

Modellfunktion zur Approximation von Ultraschallkontrastmittelkonzentration zur semi-quantitativen Gewebeperforationsbestimmung

Kai Ritschel, Claudia Dekomien, Susanne Winter

Institut für Neuroinformatik, Ruhr-Universität Bochum
Kai.Ritschel@ini.ruhr-uni-bochum.de

Kurzfassung. Kontrastmittelultraschall wird zur Diagnose von Tumoren der Leber oder Schlaganfällen eingesetzt. Die Eignung von Kontrastmittelultraschall zur Darstellung von Hirntumoren wurde ebenfalls bereits nachgewiesen. Eine Möglichkeit zur Auswertung ist die Approximation von Modellfunktionen, welche insbesondere den Hauptanstieg der Kontrastmittelsonzentration abbilden.

In dieser Arbeit wird ein Modell zur Approximation von Kontrastmittelverläufen in Ultraschalldaten vorgestellt, welches in der Lage ist zusätzlich zu diesem Hauptanstieg weitere Eigenschaften im Zeitverlauf, wie z. B. einen zweiten Anstieg durch Rezirkulation, abzubilden. Das Modell erreichte eine höhere Genauigkeit der Approximation als die zum Vergleich herangezogenen Modelle.

1 Einleitung

Als Ultraschallkontrastmittel werden in der Sonographie hüllenstabilisierte Mikroblasen eingesetzt. Die charakteristischen Eigenschaften des Echos erlauben eine spezifische Abbildung des Kontrastmittels, z. B. durch das *2nd Harmonic-Imaging*. Die nicht gewebebegängigen Mikroblasen erlauben es, die Perforation von Gewebe darzustellen und zu beurteilen.

Bolusinjektionen des Kontrastmittels werden z. B. zur Diagnose von Tumoren der Leber [1] oder Schlaganfällen [2] eingesetzt [3]. Die Veränderung des Gefäßsystems durch das Wachstum von Tumoren führt zu lokalen Veränderungen der Perforation, welche u. a. bei Neoplasien der Leber erfolgreich identifiziert werden können [1]. Die Eignung von Kontrastmittelultraschall zur Darstellung von Hirntumoren wurde ebenfalls bereits nachgewiesen [4].

Die Interpretation der gewonnenen Bilddaten ist allerdings oft schwierig. Sie erfolgt klinisch zumeist durch visuelle Beurteilung der Bilder. Eine Möglichkeit zur Auswertung ist die Approximation von Modellfunktionen, welche insbesondere den Anstieg der Konzentration abbilden [2,5,6]. In dieser Arbeit wird ein neues Modell vorgestellt, welches eine erweiterte Flexibilität aufweist und einen möglichen zweiten Anstieg durch Rezirkulation abbilden kann.

2 Material und Methoden

2.1 Daten

Die in dieser Arbeit verwendeten Video-Datensätze wurden während Tumorresektionsoperationen am offenen Schädel der Patienten aufgenommen. Dabei wurde dem Patienten ein Bolus von 2 ml Ultraschallkontrastmittel in eine Armvene injiziert, um einen möglichst hohen Gradienten der Kontrastmittelkonzentration im Verlauf der Aufnahme zu erzeugen.

Abhängig von den Einstellungen des Ultraschallsystems traten große Unterschiede im Kontrast und damit in der Intensität der Aufnahme auf. Für diese Arbeit wurden drei Datensätze von drei Patienten verwendet. Alle Aufnahmen wurden mit dem Toshiba Aplio XG unter Verwendung der Ultraschallsonde PST-65AT bei einer Mittenfrequenz von 6,5 MHz aufgenommen. Die drei verwendeten Datensätze wurden in einer Auflösung von 340×408 Bildpunkten über einen Zeitraum von ca. 80 sek. aufgezeichnet.

2.2 Modellfunktionen

Da die Messdaten starkes Rauschen aufweisen, werden Modellfunktionen an die Daten angepasst und zur Auswertung und Interpretation verwendet. Drei in der Literatur verwendete Modelle wurden anhand eines idealen Verlaufs der Bolusinjektion entworfen und bilden einen zweiten Anstieg der Konzentration nicht ab. Das *Gamma Variate Function Model* erlaubt es, den Anstieg durch eine exponentielle Wachstumsfunktion zu modellieren [5]. Diese Modellierung führt zu einer direkten Abhängigkeit der Abfallgeschwindigkeit v_{out} von der Anflußgeschwindigkeit v_{in} . Das *Bolus Kinetic Function Model* [7] ermöglicht es hingegen, durch einen anderen Modellansatz die beiden Geschwindigkeiten unabhängig voneinander zu modellieren. Im *Bolus Method Function Model* [6] wurde das *Bolus Kinetic Function Model* um einen Parameter erweitert, welcher unterschiedliche Werte vor und nach dem Anstieg modelliert. Das Modell kann so beispielsweise eine verbleibende Konzentration des Kontrastmittels abbilden.

Das in dieser Arbeit entwickelte Modell $I_{\text{sig}}(t)$ verwendet eine Kombination von vier sigmoiden Funktionen, um den Verlauf der Intensität in der Zeit t abzubilden. Mit dieser Funktion kann z. B. auch ein zweiter Anstieg durch Rezirkulation abgebildet werden. Jede einzelne der sigmoiden Funktionen wird durch drei Parameter bestimmt. Die Amplitude der ersten Sigmoiden wird durch a_1 realisiert. Die Geschwindigkeit des Anstiegs wird durch v_1 beschrieben und der Parameter t_1 bezeichnet den mittleren Zeitpunkt des Anstiegs der Funktion. Die Parameter der drei weiteren sigmoiden Funktionen verhalten sich analog. Die Parameter t_1 bis t_4 beschreiben dabei die Verschiebung der Sigmoiden relativ zur vorherigen. Der Parameter b beschreibt die Grundintensität vor dem Anstieg (siehe Formel 1).

| Modell | Tumor | Gefäß | normal | Durchschnitt |
|-------------------------------------|-------|-------|--------|--------------|
| <i>Gamma Variate Function Model</i> | 3,12 | 6,50 | 1,74 | 3,78 |
| <i>Bolus Kinetic Function Model</i> | 3,12 | 6,48 | 1,83 | 3,81 |
| <i>Bolus Method Function Model</i> | 2,79 | 6,35 | 1,82 | 3,66 |
| Sigmoide Kombination | 2,63 | 5,81 | 1,78 | 3,41 |

Tabelle 1. Durchschnittlicher Fehler der vier Modelle über drei Datensätze je Gewebetyp.

$$\begin{aligned}
 I_{\text{sig}}(t) = & b + \frac{a_1}{1 + e^{-v_1 \cdot (t-t_1)}} + \frac{-a_2}{1 + e^{-v_2 \cdot (t-t_1-t_2)}} \\
 & + \frac{a_3}{1 + e^{-v_3 \cdot (t-t_1-t_2-t_3)}} + \frac{-a_4}{1 + e^{-v_4 \cdot (t-t_1-t_2-t_3-t_4)}}
 \end{aligned} \tag{1}$$

2.3 Optimierungsalgorithmen

Zur Approximation der Modellparameter wurden zwei Optimierungsalgorithmen, das gradientenbasierte Rprop-Verfahren [8] und die evolutionäre Strategie CMA-ES [9] eingesetzt und miteinander verglichen. Das Optimierungsproblem bestand dabei in der Minimierung einer Fehlerfunktion, dem *Mean Squared Error* (MSE). Hierbei wird der Abstand der approximierten Modellkurve zum Intensitätsverlauf als Fehler verwendet.

3 Ergebnisse

In drei Datensätzen wurde je eine Tumor- und Gefäßregion sowie ein gesunder Bereich ausgewählt und mit jedem der vier vorgestellten Modelle approximiert. Die Approximation wurde mit den beiden Algorithmen Rprop und CMA-ES durchgeführt, die Startbedingungen der Algorithmen waren identisch.

Die Laufzeiten und Fehler wurden über die Modelle pro Datensatz gemittelt. Keiner der beiden Algorithmen Rprop und CMA-ES konnte eindeutig als schneller oder präziser identifiziert werden. Die erreichte Qualität der Approximationen durch die Modelle ist in Abbildung 1 beispielhaft am Verlauf über eine Tumorregion dargestellt.

Alle vier Modelle bilden den ersten Anstieg der Intensität ab. Unterschiede bestehen vor allem in den Bereichen der Grundintensität und des Abfalls der Konzentration. Die Kombination sigmoider Funktionen approximiert zusätzlich den zweiten Anstieg der Intensität und erreicht auf allen Datensätzen in allen Regionen -bis auf einen Wert- den niedrigsten Fehlerwert bei der Approximation der Messdaten (siehe Tabelle 1). Das sigmoide Modell erreichte einen durchschnittlichen Fehler von 3,41, die anderen Modelle erreichten Werte zwischen 3,66 und 3,81.

Zusätzlich zu diesen 72 Approximationen wurde für einen gesamten Datensatz der Verlauf der Intensitätsänderung an jedem Bildpunkt durch die vier

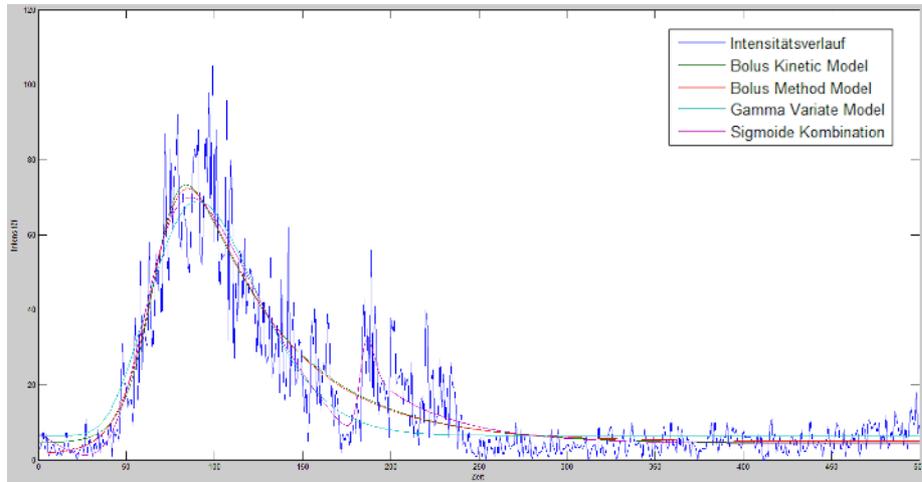


Abb. 1. Intensitätsverlauf von Ultraschallkontrastmittel über einer Tumorregion und die durch CMA-ES approximierten Modellverläufe. Die Kombination der Sigmoiden modelliert zusätzlich den zweiten Anstieg der Intensität.

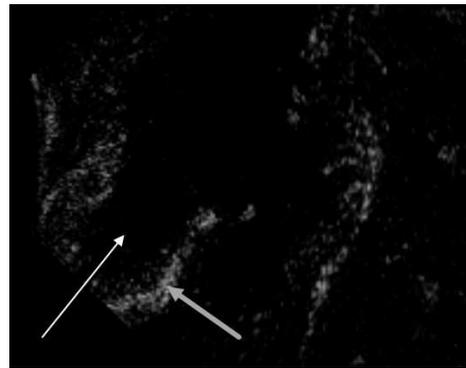
Modelle approximiert. Abbildung 2 a) zeigt ein Einzelbild des hier verwendeten Datensatzes. Es können einige größere Blutgefäße visuell identifiziert werden. Abbildung 2 b) und 2 c) zeigen zwei Parameter der sigmoiden Modellfunktion: den erreichten Fitnesswert und den maximalen Wert des Modellkurvenverlaufs.

In beiden Parameterbildern stellen sich die Gefäße gut dar. Im Randbereich des abgebildeten Tumors zeigt sich eine graduelle Abnahme der Intensitäten zum Tumorzentrum hin. Im Gegensatz dazu zeigt sich auf der tumorabgewandten Seite eine scharfe Begrenzung der Gefäße.

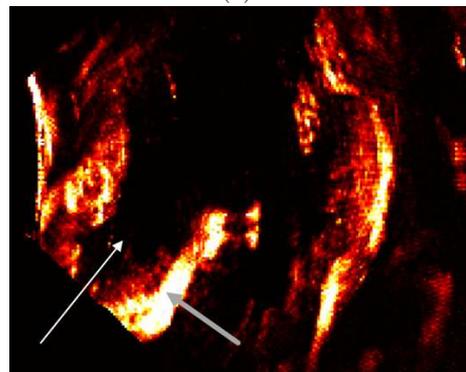
4 Diskussion

Es konnte gezeigt werden, dass die hier vorgestellte Modellfunktion die Messdaten mit einem geringeren Fehler approximieren kann als die zum Vergleich herangezogenen exponentiellen Modelle [2,5,6].

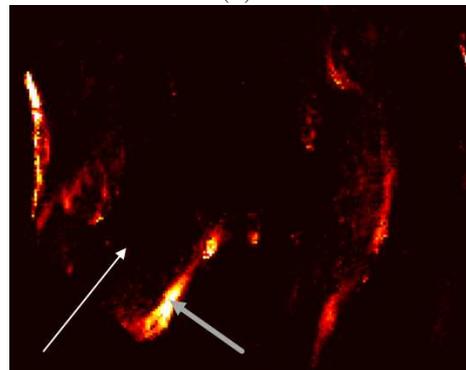
Die Parameter beeinflussen den Verlauf der Modellkurven auf sehr unterschiedliche Weise, sodass ein direkter Vergleich der entsprechenden Parameter der Modelle nicht möglich war. Die Darstellung des Maximums des Kurvenverlaufs in Abbildung 2c) erlaubt eine visuelle Beurteilung der Blutgefäße im Bereich der Aufnahme. Eine Interpretation der einzelnen Parameter in Bezug auf die Art des zugrunde liegenden Gewebes ist nur bedingt möglich. Die Abbildungen 2b) und 2c) zeigen einen weichen Verlauf der Parameter in den Randbereichen des abgebildeten Tumors; diese Perfusion des Gewebes ist nicht direkt auf den verwendeten Ultraschalldaten zu erkennen.



(a)



(b)



(c)

Abb. 2. a) Einzelbild einer kontrastmittelspezifischen Ultraschallaufnahme; b) Darstellung der -durch die CMA-ES erreichten- Fitness des sigmoiden Modells ; c) Darstellung des Maximums des Modellverlaufs des sigmoiden Modells; der dünne Pfeil zeigt die Mitte des Tumors, der dicke Pfeil ein am Tumorrand liegendes Gefäß

Um das starke Rauschen in den Zeitverläufen zu unterdrücken, sollen in einem nächsten Schritt die Modellkurven an geglättete Daten approximiert werden.

Zudem soll die Eignung von modellunabhängigen Parametern zur Bestimmung des abgebildeten Gewebetyps untersucht werden, um die Anwendung einer automatischen Klassifikation zu ermöglichen. Die modellunabhängigen Parameter können je Modell analytisch anhand der Parameter bestimmt werden und bilden so die Modellparameter auf diagnostisch relevante Kenngrößen ab.

Die diagnostische Aussagekraft des in den Daten abgebildeten zweiten Anstiegs ist derzeit unbekannt. In den bisher bekannten Modellen wird nur der erste Anstieg des Konzentrationsverlaufes betrachtet.

Das hier vorgestellte Modell soll unter Verwendung eines Klassifikators zeigen, ob der zweite Anstieg zusätzliche Informationen zur Perfusion des abgebildeten Gewebes liefert.

Danksagung Wir bedanken uns bei I Pechlivanis, Universitätsklinik für Neurochirurgie in Mannheim, für die freundliche Bereitstellung der Kontrastmittelaufnahmen.

Literaturverzeichnis

1. Albrecht T, Oldenburg A, Homann J, et al. Imaging of liver metastases with contrast-specific low-MI real-time ultrasound and SonoVue. *Eur Radiol.* 2003;13(3):79–86.
2. Seidel G, Meairs S. Ultrasound Contrast Agents in Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2009;2:25–39.
3. Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, L B, Bosio M. Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS). *European Journal of Ultrasound.* 2008;29:28–44.
4. Engelhardt M, Hansen C, Schmieder K, et al. Feasibility of contrast-enhanced sonography during resection of cerebral tumours: Initial results of a prospective study. *Ultrasound Med Biol.* 2007;33(4):571–575.
5. Esaote. Qontrast-Operator manual; 2006. Technisches Handbuch.
6. Hansen C. Kontrastmittelspezifische Ultraschall-Computertomographie [Dissertation]. Ruhr-Universität Bochum. Bochum, Deutschland; 2009.
7. Eyding J, Hölscher T, Postert T. Transkranielle Neurosonologie beim akuten Schlaganfall. *Deutsches Ärzteblatt.* 2007;6:340–346.
8. Igel C, Hüskens M. Improving the Rprop Learning Algorithm. In: *The Second International Symposium on Neural Computation*; 2000. p. 115–121.
9. Suttorp T, Hansen N, Igel C. Efficient Covariance Matrix Update for Variable Metric Evolution Strategies. *Machine Learning.* 2009;75:167–197.