonographic Monitoring of Hemorrhagic Transformation in Patients With Acute Middle Cerebral Artery Infarction. In: *Journal of Neuroimaging* 15 (2005), Nr. 4, S. 326–330. – URL <http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/j.1552-6569.2005.tb00331.x>
- [153] SEIDEL, Günter ; CLAASSEN, L. ; MEYER, K. ; VIDAL-LANGWASSER, M.: Evaluation of blood flow in the cerebral microcirculation: analysis of the refill kinetics during ultrasound contrast agent infusion. In: *Ultrasound in Medicine & Biology* 27 (2001), August, Nr. 8, S. 1059–1064. – URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TD2-43TFJGN-6/1/6aa1faef06b7f9590d8654a0152cf2b8>
- [154] SEIDEL, Günter ; MEYER, Karsten: Harmonic imaging – a new method for the sonographic assessment of cerebral perfusion. In: *European Journal of Ultrasound* 14 (2001), December, Nr. 2-3, S. 103–113
- [155] SEIDEL, Günter ; MEYER, Karsten: Impact of ultrasound contrast agents in cerebrovascular diagnostics. In: *European Journal of Ultrasound* 16 (2002), November,

Nr. 1-2, S. 81–90. – URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6T6G-47C9J85-B/2/f1b17410efe33755b7a01bbfda86726f>

- [156] SEIDEL, Günter ; MEYER, Karsten ; METZLER, Volker ; TOTH, Daniel ; VIDAL-LANGWASSER, Marion ; AACH, Til: Human cerebral perfusion analysis with ultrasound contrast agent constant infusion: a pilot study on healthy volunteers. In: *Ultrasound in Medicine & Biology* 28 (2002), Februar, Nr. 2, S. 183–189. – URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TD2-45GJ7WM-6/1/ea7fd550098439fb3edd3beba2487401>
- [157] SEIDEL, Günter ; MEYER-WIETHE, Karsten: Ultrasound Perfusion Imaging of Cerebrovascular Disease. In: *Seminars in Cerebrovascular Diseases and Stroke* 5 (2005), Juni, Nr. 2, S. 132–140. – URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/B75K3-4JXXNHJ-B/2/32fcb0756e6a3ab2fda3182c22cb392a>
- [158] SEIDEL, Günter ; MEYER-WIETHE, Karsten ; BERDIEN, Grit ; HOLLSTEIN, Dirk ; TOTH, Daniel ; AACH, Til: Ultrasound Perfusion Imaging in Acute Middle Cerebral Artery Infarction Predicts Outcome. In: *Stroke* 35 (2004), Nr. 5, S. 1107–1111. – URL <http://stroke.ahajournals.org/cgi/content/abstract/35/5/1107>
- [159] SHAH, PM: *Contrast Echocardiography – A Historical Perspective*. Kap. 1, S. 3–9, Kluwer Academic Publishers, 1997
- [160] SLABAUGH, G. ; UNAL, G. ; CHANG, Ti-Chiun: Information-Theoretic Feature Detection in Ultrasound Images. In: *Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS '06. 28th Annual International Conference of the IEEE*, Aug. 2006, S. 2638–2642
- [161] SLABAUGH, G. ; UNAL, G. ; FANG, Tong ; WELS, M.: Ultrasound-Specific Segmentation via Decorrelation and Statistical Region-Based Active Contours. In: *Computer Vision and Pattern Recognition, 2006 IEEE Computer Society Conference on* Bd. 1, 17-22 June 2006, S. 45–53
- [162] SOBOTTA, J. ; PUTZ, Reinhard (Hrsg.) ; PABST, Reinhard (Hrsg.): *Atlas der Anatomie des Menschen, Bd. 1: Kopf, Hals, obere Extremität*. 22. Elsevier, Urban & Fischer, 2005. – URL [http://www.elsevier.de/artikel/1026280&\\_osg=834300](http://www.elsevier.de/artikel/1026280&_osg=834300)
- [163] STEGMANN, Mikkel B.: *Active Appearance Models: Theory, Extensions and Cases*, Technical University of Denmark, Masterarbeit, 2000. – URL <http://www.imm.dtu.dk/~aam/main/>
- [164] STEGMANN, Mikkel B. ; GOMEZ, David D.: A brief introduction to statistical shape analysis / Technical University of Denmark, DTU. URL <http://www2.imm.dtu.dk/pubdb/p.php?403>, 2002. – Forschungsbericht
- [165] TANG, Meng-Xing ; MARI, Jean-Martial ; WELLS, Peter N. T. ; ECKERSLEY, Robert J.: Automatic Attenuation Correction in Ultrasound Contrast Imaging.

- In: *Proceedings of the 13th European Contrast Symposium*. Rotterdam, January 2008
- [166] TANISLAV, C.: *Optimierung von Kontrastmittel und Sondentyp zur Darstellung des Hirnparenchyms mit B-Bild-Sonographie*, Fachbereich Medizin, Justus-Liebig-Universität Giessen, Dissertation, 2005. – URL [http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=978040333&dok\\_var=d1&dok\\_ext=pdf&filename=978040333.pdf](http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=978040333&dok_var=d1&dok_ext=pdf&filename=978040333.pdf)
- [167] TEAGUE, Michael R.: Image analysis via the general theory of moments. In: *J. Opt. Soc. Am.* 70 (1980), Nr. 8, S. 920. – URL <http://www.opticsinfobase.org/abstract.cfm?URI=josa-70-8-920>
- [168] TEH, C.H. ; CHIN, R.T.: On Image Analysis by the Methods of Moments. In: *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 10 (1988), Nr. 4, S. 496–513. – ISSN 0162-8828
- [169] THOMALLA, Götz ; SCHWARK, Christian ; SOBESKY, Jan ; BLUHMKI, Erich ; FIEBACH, Jochen B. ; FIEHLER, Jens ; WEBER, Olivier Z. ; KUCINSKI, Thomas ; JUETTLER, Eric ; RINGLEB, Peter A. ; ZEUMER, Hermann ; WEILLER, Cornelius ; HACKE, Werner ; SCHELLINGER, Peter D. ; RÖTHER, Joachim: Outcome and Symptomatic Bleeding Complications of Intravenous Thrombolysis Within 6 Hours in MRI-Selected Stroke Patients. In: *Stroke* 37 (2006), Nr. 3, S. 852–858
- [170] TÖNNIES, Klaus D.: *Grundlagen der Bildverarbeitung*. Pearson, 2005. – ISBN 3-8273-7155-4
- [171] USINSKAS, A. ; GLEIZNIENE, R.: Ischemic stroke region recognition based on ray tracing. In: *Baltic Electronics Conference, 2006 International*, Oct. 2006, S. 1–4. – ISSN 1736-3705
- [172] VERHOEVEN, J. T. M. ; THIJSSSEN, J. M.: Improvement of Lesion Detectability by Speckle Reduction Filtering: A Quantitative Study. In: *Ultrasonic Imaging* 15 (1993), Nr. 3, S. 181–204. – URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6WXM-45P6930-8/2/9dbd5d4fc2c9404ec22c1f938c1f9b2c>. – ISSN 0161-7346
- [173] VILLRINGER, A ; THEM, A ; LINDAUER, U ; EINHAUPL, K ; DIRNAGL, U: Capillary perfusion of the rat brain cortex. An in vivo confocal microscopy study. In: *Circ Res* 75 (1994), Nr. 1, S. 55–62. – URL <http://circres.ahajournals.org/cgi/content/abstract/75/1/55>
- [174] VOLLRATH, Antje ; KIER, Christian ; MEYER-WIETHE, Karsten ; SEIDEL, Günter ; AACH, Til: Detecting Stripe Artefacts in Ultrasound Parametric Images. In: *Biomedizinische Technik* 50 (2005), September, Nr. S1, S. 1235–1236

- [175] WAGNER, R.F. ; SMITH, S.W. ; SANDRIK, J.M. ; LOPEZ, H.: Statistics of Speckle in Ultrasound B-Scans. In: *Sonics and Ultrasonics, IEEE Transactions on* 30 (1983), May, Nr. 3, S. 156–163. – URL [http://ieeexplore.ieee.org/xpls/abs\\_all.jsp?arnumber=1539480](http://ieeexplore.ieee.org/xpls/abs_all.jsp?arnumber=1539480). – ISSN 0018-9537
- [176] WALTER, U. ; DRESSLER, D. ; BENECKE, R.: Hirnparenchym-Sonographie zur Früh- und Differenzialdiagnostik der Parkinson-Krankheit. In: *Akt Neurol* 31 (2004), Nr. 7, S. 325–332. – URL <http://www.thieme-connect.com/ejournals/abstract/aktneu/doi/10.1055/s-2003-815028>
- [177] WALTER, Uwe ; BEHNKE, Stefanie ; EYDING, Jens ; NIEHAUS, Ludwig ; POSTERT, Thomas ; SEIDEL, Günter ; BERG, Daniela: Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: State of the art. In: *Ultrasound in Medicine & Biology* 33 (2007), Nr. 1, S. 15–25. – URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6TD2-4MMVGK9-5/2/a8e2c92d873a4577c58c6a6fb3b8a186>
- [178] WALTER, Uwe ; KLEIN, Christine ; HILKER, Ruediger ; BENECKE, Reiner ; PRAMSTALLER, Peter P. ; DRESSLER, Dirk: Brain parenchyma sonography detects pre-clinical parkinsonism. In: *Movement Disorders* 19 (2004), Nr. 12, S. 1445–1449. – URL <http://dx.doi.org/10.1002/mds.20232>
- [179] WANG, Zhe ; SLABAUGH, Greg ; UNAL, Gozde ; FANG, Tong: Registration of ultrasound images using an information-theoretic feature detector. In: *Proc. 4th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro ISBI 2007*, 12–15 April 2007, S. 736–739
- [180] WEI, K. ; JAYAWEERA, A. R. ; FIROOZAN, S. ; LINKA, A. ; SKYBA, D. M. ; KAUL, S.: Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion. In: *Circulation* 97 (1998), Feb, Nr. 5, S. 473–483
- [181] WHITE, J. ; CLEMENT, G.T. ; HYNYNEN, K.: Transcranial ultrasound focus reconstruction with phase and amplitude correction. In: *Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on* 52 (2005), Sept., Nr. 9, S. 1518–1522. – ISSN 0885-3010
- [182] WIDDER, Berhard ; GÖRTLER, Michael: *Doppler- und Duplexsonographie der hirnvorsorgenden Arterien*. 6.Auflage. Springer, 2004. – ISBN 3-540-02236-8
- [183] WIESMANN, Martin ; MEYER, Karsten ; ALBERS, Thomas ; SEIDEL, Günter: Parametric Perfusion Imaging With Contrast-Enhanced Ultrasound in Acute Ischemic Stroke. In: *Stroke* 35 (2004), Nr. 2, S. 508–513. – URL <http://stroke.ahajournals.org/cgi/content/abstract/35/2/508>
- [184] WIESMANN, Martin ; SEIDEL, Günter: Ultrasound Perfusion Imaging of the Human Brain. In: *Stroke* 31 (2000), Nr. 10, S. 2421–2425

- [185] WIKIPEDIA: *Ultraschallsonde* — *Wikipedia, Die freie Enzyklopädie*. 2008. – URL <http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Ultraschallsonde&oldid=45785673>. – [Online; Stand 28. September 2009]
- [186] WIKIPEDIA: *Sonografie* — *Wikipedia, Die freie Enzyklopädie*. 2009. – URL <http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Sonografie&oldid=64891864>. – [Online; Stand 25. September 2009]
- [187] WILKENING, W. ; EYDING, J. ; KROGIAS, C. ; ERMERT, H.: Semi-quantitative Ultraschall-Perfusionbildgebung mit Kontrastmitteln zur Bewertung zerebraler Ischämien. In: *Ultraschall in der Medizin* 25 (2004), Nr. S 1, S. WS–02–02
- [188] WILKENING, W. ; EYDING, J. ; KROGIAS, C. ; MEVES, S. ; POSTERT, T. ; ERMERT, H.: Beurteilung der Hirnperfusion bei Schlaganfallpatienten durch Auswertung von Kontrastmittel-Ultraschall-Bildserien. In: *BVM2005*, URL <http://ftp.informatik.rwth-aachen.de/Publications/CEUR-WS/Vol-246/p415.pdf>, 2005
- [189] WILKENING, W. ; POSTERT, T. ; FEDERLEIN, J. ; KONO, Y. ; MATTREY, R. ; ERMERT, H.: Ultrasonic assessment of perfusion conditions in the brain and in the liver. In: *Proc. IEEE Ultrasonics Symposium* Bd. 2. San Juan, Puerto Rico, Oct 2000, S. 1545–1548
- [190] WILKENING, Wilko G.: *Konzepte zur Signalverarbeitung für die kontrastmittelspezifische Ultraschallabbildung*, Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik, Ruhr-Universität Bochum, Dissertation, 2003. – URL [http://www.contrastultrasound.info/wilko\\_wilkening.htm](http://www.contrastultrasound.info/wilko_wilkening.htm)
- [191] WILLIAMS, Quentin R. ; NOBLE, J. A.: A Spatio-temporal Analysis of Contrast Ultrasound Image Sequences for Assessment of Tissue Perfusion. In: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2004*, URL <http://www.springerlink.com/content/xhp0y6jrgn9ac8w6>, 2004, S. 899–906
- [192] WOLF, P. A.: An overview of the epidemiology of stroke. In: *Stroke* 21 (1990), Sep, Nr. 9 Suppl, S. II4–II6
- [193] XIE, Jun ; JIANG, Yifeng ; TSUI, Hung-Tat ; HENG, P.-A.: Boundary Enhancement and Speckle Reduction for Ultrasound Images via Salient Structure Extraction. In: *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on* 53 (2006), Nov., Nr. 11, S. 2300–2309. – ISSN 0018-9294
- [194] ZECCA, Luigi ; BERG, Daniela ; ARZBERGER, Thomas ; RUPRECHT, Petra ; RAUSCH, Wolf D. ; MUSICCO, Massimo ; TAMPELLINI, Davide ; RIEDERER, Peter ; GERLACH, Manfred ; BECKER, Georg: In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage. In: *Mov Disord* 20 (2005), Nr. 10, S. 1278–1285. – URL <http://dx.doi.org/10.1002/mds.20550>

- [195] ZHANG, Dengsheng ; LU, Guojun: Review of shape representation and description techniques. In: *Pattern Recognition* 37 (2004), Januar, Nr. 1, S. 1–19. – URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6V14-49PYM0K-1/1/1fa5976663343db6966a902b2ff5ab79>