

Bolus Harmonic Imaging zur automatischen Erkennung ischämiebedingter Perfusionsdefizite im Gehirn

Automatic Detection of Perfusion Deficits with Bolus Harmonic Imaging

Autoren

A. Maciak¹, G. Seidel², K. Meyer-Wiethe², C. Kier³, U. G. Hofmann³

Institute

¹ Institut für Signalverarbeitung, Universität zu Lübeck

² Neurology, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

³ Institute for Signal Processing, Universität zu Lübeck

Key words

- brain
- ultrasound
- contrast agents
- ischemia/infarction
- image manipulation/reconstruction

Zusammenfassung



Ziel: Die Diagnose zerebrovaskulärer Erkrankungen stützt sich zunehmend auf den Einsatz ultraschallbasierter Verfahren. Das kontrastmittelgestützte, transkranielle Bolus Harmonic Imaging (BHI) hat hierbei einen hohen Stellenwert. Die Auswertung der aufgezeichneten Bildsequenz erfolgt durch geübte Ärzte jedoch manuell und ist somit zeitaufwendig. Das Ziel der hier beschriebenen drei Verfahren ist die sichere, vollautomatische Erkennung von Perfusionsdefekten des Gehirns.

Material und Methoden: Mit dem BHI werden Ultraschallbildsequenzen aufgezeichnet, die die Kontrastmitteldynamik im Gehirn wiedergeben. Diese Bilder werden mit drei verschiedenen Verfahren automatisch ausgewertet. Zum einen wird ein regelbasiertes System beschrieben, welches aus den aufgezeichneten Ultraschallbildern Parameterbilder extrahiert und diese mithilfe von Expertenwissen nach perfundierten und minderperfundierten Gehirnarealen klassifiziert. Zum zweiten erfolgt die Klassifikation der Gehirngewebe unüberwacht mit dem K-Means-Verfahren. Hierzu wird jedes der Parameterbilder als eine Dimension des zu klassifizierenden Merkmalsraums betrachtet, sodass eine unüberwachte Segmentierung der minderperfundierten Gehirnbereiche möglich ist. Drittens wird die gesamte Bildsequenz anhand der Kontrastmitteldynamik pixelweise klassifiziert. Hierbei kann darauf verzichtet werden, Parameterbilder extrahieren zu müssen. In allen drei Fällen ist es im Anschluss notwendig, die beim HI auftretenden Streifenartefakte automatisch zu erkennen. Abschließend wird ein Aussagenbild generiert, in dem die gefundenen Minderperfusionen markiert sind.

Ergebnisse: Die drei Verfahren wurden auf einem 26 Patienten umfassenden Kollektiv klinisch validiert. Hierbei hat sich herausgestellt, dass insbesondere die Segmentierung anhand der

Abstract



Purpose: The diagnosis of ischemic stroke relies increasingly on the usage of ultrasound-based methods. One of the recent methods is the transcranial, contrast agent-based Bolus Harmonic Imaging (BHI) method. The captured image sequence is manually examined by clinical experts thus resulting in a time-consuming procedure. The purpose of this study is to evaluate three different methods to analyze BHI image sequences automatically for the detection of ischemic brain tissue.

Materials and Method: BHI captures an image sequence that provides information on the dynamic behavior of the ultrasound contrast agents. This image sequence is analyzed using three different procedures. First a system relying on expert knowledge is used to determine perfusion defects. This procedure requires parametric images, which are previously extracted from the image sequence. The parameter images are then categorized by an unsupervised classification method in well-perfused and ischemic tissue by regarding the parametric images as features describing the perfusion. Thirdly, the whole image sequence can be interpreted as a pixel-by-pixel behavior out of contrast agents. The dynamic curve of each pixel can be automatically classified as perfused and ischemic tissue by the K-Means method without extracting parametric images. In all three cases a closing step is necessary for the accurate interpretation of the results. Transcranial ultrasound imaging produces typical stripe artifacts that have to be detected and eliminated. A result image is then created and provides a conclusion about perfusion reduction in brain tissue.

Results: All three methods have been validated on the basis of 26 patients by clinical experts. The segmentation on the contrast agent kinetics has proven to be most effective. According to our

eingereicht 22.2.2007

akzeptiert 24.12.2007

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2008-1027190

Online-Publikation: 2008

Ultraschall in Med 2008; 29:

1–9 © Georg Thieme Verlag KG

Stuttgart · New York ·

ISSN 0172-4614

Korrespondenzadresse

Adam Maciak

Institut für Signalverarbeitung,

Universität zu Lübeck

Ratzeburger Allee 160

23560 Lübeck

Tel.: ++49/67 21/98 89 41

Fax: ++49/4 51/5 00 58 02

am@avallia.com

Kontrastmitteldynamik dazu geeignet ist, Minderperfusionen automatisch zu erkennen. Es konnte auf diesem Patientenkollektiv eine Sensitivität von 100% bei einer Spezifität von 100% erreicht werden.

Schlussfolgerungen: Alle drei Verfahren erscheinen geeignet, ischämische Gehirngebiete zu erkennen. Hierbei liefert die Klassifikation von Gehirngebieten nach der Kontrastmitteldynamik die besten Ergebnisse, da sie robust gegenüber Rauschen ist. Zudem ist es das schnellste Verfahren, da die Extraktion von Parameterbildern entfällt. Es ist notwendig, die Sensitivität und Spezifität auf einem größeren Patientenkollektiv zu validieren. Eine sichere, vollautomatische Erkennung von Perfusionsdefekten direkt am Patientenbett scheint somit möglich zu sein.

Einleitung

Akute Ischämie ist auf Perfusionsdefizite im Gehirn zurückzuführen. Zur differenzierten Therapieplanung ist es notwendig, Informationen über den aktuellen Perfusionszustand des Gehirns auf minimalinvasivem Wege zu erhalten. Ultraschallverfahren (US) sind ein noch junger Ansatz, um Hirnperfusion darzustellen, und bieten gegenüber den gängigen MRT/CT-basierten Verfahren nicht nur Kostenvorteile. Als Bedside-Methoden können sie bei unruhigen Patienten angewendet werden und erlauben eine rasche Untersuchung des Patienten [1–5]. Insbesondere konnten in [6] Harmonic-Imaging-Verfahren gegen Perfusions-MRT-Verfahren erfolgreich validiert werden. Erste Studien haben die Differenzierbarkeit nicht perfundierten Gewebes zu kontrastmittelverstärktem Gewebe mit semi-automatischen Softwaresystemen zur Bildauswertung bereits gezeigt [7, 8].

In [9, 10] wurde eine Software zur Klassifikation von Gewebe in Perfusionsdefekte und normal perfundiertes Gewebe eingesetzt. Die Klassifizierung erfolgte über die Signalintensität, was es nötig machte, proprietäre Emissionstechniken (Contrast Pulse Sequencing) mit aufeinander abgestimmter Hard- und Software zu verwenden. Dadurch ist eine Unabhängigkeit vom US-Gerät und UKM nicht gegeben. Ansonsten ist den Autoren zum gegebenen kein weiteres Software-System bekannt, welches Perfusionsdefekte anhand von BHI automatisch oder wenigstens semi-automatisch erkennt.

Für die Visualisierung der Hirnperfusion kommen im Wesentlichen kontrastmittelgestützte Verfahren zum Einsatz [11–14], obwohl auch die Dopplersonografie prinzipiell für die Messung der Hirnperfusion geeignet erscheint [15, 16]. Der Einsatz von Ultraschallkontrastmitteln (UKM) bietet jedoch unter anderem den Vorteil der regionalen Hirnperfusionsdarstellung mit deutlich höherer Auflösung als die dopplersonografischen Verfahren. Das UKM enthält gasgefüllte Mikrobubbles, welche die Echogenität des perfundierten Gewebes bei Verwendung nicht-linearer Ultraschallverhalten steigern [17].

patient database, it provides the highest detection accuracy, resulting in a sensitivity of 100% and a specificity of 100%.

Conclusion: The presented methods seem to be adequate for detecting ischemic brain tissue. The classification of contrast agent kinetics provides the best results and has further advantages. It is robust with respect to noise and the calculation is fast because the extraction of parametric images is omitted. The very high sensitivity and specificity must be validated in a larger patient population. Reliable and automated detection of perfusion defects at the bedside seems to be possible.

Technische Grundlagen

Wenn niederfrequente US-Wellen (1,8 MHz) auf diese Mikrobubbles treffen, emittieren diese harmonischen Schwingungen in verschiedenen Frequenzen. Diese harmonischen Schwingungen können selektiv analysiert werden. Die Lokalisation des reflektierenden Gewebes ist auf die Laufzeit des Echos zurückzuführen. Über die Intensität des reflektierten Ultraschallsignals werden Rückschlüsse über die Konzentration des Kontrastmittels im Gewebe ermöglicht [18, 19].

Das hier angewendete BHI basiert darauf, dass dem Patienten das UKM als Bolusinjektion appliziert wird. Gleichzeitig wird die Schallsonde an den Temporalknochen der Schädelkalotte angelegt und die zweite harmonische Schwingung des reflektierenden Gewebes gemessen [9, 20]. Somit werden Bilder aufgezeichnet, welche die Verteilung des UKM im Gehirn wiedergeben [13, 20].

Wird für jede Koordinate der Ultraschallbildsequenz die Signalintensität über die Zeit projiziert, ergibt sich ein Zeit-Intensitätsverlauf (Time Intensity Curve, TIC). Perfundiertes Gewebe besitzt bei Applikation eines KM im Bolus einen charakteristischen Verlauf, der als Boluskinetik bezeichnet wird [21]. ■■■■

► **Abb. 1** zeigt abgetastete und modellhafte TICs. Die Abschnitte der TICs haben eindeutige Bedeutungen. Erst wird das UKM im Blutstrom eingewaschen, verbleibt kurz auf einem Peak und wird langsam verdünnt und ausgewaschen.

Minderperfundiertes Gewebe und Gehirnregionen, die durch Beschallungsartefakte nicht zugänglich sind, weisen derlei charakteristische Kurven nicht auf. Aus diesen TICs lassen sich perfusionsbeschreibende Parameter extrahieren.

Solche Parameter können die Peak Intensity (PI), Time to Peak (TTP), Area under Curve (AUC) und Slope sein. Hierbei stellt PI das Maximum der Signalintensität dar, TTP die Zeit vom Beginn des Signalanstiegs bis zum Erreichen des Maximums, AUC die gemessene Fläche unter dem ansteigenden Teil der Intensitätskurve und Slope die mittlere Steigung in der Kontrastmittel-Einwaschphase. Es hat sich herausgestellt, dass die Parameter PI und TTP am stärksten zur Gehirnperfusion korrelieren [22, 23]. Solche Parameter werden für jede Koordinate zu Parame-

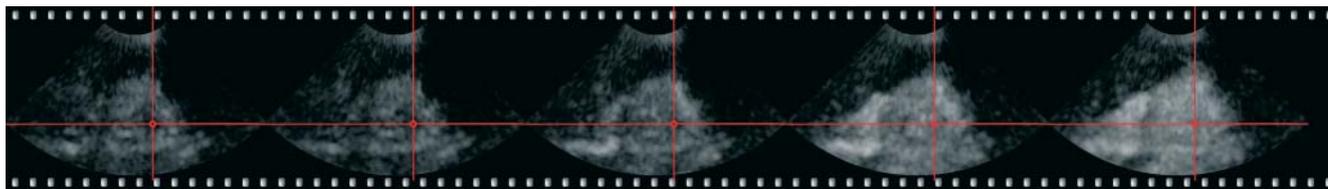


Abb. 1 Ausschnitt aus einem Ultraschallscan. Die Bilder wurden zu Zeitpunkten von 3, 6, 9, 12 und 15 Sekunden nach UKM-Gabe ermittelt.

terbildern zusammengestellt. Verschiedene Autoren bezeichnen diese Bilder auch als parametrische Bilder.

Die Bedeutung dieser Parameter ist entscheidend, um Aussagen über die tatsächliche lokale Perfusion zu ermöglichen. Ein niedriger PI-Wert deutet auf wenig Kontrastmittel hin, sodass es ein Indiz für niedrige Perfusion ist. Ein hoher PI-Wert kann allerdings sowohl auf eine hohe Kontrastmittelkonzentration als auch auf Rauschen hinweisen. Ein hoher TTP-Wert kann auf Perfusionsdefekte hinweisen, während ein niedriger TTP sowohl durch eine Hyperperfusion als auch durch sprunghafte Signalunterschiede wie Speckle-Rauschen verursacht werden kann.

Da Ultraschallbildgebung durch Signalrauschen kontaminiert ist, finden sich in den TICs starke Rauschanteile wieder. Insbesondere geht das typische Speckle-Rauschen zu Lasten der Bildqualität. Da die Glättung der einzelnen Bilder der Ultraschallsequenz zeitaufwendig und rechenintensiv ist [24, 25], wird hier ein anderer Ansatz verfolgt. Anstatt Bild für Bild zu entrauschen, werden die TICs geglättet. Anschließend werden die TICs wieder zu einer Bildsequenz zusammengestellt.

Ziel der Anwendung

Das Ziel zur Auswertung von BHI-Bildmaterial ist ein vollautomatisches System, welches im Rahmen der Computer Aided Diagnosis minderperfundierte Gehirnregionen selbstständig erkennt und markiert. Wichtige Aspekte, die berücksichtigt werden, sind eine Unabhängigkeit vom eingesetzten UKM und Ultraschallgerät. Somit bleibt gewährleistet, dass eine Migration des Systems möglich ist.

Hierbei werden die beiden prinzipiell verschiedenen Möglichkeiten untersucht, zum einen in Anlehnung an die Perfusion CT- oder MRT-Parameter zu extrahieren, die die Perfusion beschreiben, zum zweiten direkt die Boluskinetik zu untersuchen und anhand dieser Aussagen über die Perfusion zu treffen [26].

Material und Methoden



Übersicht

Nachfolgend werden drei Verfahren vorgestellt, welche die Segmentierung von minderperfundierte Hirngewebe ermöglichen. Das erste Verfahren segmentiert ischämische Gehirnregionen auf Parameterbildern, indem über expertenbasierte Regeln Gehirnregionen zu ischämischen oder nicht ischämischen Gehirnregionen klassifiziert werden.

Das zweite Verfahren arbeitet bereits losgelöst vom Expertenwissen und segmentiert ischämische Gehirnregionen basierend auf den Perfusionsparametern (PI, TTP, AUC) eines jeden Bildpunktes. Zu jeder Koordinate wird ein Merkmalsvektor bestehend aus diesen Perfusionsparametern erstellt. Dieser Merkmalsraum wird mit dem K-Means-Verfahren überwacht in verschiedene Cluster partitioniert. Ischämische Regionen liegen in charakteristischen Clustern.

Für das dritte Verfahren ist die Extraktion von parametrischen Bildern nicht notwendig. Da die Bilddaten die zeitliche Veränderung der Konzentration der Kontrastmitteldynamik darstellen, können für jede dargestellte Gehirnregion Zeit-Intensitätskurven ermittelt werden. Diese Signalkurven stellen somit die Signalintensität über die Zeit dar. Somit können diese Zeit-Intensitätskurven als Merkmale der Boluskinetik interpretiert werden. Nun kann dieser Merkmalsraum überwacht geklustert wer-

den. Das Resultat sind verschiedene Cluster, die jeweils Perfusionsdefekte und normalperfundierte Gewebe enthalten.

Die Ergebnisse aller drei Verfahren werden nachbearbeitet. Der Hauptgrund ist das Auftreten von Streifenartefakten. Die physikalische Ursache dieser Artefakte liegt meist nah am Schallkopf. Wenn Unregelmäßigkeiten in der Schädelkalotte den Ultraschall reflektieren, entsteht eine streifenförmige Abschattung entlang des Ultraschallkegels. Diese wird Streifenartefakt genannt. Da Streifenartefakte ähnliche charakteristische Eigenschaften wie Ischämien aufweisen, ist es unbedingt notwendig, diese korrekt zu erkennen. Die Erkennung von Streifenartefakten geschieht über geometrische Momente. Exzentrische Streifenartefakte lassen sich hiermit robust und schnell ermitteln.

Im Anschluss entstehen Binärbilder, die zur Auswertung ischämischer Gehirnregionen herangezogen werden können. In diesen Binärbildern wird die kontralateral zur Beschallung liegende Hemisphäre ausgeblendet und die größte zusammenhängende Fläche gesucht und als Ischämie markiert.

Material

Die Akquisition des Bildmaterials erfolgt mit einem SONOS 5500 Ultraschallgerät (Philips) mit einem Sektor-Schallkopf (S3) bei 1,8 MHz. Als UKM wird das Kontrastmittel Sonovue™ eingesetzt (2,4 ml pro Bolusinjektion, gefolgt von 10 ml NaCl 0,9%). Es werden Bilder sowohl von rechts als auch von links durch das transtemporale Schallfenster aufgezeichnet (Untersuchungstiefe 10 cm, dienzephalere Untersuchungsebene). Die Bildaufnahme erfolgt im zeitlichen Abstand von 1,5 Sekunden bei 30 bis 60 Bildern pro Patient, die digital auf einer magneto-optischen Platte zur späteren Bildanalyse gespeichert werden (☛ Abb. 2).

Im Anschluss folgt eine Vorverarbeitung zur Reduktion des Rauschens. Für jede Bildkoordinate wird ein Zeit-Intensitätsverlauf erstellt. Anschließend wird das folgende physikalische Modell [27] an die Daten mit dem Verfahren der kleinsten Quadrate (Least Squares Fit) angepasst:

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

Hierbei bezeichnet $I(t)$ die Signalintensität als Funktion über die Zeit. Mit a_0 wird die Baseline-Intensität bezeichnet. Den Bolusanstieg des UKM liefert die logistische Funktion $(1 + e^{-a_3(t-t_0)})^{-1}$ mit a_3 als durchschnittliche Steigung und t_0 als Beginn der Steigung. Der UKM-Signalabfall wird über $e^{-a_2 t}$ angegeben. Mit a_2 wird die Halbwertszeit und mit a_1 die Sättigung des UKM im Plasma bezeichnet. Als LSF-Methode wird das Gauß-Newton-Verfahren gewählt.

Die Vorteile eines solchen Fits gegenüber Interpolations oder Tiefpassfilterung liegen hauptsächlich in zwei Punkten begründet. Zum einen wird der globale Fehler der gesamten Stützstellen gegenüber dem Modell minimiert (LSF), zum zweiten ergibt sich eine gute Extrapolationseigenschaft, falls Daten benötigt werden, die außerhalb des Datenintervalls liegen. Der Nachteil der numerischen Stabilität ist dank genügend vieler Datenpunkte vernachlässigbar.

Dieser Fit für jede Koordinate resultiert in stetigen TICs. Jetzt können wieder im Abstand von 1500 ms Datenpunkte abgetastet werden. Zu jedem Zeitpunkt werden somit genauso viele TICs abgetastet, wie es auf Bildpunkte in den ursprünglichen Bildern gibt. Aus den abgetasteten Punkten ergibt sich ein Bild.

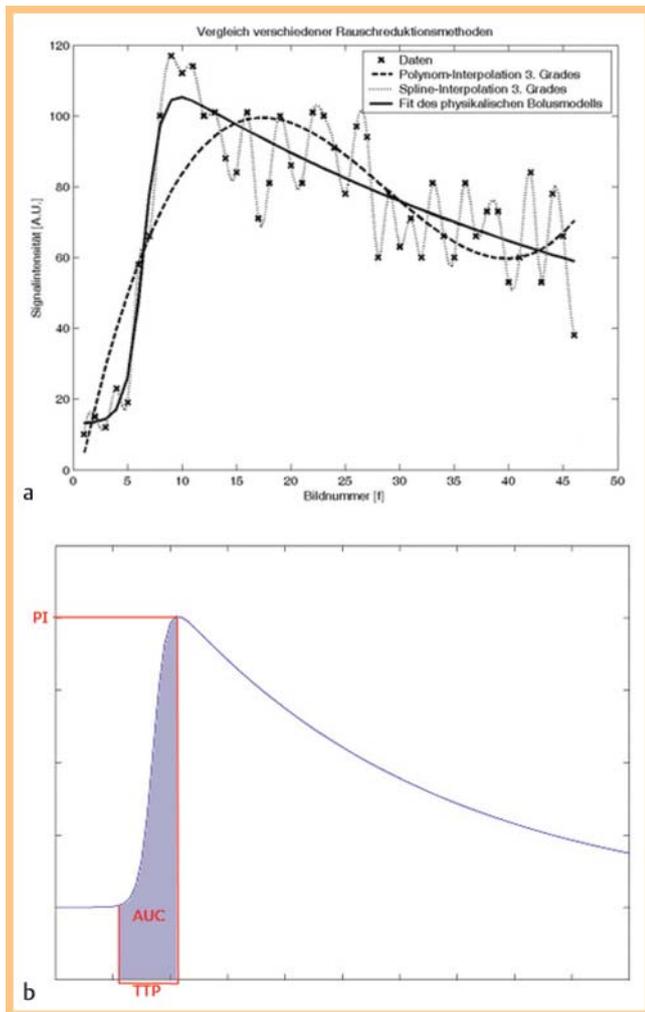


Abb. 2 **a** Der abgetastete Zeit-Intensitätsverlauf (Kreuze). Eine kubische Polynom-Interpolation (unterbrochene Linie) gegenüber einer kubische Spline-Interpolation (gestrichelt) gegenüber eines rechenintensiven Fits nach einem pharmakologischen Modells nach Brix [23, 24] (durchgezogen). **b** Der Zeit-Intensitätsverlauf einer bestimmten Gehirnregion nach dem Fit mit dem physikalischen Modell. Das UKM wird ein- und wieder ausgewaschen, was im charakteristischen Signalverlauf resultiert. Typische Messgrößen der Perfusionsbildgebung sind Time To Peak (TTP), Area Under Curve (AUC) und Peak Intensity (PI).

Da die TICs zu den Originalzeitpunkten wiederabgetastet werden, ergibt sich wiederum eine Bildsequenz. Hieraus ergeben sich rauschreduzierte Bilder f_0, \dots, f_n .

Anschließend werden zwei prinzipiell verschiedene Möglichkeiten zur Auswertung des Bildmaterials untersucht. Zum einen kann die Auswertung über die Extraktion von Parameterbildern erfolgen (Auswertung durch Clusterisierung der Parameterbilder, Auswertung nach Regeln), zum anderen kann eine direkte Auswertung anhand von Zeit-Intensitätskurven durchgeführt werden (parameterbildfreie Auswertung).

Es folgt eine Glättung der Kanten mithilfe von morphologischen Operatoren. Da alle drei Verfahren ebenfalls Abschattungsartefakte (Streifenartefakte) mitsegmentieren, erfolgt nun die Erkennung von Streifenartefakten und die Entfernung der Bildanteile der gegenseitigen Hemisphäre. Zum Schluss wird die größte segmentierte Fläche gesucht. Diese Fläche wird als die gesuchte Ischämie markiert.

Segmentierung von Perfusionsdefekten

Zur Segmentierung minderperfundierter Gehirnareale werden nachfolgend drei verschiedene Verfahren vorgestellt. Die ersten beiden Verfahren extrahieren parametrische Bilder. Die Segmentierung läuft anschließend auf den parameterischen Bildern ab. Das dritte Segmentierungsverfahren segmentiert Perfusionsdefekte ohne die vorherige Extraktion von parametrischen Bildern.

Extraktion von Parameterbildern

Für jede durch die US-Bilder dargestellte Gehirnkoordinate werden aus den Ultraschallbildsequenzen Parameter ermittelt, die zu unterschiedlichen Parameterbildern zusammengesetzt werden. Es haben sich die beiden Parameter PI und TTP bewährt, welche folgendermaßen für eine Koordinate \bar{p} bestimmt werden:

$$TTP(\bar{p}) = t_{\max}(\bar{p}) - t_0(\bar{p})$$

$$PI(\bar{p}) = i_{\max}(\bar{p}) - i_0(\bar{p})$$

Dabei bezeichnet $t_0(\bar{p})$ den Zeitpunkt des ersten signifikanten Anstiegs der Signalintensität des perfundierten Hirngewebes an der Koordinate $\bar{p} = (x, y)$ (Pixel). Dieser Zeitpunkt kann bestimmt werden, indem für jeden Punkt die Steigung, also die Ableitung, betrachtet wird. Anschließend wird vom Beginn des zeitlichen Verlaufs der Punkt gesucht, der eine Mindeststeigung (hier 2) übertrifft. Dieser Punkt markiert den Zeitpunkt $t_0(\bar{p})$. Durch die vorhergehende modellbasierte Rauschreduktion können mehrere signifikante Steigungen in Zeit-Intensitätsverlauf ausgeschlossen werden.

Mit $t_{\max}(\bar{p})$ wird der Zeitpunkt der maximalen lokalen Intensität bezeichnet. Dieser wird pixelweise über alle Bilder aus den lokalen Intensitätswerten ermittelt:

$$t_{\max}(\bar{p}) = \max\{s_0(\bar{p}), s_1(\bar{p}), \dots, s_n(\bar{p})\}.$$

Die Baseline-Intensität $i_0(\bar{p})$ bezeichnet den Mittelwert der Intensitätswerte vom ersten Frame bis zu dem Frame $t_0(\bar{p})$, bei dem der erste signifikante Anstieg ermittelt werden kann.

Die maximale lokale Intensität $i_{\max}(\bar{p})$ kann über den schon vorher bestimmten Zeitpunkt $t_{\max}(\bar{p})$ ermittelt werden, da

$$i_{\max}(\bar{p}) = s_{t_{\max}(\bar{p})}.$$

Der Parameter AUC ist das Integral des Zeit-Intensitätsverlaufs zwischen dem ersten signifikantem Anstieg und dem Peak. Er ergibt sich folgendermaßen:

$$AUC(\bar{p}) = \sum_{k=t_0}^{t_0+C} s_k(\bar{p}) - i_0(\bar{p})$$

Clusterisierung der Parameter

Die **Abb. 2b** zeigt die drei Parameter in der Signalkurve. Drei Beispiele für solche Parameterbilder sind in **Abb. 3** zu sehen. Somit werden für jeden Bildpixel drei Parameter ermittelt. Diese Parameter werden zu einem dreidimensionalen Merkmalsvektor

$$m(\bar{p}) = \begin{pmatrix} PI(\bar{p}) \\ TTP(\bar{p}) \\ AUC(\bar{p}) \end{pmatrix}$$

für einen Punkt \bar{p} zusammengefasst. Diese Merkmalsvektoren unterscheiden sich prinzipiell, wenn Regionen gut oder schlecht perfundiert sind. So besitzen Merkmalsvektoren von gut perfundierten Gehirngebieten einen hohen PI-Wert (ab 120), einen ge-

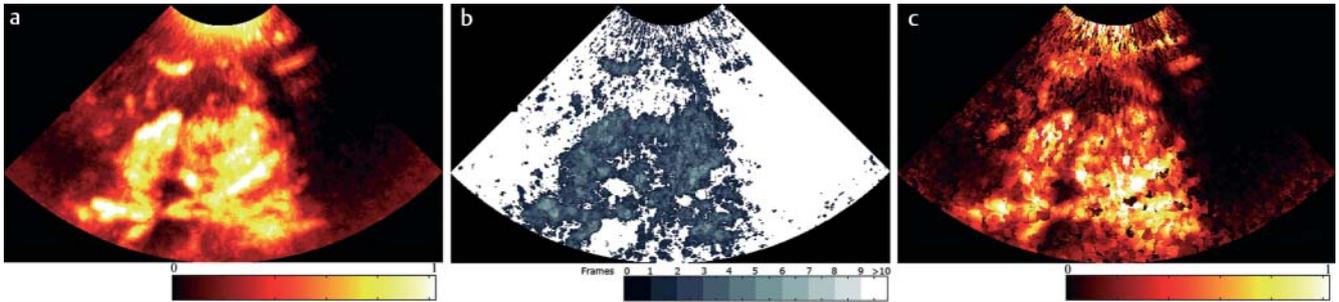


Abb. 3 Die drei Parameterbilder. **a** Das Peak-Intensity-Bild, welches die maximal in allen Bildern an gleicher Stelle vorhandene Signalintensität zeigt. **b** Time to Peak, welche die Zeit vom Beginn des KM-Anstiegs bis zum Errei-

chen des Peaks repräsentiert. **c** Area Under Curve, welche die Fläche der Kurve zwischen Beginn des Anstiegs und Peak darstellt.

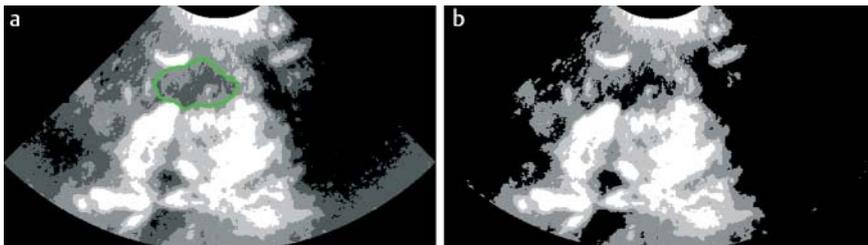


Abb. 4 **a** Beispiel für die Clusterbildung mit 5 Clustern. Unterschiedliche Grautöne repräsentieren die Zugehörigkeit zu unterschiedlichen Clustern. **b** Zwei charakteristische Cluster, die minderperfundiertes Gehirngewebe darstellen, sind bereits verschmolzen worden.

ringen TTP-Wert (unter 5) und einen hohen AUC-Wert (ab 300). Perfusionsdefekte und Streifenartefakte weisen Merkmalsvektoren mit niedrigen PI-Werten (unter 100), langen TTP-Zeiten (ab 8) und mittleren AUC-Werten (um 200) auf. Für die Grenzbereiche dazwischen müssen Verfahren genutzt werden, welche automatisch entscheiden können, ob eine Gehirnregion perfundiert ist oder einen Perfusionsdefekt darstellt.

Der aus diesen dreidimensionalen Merkmalen bestehende Merkmalsraum wird mit dem iterativen, partitionierenden K-Means-Verfahren unüberwacht in 5 Cluster partitioniert [28–30]. Das K-Means-Verfahren arbeitet iterativ. Von einer geratenen Startbelegung für k verschiedene Clusterzentren werden Merkmalsvektoren einer jeden Bildkoordinate zu dem Cluster hinzugefügt, zu dem der euklidische Abstand am geringsten ist. Anschließend werden neue Clusterzentren aus den Merkmalen der jeweiligen Cluster durch Mittelung berechnet. Jetzt können die Merkmale den jeweiligen Clustern neu zugeordnet werden, da sich die Clusterzentren ja verändert haben. Der Vorgang der Neuberechnung der Clusterzentren und Clusterzuordnung von Merkmalen wechselt sich ab und wiederholt sich so lange, bis sich die Clusterzentren nicht mehr ändern. Dieses geschieht meist nach wenigen Iterationsschritten (hier 15 bis 20).

Nun liegen Gehirnregionen mit ähnlichen PI-, TTP- und AUC-Werten in gleichen Clustern. Da die Cluster disjunkt zueinander sind, liegen Merkmalsvektoren, die unterschiedlich perfundierte Gehirnregionen repräsentieren, in unterschiedlichen Clustern, während Merkmalsvektoren, die ähnlich perfundierte Gehirnregionen repräsentieren, auch in gleichen Clustern liegen. Aus diesem Grund werden die beiden Cluster, deren Clusterzentren den niedrigsten euklidischen Abstand zum Vektor $v_z = (0,0,0)^T$ aufweisen, verschmolzen. Die restlichen drei Cluster werden zu einem zweiten Bereich verschmolzen. Es entsteht somit ein Binärbild, in dem minderperfundierte Gehirnbereiche mit weiß und perfundierte Gehirnbereiche mit schwarz dargestellt werden. Einige Zwischenergebnisse sind in **Abb. 4** dargestellt.

Im Anschluss erfolgt die Glättung der Kanten des entstandenen Binärbildes mit dem morphologischen Opening- und Closing-Operatoren mit rundem Strukturelement mit Radius 7. Diese Operation ist nicht zwingend notwendig, sorgt aber dafür, dass kleine Bereiche falschklassifizierter Pixel entfernt werden sowie Kanten geglättet werden. Danach beginnt die Erkennung von Streifenartefakten.

Regelbasierte Auswertung

Eine zweite Möglichkeit, ein solches binäres Aussagenbild zu erzeugen, ist die expertenbasierte Auswertung der Parameterbilder. Zwei klinische Experten (GS und KM-W) haben Regeln bestimmen können, anhand derer die Klassifikation in perfundiertes und ischämisches Gewebe möglich ist [21, 22]. Wenn der TTP-Wert über 4 Sekunden und die PI unter 1/3 der maximal im Bild vorhandenen Signalintensität ist, so liegt eine signifikante Perfusionsstörung vor. Für den Parameter AUC konnten keine eindeutigen Grenzwerte bestimmt werden. Somit kann die Anwendung der Regeln

$$\text{BIN_PI}(\bar{p}) = \text{PI}(\bar{p}) < 0,33 \quad \text{m-true: false}$$

$$\text{BIN_TTP}(\bar{p}) = \text{TTP}(\bar{p}) \geq 4 \quad \text{true: false}$$

automatisch erfolgen. Die binären Bilder kodieren in weiß, ob eine Regel zutrifft (Indiz für Perfusionsstörung) oder nicht (schwarz). Die Verschmelzung beider Bilder mit dem logischen AND-Operator führt zu einem binären Aussagenbild, welches Aufschluss über Perfusionsstörungen gibt. Beispiele hierfür zeigt die **Abb. 5**. Mithilfe der morphologischen Operatoren werden Ränder des Binärbildes geglättet. Die Streifenartefakterkennung schließt sich hiernach an.

Parameterbildfreie Auswertung

Das Ziel dieses Verfahrens ist es, anhand der Ultraschallbildsequenz Ischämien zu klassifizieren, ohne beschreibende Parameter extrahieren zu müssen. Dadurch treten die Fehler, die bei der Ermittlung der PI und TTP bei starken Signalschwankungen gemacht werden können, nicht auf. Die Rauschreduktion kann bei starken Signalschwankungen den Rauschanteil vom tatsächli-

chen Signal nicht genügend trennen. Somit kann es durchaus passieren, dass das Fitting des Modells zu einem verfrühten Signalanstieg führt. Diese resultiert in fehlerhaften Parametern.

Da die Erstellung der Parameterbilder zeitaufwendig ist, tritt als Nebeneffekt eine deutliche Beschleunigung der Segmentierung auf. Der gesamte Zeit-Intensitätsverlauf einer Region wird als ein Merkmalsvektor aufgefasst [26]. Ein solcher Merkmalsvektor sieht für eine Ultraschallbildsequenz beispielsweise so aus:

$$v_z = (10,15,12,23,19,58,66,100,117,\dots,100,91,78,71)^T$$

Wenn die Signalintensität über die Zeit abgetragen wird, entsteht ein Zeit-Intensitätsverlauf wie in **Abb. 5a**.

Dieses geschieht für alle dargestellten Koordinaten. Dieser Merkmalsraum wird mit dem zuvor vorgestellten K-Means-Verfahren unüberwacht partitioniert. Dieses resultiert in 5 Clustern, in denen perfusionsgestörte und normal perfundierte Regionen enthalten sind. Anschließend erfolgt eine Zusammenfassung von perfusionsgestörten Gehirnarealen. Dieses erfolgt über die Verschmelzung charakteristischer Cluster.

Hierbei werden mit charakteristischen Clustern diejenigen Cluster bezeichnet, deren Merkmalsvektoren zwar in verschiedenen Clustern liegen, jedoch ähnlich zueinander sind. Als Ähnlichkeitsmaß wird hier die euklidische Distanz der Merkmalsvektoren zueinander gewählt. **Abb. 6c** zeigt 5 verschiedene Clusterzentren. Die Ähnlichkeit zueinander ist gut ersichtlich.

Experimentell konnte ermittelt werden, dass Perfusionsstörungen oder Artefakt-Areale in zwei a priori bekannten Clustern liegen, während Merkmalsvektoren von normal perfundiertem Gehirngewebe sich auf die restlichen drei Cluster verteilen.

Diese Verschmelzung resultiert in einem Binärbild, welches mit dem morphologischen Operatoren Opening und Closing nachbearbeitet wird, um einzelne Ausreißer zu entfernen und Ränder zu glätten. **Abb. 6** zeigt einen solchen Segmentierungsablauf. Darüber hinaus zeigt diese Abbildung auch die Vektoren der 5 Clusterzentren, wenn diese über die Zeit aufgetragen wer-

den. Im Anschluss erfolgt die Glättung der Ränder mit morphologischen Opening und Closing sowie die Streifenartefakterkennung.

Nachverarbeitung

Bildartefakte neigen zu ähnlichem oder gar gleichem Signalverhalten wie Perfusionsdefekte. Aus diesem Grund werden Bildartefakte mit allen drei vorgestellten Verfahren mitsegmentiert. Im Anschluss an die Segmentierung muss eine Detektion dieser Bildartefakte erfolgen. Die bei der transkraniellen Sonografie typischen Bildartefakte sind streifenförmige Abschattungen, die robust mit der nachfolgend vorgestellten Streifenartefakterkennung detektiert werden.

Erkennung von Streifenartefakten

Im Anschluss an jedes Verfahren folgt die Erkennung von Streifenartefakten [31]. Streifenartefakte sind Abschattungen der Signalintensität entlang der Schallrichtung. Ihr Zeit-Intensitätsverlauf ähnelt denen von ischämischen Gehirnregionen. Die Ursachen für diese Abschattungen liegen nah an der Schallsonde, z. B. eingeschlossene Luftbläschen oder Unregelmäßigkeiten im Knochen. Diese Abschattungen erstrecken sich somit über die volle Eindringtiefe des Ultraschalls, da eine Reflektion des Ultraschalls an dieser akustischen Impedanz erfolgt. Streifenartefakte haben eine charakteristische Form. Sie sind lang und oftmals schmal und haben somit eine hohe Exzentrizität.

Zur Erkennung von runden oder exzentrischen Objekten eignet sich die geometrische Exzentrizität [32]. Diese wird über die zentralen Momente 2. Ordnung [33] $m_{0,2}, m_{2,0}, m_{1,1}$ definiert als

$$\varepsilon = \frac{(m_{2,0} - m_{0,2})^2 - 4m_{1,1}^2}{(m_{2,0} + m_{0,2})^2}$$

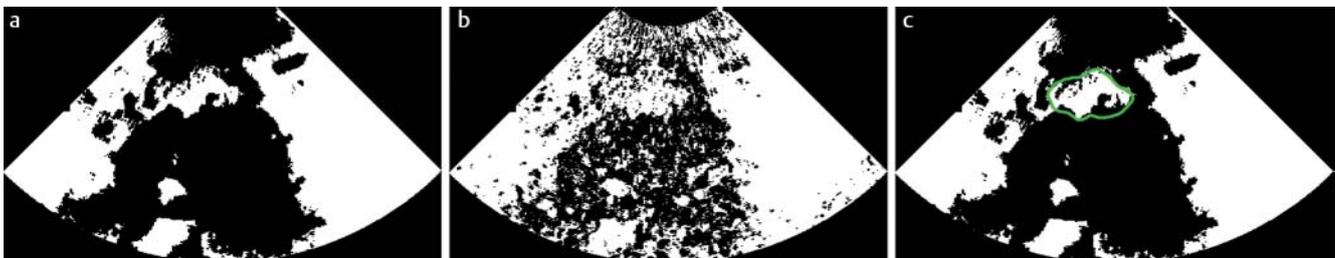


Abb. 5 a Binäres Resultat der PI-Regel. b Binäres Resultat der TTP-Regel. c Binäres Resultat beider Regeln durch logisches AND verknüpft. Die Ischämie ist mit grau umrandet.



Abb. 6 a Ergebnis des K-Means-Verfahrens. Das Bild ist in 5 Grautönen eingefärbt. Es folgt die Verschmelzung charakteristischer Cluster. b Resultierendes Binärbild mit Ischämien und Artefakten in einem Cluster und

perfundierten und vom US-Kegel nicht erfasstem Gewebe im anderen Cluster. c Die fünf Clusterzentren aufgetragen als Signalintensität über die Zeit. Der charakteristische Zeit-Intensitätsverlauf ist deutlich sichtbar.

Die geometrischen Momente zweiter Ordnung ergeben sich aus den Grauwerten des Objektes und werden auf den Schwerpunkt normiert. Die Momente $m_{p,q}$ werden nach folgender Formel berechnet:

$$m_{p,q} = \sum_{k=1}^N \sum_{l=1}^M (k - \bar{k})^p (l - \bar{l})^q f(k,l)$$

Hierbei stellt $n = p + q$ die Ordnung des Momentes dar. Mit $f(k, l)$ wird der Grauwert an der Koordinate k, l zurückgegeben. Mit \bar{k}, \bar{l} wird der Mittelpunkt des Objektes bezeichnet.

Die Exzentrizität nimmt Werte zwischen 0 für rundliche und 1 für längliche Objekte [32, 34] an. Da Streifenartefakte unterschiedlich breit sein können, wird das Eingabebild in 32 gleich breite Segmente aufgeteilt.

Dadurch ergeben sich bei Streifenartefakten Werte um 1 für die Exzentrizität nach Formel (7). Jedes dieser Segmente wird anschließend einzeln untersucht. Ein Segment wird als Streifenartefakt markiert, wenn die Exzentrizität den experimentell ermittelten Wert von 0,9 für die optimale Erkennung von Streifenartefakten überschreitet. Somit ergibt sich eine Maske, die Auskunft über Streifenartefakte im Binärbild gibt. Diese Maske wird mit dem Binärbild pixelweise mit dem logischen AND verknüpft, sodass Streifenartefakte ausgeblendet werden. Im Anschluss wird der Bildanteil der kontralateralen Hemisphäre ausgeblendet, indem falsch positive Flächen geschwärzt werden. Als kontralaterale Hemisphäre werden die unteren 2 cm des Bildes angenommen. Somit entsteht ein binäres Bild, in welchem nur noch detektierte Perfusionsdefizite weiß markiert sind.

Nun werden alle weißen, zusammenhängenden Regionen durchnummeriert und die jeweiligen Flächen berechnet. Die Region mit der größten Fläche wird markiert. Aufgrund von Bewegungsartefakten und Messungenauigkeiten wird angenommen, dass der kleinste detektierbare Perfusionsdefekt mindestens 6 cm^2 betragen muss, um erfolgreich detektiert zu werden. Wenn die markierte Fläche diesen Wert überschreitet, wird die detektierte Region als Perfusionsdefekt klassifiziert. Ansonsten wird die markierte Fläche wieder verworfen, in dem die Markierung gelöscht wird.

Zur Berechnung des absoluten Flächen wird die Länge und Breite eines Pixels auf $0,15 \text{ cm}$ gemittelt, obwohl die longitudinale Auflösung des Ultraschalls nicht der axialen Auflösung entspricht. Die verbliebenen markierten Bildbereiche werden im Bild eingefärbt, alle anderen zusammenhängenden Objekte verbleiben weiß. Somit ergibt sich für den Arzt auch eine Information darüber, ob es mehrere minderperfundierte Gehirnareale gibt.

Klinische Validierung



Es wurden Datensätze zweier Patientenkollektive mit insgesamt 26 Ultraschallbildsequenzen zur Validierung der Verfahren herangezogen. Diese Daten wurden in den Kliniken für Neurologie der Universität zu Lübeck an Patienten mit akutem Hirninfarkt gewonnen. Das Untersuchungsziel ist hierbei, inwieweit das binäre Aussagenbild mit ischämischen Regionen übereinstimmt. Die Kontrolluntersuchung erfolgte CT- bzw. MRT-basiert.

Die 26 Datensätze stammen von 16 unterschiedlichen Patienten (mittl. Alter 65,3 Jahre, Std. 8,9Jahre); davon sind 9 männlich. Die Kontrolluntersuchungen belegen bei 14 Patienten einen Mediainfarkt. Jeweils ein Patient weist einen Anteriorinfarkt und einen Ponsinfarkt auf.

Bezogen auf die Bilddaten lieferten 2 Patienten jeweils 4 Datensätze, bestehend aus zwei Untersuchungszeitpunkten und beiden Hemisphären. Weitere 2 Patienten lieferten jeweils 3 Datensätze aus jeweils unterschiedlichen Aufnahmezeitpunkten und von einem Patienten wurden Ultraschallbilder zu zwei Zeitpunkten aufgenommen. Die verbleibenden 10 Datensätze sind einfache Untersuchungen.

Als Ultraschallkontrastmittel wurde Sonovue™ eingesetzt. Die Anzahl der Patientendatensätze, bei denen keine ischämischen Gehirnregionen in der Untersuchungsebene vorlagen, belief sich auf 10. Bei 16 Bilddatensätzen wurden ischämische Gehirnregionen durch die CT- oder MRT-basierte Kontrolluntersuchung identifiziert.

In den Kontrollbildern wurden ischämische Gebiete durch zwei klinische Experten (GS und KM-W) markiert, indem die Ischämien umrandet wurden. Anschließend wurde das umrandete Gebiet als Maske in den Computer übernommen. Die kleinste der manuell markierten Flächen besitzt eine Fläche von 7 cm^2 . Das System geht von der Voraussetzung aus, dass detektierbare Ischämien eine Fläche von mehr als 6 cm^2 bedecken. Dieses führt dazu, dass kleinere Perfusionsdefekte gar nicht detektierbar sind. Allerdings entfallen durch diese Regel auch viele durch Rauschen und Bewegung verursachte Bildteile. Das System liefert somit nur Ergebnisse, die eine größere Fläche als 6 cm^2 bedecken.

Das Softwaresystem generiert für jedes der drei Verfahren ebenfalls Ergebnisbilder. Diese Ergebnisbilder werden automatisiert mit den Masken verglichen. Wenn das System mehrere einzelne Defekte erkannt hat, wurde die jeweils größte Fläche als detektiertes Perfusionsdefizit markiert.

Anschließend werden die Maskenflächen über die automatisch segmentierte Fläche gelegt und dabei eine Schnittmenge gebildet. Diese Schnittmenge stellt eine Überdeckung dar. Wenn diese Überdeckung mindest halb so groß ist wie jede der beiden (automatisches Ergebnis + durch klinischen Experten ermittelte Ergebnis) Flächen, so wird angenommen, dass das Verfahren diesen Perfusionsdefekt richtig erkannt hat.

Dieses Vergleichsverfahren bietet den Vorteil, dass stark unterschiedlich große Flächen nie eine Überdeckung von 50% erreichen. Somit wird Sorge getragen, dass immer ähnlich große Flächen gegeneinander verglichen werden.

Die folgende Kontingenztafel veranschaulicht die Erkennung von ischämischen Gehirnarealen anhand der drei vorgestellten Verfahren.

Diskussion



Falls keine Minderperfusionen vorhanden sind, segmentiert die Erkennung von Perfusionsstörungen immer die Streifenartefakte und den kontralateralen Gehirnteil, sodass die Nachverarbeitungsschritte (Streifenartefakterkennung, Entfernung des kontralateralen Gehirnteils) in jedem Fall notwendig sind. Die Erkennung von Streifenartefakten liefert auch für andere ultraschallbasierte Perfusionsmessmethoden wie das Diminution Harmonic Imaging (DHI) gute Ergebnisse [34, 35], konnte hier aber bisher nicht klinisch validiert werden.

Ein wesentlicher Nachteil des Verfahrens ist, dass kleine Perfusionsdefekte nicht detektierbar sind. Da die transkranielle Perfusionssonografie immer nur eine transversale Schicht des Gehirns untersucht, kann es dennoch geschehen, dass auch große Perfusionsdefekte nicht detektiert werden. Für eine eindeutige

Befundung ist es im Zweifelsfall notwendig, mehrere Schichten eines Patienten zu untersuchen. Abhilfe könnte eine zeitgleiche Abtastung mehrerer Schichten geben.

Des Weiteren erkennt das System immer nur einen Perfusionsdefekt. Dies muss nicht in allen Fällen auch der tatsächlich größte Perfusionsdefekt sein. Durch ungünstige Wahl der Schichtebene könnte ein zweites größeres Perfusionsdefizit verfehlt werden.

Die automatische Prüfung auf ischämische Gehirnregionen bietet offensichtliche Vorteile. Die hier vorgestellten Verfahren sind schneller im Vergleich zur manuellen Auswertung durch klinische Experten, die zudem in der Befundung perfusionssonografischer Bilder geübt sein müssen. Insgesamt stellen diese

Methoden einen wesentlichen Schritt dar, um mit ultraschallbasiertem Harmonic Imaging ischämische Gehirnregionen vollautomatisch zu erkennen und somit die Arbeit des Arztes zu unterstützen.

In den vorliegenden Experimenten konnte gezeigt werden, dass die parameterbildfreie Erkennung von Ischämien die besten Ergebnisse in der Erkennung von ischämischen Gehirnregionen hervorbringt. Die vielen zur Verfügung stehenden Abtastwerte der Signalkurven machen die direkte Klassifikation nach Zeit-Intensitätskurven zudem robust gegenüber Rauschen. Für die drei vorgestellten Verfahren gilt, dass die Klassifikation der Boluskinetik (parameterbildfreie Erkennung) den besten Indikator für ischämische Gehirnareale bietet.

Tab. 1 Die Tabelle zeigt drei Kontingenztafeln zu den drei vorgestellten Verfahren. Die Ergebnisse entstanden unter Anwendung der beschriebenen Regeln und Einschränkungen. Die 26 Patienten werden durch jedes der beschriebenen Verfahren als ischämisch bzw. nicht ischämisch klassifiziert

| | ischämisch (Kontrolle) | nicht ischämisch (Kontrolle) |
|--------------------------------------|------------------------|------------------------------|
| ischämisch (clusterbasiert) | 13 | 0 |
| nicht ischämisch (clusterbasiert) | 3 | 10 |
| ischämisch (regelbasiert) | 13 | 0 |
| nicht ischämisch (regelbasiert) | 3 | 10 |
| ischämisch (parameterbildfrei) | 16 | 0 |
| nicht ischämisch (parameterbildfrei) | 0 | 10 |

| | | |
|-----|--------------------------------|--|
| HI | Harmonic Imaging | Ultraschallbasiertes Bildgebungsverfahren, basierend auf der Messung der harmonischen Frequenzen eines induzierten Ultraschalls. Die Reflektion findet an den Mikrobläschen des UKM statt. |
| BHI | Bolus Harmonic Imaging | Harmonic Imaging, wobei das UKM als Bolusinjektion appliziert wird. |
| DHI | Diminution Harmonic Imaging | Harmonic Imaging, wobei die Zerstörung der Mikrobläschen aus einer Sättigungskonzentration gemessen wird. Hierdurch können Rückschlüsse über die Konzentration des UKM vor der Messung gezogen werden. |
| RHI | Replenishment Harmonic Imaging | Harmonic Imaging, wobei gemessen wird, wie die Konzentration des UKM im Blutstrom zunimmt und eine Sättigung erreicht. |
| PI | Peak Intensity | In der Literatur auch Local Peak Intensity bezeichnet. Stellt die maximale Signalintensität an einem Punkt dar. |
| TTP | Time To Peak | Die Zeitspanne, die das einströmende UKM benötigt, um an einer Koordinate Ihren Peak zu erreichen. |
| AUC | Area Under Curve | Die Fläche unter der Zeit-Intensitätskurve. Wird auch als Integral der Time To Peak bis zum Zeitpunkt der PI dargestellt. |
| UKM | Ultraschallkontrastmittel | Mikrobläschen in einer wässrigen Suspension, die die Echogenität des applizierten Ultraschalls erhöhen. |
| TIC | Time Intensity Curve | Zeit-Intensitätskurve. Stellt die Kinetik der Signalintensität dar. Beim BHI hat die TIC einen charakteristischen Verlauf. |
| LSF | Least Squares Fit | Ein mathematisches Verfahren, um ein Modell mit einigen Freiheitsgraden an gegebene Daten so anzupassen, dass der globale quadratische Fehler minimiert wird. Mit den gewonnenen Freiheitsgraden kann eine Modellkurve erzeugt werden. |

Tab. 2 Abkürzungsverzeichnis



Abb. 7 **a** Erkannte Streifenartefakte (weiß). **b** Die Linie symbolisiert die Grenze zwischen ipsilateraler und kontralateraler Hemisphäre. Der kontralaterale Teil wurde entfernt. Die Streifenartefakte wurden entfernt. **c** Das Ergebnis ist in einem MRT-Bild des Gehirns dargestellt.

Die beiden parameterbasierten Verfahren reagieren sensitiver auf Rauscheinflüsse und resultieren daher in weniger guten Erkennungsergebnissen. Darüber hinaus ist insbesondere die regelbasierte Erkennung abhängig vom Kontrastmittel und von Gerät. Die clusterbasierte Segmentierung distanziert etwas davon. Die parameterfreie Segmentierung ist nur noch abhängig von der Boluskinetik, die unabhängig vom UKM und Gerät ist. Eine Verbesserung der Erkennungsleistung verspricht die Registrierung der US-Bilder. Da Bewegung den dynamischen Verlauf der Zeit-Intensitätskurve erheblich stört, wird eine Reduktion von Bewegungsartefakten zu einer verbesserten Detektion von ischämischen Gehirnregionen führen. Somit kann die zurzeit nur grob ermittelte Lage der Ischämie korrekt bestimmt werden, um beispielsweise Perfusionsdefekte direkt in Gehirnkarten einzuzichnen. Die Reduktion von Bewegungsartefakten wird das Ziel weiterer Untersuchungen sein.

Literatur

- Nanda NC, Schlieff R. *Advances in Echo Imaging Using Contrast Enhancement*. ■■■: Kluwer Academic Publishers, 1993
- Martina AD, Seidel G, Meyer-Wiethe K et al. Ultrasound Contrast Agents for Brain Perfusion Imaging and Ischemic Stroke Therapy – Instrumentation in Practice. *Journal of Neuroimaging* 2005; 33: 1530–1537
- Eyding J, Wilkening W, Reckhard M. Contrast Burst Depletion Imaging – A new Imaging Procedure and Analysis Method for Semiquantitative Ultrasonic Perfusion Imaging. *Stroke* 2002; 34: 77–83
- Berdien G. *Transkranial-sonographische Darstellung der Hirnperfusion mit dem Harmonic Imaging Verfahren bei Patienten mit akutem Hirninfarkt oder intrakraniell Tumor*. Lübeck: Universität zu Lübeck, Medizinische Fakultät, 2004
- Katzer T. *Sonographische Darstellung zerebraler Mikrozirkulation unter Anwendung eines okafluorpropanhaltigen Ultraschallkontrastmittels*. Lübeck: Universität zu Lübeck, Medizinische Fakultät, 2004
- Harrer JU, Klötzsch C, Stracke CP et al. Zerebrale Perfusionssonographie im Vergleich zur Perfusions-MRT: Eine Normalprobandenstudie. *Ultraschall in Med* 2004; 25: 263–269
- Wiesmann M, Meyer K, Albers T et al. Parametric Perfusion Imaging with contrast-enhanced ultrasound in acute ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 508–513
- Wiesmann M, Seidel G. Ultrasound perfusion imaging of the human brain. *Stroke* 2000; 31: 2421–2425
- Bartels E, Bittermann HJ. Kontrastverstärkte transkraniale sonographische Darstellung der zerebralen Perfusion bei Schlaganfallpatienten nach dekompressiver Kraniotomie. *Ultraschall in Med* 2004; 25: 206–213
- Bartels E, Henning S, Wellmer A et al. Bestimmung des zerebralen Perfusionsdefizits bei Schlaganfall-Patienten mittels der neuen transkranialen kontrastmittelverstärkten CPS™-Technologie – Vorläufige Ergebnisse. *Ultraschall in Med* 2005; 26: 478–486
- Burns PN. Harmonic imaging with ultrasound contrast agents. *Clinical Radiology* 1996; 51: 50–55
- Eyding J, Postert T, Wilkening W. Brain perfusion and ultrasonic imaging techniques. *European Journal of Ultrasound* 2002; 16: 91–104
- Seidel G, Meyer-Wiethe K. Harmonic Imaging – Eine neue Methode zur sonographischen Darstellung der Hirnperfusion. *Nervenarzt* 2001; 72: 600–610
- Nolte CH, Gruss J, Steinbrink J et al. Ultrasound Perfusion Imaging of Cysts in the Midbrain. *Ultraschall in Med* 2006; 26: 527–529
- Seidel G, Algermissen C, Christoph A et al. Visualization of brain perfusion using harmonic grey scale and Power Doppler technology: An animal pilot study. *Stroke* 2000; 31: 1728–1734
- Grolimund P. Transmission of Ultrasound through the Temporal Bone. In: Aaslid R (Hrsg). *Transcranial doppler sonography*. Wien, New York: Springer-Verlag, 1986: 10–18
- Wilkening W. *Konzepte zur Signalverarbeitung für die Kontrastmittelspezifische Ultraschallabbildung*. Bochum: Ruhr-Universität, Fakultät für Elektrotechnik und Informationssysteme, 2003
- De Jong N, Frinking PJ, Bouakaz A. Detection Procedures of Ultrasound Contrast Agents. *Ultrasonics* 2000; 38: 87–92
- Wilkening W, Postert T, Federlein J et al. Ultrasonic assessment of perfusion conditions in the brain and in the liver. *IEEE Ultrasonics Symposium* 2000; ■■■: 1545–1548
- Meves S, Wilkening W, Thies T et al. Comparison between Echo Contrast Agent-Specific Imaging Modes and Perfusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging for Assessment of Brain Perfusion. *Stroke* 2002; 33: 2433–2437
- Metzler V, Seidel G, Meyer-Wiethe K et al. Perfusion Harmonic Imaging of the Human Brain. *SPIE Medical Imaging: Ultrasonic Imaging and Signal Processing* 2003; 5035: 337–348
- Kier C, Toth D, Schindler LA et al. Cerebral Perfusion Imaging with Bolus Harmonic Imaging. *Ultrasonic Imaging and Signal Processing* 2005; 5750: 437–446
- Seidel G, Cangür H, Meyer-Wiethe K et al. On the Ability of Ultrasound Parametric Perfusion Imaging to Predict the Area of Infarction in Acute Ischemic Stroke. *Ultraschall in Med* 2006; 27: 543–548
- Mehldau H, Zerfowski D, Klappenecker A. Waveletbasierte Rauschreduktion in medizinischen Ultraschalldaten. *Bildverarbeitung für die Medizin* 1998; ■■■: 229–233
- Caloobe PB, Medeiros FNS, Marques RCP et al. A Comparison of Filters for Ultrasound Images. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2004
- Maciak A, Kier C, Seidel G et al. Parameterfreie Erkennung von Ischämien mit ultraschallbasiertem Harmonic Imaging. *Proceedings Biomedizinische Technik Zürich* 2006; 1: V76
- Maciak A, Kier C, Seidel G et al. Robuste Ermittlung parametrischer Bilder für die Ultraschall-Perfusionsbildgebung basierend auf einem Modell der Boluskinetik von Kontrastmitteln. *Biomedizinische Technik Aachen* 2007; 1: Fo2
- Handels H. *Medizinische Bildverarbeitung*. Stuttgart: B.G. Teubner, 2000
- Mac Queen J. Some Methods for Classification and Analysis of Multivariate Observations. *Proceedings of the Fifth Berkeley Symposium in Mathematical Statistics and Probability* 1967; 1: 281–297
- Maciak A, Kier C, Seidel G et al. Automatische Erkennung von Ischämien mit Bolus Harmonic Imaging. *Bildverarbeitung für die Medizin* 2007; 1: 81–86
- Maciak A, Kier C, Seidel G et al. Stripe Artifacts Detection in Ultrasound Images. *Proceedings of the Society of Imaging Informatics in Medicine* 2007; 1: 15–19
- Jähne B. *Digital Image Processing*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2005
- Jain AK. *Fundamentals of Digital Image Processing*. New Jersey: Prentice-Hall, 1989
- Kier C, Meyer-Wiethe K, Aach T et al. Ultraschall-Perfusionsbildgebung für die Schlaganfalldiagnostik auf Basis eines Modells für die Destruktionskinetik von Kontrastmitteln. *Bildverarbeitung für die Medizin* 2006; 1: 41–45
- Maciak A, Kier C, Seidel G et al. Detecting Stripe Artifacts in Ultrasound Images. *Journal of Digital Imaging* 2007; 20: ■■■–■■■ Online-First DOI: 10.1007/s10278-007-9049-0