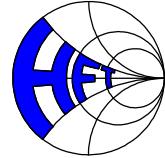




Konzepte zur Signalverarbeitung für die kontrastmittel- spezifische Ultraschallabbildung



DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines

Doktor-Ingenieurs

der

Fakultät für Elektrotechnik und Informationstechnik

an der Ruhr-Universität Bochum

von

Wilko G. Wilkening

Bonn

Bochum, im Januar 2003

Dissertation eingereicht am: 08.01.2003
Tag der mündlichen Prüfung: 13.02.2003
Berichterstatter: Prof. Dr.-Ing. Helmut Ermert
Prof.Dr.Ir. Ton van der Steen

Inhaltsverzeichnis

Liste häufig verwendeter Formelzeichen	vii
1 Einleitung	1
2 Ultraschall-Abbildungssysteme	5
2.1 Charakteristika eines Ultraschall-Abbildungssystems	5
2.1.1 Gerichtetes Aussenden und Empfangen von Ultraschall, laterale und elevationale Auflösung	5
2.1.2 Betrachtungen zur axialen Auflösung des Abbildungssystems . .	9
2.1.3 Abtastung der Objektebene	12
2.1.4 Definition der Punktbildfunktion	12
2.2 Charakteristika der Objektabbildung	16
2.2.1 Dämpfung und Schallfeldcharakteristik	16
2.2.2 Speckle	17
2.2.3 Bildkontrast	22
2.3 Abtastungsschemata	25
2.3.1 Überlegungen zur kürzestmöglichen Wiederholbarkeit einer Puls-Echo-Messung	25
2.3.2 Abtastungsschemata für Fluss- und Kontrastmittelabbildung . .	28
2.3.3 Nomenklatur	31
3 Ultraschallkontrastmittel	33
3.1 Einleitung	33
3.1.1 Zur Entwicklungsgeschichte der Ultraschallkontrastmittel . . .	33
3.1.2 Aktuelle und zukünftige Einsatzgebiete der Ultraschallkontrastmittel	35
3.1.3 Anforderungen an ein Ultraschallkontrastmittel	39

3.2	Aufbau und Zusammensetzung	40
3.2.1	Prinzipieller Aufbau	40
3.3	Typische akustische Eigenschaften von Kontrastmitteln	41
3.3.1	Streuung	41
3.3.1.1	Lineare Streuung	43
3.3.1.2	Nichtlineare Streuung	45
3.3.2	Dämpfung	50
3.3.2.1	Bedeutung der Dämpfung für die Bildgebung	50
3.3.3	Irreversible Phänomene	53
3.3.4	Weitere Charakteristika	55
3.3.4.1	Bewegung durch Strahlungsdruck	55
3.3.4.2	Kontrastmittel für hochfrequenten Ultraschall	55
4	Abbildung schallinduzierter Veränderungen der Ultraschall-Kontrastmittel	59
4.1	Zeitvarianzabbildung	61
4.1.1	Ansatz	61
4.1.2	Modellbildung und Parameter-Extraktion	62
4.1.2.1	Standardabweichungen der Amplitude und der spektralen Balance	67
4.1.2.2	Periodogramme der Amplitude und der spektralen Balance	69
4.1.2.3	Lineare und nichtlineare Parameterextraktion	76
4.1.2.4	Berechnung der Amplitude und der spektralen Balance im Zeitbereich	81
4.1.3	Ergebnisse	83
4.2	Weitere Verfahren	85
4.2.1	Überlegungen zum Doppler-Spektrum	85
4.2.2	Kontrastmittelspezifische Abbildung im Farbdoppler und Leistungs-Doppler	89
4.2.2.1	Kontrastmittelspezifische Abbildung im Farbdoppler	91
4.2.2.2	Kontrastmittelspezifische Abbildung im Leistungs-Doppler	91
4.2.2.3	Contrast Burst Imaging	91
4.2.2.4	Release Burst Imaging	92

5 Abbildung nichtlinearer Eigenschaften der Ultraschall-Kontrastmittel	93
5.1 Ansatz	93
5.2 Abbildung von Nichtlinearitäten aufgrund des Betragsspektrums	96
5.2.1 Abbildung der 2. Harmonischen	97
5.2.2 Abbildung der Subharmonischen und Ultraharmonischer	97
5.2.3 Abbildung höherer Harmonischer	99
5.3 Abbildung von Nichtlinearitäten mithilfe kodierter Pulssequenzen	99
5.3.1 Modellbildung	99
5.3.2 Entwurf kodierter Pulssequenzen	103
5.3.2.1 Pulssequenzen mit symmetrischer Phasenverteilung	108
5.3.2.2 Pulssequenzen mit asymmetrischer Phasenverteilung	108
5.3.2.3 Asymmetrische Phasenkodierungen als Untergruppen symmetrischer Phasenkodierungen	110
5.4 Optimierte Empfangsfilter	112
5.4.1 Problemstellung	113
5.4.2 Filterentwurf	114
5.4.3 Messungen und Betrachtungen zur Wirksamkeit optimierter Filter und Pulssequenzen	122
5.4.3.1 In vitro-Messungen in einer Messzelle	123
5.4.3.2 Messungen an einem Phantom	127
5.4.4 Optimierung der Bildgebung durch „Nonlinear Frequency Compounding“	130
5.5 Weitere Ansätze	133
6 Perfusionsabbildung mittels kontrastmittelspezifischer Abbildungsmethoden	141
6.1 Definition und medizinische Bedeutung der Perfusion	141
6.2 Ansätze zur Perfusionsabbildung und -bewertung mithilfe von Ultraschall	142
6.2.1 Bolus-Methode	145
6.2.1.1 Abbildung der Hirnperfusion unter Anwendung der Bolus-Methode	147
6.2.1.2 Perfusionsabbildung zur Diagnose bei Schlaganfallpatienten	156

Inhaltsverzeichnis

6.2.2	Wiederanreicherungs-Methode	156
6.2.3	Verarmungs-Methode	159
6.2.3.1	In vitro-Messungen	162
6.2.3.2	In vivo-Messungen an einer Kaninchen-Niere	163
6.2.3.3	In vivo-Messungen am menschlichen Gehirn	163
7	Zusammenfassung und Ausblick	169
7.1	Kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren	169
7.1.1	Abbildung schallinduzierter Veränderungen der Ultraschall-Kontrastmittel	170
7.1.2	Abbildung nichtlinearer Eigenschaften der Ultraschall-Kontrastmittel	171
7.2	Perfusionsabbildung mittels kontrastmittelspezifischer Abbildungsverfahren	172
7.3	Ausblick	173
Literaturverzeichnis		175
Index		191
Danksagung		205
Lebenslauf		209

Liste häufig verwendeter Formelzeichen

Nomenklatur

$x_+(t)$	Index +	Analytisches Signal
x^*	Stern	konjugiert komplex
$x(t)$	Kleinbuchstabe	Zeitbereichsgröße
$X(\omega)$	Großbuchstabe	Frequenzbereichsgröße
A	Fettdruck	Matrix
\mathbf{A}^T		transponierte Matrix
\mathbf{A}^{-1}		inverse Matrix
\vec{a}	Vektorpfeil	Vektor
\overline{a}	Überstrich	Mittelwert
${}_k^m s_i(t)$	Zeitsignal $s(t)$, Medium oder Bild in einer Bildfolge m , Strahllinie k , Position i in einem Ensemble	

Operatoren

*	Faltung
$\lfloor x \rfloor$	Abrundung von x auf die nächstkleinere ganze Zahl, (untere Gaußklammer)
$\frac{d}{dx}$	Ableitung einer Größe, die nur von x abhängt

Transformationspaare

$$\begin{aligned} E(\omega) = \mathfrak{F}(e(t)) & \quad \text{zeitbezogene Fourier-Transformation} \\ e(t) = \mathfrak{F}^{-1}(E(\omega)) & \quad \text{zeitbezogene Fourier-Rücktransformation} \end{aligned}$$

Griechische Buchstaben

α	Dämpfungsmaß
α	Mittlere-Transit-Rate, „mean transit rate“, siehe auch T_{MTT}
α_i	Wichtungsfaktoren, empfangsseitig, siehe Abschnitt 5.3
β	Parameter eines Gaußpulses, der die Bandbreite festlegt, siehe Abschnitt 5.3.2
$\delta_{\text{ax}}, \delta_{\text{el}}, \delta_{\text{lat}}$	Auflösung in axialer, elevationaler, lateraler Richtung
ε	Klassifikationsfehler
ζ	Oberflächenspannung
κ_F	Kompressibilität einer Flüssigkeit
κ_S	Kompressibilität eines Streuers
λ	Wellenlänge
λ_0	Wellenlänge bei der Mittenfrequenz f_0
μ	Mittelwert
μ	Parameter eines Gaußpulses, der die Mitte eines Zeitfensters festlegt, $\mu = 3\beta$, siehe Abschnitt 5.3.2
μ_A, μ_B	Mittelwerte von A bzw. B
ν_F	Viskosität einer Flüssigkeit
$\xi(t)$	Modulationssignal
ρ_A, ρ_B	Korrelationskoeffizient von $S_A\left(\frac{2\pi m}{NT_{\text{pri}}}\right)$ und $S_M(m)$ bzw. $S_B\left(\frac{2\pi m}{NT_{\text{pri}}}\right)$ und $S_M(m)$
$\tilde{\rho}_{A,B}$	$\rho_{A,B}$ nach Schwellwertentscheidung und Skalierung
ρ_F	Dichte einer Flüssigkeit

ρ_S	Schwellwert zur Bestimmung von $\tilde{\rho}_{A,B}$ aus $\rho_{A,B}$
σ	Standardabweichung
σ^2	Varianz
σ_A, σ_B	Standardabweichungen von A bzw. B
σ_S	Streuquerschnitt
$\Sigma_{1,2,3}(t)$	Summanden einer Reihenentwicklung, die die 1., 2., und 3. Harmonische beschreiben, siehe Abschnitt 5.3.2
φ	Phasenwinkel eines Trägersignals, vgl. $\psi(t)$
φ_i	Phasenwinkel bei Pulssequenzen (Sendepulsfolgen), siehe Abschnitt 5.3
χ	Kontrast, definiert als Verhältnis von Echosignalenergien, siehe Abschnitt 5.4.2
$\chi(f_i(t)), \chi(f)$	Kontrast χ in Abhängigkeit der zu optimierenden Empfangsfilter
$\psi(t)$	Trägersignal, $\psi(t) = \cos(\omega_0 t + \varphi)$
ω	Kreisfrequenz
ω_0	$\omega_0 = 2\pi f_0$
ω_A	Kreisfrequenz einer akustischen Welle
ω_D	Doppler-Frequenz
ω_R	Resonanzfrequenz einer Mikroblase

Lateinische Buchstaben

Variablen

a	Dämpfung
a	Parameter der Funktion $g(t)$
a	Parameter der Modellfunktion $S_M(m)$
a	Skalierungsfaktor der Modellfunktion $C_A(t)$, siehe Abschnitt 6.2.2
a_0, a_1, a_2, a_3	Parameter der Modellfunktion $I_M(t)$

Liste häufig verwendeter Formelzeichen

$a \left(t - \frac{z}{c_0} \right)$	Akustisches Signal zur Bestimmung inverser Filter, siehe Abschnitt 5.4.1
$a (x, y, z)$	Objekt
A	Parameter zur Beschreibung nichtlinearer Effekte bei der Schallausbreitung, siehe Abschnitt 5.1
A	Amplitude, Parameter zur Zeitvarianzabbildung, siehe Abschnitt 4.1.2
A_i	Amplituden A , die aus Sendepulsen $s_i (t)$ resultieren
A	$\mathbf{A} = [A_1, \dots, A_N]$
a_m	ter Koeffizient einer Reihenentwicklung
b	Parameter der Modellfunktion $S_M (m)$
b	Parameter der Funktion $g (t)$
$b (x, y, z)$	Bild
B	Parameter zur Beschreibung nichtlinearer Effekte bei der Schallausbreitung, siehe Abschnitt 5.1
B	spektrale Balance, Parameter zur Zeitvarianzabbildung, siehe Abschnitt 4.1.2
B_i	Werte der spektralen Balance B , die aus Sendepulsen $s_i (t)$ resultieren
B	$\mathbf{B} = [B_1, \dots, B_N]$
$b_m (i, t)$	Terme einer Taylor-Reihe, siehe Abschnitt 5.3.2
B_P	Bandbreite eines Pulses, vgl. Δf
c	Parameter der Funktion $g (t)$
c	Schallgeschwindigkeit allgemein
c_0	Schallgeschwindigkeit in weichem, biologischem Gewebe
C	Kontrastmittelkonzentration
C_1, C_2	Bildintensitäten, siehe Abschnitt 4.1.2.3
$C_A (t)$	Kontrastmittelkonzentration in einer Auflösungszelle
$C_B (t)$	Kontrastmittelkonzentration im Blut
c_F	Schallgeschwindigkeit einer Flüssigkeit
d	„Pitch“, Elementabstand in einem Array (Ultraschallwandler)

D	Breite einer aktiven Apertur
D	Zerstörungs-Koeffizient, siehe Abschnitt 6.2.3
D_{Bild}	Dynamikbereich eines Bildes
$D_1 \dots D_8, D_C$	Bildintensitäten, siehe Abschnitt 4.1.2.3
D_H	Dicke der Hülle einer Mikroblase
E	Echoamplitude
$e(t)$	Echosignal
$e(t)$ _B	Basisbandsignal zu $e(t)$
$e_L(t), e_R(t)$	$e_B(t) = e_L(t) + e_R(t)$, $e_L(t)$ und $e_R(t)$ sind komplexe Signale mit linksseitigem bzw. rechtsseitigem Spektrum, siehe Abschnitt 4.1.2.4
$e_i(t)$	Echosignale, die aus Sendepulsen $s_i(t)$ resultieren
$\tilde{e}_i(t)$	$\tilde{e}_i(t) = e_i(t) + e_{i+1}(t)$, siehe Abschnitt 4.1.2.1
$e_{i,A}(t)$	Ausschnitt von $e_i(t)$ im Zeitbereich um t_A , der Δz_A entspricht
$E(\omega)$	$E(\omega) = \mathfrak{F}(e(t))$
\mathbf{E}	$\mathbf{E} = [\mathbf{E}_1 \mathbf{E}_2 \dots \mathbf{E}_N]$
\mathbf{E}_i	Matrix, die zeitverschobene Versionen des zeitdiskreten Echos $e_i(l \cdot T)$ enthält, um Faltungen zu realisieren, siehe Abschnitt 5.4.2
$E_{i,A}(\omega)$	Spektrum von $e_{i,A}(t)$
$E_D(\omega_D)$	Doppler-Spektrum
$\tilde{E}_D(\omega_D)$	Doppler-Spektrum nach Anwendung eines Wandfilters
$e_S(t)$	Summe von ggf. gewichteten und gefilterten Echosignalen $e_i(t)$
$e_S(l \cdot T)$	$e_S(t)$ bei zeitdiskreter Abtastung, insbesondere $e_S(l \cdot T) = \mathbf{E} \cdot f$, siehe Abschnitt 5.4.2
f	Frequenz
f	$f = \begin{pmatrix} f_1 \\ f_2 \\ \vdots \\ f_N \end{pmatrix}$
f_0	Mittenfrequenz
$f(x)$	Funktion, allgemein

Liste häufig verwendeter Formelzeichen

$f_i(t)$	Impulsantwort des i ten Empfangsfilters, siehe Abschnitt 5.4.1
f_i	Spaltenvektor, der die J Koeffizienten eines FIR-Filters $f_i(l \cdot T)$ enthält
$f_i(l \cdot T)$	Impulsantwort eines FIR-Filters, $f_i(t)$ bei zeitdiskreter Abtastung
f_{prf}	Pulsrepetitionsfrequenz, vgl. T_{pri}
Δf	6 dB-Bandbreite, vgl. B_P
f_B	Bildrate, Bildwiederholfrequenz
F	F -Zahl
$F(x)$	Verteilungsfunktion
g	Verstärkung
$g(t)$	„gamma variate function“, siehe Abschnitt 6.2.1
G_i	Wichtungsfaktoren, sendeseitig, siehe Abschnitt 5.3
$h(t)$	Impulsantwort eines Systems
$h(x, y, z)$	Punktbildfunktion
i	Zählindex, insbesondere für Pulssequenzen: $i = 1 \dots N$
I	Bildintensität
I_{\log}	logarithmierte Bildintensität
$\bar{I}(t)$	Bildintensität, gemittelt über die gesamte Bildebene, als Funktion der Zeit
I_A	Bildintensität, die einer Auflösungszelle zugeordnet ist
$\bar{I}_A(t)$	Bildintensität $I_A(t)$ einer Auflösungszelle als Funktion der Zeit nach Anwendung eines signalangepassten Filters, siehe Abschnitt 6.2.1.1
I_E	Leistungsdichte einer einfallenden Welle
$I_M(t)$	Modellfunktion für die Bildintensität nach der Bolus-Injektion eines Kontrastmittels, siehe Abschnitt 6.2.1.1
I_P	Peak-Intensität
J	Anzahl der Koeffizienten eines FIR-Filters $f_i(l \cdot T)$
k	Parameter für die nichtlineare Parameterextraktion, siehe Abschnitt 4.1.2.3
K	Anzahl der Strahllinien, die zu einem Bildausschnitt gehören

K	Konstante zur Normierung der Bandbreite B_P und der Dauer T_P eines Pulses
l	Zählindex einer diskreten Zeitachse, $t = l \cdot T$
L	definiert eine Anzahl zeitdiskreter Abtastwerte
m	Zählindex
M	Ordnung einer Reihenentwicklung
$^{1,2}M$	Medium1 bzw. 2
$M_1 \dots M_8,$ $M_{11} \dots M_{18},$ $M_{21} \dots M_{28},$ M_C, I_C	Bildintensitäten, siehe Abschnitt 4.1.2.3
n	Zählindex
N	Anzahl der Pulse in einem Ensemble
N_B	Anzahl der Strahllinien, die zu einem Bild gehören
N_i	Anzahl der ineinander verschränkten Ensembles
$o(t)$	Impulsantwort eines Gefäßsystems, siehe auch T_{MTT} und Abschnitt 6.2
P	Perfusions-Koeffizient, siehe Abschnitt 6.2.3
$P(E)$	Wahrscheinlichkeitsdichte-Funktion der Echoamplitude (Rayleigh-Verteilung)
P_0	statischer Umgebungsdruck
P_S	Leistung einer gestreuten Welle
\mathbf{Q}	quadratische Matrix, die Echo-Trainingsdaten über Auto- und Kreuzkorrelationen repräsentiert, siehe Abschnitt 5.4.2
R_0	Ruheradius einer Mikroblase bzw. eines Streuers
s	Parameter der Rayleigh-Verteilung
$s(t)$	Sendesignal bzw. -puls
$s_i(t)$	Sendepulse einer Pulsfolge
$S_A(\omega) = S_A \left(\frac{2\pi m}{NT_{\text{pri}}} \right)$	Periodogramm von A , siehe Abschnitt 4.1.2.2
$S_B(\omega) = S_B \left(\frac{2\pi m}{NT_{\text{pri}}} \right)$	Periodogramm von B , siehe Abschnitt 4.1.2.2
$s_F(t)$	Sendepulsfolge, zeitl. Aneinanderreihung der $s_i(t)$
$S_M(m)$	Modellfunktion für ein Periodogramm

Liste häufig verwendeter Formelzeichen

SNR	Signal-Rausch-Verhältnis
t	Zeit
Δt	6 dB-Pulsdauer, vgl. T_P
t_0	Referenzzeitpunkt, auch als Parameter der Modellfunktion $I_M(t)$
t_A	$t_A = \frac{2z_A}{c_0}$
t_{ex}	Parameter eines Gaußpulses, der die Länge eines Zeitfensters festlegt, $t_{\text{ex}} = 6\beta$, siehe Abschnitt 5.3.2
T	Abtastintervall
T_B	Aufnahmezeit eines Bildes
T_{MTT}	Mittlere-Transit-Zeit, „mean transit time“, siehe Abschnitt 6.2
T_P	Pulsdauer
T_{pri}	Pulsrepetitionsintervall, Kehrwert von f_{prf}
v	Geschwindigkeit eines Streuers in Schallausbreitungsrichtung
v bzw. \vec{v}	Schnelle, Wellengröße, siehe Abschnitt 5.1
V_A	Volumen einer Auflösungszelle
$V_{B,A}$	Blutvolumen in einer Auflösungszelle
$W_1 \dots W_8, W_C$	Bildintensitäten, siehe Abschnitt 4.1.2.3
$w(t)$	Fensterfunktion, z. B. Hamming, Hanning Blackman etc.
x	Koordinate in lateraler Richtung
x	Hilfsterm in Abschnitt 6.2.3
y	Koordinate in elevationaler Richtung
y	Hilfsterm in Abschnitt 6.2.3
z	Koordinate in axialer bzw. Schallausbreitungsrichtung
z_A	mittlere Tiefe, in der sich eine bestimmte Auflösungszelle befindet
Δz_A	Tiefenbereich, der einer Auflösungszelle zugeordnet ist
$z_F, z_{\text{EF}}, z_{\text{SF}}$	Fokustiefe: allgemein, beim Senden, beim Empfangen

Funktionen

Im	Imaginärteil
Re	Realteil

Liste häufig verwendeter Formelzeichen

1 Einleitung

Die Ultraschallabbildung stellt ein wichtiges Hilfsmittel der medizinischen Diagnostik dar. Für zahlreiche Fragestellungen in der medizinischen Ultraschalldiagnostik ist die konventionelle, radar-ähnliche Puls-Echo-Sonographie, die morphologische Bilder von Organen bzw. Körperregionen hervorbringt, nicht ausreichend. Vielmehr ist z. B. in der Schlaganfalldiagnostik, der Tumordiagnostik und der Kardiologie die Organperfusion, d. h. die Versorgung des Gewebes mit Blut, von größtem Interesse. Ultraschallverfahren, die auf dem Doppler-Prinzip beruhen, können Flussgeschwindigkeiten im Bereich von einigen bis einigen zehn cm/s bestimmen. Geringere Geschwindigkeiten sind jedoch nicht zuverlässig erfassbar, da Blut nur wenig effektive Streuer besitzt und da sich die Organe, in denen die Blutflussgeschwindigkeit gemessen werden soll, relativ zum Ultraschallwandler während der Messung bewegen können, z. B. durch Herzschlag, Atmung und Handhabung des Schallwandlers. Die Perfusion von Organen durch das Kapillarsystem ist mit Blutflussgeschwindigkeiten assoziiert, die durch sonographische Doppler-Verfahren nicht abgebildet werden können. Die Darstellung der Organperfusion gelingt dagegen mit dem Einsatz von Ultraschall-Kontrastmitteln. Spezielle Ansätze zur Nutzung kontrastmittelspezifischer Eigenschaften sind Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Die kontrastmittelspezifischen Abbildungsverfahren, die die Verteilung des Ultraschall-Kontrastmittels im Gefäßsystem der Organe bis in das Kapillarsystem visualisieren können, basieren auf einer geeigneten Ausnutzung der Möglichkeiten, die ein Ultraschall-Abbildungssystem, unter Kenntnis der charakteristischen Eigenschaften der Ultraschall-Kontrastmittel, bietet. Dementsprechend werden im Kapitel 2 einige grundlegende Eigenschaften von Ultraschall-Abbildungssystemen vorgestellt.

Die charakteristischen Eigenschaften der Ultraschall-Kontrastmittel werden im Kapitel 3 diskutiert. Ultraschall-Kontrastmittel werden ins Blut injiziert und reichern dieses mit Streuern in Form von hüllenstabilisierten Mikroblasen an, deren Durchmesser im Bereich

1 Einleitung

weniger μm liegt. Die große Bedeutung der Mikroblasen für die Perfusionsabbildung liegt darin begründet, dass Mikroblasen aufgrund ihrer Echos von Gewebestreuern unterscheidbar sind. Diese Unterscheidbarkeit ist zum einen durch die Zerstörbarkeit der Mikroblasen mittels Ultraschall gegeben und zum anderen durch die stark nichtlineare Streuung der Mikroblasen, die als schwingungsfähige Systeme im Schallfeld Radialschwingungen ausführen. Das Kapitel fasst Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen zusammen, die sich auf die Charakterisierung von Mikroblasen spezialisiert haben, stellt aber auch die Ergebnisse zahlreicher eigener Versuche zu diesem Themengebiet vor.

Basierend auf der Zerstörbarkeit der Mikroblasen durch Ultraschall einerseits und auf der nichtlinearen Streuung der Mikroblasen andererseits konnten im Rahmen dieser Arbeit kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren entwickelt werden, die sich durch hohe Empfindlichkeit und gute Ortsauflösung auszeichnen. Diese werden in den Kapiteln 4 und 5 dargestellt und analysiert.

Die Zerstörbarkeit der Mikroblasen wird von der im Kapitel 4 erläuterten Zeitvarianzabbildung genutzt. Zur Detektion der Mikroblasen erfolgt eine mehrfache Abtastung des Untersuchungsgebiets mittels Ultraschall. Die dabei aufgenommenen Echodata werden auf ein Modell bezogen, das die Reaktion der Mikroblasen auf die Schalleinwirkung als einen nichtlinearen, zeitvarianten Prozess beschreibt. Dabei werden aus den Echodata Parameter extrahiert, die für diesen Prozess charakteristisch sind.

Das Kapitel 5 befasst sich mit der Ausnutzung der nichtlinearen Streuung der Mikroblasen für eine kontrastmittelspezifische Abbildung. Die Auswertung der nichtlinearen Streuung von Mikroblasen basiert wie die Auswertung der Zerstörbarkeit auf der mehrfachen Abtastung des Untersuchungsgebiets mittels Ultraschall, wobei nacheinander unterschiedliche Ultraschallpulse gesendet werden, die bezüglich ihrer Trägerphase und Amplitude kodiert sind. Die so gewonnenen Echodata durchlaufen in Abhängigkeit vom gesendeten Puls optimierte Empfangsfilter. Die Optimierung basiert auf Trainingsdaten, die Mikroblasen, welche abgebildet werden sollen, und Gewebestreuer, welche nicht abgebildet werden sollen, repräsentieren.

Solche kontrastmittelspezifischen Abbildungsverfahren wurden *in vitro* und im Rahmen klinischer Studien *in vivo* an Probanden und Schlaganfallpatienten erfolgreich erprobt. Um die diagnostisch relevante Information über die Perfusion zu erfassen, ist ein kontrastmittelspezifisches Abbildungsverfahren allein nicht ausreichend. Zwar geben kontrastmittelspezifische Bilder Auskunft darüber, ob Mikroblasen nach der Injektion des

Kontrastmittels die untersuchte Region des Gewebes erreicht haben, aber die Geschwindigkeit, mit der das Blut in dieser Region ausgetauscht wird, ist nicht erfasst. Die Informationen über die Perfusionsgeschwindigkeit ergibt sich erst aus der Analyse von Konzentrations-Zeit-Verläufen, d. h. aus der Analyse von Folgen kontrastmittelspezifischer Bilder. Diese Thematik wird im Kapitel 6 erörtert. Die Änderungen der Kontrastmittelkonzentration, die ausgewertet werden, resultieren entweder aus dem Konzentrationsanstieg nach der Injektion des Kontrastmittels (Bolus-Methode) oder aus der Wechselwirkung zwischen der Zerstörung von Mikroblasen im Untersuchungsgebiet durch den Ultraschall und die Wiederanreicherung des Gebietes mit Mikroblasen durch die Perfusion (Wiederanreicherungs-Methode, Verarmungs-Methode). Die Bolus-Methode und die Verarmungsmethode wurden insbesondere im Hinblick auf die Anwendung bei Schlaganfallpatienten adaptiert bzw. neu entwickelt. Einige Ergebnisse werden in diesem Kapitel vorgestellt.

Das Kapitel 7 fasst die wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zusammen.

1 *Einleitung*

2 Ultraschall-Abbildungssysteme

2.1 Charakteristika eines Ultraschall-Abbildungssystems

Der diagnostische Ultraschall bedient sich – abgesehen von wenigen Systemen für Spezialanwendungen, die im Transmissionsbetrieb arbeiten [5, 29, 63] – der Puls-Echo-Technik. Grundidee ist das räumlich gerichtete Aussenden eines kurzen Schallpulses in das zu untersuchende Medium und der ebenso räumlich gerichtete Empfang der durch Grenzflächen und Streuer im Medium hervorgerufenen Echos. Mit Kenntnis der Richtcharakteristik des Senders und Empfängers sowie der Schallgeschwindigkeit lassen sich aus den Echos Rückschlüsse auf die Morphologie (griechisch „μορφη“ = Gestalt, Form) des untersuchten Mediums ziehen. Im Folgenden werden Charakteristika eines Ultraschall-Abbildungssystems vorgestellt, soweit sie zum Verständnis der vorliegenden Arbeit notwendig oder hilfreich sind.

2.1.1 Gerichtetes Aussenden und Empfangen von Ultraschall, laterale und elevationale Auflösung

Abbildung 2.1 gibt den Aufbau eines Puls-Echo-Systems unter Verwendung eines Ultraschall-Arrays wieder. Als Array wird im Folgenden eine akustische Gruppenantenne bezeichnet, die aus mindestens einer Zeile elektro-akustischer/akusto-elektrischer Wandlerelemente besteht. Alternative Wandler-Geometrien mit z. B. konzentrischer Element-Anordnung werden in dieser Arbeit nicht betrachtet. Die in lateraler, d. h. in x -Richtung, angeordneten Elemente haben bei linearen Arrays einen Abstand (engl. „Pitch“) d . Für eine artefaktfreie Abbildung ist dieser höchstens so groß wie die kürzeste Wellenlänge λ_{\min} der longitudinalen, transienten Schallwelle, die sich im an den Wandler angekoppelten

Medium mit der Schallgeschwindigkeit c ausbreitet.

$$d \leq \lambda_{\min}, \quad c = \lambda_{\min} \cdot f_{\max} \quad (2.1)$$

Zur Abbildung des zu untersuchenden Mediums wird ein breitbandiger Puls mit der Mittenfrequenz f_0 von einem Signalgenerator erzeugt und dem Sende-Strahlformer (engl. „transmit beamformer“) zugeführt, der das Array derart ansteuert, dass eine Schallkeule geformt wird, die in der Sendifokustiefe z_{SF} ihre minimale laterale Ausdehnung annimmt. Die so erzeugte transiente Schallwelle wird an Inhomogenitäten des akustischen Feldwellenwiderstandes im Medium gestreut und teilweise in Richtung des Arrays zurückgeworfen. Dem empfangenen Echo kann aufgrund der als konstant angenommenen Schallgeschwindigkeit eine Tiefe z_{Streuer} zugeordnet werden, die der Schalllaufzeit t_{Echo} entspricht:

$$z_{\text{Streuer}} = \frac{t_{\text{Echo}} \cdot c_0}{2} \quad (2.2)$$

Die Schallgeschwindigkeit in weichem, biologischen Gewebe beträgt etwa $c_0 = 1540 \text{ m/s}$.

Der Empfangs-Strahlformer (engl. „receive beamformer“) realisiert eine dynamische Empfangsfokussierung, welche die laterale Ausdehnung der Empfangs-Schallkeule für jeweilige Tiefe minimiert. Die aktuelle Empfangsfokustiefe z_{EF} wird so stets der aktuellen Tiefe z nachgeführt. Sowohl beim Senden als auch beim Empfangen werden meist nicht alle Wanderelemente genutzt, sondern nur eine Gruppe, die aktive Apertur. Die als Aperturbreite bezeichnete laterale Ausdehnung D dieser Gruppe – und damit die Anzahl der aktiven Elemente – bestimmt die minimale laterale Ausdehnung δ_{lat} der Schallkeule in der Fokustiefe z_F , wobei $z_F = z_{SF} = z_{EF}$ gelte.

$$\delta_{\text{lat}} \sim \frac{z_F \cdot \lambda}{D} \quad (2.3)$$

Gemäß (2.3) wäre eine möglichst breite Apertur wünschenwert. Der Aperturbreite sind allerdings durch die endliche Breite des Ultraschall-Wandlers prinzipielle sowie durch die realisierbare Kanalzahl technische Grenzen gesetzt. Weiterhin ist plausibel, dass bei aktiven Aperturen, die breiter sind als die Fokustiefe, die äußeren Elemente der Apertur aufgrund der Richtcharakteristik der Einzelemente sowie der im Gewebe stets vorhan-

denen Dämpfung kaum einen Beitrag zur Abbildung in der Fokustiefe liefern und sogar den Signal-Rausch-Abstand verschlechtern können. Offensichtlich kommt dem als *F*-Zahl (engl. „*F* number“) bezeichneten Verhältnis

$$F = \frac{z_F}{D}, \quad (2.4)$$

zu dem die laterale Auflösung bei gegebener Wellenlänge λ proportional ist, eine besondere Bedeutung zu. Geometrisch definiert die *F*-Zahl einen Öffnungswinkel. *F*-Zahlen, die im Bereich des medizinischen Ultraschalls realisierbar und sinnvoll sind, liegen im Bereich von 2. Systeme, die mit kleineren *F*-Zahlen arbeiten, befinden sich, zumindest für einige spezielle Anwendungen, in der Entwicklung.

Um die gewünschte Fokussierung zu erreichen, erhalten die einzelnen Wandlerelemente der aktiven Sende-Apertur beim Senden das Anregungssignal über unterschiedliche Verzögerungen und Amplitudengewichte. Desgleichen werden beim Empfang die Signale der Elemente der aktiven Empfangs-Apertur verschiedenen Verzögerungen und Gewichtungen zugeführt und aufsummiert. Die Verzögerungen sind derart berechnet, dass im Fokus konstruktive Interferenz eintritt. Über die Amplitudengewichtung, die sogenannte Apodisierung, wird die Ausprägung von Nebenkeulen (engl. „side lobes“) beeinflusst, die aus der endlichen Aperturbreite resultieren.

Die laterale 6 dB-Auflösung des Abbildungssystems entspricht bei identischer Sende- und Empfangs-Fokussierung der 3 dB-Breite des Schallfeldes. Ohne Apodisierung gilt für die laterale Auflösung:

$$\delta_{\text{lat}} = 0,85 \frac{z_F \cdot \lambda}{D} \quad (2.5)$$

Die Verwendung einer Apodisierung, z. B. durch ein Blackman-Fenster, führt im Allgemeinen zu Verringerung der Amplituden der Nebenkeulen auf Kosten einer verbreiterten Hauptkeule.

Durch die Diskretisierung der Apertur in Einzelemente und Zwischenräume treten zusätzliche Nebenkeulen auf. Aufgrund der Analogie zur Beugung an einem Gitter werden diese Nebenkeulen als Gitterkeulen (engl. „Grating Lobe“) bezeichnet [2]. Der auf die Hauptstrahlrichtung bezogene Winkel, unter dem die 1. Gitterkeule auftritt, liegt für $d = \lambda_{\min}$ bei 90° . Für das in Abbildung 2.1 dargestellte System, welches die xz -Ebene für $z > 0$ abbildet, wäre diese Gitterkeule gerade nicht von Bedeutung, da sie bei $z = 0$

und damit an der Grenze der abzubildenden Fläche läge. Insbesondere bei Abbildungssystemen, die Phased-Arrays (vgl. Abbildung 2.3) verwenden und auf ein Schwenken der Hauptstrahlrichtung angewiesen sind, ist ein Winkelabstand von 90° nicht ausreichend, um Artefakte durch Mehrdeutigkeiten in der Bildgebung zu vermeiden. In diesen Fällen ist zur Vergrößerung des Winkelabstandes der Pitch zu verkleinern.

Beispiel: Ein Phased-Array soll einen Windelbereich von $\pm 45^\circ$ bezogen auf die Normalenrichtung der Arrayoberfläche abtasten. Das zugehörige Bild gibt dann einen Sektor mit einem Winkelbereich von 90° wieder. Der Winkelabstand der Hauptkeule zur ersten Gitterkeule betrage 90° . Befindet sich im Winkel von -45° ein Streuer in einer Tiefe von z. B. 4 cm, so erscheint das Bild dieses Streuers nicht nur bei -45° , 4 cm im Bild, sondern außerdem als Artefakt bei 45° , 4 cm. Dies ist so zu erklären, dass bei einem Schwenkwinkel der Hauptstrahlrichtung von 45° die erste Gitterkeule in -45° -Richtung weist, sodass in diese Richtung auch Schall abgestrahlt wird und auch aus dieser Richtung Schall empfangen wird.

In Elevations-Richtung, d. h. in y -Richtung, erfolgt die Formung der Schallkeule üblicherweise durch eine akustische Linse, die den elevationalen Fokus in der Tiefe z_{Fy} festlegt und somit gleichzeitig die elevationale Auflösung δ_{el} . Eine Verbesserung der Elevationsfokussierung ist durch mehrzeilige Arrays möglich. Solche 1,5 D-Arrays verfügen üblicherweise über eine ungerade Anzahl von Zeilen, die symmetrisch zur mittleren Zeile angesteuert werden. Jedes zusätzliche Zeilenpaar erfordert so viele zusätzliche Sende-Empfangs-Kanäle wie für das entsprechende einzeilige Array verwendet werden.

Das empfangene Echo am Ausgang des Empfangs-Beamformers repräsentiert ein durch die Schallkeulen im Sende- und Empfangsfall geprägtes Volumen, dessen in z -Richtung bzw. in Hauptstrahlrichtung verlaufende Symmetrieachse im Folgenden als Strahllinie (engl. „beam line“) bezeichnet wird. Eine Hüllkurvendetektion des zu einer Strahllinie gehörenden Echos liefert eine A-Linie, wobei A für Amplitude steht. Eine A-Linie ist damit ausdrücklich weder mit der Strahllinie noch mit dem mit ihr assoziiertem Echo gleichzusetzen.

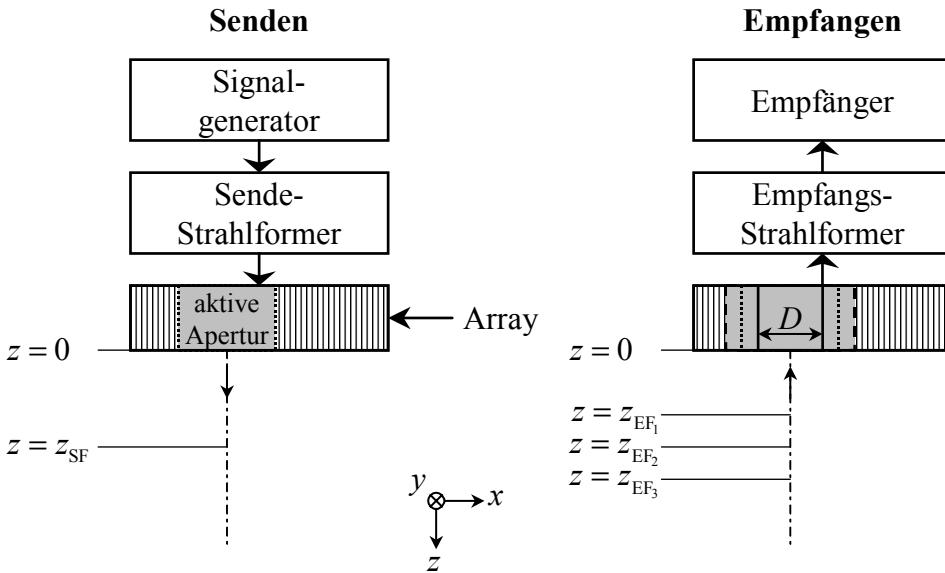


Abbildung 2.1: Prinzipieller Aufbau eines Puls-Echo-Systems. Beim Senden steuert der Sendestrahlformer die aktive Apertur so an, dass im Sendefokus bei $z = z_{SF}$ der Schallstrahl optimal schmal ist. Beim Empfang realisiert der Empfangstrahlformer eine dynamische Fokussierung, die die Breite des Schallstrahls für die jeweilige Tiefe z_E minimiert.

2.1.2 Betrachtungen zur axialen Auflösung des Abbildungssystems

Die axiale Auflösung, d. h. die Auflösung in Schallausbreitungsrichtung, eines Puls-Echo-Systems wird durch die Pulsdauer bzw. die Bandbreite des Echos eines idealen Punktstreuers bestimmt. In der Ultraschalltechnik ist es üblich, zur Charakterisierung der axialen Auflösung den axialen Abstand δ_{ax} anzugeben, den zwei in Hauptstrahlrichtung liegende Streuer voneinander einnehmen müssen, damit sich die Einhüllenden ihrer Echos bei 50 % bzw. -6 dB ihres Maximums überlappen. Wie Abbildung 2.2 veranschaulicht, ist hierfür die Halbwertsbreite im Zeitbereich Δt des Echos maßgeblich, die über eine Unschärferelation mit der Halbwertsbreite im Frequenzbereich Δf verknüpft ist. Allerdings bedient sich diese Unschärferelation nicht der Halbwertsbreiten im Zeit- und Frequenzbereich, sondern der Pulsdauer T_P und der Bandbreite B_P , die als Schwerpunkttradien oder

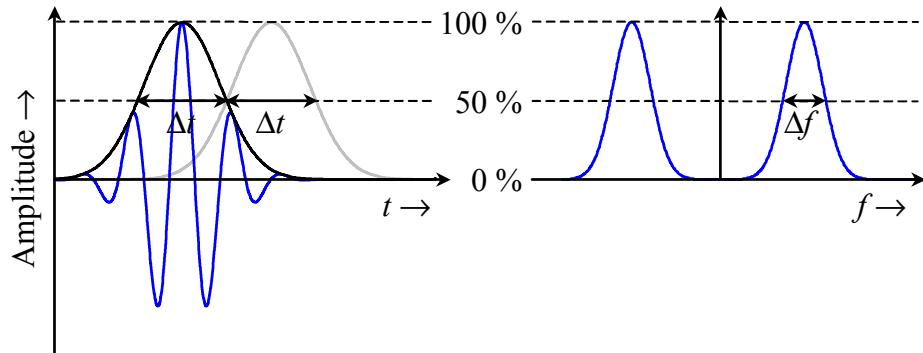


Abbildung 2.2: Die axiale Auflösung eines Ultraschall-Systems wird von der Länge des Ultraschallpulses und damit von der Bandbreite bestimmt. Die Darstellung im Zeitbereich zeigt einen modulierten Gaußpuls, d. h. einen Träger mit gaußförmiger Einhüllenden. Die -6 dB-Bandbreite Δf verhält sich reziprok zur -6 dB-Pulsdauer und hängt nicht von der Frequenz des Trägers ab.

Varianzen interpretiert werden können und sich aus dem Zeitsignal $f(t)$ und deren Fouriertransformierten $F(\omega)$ wie folgt berechnen lassen [36]:

$$T_P = K \frac{\int_{-\infty}^{-\infty} t^2 |f(t)|^2 dt}{\int_{-\infty}^{-\infty} |f(t)|^2 dt}, \quad B_P = K \frac{\int_{-\infty}^{-\infty} t^2 |F(\omega)|^2 d\omega}{\int_{-\infty}^{-\infty} |F(\omega)|^2 d\omega} \quad (2.6)$$

Die Konstante K kann beliebig gewählt werden, um für ein bestimmtes Signal anschauliche Werte von T_P und B_P zu erhalten. Beispielsweise liefert $K = 2\sqrt{3}$ für ein Rechteck im Zeitbereich für T_P die Breite des Rechtecks. Im Folgenden sei $K = 1$. Dann lautet die Unschärferelation

$$T_P \cdot B_P \geq \frac{1}{2}. \quad (2.7)$$

Das Gleichheitszeichen in (2.7) gilt für den Fall des Gaußpulses

$$f(t) = e^{-\alpha t^2}, \quad \alpha > 0, \quad (2.8)$$

sodass der Gaußpuls bei gegebener Bandbreite die kürzest mögliche Pulsdauer liefert und somit einen optimalen Puls im Sinne o. g. Randbedingungen darstellt. Die Betrachtung der

Halbwertsbreiten ergibt für den Gaußpuls $\Delta t \cdot \Delta f = 0,88$, ohne dass hierdurch der Nachweis erbracht wäre, dass der Gaußpuls dieses Produkt minimiert. Bereits diese Schwierigkeit verdeutlicht, dass die Frage nach dem optimalen Puls für die Ultraschallbildgebung nicht einfach zu beantworten ist. Technisch realisierte Systeme zeigen oft auch Pulsformen, die durch einen schnellen Anstieg und einen langsameren Abfall gekennzeichnet und daher bezogen auf das Maximum der Einhüllenden asymmetrisch sind.

Ein interessanter Aspekt der Unschärferelation liegt in der Möglichkeit, durch Anwendung eines Allpassfilters die Dauer eines Pulses zu vergrößern, ohne dass sich die Bandbreite verändert. Es entsteht ein sogenannter Chirp, ein Signal, dessen Momentanfrequenz sich über der Zeit ändert. Statt eines kurzen Pulses hoher Amplitude wird ein entsprechend längerer Puls niedrigerer Amplitude aber gleicher Bandbreite gesendet. Im Empfänger wird ein Allpass eingesetzt, der die Phase des Spektrums im Hinblick auf eine kurze Pulsdauer verändert. Da dieser Allpass die Pulsdauer verkürzt, wird er auch als Kompressionsfilter bezeichnet. Die beschriebene Vorgehensweise trägt entsprechend den Namen Pulskompression und erscheint vorteilhaft, da z. B. aus Gründen der Sicherheit und Realisierbarkeit die Ausgangsspannung der Sendeendstufen und die Druckamplitude der Schallwelle begrenzt sind. Die Technik ist zudem auf allgemeinere Sendesignale und Empfangsfilter erweiterbar, die zusätzlich den Frequenzgang der Übertragungsstrecke berücksichtigen können. Allerdings ist die technische Umsetzung wenig fortgeschritten, da u. a. besondere Anforderungen an die Linearität und Zeitinvarianz der Systeme zu stellen sind, die zulässigen bzw. realisierbaren Leistungen im zeitlichen Mittel bereits ausgeschöpft sind und die Sender und Empfänger technisch aufwendiger werden.

Da die Auflösung, unabhängig davon, ob die Halbwertsbreite Δt oder die Pulsdauer T_p betrachtet wird, nur von der Einhüllenden und nicht von der Frequenz des Trägers abhängt, folgt daraus, dass die axiale Auflösung unabhängig von der Mittenfrequenz des gesendeten Pulses ist. Maßgebend ist vielmehr die Bandbreite. Dennoch besteht in der technischen Realisierung von Ultraschall-Wandlern eine Verbindung zwischen der Mittenfrequenz f eines Wandlers, der üblicherweise ein Bandpasscharakteristik besitzen wird, und der Bandbreite. Im medizinisch besonders relevanten Frequenzbereich von etwa 1 MHz bis 15 MHz lassen sich Ultraschall-Arrays mit einer relativen Bandbreite $\Delta f/f$ von 50–80 % fertigen, wenn für Δf die elektro-akustische Wandlung beim Senden und die akusto-elektrische beim Empfangen berücksichtigt werden. Ausgehend von einem idealisierten Puls, dessen Einhüllende durch (2.8) gegeben ist, beträgt die axiale Auflösung

$$\delta_{\text{ax}} = \frac{c}{\Delta f}. \quad (2.9)$$

Beispiel: Ein Ultraschallwandler mit einer Mittenfrequenz von $f = 5 \text{ MHz}$ und einer relativen Bandbreite von 80 % verfügt über eine Bandbreite von $\Delta f = 4 \text{ MHz}$. Aus der Schallgeschwindigkeit von $c_0 \approx 1500 \text{ m/s}$ folgt somit eine axiale Auflösung von $\delta_{\text{ax}} = \frac{1500 \text{ m/s}}{4 \text{ MHz}} = 0,375 \text{ mm}$. Hierbei wird idealisierend davon ausgegangen, dass der Ultraschallwandler beliebig breitbandig angeregt wird und die Übertragungsfunktion des Wandlers einen Gaußpuls formt.

2.1.3 Abtastung der Objektebene

Die Abbildung einer Schicht des Mediums in der xz -Ebene erfolgt diskret durch paralleles Versetzen der Strahllinie in lateraler Richtung. Dies geschieht bei linearen (engl. „linear array“) und gekrümmten-linearen (engl. „curved linear array“) Arrays durch Verschieben der aktiven Apertur und im Falle der phasengesteuerten Arrays (engl. „phased array“) durch Schwenken der Strahllinie. Abbildung 2.3 verdeutlicht die Abtastung.

Als Ergebnis der Abtastung der Objektebene liegt ein Satz von Echos vor, die jeweils einer Strahllinie zuzuordnen sind. Dieser Satz von Echodata wird als Scan bezeichnet. Um ein morphologisches Bild der Objektebene zu erhalten, werden aus den Echos durch Hüllkurvendetektion A-Linien erzeugt. Die anschließende Scankonvertierung füllt durch Interpolation die Bildebene mit Amplitudenwerten entsprechend der abgetasteten Geometrie. Die Helligkeitskodierte Darstellung der Amplituden wird als B-Bild (engl. „B scan“; „B“: „brightness“, Helligkeit) bezeichnet.

2.1.4 Definition der Punktbildfunktion

Zur systemtheoretischen Beschreibung von Abbildungssystemen wird i. Allg. die Punktbildfunktion herangezogen. Diese ist analog zur Impulsantwort durch das Abbild eines idealen Punktobjektes gegeben. Sind also ein Objekt durch

$$a(x, y, z) \quad (2.10)$$

und das zugehörige Bild durch

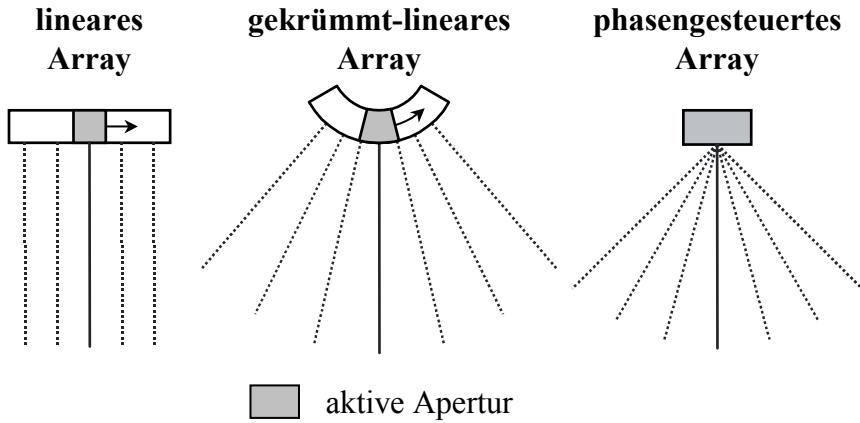


Abbildung 2.3: Abtastung der Objektebene mit verschiedenen Array-Typen. Gekrümmt-lineare Arrays decken einen großen, fächerförmigen Bildbereich ab und werden z. B. zur Abbildung der Leber und Niere eingesetzt. Phasengesteuerte Arrays benötigen nur kleine Schallfenster und sind daher zur Abbildung des Herzens durch die Spalte zwischen den Rippen geeignet und zur Abbildung des Gehirns durch ein Knochenfenster an der Schläfe. Phasengesteuerte Arrays erfordern besonders schmale Array-Elemente und stellen höhere Anforderungen an den Strahlformer.

$$b(x, y, z) \quad (2.11)$$

gegeben, so stellt das zum Punktobjekt

$$a(x, y, z) = \delta(x - \hat{x}, y - \hat{y}, z - \hat{z}) \quad (2.12)$$

korrespondierende Bild

$$b(x, y, z) = h(x, y, z, \hat{x}, \hat{y}, \hat{z}) \quad (2.13)$$

die Punktbildfunktion des Abbildungssystems dar [75]. Aufgrund der begrenzten Auflösung des Abbildungssystems wird die Punktbildfunktion den Punktstreuer als räumlich ausgedehnt wiedergeben. Die Abhängigkeit der Punktbildfunktion von den Koordinaten $\hat{x}, \hat{y}, \hat{z}$ des Punktstreuers hat in der Ultraschallabbildung durchaus Berechtigung, da u. a. die Strahlformung zu einer Ortsvarianz der Punktbildfunktion führt. Zunächst folgt unter der Annahme der Linearität, dass sich das Bild $b(x, y, z)$ eines beliebigen Objektes

$a(\hat{x}, \hat{y}, \hat{z})$ aus der Beziehung

$$b(x, y, z) = \iiint_{\mathbb{R}^3} a(\hat{x}, \hat{y}, \hat{z}) h(x, y, z, \hat{x}, \hat{y}, \hat{z}) d\hat{x} d\hat{y} d\hat{z} \quad (2.14)$$

berechnen lässt.

In begrenzten Objektbereichen ist die Ortsinvarianz der Punktbildfunktion gegeben:

$$h(x, y, z, \hat{x}, \hat{y}, \hat{z}) = h(x - \hat{x}, y - \hat{y}, z - \hat{z}, 0, 0, 0) = h(x - \hat{x}, y - \hat{y}, z - \hat{z}) \quad (2.15)$$

Unter diesen Voraussetzungen geht die Überlagerung gemäß 2.14 in eine Faltung über:

$$\begin{aligned} b(x, y, z) &= \iiint_{\mathbb{R}^3} a(\hat{x}, \hat{y}, \hat{z}) h(x - \hat{x}, y - \hat{y}, z - \hat{z}) d\hat{x} d\hat{y} d\hat{z} \\ &= a(x, y, z) * * * h(x, y, z) \end{aligned} \quad (2.16)$$

Auch wenn die angegebene Faltung sehr hilfreich für eine mathematische Beschreibung des Ultraschall-Abbildungssystems ist, so ist andererseits ihre Anwendbarkeit stark eingeschränkt.

In den Unterkapiteln 2.1.1 und 2.1.2 wurde ausgeführt, welche Auflösungen in lateraler (x), elevationaler (y) und axialer (z) Richtung zu erwarten sind. Im Fokus ist die -6 dB-Ausdehnung der Punktbildfunktion durch die angegebenen Auflösungen δ_{ax} , δ_{lat} , δ_{el} näherungsweise gut beschrieben. Dieser Raum wird anschaulich als Auflösungszelle bezeichnet, da Streuer oder Strukturen innerhalb dieses Volumens in der Abbildung nicht aufgelöst werden können, d. h. nicht voneinander getrennt darstellbar sind. Die Vorstellung, ein Punktstreuer werde auf ein Ellipsoid abgebildet, das durch die Auflösungen aufgespannt wird, ist i. Allg. jedoch zu simpel. Abbildung 2.4 veranschaulicht Punktbildfunktionen in Form von B-Bildern, die auf Simulationen beruhen. Simuliert wurde ein 72 mm breites, lineares 5 MHz-Array. In Wasser wurden 6 Punktstreuer bei $x = 0$ mm, $z = [12, 24, 36, 48, 60, 72]$ mm angeordnet. Aus der Mittenfrequenz $f_0 = 5$ MHz und der Schallgeschwindigkeit $c_0 \approx 1500$ m/s ergibt sich eine Wellenlänge $\lambda_0 = 0,3$ mm.

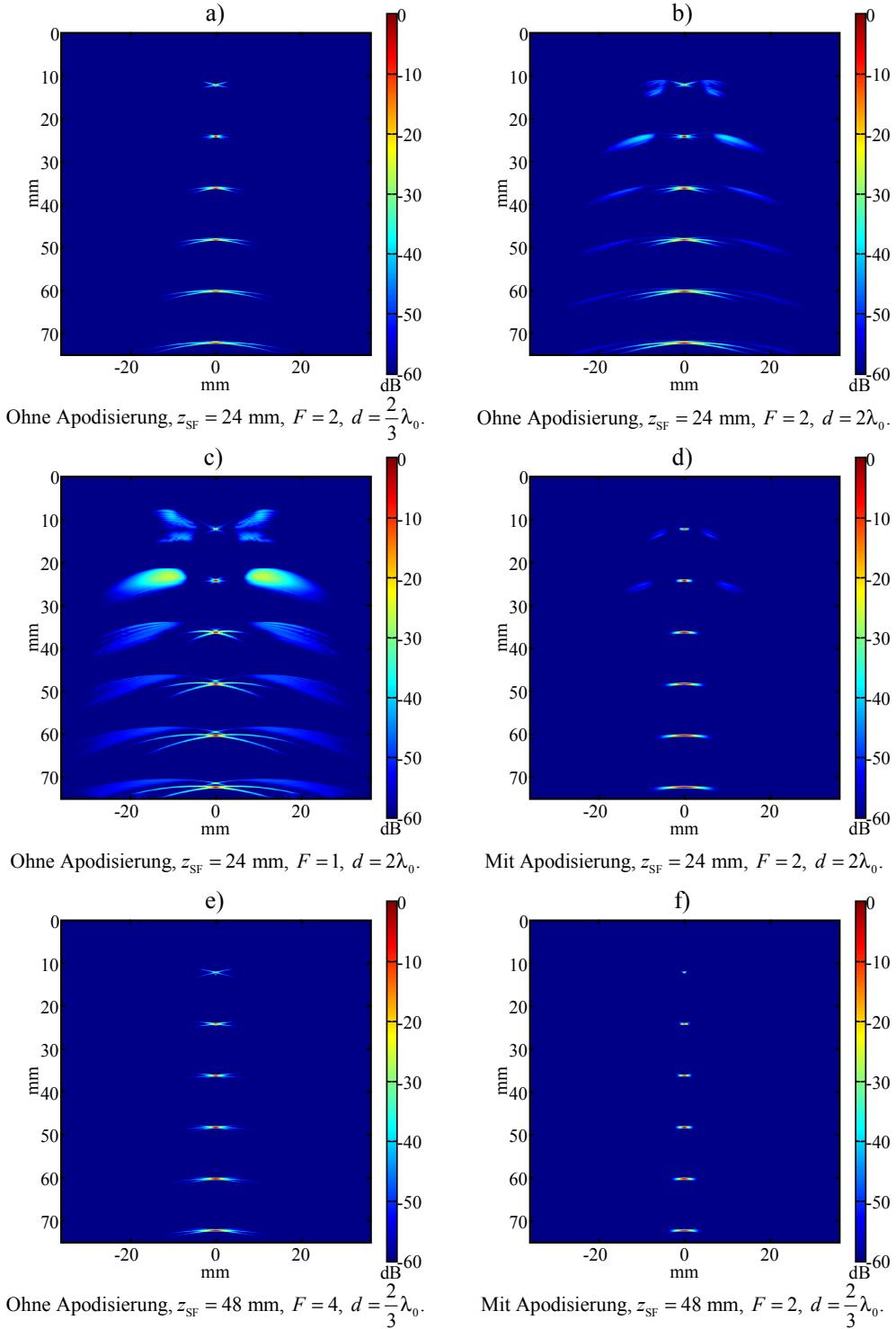


Abbildung 2.4: Punktbildfunktionen in B-Bild-Darstellung für verschiedene Array- und Fokussierungs-Parameter. Punktstreuer bei $x = 0$ mm, $z = [12, 24, 36, 48, 60, 72]$ mm in Wasser. Simulation für ein 72 mm breites Array mit einer Mittenfrequenz $f_0 = 5$ MHz und ca. 80% relativer Bandbreite, dynamische Empfangsfokussierung.

2.2 Charakteristika der Objektabbildung

2.2.1 Dämpfung und Schallfeldcharakteristik

In weichem Gewebe gilt näherungsweise, dass sich die Dämpfung α in dB, die eine Schallwelle während der Ausbreitung erfährt, proportional zum Produkt aus zurückgelegter Distanz l und Frequenz f verhält. Ein typischer Wert für den Proportionalitätsfaktor α ist $0,5 \frac{\text{dB}}{\text{MHz} \cdot \text{cm}}$. Um diese tiefenabhängige Dämpfung der Echos zu kompensieren, wird eine zeitabhängige Verstärkung durchgeführt (Tiefenausgleich, engl.: „time gain compensation (TGC)“).

Beispiel: Für eine Abbildung in einer Bildtiefe von $z = 7,5 \text{ cm}$ durchläuft eine Schallwelle im Puls-Echo-Betrieb eine Distanz $l = 15 \text{ cm}$. Bei einer Mittenfrequenz des Schallpulses von 5 MHz ergibt sich durch das verlustbehaftete Medium für $\alpha = 0,5 \text{ dB MHz}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ eine Dämpfung von $\alpha = 0,5 \text{ dB MHz}^{-1} \text{ cm}^{-1} \cdot 15 \text{ cm} \cdot 5 \text{ MHz} = 37,5 \text{ dB}$. Wird die Schallgeschwindigkeit mit $c_0 \approx 1500 \text{ m/s}$ angenommen, so beträgt die Signallaufzeit $t_{\text{Echo}} = l/c = 100 \mu\text{s}$. Damit ist vom Empfangsverstärker eine Erhöhung der Verstärkung um $0,375 \text{ dB}/\mu\text{s}$ gefordert.

Allgemein lässt sich für die Verstärkung g in dB des Empfangsverstärkers fordern

$$g = g_0 + \alpha f c \cdot t. \quad (2.17)$$

Die obigen Betrachtungen lassen außer Acht, dass Puls-Echo-Systeme breitbandige Signale verwenden. Wird die Mittenfrequenz als Repräsentant für das bandbegrenzte Spektrum gewählt, so ist zu berücksichtigen, dass diese Mittenfrequenz aufgrund der frequenzabhängigen Dämpfung mit zunehmender Tiefe zu niedrigeren Frequenzen hin verschoben wird.

Der Tiefenausgleich hat neben der Kompensation der Gewebedämpfung noch eine weitere Aufgabe, nämlich die Kompensation der aufgrund der Beugung tiefenabhängigen Empfindlichkeit eines Ultraschallsystems: Die Amplitude des Schalldrucks, der aus dem gesendeten Puls resultiert, ist entlang des Schallstrahls nicht konstant, sondern nimmt in grober Näherung bis zur Sendefokustiefe z_{SF} zu und fällt im Fernfeld monoton ab. Je nach

betrachteter Apertur lässt sich diese Tiefenabhängigkeit durch unterschiedliche Näherungen beschreiben, auf die hier nicht näher eingegangen wird. Entsprechende Berechnungen und Simulationen liefert [3]. Die gleiche Tiefenabhängigkeit stellt sich beim Empfang ein, wobei ggf. eine dynamische Empfangsfokussierung zu berücksichtigen ist. Auch in einem verlustfreien Medium führt die beschriebene Schallfeldcharakteristik zu einer tiefenabhängigen Empfindlichkeit des Systems. Dieser Effekt ist in Abbildung 2.4 durch einen TGC, der eine $\frac{1}{z^2}$ -Abhängigkeit der Echoamplitude voraussetzt, teilweise kompensiert. Die $\frac{1}{z^2}$ -Abhängigkeit entspricht der im Fernfeld gültigen Fraunhofer-Näherung für den Sende- und Empfangsvorgang.

Moderne Ultraschall-Abbildungssysteme berechnen, basierend auf den Einstellungen des Benutzers und der Kenntnis der Strahlformungs-Parameter, eine Kennlinie des Tiefenausgleichs, die sowohl Dämpfungs- als auch Beugungseffekte berücksichtigt. Der Untersucher erhält zusätzlich die Möglichkeit, die Normkennlinie zu variieren, um eine Anpassung an die Untersuchungsgegebenheiten vorzunehmen.

Prinzipiell wird das Abbildungssystem durch den Tiefenausgleich zeitvariant, jedoch ist diese Zeitvarianz bis auf den gewünschten Effekt des Tiefenausgleichs vernachlässigbar. Allerdings nimmt das Signal-Rausch-Verhältnis aufgrund der Dämpfung und der Beugung mit zunehmender Tiefe ab, sodass dem Tiefenausgleich Grenzen gesetzt sind.

2.2.2 Speckle

Nach der im Abschnitt 2.1.3 beschriebenen Abtastung der Objektebene liegt nach Hüllkurvendetektion und Scankonvertierung ein B-Bild der Objektebene vor, das einem Ort im Bildbereich eine Echoamplitude zuordnet. Eine zur axialen Position z und lateralen Position x korrespondierende Echoamplitude $E(z, x)$ wird in Ultraschallsystemen üblicherweise in eine normierte Bildintensität $0 < I(z, x) < 1$ in Form eines Grauwertes übersetzt. Dabei ist eine lineare Beziehung der Form

$$I = \frac{E}{E_{\text{norm}}} \quad (2.18)$$

aufgrund der großen Reflektivitätsunterschiede zwischen unterschiedlichen biologischen Gewebetypen [30] eher ungeeignet. Bewährt hat sich dagegen eine logarithmische Darstellung über einen Dynamikbereich D_{Bild} , wobei die Lage des Dynamikbereichs durch

E_{\min} festgelegt wird:

$$I_{\log} = \begin{cases} 1 & \text{für } E > E_{\max} \\ \frac{\log_{10}(E) - \log_{10}(E_{\min})}{D_{\text{Bild}}} & \text{für } E_{\min} \leq E \leq E_{\max} \text{ , mit } D_{\text{Bild}} = \log_{10} \left(\frac{E_{\max}}{E_{\min}} \right) \\ 0 & \text{für } E < E_{\min} \end{cases} \quad (2.19)$$

Befindet sich in der Objektebene nur ein einzelner Streuer, dessen räumliche Ausdehnung in allen Dimensionen deutlich kleiner ist als die Auflösungszelle des Abbildungssystems, so liefert das B-Bild eine Darstellung des Betrages der Punktbildfunktion. Befinden sich innerhalb einer Auflösungszelle mehrere Streuer bzw. Grenzflächen, so ist die der Auflösungszelle zuzuordnende Echoamplitude ein Resultat der auftretenden Interferenz, die sowohl konstruktiv als auch destruktiv sein kann. Ein Vergleich typischer Durchmesser biologischer Zellen von einigen $10 \mu\text{m}$ mit den Auflösungen eines typischen medizinischen Ultraschall-Abbildungssystems von wenigstens einigen $100 \mu\text{m}$ verdeutlicht, dass sich in einer Auflösungszelle allein tausende Zellen mit unbekannter und variabler Feinstruktur befinden, sodass nur eine stochastische Beschreibung der zu erwartenden Echoamplitude möglich ist. Auch wenn sich in benachbarten Auflösungszellen das gleiche Medium befindet, wird die Echoamplitude aufgrund der als zufällig anzusehenden Phasenbeziehungen der sich überlagernden Wellen variieren. Ein Bildausschnitt, der homogenes Gewebe darstellt, zeigt deshalb ein granulare Struktur, die als Speckle (engl. für „sprengkeln“) bezeichnet wird. Die Speckle-Struktur, insbesondere die Speckle-Größe, hängt mit der Punktbildfunktion des Abbildungssystems zusammen, nicht jedoch mit der eigentlichen Struktur der Streuer in der Auflösungszelle, die gemäß der Definition der Auflösungszelle nicht unterscheidbar sind [3]. Ein Beispiel für die Speckle-Struktur im homogenen Schilddrüsengewebe zeigt Abbildung 2.5.

Die mittlere Echoamplitude gibt die Echogenität, ein Parameter, der sich aus Streuquerschnitt der Streuer, Streuerdichte und Dämpfung zusammensetzt, des Mediums wieder. Das Speckle-Muster stellt somit ein diesem Messwert überlagertes Rauschen dar. Zur Erläuterung dieses Phänomens sollen die Echoamplituden in einem Bildausschnitt betrachtet werden, der eine für eine statistische Auswertung ausreichend große Anzahl von Auflösungszellen wiedergibt, der jedoch gleichzeitig in axialer Richtung nur eine geringe Ausdehnung hat, so dass die Dämpfung vernachlässigbar ist. Weiterhin soll der Bildausschnitt



Abbildung 2.5: Mit SieScape[®] erstelltes Panoramabild, in dem die Schilddrüse des Autors zu erkennen ist, die mit ihrem linken und rechten Lappen die Luftröhre umschließt. Die granulare Speckle-Struktur im homogenen Schilddrüsen-Gewebe ist deutlich zu erkennen. Die linke und rechte Halsschlagader sind im Querschnitt als schwarze, kreisförmige, an die Schilddrüse angrenzende Strukturen sichtbar.

nur einen Gewebetyp beinhalten, wie in Abbildung 2.6 gekennzeichnet.

Das zugehörige Histogramm der linearen, normierten Bildintensitäten in Abbildung 2.7 spiegelt die charakteristische Form einer Rayleigh-Verteilung wieder. Tatsächlich beschreibt ein „Random Walk“ die Überlagerung der aus einer Auflösungszelle stammenden Echos [79]. Die durch Hüllkurvendetektion abgeleitete Echoamplitude genügt dann einer Rayleigh-Verteilung mit der Wahrscheinlichkeitsdichte-Funktion:

$$P(E) = \frac{E}{s^2} \cdot e^{-\frac{E^2}{2s^2}} \quad (2.20)$$

Offensichtlich hat die Wahrscheinlichkeitsdichte-Funktion nur den Parameter s , von dem die Varianz σ^2 und der Mittelwert μ wie folgt abhängen:

$$\sigma^2 = \frac{4 - \pi}{2} \cdot s^2, \quad (2.21)$$

$$\mu = \sqrt{\frac{\pi}{2}} s. \quad (2.22)$$

Das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) bezüglich der einem Medium zuzuordnenden Echoamplitude ist gegeben als Verhältnis der zu erwartenden Echoamplitude μ und der Standardabweichung σ der Echoamplitude. Dieses Verhältnis ist bei einer Rayleigh-Verteilung eine Konstante:

$$SNR = \frac{\mu}{\sigma} = \sqrt{\frac{\pi}{2} \cdot \frac{2}{4 - \pi}} = \sqrt{\frac{\pi}{4 - \pi}} \simeq 1,91 \quad (2.23)$$

Experimentell lässt sich die zu erwartende Rayleigh-Verteilung der Echoamplituden nicht immer nachweisen, insbesondere dann nicht, wenn statt Echoamplituden Bildintensitäten herangezogen werden. 4 Gründe können maßgebend sein:

1. Der Zusammenhang zwischen Bildintensität und Echoamplitude ist nichtlinear, z. B. gemäß (2.19).
2. Die Voraussetzungen für die Rayleigh-Verteilung der Echoamplituden sind nicht erfüllt, weil z. B. die Anzahl der Streuer in der Auflösungszelle zu gering ist oder die Streueranordnung teilweise regelmäßig ist. Die Voraussetzungen sind insbesondere auch dann nicht erfüllt, wenn nichtlineare Wellenausbreitung und Streuung auftreten.

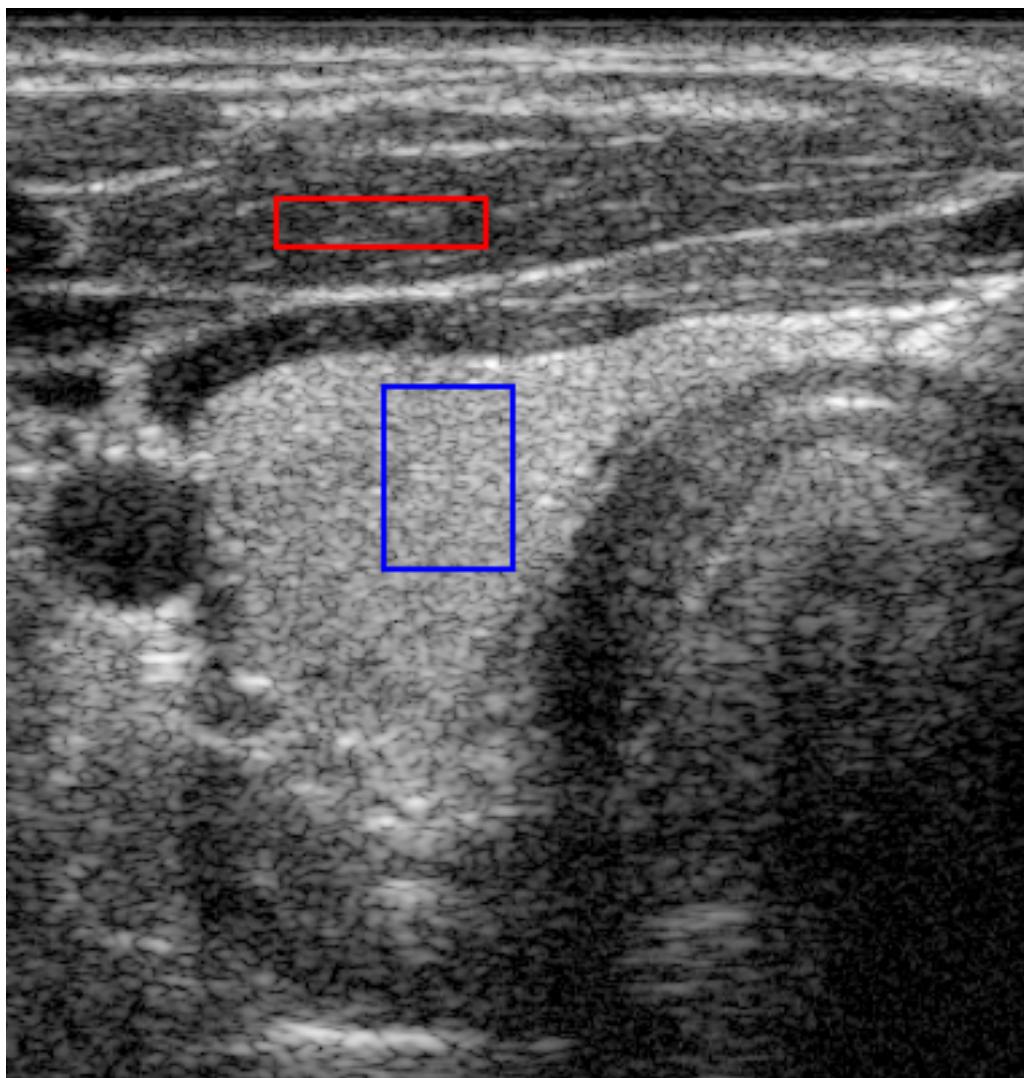


Abbildung 2.6: B-Bild des rechten Schilddrüsen-Lappens über einen Dynamikbereich von 55 dB. Blau markiert der Bildausschnitt, aus dem die zur Erstellung des in der Abbildung 2.7 gezeigten Histogramms verwendeten Echodaten entnommen sind. Zusätzlich werden Echodaten aus dem rot markierten Bildausschnitt zur Erläuterung des Bildkontrasts in Abschnitt 2.2.3 herangezogen.

ten. Auf diesen Punkt wird in den Abschnitten 4.1.3 und 5.4.3 sowie 5.4.4 näher eingegangen.

3. Der Amplitudenbereich realisierbarer Systeme ist beschränkt, sodass Amplitudenbegrenzung auftreten muss.
4. Andere Rauschquellen, z. B. Rauschen der Empfangselektronik, führen insbesondere bei kleinen Amplituden zu Fehlern.

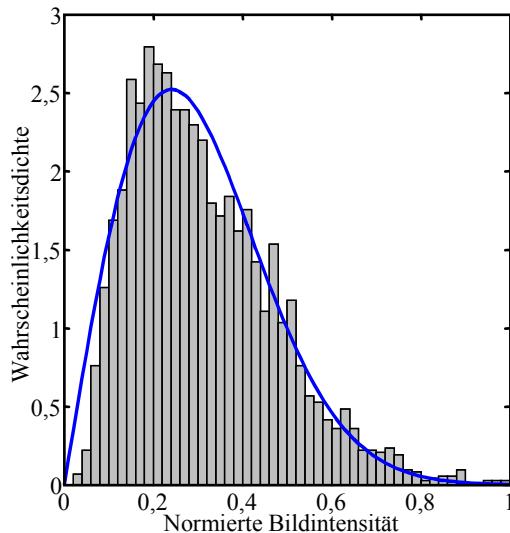


Abbildung 2.7: Histogramm der Bildintensität I des in Abbildung 2.6 markierten Bildausschnitts. Die durch Streifen des Histogramms wiedergegebenen relativen Häufigkeiten sind auf die Streifenbreite normiert, um eine Repräsentation der Wahrscheinlichkeitsdichte zu erhalten. Das Histogramm gibt in guter Näherung eine Rayleighverteilung mit einem Mittelwert $\mu = 0,3$ und einer Standardabweichung $\sigma = 0,157$ wieder. Hieraus resultiert ein $SNR = 1,91$.

2.2.3 Bildkontrast

Für den Betrachter eines medizinischen Ultraschallbildes ist die Unterscheidbarkeit von Gewebetypen von vorrangigem Interesse. Die Möglichkeit, diese Unterscheidung zu tref-

fen, soll im Rahmen dieser Arbeit mit dem Begriff Kontrast beschrieben werden. Erfüllen die Gewebetypen die in Abschnitt 2.2.2 genannten Kriterien, die zur Ausbildung von Speckle führen, so können sich die Gewebetypen nur noch in der mittleren Echoamplitude unterscheiden, denn dass Verhältnis von Mittelwert und Standardabweichung ist durch die Rayleigh-Verteilung gemäß (2.23) festgelegt. Die Trennbarkeit zweier Medien in einem Bild lässt sich anhand der Histogramme der Intensitäten beider Medien bewerten. Eine solche Darstellung zeigt Abbildung 2.8. Die Echodata, die Schilddrüsen-Parenchym und Muskel repräsentieren, sind aus den in Abbildung 2.6 markierten Bereichen entnommen. Die Wahrscheinlichkeitsdichte $P_P(I)$ des Parenchyms entspricht, wie bereits im Abschnitt 2.2.2 diskutiert, gut einer Rayleigh-Verteilung. Für das Muskelgewebe ist diese Übereinstimmung der Wahrscheinlichkeitsdichte $P_M(I)$ mit einer Rayleigh-Verteilung weniger gut; das SNR_M liegt bei 1,45. Zum Vergleich wurden an beide Histogramme Rayleigh-Verteilungen im Sinne des kleinsten quadratischen Fehlers angepasst und als durchgezogene Linien in die Abbildung eingetragen.

Offensichtlich überlappen die Histogramme bzw. die Wahrscheinlichkeitsdichte-Funktionen, sodass ein Schluss von der Bildintensität auf ein Medium fehlerbehaftet ist. Soll eine Klassifikation in zwei Klassen ausschließlich auf der Bildintensität beruhen – also nicht z. B. auf nachbarschaftlichen Beziehungen von Bildpunkten – so muss ein Schwellwert I_S bestimmt werden. Da im gegebenen Beispiel die mittlere Bildintensität des Muskels μ_M geringer ist als die des Parenchyms μ_P , sollen die Bildpunkte, deren Intensität größer ist als I_S der Klasse „Parechym“ zugeordnet werden, und Bildpunkte, deren Intensität kleiner ist als I_S , der Klasse „Muskel“. Über die Wahrscheinlichkeitsdichten, die die Bedingung

$$\int_{-\infty}^{\infty} P(x) dx = 1 \quad (2.24)$$

erfüllen, lässt sich der Klassifikationsfehler $\varepsilon(I_S)$ für einen gegebenen Schwellwert angeben:

$$\varepsilon(I_S) = \frac{1}{2} \cdot \int_{-\infty}^{I_S} P_M(x) dx + \int_{I_S}^{\infty} P_P(x) dx \quad (2.25)$$

Eine besonders einfache wie anschauliche Darstellung ergibt sich unter Anwendung von

Verteilungsfunktionen

$$F(x) = \int_{-\infty}^x P(y) dy, \quad (2.26)$$

denn dann ist

$$\varepsilon(I_S) = \frac{F_M(I_S) + (1 - F_P(I_S))}{2}. \quad (2.27)$$

Als Klassifikationsfehler soll

$$\varepsilon = \min_{I_S} \varepsilon(I_S) = \varepsilon(I_{S,\text{opt}}) \quad (2.28)$$

bezeichnet werden.

Für bestimmte, in analytischer Form gegebene Verteilungsfunktionen existieren geschlossene Lösungen für ε . Werden nur Medien betrachtet, die ein voll ausgebildetes Speckle-Muster zeigen, so muss ε allein durch die Mittelwerte μ der Medien definiert sein. Solche Voraussetzungen sind im Rahmen der in dieser Arbeit untersuchten Abbildungsverfahren nicht gegeben, da insbesondere Effekte nichtlinearer Ausbreitung und Streuung betrachtet werden und nur simulierte oder experimentelle Daten vorliegen. Der Klassifikationsfehler wird daher mittels numerischer Verfahren aus diskreten Verteilungsfunktionen gewonnen.

Abbildung 2.9 zeigt Histogramme derselben Daten wie Abbildung 2.8, jedoch basierend auf einem logarithmischen Zusammenhang zwischen Bildintensität und Echoamplitude. Wie bereits in Abschnitt 2.2.2 dargelegt, ist diese Visualisierung vorteilhaft, um einen großen Dynamikbereich abdecken zu können. Der Vergleich der Abbildungen 2.8 und 2.9 macht einen weiteren Vorteil augenfällig: In der logarithmierten Darstellung ergeben sich für Medien, die sich bezüglich der Echogenität und damit bezüglich der mittleren Echoamplitude unterscheiden, ähnliche Maxima der relativen Häufigkeit einer Bildintensität und ähnliche Standardabweichungen. Somit vermitteln Medien, die ein ausgebildetes Speckle-Muster bei unterschiedlicher Echogenität zeigen, einen ähnlichen Bildeindruck bei entsprechend unterschiedlicher mittlerer Bildintensität. Dadurch werden tatsächlich Abweichungen der Textur vom typischen Speckle-Muster besser erkennbar. Auch die Vergleichbarkeit von B-Bildern, die mit unterschiedlichen Empfangsverstärkungen oder an

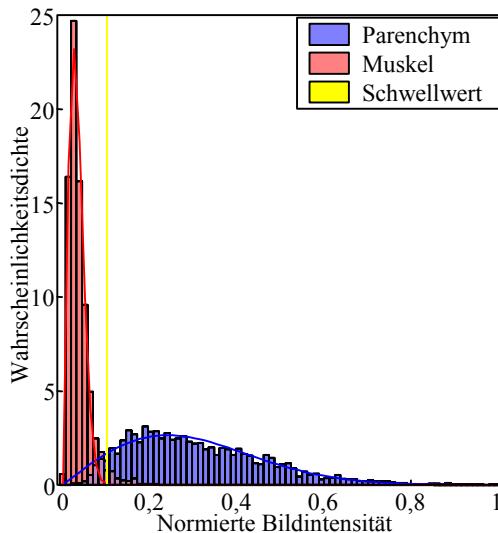


Abbildung 2.8: Histogramme der Bildintensität zweier Gewebetypen. Das zugehörige B-Bild zeigt Abbildung 2.6. Zur Normierung des Histogramms vgl. Abbildung 2.7. Die durchgezogenen Linien sind Kleinste-Quadrat-Anpassungen von Rayleigh-Verteilungen, wobei beim Muskel die Übereinstimmung unzureichend ist. Aufgrund der Überlappung der Histogramme lassen sich die Gewebetypen nicht eindeutig klassifizieren. Das beste Klassifikationsergebnis liefert der eingezeichnete Schwellwert. Dieser wurde aus den diskreten Verteilungsfunktionen berechnet, so dass er nicht exakt mit dem Schnittpunkt der angepassten Wahrscheinlichkeitsdichte-Funktionen übereinstimmt.

unterschiedlichen Patienten mit entsprechend unterschiedlichen Schallbedingungen aufgenommen wurden, profitiert von der logarithmischen Darstellung der Echoamplituden.

2.3 Abtastungsschemata

2.3.1 Überlegungen zur kürzestmöglichen Wiederholbarkeit einer Puls-Echo-Messung

Im einfachsten Fall der Erzeugung eines B-Bildes wird die Objektebene fortlaufend abgetastet. Da es technisch mit vertretbarem Aufwand und dem geforderten Signal-Stör-

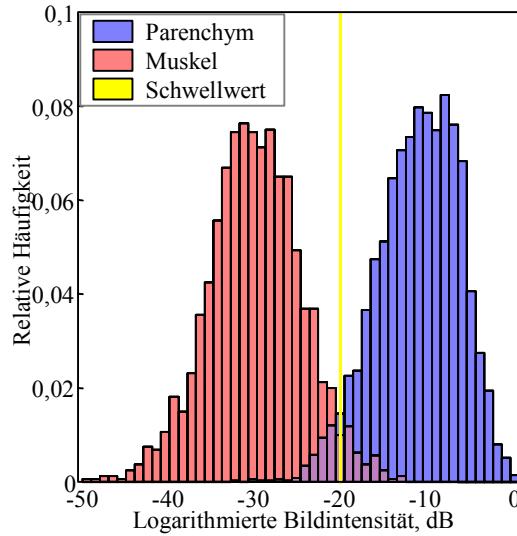


Abbildung 2.9: Repräsentation der gleichen Daten wie in Abbildung 2.8, jedoch in logarithmischer Skalierung der Bildintensität und ohne Normierung der relativen Häufigkeit auf die Wahrscheinlichkeitsdichte. Die logarithmische Darstellung führt dazu, dass die Verteilungen für Muskel und Parenchym trotz unterschiedlicher Mittelwerte ähnliche Standardabweichungen und Maxima aufweisen.

Abstand nicht möglich ist, mit einem Schallwandler bzw. einem Arrayelement während des Empfangs zu senden, folgt das minimale Zeitintervall t_{\min} zwischen der Aufnahme zweier Echos aus der maximal abzubildenden Bildtiefe z_{\max} :

$$t_{\min} = \frac{2 \cdot z_{\max}}{c} \quad (2.29)$$

Theoretische bestünde noch die Möglichkeit, gleichzeitig mehrere Strahllinien in großem lateralen Abstand mit voneinander unabhängigen Aperturen zu formen, um t_{\min} im Mittel zu verringern. Derartige Ansätze sind jedoch derzeit durch kommerzielle Systeme nicht zu realisieren, denn zur gleichzeitigen Ansteuerung von zwei Aperturen ist auch eine doppelt so große Anzahl an Sende- und Empfangskanälen erforderlich. Auch eine Kodierung der Sendepulse, die eine Zuordnung eines Echos zu einem Sendepuls ermöglichte, soll wegen nicht in befriedigender Weise zu lösender Probleme ausgeschlossen werden.

Die Beziehung (2.29) ist, solange keine Kodierung der Sendepulse erfolgt, in keiner Weise geeignet, die Eindeutigkeit der Abbildung zu gewährleisten, wie die folgenden Überlegungen zeigen. Weisen benachbarte, aufeinanderfolgend abgetastete Strahllinien einen Abstand $\Delta x \ll z_{\max}$ voneinander auf, so erscheint ein Streuer, der auf der Strahllinie k in der Tiefe $z_{\max} + \Delta z$ positioniert ist, auf der Strahllinie $k + 1$ näherungsweise in der Tiefe Δz , wenn t_{\min} gemäß (2.29) gewählt ist. Die abgebildete Echoamplitude dieses Artefakts hängt von der lateralen Auflösung des Systems ab sowie von der Dämpfung und tiefenabhängigen Schallfeldcharakteristik, wie im Abschnitt 2.2.1 dargelegt ist. Eine dynamische Empfangsfokussierung ist in diesem Zusammenhang zwar in Bezug auf die tiefenabhängige Schallfeldcharakteristik hilfreich, jedoch keine Patentlösung, denn die für die Abbildung des Artefakts maßgebliche Empfangsfokussierung ist für die Tiefe Δz berechnet. Jenseits des Fokus verschlechtert sich die laterale Auflösung, sodass diese in der Tiefe $z_{\max} + \Delta z$, in der sich der Streuer, der das Artefakt hervorruft, tatsächlich befindet, kaum zur Schwächung des Artefakts beitragen kann. Die Ausprägung des Artefakts hängt daher vornehmlich von der Schwächung der Echoamplitude durch Dämpfung und Tiefenabhängigkeit der Schallfeldcharakteristik ab. In schwach dämpfenden Medien muss dementsprechend das Zeitintervall t_{\min} größer gewählt werden, als (2.29) angibt.

Eine Möglichkeit, t_{\min} doch ähnlich (2.29) zu wählen, besteht in der besseren räumlichen Trennung der nacheinander abgetasteten Strahllinien. Sollen beispielsweise K Linien an den Positionen

$$x_k = k \cdot \Delta x, k = 1 \dots K, K \text{ gerade} \quad (2.30)$$

aufgenommen werden, so ließen sich die Positionen statt in der Reihenfolge

$$x_1, x_2 \dots x_{K-1}, x_K \quad (2.31)$$

auch in der Reihenfolge

$$x_1, x_{\frac{K}{2}+1}, x_2, x_{\frac{K}{2}+2} \dots x_{\frac{K}{2}}, x_K \quad (2.32)$$

sortieren. Dies entspricht einer Sortierung in zwei Subgruppen, die abwechselnd abgearbeitet werden. Damit weisen aufeinanderfolgend berücksichtigte Strahllinien eine lateralen Abstand von

$$\frac{K}{2} \cdot \Delta x \quad (2.33)$$

auf. Leider treten bei diesem lateral verschränkten Abtastschema (engl. „interleaving“) Artefakte durch Bewegung des Mediums, z. B. durch Atmung und Herzschlag, unangenehm in Erscheinung, da sie sich durch „Brüche“ an den Gruppengrenzen äußern.

2.3.2 Abtastungsschemata für Fluss- und Kontrastmittelabbildung

Im medizinischen Ultraschall ist es üblich, die Objektebene fortlaufend immer wieder abzutasten, um dem Untersucher z. B. ein kontrolliertes Aufsuchen verschiedener Untersuchungsebenen zu ermöglichen. In Abhängigkeit von der maximalen Untersuchungstiefe, der Bildbreite und der Strahlliniendichte bzgl. der Abtastung in lateraler Richtung ergeben sich Bildraten f_B im Bereich von etwa 1 – 100 Hz. Unter der Annahme, dass zwischen der Aufnahme zweier Bilder keine zusätzlichen Wartezeiten zu berücksichtigen sind, ergibt sich die Zeit T_B zur Aufnahme eines Bildes aus dem Kehrwert der Bildrate:

$$T_B = \frac{1}{f_B} \quad (2.34)$$

Der Begriff „Bild“ wird hier und im Folgenden im Sinne von „Scan“ verwendet, vgl. Unterkapitel 2.1.3.

Abbildungsverfahren, die zeitvariante Phänomene, wie z. B. Blutfluss oder die Zerstörung von Ultraschall-Kontrastmitteln, auswerten oder eine kodierte Anregung mit unterschiedlichen Sendepulsen verwenden, erfordern die Aufnahme mehrerer Echos entlang derselben Strahllinie. Die Gruppe von Echos, die zu demselben Bild und derselben Strahllinie gehören, wird als Ensemble bezeichnet. Die Anzahl der Strahllinien pro Bild, und damit auch die Anzahl der Ensembles pro Bild, sei mit N_B bezeichnet. Zu einem Ensemble gehören N Echos und damit auch N Sendepulse. Insbesondere bei Blutflussmessung erfolgt durch die Akquisition der N Echos pro Strahllinie eine Abtastung, aus der Rückschlüsse auf eine Bewegungsgeschwindigkeit, nämlich die Blutflussgeschwindigkeit, gezogen werden. Aufgrund verschiedener Randbedingungen wie der zu beobachtenden Blutflussgeschwindigkeit, der verfügbaren Aufnahmezeit und dem Einfluss von Bewegungsartefakten soll die Abtastfrequenz f_{prf} (prf: Pulsrepetitionsfrequenz) in weiten Grenzen

vorgegeben werden können. Bezuglich dieser Abtastung ist eine Abtastbedingung einzuhalten, die einen Zusammenhang zwischen dem eindeutigen Geschwindigkeitsbereich $v_{\text{Bereich}} = v_{\max} - v_{\min}$, $v_{\max} > v_{\min}$ und der Abtastfrequenz f_{prf} sowie der Wellenlänge $\lambda_0 = \frac{c_0}{f_0}$ herstellt, wobei f_0 die Mittenfrequenz der gesendeten Pulse ist:

$$\begin{aligned} v_{\max} - v_{\min} &\leq f_{\text{prf}} \cdot \frac{\lambda}{2} \\ \Updownarrow \\ \frac{v_{\max} - v_{\min}}{c_0} &= \frac{1}{2} \cdot \frac{f_{\text{prf}}}{f_0} \end{aligned} \quad (2.35)$$

Gleichung (2.35) besagt, dass sich ein Streuer zwischen zwei Abtastungen höchstens um $\frac{\lambda}{2}$ in Schallausbreitungsrichtung bewegen darf. Dies entspricht einer maximalen Verschiebung der Echosignale um eine Periode der Sendefrequenz. Die Zeit zwischen zwei Abtastungen wird als Pulsrepetitionsintervall T_{pri} bezeichnet und ist mit

$$T_{\text{pri}} = \frac{1}{f_{\text{prf}}}, \quad (2.36)$$

gegeben.

Der zeitliche Abstand T_{pri} wird im Hinblick auf die Eindeutigkeit der Messung die Zeit t_{\min} nicht unterschreiten dürfen:

$$T_{\text{pri}} \geq t_{\min} \quad (2.37)$$

Ist $T_{\text{pri}} > t_{\min}$, so wird die zur Verfügung stehende Messzeit nicht optimal genutzt. Wird T_{pri} weiter vergrößert, so dass

$$T_{\text{pri}} \geq N_i \cdot t_{\min}, \quad N_i \in \mathbb{N} > 1, \quad (2.38)$$

lassen sich zwischen der Aufnahme zweier Echos desselben Ensembles ($N_i - 1$) Echos anderer Ensembles aufzunehmen. Diese Form der verschränkten Abtastung (engl. „inter-leaving“) verdeutlicht Abbildung 2.10.

Tritt während der Aufnahme der N_i ineinander verschränkten Ensembles ein Bewegungartefakt auf, z. B. durch Atmung, so sind diese Ensembles und damit die daraus

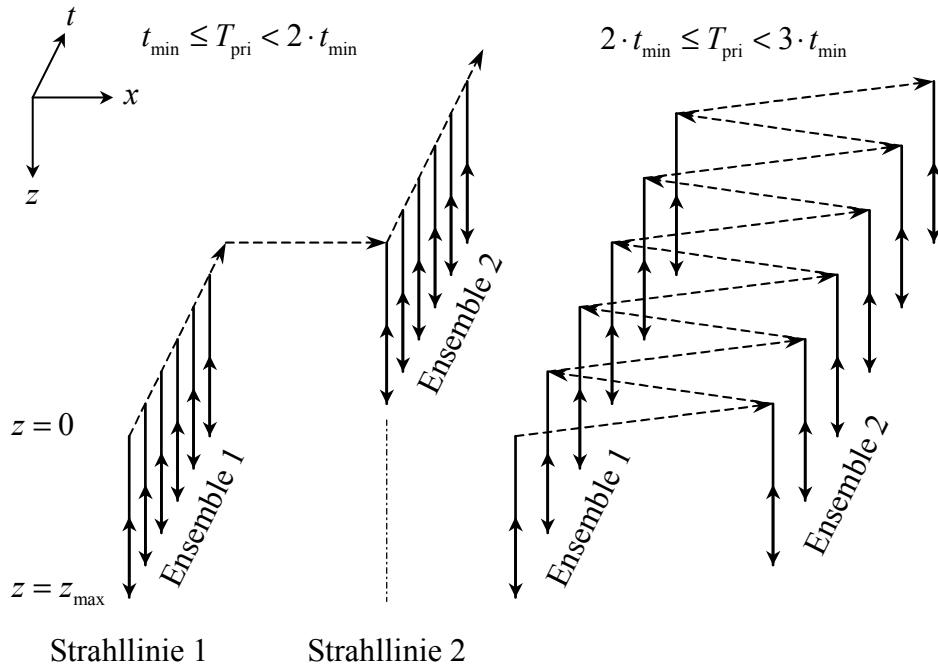


Abbildung 2.10: Verschränkte Abtastung (engl. „interleaving“). Die mehrfache Abtastung einer Strahllinie soll mit dem Abtastintervall T_{pri} erfolgen. Ist die für eine Puls-Echo-Messung maßgebliche Schalllaufzeit t_{\min} bis zur Tiefe z_{\max} und zurück so viel kleiner als das Abtastintervall T_{pri} , dass Zeit für weitere Messungen bleibt, so werden diese für weitere Strahllinien vorgenommen.

berechneten Bildlinien in ähnlicher Weise betroffen. Im dargestellten Bild spiegelt sich unter diesen Bedingungen die Anzahl der verschränkten Ensembles durch entsprechend breite vom Artefakt betroffene Streifen wieder.

Tatsächlich ist die Komplexität der zu einem Bild gehörenden Strahlsequenzen (engl. „beam sequence“) noch weitaus größer. Bei Ultraschallgeräten wird zur Flussabbildung meist der Duplex-Modus (auch „Farb-Duplex“) eingesetzt. Weitere Erläuterungen zur Funktion dieses Verfahrens sind im Abschnitt 4.2.2 zu finden. Dabei wird dem in der Regel grauwertkodierten morphologischen B-Bild die Flussinformation farbkodiert überlagert (Farbdoppler, engl. „color mode“). Während für B-Bilder breitbandige Sendepulse eingesetzt werden, verwenden die Puls-Doppler-Verfahren (engl. „pulsed wave doppler“) schmalbandigere Sendepulse, um die Geschwindigkeitsauflösung und das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR, engl. „signal-to-noise ratio“) zu verbessern. Weiterhin erfordern

die Doppler-Verfahren Ensemble-Größen von typischerweise 10 – 20, wodurch sich die Aufnahmezeit vergrößert und die Bildrate entsprechend verringert. Um für die jeweilige Applikation vertretbare Bildraten zu erzielen, werden Kompromisse bezüglich des Bildfeldes und der lateralen Auflösung eingegangen. Die Darstellung der Flussinformation, die wegen der Ensemble-Größe besonders viel Messzeit erfordert, wird auf einen Ausschnitt des Morphologischen B-Bildes begrenzt, der im Folgenden als ROI bezeichnet wird (engl. „region of interest“). Durch Verringerung der Strahliniendichte des Flussbildes und des B-Bildes wird Aufnahmezeit durch Verringerung der lateralen Auflösung eingespart. Ferner werden z. T. zwei (engl. „parallel mode, parallel beams“) oder mehr Strahlinien gleichzeitig erfasst. Hierzu erzeugt der Sende-Strahlformer einen verbreiterten Schallstrahl, innerhalb dessen zwei oder mehr parallel arbeitende Empfangs-Strahlformer entsprechend viele nebeneinander liegende Empfangs-Strahlen fokussieren, sodass aus einem Sende-Vorgang zwei Echos korrespondierend zu zwei Bildlinien resultieren. Der erzielte Zeitgewinn wird durch eine entsprechend der nicht optimalen Sende-Fokussierung verschlechterte laterale Auflösung erkauft. Um die unterschiedlichen Anforderungen an die Ultraschalldaten zu erfüllen, aus denen die morphologischen Bilder, d. h. üblicherweise die B-Bilder, und die funktionellen Bilder, z. B. Bilder der Blutflussgeschwindigkeit, gewonnen werden, resultieren diese aus unabhängigen Puls-Echo-Messungen. Damit die ggf. im endgültigen Bild in einer Überlagerung dargestellten Informationen kongruieren, werden die zu den zwei Abbildungsmodi gehörenden Echodata nicht bildweise nacheinander aufgenommen, sondern quasi gleichzeitig, indem die Abtastschemata beider Modi ineinander verschränkt werden. Das Ergebnis ist äußerst komplex und kann im Hinblick auf verschiedene Aspekte, insbesondere Artefakte, optimiert werden, auf die nicht näher eingegangen werden soll.

2.3.3 Nomenklatur

Im Folgenden gilt für Sendepulse und Echos sowie, soweit anwendbar, für Impulsantworten, Übertragungsfunktionen etc. folgende Nomenklatur:

$$_k^m s_i (t) \quad (2.39)$$

t bezeichnet die Zeit, wobei der Nullpunkt der Zeitachse durch den Beginn des jeweiligen akustischen Sendepulses definiert ist.

m bezeichnet entweder dass Messmedium, z. B. Gewebe oder Kontrastmittel, oder ein Bild in einer Bildfolge

$k = 1 \dots N_B$ bezeichnet die Strahllinie und damit die Sende- und Empfangsfokussierung (Strahlformung und Position).

$i = 1 \dots N$ bezeichnet die Position innerhalb eines Ensembles.

3 Ultraschallkontrastmittel

3.1 Einleitung

3.1.1 Zur Entwicklungsgeschichte der Ultraschallkontrastmittel

Ultraschallkontrastmittel gehen weniger auf eine Entwicklung als vielmehr auf eine Entdeckung zurück. Die erste veröffentlichte Beobachtung stammt von R. Gramiak und P. M. Shah [43] aus dem Jahr 1968, zitiert in [89, S. 3ff]. Während einer Untersuchung am Herzen mit einem M-Mode-Ultraschallgerät fiel eine massive Steigerung der Echogenität des Blutes nach der Gabe von Indocyaningrün auf. Als M-Mode („M“: engl. „motion“, „Bewegung“) wird die fortlaufende Abbildung einer A-Linie bezeichnet, wobei die A-Linien meist in Form eines Streifens nebeneinander geschrieben werden. Indocyaningrün ist ein Farbstoff, dessen Konzentration im Blut mithilfe optischer Verfahren sicher zu bestimmen ist. Die Konzentration des Farbstoffs zu bestimmten Zeiten in bestimmten Blutgefäßen erlaubt Rückschlüsse auf die Organperfusion oder auf sogenannte Shunts (engl. „shunt“: „Nebenschluss“), d. h. abnorme Verbindungen zwischen Gefäßsystemen oder der linken und rechten Herzhälfte. Um den zeitlichen Konzentrationsverlauf zu bestimmen, ist im Allg. eine wiederholte Blutentnahme erforderlich.

Nach anfänglichen Unklarheiten über den Ursprung der Echogenitätserhöhung deuteten bereits Untersuchungen, die 1970 publiziert wurden [71], darauf hin, dass kleine Gasbläschen, sogenannte Mikroblasen (engl. „Microbubbles“), für die Echogenitätssteigerung verantwortlich sind. Lufbläschen, die durch Schütteln wässriger Lösungen entstehen, haben eine sehr kurze Lebensdauer, sind potentiell gefährlich und nicht lungengängig, d. h. sie können das Kapillarsystem der Lungen nicht passieren. Wie in den Abschnitten 3.1.3 und 3.2 noch genauer erläutert wird, sind Mikroblasen, die durch eine Hülle stabilisiert

3 *Ultraschallkontrastmittel*

sind und Durchmesser von einigen μm besitzen, als Ultraschallkontrastmittel gut geeignet. Derartige Mikroblasen wurden in den 1980er Jahren kommerziell entwickelt. Die erste Generation von Ultraschallkontrastmitteln war noch nicht lungengängig, musste also arteriell verabreicht werden.

Obwohl kommerzielle Ultraschallgeräte erst in den 1970er Jahren B-Bilder in Echtzeit generieren konnten und die ortsaufgelöste Blutflussabbildung durch die Farbdoppler-Technik erst in den 1980er Jahren begann, wurden bereits zu Beginn der 1970er Jahre verschiedene Einsatzgebiete für Ultraschallkontrastmittel identifiziert [64, 89]:

- Validierung der abgebildeten Anatomie
- Diagnose von Shunts
- Diagnose von Herzklappenfehlern durch Detektion des Blutrückflusses

Mit dem Fortschritt in der Gerätetechnik änderten sich auch die Applikationen. In den 1980er Jahren, als kommerzielle Ultraschallkontrastmittel in der Entwicklung waren, konnten Ultraschallgeräte B-Bilder des Herzens liefern. Allerdings grenzte sich die Herzkammer vom Herzmuskel oft kaum ab. Ultraschallkontrastmittel boten Abhilfe. Nach Gabe eines Ultraschallkontrastmittels tritt das Blutvolumen in den Herzkammern hell hervor, und die Strömung des Blutes ist in Bildfolgen gut erkennbar. Z. T. ist auch eine Veränderung der Echogenität des Herzmuskels feststellbar, sodass erste Ansätze verfolgt wurden, Perfusionsdefekte im Herzmuskel zu diagnostizieren [35, 84]. Allerdings stellte sich heraus, dass B-Bilder kaum einen Rückschluss auf die Kontrastmittelkonzentration erlauben (Siehe auch Abschnitt 3.3.2). Zwar erhöhen die Mikroblasen die Reflektivität des Blutes, aber gleichzeitig auch dessen Dämpfung. Wird das Blutvolumen des Gewebes, das bereits über Streuer verfügt, mit Mikroblasen angereichert, so hängt es von verschiedenen Parametern ab, ob schließlich die gesteigerte Reflektivität oder die gesteigerte Dämpfung überwiegt [117].

In den 1990er Jahren wurden lungengängige Ultraschallkontrastmittel verfügbar. Ultraschallgeräte boten außerdem die Möglichkeit der farbkodierten Blutflussdarstellung mittels Farbdoppler. Dopplerverfahren sind auf Echos aus dem Blut angewiesen, um die Blutflussgeschwindigkeit schätzen zu können. Da Blut ohne Ultraschallkontrastmittel nur wenig effektive Streuer beinhaltet, ist die Flussdarstellung in tiefliegenden Organen oder im

Gehirn schwierig. Ultraschallkontrastmittel sind geeignet, durch Erhöhung der Reflektivität des Blutes ein für Doppler-Verfahren ausreichendes Signal-Rausch-Verhältnis auch bei adipösen, d. h. übergewichtigen, Patienten oder im Gerhirn zu erzielen. Dennoch kommen Ultraschallkontrastmittel für dieses Anwendungsgebiet nicht sehr oft zur Anwendung. Gründe hierfür liegen in der immer weiter gesteigerten Empfindlichkeit der Ultraschallgeräte und in den hohen Kostern der Ultraschallkontrastmittel, die von den Krankenkassen nicht gedeckt werden.

3.1.2 Aktuelle und zukünftige Einsatzgebiete der Ultraschallkontrastmittel

Die Erkenntnis, dass Mikroblasen aufgrund nichtlinearer und zeitvarianter Effekte von Gewebestreuern unterscheidbar sind [40, 59, 67, 98, 125, 134], führte in den 1990er Jahren zur Entwicklung kontrastmittelspezifischer Abbildungsverfahren. Kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren stellen erhebliche Anforderungen an die Ultraschallgeräte, sowohl in Bezug auf die Datenaufnahme als auch in Bezug auf die Signalverarbeitung. Diese Anforderungen wurden und werden bisher nur von Ultraschallsystemen der Oberklasse („High-End-Geräte“) erfüllt.

Die herausragende Eigenschaft kontrastmittelspezifischer Abbildungsverfahren besteht in der indirekten Abbildung der Organperfusion. Perfusion bezeichnet im Rahmen dieser Arbeit die Versorgung eines Organes mit Blut. Weitere Erläuterungen finden sich im Kapitel 6. Die Versorgung findet durch Kapillaren statt, deren Durchmesser zu gering sind, um die Gefäß-Morphologie mit Ultraschall abzubilden. Auch ist die Blutflussgeschwindigkeit in den Kapillaren zu gering, um eine Flussabbildung mit Doppler-Verfahren zu ermöglichen.

Ein kontrastmittelspezifisches Abbildungsverfahren liefert für eine gegebene Auflösungszelle eine Bildintensität I_A , die im Rahmen des Dynamikbereichs des Systems eine monoton steigende Funktion der Kontrastmittelkonzentration C ist:

$$\frac{dI_A(C)}{dC} \geq 0 \quad (3.1)$$

Leider ist die Funktion $I(C)$ nichtlinear, ortsvariant und zudem in nichtlinearer Weise abhängig von vielen Bildgebungsparametern, insbesondere vom absoluten Schalldruck sowie

3 Ultraschallkontrastmittel

von der Mittenfrequenz und Dauer des verwendeten Pulses. Ein Problem stellt die durch Kontrastmittel verursachte Dämpfung dar, auf die in Abschnitt 3.3.2 eingegangen wird. Durch zeitliche Veränderung der Kontrastmittelkonzentration im Medium zwischen dem Schallwandler und der Auflösungszelle wird die zugehörige Dämpfung und damit auch $I_A(C)$ zeitvariant. Dennoch zeigen derartige Bilder bzw. Bildfolgen, wie sich das ins Blut injizierte Kontrastmittel im Kapillarsystem verteilt. Unter Berücksichtigung der Charakteristika der Kontrastmittel und der Abbildungsverfahren kann so qualitativ und evtl. sogar quantitativ auf die Perfusion eines Organs geschlossen werden.

Von Seiten der Medizin besteht ein erhebliches Interesse an schnellen, kostengünstigen Verfahren zur Perfusionsbewertung, denn regionale Abweichungen von der gewebetypischen Perfusion sind Hinweise auf schwerwiegende Erkrankungen:

- Herzinfarkt \implies Zelltod im Herzmuskel infolge einer Ischämie (Minderdurchblutung), ausgelöst durch Verschluss der Herzkranzgefäße
- Schlaganfall \implies In den allermeisten Fällen führt der Verschluss einer Hirnarterie zu einer Ischämie, in deren Folge Hirnzellen absterben
- Tumore \implies Tumorgewebe weist in aller Regel eine vom umgebenden Gewebe abweichende Perfusion auf. Um wachsen zu können, muss ein Tumor eigene Blutgefäße ausbilden. Bösartige Tumore sind eher stärker perfundiert als das umliegende Gewebe, gutartige schwächer. Aufgrund der Bedeutung, die der Perfusionsabbildung zukommt, wird auf diesem Gebiet verstärkt geforscht. Die Abbildungen 3.1 und 3.2 zeigen einige Beispiele.

Der Ultraschall ist auf dem Gebiet der Perfusionsabbildung noch kein etabliertes Verfahren, und es gibt mehrere konkurrierende Techniken außerhalb des Ultraschalls: Die Perfusions-CT (CT: Computer-Tomographie, engl. „Computed Tomography“) liefert unter Einsatz geeigneter Kontrastmittel Perfusionsbilder. Da die Verteilung des sehr schnell injizierten Kontrastmittels, z. B. 50 ml in 5 s [69, 70, 137, 138], in ihrem zeitlichen Verlauf beobachtet werden muss, kann statt des sonst üblichen dreidimensionalen Datensatzes nur eine Bildecke erfasst werden. Diffusions- und Perfusions-Magnetresonanztomographie (MRT, Kernspintomographie), die ebenfalls mit Kontrastmitteln arbeiten, liefern Informationen über Vitalität und Perfusion des Gewebes [4, 97] und gelten als der Gold-Standard,

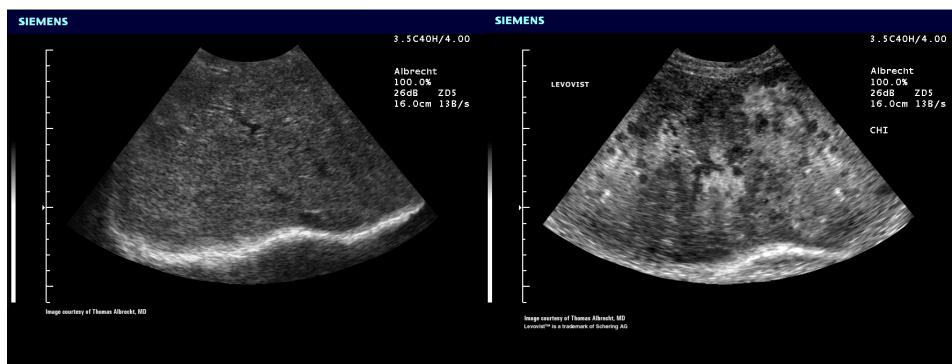


Abbildung 3.1: Links: B-Bild einer Leber, das keine offensichtlichen Veränderungen zeigt. Rechts: Im kontrastmittelspezifischen Bild dieser Leber treten Metastasen als dunkle, kreisförmige Flecken hervor, während das umliegende, mit Kontrastmittel angereicherte Gewebe hell erscheint. Das hier verwendete kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren ist das Ensemble® Contrast Imaging, das auf der Puls-Inversion beruht. Bei dem verwendeten Kontrastmittel handelt es sich um Levovist®. Die Veröffentlichung der Bilder erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Dr. Thomas Albrecht, Klinik für Radiologie, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin.

d. h. als Referenzverfahren. Derartige MRT-Untersuchungen sind jedoch nicht nur zeitaufwendig und kostenintensiv, sondern insbesondere aufgrund der Untersuchungsbedingungen für viele Patienten nicht anwendbar. PET (Positronen-Emissions-Tomographie) und SPECT (engl. „Single Photon Emission Computed Tomography“) basieren auf der Detektion von Photonen (Gamma Quanten), die infolge eines radioaktiven Zerfalls unmittelbar (SPECT) oder mittelbar (PET, über den Umweg eines Positrons) ausgesendet werden [13, 15]. Radioaktive markierte Substanzen, sogenannte „Tracer“ (engl. „trace“: Spur), dienen als Kontrastmittel. Die Wahl der markierten Substanz ermöglicht eine funktionelle Abbildung in dem Sinne, dass die Substanz an bestimmte biologische Zelltypen anbindet. PET ist SPECT in Bezug auf die erzielbare Bildqualität, d. h. Auflösung und Artefaktfreiheit, deutlich überlegen. Kosten, besonders der PET, und Verfügbarkeit beider Verfahren sind für die klinische Anwendung zur Zeit noch inakzeptabel.

Im Vergleich zu den Alternativmethoden ist die Perfusionsabbildung mittels Ultraschall nicht nur kostengünstiger, verträglicher und weniger zeitaufwendig, sondern auch für mehr Patienten anwendbar und potentiell verfügbar. Auch mehrfache Untersuchungen zur Verlaufsbeobachtung (engl. „Monitoring“) und Therapiekontrolle sind möglich. Ein Problem besteht darin, dass Ultraschallbilder untersucherabhängig und schwerer interpre-

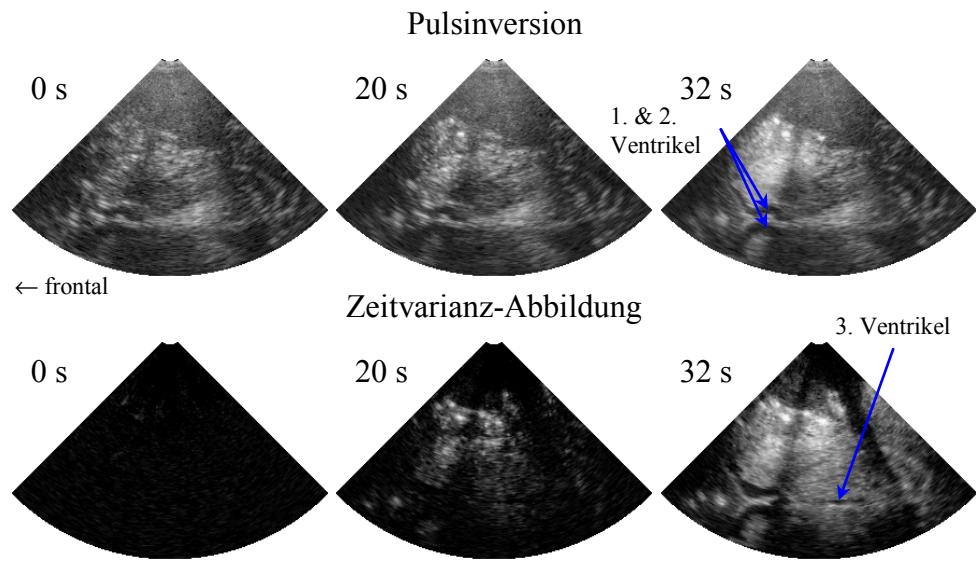


Abbildung 3.2: Kontrastmittelspezifische Ultraschallbilder eines menschlichen Gehirns, 0 s, 20 s, und 32 s nach einer Levovist®-Injektion. Abbildung der dienzephalen Ebene durch das temporeale Knochenfenster mit einem 2,5 MHz-Phased-Array. Die Bildtiefe beträgt 10 cm. Die Abbildung zeigt einen Vergleich des Pulsinversions-Verfahrens (siehe Kapitel 5), welches sich durch hohe Orts- und Zeitauflösung auszeichnet, mit dem Verfahren der Zeitvarianzabbildung (engl. „time-variance imaging, TVI“, siehe Kapitel 4), welches einen sehr hohen Kontrastmittel-Gewebe-Kontrast erzielt.

tierbar sind. Sehr einschränkend für die Etablierung der Ultraschall-Perfusionsabbildung ist jedoch die Tatsache, dass selbst neue Ultraschallgeräte im mittleren und unteren Preissegment meist keine kontrastmittelspezifischen Abbildungsverfahren bieten, dass in den meisten Ländern die Kosten für Ultraschallkontrastmittel nicht durch die Krankenkassen übernommen werden und dass je nach Land bestimmte Ultraschallkontrastmittel bisher nicht oder nur für bestimmte Applikationen zugelassen sind. Aus den beiden letztgenannten Gründen erklärt sich, dass nicht einmal die Anwendung von Ultraschallkontrastmitteln für die Blutflussdarstellung im Farbdoppler-Modus bei Patienten mit ungünstigen Schallbedingungen Verbreitung findet.

Mikroblasen, deren Hülle z. B. durch Besatz mit Antikörpern an bestimmte Zelltypen bindet, sodass diese Zellen im Ultraschallbild lokalisiert werden können, stellen neue Applikationen in Aussicht [23, 77]. Dieser Ansatz wird als „Targeted Imaging“ bezeichnet. Außerdem können Medikamente in Mikroblasen eingeschlossen und am gewünschten Ort

durch Zerstörung der Hülle mittels Ultraschall freigesetzt werden [68, 80]: „Drug Delivery“

3.1.3 Anforderungen an ein Ultraschallkontrastmittel

Um für den klinischen Einsatz geeignet zu sein, sollte ein Kontrastmittel [89, S. 136]

- ungiftig sein,
- möglichst geringe Auswirkungen auf die Hämodynamik haben und, besonders für kardiologische Anwendungen, keine Wechselwirkungen mit dem Herzmuskel zeigen,
- die Lunge passieren können.

Für Spezialanwendungen, wie die Detektion von Shunts, kann es mitunter wünschenswert sein, dass die Mikroblasen die Lungenpassage nicht überstehen. Die aufgezählten Eigenschaften sind durch hüllenstabilisierte Mikroblasen mit einem Durchmesser von weniger als $10 \mu\text{m}$ erfüllbar, wenn das Hüllenmaterial und die Gasfüllung geeignet gewählt werden. Im Hinblick auf die Ultraschallabbildung müssen weitere Anforderungen formuliert werden. Unter Berücksichtigung unterschiedlicher Ultraschallabbildungsverfahren und Applikationen soll das Kontrastmittel

- im eingesetzten Frequenzbereich effektive Streuer bereitstellen,
- ein günstiges, d. h. großes, Verhältnis von Rückstreuung zu Dämpfung zeigen,
- durch Ultraschall nicht oder nur gezielt, d. h. bei einem definierten Schalldruck, zerstört werden können,
- bereits bei vergleichsweise geringen Schalldrücken stark nichtlinear reagieren,
- im Blutkreislauf eine möglichst lange Lebensdauer besitzen,
- Mikroblasen mit einer definierten Durchmesser- bzw. Resonanzfrequenzverteilung bereitstellen.

Targeted Imaging und Drug Delivery (vgl. Abschnitt 3.1.2) erfordern weitere, spezielle Eigenschaften. Für bestimmte kontrastmittelspezifische Ultraschall-Abbildungsverfahren und Quantifizierung von Perfusion ist von Interesse, welche Lebensdauer eine nach der Zerstörung der Blasenhülle durch Ultraschall entstandene freie Mikroblase hat und ob sich Mikroblasen nach Spaltung durch Ultraschall wiedervereinigen oder schnell auflösen.

3.2 Aufbau und Zusammensetzung

3.2.1 Prinzipieller Aufbau

Ultraschallkontrastmittel bestehen aus einem in einer Hülle eingeschlossenen Gasvolumen. Die Hülle soll das eingeschlossene Gas an der Diffusion in die umgebende Flüssigkeit (Blut) hindern. Mit kleiner werdendem Durchmesser der Blase und abnehmender Sättigung der umgebenden Flüssigkeit mit dem verwendeten Gas nimmt die Lebensdauer einer Mikroblase ab. Laut [57] beträgt die Lebensdauer einer hüllenlosen Luftblase mit einem Radius $R_0 = 10 \mu\text{m}$ in ungesättigtem Wasser 1 s. Ein Radius von $R_0 = 1 \mu\text{m}$ verkürzt die Lebensdauer auf 10 ms. Im einfachsten Fall kann der Auflösung der Mikroblase durch Herabsetzung der Oberflächenspannung entgegengewirkt werden. Zu diesem Zweck enthält der Kontrastmittel Levovist[®] Palmitinsäure, deren Moleküle sich an der Grenzschicht zwischen Gas und Flüssigkeit ausrichten und eine Hülle bilden, indem das hydrophile Ende des Moleküls in die Flüssigkeit ragt und das hydrophobe in das Gas. Semirigide Hüllen aus Proteinen (Albumin, z. B. Optison[®], Amersham) oder Lipiden (z. B. Sonovue[®], Bracco, Definity[®], Bristol-Meyers Squibb Medical Imaging, Inc.) schützen die Mikroblasen anderer Kontrastmittel. Zusätzlich erhöht die Wahl eines Gases mit geringer Löslichkeit die Lebensdauer der Mikroblasen. Als geeignet haben sich verschiedene Fluorkohlenwasserstoffe herausgestellt, die z. B. in Optison[®], Sonovue[®] und Definity[®] eingesetzt werden. Erfolgreich experimentiert wurde auch mit rigen Hüllen aus Polymeren (z. B. Sonavist[®], Schering AG). Hüllenstabilisierte Mikroblasen verbleiben für wenigstens 10 min in ausreichender Zahl im Blutkreislauf, um Bildgebung betreiben zu können – meist deutlich länger. Mikroblasen, die nicht mehr zirkulieren, sondern sich z. B. durch eine Affinität zu bestimmten biologischen Zellen in der Leber stationär aufhalten, können je nach Hüllmaterial wenigstens 10 min existieren, sodass sie dort abgebildet werden können, nachdem der Blutkreislauf im Wesentlichen wieder frei von Mikroblasen ist [7, 8, 66]. Mikroblasen

mit rigidien H  len sollen auch noch nach Tagen nachgewiesen worden sein.

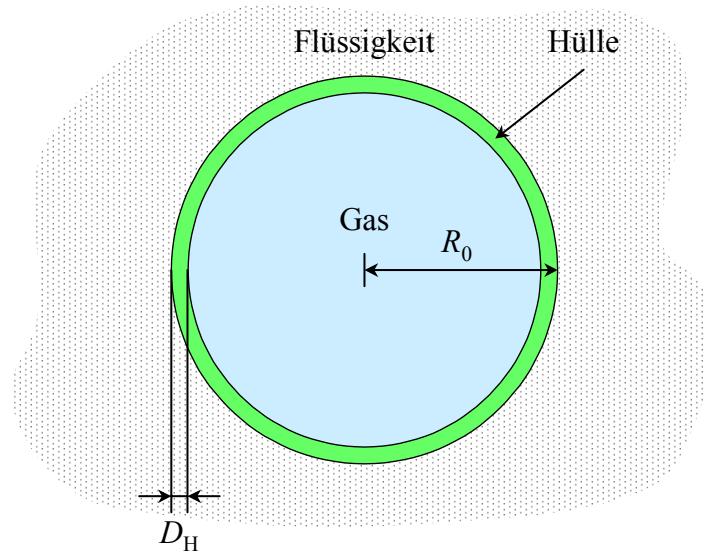


Abbildung 3.3: Mikroblasen bestehen aus einem von einer H  le eingeschlossenen Gasvolumen. Die H  le vermindert die Diffusion des Gases in die umgebende Fl  igkeit.

3.3 Typische akustische Eigenschaften von Kontrastmitteln

3.3.1 Streuung

Im Folgenden sollen einige Effekte erläutert werden, die für die Streuung einer Schallwelle durch eine Mikroblase von Bedeutung sind. Dabei wird die H  le, wenn sie nicht ausdrücklich erwähnt wird, außer Acht gelassen. Außerdem sind weitere Vereinfachungen vorgenommen worden, die im einzelnen der zitierten Literatur zu entnehmen sind. Die Beschreibung des Verhaltens einer Blase in einem Schallfeld ist extrem komplex, da unzählige Parameter und Phänomene von Bedeutung sein können wie z. B.: Radialschwingung, Oberflächenspannung, viskose Verluste, Wärmeleitung, Strahlungsdruck, chemische Reaktionen [113]. Je nach den vorliegenden Randbedingungen, der geforderten Genauigkeit der mathematischen Beschreibung und der berücksichtigten Phänomene werden verschie-

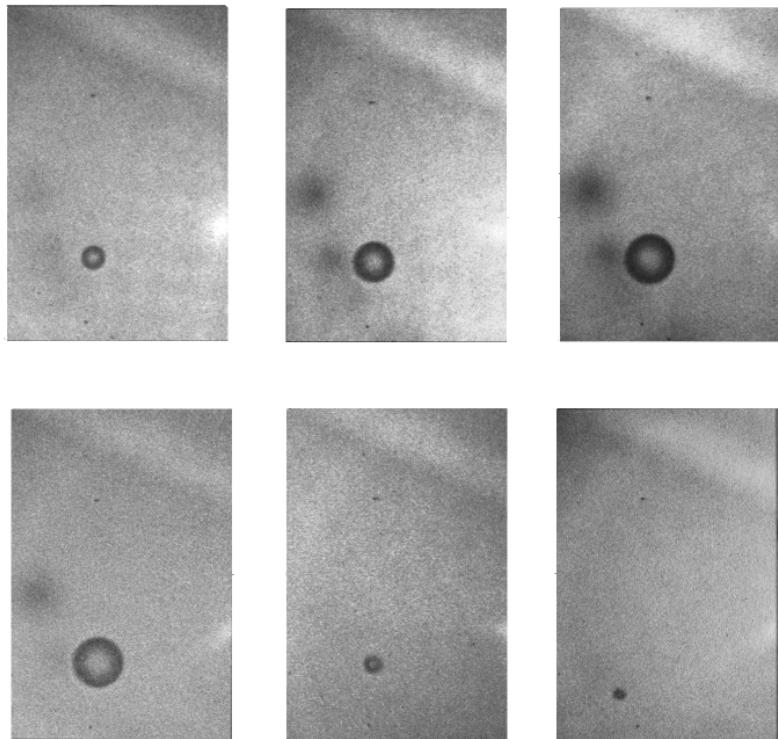


Abbildung 3.4: Optische Bilder eines Mikrobläschen, welches frei durch eine Kapillare (Schlauch) schwimmt. Die Bilder zeigen die Durchmesseränderung während eines Zyklus' der Ultraschallanregung. Die Anregung erfolgte mit einer Mittenfrequenz von 0,5 MHz und einer maximalen negativen Druckamplitude von 0,47 MPa. Der Bildausschnitt entspricht 88 μm mal 58 μm . Die Aufnahmen 1–5, von links oben nach rechts unten, haben einen zeitlichen Abstand von jeweils 330 ns, die Aufnahmen 5 und 6 einen Abstand von 660 ns. Die maximale Durchmesser in Aufnahme 4 beträgt 12,8 μm . Die Aufnahmen wurden freundlicherweise von M. Postema, A. Bouakaz und N. de Jong, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Niederlande zur Verfügung gestellt. Gezeigt ist eine Mikroblase eines experimentellen Ultraschallkontrastmittels, das durch Bracco Research SA, Genf, Schweiz bereitgestellt wurde.

dene Näherungen angesetzt, um die Lösung der ggf. nichtlinearen, partiellen Differentialgleichung zu ermöglichen [1,31,41,53,57,60,90,140]. Die folgenden Ableitungen basieren im Wesentlichen auf einer modifizierten Rayleigh-Plesset-Gleichung. Andere Ansätze, die sich auf ein Arbeit von Trilling [115] beziehen, sind in [19] zu finden. Die im Folgenden anhand von theoretischen Betrachtungen gemachten Voraussagen über das Streuverhalten von Mikroblasen sind nicht automatisch für breitbandige Anregung gültig. Die Tatsache, dass das Superpositionsprinzip für nichtlineare Systeme nicht gilt, macht dies verständlich. Obwohl die Einflüsse der Hülle hier meist unberücksichtigt bleiben, lassen sich prinzipielle Schlussfolgerungen bezüglich des Verhaltens von Mikroblasen im Schallfeld ziehen.

3.3.1.1 Lineare Streuung

Ein Maß für die Effektivität eines Streuers ist der Streuquerschnitt, der als Quotient

$$\sigma_S = \frac{P_S}{I_E}, \quad (3.2)$$

P_S Leistung der gestreuten Welle,
 I_E Leistungsdichte der einfallenden Welle,

definiert ist. Bewegt sich die Oberfläche eines Streukörpers während des Streuvorgangs nicht, sodass sich das Volumen des Streuers während einer Periode des Anregungssignals nicht verändert, so wird die Streuung als passiv bezeichnet. Abbildung 3.4 dokumentiert, dass Mikroblasen, deren Radius R_0 deutlich kleiner ist als die Wellenlänge λ der akustischen Welle in der Flüssigkeit, im Schallfeld eine Radialschwingung ausführen, d. h. ihren Radius und damit ihr Volumen periodisch ändern. Damit sind die Mikroblasen Schallquellen, die ihre abgestrahlte Leistung aus der einfallenden akustischen Welle beziehen. Diese Art der Streuung wird als aktiv bezeichnet. Die aktive Streuung erlangt bei Streukörpern Bedeutung, deren Kompressibilität wesentlich größer ist als die des umgebenden Mediums, wobei aktive und passive Streuung nicht vollkommen unabhängig voneinander sind. Die aktive Streuung der Mikroblasen zeigt eine von Resonanz geprägte Frequenzabhängigkeit, die sich in Frequenzbereiche unterhalb, in der Nähe, und oberhalb der Resonanzfrequenz gliedern lässt.

Anregungsfrequenz unterhalb der Resonanzfrequenz Die Tatsache, dass Mikroblasen verglichen mit Festkörper-Streuern besonders effektive Streuer sind, lässt sich

anhand der Gleichung (3.3) erläutern, die den Streuquerschnitt eines sphärischen Streuers in einer Flüssigkeit unterhalb einer möglichen Resonanzfrequenz beschreibt [3, 51, 57, 88, 89, 112]:

$$\sigma_S = \frac{4}{9}\pi \frac{R_0^6 \omega_A^4}{c_F^4} \cdot \left(1 - \frac{\kappa_S}{\kappa_F}\right)^2, \quad (3.3)$$

σ_S	Streuquerschnitt,
R_0	Ruheradius des Streuers,
ω_A	Kreisfrequenz der einfallenden, akustischen Welle,
c_F	Schallgeschwindigkeit der umgebenden Flüssigkeit,
κ_S	Kompressibilität des Streuers,
κ_F	Kompressibilität der Flüssigkeit.

Gleichung (3.3) setzt voraus, dass der Radius R_0 des Streuers deutlich kleiner ist als die Wellenlänge λ der akustischen Welle in der Flüssigkeit. Für Ultraschallkontrastmittel und medizinischen Ultraschall sind diese Verhältnisse gegeben, denn R_0 liegt typischerweise im Bereich von einigen Zehntel bis einigen μm und die Wellenlänge z. B. einer 3 MHz-Welle in Wasser bei etwa $500 \mu\text{m}$. Offensichtlich führt gemäß (3.3) die sehr viel größere Kompressibilität eines Gases im Verhältnis zur Kompressibilität der Flüssigkeit zu einem sehr großen Streuquerschnitt. Der Quotient $\frac{\kappa_S}{\kappa_F}$ im Klammerausdruck beschreibt den Anteil der sogenannten aktiven Streuung, während die 1 den Anteil der passiven Streuung wiedergibt, die ein rigider Streuer gleichen Radius' zeigt.

Anregungsfrequenz im Bereich der Resonanzfrequenz Eine Mikroblase, die mit einem kompressiblen Gas gefüllt und von einem Medium endlicher Dichte umgeben ist, stellt ein resonantes Gebilde bezüglich einer Radialschwingung dar. Da die Radialschwingung entscheidend für die Effektivität einer Mikroblase als Streuer ist, wird bei der Resonanzfrequenz die Effektivität maximal werden. Es ist bemerkenswert, dass Mikroblasen realisierbarer und medizinisch sinnvoller Größe Resonanzfrequenzen in dem Frequenzbereich zeigen, der für die medizinische Ultraschallabbildung genutzt wird. Unter Berücksichtigung der Oberflächenspannung ergibt sich die Resonanzfrequenz einer Mikroblase zu

$$\omega_R = \sqrt{\frac{3\kappa_S \cdot P_0}{\rho_F R_0^2} + \frac{4\zeta}{\rho_F R_0^3}}, \quad (3.4)$$

- ρ_F Dichte der umgebenden Flüssigkeit,
 P_0 statischer Umgebungsdruck,
 ζ Oberflächenspannung.

Bei der Resonanzfrequenz ($\omega_A = \omega_R$) erreicht der Streuquerschnitt den Wert

$$\sigma_S \approx \frac{\pi R_0^6 \omega_R^2}{4\nu_F^2}, \quad (3.5)$$

- ν_F Viskosität der Flüssigkeit, die die Mikroblase umgibt.

Anregungsfrequenz oberhalb der Resonanzfrequenz Erfolgt die Anregung durch eine Welle, deren Frequenz größer ist als die Resonanzfrequenz der Mikroblase, so nimmt der Streuquerschnitt den Wert

$$\sigma_S = 4\pi R_0^2 \quad (3.6)$$

an, wobei weiterhin $R_0 \ll \lambda$ erfüllt sein muss.

3.3.1.2 Nichtlineare Streuung

Die aktive Streuung durch Mikroblasen resultiert aus einer Radialschwingung $R(t)$, die für kleine Auslenkungen und sinusförmige Anregung monofrequent ist. Mit zunehmender Anregungsamplitude ist $R(t)$ nicht mehr sinusförmig und dementsprechend nicht mehr monofrequent [3, 42, 46, 58, 76, 98, 103, 118, 123].

Wie Modellrechnungen ergeben [51] und Messungen bestätigen, werden im medizinischen Ultraschall Schalldrücke erreicht, bei denen solche nichtlinearen Effekte keineswegs mehr vernachlässigbar sind, wie auch Abbildung 3.5 verdeutlicht. Die Abbildung zeigt als Beispiel einen Vergleich zwischen den Echos einer Glasplatte und denen einer Mikroblase. Als Anregung diente eine Folge modulierter Gaußpulse mit einer Mittenfrequenz von 3 MHz und unterschiedlichen Trägerphasen, die an den Echos der Glasplatte deutlich werden. Bei einem Schalldruck von weniger als 0,7 MPa, den auch bildgebende Systeme

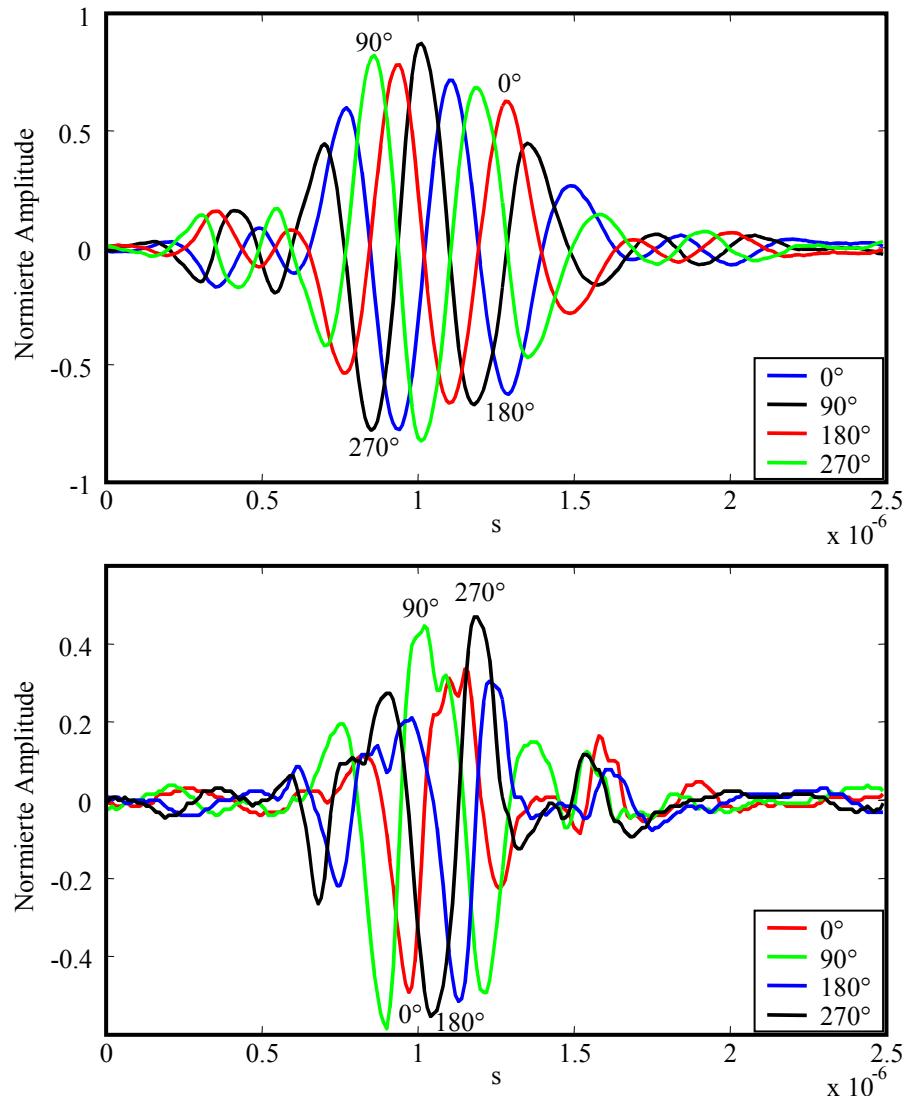


Abbildung 3.5: Vermessung der Echos einer Mikroblase mit einem System von 2 breitbandigen Ultraschallwendlern, deren Schallstrahlen sich unter einem Winkel von ca. 20° im Fokus kreuzen. Es wurden breitbandige, modulierte Gaußpulse mit einer Mittenfrequenz von 3 MHz und verschiedenen Trägerphasen gesendet. Der maximale Schalldruck lag bei ca. 0,7 MPa. Oben: Referenzmessung an einer Glasplatte. Unten: Echos einer freien Luftblase mit einem Radius im Bereich von $1 - 2,5 \mu\text{m}$, die durch das Aufbrechen der Polymerhülle einer Kontrastmittel-Mikroblase gewonnen wurde. Im Vergleich mit der Referenzmessung ist die nichtlineare Verzerrung der Pulsform deutlich zu erkennen.

erreichen können, zeigen die Echos der Mikroblase deutlich nichtlineare Verzerrungen. Die gezeigten Messungen stammen aus einer umfangreichen Messserie, die im Rahmen eines gemeinsamen Projektes bei der Schering AG, Berlin, entstanden ist.

Mit zunehmender Anregungsamplitude werden in [51] eine Verminderung der Resonanzfrequenz sowie eine Vergrößerung des Streuquerschnitts vorhergesagt. Dabei bezieht sich der Streuquerschnitt auch auf die Energie, die bei anderen Frequenzen als der Anregungsfrequenz abgestrahlt wird. Abbildung 3.6, die auf eigenen Messungen beruht [123], bestätigt das Auftreten von Spektralkomponenten, die nicht im Anregungssignal enthalten sind, sowie die Zunahme des Streuquerschnitts mit zunehmender Anregungsamplitude. Mit steigendem Pegel des Anregungssignals treten zunächst Harmonische auf, deren Mittenfrequenz ein ganzzahliges Vielfaches der Anregungsfrequenz f_0 ist. Wird die Amplitude des Anregungssignals weiter gesteigert, so kommen Spektralkomponenten hinzu, deren Mittenfrequenzen keine ganzzahligen Vielfachen der Anregungsfrequenz sind. Dieses sind die Subharmonische [101] bei $\frac{1}{2}f_0$ und Ultraharmonische bei $(n + \frac{1}{2}) \cdot f_0$, $n \in \mathbb{N}$.

Zur Bezeichnung relevanter Spektralkomponenten, die bei nichtlinearer Streuung auftreten können, soll in dieser Arbeit die folgende Nomenklatur Anwendung finden:

1. Harmonische Erfolgt die Anregung durch ein monofrequentes Signal mit der Frequenz f_0 oder durch ein breitbandiges Signal mit der Mittenfrequenz f_0 , soll das aus linearer Streuung resultierende Echosignal als 1. Harmonische (engl. „first harmonic“ oder „fundamental“) bezeichnet werden. Die Frequenz f_0 trägt die Bezeichnung Fundamentalfrequenz oder 1. harmonische Frequenz.

2. Harmonische, n-te Harmonische Resultiert aus nichtlinearer Streuung ein Signal, dessen Frequenz bzw. Mittenfrequenz $2 \cdot f_0$ beträgt, so ist dies die 2. Harmonische (engl. „second harmonic“). Dementsprechend werden Signale, deren Frequenz $n \cdot f_0$, $n \in \mathbb{N}$ beträgt, n-te Harmonische genannt.

Höhere Harmonische Höhere Harmonische sind n-te Harmonische mit $n > 1$.

Subharmonische Als Subharmonische wird eine durch Nichtlinearität hervorgerufene Spektralkomponente bezeichnet, deren Frequenz bzw. Mittenfrequenz kleiner als f_0 ist. In Abbildung 3.6 ist eine Subharmonische bei $\frac{1}{2}f_0$ in dem Spektrum deutlich zu erkennen, das mit einer Anregungsamplitude von 19,1 V aufgenommen wurde.

Ultraharmonische Ultraharmonische sind Spektralkomponenten, deren Frequenz bzw. Mittenfrequenz ein nicht-ganzzahliges Vielfaches von f_0 ist. In der Abbildung 3.6 sind solche Ultraharmonische mit den Frequenzen $(n + \frac{1}{2}) \cdot f_0$, $n \in \mathbb{N}$ auszumachen, die im vorliegenden Fall als Intermodulationsprodukte der Subharmonischen und der Harmonischen verstanden werden können.

Ansätze zur Beschreibung der nichtlinearen Streuung Die nichtlineare Streuung ist eine Eigenschaft, die Mikroblasen von Gewebestreuern unterscheidbar macht. Ein Klasse kontrastmittelspezifischer Abbildungsverfahren basiert daher auf diesem Phänomen, siehe Kapitel 5. Um kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren zu entwickeln, wäre eine möglichst einfache mathematische Beschreibung der nichtlinearen Streuung hilfreich. Vielfach wird der Ansatz verfolgt, den Zusammenhang zwischen dem Sendesignal $s(t)$ und dem empfangenen Signal $e(t)$ durch eine nichtlineare Funktion darzustellen, die sich in eine Fourier-Reihe der Form

$$e(t) = f[s(t)] = \sum_{m=1}^M a_m [s(t)]^m \quad (3.7)$$

entwickeln lässt. Offensichtlich erklärt diese Darstellung das Auftreten Harmonischer. Andererseits ist die Unzulänglichkeit eines solchen Ansatzes ebenso offensichtlich: Sämtliche frequenzabhängigen Effekte, die auf Energiespeicherung beruhen, sind durch Gleichung (3.7) nicht erklärbar. Die obige Gleichung ist somit nur für spezielle Problemstellungen geeignet.

Eine weitreichendere Möglichkeit bieten Volterra-Reihen [72, 91]. Volterra-Reihen beschreiben nichtlineare Systeme über die Summe von Produkten des gefilterten Eingangssignals. Eine Volterra-Reihe erlaubt also, $e(t)$ wie folgt aus $s(t)$ abzuleiten, wobei eine kontinuierliche Darstellung gewählt wurde:

$$e(t) = \sum_{i=1}^M \left[\int_{-\infty}^{\infty} \cdots \int_{-\infty}^{\infty} h_i(\tau_1, \dots, \tau_i) s(t - \tau_1) \dots s(t - \tau_i) d\tau_1 \dots d\tau_i \right] \quad (3.8)$$

3.3 Typische akustische Eigenschaften von Kontrastmitteln

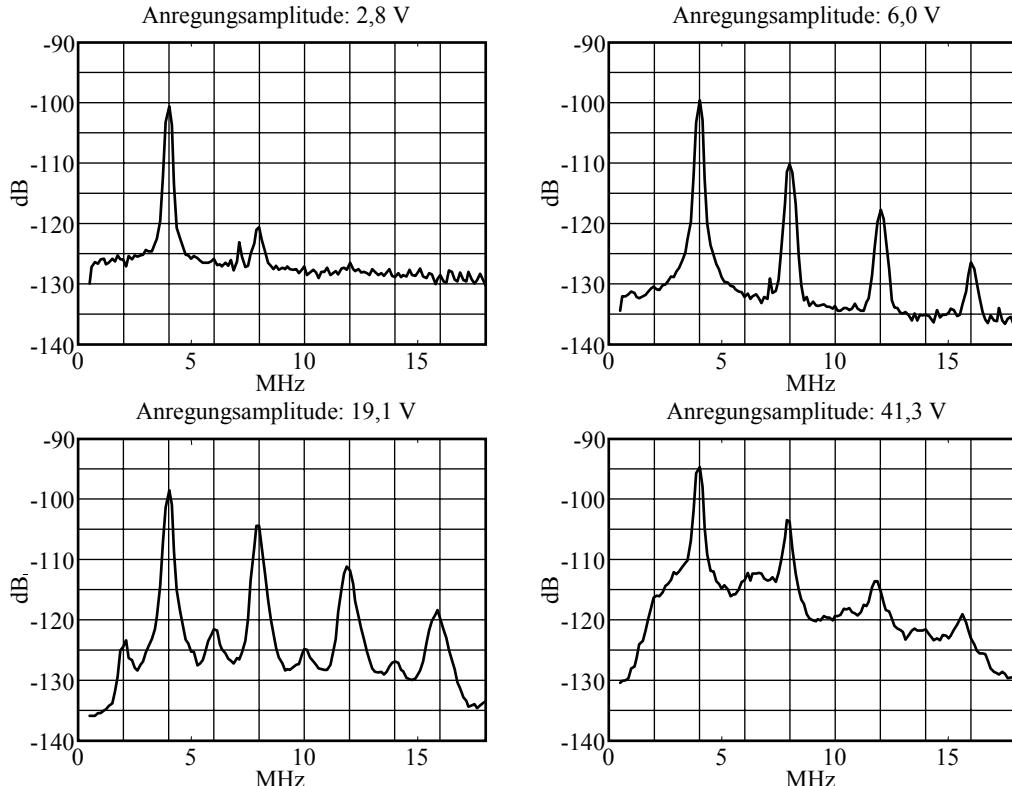


Abbildung 3.6: Messungen an einer Probe des Kontrastmittels Levovist® in einer Konzentration von 0,1 mg/ ml mit einem Messaufbau ähnlich dem, der für die Messung gemäß Abbildung 3.5 verwendet wurde. Der Sendepuls war ein schmalbandiger, modulierte Gaußpuls mit einer Mittenfrequenz von 4 MHz und einer -20 dB-Bandbreite von 512 kHz. 0 dB in den dargestellten Echosignalen entsprechen der jeweiligen Anregungsamplitude, d. h. die Spektren sind auf die Amplitude des Sendesignals normiert. Mit steigender Anregungsamplitude nimmt offensichtlich die Echoamplitude überproportional zu. Außerdem treten höhere Harnomische, eine Subharmonische und Ultraharmonische auf. Bei der höchsten Anregungsamplitude erscheint das Spektrum quasi-kontinuierlich, und die höheren Harmonischen erfahren eine Verschiebung hin zu tieferen Frequenzen.

Instabile [88, 14.2] oder chaotische Systeme, die Subharmonische und Ultraharmonische generieren, werden auch durch die Volterra-Reihe nicht erfasst.

3.3.2 Dämpfung

Für die Dämpfung von Ultraschallwellen in biologischem Gewebe im Frequenzbereich des medizinischen Ultraschalls werden in der Literatur als wesentliche Phänomene viskose Verluste, Relaxations-Verluste und Streuung angegeben [2, 30]. Die Streuung soll typischerweise einen Anteil von 10 – 15% an der Dämpfung haben. Aus der Gesamtheit der Phänomene resultiert die bereits in Abschnitt 2.2.1 zitierte Näherung, dass die Dämpfung in dB linear mit der Frequenz und der zurückgelegten Strecke zunimmt.

Die Dämpfung durch Streuung an rigidem Streuern beruht auf der Strahlungscharakteristik der Streuer; sie ist also nicht mit einer Umsetzung in Wärme verbunden. Wie in Abschnitt 3.3.1.1 erläutert, ist die Streuung an Mikroblasen wesentlich auf aktive Streuung zurückzuführen, d. h. auf die Radialschwingung der Mikroblase. Diese Radialschwingung erfährt eine Dämpfung u. a. durch die Viskosität der umgebenden Flüssigkeit [51], durch Wärmetransport und durch Verluste im Hüllmaterial [52]. Analog zum Streuquerschnitt lässt sich ein Absorptionsquerschnitt definieren, der an dieser Stelle nur im Rahmen linearer Näherungen diskutiert wird.

Der Absorptionsquerschnitt ist, ebenso wie der Streuquerschnitt, stark frequenzabhängig und nimmt bei der Resonanzfrequenz sein Maximum an. Der Absorptionsquerschnitt kann durchaus wesentlich größer sein als der Streuquerschnitt. Typischerweise werden bei Anregung einer Mikroblase im Bereich der Resonanzfrequenz 90% der über Streu- und Absorptionsquerschnitt einfallenden Leistung absorbiert. Die Dämpfung durch Kontrastmittel kann deutliche Auswirkungen auf die Bildgebung haben, wie im Folgenden kurz umrissen wird.

3.3.2.1 Bedeutung der Dämpfung für die Bildgebung

Werden Mikroblasen ins Blut injiziert, so ist unvermeidlich, dass sich die Mikroblasen nach einiger Zeit im gesamten Blutvolumen verteilen. Typische Mikroblasen-Konzentrationen im Blut liegen bei $10^5 – 10^7 \text{ ml}^{-1}$. Dies entspricht 100 – 10.000 Mikroblasen in einer Auflösungszelle mit einem Volumen von 1 mm^3 . Im Gewebe mit z. B. 10% Blutanteil befinden sich schließlich 10 – 1000 Mikroblasen in einer Auflösungszelle. Dieser

3.3 Typische akustische Eigenschaften von Kontrastmitteln

Wertebereich erscheint vernünftig, um z. B. unterschiedliche Gewebetypen aufgrund ihres Blutanteils zu differenzieren oder um die Anflutung (engl. „wash-in“), d. h. den Konzentrationsanstieg, in einem Organ nach einer Kontrastmittel injektion zu beobachten. Allerdings zeigen Dämpfungsmessungen [39], dass Ultraschallkontrastmittel in einer Konzentration von 10^5 ml^{-1} bzw. hier 100 pro Auflösungszelle zu einer Dämpfung von 2 dB cm^{-1} bei 5 MHz führen. Dies ist kaum weniger als die 2,5 dB, die bei derselben Frequenz von Gewebe mit einer Dämpfung von typischerweise $0,5 \text{ dB MHz}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ zu erwarten sind. Größere, blutgefüllte Strukturen wie z. B. Blutgefäße und die Herzkammern können nach Gabe von Kontrastmittel starke Abschattungen hervorrufen, die eine Ultraschallbildung jenseits dieser Strukturen unmöglich macht [108]. Aufgrund der Dämpfung des Kontrastmittels ist ein herkömmliches B-Bild zur Perfusionsabbildung nicht geeignet, wie ein Beispiel verdeutlicht:

Beispiel: Mit einem 5 MHz-Schallwandler soll eine Auflösungszelle im Parenchym eines Organs in einer Tiefe von 5 cm abgebildet werden. Um Rückschlüsse auf die Perfusion zu erhalten, wird ein Kontrastmittel injiziert. Falls das Gewebe zwischen Schallwandler und der Auflösungszelle kaum, aber die Auflösungszelle stark perfundiert ist, so wird die Intensität I_A , mit der die Auflösungszelle im B-Bild abgebildet wird, ansteigen. Ist das Gewebe zwischen Schallwandler und Auflösungszelle perfundiert, aber die Auflösungszelle schwach perfundiert, so wird I_A absinken. Offensichtlich kann es damit auch Fälle geben, in denen I_A gleich bleibt oder sogar kleiner wird, obwohl die Auflösungszelle perfundiert wird. Da die Konzentration der Mikroblasen im Gewebe zwischen Schallwandler und der betrachteten Auflösungszelle a priori unbekannt ist, kann von I_A nicht auf die Perfusion der Auflösungszelle geschlossen werden. Der Versuch, in Tiefen-Richtung iterativ Rückstreuung und Dämpfung zu schätzen, um doch auf die Perfusion schließen zu können, wird im Allgemeinen an der zu großen Zahl von Unbekannten und der erzielbaren Genauigkeit der Schätzungen scheitern.

Da Streuquerschnitt und Absorptionsquerschnitt unterschiedliche Frequenzabhängigkeiten aufweisen und kommerzielle Kontrastmittel Mikroblasen mit unterschiedlicher Größe enthalten, wurde vorgeschlagen, das Streuungs-Dämpfungs-Verhältnis (engl. „Scattering-to-attenuation ratio (STAR)“) in Abhängigkeit von der Frequenz zu ermitteln [12, 39].

3 *Ultraschallkontrastmittel*

Die Ergebnisse belegen, dass je nach Kontrastmittel das Streuungs-Dämpfungs-Verhältnis mit der Frequenz sowohl zu- als auch abnehmen kann und außerdem erhebliche Unterschiede zwischen Kontrastmitteln bezüglich des maximal erzielbaren Verhältnisses bestehen. Allerdings gelten die Untersuchungen nur für das B-Bild-Verfahren, nicht aber für kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren. Entsprechende Untersuchungen für diese Verfahren stehen noch aus.

Kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren Kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren nutzen die nichtlineare Streuung oder irreversible Phänomene zur möglichst ausschließlichen Abbildung der Mikroblasen. Dadurch kann erreicht werden, dass das Vorhandensein von Mikroblasen in einer Auflösungszelle eindeutig im Bild erkennbar wird. Somit kann, im Gegensatz zum Beispiel im vorigen Absatz, eine qualitative Aussage über die Perfusion der Auflösungszelle getroffen werden. Dennoch ist die Dämpfung durch Kontrastmittel für kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren nicht unbedeutend, denn sie erschwert eine Quantifizierung der Perfusion. Während beim B-Bild-Verfahren die lineare Intensität I_A proportional zum Schalldruck in der Auflösungszelle ist, ist dieser Zusammenhang bei kontrastmittelspezifischen Abbildungsverfahren stark nichtlinear. Ein Anstieg der Dämpfung im Gewebe zwischen Schallwandler und einer Auflösungszelle, die Mikroblasen enthält, kann zu einem noch stärkeren Abfall der Bildintensität führen als dies im B-Bild der Fall wäre. Basiert das kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren auf der Zerstörung der Mikroblasen, kann im ungünstigsten Fall der Schalldruck nicht mehr ausreichen, um Mikroblasen zu zerstören, sodass die Mikroblasen in der Auflösungszelle nicht mehr detektiert werden. Ein weiteres Problem für eine Quantifizierung der Perfusion stellt sich dadurch, dass I_A nicht nur von der Anzahl der Mikroblasen in der Auflösungszelle und dem Ort der Auflösungszelle, sondern auch von der Kontrastmittelkonzentration im Gewebe zwischen Schallwandler und Auflösungszelle abhängt, die Einfluss auf die Dämpfung hat. Ansätze zur quantitativen Perfusionsabbildung, wie in Kapitel 6 erläutert wird, sind auf die Beobachtung eines Konzentrations-Zeit-Verlaufs bzw. Intensitäts-Zeit-Verlaufs (engl. „time-intensity curve“) angewiesen, wobei sich letztgenannte Kontrastmittelkonzentration über der Zeit ändern wird.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren essentiell für die Perfusionsabbildung sind. Mit ihnen gelingt eine qualitative und auch semiquantitative Perfusionsabbildung, wie in Kapitel 6 gezeigt wird. In Bezug auf

eine Quantifizierung der Perfusion sind möglichst empfindliche kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren wünschenswert, denn sie erlauben das Arbeiten mit sehr geringen Kontrastmittelkonzentrationen und somit vernachlässigbaren Artefakten durch Dämpfung.

3.3.3 Irreversible Phänomene

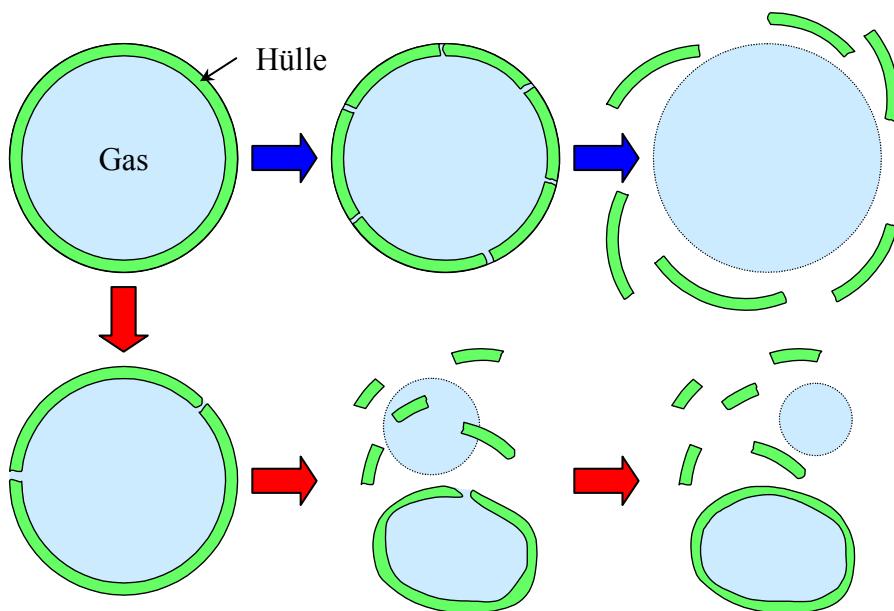


Abbildung 3.7: Neben der langsamen Diffusion von Gas durch die Hülle in die umgebende Flüssigkeit treten bei Schalleinwirkung auch schnelle, irreversible Phänomene auf. Die Grafik illustriert, dass durch die Schwiegung der Mikroblase im Schallfeld die Hülle mitunter aufbricht. Dadurch kann eine hüllenlose (freie) Gasblase entstehen (blaue Pfeile). Alternativ kann es auch zu einer Spaltung der Mikroblase kommen, wobei sich die Hülle schließen kann oder freie Gasblasen zurückbleiben (rote Pfeile). Derartige Phänomene sind optisch beobachtet worden. Die Veränderungen der Mikroblasenstruktur verändert die akustische Streuung. Dies wird für kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren benutzt.

Befinden sich hüllenstabilisierte Mikroblasen in einer Flüssigkeit, so werden diese schrumpfen, solange die umgebende Flüssigkeit nicht mit dem Gas der Füllung gesättigt ist [61, 62]. Unter Ultraschalleinwirkung finden während der Radialschwingung der Mikroblase auch schnelle, irreversible Prozesse statt. Die Hülle des Mikrobläschens kann in der Expansionsphase aufreißen oder in der Kontraktionsphase zerbrechen. Je nach Hülle,

Gasfüllung und Größe der Mikroblase sind verschiedene Szenarien denkbar, die durch optische Aufnahmen bestätigt und exemplarisch in Abbildung 3.7 illustriert sind [21, 81, 92]:

Freisetzung freier Gasblasen (engl. „release of free gas bubbles“) Zerbricht eine Hülle, so kann eine freie Gasblase zurückbleiben. Aufgrund der fehlenden Hülle ist die Lebensdauer dieser Gasblase sehr begrenzt, jedoch ausreichend, um in einem Zeitraum von einigen ms die Freisetzung und Auflösung einer solchen Mikroblase auch akustisch zu beobachten. Nach Bruch der Hülle ist oft ein Anstieg der Reflektivität zu beobachten. Mit zunehmender Diffusion des Gases in die Flüssigkeit nimmt danach die Reflektivität wieder ab.

Fragmentierung (engl. „fragmentation“) Alternativ zur Freisetzung einer einzelnen, freien Gasblase ist nach Bruch der Hülle eine Zerteilung des Gasvolumens in viele, kleinere Gasblasen möglich.

Teilung von Mikroblasen (engl. „splitting“) Ist das Hüllmaterial flexibel genug, können sich Mikroblasen teilen und neue, kleinere Blasen bilden.

Fusion von Blasen (engl. „fusion, coalescence“) Mikroblasen können miteinander fusionieren, wobei eine Mikroblase mit intakter Hülle entstehen kann.

Gerichtete Diffusion (engl. „rectified diffusion“) Eine oszillierende Mikroblase kann in der Phase der Expansion aufgrund der größeren Oberfläche mehr Gas durch Diffusion aus der Flüssigkeit aufnehmen, als sie während der Kompressionsphase verliert [89]. Bei diesem Effekt der gerichteten Diffusion (engl. „rectified diffusion“) spielt die Sättigung der Flüssigkeit mit dem entsprechenden Gas eine wichtige Rolle.

Die oben genannten Phänomene können einzeln oder in beliebigen Kombinationen auftreten. Welche Phänomene auftreten, hängt von der Zusammensetzung der Mikroblasen sowie von sämtlichen Parametern des einwirkenden Ultraschalls ab [18, 45, 85, 87, 103].

Dass eine Zerstörung der Mikroblasen durch Ultraschall erfolgt, dokumentiert Abbildung 3.8. Das grauwertkodierte, kontrastmittelspezifische Bild zeigt das Vorhandensein von Levovist[®]-Mikroblasen mithilfe der Pulsinversions-Technik (Ensemble[®] Contrast

Imaging). Innerhalb des markierten, trapezförmigen Bildausschnitts wird im Farbdoppler-Modus die Strömungsgeschwindigkeit der Mikroblasen farbkodiert abgebildet. Die Strömung in Sende-Schallausbreitungsrichtung ist eine Folge des Strahlungsdrucks (engl. „radiation force“) [23–25, 28, 48, 114], den der Ultraschall auf die Mikroblasen ausübt. Um die Geschwindigkeitsabbildung innerhalb des Farbdoppler-Fensters zu ermöglichen, werden entlang jeder Strahllinie des Fensters 12 Ultraschall-Pulse gesendet, die eine größere Pulsdauer und -amplitude haben als die Pulse, die für das Grauwertbild verwendet werden. Deutlich ist zu erkennen, dass die zusätzlich für den Farbdoppler gesendeten Pulse einen dunklen Streifen verursachen, der den Schwenkwinkel der Schallstrahlen zeigt, die durch das rautenförmige Farbdoppler-Fenster verlaufen. Der dunkle Streifen ist nicht nur ein Anzeichen für die Zerstörung der Mikroblasen, sondern gibt in seiner Ausprägung auch die Schalldruckverteilung wieder.

Wie die Zerstörung der Mikroblasen zur kontrastmittelspezifischen Abbildung genutzt werden, wird im Kapitel 4 besprochen.

3.3.4 Weitere Charakteristika

3.3.4.1 Bewegung durch Strahlungsdruck

Im obigen Abschnitt 3.3.3 wurde bereits auf den Strahlungsdruck Bezug genommen, dem Mikroblasen im Schallfeld ausgesetzt sind. Als weiteres Beispiel zeigt Abbildung 3.9 einen Wirbel, der sich infolge des Strahlungsdrucks ausbildet und der dadurch erkennbar wird, dass sich Flüssigkeit mit dem Wirbel bewegt, in der die Mikroblasen des Kontrastmittels durch Ultraschall zerstört wurden. Die Geräteeinstellungen sind bis auf das kleinere Bildfeld mit denen in Abbildung 3.8 identisch.

In einem Schallfeld üben Mikroblasen untereinander eine Kraft aus, die als sekundäre Bjerkenes-Kraft (engl. „secondary Bjerkenes force“) bezeichnet wird. Diese Kraft führt dazu, dass Mikroblasen im Schallfeld Ansammlungen („Trauben“) oder Mikroblasen-Paare mit definiertem Abstand bilden [28].

3.3.4.2 Kontrastmittel für hochfrequenten Ultraschall

Bisher sind Kontrastmittel für die Anwendung im Frequenzbereich von etwa 1 – 5 MHz ausgelegt, da die Hauptanwendungsgebiete entsprechend des Marktpotentials in der Kar-



Abbildung 3.8: Das grauwertkodierte Ultraschallbild zeigt Mikroblasen des Kontrastmittels Levovist® im Pulsinversions-Modus (Ensemble® Contrast Imaging). Im geschwenkten Farbdoppler-Fenster wird die Strömungsgeschwindigkeit der Mikroblasen dargestellt, die aus dem Strahlungsdruck resultiert. Die für den Farbdoppler zusätzlich gesendeten Pulse zerstören in großem Umfang Mikroblasen, sodass sich ein dunkler Streifen in Richtung des Farbdoppler-Fensters ausbildet.

diologie und in der Leberdiagnostik liegen (vgl. Abschnitt 3.1.2). Die Eignung zur Abbildung der Hirnperfusion muss als Zufall angesehen werden. Die Dermatologie, die Ophthalmologie, der intravaskuläre Ultraschall (IVUS) der Koronarien sowie die Ultraschallabbildung an Versuchstieren sind interessante und in Bezug auf die Diagnostik aussichtsreiche Einsatzgebiete für Ultraschallkontrastmittel [26, 85, 86, 110]. Die von solchen Ultraschallsystemen genutzten Frequenzen liegen üblicherweise im Bereich von 5 – 50 MHz. Die kommerziellen Ultraschallgeräte, die für diese Frequenzbereiche und Applikation verfügbar sind, bieten bisher keine kontrastmittelspezifischen Abbildungsverfahren, und die Kontrastmittel-Hersteller sehen aufgrund des sehr begrenzten Marktes keine Veranlassung, spezielle Kontrastmittel für hochfrequente Anwendungen zu entwickeln, sodass die Forschungsaktivitäten in diesen Bereichen noch sehr begrenzt sind.

3.3 Typische akustische Eigenschaften von Kontrastmitteln

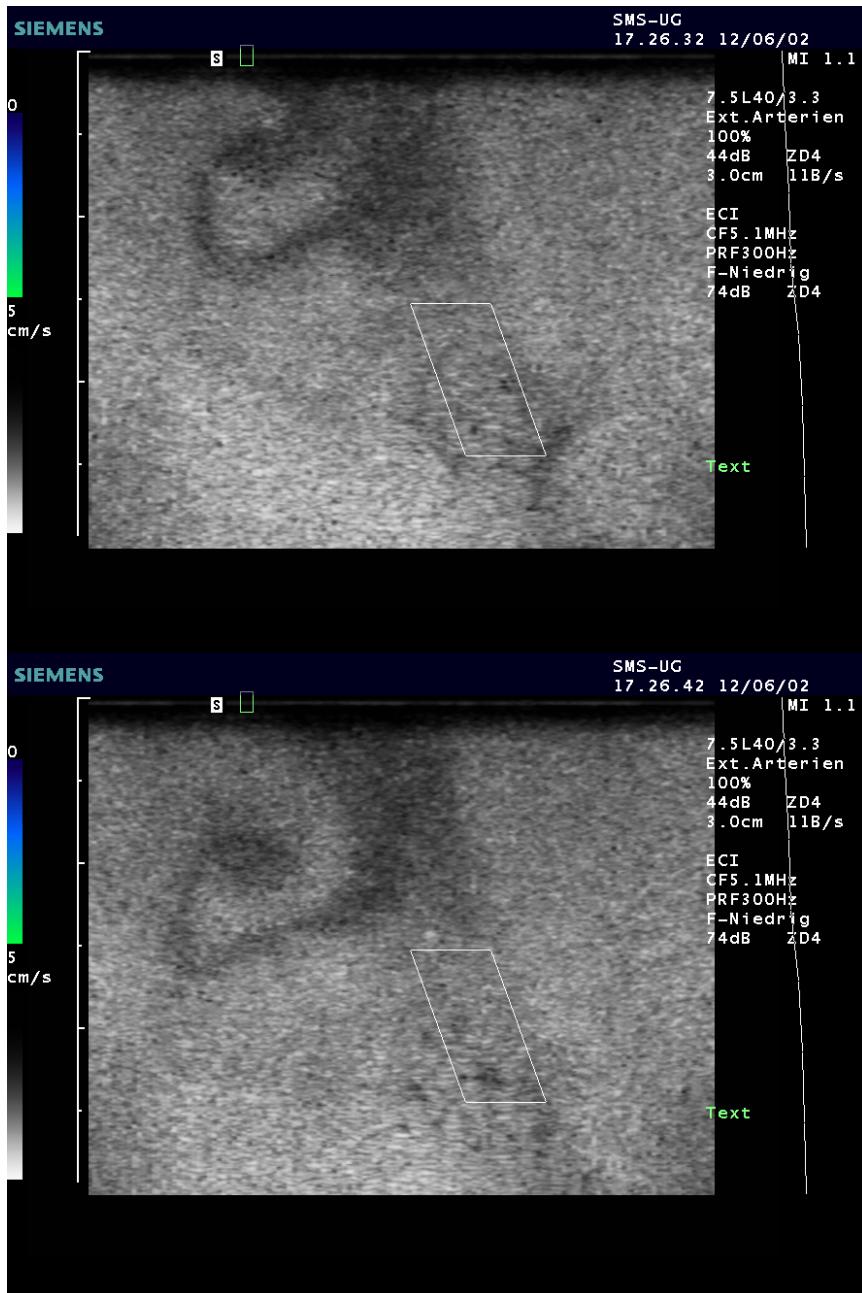


Abbildung 3.9: Der Farbdoppler-Modus verursacht Zerstörung von Levovist®-Mikroblasen (Darstellung der Farbe deaktiviert). Aufgrund des Strahlungsdrucks, der entlang der Farbdoppler-Strahllinie besonders hoch ist, hat sich ein Wirbel ausgebildet, der im grauwertkodierten Pulsinversions-Bild (Ensemble® Contrast Imaging) gut zu erkennen ist. Über einen Zeitraum von 10 s (linkes Bild, rechtes Bild) ist die Bewegung des Wirbels in Richtung geringeren Schalldrucks zu sehen.

3 *Ultraschallkontrastmittel*

4 Abbildung schallinduzierter Veränderungen der Ultraschall-Kontrastmittel

Medizinische Ultraschall-Abbildungssysteme rufen im Allgemeinen keine irreversiblen Veränderungen des Gewebes hervor, während irreversible Veränderungen beschallter Mikroblasen fast unvermeidbar sind (siehe Abbildung 3.8). Veränderungen der Mikroblasen-Struktur, die in Abschnitt 3.3.3 beschrieben sind, haben Auswirkungen auf das Streuverhalten. Werden mehrere Echos einer Mikroblase aufgenommen, so dokumentieren die Echos die durch die Schalleinwirkung hervorgerufenen Veränderungen der Mikroblasen-Struktur. Die Echos einer Mikroblase unterliegen also einer Zeitvarianz, die mit der Schalleinwirkung und den dadurch ausgelösten Prozessen assoziiert ist. Einige der Prozesse, wie der Bruch der Blasenhülle, können sich noch während der Schalleinwirkung vollziehen, d. h. innerhalb der Größenordnung von $1 \mu\text{s}$. Andere Prozesse, wie die Auflösung einer freien Gasblase, können sich über Zeiträume von einigen bis einigen hundert ms erstrecken. Da jedoch mit der Änderung des Radius einer Mikroblase drastische Veränderungen des Streuverhaltens verbunden sind, können auch letztgenannte Prozesse bereits nach weniger als 1 ms in den Echos nachgewiesen werden. Abbildung 4.1 zeigt ein Ensemble von 10 Echos aus einer Auflösungszelle, in der sich wenigstens eine Mikroblase befindet. Die Echos resultieren aus einer Sendepulsfolge, die aus 10 breitbandigen Pulsen mit einer Mittenfrequenz von $f_0 = 6 \text{ MHz}$ besteht. Der zeitliche Abstand zwischen zwei Pulsen ist $T_{\text{pri}} = 144 \mu\text{s}$. Die Echoamplitude nimmt über der Zeit ab, jedoch ist die Abnahme nicht streng monoton. Bei genauerer Betrachtung der Abbildung fällt auf, dass sich die Echos nicht durch Skalierung der Amplitude zur Deckung bringen lassen. Dies weist auf Veränderungen im Betrags- und Phasenspektrum hin, die für kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren nutzbar sind.

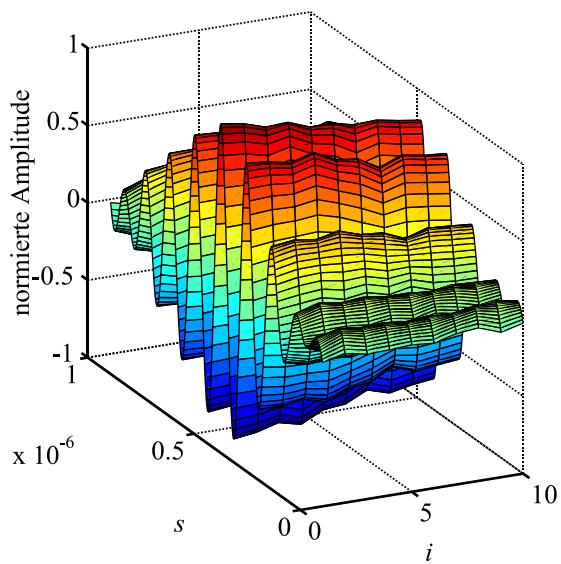


Abbildung 4.1: Ensemble von 10 Echos ($i = 1 \dots 10$) einer Mikroblase. Der zeitliche Abstand der breitbandigen 6 MHz-Sendepulse betrug $T_{\text{pri}} = 144 \mu\text{s}$ (vgl. Abschnitt 2.3). Eine zeitliche Änderung der Signalamplitude aber auch der Signalform ist erkennbar und weist auf zeitvariante und nichtlineare Effekte hin.

Im Vergleich zur Zeitvarianz der Mikroblasen-Echos erweisen sich Ultraschall-Abbildungssysteme bezüglich der mehrfachen Abbildung einer Auflösungszelle, die sich nicht verändert, als sehr zeitinvariant. Dass sich die Echosignale aus einer Auflösungszelle in biologischem Gewebe über der Zeit ändern, ist im wesentlichen auf Blutfluss, Bewegungsartefakte (Herzschlag, Atmung) sowie Gewebeausdehnung durch ultraschallinduzierte Erwärmung sowie Rauschen zurückzuführen. Blutfluss ist durch geeignete Verfahren als solcher identifizierbar. Artefakte durch Blutfluss, Bewegung und thermische Ausdehnung kann auch durch eine kurze Beobachtungszeit entgegengewirkt werden, indem die Anzahl der Beobachtungen N (Ensemble-Größe) und der zeitliche Abstand zwischen den Beobachtungen T_{pri} (Pulsrepetitionsintervall) klein gewählt werden. Diesem Vorgehen sind gewisse Grenzen gesetzt, zum einen durch das Prinzip der Ultraschallabbildung (vgl. Abschnitt 2.3) und zum anderen dadurch, dass für ein auf Zerstörung basierendes, kontrastmittelspezifisches Abbildungsverfahren die Zeitvarianz der Mikroblasen-Streuung beobachtbar bleiben muss.

Die obigen Ausführungen zeigen, dass die Beobachtung irreversibler Veränderungen

von Mikroblasen gute Voraussetzung zur weitgehend „umgebungsfreien“ Kontrastmittel-Abbildung bietet, wobei die Zerstörung der Mikroblasen in der Bildebene offensichtlich in Kauf genommen werden muss. Unter „umgebungsfrei“ soll verstanden werden, dass andere Streuer als Mikroblasen nicht abgebildet werden, sodass die Abbildung kontrastmittelspezifisch ist. Alternative, kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren, die auf der Detektion nichtlinearer Streuung basieren, haben dagegen das Problem zu lösen, dass die Effekte nichtlinearer Streuung in Konkurrenz treten zu nichtlinearen Effekten der Wellenausbreitung im Gewebe und zu Nichtlinearitäten des Abbildungssystems (siehe auch Kapitel 5).

Die nächsten Abschnitte stellen ein Verfahren zur Zeitvarianzabbildung vor, das im Rahmen dieser Arbeit neu entwickelt wurde und patentiert werden konnte [136]*. Weitere Erläuterungen finden sich auch in [45, 128, 130–132, 134, 135].

4.1 Zeitvarianzabbildung

4.1.1 Ansatz

Die Zeitvarianzabbildung (engl. „Time-Variance Imaging (TVI)“) ist ein kontrastmittelspezifisches Ultraschall-Abbildungsverfahren, welches die Veränderungen der Mikroblasen-Struktur, die durch mehrfache Ultraschalleinwirkung hervorgerufen wird, in den Echos detektiert und zur Abbildung nutzt. Die möglichen Veränderungen der Mikroblasen-Struktur sind in Abschnitt 3.3.3 beschrieben. Die Zeitvarianzabbildung gehört damit zu den zerstörenden Abbildungsverfahren (engl. „destructive imaging“).

Zur Entwicklung eines kontrastmittelspezifischen Abbildungsverfahren sind unterschiedliche Strategien denkbar:

- Entwicklung basierend auf einem theoretischen Modell, das die Streuung von Ultraschall durch Mikroblasen beschreibt. Die Strategie scheidet für zerstörende Abbildungsverfahren aus, da die dazu notwendigen Modelle, die irreversible Prozesse einschließen müssen, noch nicht existieren. Für nicht-zerstörende Verfahren ist eine solche Vorgehensweise denkbar (vgl. Abschnitt 5.3).

*Ich bedanke mich bei John Lazenby, Ph.D., dem Miterfinder des „Time-Variance Imaging (TVI)“. Die Idee zum TVI entwickelte sich während meiner Forschungszeit bei Siemens Medical Systems, Inc., Ultrasound Group, Issaquah, WA, USA, als John mein Supervisor war.

- Training eines geeigneten Klassifikations-Systems (Filter, neuronales Netz, Fuzzy-System) mit Echodata, die z. B. zu den Klassen Mikroblasen und Gewebe gehören. Ein solcher Ansatz ist denkbar und wurde auch für ein nicht-zerstörendes, kontrastmittelspezifisches Abbildungsverfahren eingesetzt (vgl. Abschnitt 5.4).
- Realisierung basierend auf heuristischen (griechisch „ $\varepsilon \nu \rho i \sigma \kappa \omega$ “ = finden, antreffen) Erkenntnissen. Aufgrund akustischer, optischer und anderer Messdaten werden unter Berücksichtigung der bekannten Theorie über das Verhalten von Mikroblasen und des Ultraschallabbildungssystems zunächst Parameter bestimmt, die zur Charakterisierung des Zerstörungsprozesses geeignet erscheinen. Die Analyse dieser Parameter unter verschiedenen Messbedingungen führt dann zu einem Modell, das einen Zusammenhang zwischen den Parametern und dem Zerstörungsprozess herstellt. Diese Strategie führte zur Realisierung der Zeitvarianzabbildung.

4.1.2 Modellbildung und Parameter-Extraktion

Ein Ensemble (eine Gruppe) von Echos, die aus der Aussendung einer Pulsofolge entlang derselben Strahllinie resultieren, stellt die Ausgangsdaten für die Zeitvarianzabbildung dar. Die Sendepulsofolge besteht aus N Pulsen, die zunächst als identisch angenommen werden sollen:

$$s_i(t) = s(t), i = 1 \dots N \quad (4.1)$$

Aufeinanderfolgende Pulse sind zeitlich durch das Pulstrepetitionsintervall T_{pri} getrennt. Dieses soll gemäß Abschnitt 2.10 ausreichend groß gewählt werden, sodass nicht nur das jeweilige Echo aus der größten betrachteten Tiefe zum Schallwandler zurückkehren kann, sondern auch Echos vorhergehender Sendepulse ausreichend abgeklungen sind. Die Sendepulsofolge $s_F(t)$ ist somit

$$s_F(t) = \sum_{i=1}^N s(t - (i - 1) \cdot T_{\text{pri}}). \quad (4.2)$$

Zu jedem gesendeten Puls $s_i(t)$ gehört ein Echo $e_i(t)$. Der Zusammenhang ist jedoch nichtlinear und zeitvariant, sodass das Echo nicht als Ergebnis einer Faltung des Sendepulses mit einer Impulsantwort ausgedrückt werden kann. Auch eine Beschreibung des

Systems mittels einer Volterra-Reihe (vgl. Abschnitt 3.3.1.2) ist nicht hinreichend. Eine Vorstellung des Zusammenhangs zwischen den Echos und Sendepulsen liefert die Schreibweise

$$e_i(t) = f \left(\sum_{m=1}^i s(t - (m-1) \cdot T_{\text{pri}}) \right), \quad (4.3)$$

die zum Ausdruck bringt, dass das aktuelle Echo vom aktuellen Sendepuls sowie den vorigen Sendepulsen und der Zeit abhängt. Die Funktion $f(\dots)$ ist nicht bekannt, und $e_i(t)$ kann bisher nicht simuliert werden. Um dennoch ein kontrastmittelspezifisches Abbildungsverfahren entwickeln zu können, wird ein Modell eingeführt, das in Abbildung 4.2 dargestellt ist.

Das Modell beschreibt die Ultraschallabbildung einer Auflösungszelle inklusive einer Signalverarbeitung zur Berechnung der Parameter „Amplitude“ A_i und „spektrale Balance“ B_i als einen stochastischen Prozess. Der Parameter A entspricht der Echoamplitude nach Hüllkurvendetektion. Der Parameter wurde zur Zeitvarianzabbildung ausgewählt, da zu erwarten ist, dass eine Zerstörung von Mikroblasen auch eine Veränderung der Reflexivität bewirkt. Der Parameter B beschreibt die Asymmetrie des Echosignalspektrums. Es ist zu erwarten, dass auch dieser Parameter Veränderungen der Mikroblasen-Struktur wiederspiegelt, da die Struktur für die Frequenzabhängigkeit der Rückstreuung und die Ausprägung der nichtlinearen Rückstreuung maßgeblich ist. Entsprechend der Anzahl N an gesendeten Pulsen existieren auch N Messwerte der Parameter A und B , die als A_i und B_i mit $i = 1 \dots N$ in den Vektoren \mathbf{A} und \mathbf{B} zusammengefasst sind. Diese Parametervektoren liegen für jede Auflösungszelle vor.

Um die Parameter für eine Auflösungszelle zu berechnen, werden die empfangenen Echos $e_i(t)$ um $t_A = \frac{2z_A}{c_0}$ zeitlich gefenstert, um einen Ausschnitt $e_{i,A}(t)$ zu erhalten, der die Auflösungszelle repräsentiert. Aus den gefensterten Echos werden Kurzzeitspektren $|E_{i,A}(\omega)|$ berechnet. Die Mittenfrequenz der Kurzzeitspektren ist näherungsweise durch die Mittenfrequenz ω_0 der Sendepulse gegeben. Das Abbildungssystem besitzt eine Bandpasscharakteristik, sodass die berücksichtigte Bandbreite auf sinnvoll gewählte Bandgrenzen ω_u und ω_o eingeschränkt wird. Eine typische Fensterlänge könnte der doppelten axialen Auflösung des Ultraschallsystems entsprechen: $2 \cdot \frac{2\delta_{\text{ax}}}{c_0}$. Zusätzlich empfiehlt sich die Wichtung mit einer Fensterfunktion, z. B. mit einem Hanning-Fenster. Die weitere Si-

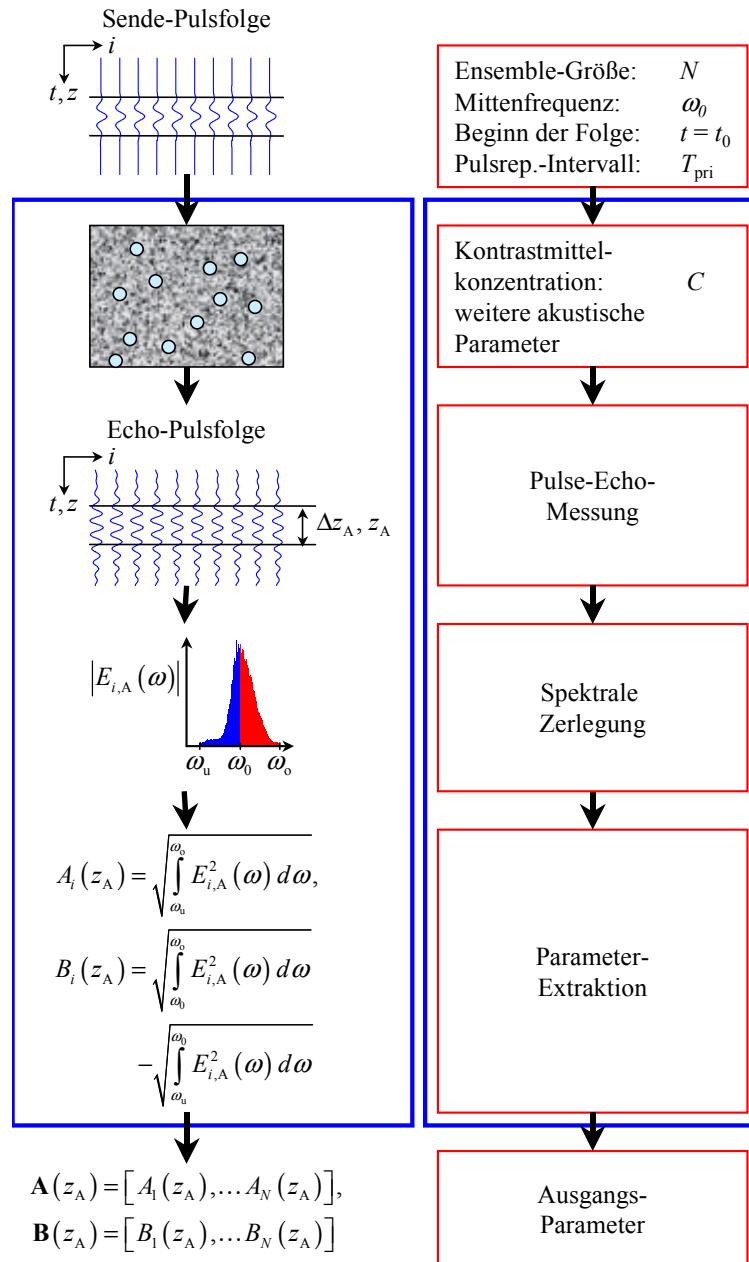


Abbildung 4.2: Modell zur Erläuterung der Zeitvarianzabbildung: Die Ultraschallabbildung der Auflösungszelle wird als ein stochastischer Prozess aufgefasst, der als Antwort auf ein im Wesentlichen bekanntes Eingangssignal die Ausgangssignale **A** und **B** liefert.

gnalverarbeitung ist Abbildung 4.2 zu entnehmen. Auf eine alternative Vorgehensweise, die die Signalverarbeitung im Zeitbereich realisiert, wird später noch eingegangen.

Die Zeitvarianzabbildung hat zur Aufgabe, unter Kenntnis der gesendeten Pulsfolge aus den Parametervektoren **A** und **B** eine Bildintensität I zu berechnen, die möglichst eine monoton steigende Funktion der Kontrastmittelkonzentration C in der Auflösungszelle sein soll. Hierzu werden die Parametervektoren zunächst voneinander unabhängig analysiert. Für die folgende Analyse ist es hilfreich, die A_i und B_i als geordnete Stichproben und als Zeitsignale zu interpretieren, was durch die Beziehung

$$\begin{aligned} A_i &= A((i-1) \cdot T_{\text{pri}}), \\ B_i &= B((i-1) \cdot T_{\text{pri}}) \end{aligned} \quad (4.4)$$

leicht motiviert werden kann. Bei der Betrachtung als Zeitsignal muss stets berücksichtigt werden, dass die Abtastung, nämlich die damit verbundene Schalleinwirkung, die wesentliche Ursache für die Signalverläufe ist. Der denkbare Ansatz, Folgen von „Beobachtungspulsen“, die Mikrobläschen nicht verändern, mit Folgen von „Zerstörungspulsen“, die die Mikroblasen verändern, deren Echos nicht genutzt werden, zu kombinieren, soll hier nicht diskutiert werden.

Abbildung 4.3 stellt die zeitlichen Verläufe der Parameter A und B für eine Auflösungszelle mit und eine Auflösungszelle ohne Mikroblasen gegenüber. Die Versuchsbedingungen waren wie folgt:

In vitro-Experiment Die in den Abbildungen 4.1, 4.3 und 4.6 verwendeten Daten wurden in vitro an einem Phantom aufgenommen, das aus einem in Agar-Agar eingebetteten, offenzporigen Schwamm besteht. Durch Injektion von Agar-Agar in den Schwamm wurden mehrere sphärische „Läsionen“ geschaffen, innerhalb derer die Poren mit Agar-Agar aufgefüllt sind. Der Schwamm wurde während der Experimente mit dem Kontrastmittel Levovist[®] perfundiert, wobei die mittlere Flussgeschwindigkeit 4 mm/s betrug. Für die Auflösungszelle mit und ohne Kontrastmittel wurden Positionen im perfundierten Schwamm bzw. in einer Läsion gewählt, wobei die Tiefe bei etwa 5 cm lag. Zur Datenakquisition kam ein Ultraschallgerät vom Typ Siemens Sonoline[®] Elegra mit einem linearen 7,5 MHz-Array zum Einsatz. Pro Strahllinie

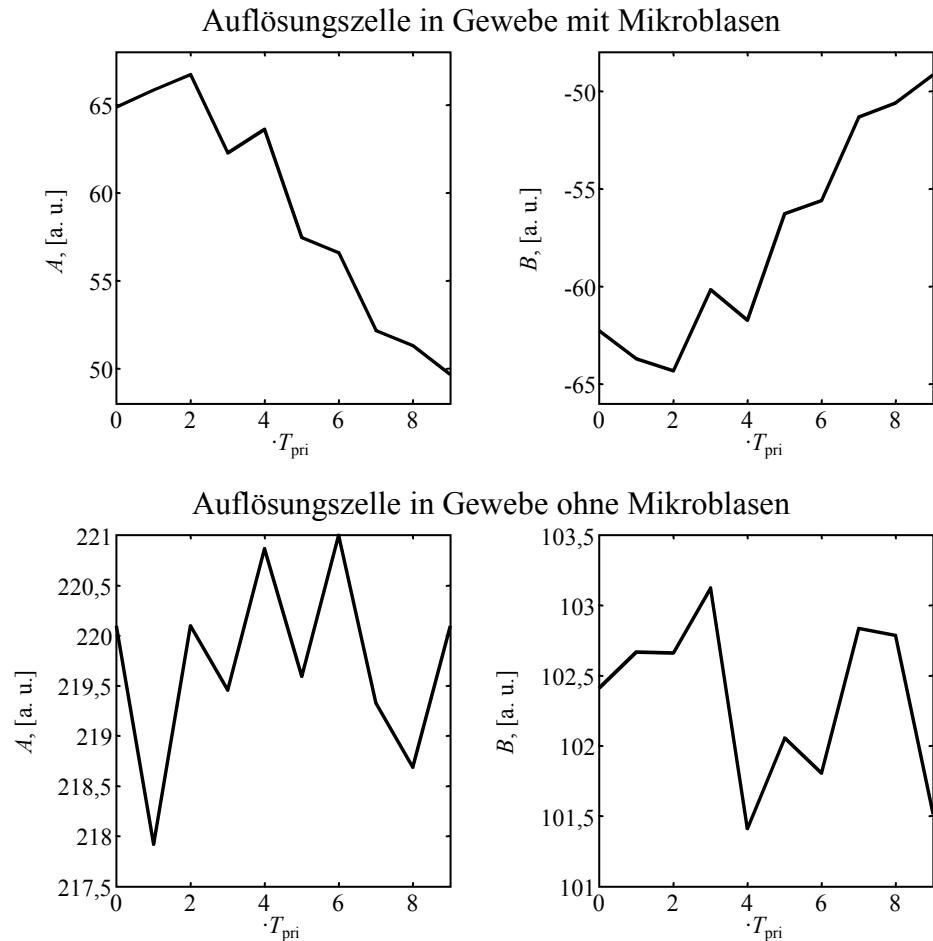


Abbildung 4.3: Typische Verläufe der Parameter A (links) und B (rechts) für eine Auflösungszelle in Gewebe mit (oben) und ohne (unten) Kontrastmittel. Die Abkürzung a. u. steht für „willkürlich gewählte Einheit“ (engl. „arbitrary unit“).

wurden $N = 10$ Echos mit einer Pulwiederholfrequenz von $f_{\text{prf}} = 6944 \text{ Hz}$ aufgenommen. Die Sendepulse waren breitbandig mit einer Mittenfrequenz von 6 MHz .

4.1.2.1 Standardabweichungen der Amplitude und der spektralen Balance

Erwartungsgemäß zeigen die Parameter aus der Auflösungszelle mit Mikroblasen eine deutliche größere Standardabweichung, sodass die Standardabweichungen von **A** und **B** geeignet sind, um daraus eine Bildintensität I abzuleiten. Die Standardabweichungen σ_A und σ_B sind

$$\begin{aligned}\sigma_A &= \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (A_i - \mu_A)^2}, \quad \mu_A = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N A_i, \\ \sigma_B &= \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (B_i - \mu_B)^2}, \quad \mu_B = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N B_i.\end{aligned}\quad (4.5)$$

In vivo-Aufnahmen bestätigen die Eignung der Standardabweichungen zur Bildgebung. Abbildung 4.4 zeigt Bilder eines menschlichen Gehirns mit und ohne Kontrastmittel. Die Abbildung basiert auf denselben Daten wie Abbildung 3.2, wobei die Daten der Zeitpunkte 0 s (ohne Kontrastmittel) und 20 s (Anflutungsphase) betrachtet werden. Nach 32 s ist die Kontrastmittelkonzentration und infolgedessen der Bildkontrast so hoch, dass die unterschiedlichen Qualitäten der diskutierten Ansätze nicht mehr erkennbar sind. Die Untersuchungsbedingungen sind im Folgenden zusammengefasst:

In vivo-Untersuchung Die in dieser Arbeit gezeigten Daten von in vivo-Untersuchungen wurden an gesunden Probanden und Patienten im Rahmen einer Studie zur Ultraschallabbildung der Hirnperfusion unter Einhaltung der geltenden Bestimmungen aufgenommen. Als Ultraschallwandler für die transkranielle Bildgebung dient ein 2,5 MHz-Phased-Array. Für die Zeitvarianzabbildung wurde eine Pulsfolge aus $N = 10$ breitbandigen Sendepulsen mit einer Mittenfrequenz von $1,4 \text{ MHz}$ gewählt. Die Sendepulse sind abweichend von Gleichung (4.1) nicht identisch. Aufeinanderfolgende Sendepulse unterscheiden sich bezüglich ihres Vorzeichens:

$$s_i(t) = (-1)^i \cdot s(t), i = 1 \dots N \quad (4.6)$$

Wird ein Sendepuls als ein modulierter Träger verstanden, so entspricht der Vorzeichenwechsel eine Verschiebung der Trägerphase um 180° . Aufgrund der Pulsinversion ist die Summe aufeinanderfolgender Sendepulse identisch Null. Das Gleiche gilt auch für die Summe aufeinanderfolgender Echos

$$\tilde{e}_i(t) = e_i(t) + e_{i+1}(t), \quad (4.7)$$

sofern das Abbildungssystem linear und zeitinvariant ist. Nichtlineare und zeitvariable Streuung führen dazu, dass die $\tilde{e}_i(t)$ ungleich Null sind (vgl. Kapitel 5). Zwar enthalten die $\tilde{e}_i(t)$ nicht ausschließlich und nicht notwendigerweise alle Signalanteile, die auf der Nichtlinearität und Zeitvarianz von Mikroblasen beruhen, aber verglichen mit den $e_i(t)$ ist der Anteil der Signalenergie, der kontrastgebende Information über die Mikroblasen enthält, größer. Daher werden statt der zehn $e_i(t)$ die neun $\tilde{e}_i(t)$ ausgewertet. Der mechanische Index (MI) der Sendepulse liegt bei MI=1.

Der visuelle Eindruck des recht guten Kontrasts zwischen Gewebe mit und ohne Kontrastmittel, den die Betrachtung der Abbildung 4.4 vermittelt, wird durch die Berechnung des Klassifikationsfehlers bestätigt, die in Abschnitt 2.2.3 erläutert ist. Hierzu werden jeweils in den Bildern mit und ohne Kontrastmittel geometrisch identische Bildausschnitte festgelegt. Bei der Auswahl des Bildausschnittes wurde eine Region gewählt, in der keine großen Blutgefäße liegen, um eine in Bezug auf die Beurteilung der Gewebeperfusion realistische Bewertung vorzunehmen. Die Histogramme in Abbildung 4.5 liefern für die Standardabweichung der Amplitude σ_A einen Klassifikationsfehler $\varepsilon_A = 13,9\%$ und für die Standardabweichung der spektralen Balance σ_B einen Klassifikationsfehler $\varepsilon_B = 12,6\%$. Die Untersuchungsbedingungen waren folgende:

In vitro-Experiment Die in den Abbildungen 4.1, 4.3 und 4.6 verwendeten Daten wurden in vitro an einem Phantom aufgenommen, das aus einem in Agar-Agar eingebetteten, offenporigen Schwamm besteht. Durch Injektion von Agar-Agar in den Schwamm wurden mehrere sphärische „Läsionen“ geschaffen, innerhalb derer die Poren mit Agar-Agar aufgefüllt sind. Der Schwamm wurde während der Experimente mit dem Kontrastmittel Levovist[®] perfundiert, wobei die mittlere Flussgeschwindigkeit 4 mm/s betrug. Für die Auflösungszelle mit und ohne Kontrastmittel wurden Positionen im perfundierten Schwamm bzw. in einer Läsion gewählt, wobei die Tiefe

bei etwa 5 cm lag. Zur Datenakquisition kam ein Ultraschallgerät vom Typ Siemens Sonoline[®] Elegra mit einem linearen 7,5 MHz-Array zum Einsatz. Pro Strahllinie wurden $N = 10$ Echos mit einer Pulwiederholfrequenz von $f_{\text{prf}} = 6944$ Hz aufgenommen. Die Sendepulse waren breitbandig mit einer Mittenfrequenz von 6 MHz.

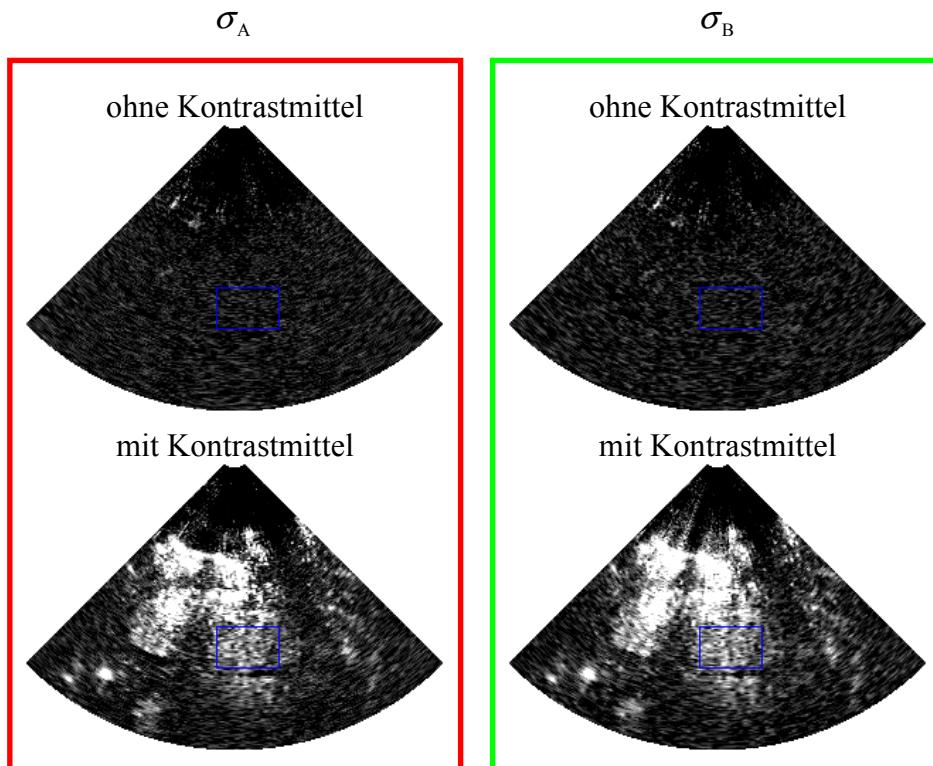


Abbildung 4.4: Kontrastmittelspezifische Bildgebung im menschlichen Gehirn basierend auf den Parametern σ_A und σ_B in logarithmischer Darstellung. Die gekennzeichneten Bildausschnitte liefern die Daten zur Beurteilung des Bildkontrasts (siehe Abbildung 4.5).

4.1.2.2 Periodogramme der Amplitude und der spektralen Balance

Ein erneuter Blick auf die Darstellung der zeitlichen Verläufe von $A(t_{\text{pri}})$ und $B(t_{\text{pri}})$ lässt neben der unterschiedlichen Größenordnung der Standardabweichung einen weiteren Unterschied zwischen den Echos aus den Auflösungszellen mit und ohne Kontrastmittel

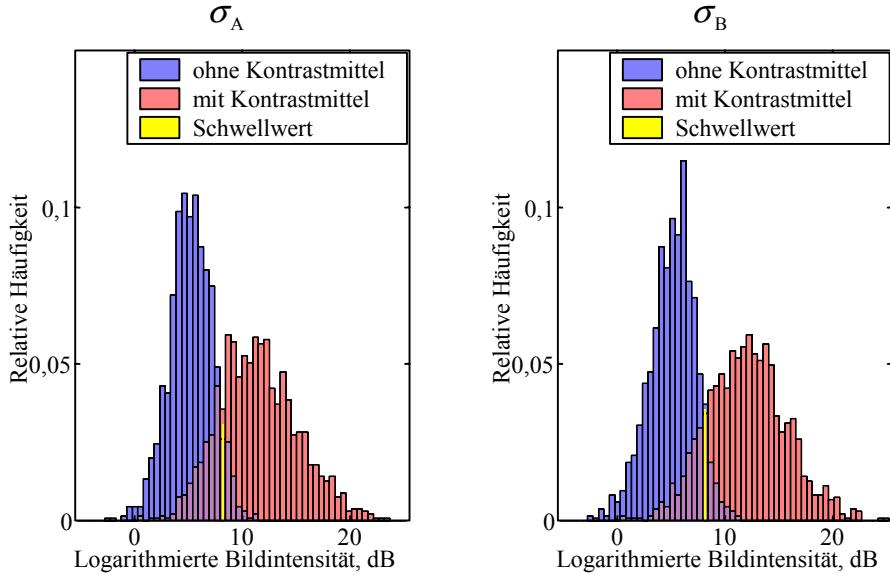


Abbildung 4.5: Histogramme zur Beurteilung des Bildkontrasts, den die Abbildung der Standardabweichung der Amplitude σ_A und die Abbildung der Standardabweichung der spektralen Balance σ_B liefern. Grundlage der Histogramme sind die Daten aus den in Abbildung 4.4 markierten Bildausschnitten.

erkennen: Ohne Mikroblasen erscheinen die Änderungen in der Amplitude und der spektralen Balance zufällig. Dies ist nicht überraschend, denn sie resultieren aus dem in den Echos enthaltenen Rauschen. Andere Artefakte, wie Fluss und thermische Gewebeausdehnung, zeigten unter den Versuchsbedingungen keinen Einfluss. Gegebenenfalls wäre aufgrund der Verschiebung des Speckle-Musters eine periodische Änderung oder, bei kurzer Beobachtungszeit, ein näherungsweise linearer Trend festzustellen. Mit Kontrastmittel deutet der Charakter der zeitlichen Änderung auf einen deterministischen Anteil hin. Beide Parameter ändern ihren Wert von der ersten bis zur vierten Beobachtung wenig und danach schnell. Zum Ende der Folge nimmt die Änderungsgeschwindigkeit typischerweise wieder ab, auch wenn die gezeigten Daten das nicht deutlich erkennen lassen. In großer Anzahl durchgeführte Experimente, die in [45] dokumentiert sind, untermauern diese These. Dabei ist nicht grundsätzlich davon auszugehen, dass A abnimmt und B zunimmt. Beispielsweise führt eine Zerstörung einer Mikroblase dazu, dass diese nach einer gewissen Zeit keinen Beitrag zur Streuung mehr liefert, jedoch kann eine zwischenzeitlich existierende freie

oder kleine Gasblase bei der genutzten Ultraschallfrequenz einen effektiveren Streuer darstellen. Zudem kann der Speckle-Effekt bewirken, dass durch das Entfernen eines Streuers aus einer Auflösungszelle die abgebildete Echoamplitude aufgrund der Aufhebung einer destruktiven Interferenz zunimmt. Plausibel ist jedoch, dass die unterschiedlichen irreversiblen Prozesse Phasen schneller Änderung und Phasen langsamer Änderung der betrachteten Parameter A und B bedingen können. Da irreversible Prozesse betrachtet werden, ist bezüglich der Änderungen von A und B über der Zeit eine Periodizität unwahrscheinlich.

Die genannten Charakteristika lassen sich im Frequenzbereich einfacher überprüfen als im Zeitbereich. Folgerichtig werden von $A_i = A ((i - 1) \cdot T_{\text{pri}})$ und $B_i = B ((i - 1) \cdot T_{\text{pri}})$ Leistungsspektren, sogenannte Periodogramme, berechnet, um die Analyse der Zeitvarianz zu vervollständigen. Unter Berücksichtigung der Zeitdiskretisierung ist

$$S_A(\omega) = S_A\left(\frac{2\pi m}{NT_{\text{pri}}}\right) = \frac{1}{T_{\text{pri}}} \left| \sum_{i=1}^N A_i \cdot e^{-\frac{2\pi jm(i-1)}{N}} \right|^2, m = 0, 1, \dots, N-1, \quad (4.8)$$

$$S_B(\omega) = S_B\left(\frac{2\pi m}{NT_{\text{pri}}}\right) = \frac{1}{T_{\text{pri}}} \left| \sum_{i=1}^N B_i \cdot e^{-\frac{2\pi jm(i-1)}{N}} \right|^2, m = 0, 1, \dots, N-1.$$

Das Leistungsspektrum ist symmetrisch bezüglich $\omega = 0$, wobei ω als Hinweis auf einen Frequenzbereich dienen soll, ohne die zuvor dargelegte, besondere Bedeutung der zeitdiskreten Abtastung der A_i und B_i außer Acht zu lassen. Der Gleichanteil trifft keine Aussage über die Zerstörung der Mikroblasen, denn er beschreibt stationäre Streuer, z. B. Gewebestreuer. Aufgrund der begrenzten Auflösung des Abbildungssystems werden Gewebestreuer zum Echo fast jeder Auflösungszelle einen Beitrag liefern. Es ist somit ausreichend, $S_{A,B}\left(\frac{2\pi m}{NT_{\text{pri}}}\right)$ für $1 \leq m < \frac{N}{2}$ zu betrachten. Die Periodogramme aus den für Abbildung 4.3 verwendeten Daten zeigt Abbildung 4.6.

In Anwesenheit von Mikroblasen ist mit zunehmender Frequenz ein exponentieller Abfall der Leistungsdichte zu verzeichnen, der in Abwesenheit von Mikroblasen nicht erkennbar ist. Um dieses Charakteristikum für die Abbildung nutzen zu können, wird das Periodogramm mit einer Modellfunktion $S_M(m)$ verglichen. Diese hat die Form

$$S_M(m) = a \cdot e^{-bm}, \quad (4.9)$$

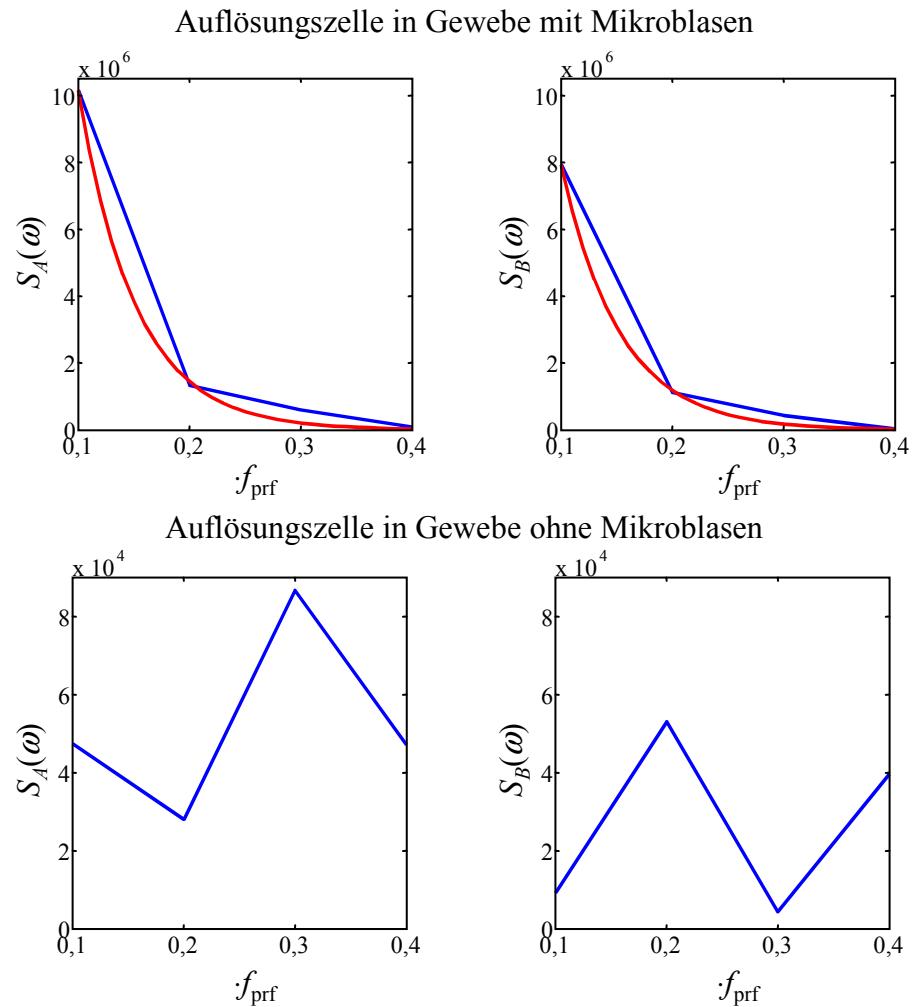


Abbildung 4.6: Periodogramme (blaue Kurven) zu den in Abbildung 4.3 dargestellten Verläufen von A und B . Die Periodogramme, die zu einer Auflösungszelle mit Mikroblasen gehören, zeigen einen exponentiellen Abfall (rote Kurven) über der Frequenz.

wobei impliziert ist, dass die Leistungsdichte für beliebig hohe Frequenzen gegen Null geht. Eine Anpassung von $S_M(m)$ an $S_{A,B}\left(\frac{2\pi m}{NT_{\text{pri}}}\right)$ nach der Methode der kleinsten Quadrate liefert die Koeffizienten a und b . Die *in vitro*-Experimente unter den o. g. Versuchsbedingungen für unterschiedliche Pulsrepetitionsintervalle, Kontrastmittelkonzentrationen und Sendeleistungen ergaben $b \approx 2$. Somit kann b als konstant angenommen werden, so dass nur noch a zu bestimmen ist. Die Bestimmung von a ist unter diesen Bedingungen trivial und wenig rechenaufwendig, denn es ist

$$a_{A,B} = \frac{\sum_{m=1}^{\lfloor \frac{N}{2} \rfloor} S_{A,B}\left(\frac{2\pi m}{NT_{\text{pri}}}\right) \cdot e^{-2m}}{\sum_{m=1}^{\lfloor \frac{N}{2} \rfloor} e^{-4m}} = \frac{\sum_{m=1}^{\lfloor \frac{N}{2} \rfloor} S_{A,B}\left(\frac{2\pi m}{NT_{\text{pri}}}\right)}{\lfloor \frac{N}{2} \rfloor \cdot e^{-2m}}. \quad (4.10)$$

Zwar quantifiziert a den exponentiellen Abfall, aber damit ist nicht sichergestellt, dass die Modellfunktion auch eine gute Näherung des gemessenen Verlaufs darstellt. Ein von a unabhängiges Maß für die Übereinstimmung ist der Korrelationskoeffizient $\rho_{A,B}$:

$$\rho_{A,B} = \frac{\sum_{m=1}^{\lfloor \frac{N}{2} \rfloor} \left[S_{A,B}\left(\frac{2\pi m}{NT_{\text{pri}}}\right) - \mu_{S_{A,B}} \right] \cdot \left[S_M(m) - \mu_{S_M} \right]}{\sqrt{\sum_{m=1}^{\lfloor \frac{N}{2} \rfloor} \left[S_{A,B}\left(\frac{2\pi m}{NT_{\text{pri}}}\right) - \mu_{S_{A,B}} \right]^2 \sum_{m=1}^{\lfloor \frac{N}{2} \rfloor} \left[S_M(m) - \mu_{S_M} \right]^2}}, \quad (4.11)$$

$$-1 \leq \rho_{A,B} \leq 1,$$

mit den Mittelwerten

$$\mu_{S_{A,B}} = \frac{1}{\lfloor \frac{N}{2} \rfloor} \sum_{m=1}^{\lfloor \frac{N}{2} \rfloor} S_{A,B}\left(\frac{2\pi m}{NT_{\text{pri}}}\right),$$

$$\mu_{S_M} = \frac{1}{\lfloor \frac{N}{2} \rfloor} \sum_{m=1}^{\lfloor \frac{N}{2} \rfloor} S_M(m).$$

Für eine kontrastmittelspezifische Abbildung wäre z. B. eine Wichtung der Form $a_{A,B} \cdot$

$\rho_{A,B}$ möglich. Kleine oder negative $\rho_{A,B}$ widersprechen einem Vorhandensein von Mikroblasen, sodass sich zusätzlich die Einführung eines Schwellwertes ρ_S anbietet. Der Schwellwert ρ_S wird üblicherweise im Bereich von $0,5 < \rho_S < 1$ festgelegt:

$$\tilde{\rho}_{A,B} = \begin{cases} \frac{\rho_{A,B} - \rho_S}{1 - \rho_S} & \text{für } \rho_{A,B} \geq \rho_S \\ 0 & \text{für } \rho_{A,B} < \rho_S \end{cases}, \quad 0 < \tilde{\rho}_{A,B} < 1 \quad (4.12)$$

Während die Auswertung der Periodogramme unter den Bedingungen der *in vitro*-Versuche gute Ergebnisse liefert, ist mit dieser Methode angewendet auf *in vivo*-Daten des menschlichen Gehirns keine verwertbare, kontrastmittelspezifische Abbildung möglich. Diese Tatsache überrascht, denn Abbildung 4.4 dokumentiert, dass die Daten Informationen über die Zerstörung von Mikroblasen enthalten. Eine genauere Analyse der Daten zeigt, dass in Auflösungszellen mit Kontrastmittel die Periodogramme von *A* und *B* oft nicht die in Abbildung 4.6 illustrierten Charakteristika zeigen. Die Gründe hierfür konnten nicht endgültig geklärt werden, jedoch unterscheiden sich die Messbedingungen des *in vitro*-Experimentes deutlich von denen des *in vivo*-Experimentes, wobei sich die *in vivo*-Bedingungen nicht in zufriedenstellender Weise *in vitro* nachbilden ließen: *In vitro* wurde ein lineares 7,5 MHz-Array mit einem 6 MHz-Puls angeregt, *in vivo* ein 2,5 MHz-Phased-Array mit einem 1,4 MHz-Puls. Die betrachteten Frequenzbereiche liegen unter Berücksichtigung der stark frequenzabhängigen akustischen Eigenschaften der Mikroblasen weit auseinander. Ein weiterer Unterschied liegt in der Strahlformung (vgl. Abschnitt 2.1.3). Zum Schwenken des Schallstrahls wird bei Phased-Arrays die gesamte Apertur angeregt. Die gesamte in das Gewebe eingestrahlte Schallleistung tritt dabei durch die recht kleine Auflagefläche des Schallwandlers (Schallfenster), wobei mit zunehmender Tiefe aufgrund der Sektor-Geometrie ein immer größerer lateraler Bildbereich abgebildet werden soll. Das Resultat dieses Konzeptes, dessen Vorteil im kleinen Schallfenster liegt, ist eine weniger gute laterale Fokussierung und eine ausgeprägtere Tiefenabhängigkeit des Schalldruckes. Die Qualität der Fokussierung ist im Gehirn zudem besonders unzureichend, da der Schädelknochen durchschallt werden muss, dessen Dicke interindividuell und über der Fläche des Schallfensters variiert. Da die Schallgeschwindigkeit im Knochen nicht mit dem im Gewebe entspricht und es zu Brechungseffekten an den Grenzschichten kommt, sind die Phasenbedingungen für die Strahlformung nicht mehr exakt erfüllt. Dieser Effekt, der als Phasenaberration (engl. „phase aberration“) bezeichnet wird, verschlechtert zusätzlich das

Ergebnis der Strahlformung. Neben der verringerten Auflösung kommt für die kontrastmittelspezifische Abbildung das Problem hinzu, dass bei der Abbildung der Strahllinie auch Auflösungszellen in den benachbarten Strahllinien einer Schalleinwirkung ausgesetzt sind, die dort bereits irreversible Veränderungen der Mikroblasen in Gang setzt, bevor diese abgebildet werden. Offensichtlich ist dadurch die Zeitvarianzabbildung nicht unmöglich, doch können die Periodogramme ihre als typisch angesehenen Eigenschaften verändern bzw. verlieren, wenn ein Teil der möglichen irreversiblen Prozesse nicht erfasst wird.

Ähnliche Auswirkungen wie die schlechtere Strahlformung hat die zur Zeitvarianzabbildung „gleichzeitige“ Aufnahme von B-Bildern. Während die Echos für die Zeitvarianzabbildung in einem Bildgebungsmodus aufgenommen werden, der für die Flussabbildung bestimmt ist, werden nach einem komplexen Schema räumlich und zeitlich verschränkt zusätzlich Echos für das B-Bild aufgenommen, wobei eine gegenseitige Beeinflussung nicht ausgeschlossen werden kann. In vitro wurde die Leistung zur Aufnahme der B-Bilder so weit wie möglich herabgesetzt, um eine Beeinflussung zu minimieren. In vivo war diese Vorgehensweise nicht praktikabel, da das B-Bild zur Orientierung benötigt wird.

Ein weiterer Unterschied zwischen den in vitro- und den in vivo-Experimenten ist der Einsatz der Pulsinversion bei den in vivo-Untersuchungen. Wird diese Technik mit der Abbildung der Standardabweichungen σ_A und σ_B ohne Berücksichtigung der Periodogramme kombiniert, führt dies bei den in vivo-Untersuchungen der Hirnperfusion zu einer besseren Bildqualität als die Abbildung der Standardabweichungen unter Berücksichtigung der Periodogramme ohne Pulsinversion. Daher wurden bisher keine genaueren Untersuchungen der Auswirkungen der Pulsinversion auf die Periodogramme angestrengt. Wird auf die Auswertung der Periodogramme verzichtet, können Fluss- und Bewegungsartefakte nur noch durch Wahl einer hohen Pulswiederholfrequenz f_{prf} unterdrückt werden. Eine zusätzliche Möglichkeit bestünde in der Implementierung eines Wandfilters (siehe Abschnitt 4.2.1). Für die Anwendung der Zeitvarianzabbildung am Gehirn besteht für diese Maßnahme keine Notwendigkeit. Im Vorgriff auf die noch vorzustellenden Ergebnisse ist festzustellen, dass bereits die Auswertung der Standardabweichungen σ_A und σ_B in vivo kontrastmittelspezifische Bilder liefert, die eine Berücksichtigung weiterer Parameter nicht erforderlich machen.

4.1.2.3 Lineare und nichtlineare Parameterextraktion

Mit der Berechnung von σ_A und σ_B und ggf. weiteren Parametern stehen für jede Auflösungszelle zwei oder mehr Parameter zur Verfügung, die eine Aussage über das Vorhandensein und die Konzentration von Mikroblasen treffen. Es ist naheliegend, die Parameter (hier: σ_A und σ_B) zu mitteln, um eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses zu erreichen. Hierzu sind zwei Voraussetzungen zu erfüllen: Die Parameter müssen die Messgröße in gleicher Skalierung wiedergeben. Die Histogramme der Abbildung 4.5 zeigen, dass dies gegeben ist. Außerdem muss das in den Parametern enthaltene Rauschen teilweise unkorreliert sein, da sonst das Signal-Rausch-Verhältnis nicht verbessert werden kann. Dieser Ansatz der Parameterextraktion durch Mittelung der vorhandenen Parameter wird als lineare Parameterextraktion bezeichnet. Das Ergebnis der linearen Extraktion und weiterer Ansätze verdeutlichen die Abbildungen 4.7 und 4.8. Die Histogramme beziehen sich auf die durch eine blaue Umrandung gekennzeichneten Bildausschnitte und damit auf Bilddaten nach Logarithmierung und Scankonvertierung, jedoch auf den vollen Dynamikumfang, der in den Bildern nicht sinnvoll dargestellt werden kann. Der durch die Grauwertkodierung erfasste Dynamikumfang der Bilder erstreckt sich von 4 – 20 dB. Neben den Histogrammen zur Beurteilung des Bildkontrastes werden zusätzlich Signal-Rausch-Verhältnisse angegeben, die im Abschnitt 2.2.2 für Speckle definiert sind. Diese Signal-Rausch-Verhältnisse werden vor Logarithmierung und Scankonvertierung bestimmt, wobei im Koordinatensystem vor der Scankonvertierung Bildausschnitte bzw. Gruppen von Auflösungszellen berücksichtigt werden, die näherungsweise den Bildausschnitten entsprechen, die zur Berechnung der Histogramme dienen. Dabei muss angenommen werden, dass innerhalb der betrachteten Bildausschnitte die Kontrastmittelkonzentration tatsächlich konstant ist. Ansonsten ist die Berechnung eines so definierten SNRs hinfällig.

Grundlage zur Beurteilung der Ansätze zur Parameterextraktion sind die folgenden Charakteristika der Ausgangsparameter σ_A und σ_B :

SNR Das Signal-Rausch-Verhältnis des Parameters σ_A in Auflösungszellen mit Kontrastmittel beträgt $SNR_A = 1,34$ und das des Parameters σ_B beträgt $SNR_B = 1,63$. SNR_B ist größer als SNR_A , weil die Berechnung der spektralen Balance eine Halbierung der Echosignalbandbreite erfordert und eine Mittelung in axialer Richtung vollzogen wird.

Klassifikationsfehler Die Klassifikationsfehler bezüglich der Unterscheidbarkeit von Auflösungszellen mit und ohne Kontrastmittel sind $\varepsilon_A = 13,9\%$ und $\varepsilon_B = 12,6\%$.

Artefakte In den Bildern, die aus σ_A und σ_B generiert werden, sind Artefakte zu erkennen (vgl. Abbildung 4.4), die sich als helle Punkte oder Linien äußern. Augenfällig sind die Artefakte besonders im Nahfeld, wo das Hintergrundrauschen gering ist und auch Mikroblasen aufgrund der Schallfeldcharakteristik kaum detektierbar sind. Die Ursache der Artefakte konnte nicht endgültig geklärt werden. Ein Zusammenhang mit den verschränkten Abtastschemata und Mehrfachreflexionen ist zu vermuten.

Die lineare Parameterextraktion liefert folgende Ergebnisse:

SNR Das SNR_{lin} liegt erwartungsgemäß zwischen SNR_A und SNR_B und beträgt $SNR_{lin} = 1,57$.

Klassifikationsfehler Der Klassifikationsfehler verringert sich gegenüber ε_A und ε_B auf $\varepsilon_{lin} = 10,2\%$.

Artefakte Da die Artefakte in σ_A und σ_B unterschiedlich ausgeprägt und verteilt sind, wird eine leichte Reduzierung der Artefakte erreicht.

Um eine bessere Artefaktunterdrückung zu erreichen, ohne die Ortsauflösung in unnötiger Weise zu reduzieren, wurde eine Methode zur nichtlinearen Parameterextraktion entwickelt. Diese lässt sich als ein nichtlineares, nicht-rekursives Filter auffassen, das die Information aus zwei Bildern zu einem resultierenden Bild verknüpft. Im vorliegenden Fall werden Auflösungszellen im Koordinatensystem betrachtet, das durch die Ultraschallbildung vorgegeben ist. Die Methode ist im Sinne der Bildverarbeitung auf beliebige Eingangsbilddaten und -koordinatensysteme übertragbar. Abbildung 4.9 beschreibt die Vorgehensweise: C_1 und C_2 sind Parameter bzw. Bildintensitäten, die dieselbe Auflösungszelle bezüglich derselben Messgröße beschreiben. Im Idealfall sollten C_1 und C_2 denselben Wert besitzen. In diesem Fall ist die absolute Differenz $D_C = \frac{1}{2} |C_1 - C_2| = 0$ und der Mittelwert $M_C = \frac{1}{2} (C_1 + C_2) = C_1 = C_2$. Die im resultierenden Bild dargestellte Intensität I_C ist dann $I_C = C_1 = C_2$, denn es ist $W_C = k^{-D_C} = k^0 = 1$, wobei k eine positive, reelle Konstante ist, die empirisch festgelegt wird. Im Falle rausch- und artefaktfreier Eingangsbilddaten, die richtig skaliert sind, erfolgt also keine Veränderung der Bilddaten.

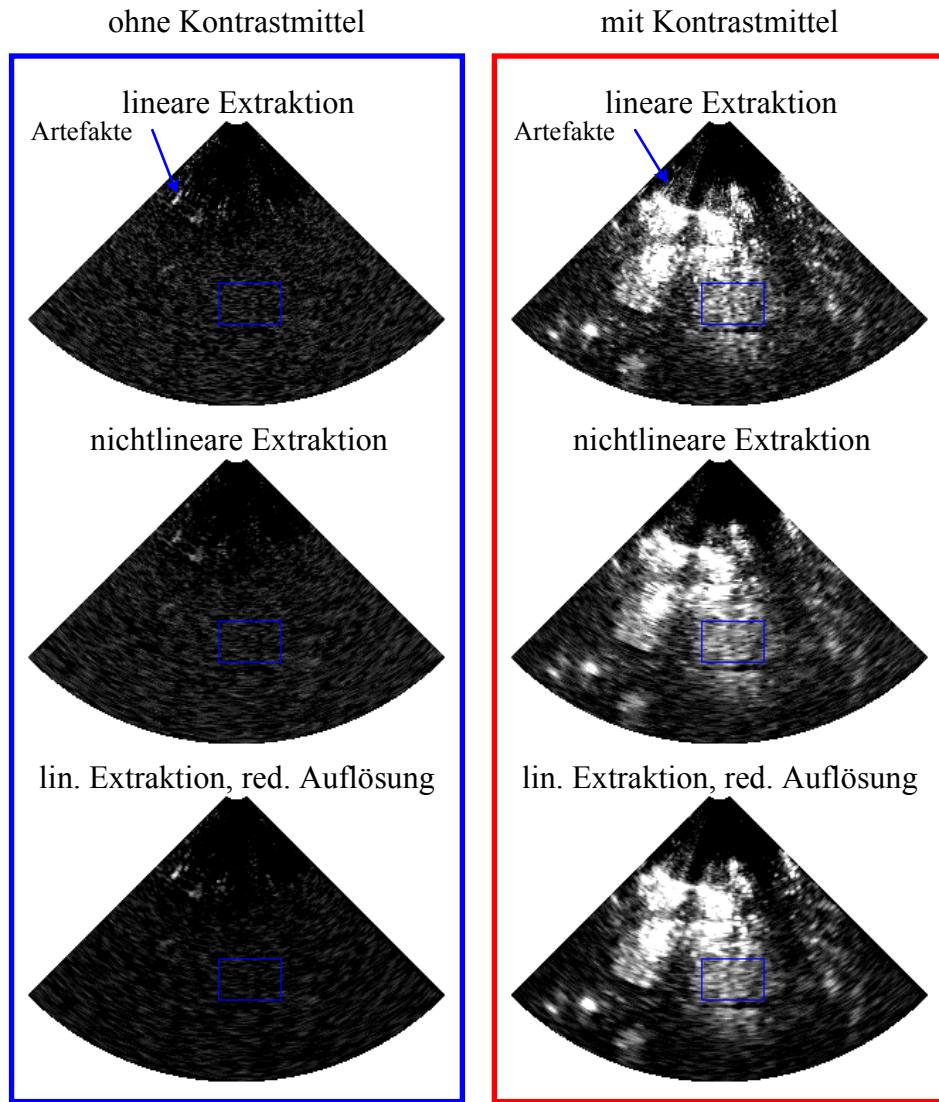


Abbildung 4.7: Vergleich unterschiedlicher Ansätze zur Extraktion der Bildintensität aus den Parametern σ_A und σ_B . Die lineare Extraktion (Mittelwertbildung) verringert den Klassifikationsfehler gegenüber den Einzelbildern von σ_A und σ_B . Die nichtlineare Extraktion verringert den Klassifikationsfehler weiter und unterdrückt Artefakte. Die lineare Extraktion bei reduzierter Auflösung verringert den Klassifikationsfehler und verbessert das SNR auf Kosten der Auflösung.

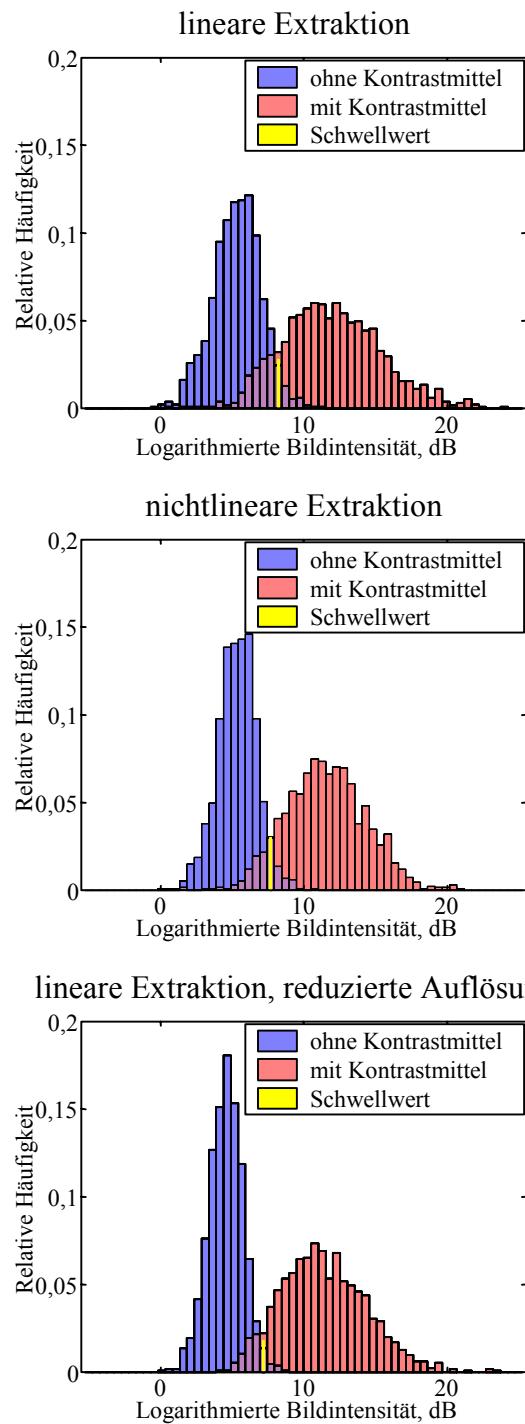


Abbildung 4.8: Histogramme der Bildintensitäten zu den Bildpaaren aus Abbildung 4.7. Die Verbesserung des Bildkontrastes durch die nichtlineare Parameterextraktion und durch Reduzierung der Auflösung beruht auf einer verringerten Breite der Verteilungen.

Weichen jedoch C_1 und C_2 voneinander ab, so werden die benachbarten Auflösungszellen mit zunehmender Abweichung stärker berücksichtigt. Dies geschieht durch Wichtung des Mittelwertes M_C mit der Wichtung W_C und der Wichtung eines Beitrages der Nachbarschaft mit $1 - W_C$. Insbesondere „Ausreißer“ können sehr wirksam eliminiert werden, da sie zu einem sehr kleinen W_C führen. Der Beitrag der Nachbarschaft berechnet sich aus einer gewichteten Mittelung der M_i , wobei die Wichtungen W_i analog zu W_C durch k^{-D_i} gegeben sind. Dadurch werden Auflösungszellen bevorzugt, die „zuverlässige“ Werte liefern. Die Ergebnisse der nichtlinearen Parameterextraktion lassen sich so zusammenfassen:

SNR Die nichtlineare Parameterextraktion ergibt $SNR_{nichtlin.} = 2,46$.

Klassifikationsfehler Der Klassifikationsfehler sinkt auf $\varepsilon_{nichtlin.} = 7,7\%$.

Artefakte Die beschriebenen Artefakte sind erheblich abgeschwächt während Abgrenzungen, z. B. des 1., 2. und 3. Ventrikels (vgl. Abbildung 3.2), noch deutlicher hervortreten.

Im Vergleich zur linearen Parameterextraktion fällt auf, dass nicht nur der Klassifikationsfehler kleiner wird und die Artefakte besser unterdrückt werden, sondern auch das SNR größer ist. Die Auswirkung von Interferenz-Effekten auf σ_A und σ_B ist im Wesentlichen gleichartig, d. h. korreliert, weshalb die lineare Parameterextraktion keine SNR-Verbesserung gegenüber der unabhängigen Abbildung von σ_A bzw. σ_B bewirkt. Die SNR-Verbesserung ist deshalb als ein Maß für die Reduzierung der Auflösung zu interpretieren.

Zum Vergleich wurde neben der nichtlinearen Parameterextraktion, die potentiell einen Auflösungsverlust durch räumliche Mittelung vermuten lässt, auch eine lineare Parameterextraktion mit reduzierter Auflösung durchgeführt. Dabei wurden jeweils zwei benachbarte Auflösungszellen in axialer und lateraler Richtung gemittelt. Die Resultate in Abbildung 4.7 und 4.8 belegen einen Gewinn an SNR und Kontrast auf Kosten der Auflösung, ohne dass eine spezifische Artefaktreduzierung erfolgt:

SNR Die lineare Parameterextraktion mit räumlicher Mittelung erreicht ein $SNR_{lin.,gemittelt} = 6,47$.

Klassifikationsfehler Der Klassifikationsfehler beträgt $\varepsilon_{lin.,gemittelt} = 5,1\%$.

Artefakte Die beschriebenen Artefakte werden entsprechend der durchgeführten räumlichen Mittelung reduziert.

4.1.2.4 Berechnung der Amplitude und der spektralen Balance im Zeitbereich

Die Amplitude A und die spektrale Balance B sind auch durch Signalverarbeitung im Zeitbereich bestimbar. Die Darstellung der Signalverarbeitung erfolgt im Basisband (engl. „base band“) [36, 50]. Zur Umsetzung des Echosignals $e(t)$ in das Basisband erfolgt eine Mischung, d. h. eine Multiplikation, des Echosignals mit einem komplexen Träger $e^{-j\omega_0 t}$, wobei ω_0 die Mittenfrequenz des Echos bzw. des gesendeten Ultraschallpulses ist. Die Mischung ist in Abbildung 4.10 als Multiplikation mit einem sinusförmigen und einem kosinusförmigen Zeitsignal erläutert. Da $e(t)$ ein reelles Zeitsignal ist, weist das Spektrum die Symmetrie $E(-j\omega) = E^*(j\omega)$ auf, sodass zueinander spiegelbildlich ein rechtsseitiges und ein linksseitiges Teilspektrum vorhanden sind, die das Zeitsignal in gleicher Weise repräsentieren. Die Mischung verschiebt beide Teilspektren um ω_0 in Richtung kleiner Frequenzen. Anschließend erfolgt eine Tiefpassfilterung, wobei sich die Bandbreite von $-\omega_0$ bis ω_0 erstrecken soll. Nach der Tiefpassfilterung liegen der Imaginär- und Realteil des Basisbandsignals vor, die zu einem komplexen Signal zusammengeführt werden. Die Erzeugung des Basisbandsignals wird auch als Quadraturdemodulation bezeichnet. Das Basisbandsignal $e_B(t)$ enthält ausschließlich das ursprünglich rechtsseitige Teilspektrum, welches nun um die Frequenz $\omega = 0$ zentriert ist. Durch einfache Betragsbildung folgt aus dem Basisbandsignal die Hüllkurve des Echos $e(t)$ und damit bereits der Parameter Amplitude

$$A(t) = \left| e_B(t) \right|. \quad (4.13)$$

Diese Definition der Amplitude A entspricht nicht exakt der aus Abschnitt 4.1.2, die

$$A(t) = \sqrt{\int_{t-\Delta T}^{t+\Delta T} \left[w(\tau - t) \cdot e_B(\tau) \right]^2 d\tau} \quad (4.14)$$

fordert, wobei $2\Delta T$ die Länge des Zeitfensters ist, über die das Spektrum berechnet wird, und $w(t)$ die Fensterfunktion. Die Definitionen sind bis auf einen Skalierungsfaktor ähnl-

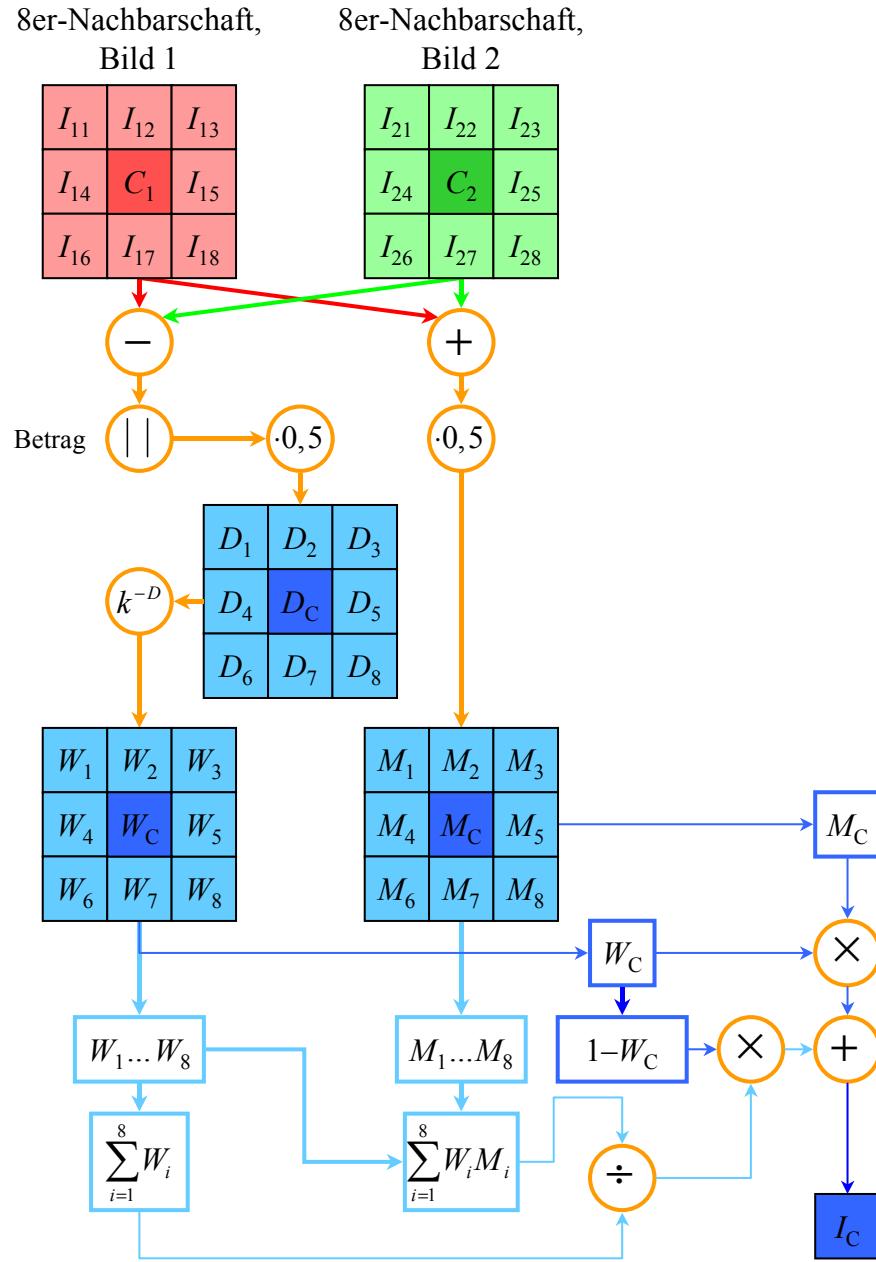


Abbildung 4.9: Schaubild zur nichtlinearen Parameterextraktion. Aus zwei Eingangsbildern, die die gleiche Messgröße abbilden, soll ein Ausgangsbild berechnet werden. Stimmen für eine Auflösungszeile die Bildintensitäten C_1 und C_2 überein, so ist die Bildintensität im Ausgangsbild $I_C = C_1 = C_2$. Je schlechter die Übereinstimmung ist, umso stärker werden benachbarte Auflösungszellen zur Bestimmung von I_C berücksichtigt. Das Verfahren unterdrückt wirksam „Ausreißer“ in den Eingangsbildern, ohne generell die Auflösung zu verschlechtern.

lich, denn aufgrund der endlichen Auflösung des Abbildungssystems stellt auch Gleichung (4.13) eine zeitliche Mittelung dar.

Die Phase des komplexen Basisbandsignals $e_B(t)$ enthält weiterhin alle Phaseninformationen des ursprünglichen Echosignals. So ist es für jegliche Doppler-Signalverarbeitung nutzbar. Dagegen ist das Basisbandsignal unabhängig von der Trägerfrequenz, sodass die Signalverarbeitung nicht auf unterschiedliche Trägerfrequenzen angepasst werden muss. Um die spektrale Balance B zu bestimmen, wird das Basisbandsignal in zwei Signale $e_L(t)$ mit $\omega < 0$ und $e_R(t)$ mit $\omega > 0$ zerlegt. Der Gleichtanteil wird auf beide Signale aufgeteilt. Da $e_B(t) = e_L(t) + e_R(t)$ gilt, genügt die Kenntnis von z. B. $e_R(t)$, um durch Differenzbildung $e_L(t)$ daraus abzuleiten. Die spektrale Balance B ergibt sich dann aus der Differenz der Beträge

$$B(t) = \left| e_R(t) \right| - \left| e_L(t) \right|, \quad (4.15)$$

wobei diese Definition von B , wie bei der Amplitude A , von der Definition im Abschnitt 4.1.2 abweicht.

4.1.3 Ergebnisse

In den vorigen Abschnitten ist erläutert, wie die Zeitvarianzabbildung ein kontrastreiches kontrastmittelspezifisches Abbildungsverfahren ermöglicht. Für die in vivo-Abbildung der Hirnperfusion, der im Rahmen dieser Arbeit wichtigsten klinischen Anwendung der entwickelten kontrastmittelspezifischen Abbildungsverfahren, hat sich die nichtlineare Parameterextraktion aus den Parametern σ_A und σ_B als besonders wirksam herausgestellt. Eine zusätzliche Erhöhung des Bildkontrastes wird durch Kombination der Zeitvarianzabbildung mit der Pulsinversion erzielt. Die Abbildung 4.11 demonstriert den Einfluss der Kontrastmittelkonzentration auf Zeitvarianz-Bilder. In den Abbildungen 4.4 und 4.7 sind Ultraschallbilder eines menschlichen Gehirns gezeigt, die 0 s (ohne Kontrastmittel) und 20 s (mit Kontrastmittel) nach einer intravenösen Injektion des Kontrastmittels Levovist® aufgenommen wurden. Die 20 s entsprechen etwa der Zeit, die das Kontrastmittel benötigt, um vom Ort der Injektion in das Gehirn zu gelangen. Aufgrund der noch geringen Kontrastmittelkonzentration eignen sich die Daten gut zur Beurteilung kontrastmittelspezifischer Abbildungsverfahren. Der Zeitraum zwischen der Ankunft des Kontrastmittels im Unter-

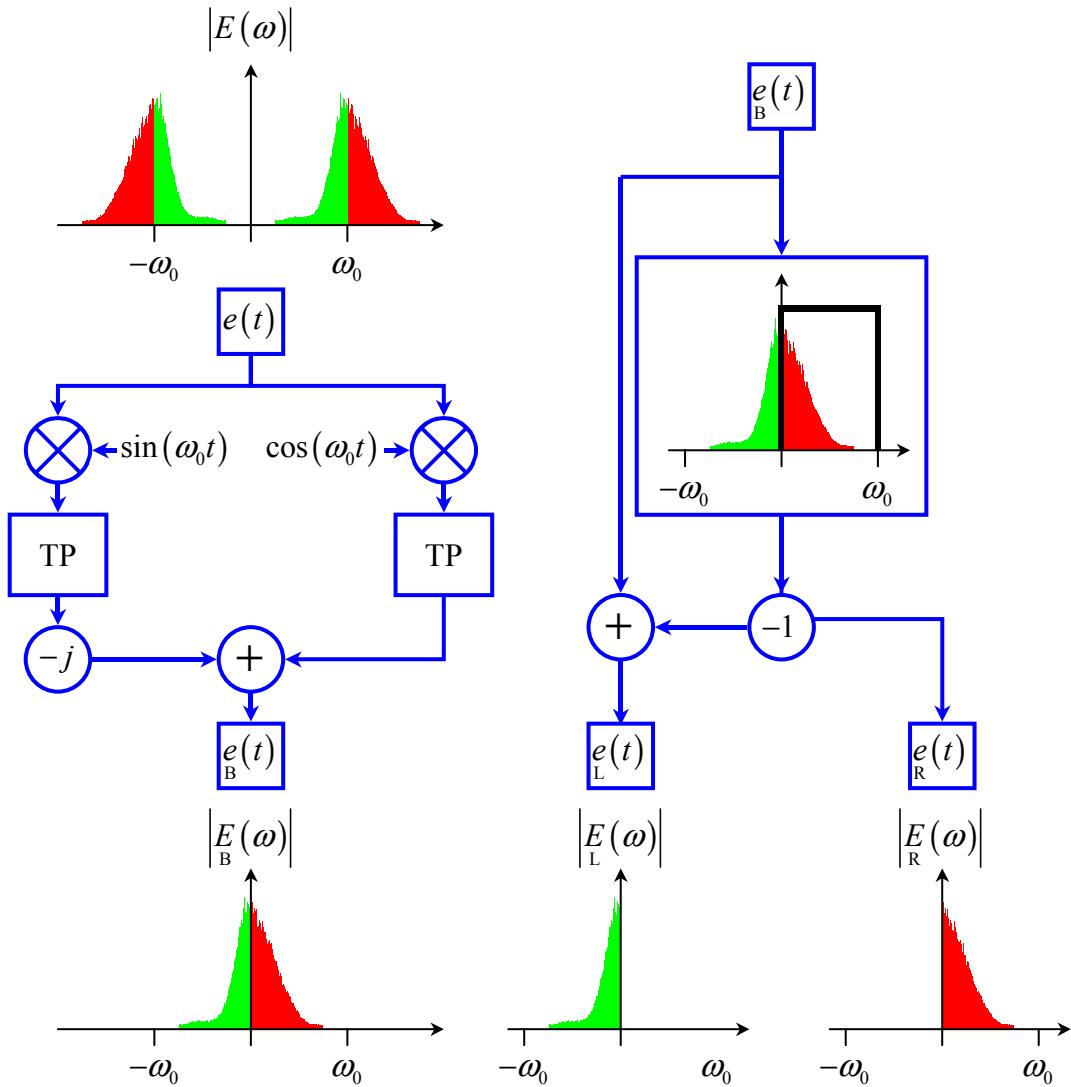


Abbildung 4.10: Umsetzung der Echos in das Basisband und Aufspaltung des Basisbands zur Berechnung der spektralen Balance. Die Umsetzung von $e(t)$ in das Basisband erfolgt durch Mischung mit einem komplexen Träger $e^{-j\omega_0 t} = -\sin(\omega_0 t) + j\cos(\omega_0 t)$ und anschließende Tiefpass-Filterung. Zur Berechnung der spektralen Balance wird das Basisband $e(t)$ in zwei Teilbänder mit den Signalen $e(t)_L$ und $e(t)_R$ aufgetrennt.

suchungsgebiet und dem Erreichen der Maximalkonzentration wird als Anflutungsphase bezeichnet (siehe Kapitel 6). Die Maximalkonzentration des Kontrastmittels wird im vorliegenden Fall erst nach 32 s erreicht. Der blau markierte Bildausschnitt, der Anteilen des Thalamus' entspricht, zeigt gegenüber demselben Bildausschnitt zum Zeitpunkt 20 s eine deutliche Anhebung der Bildintensität. Die zugehörigen Histogramme in Abbildung 4.12 bestätigen diese Beobachtung. Der Klassifikationsfehler ist bei Erreichen der maximalen Kontrastmittelkonzentration auf $\varepsilon_{nichtlin.} = 0\%$ gesunken. Das Signal-Rausch-Verhältnis bleibt mit $SNR = 2,44$ nahezu unverändert. In Bildregionen, die Arterien oder Gewebe mit sehr guter Blutversorgung darstellen, werden sehr große Bildintensitäten erreicht. Um die zu unterschiedlichen Zeitpunkten akquirierten Bilder vergleichbar zu machen ohne dass Sättigung auftritt, geben die Bilder in Abbildung 4.11 einen großen Dynamikbereich von 5 – 45 dB wieder. Dieser große Dynamikbereich erschwert die visuelle Beurteilung geringer Intensitätsunterschiede. Eine unterschiedliche Grauwert- bzw. Farbskalierung gefährdet die Vergleichbarkeit der Bilder. Aufgrund dieser Problematik ist eine computergestützte Auswertung von Zeit-Intensitäts-Verläufen zur Perfusionsbewertung unabdingbar. Die computergestützte Auswertung ermöglicht nicht nur die Ausnutzung des zur Verfügung stehenden Dynamikbereichs, sondern auch die Implementierung geeigneter Modelle und Algorithmen, die über eine qualitative Perfusionsbewertung hinaus auch semiquantitative Parameter liefern.

4.2 Weitere Verfahren

Neben der Zeitvarianzabbildung existieren weitere Verfahren, die Mikroblasen abbilden, indem sie diese zerstören. Diese nehmen Bezug auf das Doppler-Spektrum.

4.2.1 Überlegungen zum Doppler-Spektrum

Wird entlang einer Strahllinie eine Folge N gleichartiger Sendepulse mit konstanter Puls-wiederholfrequenz f_{prf} gesendet, so gehören zu einer Tiefe z die Basisbandsignale

$$e_i \left(t = \frac{2z}{c_0} \right), i = 1 \dots N, z = \text{const.} \quad (4.16)$$

In obiger Gleichung bezeichnet t die sogenannte Mikrozeit oder schnelle Zeit, deren

4 Abbildung schallinduzierter Veränderungen der Ultraschall-Kontrastmittel

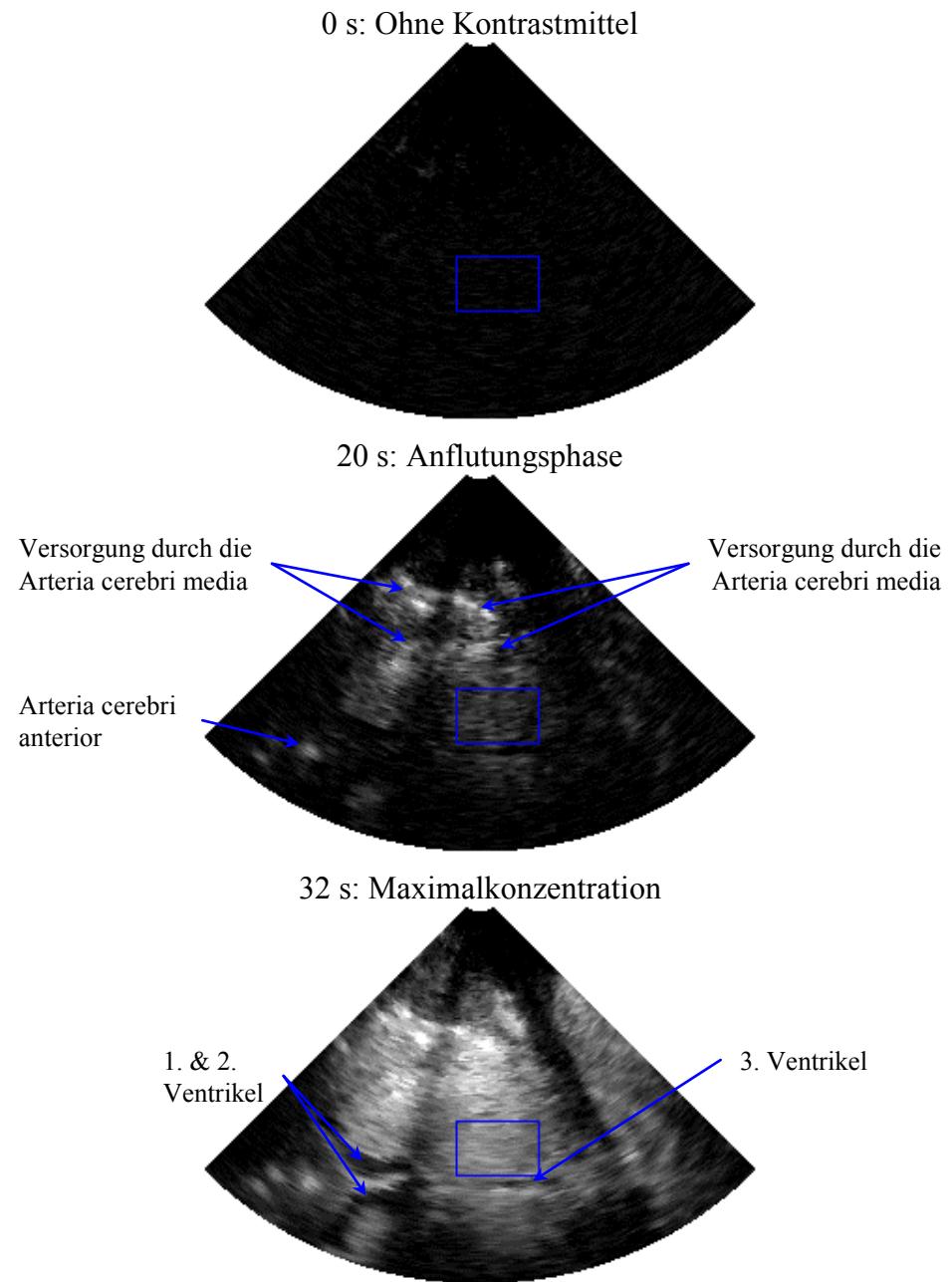


Abbildung 4.11: Zeitvarianz-Bilder eines menschlichen Gehirns mit nichtlinearer Parameterextraktion aus den Standardabweichungen σ_A und σ_B (siehe auch Abbildung 3.2). Die Grauwertkodierung umfasst den Dynamikbereich von 5 – 45 dB. In der Anflutungsphase treten die Bereiche hervor, die besonders stark perfundiert werden. Die Zeitvarianzabbildung gibt die gesteigerte Kontrastmittelkonzentration beim Erreichen der Maximalkonzentration durch die Bildintensität deutlich wieder.

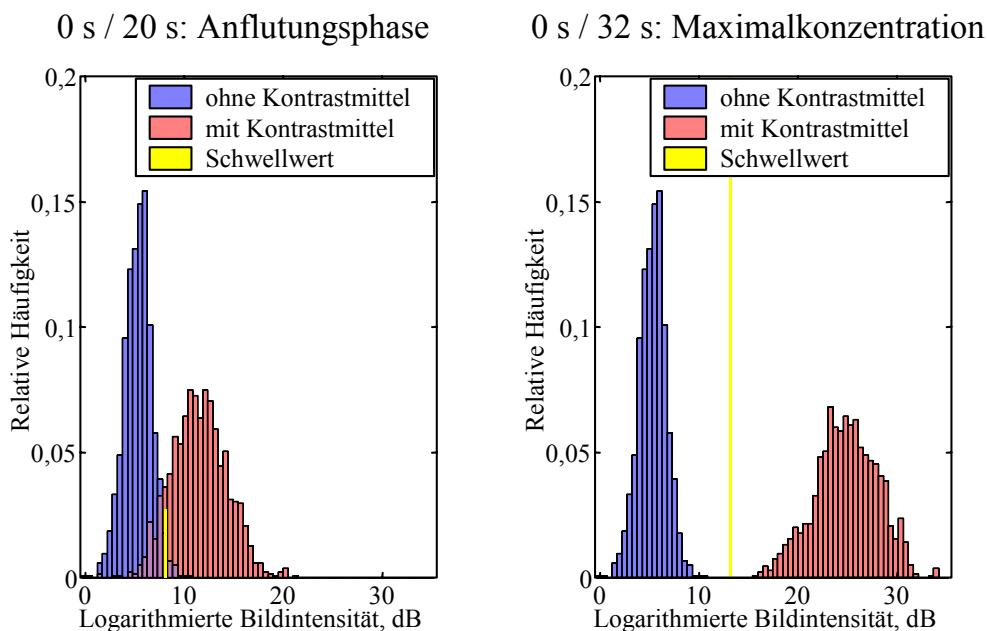


Abbildung 4.12: Histogramme der Bildintensitäten innerhalb der in Abbildung 4.11 markierten Bereiche. Bereits in der Anflutungsphase können Mikroblasen im markierten Bildbereich mit einem Klassifikationsfehler von $\varepsilon_{nichtlin.} = 7,7\%$ recht eindeutig nachgewiesen werden. Die weitere Steigerung der Kontrastmittelkonzentration führt zu einer vollkommenen Separation der Intensitätsverteilungen der Bildausschnitte ohne und mit Kontrastmittel.

Zeitachse mit jedem Sendepuls bei Null beginnt, sodass $t = \frac{2z}{c_0}$ in jedem Echo dieselbe axiale Position referenziert. Der Index i bezeichnet eine zeitdiskrete Abtastung mit der Abtastfrequenz f_{prf} bzw. mit dem Abtastintervall T_{pri} . Die Zeit, entlang derer diese Abtastung erfolgt, wird als Makrozeit oder langsame Zeit bezeichnet und mit der Variablen $t_{\text{pri}} = (i - 1) \cdot T_{\text{pri}}$ beschrieben (vgl. Abschnitt 4.1.2). Das Doppler-Zeitsignal, d. h. das Echosignal im Basisband bei konstanter Tiefe, ist also eine Funktion der Makrozeit:

$$e_B(t_{\text{pri}}) \quad (4.17)$$

Durch Fourier-Transformation folgt daraus das Doppler-Spektrum

$$E_D(\omega_D) = \mathfrak{F} \left(e_B(t_{\text{pri}}) \right) \quad (4.18)$$

Innerhalb bestimmter Eindeutigkeitsbereiche (vgl. Abschnitt 2.3.2) besteht eine Proportionalität zwischen der axialen Geschwindigkeitskomponente v der Streuer in der Tiefe z und der Mittenfrequenz der Spektralkomponente, die diese Streuer im Dopplerspektrum hervorrufen. Da $e_B(t_{\text{pri}})$ ein komplexes Signal ist, besitzt das Doppler-Spektrum eine tatsächliche Bandbreite, die der Abtastfrequenz f_{prf} entspricht. Bei symmetrischer Wahl der Frequenzgrenzen erstreckt sich das Doppler-Spektrum von $-\frac{2\pi f_{\text{prf}}}{2} < \omega_D < \frac{2\pi f_{\text{prf}}}{2}$ und gibt darin den Geschwindigkeitsbereich $-\frac{f_{\text{prf}}}{f_0} \cdot \frac{c_0}{4} < v < \frac{f_{\text{prf}}}{f_0} \cdot \frac{c_0}{4}$ wieder. Ein Beispiel für ein solches Doppler-Spektrum zeigt die Abbildung 4.13. Außer in sehr großen Blutgefäßen ist stets davon auszugehen, dass den Echos bewegter Streuer Echos stationärer Streuer überlagert sind. Da das Gewebe über mehr bzw. effektivere Streuer verfügt als das Blut, dessen Flussgeschwindigkeit dargestellt werden soll, eliminiert ein Hochpassfilter, das sogenannte Wandfilter (engl. „wall filter“), die Spektralkomponenten der stationären Streuer weitgehend. In dieser einfachen, nicht-adaptiven Form eines Wandfilters muss ein Kompromiss bezüglich der kleinsten darstellbaren Geschwindigkeit und der Unterdrückung der Gewebechos gefunden werden.

Nach der Wandfilterung liegt ein bereinigtes Doppler-Spektrum vor. Der Farbdoppler stellt die Geschwindigkeit des Blutflusses in der betrachteten Auflösungszelle dar, indem die Schwerpunktffrequenz des bereinigten Leistungsspektrums gemäß der o. g. Beziehungen in eine Geschwindigkeit umgerechnet wird. Der Leistungs-Doppler (engl. „power mode“) kodiert dagegen die Gesamtleistung des bereinigten Leistungsspektrum. Der Leistungs-

Doppler ist besonders geeignet, verzweigte Gefäßsysteme abzubilden. Dies beruht auf mehreren Effekten: Ändert ein Gefäß seine Richtung bezüglich des Schallstrahls, so ändert sich auch die axiale Geschwindigkeitskomponente. Letztere kann dabei ihr Vorzeichen ändern. In der Nähe einer solchen „Flussumkehr“ wird die axiale Geschwindigkeitskomponente beliebig klein, so dass im Farbdoppler keine Abbildung erfolgt. Ist die axiale Flussgeschwindigkeit sehr klein, aber eine laterale oder elevationale Flusskomponente vorhanden, d. h. die Richtung des Schallstrahles ist senkrecht zur Flussrichtung, so wird die im Leistungs-Doppler angezeigte Leistung nicht automatisch zu Null. In Abbildung 4.13 ist die Spektralkomponente stationärer Streuer gezeigt, die symmetrisch zu $\omega_D = 0$ ist. Streuer, die sich senkrecht zur Schallstrahlrichtung bewegen, rufen eine Spektralkomponente hervor, die ebenfalls symmetrisch zu $\omega_D = 0$ ist. Allerdings sind diese Streuer nicht stationär. Diese Tatsache führt zu einer Verbreiterung der Spektralkomponente (engl. „spectral broadening“). Ein Teil der Leistung der Spektralkomponente kann so das Wandfilter passieren und wird im Leistungs-Doppler angezeigt. Durch das Wandfilter bedingt ist die Flussabbildung im Leistungs-Doppler nicht geschwindigkeitsunabhängig. Mit abnehmendem Betrag der Flussgeschwindigkeit wird ein immer größerer Teil der Spektralkomponente, die die bewegten Streuer repräsentiert, durch das Wandfilter unterdrückt. Da in Gefäßen die Blutflussgeschwindigkeit zur Gefäßwand hin abnimmt, wird auch die dargestellte Bildintensität geringer.

4.2.2 Kontrastmittelspezifische Abbildung im Farbdoppler und Leistungs-Doppler

Das Doppler-Zeitsignal nach Durchlaufen des Wandfilters $\tilde{e}_B(t_{\text{pri}})$ ist im Idealfall identisch Null, falls die betrachtete Auflösungszelle nur stationäre Streuer enthält, und ein schmalbandiges Signal, falls während des gesamten Beobachtungszeitraums Streuer oder Streuergruppen die Auflösungszellen mit konstanter, axialer Geschwindigkeit durchlaufen. Unter Beobachtungszeitraum soll die Zeitspanne $(N - 1) \cdot T_{\text{pri}}$ zwischen dem ersten und dem letzten Echo innerhalb eines Ensembles verstanden werden. Befinden sich Mikroblasen in der Auflösungszelle, die durch die Schalleinwirkung irreversibel verändert werden, so wird $\tilde{e}_B(t_{\text{pri}})$ ein typischerweise breitbandiges Signal überlagert, das als „Rauschen“ aufgefasst werden kann. Dieses „Rauschsignal“ gelangt sowohl im Farbdoppler als auch im Leistungs-Doppler zur Darstellung. Durch Wahl einer hohen Pulswiederholfrequenz

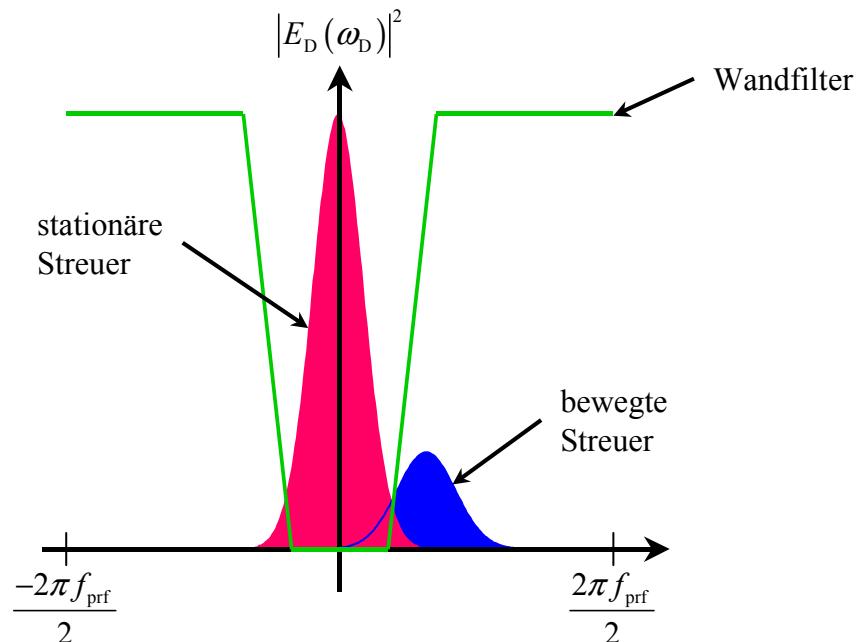


Abbildung 4.13: Darstellung eines typischen Doppler-Spektrums. Unbewegte Gewebestreuer rufen eine Spektralkomponente bei $\omega_D = 0$ hervor, deren Leistung erheblich größer ist als die Leistung der Spektralkomponente, die bewegte Streuer, d. h. Blutfluss, repräsentiert. Die geringe Leistung letztgenannter Spektralkomponente resultiert aus der Tatsache, dass Blut nur wenig effektive Streuer enthält. Um dennoch Blutfluss abbilden zu können, werden die Spektralkomponenten durch ein Wandfilter getrennt, welches im einfachsten Fall durch einen Hochpass realisiert wird. Niedrige Geschwindigkeiten sind wegen der Überlappung der Spektralkomponenten nicht oder nur unter Inkaufnahme von Artefakten abbildbar.

f_{prf} und eines geeigneten Wandfilters kann sichergestellt werden, dass Fluss in kleineren Blutgefäßen nicht zur Abbildung gelangt und auch Bewegungsartefakte weitgehend unterdrückt werden. Der Kontrast bezüglich einer kontrastmittelspezifischen Abbildung wird also durch das Wandfilter erreicht, welches Echos stationärer Streuer (Gewebestreuer) und durch Wahl einer geeigneten Grenzfrequenz und Pulswiederholfrequenz f_{prf} auch Echos bewegter aber zeitinvarianter Streuer ausfiltert.

Die Möglichkeit, Doppler-Verfahren als kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren einzusetzen, wurde insbesondere an Mikroblasen mit Polymer-Hülle untersucht. Die Mikroblasen haben *in vitro* eine fast unbegrenzte Lebensdauer und sammeln sich *in vivo*

in der Leber an. Solange ein bestimmter Schalldruck nicht überschritten wird, verändern sich solche Mikroblasen nicht. Ist der Schalldruck ausreichend, um die Hülle zu zerstören, ist diese Zerstörung vollkommen irreversibel, und die freigesetzten Gasblasen lösen sich entsprechend schnell auf. Für die Abbildung der Zerstörung im Farbdoppler wurden die Begriffe „stimulated acoustic emission (SAE)“ (stimulierte, akustische Emission) und „loss of correlation (LOC)“ (Korrelations-Verlust) geprägt [7–9].

4.2.2.1 Kontrastmittelspezifische Abbildung im Farbdoppler

Das Doppler-Spektrum $|\tilde{E}_D(\omega_D)|^2$ erhält durch das Rauschsignal einen zufälligen Schwerpunkt, der als Geschwindigkeit farbkodiert abgebildet wird. In einem Bildbereich, der homogen perfundiertes Gewebe repräsentiert, ergibt sich so ein zufälliges Farbmuster, das als Mosaik-Muster (engl. „mosaic pattern“) bezeichnet wird. Das Mosaik-Muster ist ein fast eindeutiges Zeichen dafür, dass tatsächlich Mikroblasen abgebildet werden, da eine solche Geschwindigkeitsverteilung durch Bewegung von zusammenhängendem Gewebe nicht erreicht werden kann. Dass andere Rauschquellen Ursache für ein Mosaik-Muster sind, lässt sich ggf. durch eine einfache Vergleichsuntersuchung an Gewebe ohne Mikroblasen ausschließen. Eine Aussage über die Mikroblasenkonzentration liefert der Farbdoppler allerdings nicht bzw. nur binär.

4.2.2.2 Kontrastmittelspezifische Abbildung im Leistungs-Doppler

Der Leistungs-Doppler bildet die Leistung des Rauschsignals ab, wodurch ein Zusammenhang zwischen der angezeigten Farbe und der Kontrastmittelkonzentration in der Auflösungszelle gegeben ist. Dies ist für die meisten Verfahren zur Perfusionsbewertung ein Vorteil. Ein potentieller Nachteil besteht darin, dass Bewegungssartefakte nicht als solche identifiziert werden können, da es kein zum Mosaik-Muster analoges Kriterium gibt.

4.2.2.3 Contrast Burst Imaging

Contrast Burst Imaging (CBI) ist die Bezeichnung der Firma Siemens Medical Systems, Inc., Ultrasound Group für eine Geräteeinstellung bei den Betriebsarten des Farbdopplers und Leistungs-Dopplers, die für die Abbildung von Kontrastmitteln optimiert ist. Im Gegensatz zu den üblichen Einstellungen wird die Ensemble-Größe mit $N = 6$ recht klein

gewählt, und die Sendepulse sind kurz, d. h. breitbandig. Da keine Geschwindigkeitsauflösung gefordert wird, können derartige Einstellungen gewählt werden, um die Ortsauflösung und die Bildrate zu erhöhen. Zusätzlich wurde der mechanische Index (MI), der bei gegebener Frequenz ein Maß für den maximalen Schalldruck ist, erhöht, soweit gesetzliche Bestimmungen das erlauben. Die im zeitlichen Mittel in das Gewebe eingestrahlte Leistung ist im CBI-Modus nicht zwangsläufig höher als im üblichen Farbdoppler-Modus, da der Farbdoppler bei geringerem Maximalschalldruck längere Pulse verwendet. Auf das Contrast Burst Imaging wird im Kapitel 6 Bezug genommen, weshalb es an dieser Stelle aufgeführt ist.

4.2.2.4 Release Burst Imaging

Release Burst Imaging ist ein Verfahren, das in [38,39,59] vorgestellt wird. Das Verfahren geht davon aus, dass eine für Doppler-Verfahren typische Pulsfolge gesendet wird, deren Pulse Mikroblasen jedoch nicht zerstören. Dieser Pulsfolge wird etwa in der Mitte der Folge ein Puls, der sogenannte „release burst“, hinzugefügt, der dafür ausgelegt ist, Mikroblasen zu zerstören. Aus der Kenntnis von $e_B(t_{pri})$ vor dem „release burst“ wird unter Verwendung eines geeigneten Modells der weitere Verlauf von $e_B(t_{pri})$ extrapoliert. Sind in der Auflösungszelle keine Mikroblasen vorhanden, so wird der extrapolierte Verlauf mit dem gemessenen gut übereinstimmen. Befinden sich dagegen Mikroblasen in der Auflösungszelle, so werden diese durch den „release burst“ zerstört oder verändert, sodass der extrapolierte Verlauf von $e_B(t_{pri})$ nicht mit dem gemessenen übereinstimmen wird. Als Wandfilter, welches die Echos zeitinvarianter Streuer unterdrückt, fungiert das Modell, das für die Extrapolation von $e_B(t_{pri})$ angesetzt wird.

Eine einfachere Implementierung des Verfahrens beschränkt sich darauf, ein Echo vor und ein Echo nach dem „release burst“ aufzunehmen und diese voneinander zu subtrahieren.

5 Abbildung nichtlinearer Eigenschaften der Ultraschall-Kontrastmittel

5.1 Ansatz

Die Abbildung des nichtlinearen Streuverhaltens von Mikroblasen ist neben der Abbildung der Zerstörung von Mikroblasen der zweite aussichtsreiche Ansatz für die Entwicklung kontrastmittelspezifischer Abbildungsverfahren. Im Unterschied zu den zerstörenden Abbildungsverfahren kommt es bei den auf dem nichtlinearen Streuverhalten der Mikroblasen basierenden kontrastmittelspezifischen Abbildungsverfahren idealerweise nicht zu einer Beeinflussung, d. h. einer Verminderung, der Konzentration der Mikroblasen durch die Bildgebung. Der offensichtliche Vorteil liegt in der Möglichkeit, „normal“ hohe Bildraten erzielen zu können. Zerstörende kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren machen das Einfügen von Wartezeiten zwischen den Aufnahmen aufeinanderfolgender Bilder notwendig (engl. „intermittent imaging“), da jede Aufnahme eines Bildes so viele Mikroblasen in der Bildebene zerstört, dass bei Bildraten von z. B. 5 – 20 Hz nach wenigen Bildern die Mikroblasenkonzentration in perfundiertem Gewebe auf Null bzw. unter die Nachweisbarkeitsgrenze fällt. Deshalb wird die Bildrate auf typischerweise 0,5 – 2 Hz abgesenkt. Bei diesen niedrigen Bildraten kann die Gewebeperfusion die Bildebene zwischen der Aufnahme aufeinanderfolgender Bilder wieder mit Mikroblasen anreichern. Ein weiterer Vorteil nicht-zerstörender Abbildungsverfahren besteht darin, dass die Interpretation von Konzentrations-Zeit-Verläufen zur Perfusionsbestimmung grundlegend erleichtert wird, wenn die Messung keinen Einfluss auf die Messgröße hat. Im Kapitel 6 wird diese Problematik genauer diskutiert.

Um die potentiellen Vorteile der kontrastmittelspezifischen Abbildung basierend auf nichtlinearer Streuung nutzen zu können, müssen recht komplexe Probleme gelöst oder

vermieden werden:

Ein offensichtliches Problem besteht in der Notwendigkeit, den Schalldruck sowie die Energie der gesendeten Ultraschallpulse zu begrenzen, um die Zerstörung der Mikroblasen zu vermeiden. Da die Mikroblasen schwingungsfähige Gebilde sind, reicht eine einfache Begrenzung des maximalen Schalldrucks nicht aus. Vielmehr ist entsprechend der Bandbreite der Resonanz ein Einschwingverhalten der Mikroblase zu beobachten, sodass sich bei schmalbandiger Anregung die Schwingungsamplitude mit der Zeit vergrößert bis ein Maximum erreicht wird bzw. bis die Schwingungsamplitude so groß wird, dass die Mikroblase zerstört wird. Aufgrund der nichtlinearen und zeitvarianten Eigenschaften der Mikroblasen kann sich die Resonanzfrequenz mit der Schwingungsamplitude und der Anregungsfrequenz ändern. Damit bieten frequenzmodulierte Pulse (Chirps) die Möglichkeit, bei relativ geringer Amplitude und breitbandiger Anregung einer Mikroblase über einen längeren Zeitraum verteilt Energie zuzuführen [10]. Die Forderung, dass sich eine Mikroblase durch ein stark nichtlineares, verlustarmes Rückstreuverhalten über einen weiten Anregungsamplitudenbereich auszeichnen soll, ist kaum mit der Forderung nach Stabilität in Einklang zu bringen.

Ein weiteres systematisches Problem lässt sich bisher ebenfalls nur durch Beschränkung des Schalldrucks befriedigend lösen: Die nichtlineare Streuung, deren Einfluss in den Echosignalen nachgewiesen werden soll, ist von anderen nichtlinearen Effekten innerhalb des Ultraschall-Abbildungssystems nicht oder zumindest nicht zuverlässig zu unterscheiden. Eine wichtige Rolle spielen in diesem Zusammenhang nichtlineare Effekte der Schallausbreitung in fluiden Medien und im biologischen Gewebe. Zu erwähnen ist der Parameter B/A , der die lineare Abhängigkeit der Schallgeschwindigkeit c von der Schnelle v in der Form

$$c = c_0 + \frac{B}{2A}v \quad (5.1)$$

beschreibt, wobei c_0 , die bisher ausschließlich berücksichtigte Schallgeschwindigkeit, nur für beliebig kleine Schnellen bzw. Drücke gilt. Im Allgemeinen ist die Schnelle v eine vektorielle Größe, jedoch wurde hier eine eindimensionale Betrachtungsweise gewählt. Aus der Abhängigkeit der Schallgeschwindigkeit von der Schnelle resultiert eine zunehmende Aufsteilung einer sinusförmigen Welle zu einer sägezahnförmigen Welle, die auch als Stoßwelle bezeichnet wird. Durch die Aufsteilung der Welle wird Energie aus der Grund-

welle, der 1. Harmonischen, in höhere Harmonische verschoben. Diese erfahren eine stärkere Bedämpfung, sodass die Welle rasch an Energie verliert und wieder mit geringerer Amplitude sinusförmig wird. Die Schalldrücke, die Ultraschall-Abbildungssysteme in Gewebe erreichen, können im Allgemeinen nicht zur Ausbildung einer sägezahnförmigen Schockwelle führen, jedoch ist der Effekt der Aufteilung eindeutig nachweisbar. Von Bedeutung ist der Effekt nur auf dem Weg vom Schallwandler zum Streuer, da die gestreute Welle eine bedeutend kleinere Amplitude besitzt als die einfallende Welle. Eine einfache und praktikable Möglichkeit, die nichtlineare Streuung von nichtlinearen Ausbreitungseffekten zu trennen, liegt in der Herabsetzung der Druckamplitude der Sendepulse. Dass der Einfluss nichtlinearer Ausbreitungseffekte mit abnehmender Pulsamplitude schneller abnimmt als der der nichtlinearer Streuung liegt nicht auf der Hand, sondern ergibt sich aus der Kombination einer Vielzahl relevanter Parameter. Gegenüber den üblichen Pulsamplituden wird eine Pegelabsenkung um 15 – 30 dB als sinnvoll erachtet.

Sowohl in Bezug auf die Zerstörung von Mikroblasen als auch in Bezug auf die Minderung des Einflusses nichtlinearer Ausbreitungseffekte erscheint also eine Herabsetzung des Sendeschalldrucks erforderlich. Für ein gutes Signal-Rausch-Verhältnis ist dieses Vorgehen kontraproduktiv. Zusätzlich tritt das Problem auf, dass der Dynamikbereich kommerzieller Ultraschallsysteme unter Umständen nicht ausreichend ist. Um den Dynamikbereich der A/D-Wandler in digitalen Systemen zu nutzen, müssen die Empfangsverstärker die Eingangssignale ausreichend verstärken. Die Absenkung des Sendepegels um 30 dB stellt neue Anforderungen an die Empfangsverstärker, die erst bei der aktuellen Generation von Ultraschallsystemen berücksichtigt werden konnte.

Zunächst soll vorausgesetzt werden, dass es möglich ist, Echos von Mikroblasen aufzunehmen, ohne diese zu zerstören. Streng genommen ist diese Voraussetzung für Abbildungsverfahren, denen ein einziges Echo ausreicht, um eine Mikroblase zu identifizieren, nicht notwendig. Im Folgenden wird jedoch gezeigt, dass Abbildungsverfahren, die derzeit als aussichtreich anzusehen sind, mehrere Echos entlang derselben Strahllinie benötigen, um nichtlineare Streuung zu identifizieren. Weiterhin soll, wenn nicht ausdrücklich darauf Bezug genommen wird, die Schallausbreitung im Gewebe als linear angenommen werden. Unter diesen Voraussetzungen werden in den folgenden Abschnitten verschiedene kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren erläutert und diskutiert, die auf der nichtlinearen Streuung von Mikroblasen basieren.

5.2 Abbildung von Nichtlinearitäten aufgrund des Betragsspektrums

Im Abschnitt 3.3.1.2 ist gezeigt, dass Spektren von Mikroblasen-Echos verschiedene Harmonische des Anregungssignals aufweisen. Das Echo-Spektrum eines linearen Streuers enthält dagegen nur die 1. Harmonische. Demzufolge sollte die Unterdrückung der 1. Harmonischen in den Empfangssignalen durch eine Bandsperre eine kontrastmittelspezifische Abbildung ermöglichen. Diese Vorgehensweise, die als „Harmonic Imaging“ bezeichnet wird, ist in Abbildung 5.1 illustriert. Die Trennung der 1. Harmonischen von den übrigen Harmonischen, insbesondere von der 2. Harmonischen und der Subharmonischen, ist näherungsweise vollständig und verlustfrei, solange alle Spektralkomponenten schmalbandig sind. Das Problem dieses Abbildungsverfahrens besteht darin, dass die geforderte Schmalbandigkeit mit der Forderung nach guter axialer Auflösung nicht zu vereinbaren ist (vgl. Abschnitt 2.1.2). Außerdem sind der Erzeugung schmalbandiger Sendepulse auf technischer Seite Grenzen gesetzt. Die in kommerziellen Ultraschallgeräten zur Verfügung stehenden Pulsgeneratoren sind in aller Regel unipolar oder bipolar, sodass keine Amplitudenmodulation zur Verfügung steht. Die Möglichkeiten zur Pulsbreitenmodulation sind durch eine meist nicht ausreichend feine Zeitdiskretisierung der Sendepulse eingeschränkt. Zwar lässt sich die Bandbreite der um die Trägerfrequenz ω_0 des Sendesignals zentrierten Spektralkomponente einfach verringern, jedoch werden zusätzliche Spektralkomponenten auftreten, die wiederum mit den Harmonischen überlappen, die der Abbildung dienen sollen. Ein interessanter Ansatz, eine Filterung des Sendespektrums durch geeignete Programmierung des Sende-Strahlformers vorzunehmen, findet sich in [74]. Die spektrale Überlappung begrenzt den Kontrast der Abbildung in Bezug auf der Unterscheidbarkeit von Kontrastmittel und Gewebe. Ein weiteres Problem resultiert aus der Gewebedämpfung und der Bandbreite der Schallwandler, da das Spektrum des Sendesignals und das gewünschte Empfangsspektrum nicht in denselben Frequenzbereich fallen. Hier muss ein Kompromiss gefunden werden. Die Gewebedämpfung ist frequenzabhängig, sodass höhere Harmonische einer stärkeren Schwächung unterworfen sind. Unter Berücksichtigung der Schallwandler-Bandbreite und der Gewebedämpfung bieten sich nur die 2. Harmonische und die Subharmonische zur Bildgebung an.

5.2.1 Abbildung der 2. Harmonischen

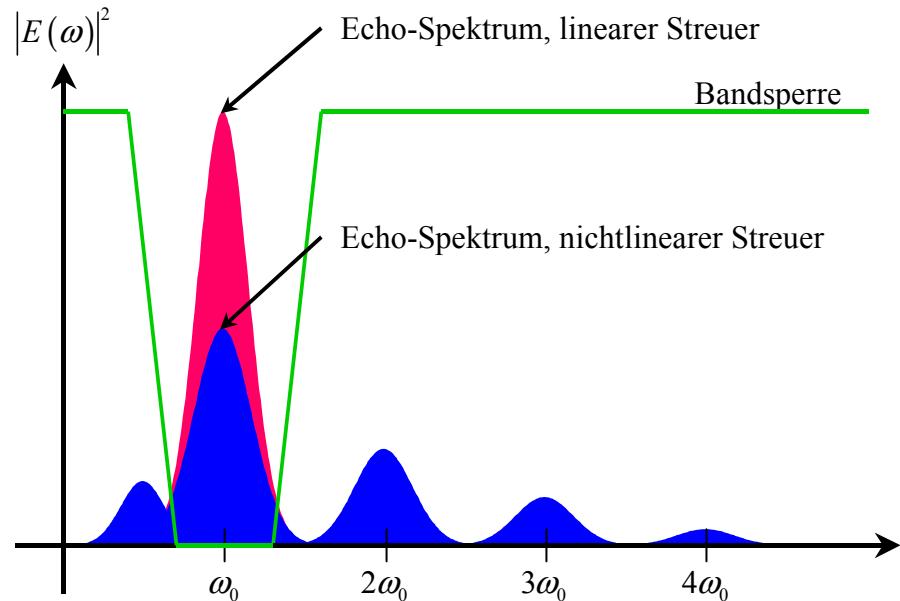
Die Idee, die 2. Harmonische abzubilden (engl. „Second Harmonic Imaging“), wurde Anfang der 90er Jahre entwickelt und umgesetzt [16, 89, 98, 99]. Die 2. Harmonische wird durch einen Bandpass aus dem Empfangssignal ausgefiltert. Dieses Filter und die Auslegung des Sendepulses treffen für einen gegebenen Schallwandler den Kompromiss zwischen axialer Auflösung (Bandbreite) und Kontrast (spektrale Überlappung). Diese Technik ist auch auf Doppler-Verfahren übertragbar, sofern Kontrastmittel eingesetzt werden, wodurch unter veränderter Auslegung des Wandfilters die Abbildung niedriger Flussgeschwindigkeiten verbessert werden kann [27].

Die Bilder, die durch Abbildung der 2. Harmonischen mittels Bandpassfilterung gewonnen werden können, sind bezüglich der Auflösung und des Kontrasts nicht zufriedenstellend, selbst wenn durch die Wahl eines niedrigen Sendepegels die Effekte nichtlinearer Schallausbreitung im Gewebe minimiert werden.

5.2.2 Abbildung der Subharmonischen und Ultraharmonischer

Die Abbildung der Subharmonischen (engl. „Subharmonic Imaging“) unterliegt zwar noch mehr als die Abbildung anderer Harmonischer dem Problem der spektralen Überlappung, einige Vorteile sprechen aber für diese Technik [102, 104]: Aufgrund der niedrigen Frequenzen der Subharmonischen spielt die Gewebedämpfung eine untergeordnete Rolle. Weiterhin verursachen nichtlineare Effekte der Schallausbreitung im Gewebe keine signifikanten Komponenten im Spektralbereich der Subharmonischen. Nutzbar werden diese Vorteile jedoch erst, wenn mithilfe kodierter Pulssequenzen die spektrale Überlappung aufgehoben wird (siehe 5.3, [20, 129]). Die gleichen Probleme und potentiellen Vorteile hat die Abbildung der ersten Ultraharmonischen (engl. „Ultraharmonic Imaging“), die um $\frac{3}{2}\omega_0$ zentriert ist [11]. Höhere Ultraharmonische unterliegen weniger der spektralen Überlappung mit dem Sendespektrum, jedoch mehr der Dämpfung des Gewebes. Die Subharmonische sowie die Ultraharmonische treten nicht bei allen Kontrastmitteln mit verwertbarem Pegel auf. Sie sind, wie in Abschnitt 3.3.1.2 dargelegt, Kennzeichen instabiler Systeme.

schmalbandiger Sendepuls, breitbandiger Wandler



breitbandiger Sendepuls, schmalbandiger Wandler

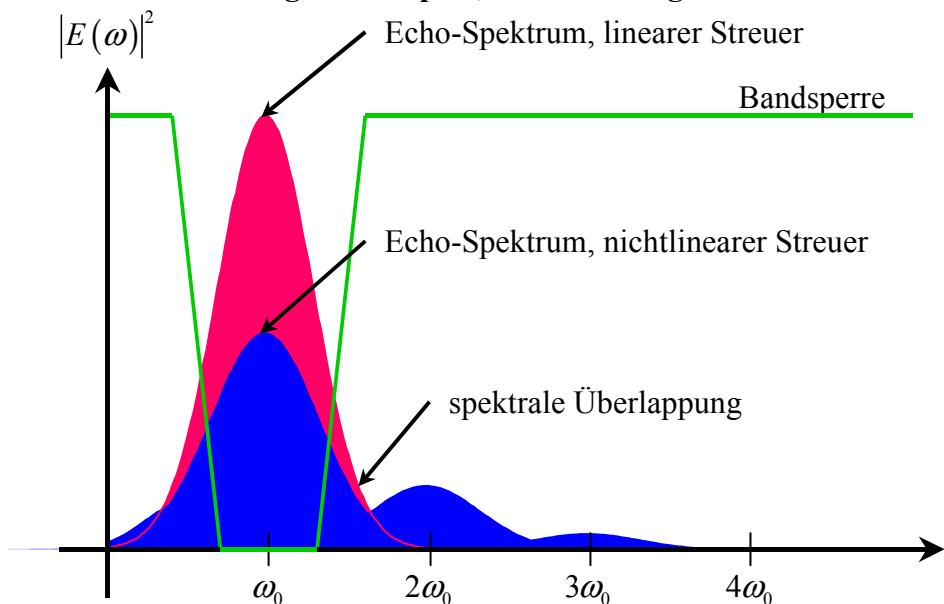


Abbildung 5.1: Leistungsspektren, die das „Harmonic Imaging“ erläutern. Eine Bandsperre unterdrückt die 1. Harmonische und damit die Echosignale linearer Streuer. Reale Ultraschallsysteme verwenden breitbandige Sendepulse, um eine gute axiale Auflösung zu erzielen, sodass die 1. Harmonische, die 2. Harmonische und die Subharmonische deutlich überlappen. Höhere Harmonische werden durch die Gewebedämpfung und die begrenzte Bandbreite des Schallwandlers stark bedämpft.

5.2.3 Abbildung höherer Harmonischer

Höhere Harmonische als die 2. Harmonische, sogenannte Superharmonische (engl. „Super Harmonics“) versprechen einen günstigeren Signalpegelabstand zu den Harmonischen, die durch nichtlineare Ausbreitungseffekte hervorgerufen werden. Die begrenzte Bandbreite herkömmlicher Ultraschallwandler lässt für diesen Ansatz keinen verwertbaren Kompromiss zwischen Sende- und Empfangs-Frequenzbereich zu. Spezielle Ultraschall-Arrays, die getrennte Elemente für den Sende- und Empfangs-Frequenzbereich besitzen, ermöglichen die Abbildung Ultraharmonischer [11, 56]. Solche Arrays stellen jedoch wiederum einen Kompromiss dar, da sich der Abstand gleichartiger Elemente (Sende-Element, Empfangs-Elemente) vergrößert, was die Abbildungsqualität verschlechtert (siehe Abschnitt 2.1.1), und da weitere technologische Schwierigkeiten auftreten.

5.3 Abbildung von Nichtlinearitäten mithilfe kodierter Pulssequenzen

5.3.1 Modellbildung

Das grundsätzliche Problem der zuvor beschriebenen Ansätze zur Abbildung von Harmonischen besteht darin, dass Spektralkomponenten, die charakteristisch für nichtlineare Streu-Phänomene sind, und Spektralkomponenten, die im Echo-Spektrum linearer Streuer vorhanden sind, im Frequenzbereich überlappen. Ein Ansatz, der zur Aufhebung dieser Überlappung führt, liegt in der Überprüfung der Abbildung auf Linearität [36]. Eine anschauliche Darstellung des Sendepulses $s(t)$ eines Ultraschallsystems ist die Multiplikation einer Einhüllenden $\zeta(t)$ mit einem kosinusförmigen Träger $\psi(t) = \cos(\omega_0 t + \varphi)$, wobei die Hüllkurve z. B. ein Gaußpuls sein kann:

$$s(t) = \zeta(t) \cdot \cos(\omega_0 t + \varphi) \quad (5.2)$$

Durch die Modulation des Trägers mit dem reellen Signal $\zeta(t)$ erhält das Sendesignal seine Bandbreite, die als bandpassbegrenzt im Frequenzbereich $0 < \omega < 2\omega_0$ angenommen werden soll. Die Einführung der Impulsantwort $h(t)$ liefert für das Echo

$$e(t) = h(t) * s(t) = h(t) * [\xi(t) \cdot \psi(t)]. \quad (5.3)$$

Die Überprüfung auf Linearität kann durch das Skalieren des Sendepulses geschehen. Hierzu werden zwei Pulse $s_1(t) = G_1 \cdot s(t)$ und $s_2(t) = G_2 \cdot s(t)$ nacheinander gesendet und die zugehörigen Echos $e_1(t)$ und $e_2(t)$ aufgezeichnet, wobei G_1 und G_2 Konstanten sind. Dabei wird mit jedem neuen Sendepuls die durch t beschriebene Zeitachse auf Null zurückgesetzt. Bezogen auf den dazwischen liegenden Zeitraum soll das System kein Gedächtnis besitzen. In einem linearen System muss für das Ergebnis $e_S(t)$ einer entsprechend der Skalierungsfaktoren gewichteten Subtraktion

$$e_S(t) = \frac{e_1(t)}{G_1} - \frac{e_2(t)}{G_2} \stackrel{!}{=} 0 \quad (5.4)$$

gelten. Die Wahl $G_1 = -G_2$ wird als „Pulsinversion“ (engl. „pulse inversion“ oder „phase inversion“) bezeichnet [17, 119].

Die Überprüfung auf Linearität kann ebenso durch Veränderung der Trägerphase φ durchgeführt werden, indem $s_1(t) = \xi(t) \cdot \cos(\omega_0 t + \varphi_1)$ und $s_2(t) = \xi(t) \cdot \cos(\omega_0 t + \varphi_2)$ gewählt wird. Offensichtlich entspricht $\varphi_2 = \varphi_1 + \pi$ der Pulsinversion.

Beliebige andere, nichttriviale Kombinationen von reellen φ_1 und φ_2 sind genauso möglich. Um dies zu zeigen, wird der Träger $\psi(t)$ im Basisband betrachtet:

$$\psi(t) = \cos(\omega_0 t + \varphi) = \frac{1}{2} (e^{j\omega_0 t} e^{j\varphi} + e^{-j\omega_0 t} e^{-j\varphi}). \quad (5.5)$$

Durch die Multiplikation (Mischung) mit $e^{-j\omega_0 t}$ folgt daraus

$$\frac{1}{2} (e^{j\omega_0 t} e^{j\varphi} + e^{-j\omega_0 t} e^{-j\varphi}) \cdot e^{-j\omega_0 t} = \frac{1}{2} (e^{j\varphi} + e^{-j2\omega_0 t} e^{-j\varphi}). \quad (5.6)$$

Die anschließende Tiefpassfilterung führt auf das Basisbandsignal

$$\psi_B(t) = \frac{1}{2} e^{j\varphi}. \quad (5.7)$$

Eine Notwendigkeit, die Mischung exakt mit der Frequenz des Trägers $\psi(t)$ durchzuführen, besteht nicht. Wichtig ist, dass die Tiefpassfilterung den Teil des Spektrums eliminiert, der dem linksseitigen Spektrums des reellen Signals entspricht (vgl. Abbildung 4.10). Dann entspricht das Basisband einem frequenzverschobenen analytischen Signal.

5.3 Abbildung von Nichtlinearitäten mithilfe kodierter Pulssequenzen

Ein analytisches Signal $\psi_+(t)$ ist dadurch gekennzeichnet, dass für das Spektrum $\Psi_+(\omega)$ gilt:

$$\Psi_+(\omega) = 0 \quad \text{für } \omega < 0 \quad (5.8)$$

Dann ist

$$\psi(t) = \operatorname{Re}(\psi_+(t)). \quad (5.9)$$

In [36] ist gezeigt, dass sich die Übertragung linearer konstanter Systeme mit analytischen Signalen in gleicher Weise analysieren lässt wie mit den zugehörigen reellen Signalen. Das bedeutet, angewendet auf das Problem, die Linearität der Streuung eines Ultraschallpulses durch Phasenkodierung des Trägers $\psi(t)$ zu überprüfen, dass sich zwei Sendesignale

$$\begin{aligned} s_1(t) &= \zeta(t) \cdot \psi_1(t) = \zeta(t) \cdot \cos(\omega_0 t + \varphi_1), \\ s_2(t) &= \zeta(t) \cdot \psi_2(t) = \zeta(t) \cdot \cos(\omega_0 t + \varphi_2) \end{aligned} \quad (5.10)$$

definieren lassen, deren Träger $\psi_1(t)$ und $\psi_2(t)$ im Basisband sich nach Wichtung zu Null addieren, denn mit

$$\begin{aligned} \psi_1(t) &= \frac{1}{2} e^{j\varphi_1}, \quad \psi_2(t) = \frac{1}{2} e^{j\varphi_2}, \\ \alpha_1 &= 1, \quad \alpha_2 = e^{j(\varphi_1 - \varphi_2 + \pi)}, \end{aligned} \quad (5.11)$$

folgt

$$\alpha_1 \psi_1(t) + \alpha_2 \psi_2(t) = 0. \quad (5.12)$$

Die gewichtete Summation $e_S(t)$ der Echos $e_1(t)$ und $e_2(t)$ liefert also

$$e_S(t) = \alpha_1 e_1(t) + \alpha_2 e_2(t) = 0, \quad (5.13)$$

falls das betrachtete System linear ist.

Sowohl die Amplitudenkodierung als auch die Phasenkodierung führen zur Auslösung aller Einzelechos linearer Streuer in den Summensignalen $e_S(t)$ bzw. $e_{S^B}(t)$. Dagegen bleiben Einzelechos nichtlinearer Streuer teilweise erhalten. Somit ist eine ortsaufgelöste Abbildung nichtlinearer Streuer möglich. Es bleibt noch zu analysieren, welche Informationen die Summensignale über die nichtlinearen Streuer, d. h. über die Mikroblasen, enthalten, und mit welchen Pulssequenzen und welcher Nachverarbeitung der Echosignale eine möglichst effektive Abbildung der Mikroblasen erreicht werden kann. Mit diesen Fragen beschäftigen sich die folgenden Abschnitte.

Jedes der diskutierten Verfahren, die auf Aussendung kodierter Pulsfolgen basieren, ermöglicht auch eine Zeitvarianzabbildung (siehe Kapitel 4), denn werden Streuer abgebildet, deren Eigenschaften sich über der Zeit bzw. durch die Schalleinwirkung verändern, detektiert die Linearitätsüberprüfung die Veränderung. Tatsächlich wurde die Technik der Pulsinversion klinisch oft in einem Schalldruckbereich angewendet, in dem Zerstörung von Mikroblasen auftritt. Die so aufgenommenen Bilder repräsentieren mehr die irreversiblen Veränderungen der Mikroblasen als die nichtlineare Streuung. Die Gründe für diese zweckentfremdete Verwendung der Pulsinversions-Technik liegen darin, dass bei kleinem Sendesignalpegel und Pulsfolgen von nur zwei Pulsen *in vivo* oft kein ausreichendes Signal-Rausch-Verhältnis erreicht wird, um nichtlineare Streueffekte abzubilden. Des Weiteren wird bei höheren Sendepegeln aufgrund der nichtlinearen Ausbreitungseffekte das Gewebe sichtbar, wodurch der Untersucher morphologische Information erhält. Dies verschlechtert zwar den Kontrast der kontrastmittelspezifischen Bildgebung, macht aber deutlich, dass dem Untersucher neben dem kontrastmittelspezifischen Bild auch ein morphologisches Bild zur Verfügung gestellt werden muss. Die erwähnten morphologischen Bilder, die aufgrund nichtlinearer Gewebeigenschaften ohne die Anwendung von Kontrastmitteln gewonnen werden können, zeigen gegenüber konventionellen B-Bildern Vorteile. Durch Überlagerung unterschiedlicher Strahlformungen beim Senden und Empfangen wird die laterale Auflösung verbessert [73]. Durch Vergrößerung der Empfangsbandbreite kann eine Verbesserung der axialen Auflösung erreicht werden. Da die Empfangsbandbreite nicht mit der Sendebandbreite übereinstimmt, werden Artefakte durch Mehrfachreflexionen des Sendesignals unterdrückt [6, 55]. Die beschriebene Art der Gewebeabbildung wird als „Tissue Harmonic Imaging“ bezeichnet.

5.3.2 Entwurf kodierter Pulssequenzen

Prinzipiell sind zur Abbildung der nichtlinearen Streueigenschaften von Mikroblasen beliebige Pulssequenzen denkbar. Die Beschränkung auf Pulse der Form

$$s_i(t) = G_i \cdot \xi(t) \cdot \cos(\omega_0 t + \varphi_i) \quad (5.14)$$

ist sinnvoll, da sich die Betragsspektren dieser Pulse nur durch den Skalierungsfaktor G_i unterscheiden. Damit sind für diese Pulse die Abbildungseigenschaften des Ultraschallsystems bzgl. linearer Streuer gleich, sofern Effekte nichtlinearer Wellenausbreitung unberücksichtigt bleiben. Die Erzeugung solcher Pulse liegen im Rahmen dessen, was einige kommerzielle Ultraschallsysteme zu leisten vermögen.

Weitere Klassen von Pulsen, die auch eine Variation bestimmter Parameter zulassen, ohne dass sich das Betragsspektrum verändert, können Chirps und andere kodierte Pulse sein [10, 111]. Die Ultraschallabbildung mit solchen Pulsen stellt weitaus größere Anforderungen an die Pulserzeugung und erfordert empfangsseitige Rekonstruktionsfilter, deren Realisierung in nichtlinearen Systemen problematisch ist.

Basierend auf einem sehr einfachen Modell der nichtlinearen Streuung, nämlich dem eines nichtlinearen Systems ohne Gedächtnis, sollen die Möglichkeiten phasenkodierter Pulssequenzen zur kontrastmittelspezifischen Abbildung aufgezeigt werden. Die vorgestellten Ergebnisse sind Teil eines Patentes [32], das die sich auf Pulssequenzen mit mehr als zwei Pulsen zur Abbildung von Nichtlinearitäten bezieht*. Weitere Hinweise finden sich in [129].

Die nichtlineare Streuung wird durch eine Taylor-Reihe M ter Ordnung beschrieben, wodurch zwischen einem Sendepuls $s(t)$ und dem Echo $e(t)$ die Beziehung

$$\begin{aligned} e(t) &= h(t) * f[s(t)], \\ f[s(t)] &= \sum_{m=1}^M a_m [s(t)]^m \end{aligned} \quad (5.15)$$

*Die mathematische Verallgemeinerung phasenkodierter Pulssequenzen wurde von Dr. Martin Krüger vorgenommen. Die Datenaufnahme mit 5-Puls-Sequenzen erfolgte durch John Lazenby, Ph.D. Mein Beitrag liegt insbesondere in der Idee, aus den Echos einer Sequenz Untergruppen zu bilden, diese getrennt zu verarbeiten und die Ergebnisse wieder zusammenzufügen (Ansprüche 12-16). Ich bedanke mich bei den Miterfindern.

gegeben ist. Die Koeffizienten a_m sind durch die nichtlineare Streuung bestimmt. Anhand des Beispiels eines zeitbegrenzten, modulierten Gaußpulses der Form

$$s_i(t) = e^{-\frac{(t-\mu)^2}{2\beta^2}} \cdot \cos [\omega_0(t-\mu) + \varphi_i] \quad (5.16)$$

sollen Charakteristika der potenzierten Pulse vorgestellt werden. Die Zeitbegrenzung des Gaußpulses erfolgt im Bereich $0 \leq t \leq t_{ex}$, der von der Bandbreite abhängt. Die Zusammenhänge sind:

- $\beta = \frac{\sqrt{2 \ln 2}}{\pi \cdot B_{6 \text{ dB}}}$ bestimmt die Bandbreite des modulierten Gaußpulses, wobei $B_{6 \text{ dB}}$ die 6 dB-Bandbreite ist.
- $t_{ex} = 6\beta$ ist die Zeit, innerhalb derer der Gaußpuls auf etwa 1% seines Maximalwertes abgeklungen ist.
- $\mu = 3\beta$ sorgt dafür, dass die Einhüllende bei $\frac{1}{2}t_{ex}$ ihr Maximum annimmt.

Abbildung 5.2 veranschaulicht die Pulse $s_i(t)$ mit $\varphi_1 = 0^\circ$, $\varphi_2 = -120^\circ$ und $\varphi_3 = 120^\circ$ im Zeitbereich und im Frequenzbereich. Für diese Pulse gilt:

$$s_S(t) = \sum_{i=1}^3 s_i(t) = 0 \quad (5.17)$$

Erwartungsgemäß zeigen jeweils die $s_i(t)$, $s_i^2(t)$ und $s_i^3(t)$ im Zeitbereich dieselbe Einhüllende und besitzen dasselbe Betragsspektrum. Durch das Quadrieren entstehen eine 0. Harmonische und eine 2. Harmonische. Die 0. Harmonische 2. Ordnung ist ein durch $\zeta(t)$ spektral verbreiterter Gleichanteil, der folgerichtig seine Phase nicht mit der Trägerphase φ_i ändert. Bei der 2. Harmonischen tritt eine Verdopplung der Trägerphase auf, wobei $2 \cdot 120^\circ = 240^\circ \Leftrightarrow (-120^\circ)$ und $2 \cdot -120^\circ = -240^\circ \Leftrightarrow 120^\circ$ gilt. Offensichtlich ist die Phasenverteilung der 2. Harmonischen dieselbe wie bei der 1. Harmonischen. Eine Aufsummierung der $s_i^2(t)$ ließe also die 2. Harmonische herausfallen. Zur Abbildung der 2. Harmonischen muss eine andere Phasenkodierung oder eine andere Auswertung erfolgen. Die Spektren $S_i^3(\omega)$ weisen eine 1. Harmonische und eine 3. Harmonische auf. Diese 1. Harmonische 3. Ordnung lässt sich durch das Phasenspektrum nicht von der 1. Harmonischen 1. Ordnung in $S_i(\omega)$ differenzieren und fällt daher bei der Summation ebenfalls heraus. Amplitudenkodierte Pulssequenzen ermöglichen die Unterscheidung der 1. Harmonischen 3 [47]. Ordnung von der 1. Harmonischen 1. Ordnung, denn die Amplitude

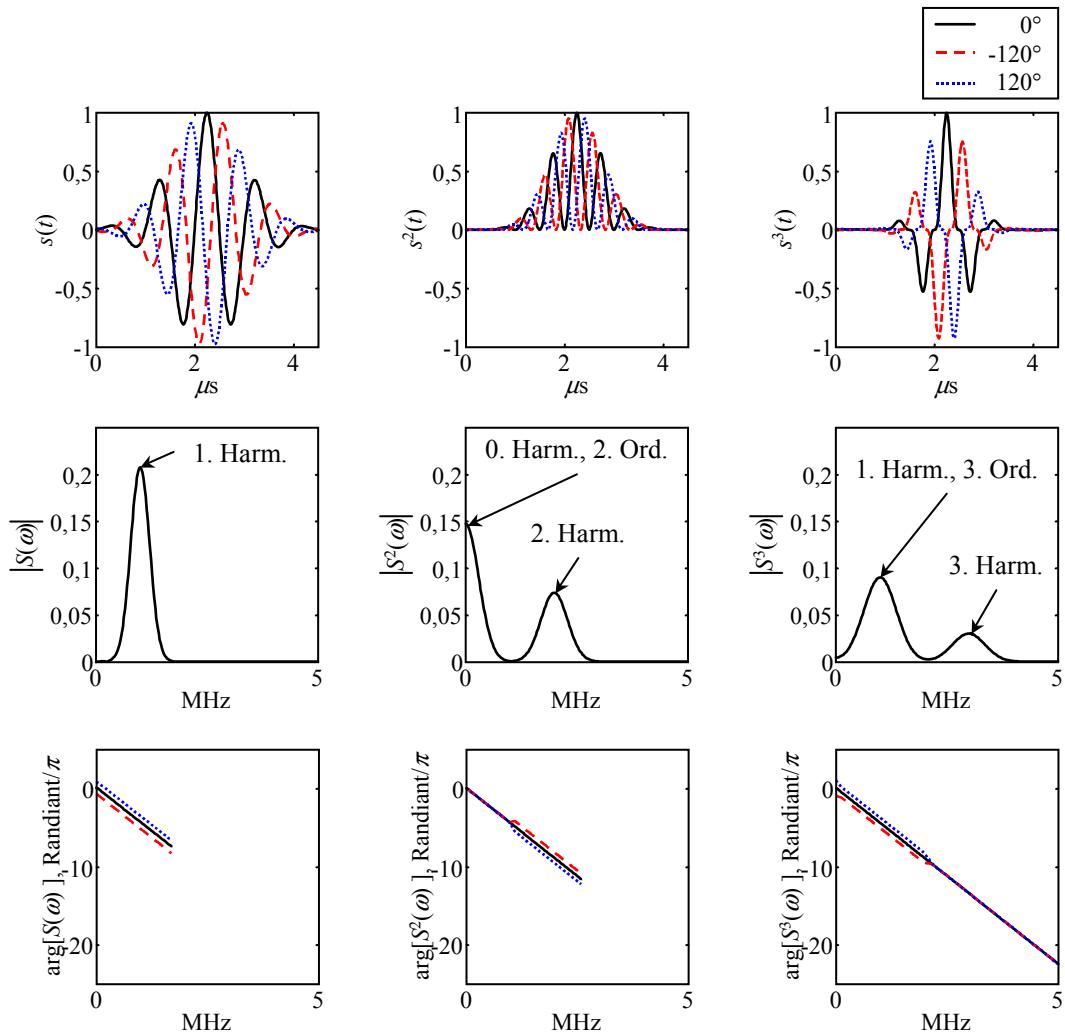


Abbildung 5.2: Darstellung eines modulierten Gaußpulses in erster, zweiter und dritter Potenz. Im Zeitbereich ist zu erkennen, dass die Einhüllende unabhängig von den betrachteten drei Trägerphasen ($0^\circ, -120^\circ, 120^\circ$) ist. Dementsprechend sind auch die Betragsspektren für alle Trägerphasen identisch. Die Phasenspektren zeigen, dass die Phase einer m ten Harmonischen dem m fachen der Trägerphase bei gleicher Frequenz entspricht.

erstgenannter Harmonischer wird in die dritte Potenz erheben, sodass diese Spektralkomponente bei einer Differenzbildung gemäß Gleichung (5.4) nicht herausfällt. Die 3. Harmonische ist durch eine Verdreifachung der Trägerphasen gekennzeichnet und wird in $s_3(t)$ genauso wie die 0. Harmonische 2. Ordnung nicht ausgelöscht.

Weitere Erkenntnisse liefert eine verallgemeinerte Analyse phasenkodierter Pulssequenzen. Die gesendete Sequenz soll aus einer Folge von N phasenkodierten Pulsen bestehen. Um analog zu Gleichung (5.12) eine Verschiebung der Trägerphase durch komplexe Wichtung durchführen zu können, müssen die analytischen Signale der Echos oder die Echos im Basisband betrachtet werden. Die analytischen Signale sind im vorliegenden Fall anschaulicher, da die Frequenzen der Harmonischen offensichtlich auftreten. Die Signalverarbeitung wäre genauso im Basisband durchführbar. Die Quadraturdemodulation erfordert ggf. eine Mischfrequenz ω_M , die größer ist als ω_0 , um die Bedingung nicht zu verletzen, dass die höchste vorkommende Frequenz am Eingang des Mischers kleiner $2\omega_M$ sein muss. Der Übergang zu analytischen Signalen darf erst nach Durchlaufen des nichtlinearen Systems erfolgen, da bei nichtlinearen Systemen die Analogien für analytische Signale und reelle Signale nicht mehr gelten.

Vereinfachend sollen $h(t) = 1$ und $\xi(t) = 1$ angenommen werden. Damit wird ein einziger Streuer mit dem nicht zeitbegrenzten Träger abgebildet, sodass keine axiale Auflösung erzielt wird. Die Vereinfachungen werden vorgenommen, da sie auf die Beurteilung der Effektivität einer phasenkodierten Pulsfolge keinen grundsätzlichen Einfluss haben, die Ergebnisse sich aber erheblich einfacher interpretieren lassen. Die Hüllkurve $\xi(t)$ bestimmt, wie Abbildung 5.2 illustriert, die Bandbreite der Harmonischen. Durch die Potenzierung von $\xi(t)$ besitzt z. B. die 1. Harmonische 3. Ordnung im vorliegenden Fall eine größere Bandbreite als die 1. Harmonische 1. Ordnung, die dem Sendesignal entspricht. Auf die Separierbarkeit hat $\xi(t)$ keinen Einfluss, da die Phasenbeziehungen, die zur Auslösung bestimmter Spektralkomponenten führen, nicht durch $\xi(t)$ verändert werden. Ggf. sind die im Folgenden diskutierten analytischen Lösungen für beliebige $\xi(t)$ einfach zu simulieren, um die entsprechenden Spektren zu erhalten.

Die Echos sind durch eine Taylor-Reihe M ter Ordnung

$$e_i(t) = \sum_{m=1}^M a_m [\cos(\omega_0 t + \varphi_i)]^m = \sum_{m=1}^M \frac{a_m}{2^m} b_m(i, t) \quad (5.18)$$

5.3 Abbildung von Nichtlinearitäten mithilfe kodierter Pulssequenzen

gegeben. Um bei der Summation zur Bildung des resultierenden Echosignals $e_S(t)$ aus oben genannten Gründen komplexe Wichtungen einführen zu können, wird das zum reellen Signal $e_i(t)$ gehörende analytische Signal $e_{i+}(t)$ betrachtet:

$$e_S(t) = \operatorname{Re} \left\{ \sum_{i=1}^N \alpha_i e_{i+}(t) \right\} = \operatorname{Re} \left\{ \sum_{i=1}^N \alpha_i \sum_{m=1}^M \frac{a_m}{2^m} b_{m+}(i, t) \right\}, a_m \in \mathbb{R}, \quad (5.19)$$

$$e_S(t) = \sum_{m=1}^M \frac{a_m}{2^m} \operatorname{Re} \left\{ \sum_{i=1}^N \alpha_i b_{m+}(i, t) \right\} = \sum_{m=1}^M \frac{a_m}{2^m} \Sigma_m(t) \quad (5.20)$$

Das analytische Signal $b_{m+}(i, t)$ kann aus

$$b_m(i, t) = 2^m \cdot [\cos(\omega_0 t + \varphi_i)]^m \quad (5.21)$$

abgeleitet werden:

$$b_m(i, t) = (e^{j(\omega_0 t + \varphi_i)} + e^{-j(\omega_0 t + \varphi_i)})^m \quad (5.22)$$

$$= \sum_{k=0}^m \binom{m}{k} e^{j(m-2k)\omega_0 t} e^{j(m-2k)\varphi_i} \quad (5.23)$$

Werden aus der Summe in Gleichung (5.23) nur die Summanden berücksichtigt, die zum rechtsseitigen Spektrum gehören, folgt daraus nach Multiplikation mit dem Faktor 2 das analytische Signal $b_{m+}(i, t)$. Nach einer Substitution der Summenindizes ist dann:

$$\Sigma_m(t) = \begin{cases} \operatorname{Re} \left\{ \binom{m}{\frac{m}{2}} \sum_{i=1}^N \alpha_i + 2 \cdot \sum_{k=1}^{\frac{m}{2}} \binom{m}{\frac{m}{2}-k} e^{j2k\omega_0 t} \sum_{i=1}^N \alpha_i e^{j2k\varphi_i} \right\} & m \text{ gerade} \\ \operatorname{Re} \left\{ 2 \cdot \sum_{k=1}^{\frac{m+1}{2}} \binom{m}{\frac{m+1}{2}-k} e^{j(2k-1)\omega_0 t} \sum_{i=1}^N \alpha_i e^{j(2k-1)\varphi_i} \right\} & m \text{ ungerade} \end{cases} \quad (5.24)$$

Dieses Ergebnis wird im Folgenden für unterschiedliche Phasenkodierungen ausgewertet.

5.3.2.1 Pulssequenzen mit symmetrischer Phasenverteilung

Die Unterdrückung der 1. Harmonischen ist mit $\alpha_i = 1$ für alle Pulssequenzen mit symmetrischer Phasenverteilung

$$\varphi_i = \frac{2\pi(i-1)}{N}, i = 1 \dots N, N > 1 \quad (5.25)$$

erfüllt. Gleichzeitig werden m te Harmonische ausgelöscht, für die

$$m \neq k \cdot N, k \in \mathbb{N} \quad (5.26)$$

ist. Die 0. Harmonische wird, sofern diese tatsächlich entsteht und ausbreitungsfähig ist, in jedem Fall abgebildet.

Die Pulsinversion ($N = 2$) ist also geeignet, alle geradzahligen Harmonischen abzubilden. Eine symmetrische 3-Puls-Sequenz kann die 3. Harmonische, die 6. Harmonische etc. abbilden. Unter Berücksichtigung der Bandbreite eines Schallwandlers wird klar, dass Pulssequenzen mit symmetrischer Phasenverteilung für $N > 3$ nicht sinnvoll sind, sofern das hier angenommene Modell der Nichtlinearität zutreffend ist. Im Vorgriff auf im Weiteren dokumentierte Messungen ist festzustellen, dass das angenommene Modell für Mikroblasen nur begrenzt anwendbar ist. Tatsächlich sind Mikroblasenechos im Spektralbereich der 1. Harmonischen ohne Amplitudenkodierung identifizierbar, und phasenkodierte Pulssequenzen mit symmetrischer Phasenverteilung liefern, zumindest unter Einsatz von optimierten Empfangsfiltern, eine Abbildung von Mikroblasen auch in Frequenzbereichen, in denen laut Modell keine Spektralkomponenten nutzbar sein sollen. Eine genauere Betrachtung des Modells ist trotzdem sinnvoll, da sie zusätzliche Erkenntnisse liefert. Die diskutierten Sequenzen finden nicht nur für die Abbildung von Mikroblasen Anwendung, sondern auch für die Geweabbildung durch das bereits erwähnte Tissue Harmonic Imaging.

5.3.2.2 Pulssequenzen mit asymmetrischer Phasenverteilung

Ein Ausweg aus der Problematik der Auslöschung Harmonischer durch symmetrische Phasenkodierung ist die asymmetrische Phasenkodierung. Aus Gründen, die noch erläutert werden, werden im Folgenden exemplarisch asymmetrische Phasenkodierungen von 3-Puls-Sequenzen besprochen. Die Phasen sollen die Symmetrie

$$\varphi_1 = 0, \varphi_2 = -\varphi_3 \quad (5.27)$$

aufweisen. Die gewichtete Summation gemäß (5.24) ist nicht normiert, weshalb $\alpha_1 = 1$ als Normierung festgelegt wird. Aus der Betrachtung eines Zeigerdiagramms ist anschaulich, dass

$$\alpha_2 = \alpha_3 = -\frac{1}{2 \cos \varphi_2} \quad (5.28)$$

zur Unterdrückung der 1. Harmonischen führt. Um die Effektivität einer solchen Sequenz zu bewerten, werden die $\Sigma_1(t)$, $\Sigma_2(t)$ und $\Sigma_3(t)$ anhand von Gleichung (5.23) bestimmt:

$$\begin{aligned} \Sigma_1(t) &= 2\operatorname{Re} \left\{ e^{j\omega_0 t} \sum_{i=1}^N \alpha_i e^{j\varphi_i} \right\} = 2\operatorname{Re} \left\{ e^{j\omega_0 t} \left[1 - \frac{e^{j\varphi_2} + e^{-j\varphi_2}}{2 \cos \varphi_2} \right] \right\} \\ &= 2\operatorname{Re} \left\{ e^{j\omega_0 t} \left[1 - \frac{2 \cos \varphi_2}{2 \cos \varphi_2} \right] \right\} = 0, \end{aligned} \quad (5.29)$$

$$\begin{aligned} \Sigma_2(t) &= 2 + 2\operatorname{Re} \left\{ e^{j2\omega_0 t} \sum_{i=1}^N \alpha_i e^{j2\varphi_i} \right\} = 2 + 2\operatorname{Re} \left\{ e^{j2\omega_0 t} \left[1 - \frac{2 \cos 2\varphi_2}{2 \cos \varphi_2} \right] \right\} \\ &= 2 + 2 \cos 2\omega_0 t \cdot \left[\frac{\cos \varphi_2 - 2 \cos^2 \varphi_2 + 1}{\cos \varphi_2} \right], \end{aligned} \quad (5.30)$$

$$\begin{aligned} \Sigma_3(t) &= 0 + 2\operatorname{Re} \left\{ e^{j3\omega_0 t} \sum_{i=1}^N \alpha_i e^{j3\varphi_i} \right\} = 2\operatorname{Re} \left\{ e^{j3\omega_0 t} \left[1 - \frac{e^{j3\varphi_2} + e^{-j3\varphi_2}}{2 \cos \varphi_2} \right] \right\} \\ &= 2\operatorname{Re} \left\{ e^{j3\omega_0 t} \left[1 - \frac{4 \cos^3 \varphi_2 - 3 \cos \varphi_2}{2 \cos \varphi_2} \right] \right\} = 2\operatorname{Re} \left\{ 2e^{j3\omega_0 t} \left[1 - \cos^2 \varphi_2 \right] \right\} \\ &= 4 \cos 3\omega_0 t \cdot \left[1 - \cos^2 \varphi_2 \right] \end{aligned} \quad (5.31)$$

Die Summanden $\Sigma_2(t)$ und $\Sigma_3(t)$ geben Aufschluss über die 2. und 3. Harmonische, die aus der entsprechenden Potenzierung des Trägers hervorgehen. Höhere Potenzen, die 2. und 3. Harmonische höherer Ordnung generieren, werden vernachlässigt.

Die Abbildung 5.3 stellt die Amplitude der 2. und 3. Harmonischen sowie der Wichtung $\alpha_2 = \alpha_3$ als Funktion der Phasenkodierung durch $\varphi_2 = -\varphi_3$ dar. Bei der Interpretation dieses Ergebnisses ist zu berücksichtigen, dass die großen Amplituden der 2. und 3. Harmonischen in der Nähe von $\varphi_2 = \frac{\pi}{2}$ nur aus dem Anwachsen der Wichtung $\alpha_2 = \alpha_3$

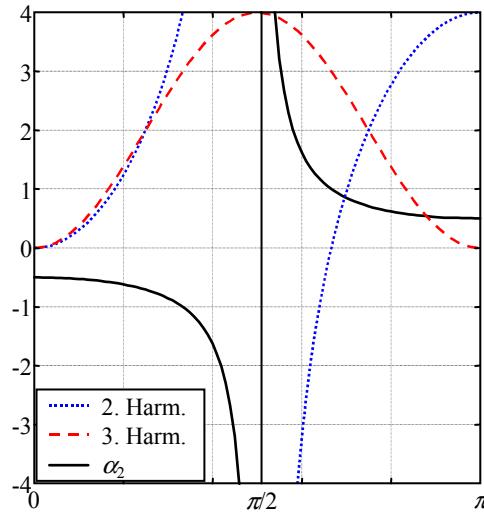


Abbildung 5.3: Amplitude der 2. Harmonischen und der 3. Harmonischen sowie Wichtung $\alpha_2 = \alpha_3$ als Funktion des Phasenwinkels $\varphi_2 = -\varphi_3$.

resultieren, die keinen Gewinn an Signal-Rausch-Verhältnis bedeutet. In diesem Sinne ist nur eine Summation mit $|\alpha_2| = |\alpha_3| \approx 1$ günstig. Eine Phasenkodierung mit $\varphi_2 = \frac{\pi}{2}$ führt zur Auslöschung der 2. Harmonischen. Eine Sequenz mit $\varphi_2 = \pi$ entspricht der Pulsinversion, wobei die Pulse zwei und drei die gleiche Phase besitzen und daher z. B. mit dem Faktor $\alpha_2 = \alpha_3 = 0,5$ gewichtet werden. Die Pulsinversion detektiert die 2. Harmonische besonders effektiv, die 3. Harmonische jedoch gar nicht.

5.3.2.3 Asymmetrische Phasenkodierungen als Untergruppen symmetrischer Phasenkodierungen

Phasenkodierte Pulssequenzen mit $\varphi_2 = -\varphi_3 = 0,4\pi = 72^\circ$ und $\varphi_2 = -\varphi_3 = 0,8\pi = 144^\circ$ detektieren die 2. und die 3. Harmonische mit gleichem Amplitudenverhältnis. Die absoluten Amplituden unterscheiden sich für diese beiden Fälle aufgrund einer unterschiedlichen Skalierung, denn $\alpha_2(0,4\pi) \approx -1,618$ und $\alpha_2(0,8\pi) \approx 0,618$. Innerhalb einer symmetrischen 5-Puls-Sequenz mit

$$\varphi_i = \frac{2\pi(i-1)}{5} = 0,4\pi(i-1), i = 1 \dots 5 \quad (5.32)$$

bilden drei aufeinanderfolgende Pulse eine asymmetrische 3-Puls-Sequenz mit $\varphi_2 = -\varphi_3 = 0,4\pi$. So lassen sich aus den Echos einer symmetrischen 5-Puls-Sequenz 5 Untergruppen von jeweils 3 Echos ableiten, die als Echos einer asymmetrischen 3-Puls-Sequenz mit $\varphi_2 = -\varphi_3 = 0,4\pi$ angesehen werden können. Genauso lassen sich 5 Untergruppen von jeweils 3 Echos ableiten, die Echos einer asymmetrischen 3-Puls-Sequenz mit $\varphi_2 = -\varphi_3 = 0,8\pi$ entsprechen. Aus den insgesamt 10 Untergruppen folgen durch gewichtete Summation gemäß (5.24) und anschließender Hüllkurvendektion 10 A-Linien, die dieselben Streuer basierend auf der 2. und 3. Harmonischen abbilden. Nach Korrektur der oben erwähnten unterschiedlichen Skalierung schöpft eine Mittelung der A-Linien das durch die 5 gesendeten Pulse verfügbare Signal-Rausch-Verhältnis aus. Da die Mittelung nach Hüllkurvendektion inkohärent ist, bleibt die Information über die Harmonischen erhalten, während eine kohärente Mittelung der Echos gemäß den Ausführungen im Abschnitt 5.3.2.1 zur Auslöschung der 2. und 3. Harmonischen führt. Ein weiterer Effekt, der durch Nichtlinearität und inkohärente Mittelung zustande kommt, ist eine Verringerung der Varianz der Echoamplitude durch Speckle. Bekannt ist ein Verfahren, welches als „Frequency Compounding“ bezeichnet wird [78]. Speckle entstehen durch Interferenz gestreuter Wellen bei kohärenter Anregung. Eine Aufteilung des Empfangsspektrums in nicht-überlappende Frequenzbereiche, wie dies in Abschnitt 4.1.2.4 zur Bestimmung der spektralen Balance dargestellt ist, führt auf A-Linien, deren Speckle-Muster unkorreliert ist, so dass eine Mittelung die Ausprägung der Speckle vermindert. Diese konventionelle Form des Frequency Compounding verringert die axiale Auflösung, da die Empfangsbandbreite in Subbänder aufgeteilt wird. Nach der inkohärenten Mittelung ist nur noch die Bandbreite der Subbänder für die Auflösung maßgeblich. Nichtlineare Effekte ermöglichen eine andere Form des Frequency Compounding, die in dieser Arbeit als „Nonlinear Frequency Compounding“ bezeichnet wird. Da die Phase der 0. Harmonischen unabhängig von der Trägerphase ist, die Phasen der übrigen Harmonischen von dieser aber abhängen, werden durch Summation von Echos, die aus Sendesignalen mit unterschiedlicher Trägerphase resultieren, unterschiedliche Interferenzmuster gebildet. Damit sind die Speckle-Muster in den oben genannten 10 A-Linien teilweise unkorreliert. Simulationen haben ergeben, dass das durch Speckle bestimmte Signal-Rausch-Verhältnis einer solchen A-Linie erwartungsgemäß bei 1,91 liegt. Die Mittelung der 10 A-Linien erhöht das SNR auf 2,4. In vitro Experimente mit Kontrastmittel haben eine Erhöhung des SNR von 1,8 auf 3 ergeben. Das in vitro ein besseres SNR erzielt wurde, ist wahrscheinlich durch eine

zusätzliche Dekorrelation der Speckle-Muster zu erklären, die eintritt, wenn sich die beobachteten Mikroblasen bewegen oder wenn sich diese z. B. durch die Schalleinwirkung verändern.

5.4 Optimierte Empfangsfilter

Die Abbildung von Nichtlinearitäten mittels Pulssequenzen basiert auf der im Abschnitt 5.3 erläuterten Linearitätsüberprüfung. Selbst wenn in einem linearen Medium ein linearer Streuer vermessen wird, ist unter realen Bedingungen und unter Verwendung kommerzieller Ultraschallsysteme nicht damit zu rechnen, dass die gewichtete Überlagerung der empfangenen Echos identisch Null ist. Der wichtigste Grund hierfür ist darin zu sehen, dass die vorgesehenen Pulse nicht exakt genug reproduziert werden. So besteht zwar keine Notwendigkeit, eine gewünschte Einhüllende $\zeta(t)$ exakt zu reproduzieren, jedoch muss die tatsächlich erzeugte Einhüllende für alle Pulse der Sequenz identisch sein. Genauso ist es nicht notwendig, die gewünschten Trägerphasen genau zu reproduzieren, aber die Differenzen der Phasenspektren müssen über den gesamten betrachteten Frequenzbereich konstant sein. In Anbetracht der geforderten Breitbandigkeit der Sendepulse sind diese Bedingungen nicht einfach einzuhalten.

Solange bei amplituden- oder phasenkodierten Pulssequenzen nur frequenzunabhängige Abweichungen der gewünschten Amplitude und Phase auftreten, können diese in den α_i in Gleichung (5.24) berücksichtigt werden. Sind die Abweichungen frequenzabhängig, so bedeutet dies, dass die Wichtungen α_i durch Filter ersetzt werden müssen, die Amplitude und Phase frequenzabhängig korrigieren können. Solche empfangsseitigen Filter können gleichzeitig die Aufgabe der in Ultraschallsystemen ohnehin vorhandenen Empfangsfilter übernehmen, die zur Optimierung des Signal-Rausch-Verhältnisses dienen. Insbesonders qualitativ hochwertige Ultraschallsysteme realisieren diese Filter dynamisch, d. h. tiefenabhängig, und bieten so für jede Tiefe einen Kompromiss zwischen axialer Auflösung und Signal-Rausch-Verhältnis. Aufgrund des Kompromisses zwischen der Realisierung eines auflösungsoptimalen inversen Filters und eines SNR-optimalen Suchfilters (engl. „matched filter“) werden derartige Filter auch als „fehlangepasste Filter“ (engl. „mismatched filter“) bezeichnet.

5.4.1 Problemstellung

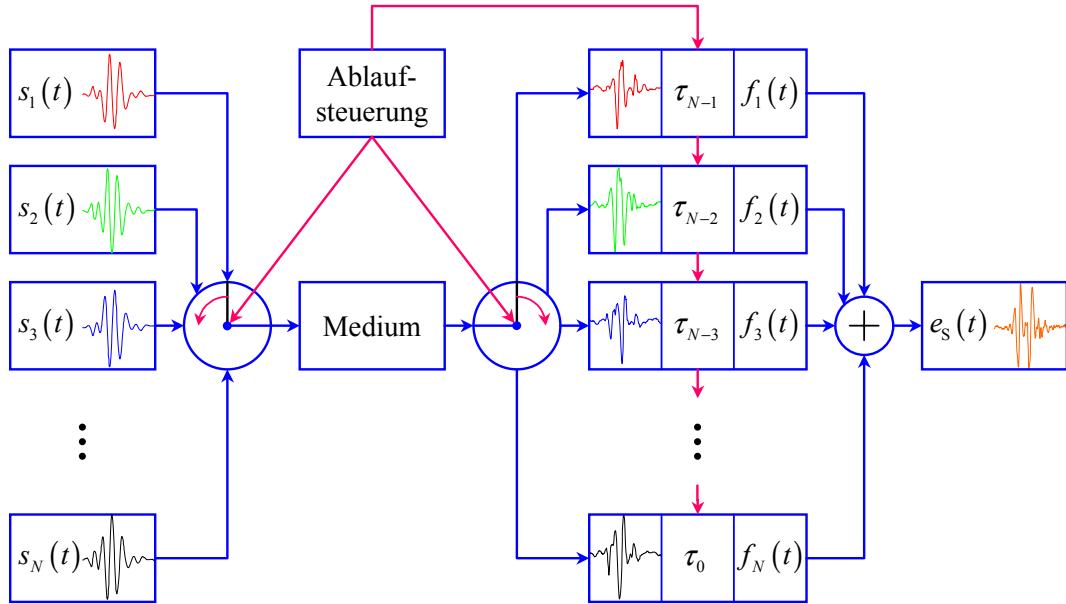


Abbildung 5.4: Blockdiagramm zum Einsatz von optimierten Empfangsfiltern. Zu jedem Puls einer Pulssequenz existiert ein Filter. Die Empfangsfilter optimieren den Kontrast als Energieverhältnis, den zwei unterschiedliche Medien im resultierenden Empfangssignal $e_S(t)$ zeigen. Die Auslegung der Filter basiert auf Trainingsdaten, sodass Charakteristika eines realen Ultraschallsystems berücksichtigt werden können.

Das Blockdiagramm zeigt die vorgeschlagene Realisierung eines Ultraschallsystems, welches für jeden Puls $s_i(t)$ einer Sendepulssequenz ein empfangsseitiges Filter mit der Impulsantwort $f_i(t)$ vorsieht. Nach dem Durchlaufen der Filter werden die Echos aufsummiert, um ein resultierendes Echo $e_S(t)$ zu erhalten. Die Verzögerungsglieder τ_i tragen der Tatsache Rechnung, dass die Sendepulse nicht gleichzeitig gesendet werden, sondern nacheinander im zeitlichen Abstand T_{pri} . Die Verzögerungsglieder speichern die Echos, bis sie gefiltert und kohärent aufsummiert werden.

Ein plausibler Ansatz zur Bestimmung der Filter wäre eine Auslegung als inverse Filter. Beispielsweise könnte mit einem Hydrophon das akustische Signal $a \left(t - \frac{z}{c_0} \right)$ vermessen werden, das ein definierter Sendepuls $s(t)$ in der Entfernung z vom Schallwandler hervorruft. Durch Entfaltung folgt aus einer solchen Messung die Impulsantwort $f(t)$ des inversen Filters:

$$f(t) = \mathfrak{F}^{-1} \left\{ \frac{\mathfrak{F}\{s(t)\}}{\mathfrak{F}\left\{a\left(t - \frac{z}{c_0}\right)\right\}} \right\} \quad (5.33)$$

Es ist hinreichend bekannt, dass die Bestimmung eines inversen Filters problematischer ist, als obige Gleichung den Anschein gibt. Rauschen und Nullstellen im Spektrum $\mathfrak{F}\left\{a\left(t - \frac{z}{c_0}\right)\right\}$ bereiten erhebliche Probleme.

Anstatt inverser Filter sollen an dieser Stelle Filter bestimmt werden, die anhand von Trainingsdaten so optimiert sind, dass aufgrund des Summensignals $e_S(t)$ eine bestmögliche Unterscheidbarkeit von zwei Medien gegeben ist.

5.4.2 Filterentwurf

Das im Blockdiagramm der Abbildung 5.4 dargestellte System soll im Folgenden systemtheoretisch beschrieben werden, um zu einer Darstellung zu gelangen, die den Entwurf der optimierten Empfangsfilter durch Lösung eines Eigenwertproblems ermöglicht [125].

Die Sendepulsfolge ist auf einer kontinuierlichen Zeitachse durch

$$s(t) = \sum_{i=1}^N s_i(t - (i-1)T_{\text{pri}}) \quad (5.34)$$

gegeben. Im Allgemeinen werden die Pulse der Pulssequenz aus bereits dargelegten Gründen die Form

$$\begin{aligned} s_i(t) &= G_i \cdot \xi_i(t) \cdot \cos(\omega_i t + \varphi_i), \\ G_i, \omega_i, \varphi_i &\in \mathbb{R}, \\ \xi_i(t) &\approx \xi(t), \\ \omega_i &\approx \omega_0 \end{aligned} \quad (5.35)$$

besitzen. Bezuglich des Filterentwurfs unterliegen die Sendepulse keinen Beschränkungen. In $s(t)$ sollen lineare und nichtlineare Eigenschaften inklusive der elektro-akustischen Wandlung enthalten sein.

Jeder gesendete Puls $s_i(t)$ resultiert in einem Echo $e_i(t)$, welches das beschallte Medi-

um sowie alle empfangsseitigen Signalwandlungen und Übertragungsfunktionen beschreibt, sofern diese durch das bandbegrenzte Sendesignal erfassbar sind. Ein Beschränkung auf lineare Systeme kann an dieser Stelle nicht erfolgen, denn insbesondere die Abbildung nichtlinearer Streuung ist Ziel des Ansatzes. Zulässig ist die Annahme, dass das Ultraschallsystem inklusive des Mediums kein Gedächtnis über das Zeitintervall T_{pri} besitzt, sodass eine Funktion $q(s(t))$ einen Zusammenhang zwischen Sendepuls und Echo herstellt:

$$e_i(t) = q(s(t)) \quad (5.36)$$

Zur Vereinfachung wird die durch t beschriebene Zeitachse mit jedem gesendeten Puls Null zurückgesetzt. Die Empfangssignale $e_i(t)$ durchlaufen die Empfangsfilter mit den Impulsantworten $f_i(t)$, werden danach aufsummiert und ergeben so das resultierende Echo

$$e_S(t) = \sum_{i=1}^N e_i(t) * f_i(t). \quad (5.37)$$

Im Sinne der Linearitätsüberprüfung wäre zu fordern, dass die Impulsantworten der Filter so gewählt werden, dass für ein lineares Medium und empfangsseitig lineares Abbildungssystem gilt:

$$e_S(t) = 0 \quad \forall t \quad (5.38)$$

Selbst unter den angeführten Randbedingungen und unter der Bedingung, dass rauschfreie Systeme betrachtet werden, müssen die Filter eine Bandbreitenbeschränkung einführen, falls die Sendepulse nicht exakt denselben Frequenzbereich abdecken. Jegliche Nichtlinearität wird im Allgemeinen dazu führen, dass $e_S(t) \neq 0$ ist.

Wie die Abbildungen 4.11 und 4.12 belegen, ist es für die Unterscheidbarkeit zweier Medien nicht erforderlich, dass ein Medium stets mit der Bildintensität $I = 0$ abgebildet wird. Die einfache Klassifikation mittels eines Schwellwerts ist eindeutig, wenn alle Auflösungszellen, die das zu detektierende Medium, z. B. Mikroblasen, enthalten, mit einer größeren Intensität abgebildet werden als solche, die dieses Medium nicht enthalten. Diese Version des zu lösenden Problems bedeutet keinen Verzicht auf Abbildungsqualität, sondern erlaubt eine allgemeinere Formulierung des Problems, die auf einen Lösungsraum

führt, in dem besser geeignete Lösungen gefunden werden können.

Um die Empfangsfilter im Hinblick auf die Unterscheidung eines Medium 1M von einem Medium 2M optimieren zu können, müssen Charakteristika der Medien bekannt sein, die durch Funktionen der Form ${}^1q(s(t))$ bzw. ${}^2q(s(t))$ gegeben sind. Ein zuverlässiges Verfahren, eine derartige Charakterisierung der Medien zu erhalten, besteht in der Aufnahme von Echos ${}^1e_i(t)$ und ${}^2e_i(t)$ aus den Medien, die als Trainingsdaten bezeichnet werden. Für die Optimierung einer kontrastmittelspezifischen Abbildung soll das Medium 1M Mikroblasen enthalten, das Medium 2M nicht.

Die Optimierung ist nicht auf die Unterscheidung nichtlinearer Streuung von linearer Streuung beschränkt. Es ist auch möglich, Medien aufgrund ihrer frequenzabhängigen Rückstreuung oder aufgrund anderer Charakteristika zu differenzieren und damit die optimierten Filter z. B. zur Gewebedifferenzierung einzusetzen. Die Medien 1M und 2M sind nicht beliebig austauschbar. Dies ist offensichtlich, wenn ein lineares mit einem nichtlinearen Medium verglichen wird. Die Unterdrückung der Echos aus einem linearen Medium mittels der aufgezeigten Methoden verglichen mit einem einzelnen Echo aus demselben Medium um einen Faktor ist durch die linearen Filter unabhängig von der Anregungsamplitude möglich. Die Unterdrückung der Echos aus einem nichtlinearen Medium wird nur für eine Anregungsamplitude optimal sein. Dadurch begründet sich die o. g. Zuordnung der Medien.

Aus den Trainingsdaten resultieren nach Faltung mit den zu optimierenden Filtern und anschließender Summation die Signale

$${}^1e_S(t) = \sum_{i=1}^N {}^1e_i(t) * f_i(t), \quad (5.39)$$

$${}^2e_S(t) = \sum_{i=1}^N {}^2e_i(t) * f_i(t). \quad (5.40)$$

Der Klassifikationsfehler ε lässt sich nicht in genügend einfacher Form durch ${}^1e_S(t)$ und ${}^2e_S(t)$ ausdrücken und ist daher als Optimierungskriterium ungeeignet. Stattdessen wird als Optimierungskriterium der Kontrast

$$\chi(f_i(t)) = \frac{\int_t^t [{}^1e_S(t)]^2 dt}{\int_t^t [{}^2e_S(t)]^2 dt} \quad (5.41)$$

als Energieverhältnis definiert. Zwar wird die Optimierung von χ nicht auf eine Lösung für $f_i(t)$ führen, die den Klassifikationsfehler ε minimiert, jedoch ist plausibel, dass die Maximierung von χ in die Richtung des eigentlich gesuchten Maximums führt. Die Integrationsgrenzen erlauben die Wahl eines Tiefenbereiches, in dem die Optimierung ausgeführt wird. Um dynamische Empfangsfilter zu entwerfen, kann die Optimierung für unterschiedliche Tiefen ausgeführt werden.

Eine einzige Strahllinie liefert zu wenig Information über die Medien für ein zuverlässiges Optimierungsergebnis. Die Erweiterung auf K Strahllinien ergibt:

$$\chi(f_i(t)) = \frac{\frac{1}{K_1} \sum_{k=1}^{K_1} \int_t^t [{}^1{}_k e_S(t)]^2 dt}{\frac{1}{K_2} \sum_{k=1}^{K_2} \int_t^t [{}^2{}_k e_S(t)]^2 dt} \quad (5.42)$$

Die Signalverarbeitung findet im diskreten Zeitbereich statt, wobei die Filter als Filter mit endlicher Impulsantwort, sogenannte FIR-Filter (engl. „Finite Impulse Response (FIR) filters“), realisiert werden. Die Anzahl der Koeffizienten wird mit J festgesetzt. Die Zeitdiskretisierung verwendet die Bezeichnungen bzw. Konvertierungen

$$t = l \cdot T, l \in \mathbb{Z}, T \in \mathbb{R}^+, \quad (5.43)$$

wobei T das Abtastintervall der Zeitdiskretisierung darstellt. Das Abtastintervall soll so gewählt sein, dass das Abtasttheorem eingehalten wird.

Die Einführung einer Zeitverschiebung sorgt dafür, dass sich der gewünschte Tiefenbereich, der durch die Zeitspanne $L \cdot T$ gegeben ist, bei $0 \cdot T$ beginnt. Dann ist

$$\chi(f_i(l \cdot T)) = \frac{\frac{1}{K_1} \sum_{k=1}^{K_1} \sum_{l=0}^{L_1+J-2} \left[\sum_{i=1}^N {}_k e_i(l \cdot T) * f_i(l \cdot T) \right]^2}{\frac{1}{K_1} \sum_{k=1}^{K_2} \sum_{l=0}^{L_2+J-2} \left[\sum_{i=1}^N {}_k e_i(l \cdot T) * f_i(l \cdot T) \right]^2}, \quad (5.44)$$

wobei die Schreibweise $[e(l \cdot T)]^2$ ein Quadrieren der Abtastwerte bedeutet.

Die Faltung $e_i(l \cdot T) * f_i(l \cdot T)$ impliziert eine weitere Summation

$$e_i(l \cdot T) * f_i(l \cdot T) = \sum_{\tau=0}^{J-1} e_i(l - \tau) \cdot f_i(\tau), \quad e_i(l) = \begin{cases} 0 & l < 0 \\ e_i(l) & 0 \leq l < L \\ 0 & l \geq L \end{cases}, \quad (5.45)$$

die aufgrund der Realisierung der Filter durch FIR-Filter als Multiplikation einer Matrix mit einem Vektor geschrieben werden kann [44]:

$$e_i(l \cdot T) * f_i(l \cdot T) = \mathbf{E}_i \cdot f_i, \quad (5.46)$$

$$\mathbf{E}_i = \underbrace{\begin{bmatrix} e_{i,0} & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ e_{i,1} & e_{i,0} & 0 & \cdots & 0 \\ e_{i,2} & e_{i,1} & e_{i,0} & & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & & \\ e_{i,L-1} & e_{i,L-2} & e_{i,L-3} & \cdots & \\ 0 & e_{i,L-1} & e_{i,L-2} & \cdots & \\ 0 & 0 & e_{i,L-1} & & \\ \vdots & \vdots & & & \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & e_{i,L-1} \end{bmatrix}}_{J \text{ Spalten}} \quad | \quad L + J - 1 \text{ Zeilen},$$

$$e_{i,l} = e_i(l \cdot T),$$

$$f_i = \begin{pmatrix} f_{i,0} \\ f_{i,1} \\ \vdots \\ f_{i,J-1} \end{pmatrix},$$

$$f_{i,l} = f_i(l \cdot T),$$

Unter Verwendung dieser Schreibweise kann auch die Summation gemäß Gleichung (5.3.2.1) durch Einführung geeigneter Matrizen und Vektoren einfach formuliert werden:

$$e_S(l \cdot T) = \sum_{i=1}^N e_i(l \cdot T) * f_i(l \cdot T) = \mathbf{E} \cdot f, \quad (5.47)$$

$$\mathbf{E} = \begin{bmatrix} \mathbf{E}_1 & \mathbf{E}_2 & \dots & \mathbf{E}_N \end{bmatrix},$$

$$f = \begin{pmatrix} f_1 \\ f_2 \\ \vdots \\ f_N \end{pmatrix}$$

Die Signalenergie zu $|e_S(l \cdot T)|^2$ ist dann:

$$|e_S|^2 = T \cdot \sum_{l=0}^{L+J-2} \left[\sum_{i=1}^N e_i(l \cdot T) * f_i(l \cdot T) \right]^2 = T \cdot f^T \cdot \mathbf{E}^T \cdot \mathbf{E} \cdot f, \quad (5.48)$$

$$e_S = \begin{pmatrix} e_{S,0} \\ e_{S,1} \\ \vdots \\ e_{S,L+J-2} \end{pmatrix}, e_{S,l} = e_S(l \cdot T)$$

Die Erweiterung auf K Strahllinien liefert:

$$\begin{aligned}
 |e_{S,K}|^2 &= T \cdot \sum_{k=1}^K \sum_{l=0}^{L+J-2} \left[\sum_{i=1}^N {}_k e_i(l \cdot T) * f_i(l \cdot T) \right]^2 \\
 &= T \cdot \sum_{k=1}^K f^T \cdot {}_k \mathbf{E}^T \cdot {}_k \mathbf{E} \cdot f = T \cdot f^T \cdot \mathbf{Q} \cdot f, \\
 \mathbf{Q} &= \sum_{k=1}^K {}_k \mathbf{E}^T \cdot {}_k \mathbf{E}
 \end{aligned} \tag{5.49}$$

Der Kontrast lässt sich nun als

$$\chi(f) = \frac{K_2}{K_1} \cdot \frac{f^T \cdot {}^1 \mathbf{Q} \cdot f}{f^T \cdot {}^2 \mathbf{Q} \cdot f} \tag{5.50}$$

schreiben. Die Matrizen \mathbf{Q} sind quadratisch mit $J \cdot N$ Zeilen und Spalten und enthalten die Auto- bzw. Kreuzkorrelationen für N Sendepulse und J Zeitverschiebungen.

Die Gleichung (5.42) abzuleiten, um so die insgesamt $J \cdot N$ Koeffizienten der Filter zu bestimmen, führt auf ein nichtlineares Gleichungssystem mit $J \cdot N$ Gleichungen. Das Problem kann erheblich vereinfacht werden, indem

$$f^T \cdot {}^2 \mathbf{Q} \cdot f = 1 \tag{5.51}$$

als Nebenbedingung gewählt wird. Diese Nebenbedingung ist erfüllbar, da das ursprüngliche Optimierungsproblem (5.50) invariant gegenüber einer Skalierung der Filter f ist. Bezuglich des Auffindens eines Maximums ist auch die Skalierung $\frac{K_2}{K_1}$ bedeutungslos, sodass

$$\hat{\chi}(f) = f^T \cdot {}^1 \mathbf{Q} \cdot f \tag{5.52}$$

zu maximieren bleibt. Die Lösung des Problems ist mittels der Multiplikatorenmethode von Lagrange möglich [14]. Hierzu sind die Nullstellen der Ableitung von

$$f^T \cdot {}^1 \mathbf{Q} \cdot f + \lambda (f^T \cdot {}^2 \mathbf{Q} \cdot f - 1) \tag{5.53}$$

zu bestimmen:

$${}^1\mathbf{Q} \cdot f + \lambda^2 \mathbf{Q} \cdot f = 0 \quad (5.54)$$

Die Gleichung (5.54) stellt ein allgemeines Eigenwertproblem dar. Da ${}^2\mathbf{Q}$ invertierbar ist, kann (5.54) von links mit $({}^2\mathbf{Q})^{-1}$ multipliziert werden, wodurch das allgemeine in ein spezielles Eigenwertproblem überführt wird:

$$({}^2\mathbf{Q})^{-1} {}^1\mathbf{Q} \cdot f + \lambda \cdot f = 0 \quad (5.55)$$

Die Eigenvektoren von $({}^2\mathbf{Q})^{-1} {}^1\mathbf{Q}$ enthalten jeweils die J Koeffizienten der N Filter. Aufgrund der Dimension der Matrizen ${}^2\mathbf{Q}$ und ${}^1\mathbf{Q}$ existieren $J \cdot N$ Eigenvektoren und damit ebensoviele vollständige Filtersätze f , die Extrema der optimierten Funktion repräsentieren.

Welcher Kontrast χ erzielbar ist, muss für jeden Filtersatz durch Auswertung von (5.50) bestimmt werden. Gerade für große Filterlängen J existieren oft mehrere Filtersätze, die einen ähnlich guten Kontrast erzielen. Diese Tatsache lässt sich nutzen, um durch „Nonlinear Frequency Compounding“ die Abbildungsqualität zu erhöhen (vgl. Abschnitte 5.3.2.3 und 5.4.4). Ein weiters Kriterium, das berücksichtigt werden sollte, ist die erzielbare axiale Auflösung. Im Allgemeinen werden längere Filter die Empfangsbandbreite und damit auch die axiale Auflösung stärker reduzieren. Dies liegt zunächst daran, dass es Frequenzbereiche geben kann, in denen Spektralkomponenten linearer und nichtlinearer Streuung nicht durch die Kodierung der Sendepulse voneinander getrennt werden können. Die Signalenergie in diesen Frequenzbereichen trägt nicht zum Kontrast bei, sondern vermindert diesen. Die optimierten Filter blenden diese Frequenzbereiche aus. Deshalb ist es wichtig, Pulssequenzen zu finden, die die dominierenden Spektralkomponenten zur kontrastreichen Abbildung nutzen können. Des Weiteren verschlechtert Rauschen den Kontrast, da es für kein Medium spezifisch ist. Mit zunehmender Filterlänge nutzen die optimierten Filter solche Spektralkomponenten, die eine Differenzierung der Medien erlauben, immer effektiver. Dabei schränken sie aber die Bandbreite ein, um vornehmlich die Spektralkomponenten zu nutzen, die ein gutes Signal-Rausch-Verhältnis bieten.

5.4.3 Messungen und Betrachtungen zur Wirksamkeit optimierter Filter und Pulssequenzen

Die Wirksamkeit optimierter Empfangsfilter und Pulssequenzen soll in Abhängigkeit verschiedener Parameter analysiert werden. Um Pulssequenzen zu vergleichen, werden für jede Sequenz optimierte Filter gegebener Länge berechnet, sodass die Sequenzen unter „optimalen Bedingungen“ bewertet werden. Zur Beurteilung der Wirksamkeit werden folgende Kriterien eingesetzt:

Kontrast Der Kontrast ist als Verhältnis der Echoenergien abzubildender und zu unterdrückender Streuer gemäß Gleichung (5.50) definiert.

Effektive Bandbreite Die effektive Bandbreite B_{eff} ist ein Maß für die Breitbandigkeit der resultierenden Echosignale ${}^1e_S(t)$ gemäß Abbildung 5.4 bzw. Gleichung (5.39). Da Echos des Mediums 2M im Idealfall in $e_S(t)$ ausgelöscht sind, werden nur Echos des Mediums 1M berücksichtigt. Der Bandbreitenbegriff ist für Spektren, die mehrere dominierende Spektralkomponenten, z. B. die Harmonischen, aufweisen, schlecht zu definieren. Die effektive Bandbreite ist die minimale Bandbreite, über die das Leistungsspektrum integriert werden muss, um die Hälfte der Signalleistung zu erhalten, wobei die Integration auf beliebig viele Frequenzbänder aufgeteilt werden darf. Näherungsweise wird die effektive Bandbreite ermittelt, indem das Leistungsspektrum in eine endliche Anzahl von Frequenzbändern gleicher Breite aufgeteilt wird, in denen jeweils die Leistung berechnet wird. Die effektive Bandbreite ergibt sich dann aus der Anzahl dieser nach Größe absteigend sortierten Teilleistungen, die addiert werden müssen, um die Hälfte der Gesamtleistung zu erhalten. Die effektive Bandbreite lässt sich nicht direkt in axiale Auflösung umrechnen, da diese von der tatsächlichen Pulsdauer und damit auch vom Phasenspektrum abhängt. Im Allgemeinen wird eine Pulskompression notwendig sein, um die Bandbreite nutzbar zu machen.

Klassifikationsfehler Der Klassifikationsfehler wird zusätzlich zum Kontrast berechnet, wenn Bilddaten vorliegen und nicht nur Echos einzelner Streuer oder Streuergruppen.

5.4.3.1 In vitro-Messungen in einer Messzelle

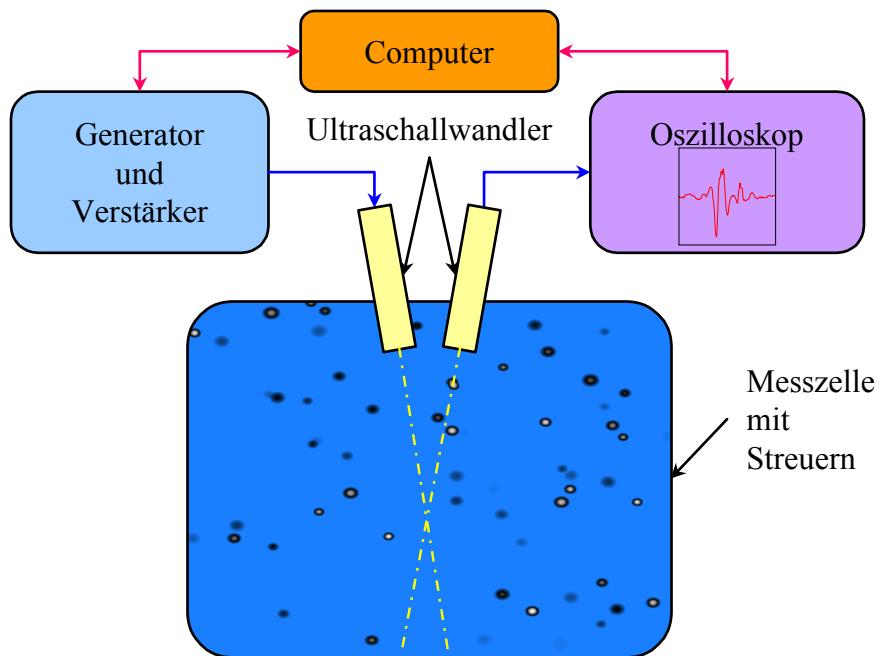


Abbildung 5.5: Messzelle zur Vermessung unterschiedlicher Streuer. Ein Funktionsgenerator erlaubt die Erzeugung beliebiger Pulsformen. Zwei breitbandige Ultraschallwandler, deren Hauptrahlrichtungen sich im Winkel von etwa 20° kreuzen, dienen zum Senden bzw. zum Empfangen. Die Streuer befinden sich in Wasser. Die Echos werden bandpassgefiltert, verstärkt und von einem Speicheroszilloskop digitalisiert. Ein Computer steuert die Datenaufnahme und speichert die aufgezeichneten Echosignale.

Zur Beantwortung der Frage, welche Sendepulsfolgen besonders geeignet für eine kontrastmittelspezifische Abbildung sind, wurden umfangreiche Messungen in einer Messzelle vorgenommen. Der Messaufbau umfasst*:

Signalerzeugung Ein programmierbarer Funktionsgenerator vom Typ LeCroy LW 410A dient zur Erzeugung der untersuchten Pulssequenzen. Das Signal wird von einem breitbandigen, linearen Leistungsverstärker vom Typ ENI A300 verstärkt.

*Ich bedanke mich bei Herrn Dr. Volkmar Uhlendorf, Schering AG, Berlin, der die Messungen durchgeführt und mir die Daten zur Auswertung zur Verfügung gestellt hat.

Ultraschallwandler Zum Senden und zum Empfangen werden getrennte Wandler eingesetzt, deren Hautstrahlrichtungen sich im Fokus unter einem Winkel von etwa 20° schneiden. Die Wandler des Typs V319 der Firma Panametrics sind breitbandig mit einer Mittenfrequenz von 15 MHz.

Messzelle Die Messzelle ist mit Wasser gefüllt. Durch eine schallabsorbierende Auskleidung werden Vielfachreflexionen unterdrückt.

Signalaufnahme Die empfangenen Ultraschallechos werden durch einen Vorverstärker der Firma Miteq um 60 dB verstärkt. Über eine Gleichspannungsentkopplung und einen 20 MHz-Tiefpass werden die Echosignale einem Speicheroszilloskop vom Typ LeCroy 9350AL zugeführt und von diesem digitalisiert. Die aufgenommenen Daten werden im Computer gespeichert. Der Frequenzgang des Empfangswandlers wird in den Daten kompensiert.

Drei Arten von Streuern wurden untersucht, wobei sowohl isolierte Streuer als auch Streuerensemble vermessen wurden:

Lineare Streuer Als lineare Streuer dienten Polymerkugeln mit einem Durchmesser von 0,2 – 0,8 mm.

Levovist-Mikroblasen Als nichtlineare Streuer standen Mikroblasen des Kontrastmittels Levovist[®] zur Verfügung.

Freie Gasblasen Frei Gasblasen wurden erzeugt, indem Mikroblasen, die durch eine Polymerhülle geschützt waren, durch Zerstörung der Hülle mittels Ultraschall freigesetzt wurden.

Folgende Sendepulse wurde untersucht:

Phasenkodierung 4 Trägerphasen: 0° , 90° , 180° , 270°

Amplitudenkodierung 2 Amplituden: Die „normale Amplitude“ (N) entsprach einem Schalldruck von etwa 0,7 MPa im Fokus, die halbe Amplitude (H) dementsprechend etwa 0,35 MPa. Unter den Versuchsbedingungen war keine Zerstörung der Mikroblasen durch die Ultraschallpulse feststellbar.

Sendefrequenz Die Pulse bestanden aus 2 Perioden eines Trägers mit einer Mittenfrequenz von 3 MHz.

Pulsfolge Alle Kombinationen von Phasen und Amplituden waren in einer Sendepulsfolge von 16 Pulsen zusammengefasst, wobei jede Kombination zweimal auftrat. Die Pulsesrepetitionsfrequenz betrug $f_{\text{prf}} = 10 \text{ kHz}$. Die gesamte Pulsfolge wurde viermal wiederholt. Zwischen diesen Wiederholungen lag jeweils eine Wartezeit von 18,5 ms.

Die exakte Struktur der Pulsfolge zeigt folgende Tabelle:.

Nr.	Kode	Nr.	Kode	Nr.	Kode	Nr.	Kode
1	270°N1	5	270°N1	9	270°N2	13	90°N2
2	180°N1	6	180°H1	10	270°H2	14	90°H2
3	90°N1	7	90°H1	11	180°N2	15	0°N2
4	0°N1	8	0°H1	12	180°H2	16	0°H2

Der Kode gibt die Trägerphase, die Amplitude und das erste bzw. zweite Auftreten des gleichen Pulses innerhalb der Pulsfolge wieder. Z. B. bedeutet „180°H1“: 180° Trägerphase, halbe Normalamplitude, erstes Auftreten des Pulses in der Folge. Durch die zweimalige Wiederholung jedes Pulses in der Folge können Einflüsse von Dekorrelation erfasst werden. Die 4fache Repetition der gesamten Pulssequenz sorgt für eine ausreichend große Datenbasis.

Auswertung Aus den insgesamt 16 Pulsen der Folge wurden alle möglichen 2-Puls-, 3-Puls- und 4-Pulssequenzen extrahiert und analysiert. Unter diesen Sequenzen sind also auch reine „Dekorrelations-Sequenzen“, wie z. B. 270°N1, 270°N2. Der Kontrast, den eine solche Sequenz liefert, kann nur aus einer Bewegung oder einer Zerstörung der beobachteten Streuer resultieren, da die zwei Sendepulse identisch sind. Wie bereits erwähnt, wurden keine Hinweise auf Zerstörung von Mikroblasen gefunden. Unter Anwendung optimierter Filter der Länge $J = 1$ sowie der Länge $J = 16$ wurden zum einen die Echos von Levovist®-Mikroblasen und zum anderen die Echos freier Gasblasen bzgl. ihrer Differenzierbarkeit von den Echos linearer Streuer untersucht. Die Filterlänge $J = 1$ entspricht einer gewichteten Überlagerung der Echos mit optimal gewählten Wichtungen. Anhand

des erzielten Kontrastes χ wurden Ranglisten erstellt, die für die jeweils drei besten Kontraste in den Tabellen 5.1, 5.2, 5.3 und 5.4 aufgeführt sind.

Aus den Tabellen sowie einer genaueren Analyse der Daten ergeben sich u. a. diese Schlussfolgerungen:

- Der erzielbare Kontrast wächst mit der Anzahl der Sendepulse, hier 2, 3, und 4 von 16, die berücksichtigt werden. Eine Analyse der Spektren ergibt, dass mit einer symmetrischen 4-Puls-Sequenz ohne Amplitudenkodierung die 2. und die 3. Harmonische abgebildet werden können. Daraus folgt, dass die Beschreibung der nichtlinearen Streuung durch eine nichtlineare Funktion in Form einer Taylor-Reihe unzureichend ist.
- Mit unterschiedlichen Kombinationen von Pulsen sind fast identische Kontraste erzielbar. Dies spricht für die Möglichkeit, das bereits erwähnte „Nonlinear Frequency Compounding“ einzusetzen. Ein bemerkenswerter Effekt besteht darin, dass bei gegebenem Kontrast die effektive Bandbreite in Abhängigkeit von der Pulskombination stark variieren kann. Ggf. sind Pulskombinationen, die eine hohe effektive Bandbreite liefern, zu bevorzugen. Im Hinblick auf Compounding-Ansätze sollten die zu mittelnden A-Linien auf ähnlichen effektiven Bandbreiten beruhen.
- Im Mittel werden mit 90° -Pulsen und 270° -Pulsen bessere Kontraste erreicht als mit 0° -Pulsen und 180° -Pulsen. Für die Abbildung sind also nicht nur Phasenbeziehungen sondern auch absolute Phasenlagen entscheidend.
- Insbesondere bei 2-Puls-Sequenzen waren mit der halben Normalamplitude keine guten Kontraste zu erreichen. Erst bei längeren Sequenzen, d. h. 3-Puls- und 4-Puls-Sequenzen, werden Echos berücksichtigt, die aus Sendepulsen mit halber Normalamplitude resultieren. Zusammen mit der Analyse der Spektren lässt sich schließen, dass bei halber Amplitude die Mikroblasen noch eher linear reagieren.
- Bei einer Filterlänge von $J = 1$ zeigen die Spektren nach Filterung und Summation kaum dominierende Spektralkomponenten. Die Erhöhung der Filterlänge auf $J = 16$ lässt dagegen eindeutig die 2., 3., und 4. Harmonische hervortreten. Der Kontrast wird um etwa $5 - 10$ dB verbessert. Die größere Kontraststeigerung ist bei kurzen Sequenzen erreichbar, wobei allerdings die effektive Bandbreite stärker

eingeschränkt wird. Diese Beobachtung deckt sich mit den im Abschnitt 5.4.2 angestellten Vorüberlegungen zu Filterlänge, Bandbreite und Signal-Rausch-Verhältnis.

Die Auswertung der Daten liefert also zahlreiche Kriterien zur Auslegung von Pulssequenzen. In Bezug auf eine Übertragung in die Anwendung *in vivo* muss jedoch festgestellt werden, dass der Versuchsaufbau Gewebedämpfung nicht berücksichtigt und dass Ultraschall-Arrays nicht die Bandbreite der eingesetzten 15 MHz-Einzelementwandler zur Verfügung stellen können.

5.4.3.2 Messungen an einem Phantom

Mit einem Siemens Sonoline[®] Elegra wurden Echodataen an einem in Abbildung 5.6 dargestellten Phantom aufgenommen.* Als Schallwandler kam ein 3,5 MHz-Array zum Einsatz, welches mit einer asymmetrischen Sendepulsfolge mit den Trägerphasen 0°, 120°, 180°, und 240° bei einer Mittenfrequenz $\omega_0 = 2\pi \cdot 2$ MHz angesteuert wurde. Das Gewebe-Phantom besaß einen zylindrischen Hohlraum von 3 cm Durchmesser, der mit dem Kontrastmittel Definity[®] gefüllt wurde.

Aus den Echodataen wurden auf vier verschiedene Arten Bilder gewonnen, die in der Abbildung 5.7 zusammengefasst sind:

1. Herkömmliche B-Bild Signalverarbeitung, wobei die B-Bilder, die sich aus den vier Sendepulsen ergeben inkohärent gemittelt wurden.
2. Anwendung optimierter Empfangsfilter mit $J = 1$ Koeffizienten, d. h. nach optimaler, gewichteter Summation.
3. Anwendung optimierter Empfangsfilter mit $J = 16$ Koeffizienten.
4. Anwendung optimierter Empfangsfilter mit $J = 64$ Koeffizienten.

Für die Berechnung der optimierten Empfangsfilter wurden aus den in Abbildung 5.6 blau markierten Bereichen Trainingsdaten gewonnen. Alle Bilder geben grauwertkodiert den Dynamikbereich von 5 – 60 dB wieder. Histogramme, die zur Bewertung der Signalverarbeitungsstrategien dienen, basieren auf den in Abbildung 5.6 weiß markierten Bereichen. Diese überlappen zwar mit den Bereichen, aus denen die Trainingsdaten entnommen wurden, jedoch haben Kontrollen ergeben, dass die Klassifikationsergebnisse in den

*Ich bedanke mich bei John Lazenby, Ph.D. und Hui Jiang, Ph.D. für die Aufnahme der Daten.

Bereichen, aus denen die Trainingsdaten stammen, nicht besser sind, als in angrenzenden Bereichen, solange die Trainingsdatenmenge ausreichend groß und repräsentativ ist. Abbildung 5.8 zeigt die berechneten Histogramme. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

B-Bild Im B-Bild erscheinen Gewebe und Kontrastmittel gleich hell. Die zugehörigen Histogramme zeigen, dass eine Unterscheidung der beiden Medien fast unmöglich ist. Der Klassifikationsfehler liegt bei $\varepsilon = 46,2\%$, was die mangelnde Differenzierbarkeit bestätigt. Die mittlere, effektive Bandbreite von $B_{eff} = 369$ kHz erscheint recht gering. Der niedrige Wert begründet sich mehr aus der Berechnungsvorschrift für B_{eff} und weniger aus einer untypischen Schmalbandigkeit des Systems. Gut erkennbar sind eine etwas unregelmäßige Verteilung des Kontrastmittels sowie Abschattungsartefakte.

Filter mit einem Koeffizienten Die optimale, gewichtete Summation lässt bereits eine Kontrastverbesserung erkennbar werden, die auf der Unterdrückung der Echos linearer Streuer mittels der Phasenkodierung beruht. Im Bild ist deutlich Rauschen zu erkennen, welches ggf. durch eine einfache Beschränkung der Empfangsbandbreite reduziert werden könnte. Dadurch ließe sich der Klassifikationsfehler von $\varepsilon = 31,7\%$ noch verringern. Die effektive Bandbreite beträgt $B_{eff} = 984$ kHz. Diese im Vergleich zum B-Bild hohe effektive Bandbreite ergibt sich daraus, dass durch Harmonische eine Verbreiterung des Spektrums stattfindet während gleichzeitig weniger dominierende „Spitzen“ im Spektrum auftreten.

Filter mit 16 Koeffizienten Der Kontrast wird durch die längeren Filter gesteigert, so dass ab einer Tiefe von etwa 6 cm der Signalpegel in den Bildbereichen, die Gewebe beinhalten, auf den Pegel des Rauschens abgefallen ist. Der Klassifikationsfehler sinkt auf $\varepsilon = 19,2\%$ und die Effektive Bandbreite auf $B_{eff} = 712$ kHz.

Filter mit 64 Koeffizienten Der Bereich, der Kontrastmittel repräsentiert, tritt noch deutlicher hervor, und die Eindringtiefe der Abbildung vergrößert sich. Der Klassifikationsfehler liegt jetzt bei nur noch $\varepsilon = 5,9\%$, jedoch nimmt auch die effektive Bandbreite erheblich auf $B_{eff} = 387$ kHz ab.

Insbesondere in den Bildern, in denen die Echos linearer Streuer unterdrückt werden, ist ein Artefakt zu erkennen, das als heller Streifen von der schallwandlernahen Wand des

zylindrischen Holraums ausgeht. Im Prinzip ist dies eine Abbildung der Linienbildfunktion des Systems. Bei der Bewertung dieses Phänomens muss berücksichtigt werden, dass der weiß abgebildete Mittelpunkt dieses Artefakts auf stark übersteuerten Daten beruht, sodass der visuelle Eindruck zu einer viel zu schlechten Bewertung der lateralen Auflösung des Systems führt. Dass eine Übersteuerung vorliegt, ist dadurch nachweisbar, dass das Artefakt durch die Unterdrückung der Echos linearer Streuer keineswegs abgeschwächt wird. Weiterhin ist anzumerken, dass für die Versuche einige Parameter, die die Strahlformung beeinflussten, verändert wurden, was zu einer deutlichen Verschlechterung der lateralen Auflösung führte.

Die Abbildung 5.9 illustriert die Wirkungsweise der kontrastmittelspezifischen Abbildung mittels phasenkodierter Pulssequenzen im Frequenzbereich. Dazu wurden die Trainingsdaten verwendet. Das oberste Leistungsspektrum repräsentiert die Echodata aus dem Gewebe, wobei die Leistungsspektren über die 4 Pulse der Sequenz gemittelt sind. Das Spektrum hat seinen Schwerpunkt bei etwas über 2 MHz. Dies ist angesichts der Trägerfrequenz des Sendepulses von 2 MHz und der Verwendung eines 3,5 MHz-Schallwandlers erwartungsgemäß. Rot markiert sind die Frequenzbänder, aus denen sich die effektive Bandbreite von $B_{eff} = 369$ kHz ergibt. Das mittlere Spektrum repräsentiert auf gleiche Weise das Kontrastmittel. Eine Subharmonische und eine Verbreiterung des Spektrums zu höheren Frequenzen sind gut zu erkennen. Das Spektrum ist von zahlreichen Spitzen gekennzeichnet, die vermutlich Interferenzartefakte sind. Die effektive Bandbreite liegt bei $B_{eff} = 457$ kHz. Das untere Spektrum gibt Aufschluss über das Leistungsspektrum $|E_S(\omega)|^2$ des resultierenden Echos $e_S(t)$, welches sich nach Filterung durch optimierte Filter mit $J = 64$ Koeffizienten ergibt. Es sei darauf hingewiesen, dass die Leistungsskalierung nicht mit den ersten beiden Spektren vergleichbar ist, da ggf. die Übertragungsfunktionen der optimierten Empfangsfilter gemäß Abbildung 5.10 zu berücksichtigen sind. Die Normierung, die nach Gleichung (5.51) erfolgt, bezieht sich auf die Energie der Echos aus dem Gewebe nach Filterung und Normierung. Diese Energie wird im hier betrachteten Fall im Wesentlichen durch Rauschen bestimmt. Das Spektrum wird von einer Spektralkomponente dominiert, die mitten in den Bereich des Sendespektrums fällt, welches durch das Spektrum der Gewebestreuer näherungsweise repräsentiert ist. Hierdurch ist dokumentiert, dass eine kontrastmittelspezifische Abbildung im Frequenzbereich der 1. Harmonischen möglich ist. Eine weitere dominierende Spektralkomponente ließe sich aufgrund ihrer Mittenfrequenz mit einer Ultraharmonischen bei $\frac{3}{2}\omega_0$ assoziieren. Diese Einordnung ist

allerdings eher spekulativ. Überraschenderweise wird die Subharmonische kaum berücksichtigt. Warum diese Spektralkomponente nicht zur Verbesserung des Kontrastes verfügbar gemacht werden konnte, ist noch nicht geklärt. In anderen in vitro-Versuchen wurden, im Unterschied zu den hier gezeigten Resultaten, vielversprechende Ergebnisse im Hinblick auf eine Abbildung der Subharmonischen erzielt. Die Resultate dieses und weiterer Phantom-Experimente deuten darauf hin, dass es kodierte Pulssequenzen und optimierte Empfangsfilter erlauben, den Sende- und den Empfangsfrequenzbereich wieder mit der Bandbreite des Schallwandlers zur Deckung zu bringen, während Ansätze zur Abbildung z. B. der 2. Harmonischen Kompromisse bzgl. dieser Frequenzbereiche erfordern (vgl. Abschnitt 5.2).

Um die Wirkungsweise der optimierten Empfangsfilter noch detaillierter zu erfassen, sind in Abbildung 5.10 die Übertragungsfunktionen der optimierten Empfangsfilter der Länge $J = 64$ vorgestellt. Der Frequenzgang zeigt deutlich einen Durchlassbereich um 2 MHz. Spektralkomponenten außerhalb dieses Durchlassbereiches können kaum zur Abbildung beitragen. Spektralkomponenten, die in den Durchlassbereich fallen, gelangen nicht zwangsläufig zur Abbildung, denn sie können entsprechend ihrer Phasenbeziehungen in den 4 Echos, die für jede Strahllinie aufgenommen werden, während der Summation ausgelöscht werden. Eben dieser Effekt führt zur Unterdrückung der Echos von Gewebe-streuern. Die Phasengänge der Filter 1 und 3 (0° bzw. 180° Trägerphase des Sendepulses) sind im Durchlassbereich der Filter fast identisch. Dies ist ein Zeichen dafür, dass die Pulsinversion zur Abbildung ausgenutzt wird. In demselben Frequenzbereich erfahren die Echos, die aus Sendepulsen mit 120° bzw. 240° Trägerphase resultieren, eine unterschiedliche Amplitudengewichtung und Phasenverschiebung, die demnach zur Optimierung des Kontrastmittel/Gewebe-Kontrastes notwendig ist. Die Gründe für diese Art der Wichtung sind allerdings nicht offensichtlich.

5.4.4 Optimierung der Bildgebung durch „Nonlinear Frequency Compounding“

Bereits die theoretischen Betrachtungen aus Abschnitt 5.3.2.3 haben die Möglichkeit aufgezeigt, die Bildqualität durch inkohärente Mittelung von Einzelbildern zu verbessern, die aus unterschiedlich kodierten Sendepulsfolgen resultieren. Diese Überlegungen werden durch die Messungen an der Messzelle bestätigt (siehe Abschnitt 5.4.3.1). Die optimierten

Puls-Kode			χ / dB	B_{eff} / MHz	
	90°N1	270°N1	22,9	3,31	
	90°N2	270°N2	21,5	4,44	
	0°N1	180°N1	20,6	6,40	
0°N1	90°N1	270°N1	24,8	3,27	
90°N1	270°N1	0°H1	24,8	3,27	
90°N1	270°N1	0°N2	24,7	3,22	
90°N1	270°N1	0°N2	180°N2	25,1	2,83
0°N1	90°N1	180°N1	270°N1	25,1	2,88
0°N1	90°N1	270°N1	180°N2	25,1	2,98

Tabelle 5.1: Differenzierung von Levovist-Mikroblasen und linearen Streuern mit Filtern der Länge 1.

Puls-Kode			χ / dB	B_{eff} / MHz	
	90°N1	270°N1	29,8	1,66	
	90°N1	180°N1	29,2	2,20	
	90°N2	180°N2	28,0	2,93	
90°N1	180°N1	270°N1	31,3	1,66	
90°N1	270°N1	90°N2	30,0	1,66	
90°N1	270°N1	0°N2	30,0	1,66	
90°N1	180°N1	270°N1	90°N2	31,5	1,66
0°N1	90°N1	180°N1	270°N1	31,4	1,71
90°N1	180°N1	270°N1	180°N2	31,4	1,71

Tabelle 5.2: Differenzierung von Levovist-Mikroblasen und linearen Streuern mit Filtern der Länge 16.

Puls-Kode			χ / dB	B_{eff} / MHz	
	90°N2	270°N2	21,1	2,34	
	90°H1	90°N2	20,7	3,56	
	90°N1	270°N1	20,5	1,71	
0°H2	90°N2	270°N2	22,8	2,34	
0°N2	90°N2	270°N2	22,7	2,29	
0°H1	90°N2	270°N2	22,7	2,34	
0°N2	90°N2	180°N2	270°N2	24,4	2,15
90°N1	270°N1	90°N2	270°N2	23,9	2,00
90°N2	180°N2	270°N2	0°H2	23,6	2,15

Tabelle 5.3: Differenzierung von freien Mikroblasen und linearen Streuern mit Filtern der Länge 1.

Puls-Kode			χ / dB	B_{eff} / MHz	
	90°N2	270°N2	28,7	1,56	
	90°N2	180°N2	28,4	1,61	
	90°N1	180°N1	28,1	1,37	
	90°N2	180°N2	30,5	1,37	
	90°N1	180°N1	270°N1	29,9	1,22
	90°H1	90°N2	180°N2	29,5	1,76
90°N1	270°N1	90°N2	270°N2	31,4	1,27
90°N1	270°N1	90°N2	180°N2	31,3	1,32
90°N1	180°N1	90°N2	180°N2	31,1	1,42

Tabelle 5.4: Differenzierung von freien Mikroblasen und linearen Streuern mit Filtern der Länge 16.

Empfangsfilter erlauben eine modifizierte Strategie, Nonlinear Frequency Compounding zu betreiben. Im Abschnitt 5.4.2 ist erläutert, dass der Optimierungsprozess für N Filter mit J Koeffizienten insgesamt $J \cdot N$ vollständige Filtersätze liefert. Unter diesen Filtersätzen wird zwar einer den größten Kontrast χ liefern, aber gerade für große J und große N existieren in der Regel mehrere Filtersätze, die einen ähnlich großen Kontrast und eine ähnliche effektive Bandbreite liefern. Diese Filtersätze verwenden z. T. unterschiedliche Spektralkomponenten aus den zur Verfügung stehenden N Echos. Daher erfüllen die aus Anwendung dieser Filtersätze resultierenden Bilder die Voraussetzung, um Nonlinear Frequency Compounding zu betreiben. Am Beispiel der zuvor gezeigten Phantomdaten soll das Potential dieser Strategie demonstriert werden.

Die Abbildungen 5.7 und 5.8 dokumentieren die Verbesserung des Kontrastes und Verringerung des Klassifikationsfehlers durch Erhöhung der Filterlänge von $J = 16$ auf $J = 64$ Koeffizienten. Werden nun 4 Bilder gemittelt, die mithilfe der 4 Filtersätze der Länge $J = 16$ mit den besten Kontrasten χ generiert werden, so ergibt sich ein Bild $I_{B16 \times 4}$, welches dem Bild I_{B64} , das aus dem kontrastoptimalen Filtersatz der Länge $J = 64$ hervorgeht, bzgl. des Klassifikationsfehlers kaum nachsteht. Die Abbildungen 5.11 und 5.12 zeigen die zugehörigen Bilder und Histogramme. Das Ergebnis des Vergleiches lässt sich so zusammenfassen:

64 Koeffizienten ohne Compounding Der Klassifikationsfehler liegt bei $\varepsilon = 5,9\%$.

Das Speckle-SNR beträgt $SNR = 1,81$ im Bereich des Kontrastmittels und $SNR = 1,59$ im Bereich des Gewebes. Die effektive Bandbreite ergibt sich zu $B_{\text{eff}} = 387$ kHz.

16 Koeffizienten, 4fach Compounding Der Klassifikationsfehler liegt mit $\varepsilon = 8,3\%$ etwas höher als beim Bild I_{B64} . Das Speckle-SNR ist im Bild $I_{B16 \times 4}$ mit $SNR = 2,74$ im Bereich des Kontrastmittels und $SNR = 1,77$ im Bereich des Gewebes besser als im Bild I_{B64} . Die mittlere, effektive Bandbreite ergibt sich zu $B_{\text{eff}} = 635 \text{ kHz}$ und lässt auf eine bessere axiale Auflösung schließen.

Die gezeigten Ergebnisse dokumentieren, dass das Nonlinear Frequency Compounding eine erfolgversprechende Strategie zu Verbesserung kontrastmittelspezifischer Abbildungsverfahren darstellt.

5.5 Weitere Ansätze

Die phasenkodierten und amplitudenkodierten Pulssequenzen sind unter Berücksichtigung der Kodierung für Doppler-Verfahren einsetzbar. Die Untersuchung der Echodata auf Effekte nichtlinearer Streuung ist auch im Doppler-Frequenzbereich möglich. Diese Ansätze sind intensiv von anderen Gruppen untersucht worden [106, 107]. Ähnliche Strategien waren auch Thema eigener Forschungsarbeiten [109], die jedoch zunächst nicht weiter verfolgt wurden. Die vorgestellten optimierten Empfangsfilter vollziehen neben einer Filterung entlang der Mikrozeitachse lediglich eine Filterung in Form einer gewichteten Summation entlang der Makrozeitachse (Doppler-Zeitbereich), da für jedes Echo in einem Ensemble, d. h. für jedes Echo einer Pulssequenz, ein eigenes Empfangsfilter existiert. Die optimierten Empfangsfilter leisten daher keine Filterung im Doppler-Frequenzbereich, die das Ausblenden von Geschwindigkeitsbereichen erlaubt. Sollen die optimierten Empfangsfilter diese Funktion auch zur Verfügung stellen, müssen entweder Trainingsdaten für unterschiedliche Geschwindigkeiten beider Medien existieren oder die klassischen Wandfilter mit den optimierten Empfangsfiltern kombiniert werden. Beide Ansätze führen auf eine zusätzliche Dimension der optimierten Empfangsfilter. Ziel laufender Forschungen ist eine Form der Wandfilterung, die auf eine Trennung der sich überlagerten Geschwindigkeiten des Gewebes (durch Bewegungsartefakte) und des Blutflusses abzielt [124].

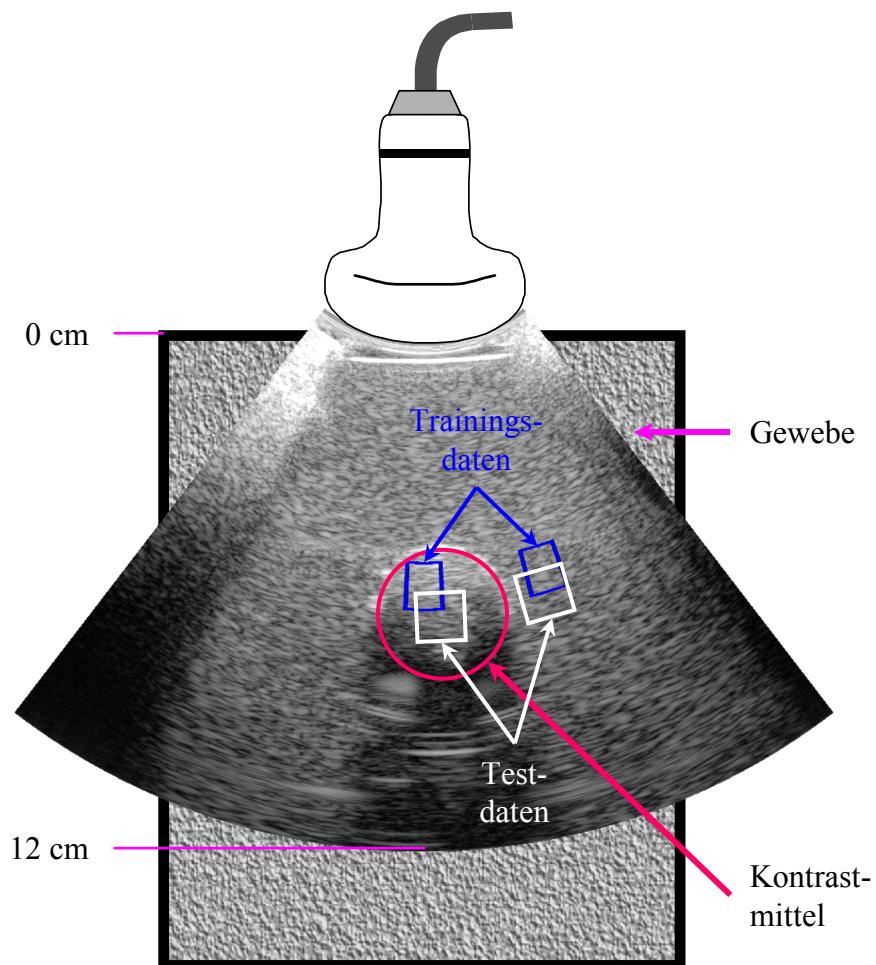


Abbildung 5.6: Phantom zur Beurteilung der Effektivität kontrastmittelspezifischer Abbildungsverfahren. Das Phantom besteht aus einem Material, das Gewebe bzgl. seiner Ultraschallabbildungs-Eigenschaften nachbildet. Ein zylindrischer Hohlraum dient zur Aufnahme des zu untersuchenden Kontrastmittels.

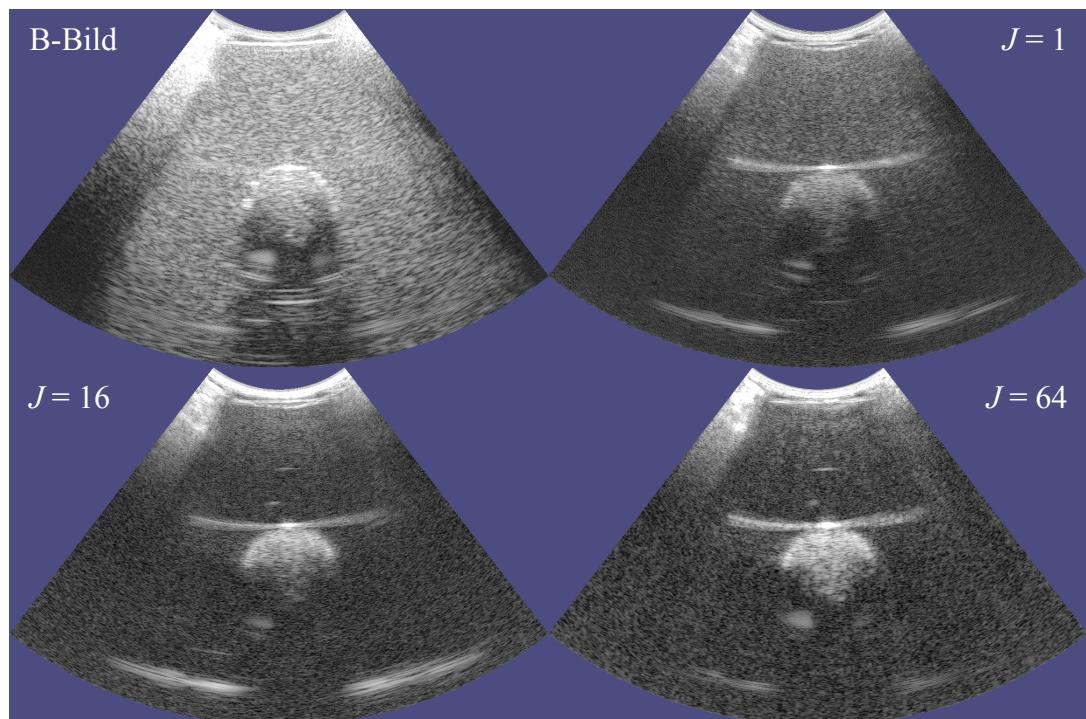


Abbildung 5.7: Vergleich eines herkömmlichen B-Bildes mit kontrastmittelspezifischen Bildern, die durch Kombination einer phasenkodierten Pulssequenz mit optimierten Empfangsfiltern der Filterlänge J erzielt wurden.

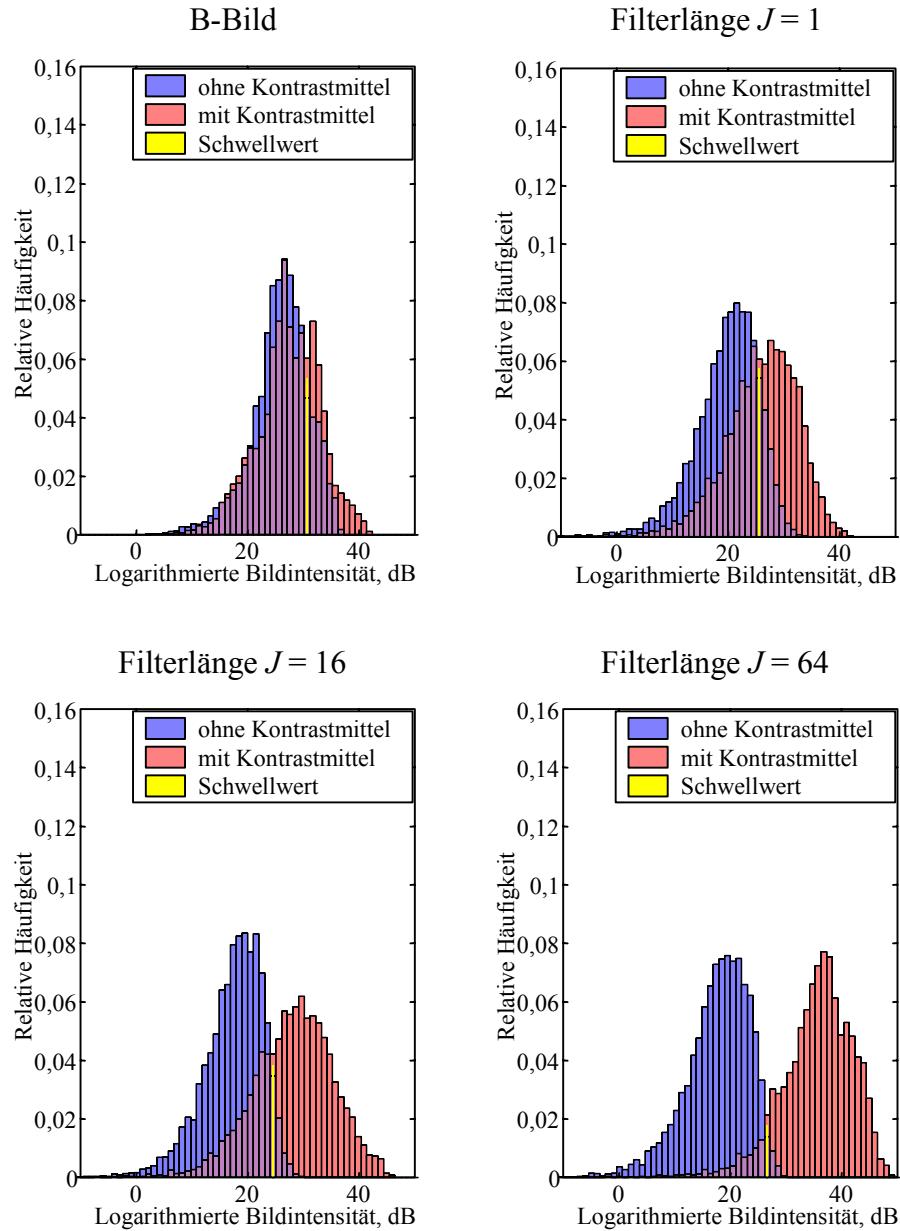


Abbildung 5.8: Histogramme zur Beurteilung der Differenzierbarkeit von Kontrastmittel und Gewebe zu den Bildern der Abbildung 5.7.

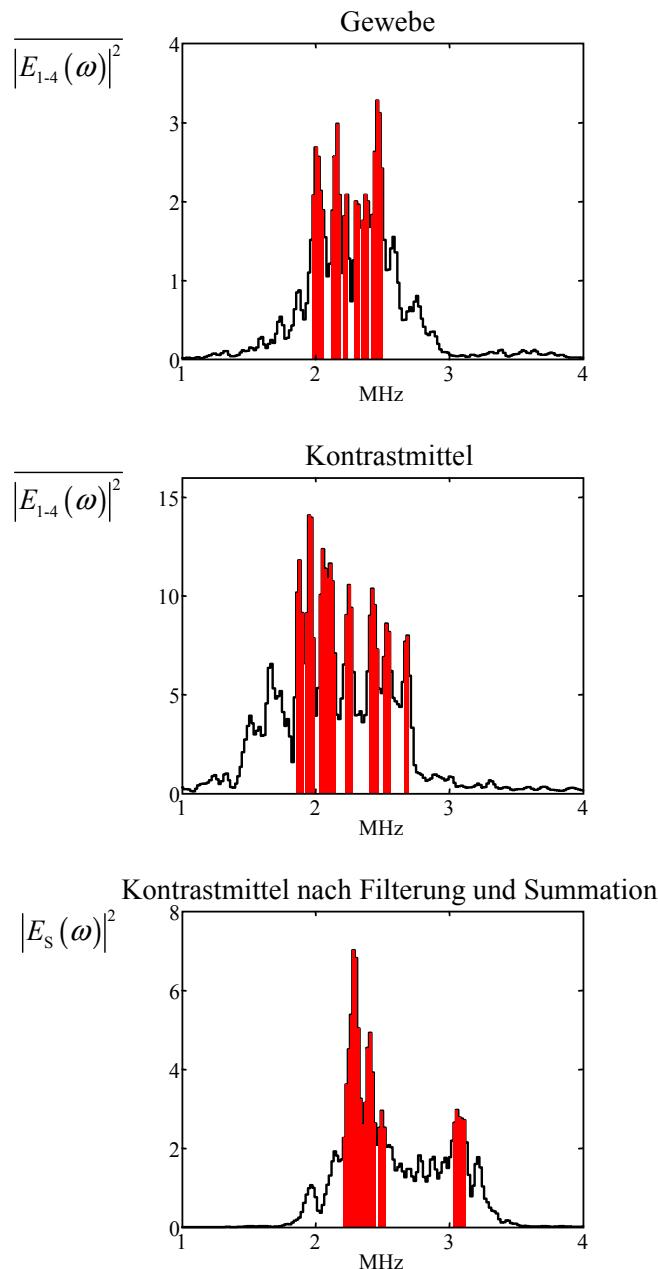


Abbildung 5.9: Empfangsspektren der Trainingsdaten. Oben: Leistungsspektrum der Trainingsdaten für Gewebe, gemittelt über die $N = 4$ Echos. Mitte: Leistungsspektrum der Trainingsdaten für Kontrastmittel, gemittelt über die $N = 4$ Echos. Eine Subharmonische sowie eine Verbreiterung des Spektrums zu hohen Frequenzen hin sind erkennbar. Unten: Leistungsspektrum der Trainingsdaten für Kontrastmittel nach Filterung und Summation. Das Spektrum zeigt Spektralkomponenten, die aufgrund der Phasenkodierung der Sendepulsfolge von Spektralkomponenten linearer Streuung unterscheidbar sind.

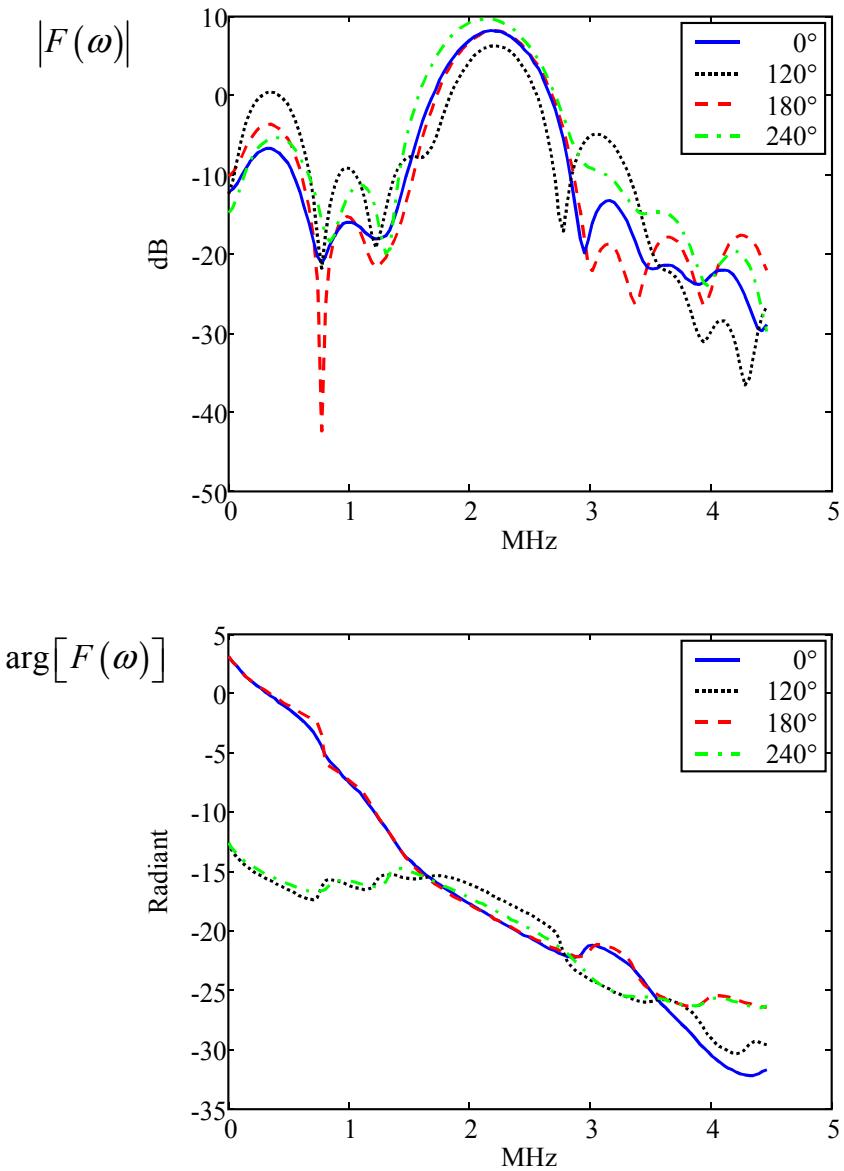


Abbildung 5.10: Frequenz- und Phasengänge optimierter Empfangsfilter der Länge $J = 64$ für die beschriebene, phasenkodierte Sendepulsfolge mit Trägerphasen von 0° , 120° , 180° und 240° .

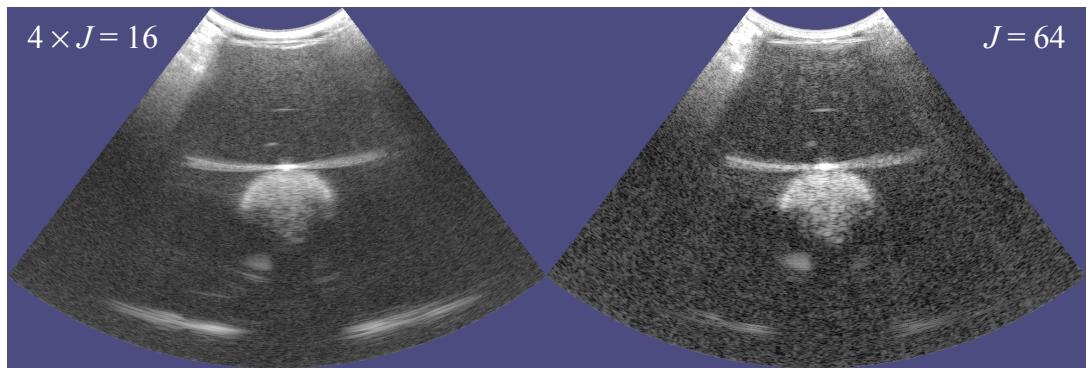


Abbildung 5.11: Vergleich der Bilder $I_{B16 \times 4}$ und I_{B64} . Das linke Bild $I_{B16 \times 4}$ geht aus der Mittelung von 4 Bildern hervor, die mithilfe von 4 optimierten Filtersätzen der Länge $J = 16$ berechnet wurden, die den besten Kontrast χ liefern. Das rechte Bild I_{B64} wurde unter Anwendung des kontrastoptimalen Filtersatzes der Länge $J = 64$ generiert. Bild I_{B64} liefert einen etwas geringeren Klassifikationsfehler als Bild $I_{B16 \times 4}$. Bild $I_{B16 \times 4}$ nutzt dafür eine größere effektive Bandbreite und zeigt ein weniger ausgeprägtes Speckle-Muster.

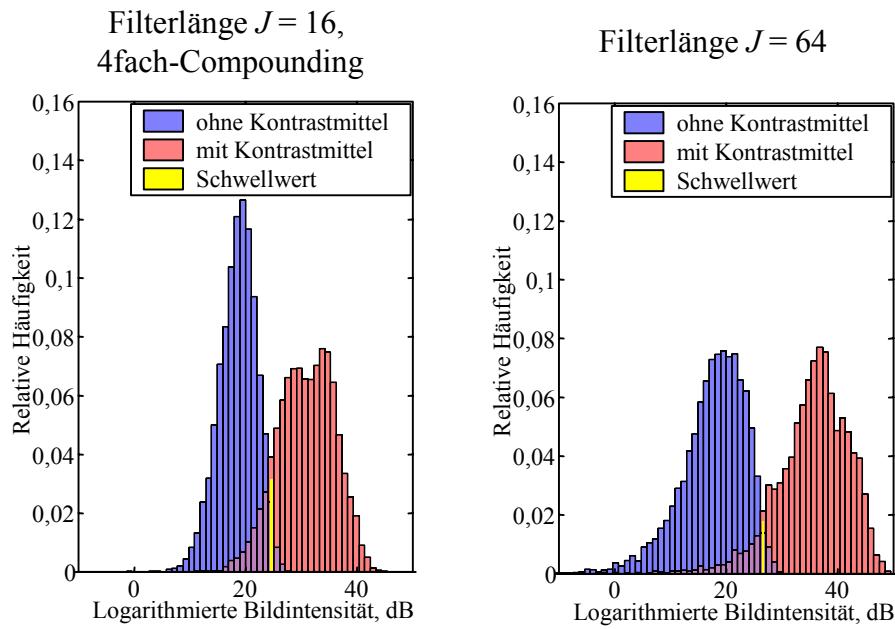


Abbildung 5.12: Histogramme zu den Bildern in Abbildung 5.11. Das Bild $I_{B16 \times 4}$, welches auf 4fachem Compounding beruht, ist durch einen etwas größeren Klassifikationsfehler von $\varepsilon = 8,3\%$ im Vergleich zu $\varepsilon = 5,9\%$ beim Bild I_{B64} gekennzeichnet. Das Speckle-SNR ist im Bild $I_{B16 \times 4}$ mit $SNR = 2,74$ im Bereich des Kontrastmittels und $SNR = 1,77$ im Bereich des Gewebes besser als im Bild I_{B64} mit $SNR = 1,81$ im Bereich des Kontrastmittels und $SNR = 1,59$ im Bereich des Gewebes. Das Bild $I_{B16 \times 4}$ gibt mit $B_{\text{eff}} = 635 \text{ kHz}$ auch eine deutlich größere effektive Bandbreite wieder als das Bild I_{B64} mit $B_{\text{eff}} = 387 \text{ kHz}$.

6 Perfusionsabbildung mittels kontrastmittelspezifischer Abbildungsverfahren

6.1 Definition und medizinische Bedeutung der Perfusion

Unter dem Begriff „Perfusion“ (lateinisch „perfundere“=übergießen) wird in dieser Arbeit die Versorgung des biologischen Gewebes mit Blut verstanden werden. Die Perfusion wird medizinisch u. a. als Perfusionsrate angegeben, die sich aus dem Blutvolumen in ml ergibt, das in einem Gewebevolumen von 100 ml in 1 min ausgetauscht wird. Dabei ist aufgrund der Verzweigtheit des Kapillarsystems von einer Durchmischung des zufließenden Blutes mit dem abfließenden Blut auszugehen.

Die Perfusion ist für biologisches Gewebe lebensnotwendig. Dementsprechend wichtig sind Informationen über die Perfusion für die Diagnose und Therapie von Schlaganfällen und Herzinfarkten. Sowohl beim Schlaganfall als auch beim Herzinfarkt resultieren irreparable und lebensbedrohliche Schäden aus dem Absterben von Zellen, die, meist nach dem Verschluss einer Arterie, über längere Zeit nicht ausreichend versorgt werden. Beim Schlaganfall, auf den in diesem Kapitel noch näher eingegangen wird, besteht die diagnostische Aufgabe zunächst darin, eine Blutung als Ursache auszuschließen. Dies geschieht üblicherweise durch eine CT-Untersuchung. Liegt keine Blutung vor, sondern ein Perfusionsdefizit (Minderdurchblutung), so müssen Lokalisation und Ausmaß so schnell wie möglich bestimmt werden, um eine optimale Therapie einleiten zu können. Beispielsweise kann es in einigen Fällen indiziert sein, den Arterienverschluss durch die Gabe von rtPA (engl. „recombinant tissue Plasminogen Activator“) aufzulösen. Diese Therapie ist

innerhalb der ersten 3 Stunden nach dem Infarktereignis aussichtsreich, jedoch mit der Gefahr einer Blutung verbunden. Ausgedehnte Infarkte führen durch eine Hirnschwellung (Hirnödem), die den Innendruck im Gehirn ansteigen lässt, zu einer hohen Mortalität. Ggf. kann eine dekompressive Kraniektomie (eine teilweise, temporäre Entfernung des Schädelknochens) für eine Drucksenkung sorgen. Die Perfusionssabbildung mittels Ultraschall wäre bei wenig kooperativen Patienten bzw. bei Patienten, die sich in einem kritischen Zustand befinden, im Vergleich zu anderen Verfahren einfach anzuwenden. Eine Untersuchung könnte auch am Krankenbett erfolgen und wäre im Sinne einer Therapiekontrolle ohne großen Aufwand wiederholbar (siehe auch Abschnitt 3.1.2).

Ein weiteres Anwendungsgebiet der Perfusionssabbildung liegt in der Tumordiagnostik (vgl. Abschnitt 3.1.2 und Abbildung 3.1). Tumore grenzen sich meist durch ihre Perfusion vom umgebenden Gewebe ab, wobei bösartige Tumoren meist stärker perfundiert sind als das umliegende Gewebe und gutartige Tumoren schwächer.

6.2 Ansätze zur Perfusionssabbildung und -bewertung mithilfe von Ultraschall

Die Kontrastmittelskonzentration in einer Auflösungszelle, die zumindest qualitativ von kontrastmittelspezifischen Abbildungsverfahren visualisiert wird (vgl. Abschnitt 3.1.2), hängt zum einen von der Kontrastmittelkonzentration im Blut ab und zum anderen vom Anteil des Blutvolumens am Volumen der Auflösungszelle. Im stationären Zustand, d. h. die Kontrastmittelkonzentration C_B ist im gesamten Blutvolumen identisch und zeitinvariant, gilt:

$$C_A = \frac{C_B \cdot V_{B,A}}{V_A} \quad (6.1)$$

- C_A Kontrastmittelkonzentration in einer Auflösungszelle,
 C_B Kontrastmittelkonzentration im Blut,
 $V_{B,A}$ Blutvolumen in einer Auflösungszelle,
 V_A Volumen einer Auflösungszelle.

Ein einzelnes kontrastmittelspezifisches Bild ist in diesem Fall ein qualitatives Abbild des Blutanteils im Gewebe. Die Perfusionssrate kann also nur vermessen werden, indem die

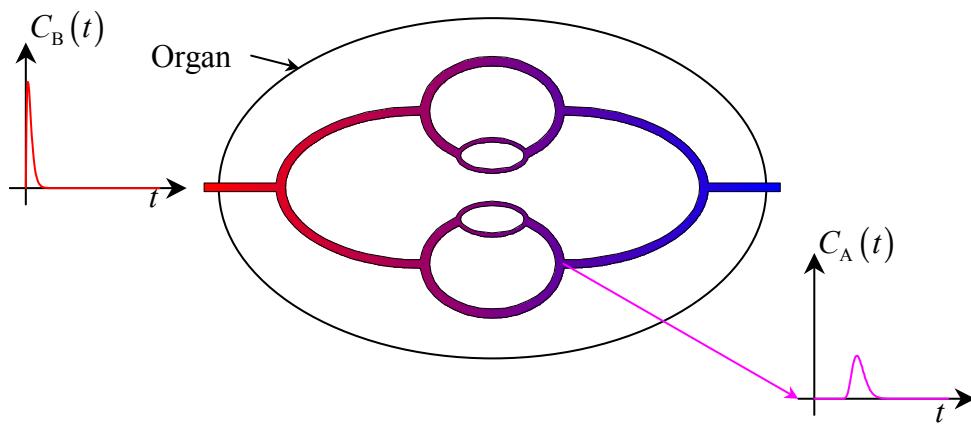


Abbildung 6.1: Die Schemazeichnung illustriert die Organperfusion. Das Gewebe wird durch ein Blutgefäß versorgt, in dem der zeitliche Verlauf der Kontrastmittelkonzentration durch $C_B(t)$ gegeben ist. In einem untersuchten Gewebevolumen wird der Konzentrations-Zeit-Verlauf $C_A(t)$ gemessen. $C_B(t)$ und $C_A(t)$ sind über eine Impulsantwort $o(t)$ verknüpft, die von der Perfusionsrate abhängt.

Kontrastmittelkonzentration C_B im Blut variiert wird. Dann lässt sich aus der Geschwindigkeit, mit der die Kontrastmittelkonzentration C_A der Veränderung der Konzentration C_B folgt, auf die Perfusionsrate schließen. Bereits der Begriff „Geschwindigkeit“ verdeutlicht, dass ein einzelnes kontrastmittelspezifisches Bild i. Allg. nicht ausreichen kann, um die Perfusionsrate zu bestimmen.

Wie bereits impliziert wurde, dient Kontrastmittel als Indikator (engl. hier „tracer“), der den Blutaustausch durch die Perfusion verfolgbar macht. Werden die zeitlichen Verläufe der Indikator-Konzentration als Zeitsignale im systemtheoretischen Sinne verstanden, so lässt sich die Perfusion eines Gewebevolumens durch eine Impulsantwort $o(t)$ charakterisieren, die den Konzentrations-Zeit-Verlauf $C_B(t)$ im versorgenden Gefäß des Gewebevolumens mit dem Konzentrations-Zeit-Verlauf $C_A(t)$ über eine Faltung

$$C_A(t) = o(t) * C_B(t) \quad (6.2)$$

verknüpft. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 6.1 dargestellt.

Die Impulsantwort $o(t)$ hängt von der Perfusionsrate ab. In der Abbildung 6.1 erscheint $C_A(t)$ gegenüber $C_B(t)$ verbreitert und verzögert. Die Verbreiterung resultiert aus

der Verteilung des Kontrastmittels entsprechend des Konzentrationsgradienten und aus der Durchmischung von Teilflüssen aus unterschiedlichen Wegen [65]. Die Verzögerung ergibt sich aus der Wegstrecke zwischen den Orten, an denen $C_B(t)$ und $C(t)$ bestimmt werden. Diese Verzögerung wird im Weiteren nicht berücksichtigt. Für die Impulsantwort wird typischerweise ein Ausdruck der Form

$$o(t) = \alpha \cdot e^{-\alpha t} \quad (6.3)$$

angenommen, wobei α als Mittlere-Transit-Rate (engl. „mean transit rate“) bezeichnet wird und die Perfusionssrate beschreibt [37]. Tatsächlich wird die Impulsantwort oft nur näherungsweise bestimmt und entspricht nicht immer gut der in Gleichung (6.3) angegebenen Form. In solchen Fällen wird zur Beurteilung der Perfusionssrate vielfach die Mittlere-Transit-Zeit T_{MTT} (MTT, engl. „mean transit time“) angegeben, die dem Schwerpunkt von $o(t)$ entspricht:

$$T_{MTT} = \frac{\int_{t=0}^{\infty} t \cdot o(t) dt}{\int_{t=0}^{\infty} o(t) dt} \quad (6.4)$$

Für $o(t) = \alpha \cdot e^{-\alpha t}$ soll nachgewiesen werden, dass T_{MTT} mit α zusammenhängt:

$$\begin{aligned} T_{MTT} &= \frac{\int_{t=0}^{\infty} t \cdot \alpha \cdot e^{-\alpha t} dt}{\int_{t=0}^{\infty} \alpha \cdot e^{-\alpha t} dt} = \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{\left[\frac{e^{-\alpha t}}{\alpha} (\alpha t + 1) \right]_0^T}{[e^{-\alpha t}]_0^T} \\ &= \lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{\alpha} \cdot \frac{\alpha T e^{-\alpha T} + e^{-\alpha T} - 1}{e^{-\alpha T} - 1} \\ &= \lim_{T \rightarrow \infty} \left(\frac{1}{\alpha} + \frac{T}{1 - e^{\alpha T}} \right) = \frac{1}{\alpha} \end{aligned} \quad (6.5)$$

Weitere Zusammenhänge werden in [122] und [139] aufgezeigt.

Für eine quantitative Perfusionsbewertung sind folgende Bedingungen zu erfüllen:

- Es müssen Kontrastmittelkonzentrationen bestimmt werden. Eine Minimalanforderung wäre die Erfassung einer Messgröße, die für eine gegebene Auflösungszelle proportional zur Kontrastmittelkonzentration ist.
- Sowohl $C_A(t)$ als auch $C_B(t)$ müssen ermittelt werden können.

Beide Bedingungen sind mittels Ultraschall-Kontrastmittel und kontrastmittelspezifischen Abbildungsverfahren kaum erfüllbar. Dennoch ist eine Perfusionsbewertung mittels Ultraschall in qualitativer Form durchaus möglich, wie im Folgenden dargestellt wird. Eine Artefaktquelle, die unbedingt zu vermeiden ist, sind Abschattungseffekte durch Kontrastmittel (siehe Abschnitt 3.3.2.1), denn dann hängt die Intensität I_A , mit der eine Auflösungszelle abgebildet wird, von der Kontrastmittelkonzentration in anderen Auflösungszellen ab. Diese Abhängigkeit ist nicht korrigierbar. Mit empfindlichen, kontrastmittelspezifischen Abbildungsverfahren und geringen Kontrastmittelkonzentrationen lassen sich solche Abschattungen vermeiden.

6.2.1 Bolus-Methode

Die Grundidee der Bolus-Methode, die in der Perfusions-Kernspin-Tomographie etabliert ist, besteht darin, durch Injektion des Kontrastmittels einen geeigneten Verlauf der Konzentration $C_B(t)$ zu erreichen, wie er in Abbildung 6.2, links dargestellt ist. Dazu muss das Kontrastmittel schnell injiziert werden, um einen schnellen, starken Konzentrationsanstieg zu erreichen. In dem Gefäß, in welches das Kontrastmittel injiziert wurde, wird zunächst in einiger Entfernung vom Injektionsort ein „idealer Bolus“ zu beobachten sein. Nach Erreichen eines Maximums sinkt die Kontrastmittelkonzentration am Beobachtungsort fast auf Null ab, bevor nach Rezirkulation die Konzentration wieder ansteigt. Ultraschallkontrastmittel werden meist intravenös verabreicht. Unter diesen Bedingungen kann in versorgenden Gefäßen ein in Abbildung 6.2, rechts dargestellter Konzentrationsverlauf beobachtet werden, der nach einem Maximum einen Abfall auf ein über längere Zeit konstantes Niveau zeigt, dass die homogene Kontrastmittelkonzentration im gesamten Blutvolumen wiederspiegelt.

Wird $o(t)$ durch eine Entfaltung von $C_A(t)$ mit $C_B(t)$ bestimmt, so besteht in der Rezirkulation kein grundsätzliches Problem. Voraussetzung ist, dass $C_B(t)$ breitbandig genug

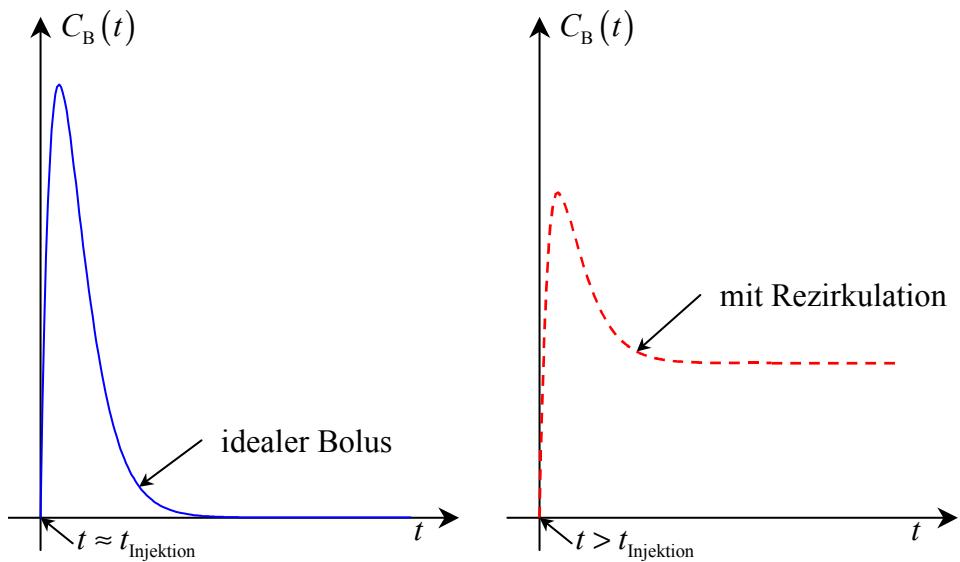


Abbildung 6.2: Konzentrationsverlauf $C_B(t)$, der sich nach einer Injektion des Kontrastmittels einstellt. Links: In dem Blutgefäß, in welches das Kontrastmittel injiziert wurde, wird sich in einer Entfernung von der Injektionsstelle ein idealer Bolus einstellen. Durch Rezirkulation verteilt sich das Kontrastmittel auf das gesamte Blutvolumen. Rechts: Erreicht das Kontrastmittel ein Organ erst, nachdem Rezirkulation stattgefunden hat, so ergibt sich ein Verlauf, der nach dem Erreichen eines Maximums auf eine über längere Zeit fast konstante Konzentration abfällt.

ist, um $C_A(t)$ vermessen zu können. Praktisch bedeutet dies, dass wenigstens der Anstieg von $C_B(t)$ ausreichend steil sein muss. Um eine Entfaltung aufgrund von gemessenen Konzentrationsverläufen durchführen zu können, wird an die Messdaten oft eine Funktion (engl. „gamma variate function“) der Form

$$g(t) = \begin{cases} a(t - t_0)^b e^{-c(t-t_0)} & \text{für } t \geq t_0 \\ 0 & \text{für } t < t_0 \end{cases}, \quad a, b, c > 0 \quad (6.6)$$

angepasst. Diese Funktion berücksichtigt keine Rezirkulation und damit nur den frühen zeitlichen Bereich von $C_A(t)$ (engl. „first pass“), der nur den idealen Bolus repräsentiert. Durch diese Form der Auswertung wird nur ein kleiner Teil der zur Verfügung stehenden Daten berücksichtigt. Ggf. müssen die Parameterbereiche sowie der Zeitbereich eingegrenzt werden. Der Übergangsbereich vom ideal-bolusförmigen Verlauf der Kontrastmittelkonzentration zur fast konstanten Konzentration ließe sich durch erweiterte Modellfunktionen auswerten, was z. T. versucht wird. Der Teil von $C_A(t)$, der näherungsweise

6.2 Ansätze zur Perfusionssabbildung und -bewertung mithilfe von Ultraschall

konstant ist und demzufolge nicht zur Bandbreite von $C_A(t)$ beiträgt, enthält keine zusätzliche Information.

Die Bolus-Methode findet, wie oben erwähnt, Anwendung in der Perfusionssabbildung mittels Kernspintomographie. In der Literatur herrscht keine Einigkeit darüber, ob die Bolus-Methode auf die Ultraschallabbildung im Sinne einer quantitativen Perfusionssbestimmung übertragbar ist. Zwei Veröffentlichungen aus dem Jahre 2001, die Studien in vitro sowie in vivo an Hundegehirnen dokumentieren, wobei als kontrastmittel-spezifisches Abbildungsverfahren die Auswertung der 2. Harmonischen verwendet wurde, verneinen die Möglichkeit einer Perfusionssquantifizierung [22, 139]. Eigene Studien, die in enger Zusammenarbeit mit klinischen Partnern durchgeführt wurden, belegen jedoch, dass die Bolus-Methode ein wertvolles Hilfsmittel für die Bewertung der Hirnperfusion sein kann, wenn besonders empfindliche, kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren eingesetzt werden und wenn ein Ansatz gewählt wird, der statt auf eine quantitative Abbildung der Perfusion auf eine optimale qualitative Perfusionssabbildung abzielt [33, 49, 54, 82, 93–96, 127, 128, 132, 133].

6.2.1.1 Abbildung der Hirnperfusion unter Anwendung der Bolus-Methode

Aufgrund der ungünstigen Schallbedingungen bei der Abbildung des menschlichen Gehirns ist ein besonders empfindliches kontrastmittelspezifisches Abbildungsverfahren erforderlich. Die Wahl fällt deshalb auf zerstörende Abbildungsverfahren wie die Zeitvarianzabbildung (siehe Kapitel 4) und das CBI-Verfahren*. Einen Vergleich beider Verfahren unter guten Schallbedingungen liefern die Abbildungen 6.4 und 6.5. Zur Orientierung gibt Abbildung 6.3 einen Vergleich derselben Schnittebene, dargestellt durch Computer-Tomographie, Kernspin-Tomographie und Ultraschall. Für die Ultraschall-Bildserien in den Abbildungen 6.4 und 6.5 wurde derselbe, gesunde Proband untersucht. Die Puls-inversions-Bilder, die jeweils parallel zur Zeitvarianzabbildung bzw. zur Abbildung im CBI-Modus aufgenommen wurden, verdeutlichen weniger die Fähigkeit dieses Verfahrens, nichtlineare Streuung abzubilden, als vielmehr die Fähigkeit zur morphologischen Abbildung durch nichtlineare Effekte der Schallausbreitung im Gewebe und die Fähigkeit

*In den klinischen Erprobungen ist die Zeitvarianzabbildung gegenüber dem CBI-Verfahren benachteiligt, da letzteres auf dem Ultraschallgerät vom Typ Siemens Sonoline Elegra implementiert ist, während für die Zeitvarianzabbildung hochfrequente Echodata an einen PC übertragen werden müssen, was mehr als 15 min in Anspruch nimmt.

zur Abbildung von Mikroblasen durch Zerstörung (vgl. Abschnitt 5.3). Pulsinversions-Bilder liefern meist eine bessere morphologische Abbildung des Gehirns als konventionelle B-Bilder und dienen während der klinischen Untersuchungen als Orientierung. Die Pulsinversions-Bilder der Anflutungsphase (20 s bzw. 16 s) und bei Erreichen der Maximalkonzentration (32 s bzw. 30 s) fallen in den Abbildungen 6.4 und 6.5 recht unterschiedlich aus: in der Abbildung 6.4 ist der Kontrasteffekt deutlicher als in Abbildung 6.5. Ein Grund hierfür kann in den unterschiedlichen Auswirkungen der Zeitvarianzabbildung und des CBI-Verfahrens auf die Pulsinversion-Bildgebung liegen. Aus bisher nicht geklärten Gründen wurde bei der Pulsinversionstechnik insgesamt eine größere Varianz des Kontrasteffektes festgestellt als bei der Zeitvarianzabbildung und dem Contrast Burst Imaging.

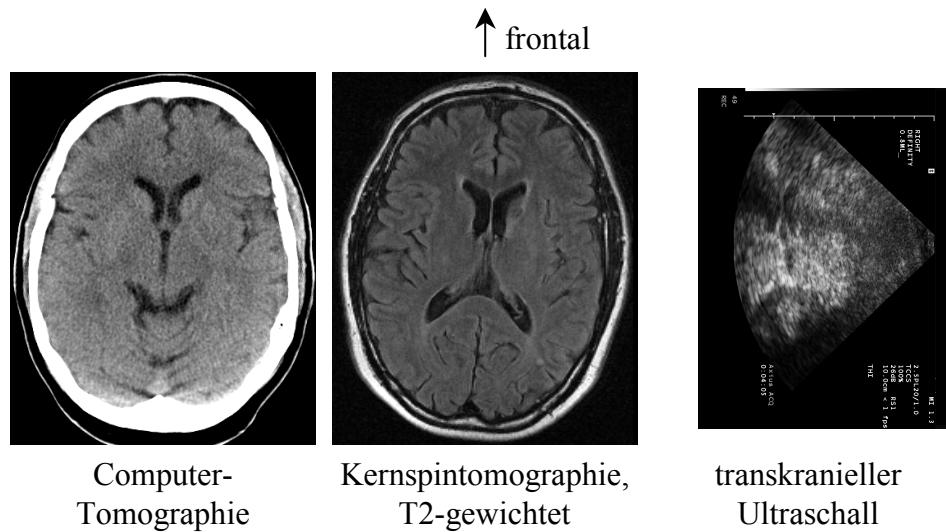


Abbildung 6.3: Abbildung der dienzephalen Ebene in Höhe der Basalganglien mittels der Computer-Tomographie, der Kernspin-Tomographie und des Ultraschalls.

Dass eine qualitative Perfusionssabbildung mit der Bolus-Methode und einem zerstörenden Abbildungsverfahren möglich und sinnvoll ist, lässt sich wie folgt belegen:

- Wird eine Auflösungszelle fortlaufend mit einem zerstörenden Verfahren abgebildet, so ist die abgebildete Intensität I_A bei konstanter Kontrastmittelkonzentration C_B im versorgenden Blutgefäß nicht mehr nur eine Funktion des anteiligen Blutvolumens, sondern auch eine Funktion der Perfusionssrate, denn diese erhöht die Kontrastmittelkonzentration C_A und wirkt damit der Absenkung der Konzentration durch die

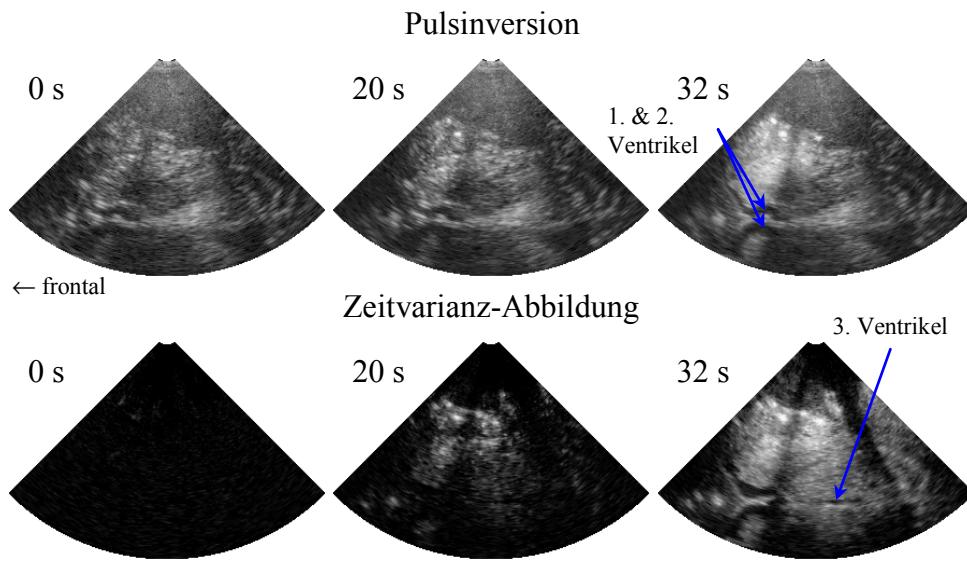


Abbildung 6.4: Kontrastmittelspezifische Ultraschallbilder eines menschlichen Gehirns, 0 s, 20 s, und 32 s nach einer Levovist®-Injektion. Abbildung der dienzephalen Ebene durch das temporale Knochenfenster mit einem 2,5 MHz-Phased-Array. Die Bildtiefe beträgt 10 cm. Die Abbildung zeigt einen Vergleich des Pulsinversions-Verfahrens mit der Zeitvarianzabbildung.

Zerstörung entgegen. In einem begrenzten Bildbereich mit homogenem Blutanteil im Gewebe wird also qualitativ die Perfusionssrate abgebildet.

- Auch wenn der gemessene Verlauf von $I_A(t)$ nicht geeignet ist, um eine Impulsantwort zu bestimmen, weil der Zusammenhang zwischen I und C nicht bekannt ist und weil die Bildgebung Einfluss auf $C_A(t)$ hat, so ist ein „bolusförmiger“ Verlauf von $I_A(t)$ ein sehr sicheres Zeichen dafür, dass Kontrastmittel die Auflösungszelle erreicht hat. Der Bolus ist somit ein Kriterium, aufgrund dessen Rauschen und andere Artefakte unterdrückt werden können, die den Nachweis eines Perfusionssdefizites erschweren.

Datenakquisition Für die Abbildung der Hirnperfusion wird durch das temporale Knochenfenster die dienzephale Ebene abgebildet. Diese Ebene liegt im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media und ist für die Schlaganfalldiagnostik besonders geeignet. Die Aufnahme einer Bildserie beginnt mit dem Zeitpunkt der Kontrastmittelinjektion. Die Zeitvarianzabbildung und die Abbildung im CBI-Modus erfordern eine geringe Bildrate, sodass

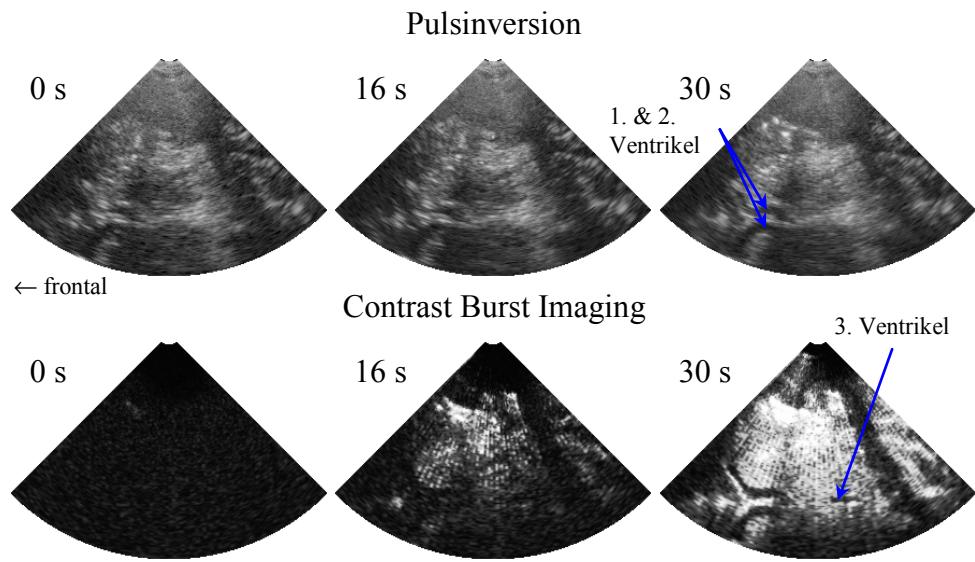


Abbildung 6.5: Vergleich des Pulsinversions-Verfahrens mit dem Contrast Burst Imaging. Untersuchungsbedingungen wie bei Abbildung 6.4.

im Parenchym eine Kontrastmittelkonzentration erreicht werden kann, die gut visualisierbar ist. Eine typische Bildrate ist $f_B = 0,5 \text{ Hz}$. Damit ist der zeitliche Abstand zwischen aufeinanderfolgenden Bildern mit $T_B = 2 \text{ s}$ gegeben. Die Bildrate f_B stellt gleichzeitig die Abtastrate bzgl. der zeitdiskreten Abtastung der Intensität $I(t)$ dar. Eine herzzyklusgetriggerte Aufnahme (EKG-Triggerung) erfolgt ausdrücklich nicht, denn abbildbare Bewegungsartefakte durch den Herzschlag sind nicht zu erwarten. Weiterhin können durch die asynchrone Abtastung Einflüsse durch herzzyklussynchrone Änderungen der Perfusionssrate auf zu berechnende Parameter unterdrückt werden. Die gesamte Akquisitionszeit beträgt etwas $90 - 120 \text{ s}$. Die Vorgehensweise zur Bestimmung von $I_A(t)$ illustriert Abbildung 6.6.

Datenauswertung Die so ermittelten Intensitäts-Zeit-Verläufe sind durch Funktionen der in Gleichung (6.6) gegebenen Form nicht geeignet zu beschreiben. Einige typische Beispiele solcher Verläufe sind in Abbildung 6.7 gegeben.

Besser geeignet ist die Modellfunktion

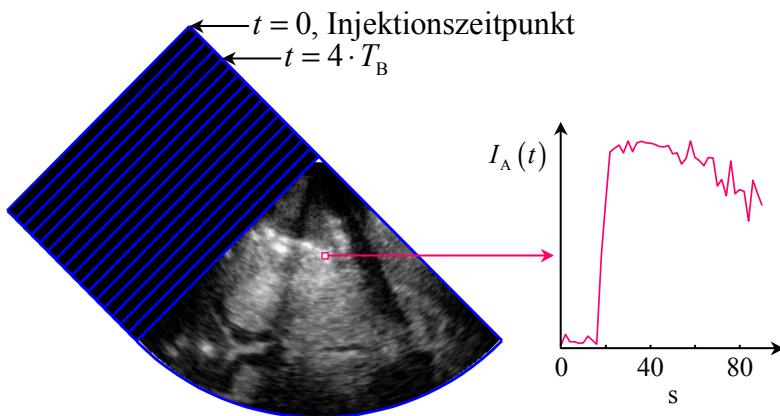


Abbildung 6.6: Zur Perfusionsbewertung nach der Bolus-Methode wird zum Zeitpunkt $t = 0$ Kontrastmittel intravenös injiziert. Mit einem kontrastmittelspezifischen Abbildungsverfahren erfolgt die Aufnahme einer Bildserie, wobei der zeitliche Abstand zwischen aufeinanderfolgenden Bildern T_B beträgt. Für jede Auflösungszelle ergibt sich ein Intensitäts-Zeit-Verlauf $I_A(t)$. Aus diesem werden Parameter extrahiert, die in Form von Parameterbildern dargestellt werden.

$$I_M(t) = a_0 + a_1 \frac{e^{-a_2 t}}{1 + e^{-a_3(t-t_0)}}, \quad (6.7)$$

a_0 beschreibt den Leerwert, also die Bildintensität ohne Kontrastmittel,

a_1 Skalierungsfaktor, $a_1 > 0$,

t_0 zeitliche Verschiebung, t_0 ,

$e^{-a_2 t}$ exponentieller Abfall, der $I_M(t)$ für große t dominiert,

a_2 bestimmt den exponentiellen Abfall, $a_2 > 0$,

$\frac{1}{1+e^{-a_3(t-t_0)}}$ beschreibt einen Sprung mit durch a_3 einstellbarer Steilheit,

a_3 Parameter zur Einstellung der Steilheit des Intensitätsanstiegs, $a_3 > 0$.

Die Anpassung der Modellfunktion an einen gemessenen Zeit-Intensitäts-Verlauf ist aufwendig, da die Funktion nichtlinear ist und da insgesamt 5 Parameter zu bestimmen sind. Ein erster Schritt besteht darin, Startwerte zu finden. Der Parameter a_0 lässt sich aus dem Mittelwert von $I_A(t)$ für kleine t schätzen. Dabei kann davon ausgegangen werden, dass das Kontrastmittel nach der Injektion mehr als 10 s benötigt, um das Gehirn zu erreichen. Startwerte für a_1 und a_2 ergeben sich aus der Betrachtung der Modellfunktion für große t :

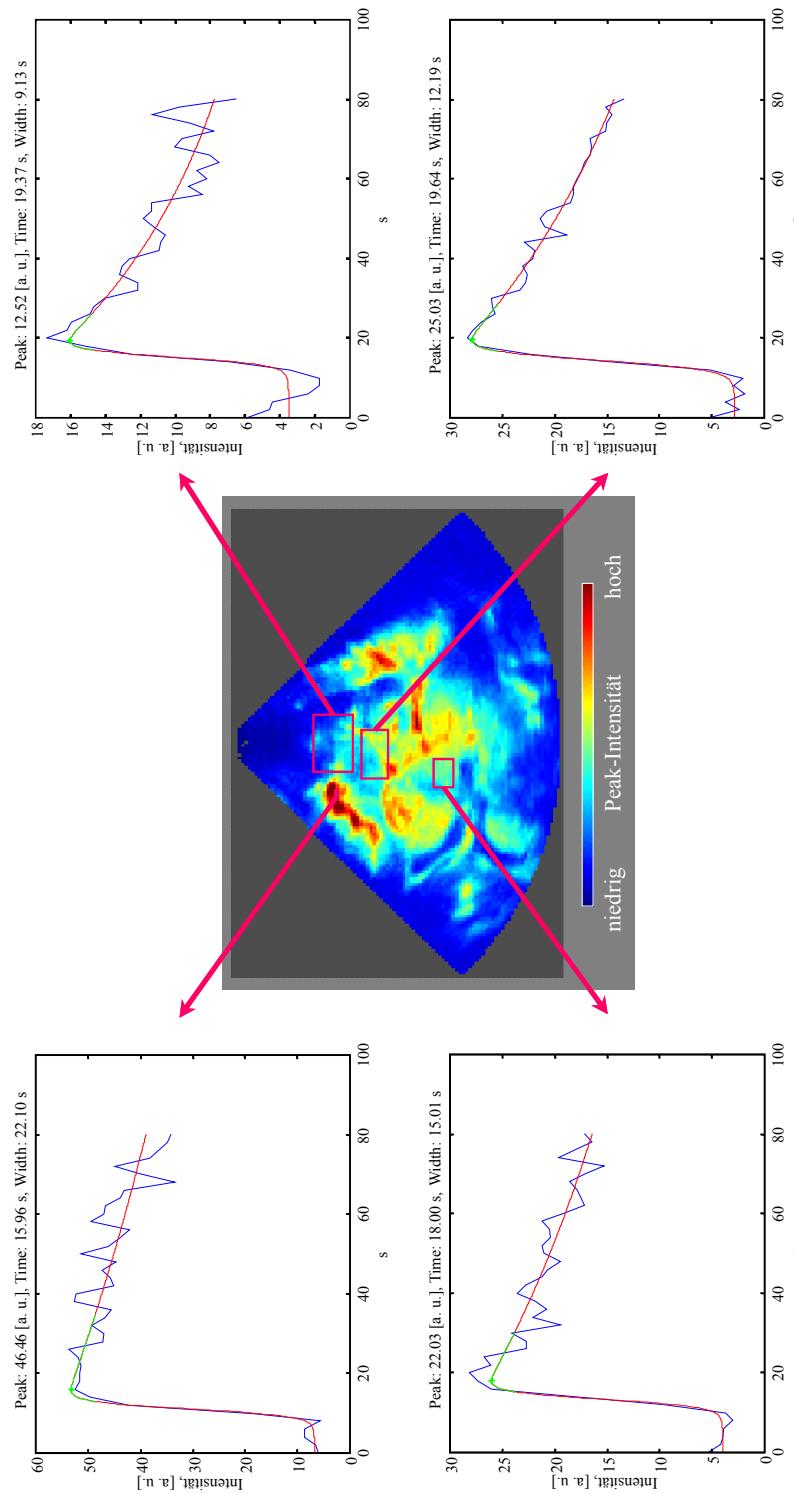


Abbildung 6.7: Typische Zeit-Intensitätsverläufe für verschiedene Regionen des Gehirns.

$$I_M(t) \approx \bar{I}_M(t) = a_0 + a_1 e^{-a_2 t} \text{ für } t \gg t_0, \quad (6.8)$$

$$\implies \ln(\bar{I}_M(t) - a_0) = \ln a_1 - a_2 t \quad (6.9)$$

Die Gleichung (6.8) erlaubt unter Verwendung des Schätzwertes für a_0 die Schätzung von a_1 und a_2 . Für t_0 und a_3 werden Standardwerte festgelegt. Ausgehend von diesen Startwerten wird die Bestimmung aller Parameter zunächst mit Gradientenverfahren versucht, die relativ wenig Rechenzeit benötigen. Sind die Ergebnisse nicht plausibel oder wird nach einer bestimmten Zeit keine Lösung gefunden, so wird ein Simplex-Algorithmus eingesetzt, welcher sich durch besondere Stabilität auszeichnet. Die Optimierungsverfahren wurden im Hinblick auf die Anpassung der Modellfunktion $I_M(t)$ eingehend im Rahmen einer Diplomarbeit untersucht [49]. Aus der Modellfunktion werden nach der Anpassung verschiedene Parameter berechnet, die qualitativ mit der Perfusion zusammenhängen oder, wie a_0 , andere Einflüsse auf die gemessenen Zeit-Intensitäts-Verläufe beschreiben. Abbildung 6.8 zeigt das Ergebnis einer Anpassung der Modellfunktion $I_M(t)$ an einen gemessenen Zeit-Intensitäts-Verlauf $I_A(t)$ sowie einige Parameter, die einen Zeit-Intensitäts-Verlauf charakterisieren.

Ein Beispiel eines Parameterbildes der Peak-Intensität, welches durch Auswertung angepasster Modellfunktionen berechnet wurde, liefert die Abbildung 6.9, links. Dargestellt ist ein Perfusionssdefizit bei einem Schlaganfallpatienten. Die Peak-Intensität liefert einfach zu interpretierende Bilder, die eine für Ultraschallabbildungen typische Tiefenabhängigkeit zeigen. Im Nahfeld von Phased-Arrays ist eine kontrastmittelspezifische Abbildung nicht möglich. Da bei diesen Schallköpfen stets die gesamte Apertur aktiv ist, jedoch die Fokussierung im Nahfeld schlecht ist, sind dort die Mikroblasen mit jedem gesendeten Puls einem gewissen Schalldruck ausgesetzt, der zur Zerstörung führen kann, ohne dass die Mikroblasen abgebildet werden. Befindet sich eine Auflösungszelle mitten im Schallstrahl, so wird unter Umständen der notwendige Schalldruck nicht erreicht, um Mikroblasen zu zerstören, die von der unbeabsichtigten Schalleinwirkung nicht bereits zerstört wurden. Auflösungszellen, für die kein typischer Zeit-Intensitäts-Verlauf festgestellt werden konnte, sind in der Abbildung 6.9, links grau markiert. In Bereichen hoher Perfusion sind Zeit-Intensitäts-Verläufe oft atypisch, da Sättigungseffekte auftreten und die Kurven zwar einen steilen Anstieg zeigen, aber innerhalb der Untersuchungszeit von typischerwei-

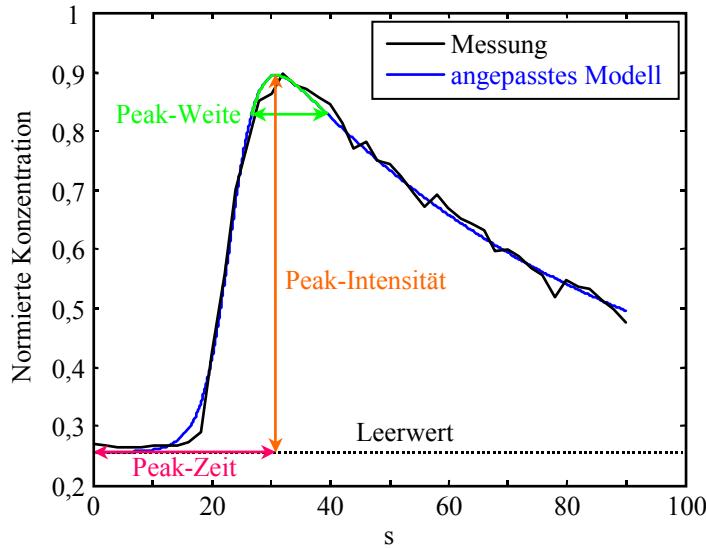


Abbildung 6.8: An einen gemessenen Zeit-Intensitäts-Verlauf $I_A(t)$ wird zunächst die Modellfunktion $I_M(t)$ angepasst. Anhand dieser können dann weiter Parameter berechnet werden, z. B. die Peak-Zeit T_P und die Peak-Intensität I_P .

se $90 - 120$ s keinen Intensitätsrückgang.

Ein weiterer Parameter, der medizinisch relevant ist, ist die Peak-Zeit. In einer Studie an gefäßgesunden Patienten konnte gezeigt werden, dass bezüglich dieses Parameters die Ergebnisse von Ultraschall-Untersuchungen mit denen aus kernspin-tomographischen Untersuchungen, dem Goldstandard für die Bewertung der Hirnperfusion, korrelieren [82]. Die Peak-Zeit zeigt keine derart ausgeprägte Tiefenabhängigkeit. Bestimmt wird die Peak-Zeit zum einen vom Verlauf von $o(t)$ und $C_B(t)$ und zum anderen von der Laufzeit des Blutes und damit von der Gefäßtopologie. Die Perfusionsbewertung mittels der aus Ultraschall-Untersuchungen bestimmten Peak-Zeit ist in Bereichen geringer Peak-Intensität unzuverlässig. Daher sollten Peak-Intensität und Peak-Zeit gemeinsam betrachtet werden.

Eine alternative Methode zur Berechnung von Bildern der Peak-Intensität ist die Bestimmung der Extrema von $I_A(t)$ nach Anwendung eines signalangepassten Filters [36]. Voraussetzung für eine signalangepasste Filterung ist, dass das rauschfreie Signal bekannt ist, welches die Impulsantwort des Filters bestimmt. Da das rauschfreie Signal nicht be-

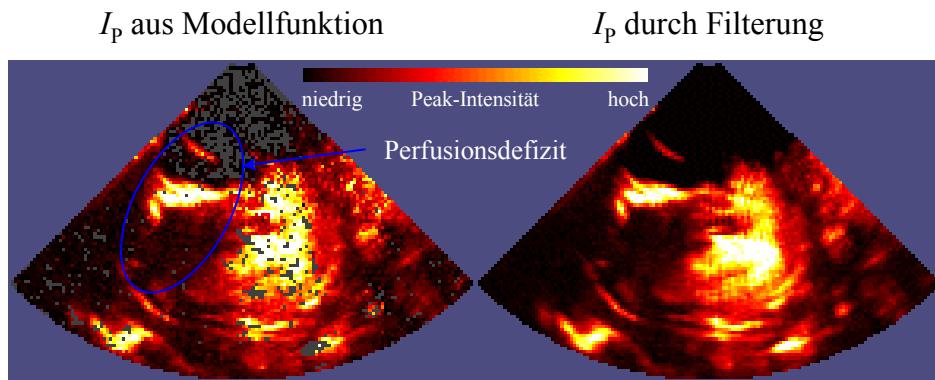


Abbildung 6.9: Peak-Intensitäts-Bild der betroffenen Hirnhemisphäre eines Schlaganfallpatienten.

Links: Berechnung der Peak-Intensität durch Anpassung der Modellfunktion $I_M(t)$ an die Zeit-Intensitäts-Verläufe der Auflösungszellen. Graue Pixel zeigen an, dass kein typischer Verlauf detektiert wurde. Rechts: Berechnung der Peak-Intensität aus gefilterten Zeit-Intensitäts-Verläufen.

kannt ist, wird die Impulsantwort aus dem zeitlichen Verlauf der über das gesamte Bild gemittelten Intensität $\bar{I}(t)$ abgeleitet. Durch die Mittelung über viele Auflösungszellen besitzt $\bar{I}(t)$ ein gutes Signal-Rausch-Verhältnis und ist im Mittel typisch für die Intensitätsverläufe in den Auflösungszellen. Der gefilterte Zeit-Intensitätsverlauf $\bar{I}_A(t)$ ergibt sich dann aus der Faltung von $\bar{I}(-t)$ als signalangepasstem Filter mit $I_A(t)$:

$$\bar{I}_A(t) = \bar{I}(-t) * I_A(t) \quad (6.10)$$

Daraus folgt näherungsweise die Peak-Intensität

$$I_P = \max(\bar{I}_A(t)) - \min(\bar{I}_A(t)). \quad (6.11)$$

Ein Parameterbild der so berechneten Peak-Intensität ist in Abbildung 6.9, rechts dargestellt. Dieses entspricht zwar gut dem auf erheblich aufwendigere Weise berechneten Bild in Abbildung 6.9, links, jedoch wird nicht überprüft, ob die Peak-Intensität tatsächlich ein Signal repräsentiert, das mit dem Kontrastmittel-Bolus korreliert ist. Die Bestimmung weiterer Parameter aus $\bar{I}_A(t)$ ist nicht zuverlässig möglich.

6.2.1.2 Perfusionsabbildung zur Diagnose bei Schlaganfallpatienten

Die Anwendbarkeit der Bolus-Methode zur Erkennung von Perfusionsdefiziten wird derzeit in einer Studie an Schlaganfallpatienten untersucht. Ein Beispiel eines Ergebnisses ist in Abbildung 6.10 dargestellt. Bisher konnten 25 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Die Erfahrungen zeigen, dass die Perfusionsabbildung mittels Ultraschall zwar nicht alle Perfusionsdefizite detektieren kann, dass jedoch diejenigen Perfusionsdefizite zuverlässig lokalisierbar sind, die aufgrund ihrer Größe evtl. die Einleitung invasiverer Therapien notwendig machen. Parameterbilder sowie morphologische Bilder bilden die Grundlage zum Auffinden von Regionen mit wahrscheinlich abnormer Perfusion. Diese Regionen werden dann genauer untersucht, indem Zeit-Intensitäts-Verläufe für Ausschnitte aus dieser Region mit denen aus der Umgebung verglichen werden, ähnlich der Darstellung in Abbildung 6.7.

Außerhalb der genannten Studien durchgeführte Untersuchungen neuerer Kontrastmittel und Abbildungsverfahren zeigen, dass sich die Qualität der kontrastmittelspezifischen Abbildung noch verbessern lässt. Damit kann der Anteil Schlaganfallpatienten verringert werden, die aufgrund eines zu wenig schalldurchlässigen Knochenfensters zur Zeit nicht mit den vorgestellten Methoden untersuchbar sind. Dieser Anteil, der momentan bei etwa einem Drittel liegt, erscheint zwar hoch, jedoch sollte er mit dem sehr viel größeren Anteil derjenigen Patienten verglichen werden, die nicht mit Perfusions-Bildgebung untersucht werden. Die übliche Computer-Tomographie ohne spezielle Perfusionsbildgebung weist Perfusionsdefizite erst aufgrund von Veränderungen des Gewebes nach. Die Verfahren zu Perfusionsbildgebung mit Computer-Tomographie oder Kernspin-Tomographie sowie PET und SPECT sind selten verfügbar, aufwendig und für viele Patienten nicht anwendbar (vgl. Abschnitt 3.1.2).

6.2.2 Wiederanreicherungs-Methode

Da zur Wiederanreicherungs-Methode (engl. „destruction-reperfusion method“, „replenishment method“) keine eigenen Versuche angestellt wurden, wird hier nur der Vollständigkeit halber das Prinzip vorgestellt. Untersuchungen zu dieser Methode finden sich z. B. in [100, 121]. Die Idee besteht darin, einen zur Bestimmung von $o(t)$ geeigneten Verlauf von $C_B(t)$ statt durch die Injektion des Kontrastmittels durch Ultraschalleinwirkung

6.2 Ansätze zur Perfusionabbildung und -bewertung mithilfe von Ultraschall

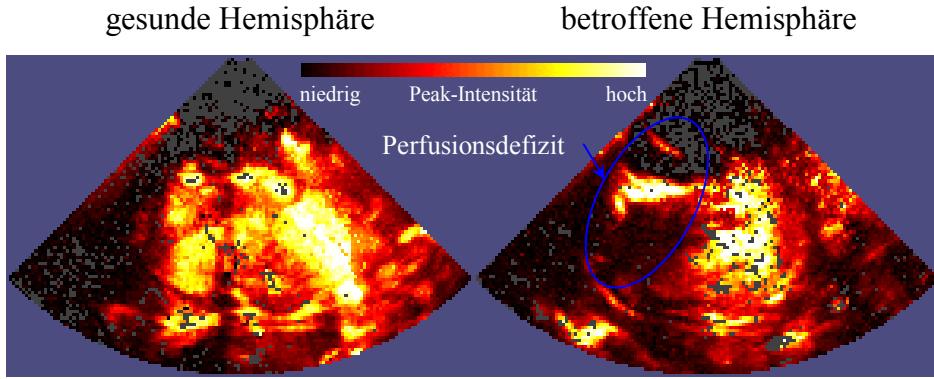


Abbildung 6.10: Vergleich der gesunden und der betroffenen Hemisphäre eines Schlaganfallpatienten in Parameterbildern der Peak-Intensität. Auf der betroffenen Seite ist das Perfusiondefizit deutlich erkennbar.

zu erzeugen. Hierzu wird zunächst eine konstante Kontrastmittelkonzentration $C_{B,0}$ im gesamten Blutvolumen eingestellt, indem Kontrastmittel kontinuierlich über eine Infusion zugeführt wird, sodass Mikroblasen, die durch den normalen, langsamen Zerfall bzw. durch Zerstörung in der Lunge verloren gehen, ersetzt werden. Dann werden durch das Aussenden von Ultraschallpulsen hoher Intensität und Dauer weitestgehend alle Mikroblasen in der Untersuchungsebene zerstört. Idealerweise werden danach kontinuierlich kontrastmittelspezifische Bilder mit einem Verfahren aufgenommen, das die Kontrastmittelkonzentration nicht beeinflusst. Aufgrund der beschriebenen Vorgehensweise ist $C_B(t)$ eine Sprungfunktion, sodass $C_A(t)$ eine skalierte Sprungantwort darstellt. Als Modell für $C_A(t)$ wird üblicherweise

$$C_A(t) = a \cdot (1 - e^{-\alpha t}) \quad (6.12)$$

verwendet. Die zeitliche Ableitung des Modells entspricht erwartungsgemäß dem Modell für die Impulsantwort $o(t)$ (6.3):

$$\frac{d [a \cdot (1 - e^{-\alpha t})]}{dt} = a \cdot \alpha \cdot e^{-\alpha t} \quad (6.13)$$

Die Vorgehensweise bei der Datenakquisition illustriert Abbildung 6.11, oben. Unter realen Bedingungen kann nicht gewährleistet werden, dass die Bildgebung keine Zerstö-

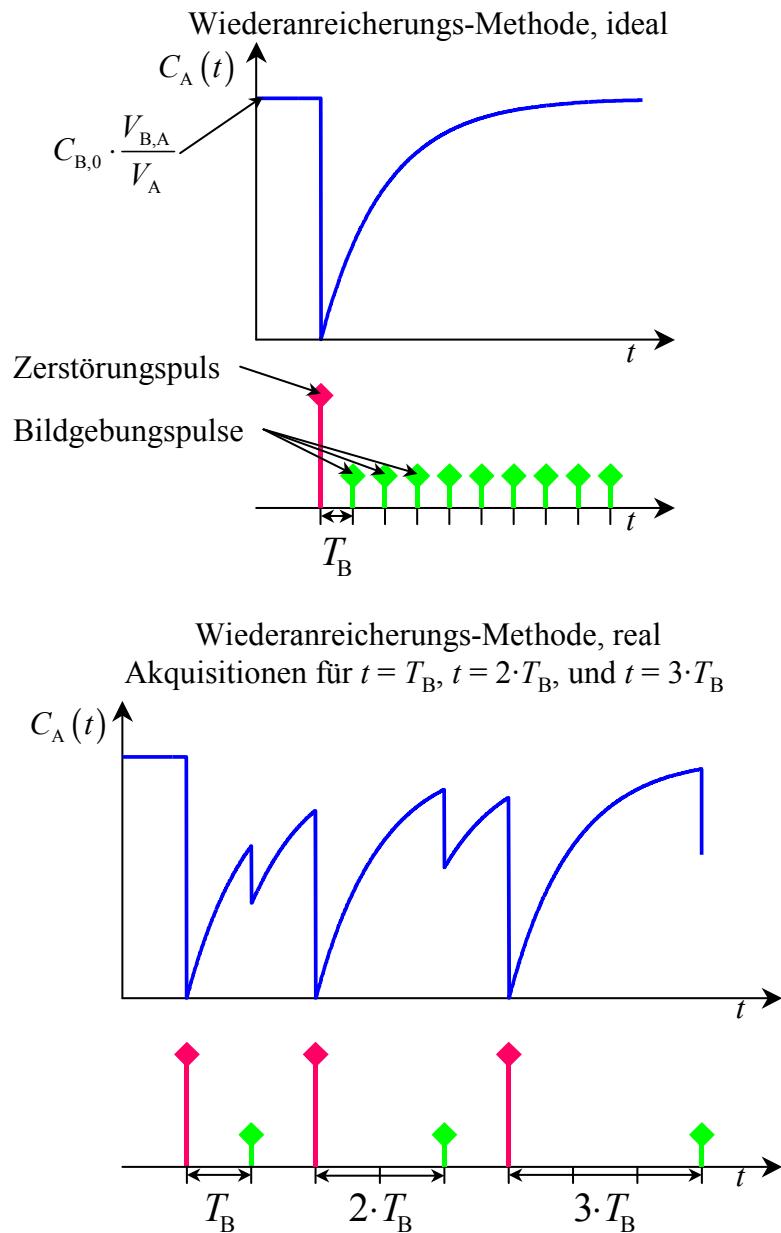


Abbildung 6.11: Oben: Bei der Wiederanreicherungs-Methode wird das Kontrastmittel in der Bildebene mittels Ultraschall zerstört und dann das Wiederanfüllen des Gewebes mit Mikroblasen beobachtet. Unten: Unter realen Bedingungen ist die Zerstörung von Mikroblasen durch die Bildgebung kaum vermeidbar. Deshalb wird nach jedem Zerstörungspuls jeweils nur ein Bild aufgenommen.

rung von Mikroblasen bewirkt. Eine Zerstörung verfälscht den zu messenden Konzentrationsverlauf. Eine Möglichkeit, dennoch den gesuchten Konzentrationsverlauf zu beobachten, besteht darin, für jede Abtastung die Kurve erneut zu durchlaufen. Nach jeder Aufnahme eines Bildes werden wieder alle Mikroblasen in der Bildebene zerstört und zum nächsten Abtastzeitpunkt wieder ein Bild aufgenommen (siehe Abbildung 6.11, unten). Dieses Procedere führt zu sehr langen Messzeiten. Ggf. können die Abtastzeitpunkte, da ein exponentieller Verlauf gemessen wird, in einem exponentiellen Raster gewählt werden, sodass für größere t die Abtastzeitpunkte weiter auseinander liegen.

6.2.3 Verarmungs-Methode

Wie bei der Diskussion der Wiederanreicherungs-Methode aufgezeigt wurde, erschwert die Zerstörung von Mikroblasen durch die Bildgebung eine quantitative bzw. semi-quantitative Perfusionsbewertung. Der hier vorgestellte Ansatz bezieht die Zerstörung in das Modell zur Perfusionsbestimmung ein. Die Zerstörung kann dabei mittels spezieller Ultraschallpulse herbeigeführt werden, sodass die Zerstörung durch ein nachfolgend aufgenommenes Bild vernachlässigbar ist, oder durch die Bildgebungspulse selbst, sodass gerade zerstörende, kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren besonders geeignet sind. Letzterer Ansatz war Thema eigener Arbeiten, die in vitro, in vivo am Tier und in vivo am Menschen erfolgten [34, 126, 132]. Diese Technik wird auch von anderen Gruppen untersucht, z. B. [83, 105, 116].

Wie bei der Wiederanreicherungs-Methode beginnt bei der Verarmungs-Methode (engl. „depletion method“, „diminution method“) die Bildgebung, nachdem sich im gesamten Blutvolumen eine konstante Kontrastmittelkonzentration eingestellt hat. Da die Aufnahmezeit bei der Verarmungs-Methode unter 1 min liegt, sind keine hohen Anforderungen an die Konstanz gestellt. Etwa 40 s nach einer Bolus-Injektion, nachdem sich das Kontrastmittel gleichmäßig im gesamten Blutkreislauf verteilt hat, ist eine ausreichende Konstanz gegeben. Mit Beginn der Bildgebung lässt sich ein exponentieller Abfall der Bildintensität verfolgen, wie in Abbildung 6.12 gezeigt ist. Dieser exponentielle Abfall beschreibt die Kontrastmittelkonzentration an den Abtastzeitpunkten.

Tatsächlich findet mit jeder Aufnahme eines Bildes eine Zerstörung von Mikroblasen statt, die zwischen den Aufnahmen aufeinanderfolgender Bilder durch die Perfusion teilweise kompensiert wird. Dieses Phänomen lässt sich folgendermaßen modellieren:

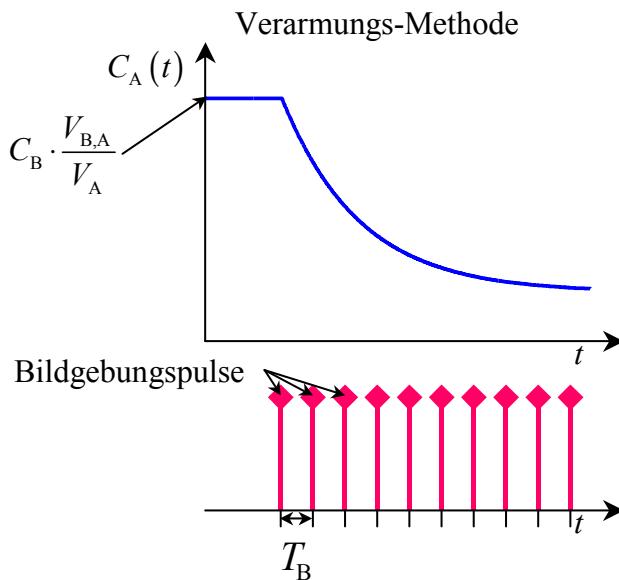


Abbildung 6.12: Bei der Verarmungs-Methode vermindert die Ultraschalleinwirkung, die mit der Bildgebung verbunden ist, die Kontrastmittelkonzentration, bis ein Gleichgewichtszustand erreicht wird. Der exponentielle Abfall, der so in der Bildintensität zu beobachten ist, gibt nur die Konzentrationen zu den Abtastzeitpunkten wieder (siehe Abbildung 6.13).

Zum Zeitpunkt $t = 0$, an dem die Aufnahme von Bildern mit dem ersten Bild startet, herrscht in einer Auflösungszelle die Kontrastmittelkonzentration

$$C_A(0 \cdot T_B) = C_{B,0} \frac{V_{B,A}}{V_A}. \quad (6.14)$$

Der Übersichtlichkeit halber wird im Folgenden $C_A(n)$ statt $C_A(n \cdot T_B)$ geschrieben. Im Zeitraum $n \cdot T_B$ bis $(n + 1) \cdot T_B$ verringert sich die Konzentration zunächst durch die Zerstörung von Mikroblasen, die quasi augenblicklich zum Zeitpunkt $n \cdot T_B$ angenommen wird. Gleichzeitig mit dem Ausschwemmen (engl. „wash-out“) des Blutes mit der verringerten Kontrastmittelkonzentration erfolgt ein Einschwemmen (engl. „wash-in“) neuen Blutes mit der Konzentration $C_{B,0}$, was die Kontrastmittelkonzentration erhöht:

$$C_A(n+1) = C_A(n) \cdot \underbrace{e^{-P \cdot T_B}}_{\text{Ausschwemmen}} \cdot \underbrace{e^{-D}}_{\text{Zerstörung}} + C_A(0) \cdot \underbrace{(1 - e^{-P \cdot T_B})}_{\text{Einschwemmen}}, \quad n = 0, 1, 2 \dots \quad (6.15)$$

- P ist der Perfusion-Koeffizient,
 D ist der Zerstörungs-Koeffizient.

Diese Iteration ist in einen geschlossenen Ausdruck überführbar:

$$\begin{aligned} C_A(n) &= C_A(0) \cdot \left(x^n + y \cdot \frac{x^n - 1}{x - 1} \right), \quad \text{mit} \\ x &= e^{-D} \cdot e^{-P \cdot T_B}, \\ y &= 1 - e^{-P \cdot T_B}. \end{aligned} \quad (6.16)$$

Für große n erreicht die Konzentration $C_A(n)$ ein Äquilibrium:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} C_A(n) = C_A(0) \cdot \frac{1 - e^{-P \cdot T_B}}{1 - e^{-D} \cdot e^{-P \cdot T_B}} \quad (6.17)$$

Abbildung 6.13 illustriert die dem Modell zugrunde liegende Annahme bezüglich dem tatsächlichen Konzentrationsverlauf in einer Auflösungszelle.

Ist der Verlauf von $C_A(n)$ durch eine ausreichende Anzahl von Messungen charakterisiert, können durch Anpassung des Modells an die Messwerte die Parameter des Modells geschätzt werden. Voraussetzung ist, dass von der Bildintensität auf eine Kontrastmittelkonzentration geschlossen werden kann. Das Äquilibrium muss während der Datenaufnahme nicht unbedingt erreicht werden. Wichtig ist vielmehr, dass der Teil von $C_A(n)$, in dem sich die Konzentration stark ändert, durch eine möglichst große Anzahl von Messungen repräsentiert ist. Hier muss ein Kompromiss zwischen Schalleistung, Bildrate und Perfusionsratenbereich gefunden werden, sodass die Konzentration weder nach wenigen Bildern unter die Nachweisbarkeitsgrenze fällt noch fast unverändert bleibt. Dieser Kompromiss kann unter Umständen nur für einen kleinen Perfusionsratenbereich gefunden werden.

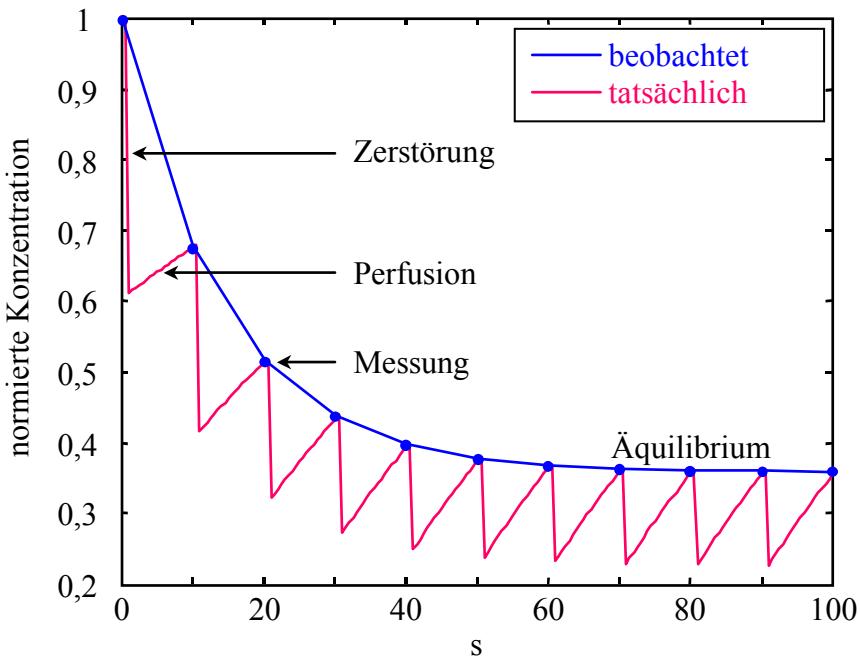


Abbildung 6.13: Durch fortlaufende Beschallung einer Bildebene nimmt die Kontrastmittelkonzentration exponentiell ab, bis ein Äquilibrium erreicht wird (blaue Kurve). Das gewählte Modell erklärt diese Beobachtung dadurch, dass mit jeder Schalleinwirkung ein Teil des Kontrastmittels augenblicklich zerstört wird. Zwischen den Aufnahmen aufeinanderfolgender Bilder wirkt die Perfusion der Verringerung der Konzentration entgegen (rote Kurve).

6.2.3.1 In vitro-Messungen

Der vorgestellte Ansatz wurde zunächst an einem Perfusion-Phantom überprüft, das im Abschnitt 4.1.2 beschrieben ist. Als kontrastmittelspezifisches Abbildungsverfahren wurde das CBI-Verfahren gewählt.

Der in vitro-Versuch bestätigt, dass der Perfusion-Koeffizient P mit der mittleren Flussgeschwindigkeit im Schwamm zunimmt (vgl. Abbildung 6.14). Die Bildintensität muss über eine Kalibrationsmessung in eine Konzentrationsskala überführt werden. Nur unter diesen Bedingungen konnte auch für die unterschiedlichen Flussgeschwindigkeiten ein recht konstanter Zerstörungs-Koeffizient D gemessen werden, der entsprechend dem Ansatz keine Funktion der Konzentration oder des Perfusion-Koeffizienten sein darf. Dass ohne Fluss $P = 0$ nicht bestätigt werden konnte, liegt am Signal-Rausch-Verhältnis der

6.2 Ansätze zur Perfusionssabbildung und -bewertung mithilfe von Ultraschall

Messungen und daran, dass Mikroblasen im Schwamm dem Konzentrationsgefälle entsprechend in die Bildebene diffundieren können. Weiterhin ist nicht auszuschließen, dass die Kalibrationsmessungen nicht exakt genug sind oder dass das Modell die tatsächlichen Gegebenheiten nicht genügend genau nachbildet.

6.2.3.2 In vivo-Messungen an einer Kaninchen-Niere

In vivo wurde der Ansatz an einer Kaninchen-Niere erprobt [132]. Die Abbildung erfolgt mit der Pulsinversions-Technik (Siemens Sonoline[®] Elegra, Schallkopf: 7.5L40, Ensemble[®] Contrast Imaging) mit dem Kontrastmittel Imagent[®] bei einer Bildwiederholfrequenz f_{prf} von 5 Hz*. Die Abbildung 6.15 zeigt die Bilder 1, 2, 4, und 8 aus einer Serie von insgesamt 16 Bildern. In den Bildern ist die zunehmende Verringerung der Kontrastmittelkonzentration zu erkennen. Da die Pulsinversion auch morphologische Information liefert, musste das Modell für $C_A(n)$ um eine Konstante erweitert werden, die diese ortsabhängige aber zeitinvariante „Hintergrundkonzentration“ berücksichtigt. Diese Konstante wird bei der Anpassung des Modells an die Messwerte ermittelt und liefert ein von der Wirkung des Kontrastmittels bereinigtes Bild.

Abbildung 6.16 zeigt das Ergebnis der Auswertung der Bildserie anhand der Darstellung des anteiligen Blutvolumens $C_A(0)$ sowie des Perfusion-Koeffizienten P . Außerhalb der Nieren war keine Perfusion bestimmbar, da die Perfusionsraten in Bezug auf die gewählten Bildgebungsparameter zu gering waren. Die Blutgefäße, die die Niere versorgen, zeigen dagegen zu hohe Perfusionsraten, d. h. es tritt keine messbare Verminderung der Kontrastmittelkonzentration während der Datenakquisition ein. Die Bilder sind als plausibel zu bezeichnen, denn Vergleichsuntersuchungen durch validierte Verfahren liegen nicht vor.

6.2.3.3 In vivo-Messungen am menschlichen Gehirn

Eine erste Studie an gefäßgesunden Patienten hat ergeben, dass die Verarmungs-Methode homogene Werte für den Perfusionskoeffizienten liefert, in denen auch parallel durchgeführte kernspin-tomographische Perfusionssmessungen homogene Werte ergeben [34]. Im Gegensatz zur Bolus-Methode sind bei dieser Methode Ergebnisse wie die in Abbildung

*Die Untersuchung wurde von Yuko Kono, MD an der University of California, San Diego, Department of Radiology, unter Professor Robert Mattrey durchgeführt.

6 Perfusionssabbildung mittels kontrastmittelspezifischer Abbildungsverfahren

6.17 nur unter sehr kontrollierten Bedingungen und bei Patienten mit gutem Schallfenster zu erreichen. Dies bestätigten auch Ergebnisse einer anderen Gruppe [83], die allerdings die Abbildung der 2. Harmonischen verwendet und Probleme durch Abschattungsartefakte nachweist. Diese Feststellung unterstreicht die Notwendigkeit, noch empfindlichere kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren zu entwickeln und die injizierte Menge von Mikroblasen zu verringern.

Trotz der derzeit noch nicht gelösten Probleme erscheint es sinnvoll, die Verarmungs-Methode weiterzuentwickeln, denn bezüglich einer klinischen Anwendung liegt ein großer Vorteil dieses Verfahrens darin, dass innerhalb kurzer Zeit mehrere Bildebenen untersucht werden können. Dies ist wichtig, um z. B. bei Schlaganfallpatienten die gesunde Hirnhälfte mit der betroffenen Hirnhälfte vergleichen zu können. Geschieht die Perfusionssbildgebung mit der Bolus-Methode, so muss nach Aufnahme der ersten Bildebene abgewartet werden, bis die Kontrastmittelkonzentration im Blutkreislauf auf einen so geringen Wert abgesunken ist, dass eine zweite Untersuchung mit derselben Methode möglich ist. Diese Wartezeit beträgt etwa 15 min.

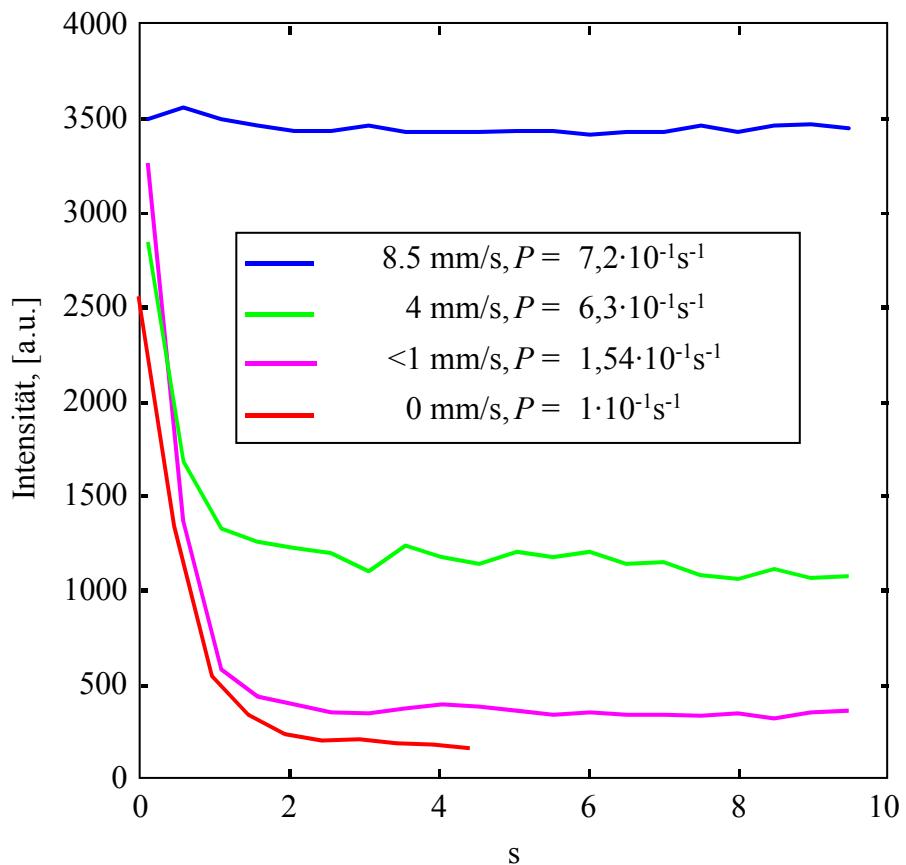


Abbildung 6.14: Anhand eines *vitro*-Versuchs zur Verarmungs-Methode konnte bestätigt werden, dass der Perfusions-Koeffizient mit der Perfusionsrate, d. h. mit der mittleren Flussgeschwindigkeit im Schwamm-Phantom, zunimmt.

6 Perfusionssabbildung mittels kontrastmittelspezifischer Abbildungsverfahren

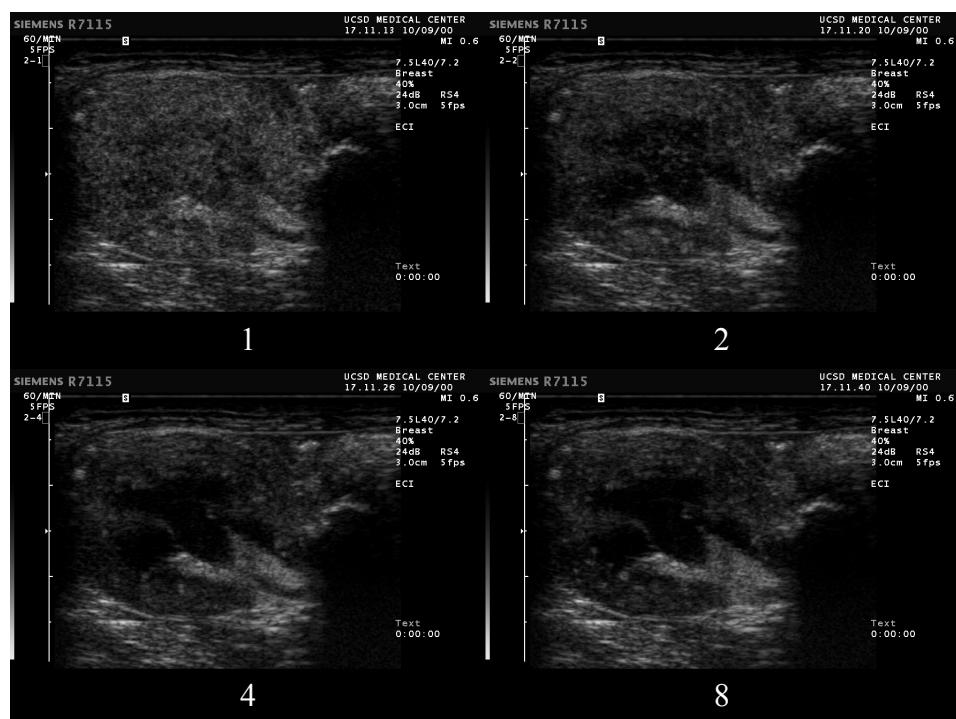


Abbildung 6.15: Pulsinversions-Bilder einer Kaninchen-Niere zur Erprobung der Verarmungsme-
thode. Das erste (oben, links), das zweite (oben, rechts), das vierte (unten, links) und das achte
(unten, rechts) Bild aus einer Serie von 16 Bildern visualisieren den zunehmenden Konzentrati-
onsabfall.

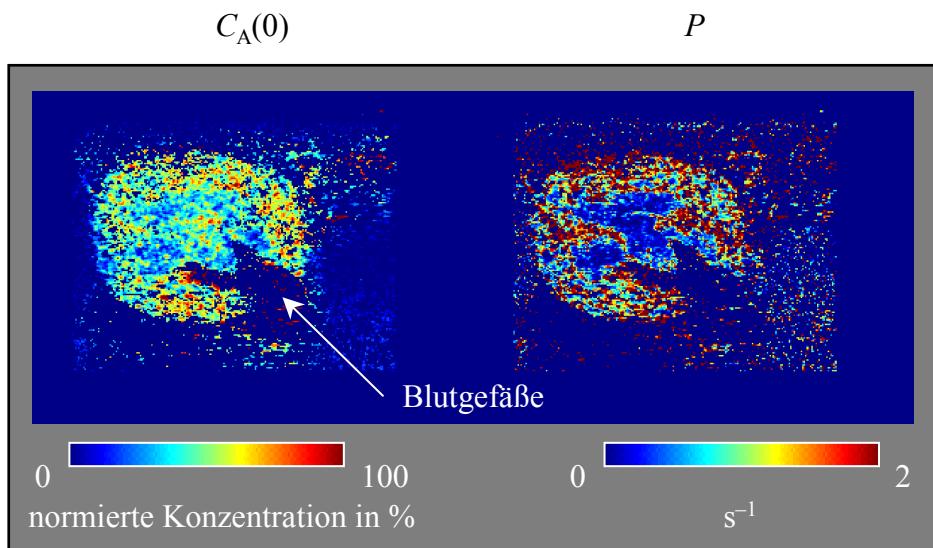


Abbildung 6.16: Aus der Auswertung der Bildserie, die Abbildung 6.15 auszugsweise zeigt, wurden Bilder des anteiligen Blutvolumens $C_A(0)$ sowie der Perfusions-Koeffizienten P berechnet. In größeren Blutgefäßen tritt keine messbare Verminderung der Konzentration ein, da die Blutflussgeschwindigkeit zu hoch ist. Im Gewebe, das die Niere umgibt, war dagegen die Perfusionsrate zu gering, um abgebildet werden zu können.

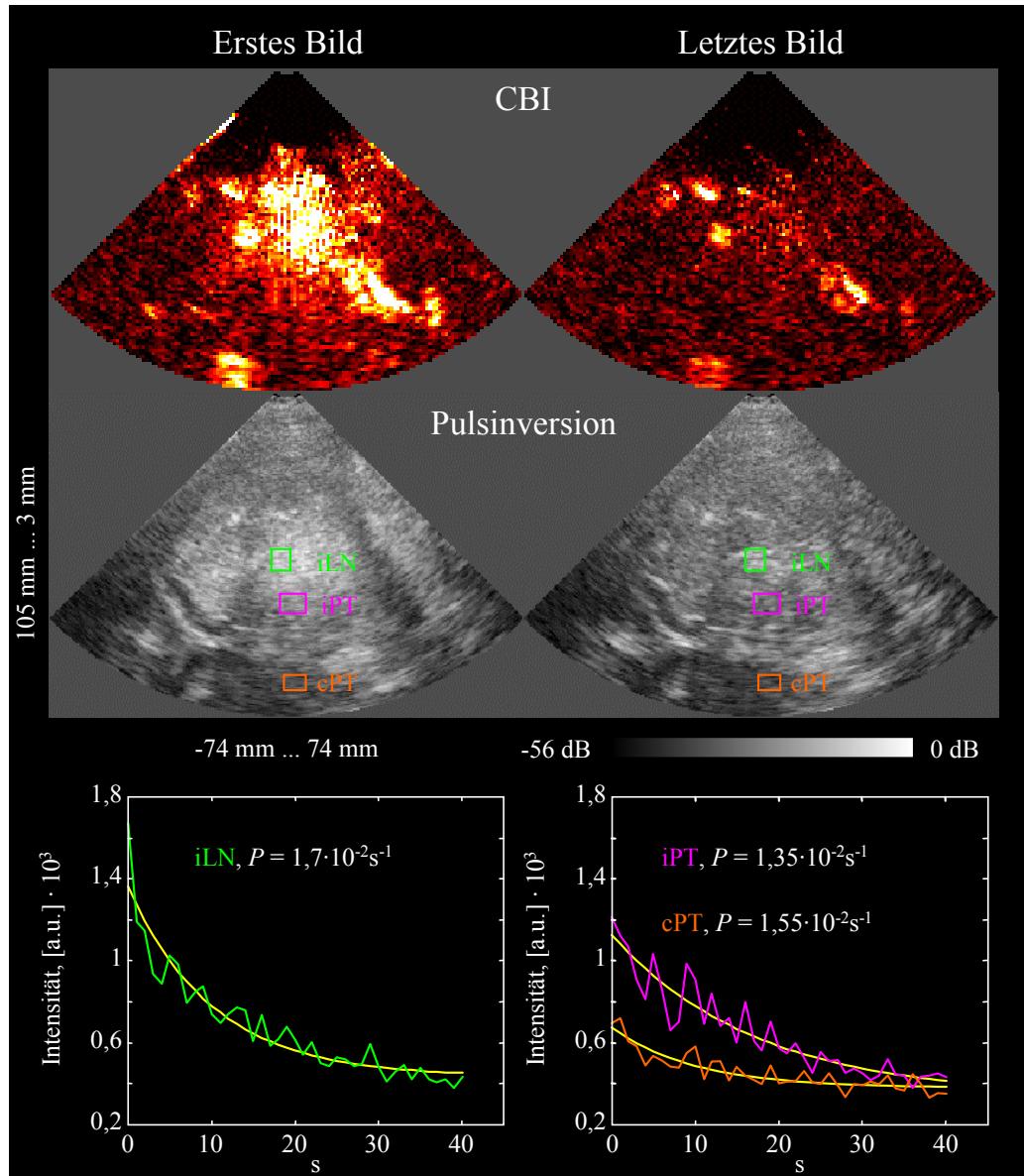


Abbildung 6.17: Die Erprobung der Verarmungs-Methode an einem gefäßgesunden Patienten bestätigt den exponentiellen Abfall der Kontrastmittelkonzentration in unterschiedlichen Regionen. LN: Nucleus lentiformis, PT: hintere Anteile des Thalamus, i: ipsi-lateral (auf der Seite des Schallwandlers), c: contra-lateral (jenseits der Mitte). Die Intensitätsverläufe wurden aus CBI-Bildern abgeleitet.

7 Zusammenfassung und Ausblick

Die Entwicklung von Ultraschall-Kontrastmitteln hat die Möglichkeiten der medizinischen Ultraschallabbildung um die Perfusionsabbildung, d. h. Abbildung der Versorgung des Gewebes mit Blut, erweitert. Die Perfusionsabbildung stellt eine wichtige Ergänzung der morphologischen Bildgebung im konventionellen B-Bild-Verfahren sowie der Blutflussabbildung im Farbdoppler und Leistungs-Doppler in Bezug auf die Diagnose und Therapie häufiger, lebensbedrohlicher Erkrankungen wie Schlaganfällen, Herzinfarkten und Organkrebs dar.

Die Mikrozirkulation, die die Organperfusion leistet, findet in Blutgefäßen statt, deren Durchmesser im Bereich von wenigen $100 \mu\text{m}$ bis zu einigen μm im Kapillarsystem liegen. Diese Gefäße lassen sich mit medizinischem Ultraschall weder morphologisch abbilden, noch können die sehr geringen Blutflussgeschwindigkeiten durch sonographische Doppler-Verfahren bestimmt werden. Eine Ausnahme bilden hochfrequente Ultraschallsysteme, die entsprechend der eingeschränkten Eindringtiefe von wenigen mm für den Einsatz in der Dermatologie entwickelt werden [120]. Werden Ultraschall-Kontrastmittel als Indikator eingesetzt, dessen zeitlich-räumliche Verteilung in Serien kontrastmittelspezifischer Bilder visualisiert wird, gelingt eine Perfusionsabbildung mittels Ultraschall. Voraussetzungen für die Perfusionsbewertung sind daher ein empfindliches, kontrastmittelspezifisches Abbildungsverfahren und eine geeignete Kombination von Datenakquisition und -auswertung. Zu beiden Bereichen sind die im Rahmen dieser Arbeit geleisteten Entwicklungen aufgezeigt und die erzielten Ergebnisse dokumentiert.

7.1 Kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren

Ultraschall-Kontrastmittel werden ins Blut injiziert und reichern es mit Streuern in Form von hüllenstabilisierten, gasgefüllten Mikroblasen an, deren Durchmesser im Bereich we-

niger μm liegen. Aufgrund ihrer Größe können die Mikroblasen das Kapillarsystem passieren. Die Lebensdauer der Mikroblasen im menschlichen Körper liegt in der Größenordnung von einigen zehn Minuten. Mikroblasen eignen sich in besonderem Maße als akustische Streuer im Frequenzbereich des medizinischen Ultraschalls von ca. 1 – 15 MHz, da sie als resonante Streuer im Schallfeld Radialschwingungen ausführen, wodurch die Rückstreuung im Vergleich zu rigidem Streuern besonders effektiv ist. Aus der Radialschwingung resultiert nicht nur eine hohe Effektivität der Streuung, sondern auch eine Nichtlinearität. Diese ist in den gestreuten akustischen Signalen nachweisbar. Die Änderung des Durchmessers und ggf. auch der Form einer Mikroblase durch Schalleinwirkung können zu ihrer Zerstörung führen, wobei sich die Zerstörung auf unterschiedliche Weise vollziehen kann. Beide Phänomene, die Nichtlinearität und die Zerstörbarkeit, ermöglichen eine Differenzierung von Mikroblasen und Streuern des biologischen Gewebes und sind daher die Basis kontrastmittelspezifischer Abbildungsverfahren. Zur Entwicklung eines kontrastmittelspezifischen Abbildungsverfahrens ist eine Kenntnis der charakteristischen Eigenschaften eines Ultraschall-Abbildungssystems unabdingbar. Einige dieser Eigenschaften sind in Kapitel 2 dargelegt. Weiterhin sind in Kapitel 3 wichtige Charakteristika der Mikroblasen aufgeführt, die sowohl aus der Literatur als auch aus eigenen Versuchen bekannt sind.

7.1.1 Abbildung schallinduzierter Veränderungen der Ultraschall-Kontrastmittel

Die Zeitvarianzabbildung detektiert Mikroblasen, indem das Untersuchungsgebiet mehrfach mittels Ultraschall abgetastet wird. Die mehrfache Schalleinwirkung setzt irreversible Veränderungen der Mikroblasen-Struktur in Gang, wobei die aus der Schalleinwirkung resultierenden Echos die Veränderungen repräsentieren. Die Zeitvarianzabbildung detektiert diese Veränderungen, indem die Amplitude der Einhüllenden sowie die spektrale Balance, ein Parameter, der das Spektrum eines Echos charakterisiert, für jedes Echo extrahiert werden. Aus der mehrfachen Abtastung resultieren für jede Auflösungszelle ein geordneter Satz von Messwerten der Amplitude und der spektralen Balance. Basierend auf der Analyse der Standardabweichungen und der Periodogramme der Messwerte erfolgt die Berechnung eines kontrastmittelspezifischen Bildes. Die in vitro- und in vivo-Untersuchungen, die in Kapitel 4 diskutiert werden, belegen, dass die Zeitvarianzabbildung eine sehr gute

Differenzierung zwischen Mikroblasen und Gewebestreuern leistet und dass die Empfindlichkeit ausreichend ist, um transkraniell kontrastmittelspezifische Bilder des menschlichen Gehirns zu liefern.

7.1.2 Abbildung nichtlinearer Eigenschaften der Ultraschall-Kontrastmittel

Die Effekte nichtlinearer Streuung in den Echos von Mikroblasen zu identifizieren, kann durch die Detektion der Harmonischen des Sendesignals mittels Filterung des Empfangssignals erfolgen. Da in der Bandbreite der Echosignale die axiale Auflösung der betrachteten Ultraschall-Abbildungssysteme kodiert ist, ist es wünschenswert, Spektralkomponenten linearer Streuung und nichtlinearer Streuung voneinander trennen zu können, auch wenn diese im Frequenzbereich überlappen. Zu diesem Zweck wird die Untersuchungsebene mehrfach, jedoch mit unterschiedlichen Sendesignalen, abgetastet. Der bekannte Ansatz, solche kodierten Sendepulsfolgen zu verwenden, wird in Kapitel 5 zunächst für phasenkodierte Pulsfolgen und eine einfache Beschreibung nichtlinearer Streuung in Form einer Taylor-Reihe verallgemeinert. Diese Betrachtung ergibt, dass die Wahl einer bestimmten Phasenkodierung eine Wichtung der Koeffizienten der Taylor-Reihe bezüglich ihrer Auswirkung auf das resultierende Bild vornimmt. Beispielsweise bewirkt eine phasenkodierte 3-Puls-Sequenz mit den Trägerphasen 0° , 120° , 240° , wobei die Pulse das gleiche Betragspektrum aufweisen, dass die 2. Harmonischen 2. Ordnung nicht abgebildet werden (vgl. Abschnitt 5.3.2.1). Ein weiteres Ergebnis ist, dass je nach Kodierung der Sendepulsfolge die erzeugten Bilder unterschiedliche Speckle-Muster zeigen können, sodass eine Mittlung der Bilder den Einfluss des Speckle-Musters reduziert. Für dieses Phänomen wurde der Begriff „Nonlinear Frequency Compounding“ geprägt.

Der nächste Schritt im Hinblick auf eine erfolgreiche Implementierung kodierter Pulssequenzen besteht darin, die Unterschiede zwischen den theoretischen Modellen und den realen Systemen in die Ansätze zur Bildgebung einzubeziehen. Beispielsweise sind kommerzielle Ultraschallsysteme nicht in der Lage, beliebige Sendepulse zu generieren, den Echosignalen ist Rauschen überlagert, und die Beschreibung der nichtlinearen Streuung von Mikroblasen durch eine Taylor-Reihe ist eine grobe Näherung. Der vorgestellte Ansatz zur Lösung dieser Probleme besteht in der Einführung optimierter Empfangsfilter, die abhängig vom gesendeten Puls eine Filterung vornehmen. Die Filter werden mit dem Ziel

entworfen, die Trennbarkeit zweier Medien (Kontrastmittel und Gewebe) in den generierten Bilder zu optimieren. Ausgehend von Trainingsdaten, die auf Ultraschall-Daten beider Medien beruhen, werden die Filter durch Lösung eines Eigenwertproblems bestimmt. In vitro-Messungen bestätigen eine hohe Wirksamkeit dieser Filter. Da aus der Bestimmung der Filter mehrere Lösungen hervorgehen, kann außerdem unter Ausnutzung einer Anzahl selektierter Filter ein „Nonlinear Frequency Compounding“ realisiert werden. Im Vergleich zu herkömmlichen Ansätzen der Abbildung nichtlinearer Streuung von Mikroblasen mittels kodierter Pulssequenzen wird bei realen Ultraschall-Abbildungssystemen durch die optimierten Filter und das „Nonlinear Frequency Compounding“ ein erheblich günstigerer Kompromiss zwischen Mikroblasen/Gewebe-Kontrast, Speckle-Reduktion und axialer Auflösung erreicht, der auf einer besseren Nutzung der zur Verfügung stehenden Information beruht.

7.2 Perfusionssabbildung mittels kontrastmittelspezifischer Abbildungsverfahren

Um aus kontrastmittelspezifischen Bildern auf die Perfusion im Sinne einer Perfusionssrate schließen zu können, muss eine Änderung der Kontrastmittelkonzentration infolge der Perfusion detektiert und ausgewertet werden. Eine Änderung der Kontrastmittelkonzentration in den Gefäßen, die ein Organ versorgen, lässt sich durch eine schnelle Injektion des Kontrastmittels herbeiführen. Diese Vorgehensweise wird als Bolus-Methode bezeichnet und ist z. B. in der kernspin-tomographischen Perfusionssabbildung etabliert. Mit der Übertragung dieses Ansatzes auf die Ultraschallabbildung wird in vivo derzeit keine quantitative Perfusionssbewertung erreicht. Gründe hierfür sind darin zu sehen, dass Abschattungs- und Sättigungseffekte sowie eine Veränderung der Messgröße durch die Messung nicht vermeidbar sind. Eine Auslegung der Methode als qualitatives Verfahren führt dagegen zu klinisch relevanten Ergebnissen, wie in vivo-Untersuchungen an Schlaganfallpatienten gezeigt haben.

Ein markante Änderung der Kontrastmittelkonzentration kann nicht nur durch eine Bolus-Injektion erreicht werden, sondern auch lokal durch Zerstörung von Mikroblasen in

der Bildebene mittels Ultraschall. Hier werden zwei Ansätze unterschieden: die Wiederanreicherungs-Methode und die Verarmungs-Methode. In beiden Fällen wird zuerst eine konstante Kontrastmittelkonzentration im gesamten Blutkreislauf eingestellt.

Bei der Wiederanreicherungs-Methode geht der Aufnahme eine Zerstörung aller Mikroblasen in der Bildebene voraus. Danach wird die Wiederanreicherung der Bildebene mit Mikroblasen beobachtet und ausgewertet. Da diese Beobachtung im Allgemeinen nicht ganz ohne eine Zerstörung von Mikroblasen möglich ist, ist die tatsächliche Prozedur aufwendiger als hier dargestellt (vgl. Abschnitt 6.2.2).

Thema eigener Forschungsarbeiten war die Verarmungs-Methode. Diese beobachtet ausgehend von der beschriebenen konstanten Kontrastmittelkonzentration die Konzentrationsabnahme in der Bildebene, die mit Beginn der Aufnahme einer Bildserie einsetzt. Wie alle Ansätze zur quantitativen Perfusionsabbildung ergeben sich Probleme durch die notwendige Kalibration der Bildintensität als Funktion der Kontrastmittelkonzentration. Weiterhin müssen Sättigungs- und Abschattungseffekte durch eine Reduktion der Kontrastmittelkonzentration vermindert werden. In vitro- und in vivo-Versuche haben diese Probleme aufgezeigt. Der Ansatz der Verarmungs-Methode sollte trotz der derzeit bestehenden Probleme weiter verfolgt werden, da er die Untersuchung mehrerer Bildebenen in kurzer Folge erlaubt, während die Bolus-Methode nach jeder Untersuchung einer Bildebene eine längere Wartezeit erfordert, um die Kontrastmittelkonzentration im gesamten Blutkreislauf auf ein niedriges Niveau absinken zu lassen.

7.3 Ausblick

Die vorliegende Arbeit dokumentiert die Entwicklung und die Eigenschaften zweier kontrastmittelspezifischer Abbildungsverfahren. Insbesondere die Abbildung der nichtlinearen Streuung bietet noch erheblichen Raum für Weiterentwicklungen. Denkbar ist die unmittelbare Kombination mit Verfahren zur Blutflussmessung [124]. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Übertragung der Ansätze zur Filter-Optimierung auf Probleme der Strahlformung. Denkbar ist z. B. eine Verbesserung der Bildgebung durch die Überlagerung von gefilterten Echodataen, die mit unterschiedlichen Sende-Foki aufgenommen wurden, vor der Hüllkurvendektion. In jedem Fall ist eine Überprüfung der bereits entwickelten Methoden *in vivo* vorgesehen.

7 Zusammenfassung und Ausblick

Ein weiteres Ziel besteht in der Verbesserung der klinischen Anwendbarkeit der Ultraschall-Perfusionsabbildung. Wie gezeigt, wurden erste aussichtsreiche Ergebnisse mit der Perfusionsabbildung bei Schlaganfallpatienten erzielt. Auf diesem Gebiet sollen die Forschungen verstärkt werden, um die Versorgung der Patienten zu verbessern.

Literaturverzeichnis

- [1] ALLEN, J. ; KRUSE, D. ; MAY, D. ; FERRARA, K. : Surface Wave Phenomena on Ultrasound Contrast Agents. In: *IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings*, 2000, S. 1881–1888
- [2] ANGELSEN, B. A. J.: *Ultrasound Imaging*. Bd. 1. www.ultrasoundbook.com : Emantec, Norway, 2000
- [3] ANGELSEN, B. A. J.: *Ultrasound Imaging*. Bd. 2. www.ultrasoundbook.com : Emantec, Norway, 2000
- [4] ARENILLAS, J. F. ; ROVIRA, Á. ; MOLINA, C. A. ; GRIVÉ, E. ; MONTANER, J. ; ÁLVAREZ-SABIN, J. ; LÖVBLAD, K.-O. : Prediction of Early Neurological Deterioration Using Diffusion- and Perfusion-Weighted Imaging in Hyperacute Middle Cerebral Artery Ischemic Stroke. In: *Stroke* 33 (2002), S. 2197–2205
- [5] ASHFAQ, M. ; ERMERT, H. : Ultrasound Spiral CT for the Female Breast - First Phantom Imaging Results. In: *Biomdizinische Technik* 46 (2001), Nr. Ergänzungsband 1, S. 70–71
- [6] AVERKIOU, M. A.: Tissue Harmonic Imaging. In: *IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings*, 2000, S. 1563–1572
- [7] BAUER, A. ; BLOMLEY, M. ; LEEN, E. ; COSGROVE, D. ; SCHLIEF, R. : Liver-Specific Imaging with SHU 563A: Diagnostic Potential of a New Class of Ultrasound Contrast Media. In: *Eur. Radiol.* 9 (1999), Nr. Suppl. 3, S. 349–352
- [8] BLOMLEY, M. J. ; ALBRECHT, T. ; COSGROVE, D. O. ; ECKERSLEY, R. J. ; BUTLER-BARNES, J. ; ET AL., V. J.: Stimulated Acoustic Emission to Image a

- Late Liver and Spleen-Specific Phase of Levovist in Normal Volunteers and Patients with and Without Liver Disease. In: *Ultrasound in Med. & Biol.* 25 (1999), Nr. 9, S. 1341–1352
- [9] BLOMLEY, M. J. K. ; ALBRECHT, T. ; COSGROVE, D. O. ; PATEL, N. ; JAYARAM, V. ; BUTLER-BARNES, J. ; ECKERSLEY, R. J. ; BAUER, A. ; SCHLIEF, R. : Improved Imaging of Liver Metastases with Stimulated Acoustic Emission in the Late Phase of Enhancement with the US Contrast Agent SHU 508A: Early Experience. In: *Radiology* 210 (1999), S. 409 – 416
- [10] BORSBOOM, J. ; CHIN, C. T. ; DE JONG, N. : Experimental Validation of a Nonlinear Coded Excitation Method for Contrast Imaging. In: *IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings*, 2002, S. 1H–1
- [11] BOUAKAZ, A. ; FRIGSTAD, S. ; CATE, F. J. T. ; DE JONG, N. : Super Harmonic Imaging: A New Imaging Technique for Improved Contrast Detection. In: *Ultrasound in Med. & Biol.* 28 (2002), Nr. 1, S. 59 – 68
- [12] BOUAKAZ, A. ; DE JONG, N. ; CACHARD, C. : Standard Properties of Ultrasound Contrast Agents. In: *Ultrasound in Med. & Biol.* 24 (1998), Nr. 3, S. 469 – 472
- [13] BOWLER, J. V. ; WADE, J. P. H. ; JONES, B. E. ; NIJRAN, K. ; STEINER, T. F.: Single-Photon Emission Computed Tomography Using Hexamethylpropyleneamine Oxime in the Prognosis of Acute Cerebral Infarction. In: *Stroke* 27 (1996), S. 82–86
- [14] BRONSTEIN, I. ; SEMEDJAJEW, K. A. ; MUSIOL, G. ; MÜHLIG, H. : *Taschenbuch der Mathematik*. Verlag Harri Deutsch, 2001
- [15] BRONZINO, J. D. (Hrsg.): *The Biomedical Engineering Handbook*. CRC Press in cooperation with IEEE Press, 1995
- [16] CHANG, P. H. ; SHUNG, K. K. ; WU, S. ; LEVENE, H. B. : Second Harmonic Imaging and Harmonic Doppler Measurements with Albunex[®]. In: *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* 42 (1995), Nr. 6, S. 1020–1027

- [17] CHAPMAN, C. S. ; LAZENBY, J. C.: Ultrasound Imaging System Employing Phase Inversion Subtraction to Enhance the Image. In: *United States Patent*, 1997. – Assignee: Siemens Medical Systems, Inc.
- [18] CHEN, W.-S. ; MATULA, T. J. ; CRUM, L. A.: The Disappearance of Ultrasound Contrast Bubbles: Observations of Bubbles Dissolution and Cavitation Nucleation. In: *Ultrasound in Med. & Biol.* 28 (2002), Nr. 6, S. 793 – 803
- [19] CHIN, C. T. ; BURNS, P. N.: Predicting the Acoustic Response of a Microbubble Population for Contrast Imaging in Medical Ultrasound. In: *Ultrasound in Med. & Biol.* 26 (2000), Nr. 8, S. 1293 – 1300
- [20] CHOMAS, J. ; DAYTON, P. ; MAY, D. ; FERRARA, K. : Nondestructive Subharmonic Imaging. In: *IEEE Transactions of Ultrasonics, Ferroelectronics and Frequency Control* 49 (2002), July, Nr. 7, S. 883 – 892
- [21] CHOMAS, J. E. ; DAYTON, P. ; ALLEN, J. ; MORGAN, K. ; FERRARA, K. W.: Mechanisms of Contrast Agent Destruction. In: *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 48 (2001), January, Nr. 1, S. 232 – 248
- [22] CLAASSEN, L. ; SEIDEL, G. ; ALGERMISSEN, C. : Quantification of Flow Rates Using Harmonic Grey-Scale Imaging and an Ultrasound Contrast Agent: An *in vitro* and *in vivo* Study. In: *Ultrasound in Med. & Biol.* 27 (2001), Nr. 1, S. 83–88
- [23] DAYTON, P. ; KLIBANOV, A. ; BRANDENBURGER, G. ; FERRARA, K. : Acoustic Radiation Force in Vivo: A Mechanism to Assist Targeting of Microbubbles. In: *Ultrasound in Med. & Biol.* 25 (1999), S. 1195–1201
- [24] DAYTON, P. A. ; ALLEN, J. S. ; KRUSE, D. K. ; FERRARA, K. W.: Experimental Validation of a Theoretical Framework to Predict Radiation Force Displacement of Contrast Agents. In: *IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings*, 2001, S. 1687 – 1690
- [25] DAYTON, P. A. ; MORGAN, K. E. ; KLIBANOV, A. L. ; BRANDENBURGER, G. ; NIGHTINGALE, K. R. ; FERRARA, K. W.: A Preliminary Evaluation of the Effects of Primary and Secondary Radiation Forces on Acoustic Contrast Agents. In: *IEEE*

Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control 44 (1997), Nr. 6, S. 1264–1277

- [26] DENG, C. X. ; LIZZI, F. L. ; SILVERMAN, R. H. ; URSEA, R. ; COLEMAN, D. J.: Imaging and Spectrum Analysis of Contrast Agents in the *in vivo* Rabbit Eye Using Very-High-Frequency Ultrasound. In: *Ultrasound in Med. & Biol.* 24 (1998), Nr. 3, S. 383–394
- [27] DIDENKULOV, I. N. ; YOON, S. W. ; SUTIN, A. M. ; KIM, E. J.: Nonlinear Doppler Effect and its Use for Bubble Flow Velocity Measurement. In: *J. Acoust. Soc. Am.* 106 (1999), November, Nr. 5, S. 2431 – 2435
- [28] DOINIKOV, A. A.: Acoustic Radiation Force on a Bubble: Viscous and Thermal Effects. In: *J. Acoust. Soc. Am.* 103 (1997), Nr. 1, S. 143–147
- [29] DROIN, P. ; BERGER, G. ; LAUGIER, P. : Velocity Dispersion of Acoustic Waves in Cancellous Bone. In: *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 45 (1998), S. 581–592
- [30] DUCK, F. A.: *Physical Properties of Tissue*. 20-28 Oval Road, London NW1 7DX : Academic Press Limited, 1990
- [31] EATOCK, B. C. ; NISHI, R. Y. ; JOHNSTON, G. W.: Numerical Studies of the Spectrum of Low-Intensity Ultrasound Scattered by Bubbles. In: *J. Acoust. Soc. Am.* 77 (1985), May, Nr. 5, S. 1629 – 1701
- [32] ERMERT, H. ; LAZENBY, J. ; KRUEGER, M. ; CHAPMAN, C. ; WILKENING, W. : Diagnostic Ultrasonic Imaging System and Method for Discriminating Non-Linearities. In: *United States Patent*, 2000. – Assignee: Siemens Medical Systems, Inc.
- [33] EYDING, J. ; WILKENING, W. ; POSTERT, T. : Brain Perfusion and Ultrasonic Imaging Techniques. In: *European Journal of Ultrasound* 16 (2002), November, Nr. 1-2, S. 91–104
- [34] 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: *Stoke* 34 (2003), S. 77–83
- [35] FEINSTEIN, S. B. ; CATE, F. J. T. ; ZWEHL, W. ; ONG, K. ; MAURER, G. ; TEI, C. ; SHAH, P. ; MEERBAUM, S. ; CORDAY, E. : Two-Dimensional Contrast Echocardiography. 1. In Vitro Development and Quantitative Analysis of Echo Contrast Agents. In: *Advances in Echo Imaging Using Contrast Enhancement* (1984), S. 3 – 8
- [36] FETTWEIS, A. : *Elemente nachrichtentechnischer Systeme*. B. G. Teubner Stuttgart, 1990
- [37] FIRSCHKE, C. ; LINDNER, J. R. ; WEI, K. ; GOODMAN, N. C. ; SKYBA, D. M. ; KAUL, S. : Myocardial Perfusion Imaging in the Setting of Coronary Artery Stenosis and Acute Myocardial Infarction Using Venous Injection of a Second-Generation Echocardiographic Contrast Agent. In: *Circulation* 96 (1997), Nr. 2, S. 959–967
- [38] FRINKING, P. J. ; CÉSPEDES, E. I. ; KIRKHORN, J. ; TORP, H. G. ; DE JONG, N. : A New Ultrasound Contrast Imaging Approach Based on the Combination of Multiple Imaging Pulses and a Separate Release Burst. In: *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 48 (2001), May, Nr. 3, S. 643 – 651
- [39] FRINKING, P. J. A.: *Ultrasound Contrast Agents*, Erasmus University Rotterdam, The Neherlands, Diss., 2000
- [40] FRINKING, P. J. A. ; CÉSPEDES, E. I. ; DE JONG, N. : Multi-Pulse Ultrasound Contrast Imaging Based on a Decorrelation Detection Strategy. In: *IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings*, 1998, S. 1787 – 1790
- [41] FRINKING, P. J. A. ; DE JONG, N. : Acoustic Modeling of Shell-Encapsulated Gas Bubbles. In: *Ultrasound in Med. & Biol.* 24 (1998), Nr. 4, S. 523 – 533
- [42] GOERTZ, D. E. ; WONG, S. ; CHIN, C. T. ; BURNS, P. N. ; FOSTER, F. S.: Non-Linear Scattering from Microbubble Contrast Agents in the 14 - 40 MHz Range. In: *IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings*, 2001, S. 1747 – 1751

- [43] GRAMIAK, R. ; SHAH, P. M.: Echocardiography of the Aortic Root. In: *Invest. Radiol.* 3 (1968), S. 356–366
- [44] GRIEP, K. R. ; RITCEY, J. A. ; BURLINGAME, J. J.: Poly-Phase Codes and Optimal Filters for Multiple User Ranging. In: *IEEE Transactions on Aerospace and Electronic Systems* 31 (1995), April, Nr. 2, S. 752 – 766
- [45] GROCHOWSKI, T. : *Untersuchung und Modellierung der bei der Einwirkung von Ultraschall auftretenden Veränderungen von Ultraschallkontrastmitteln*, Ruhr-Universität Bochum, Fakultät für Elektrotechnik, Lehrstuhl für Hochfrequenztechnik, Diplomarbeit, 1999
- [46] GROSSMANN, S. ; HILGENFELDT, S. ; LOHSE, D. ; ZOMACK, M. : Sound Radiation of 3 MHz Driven Gas Bubbles. In: *Journal of the Acoustic Society of America* 102 (1997), Nr. 2, S. 1223–1230
- [47] HAIDER, B. ; CHIAO, R. Y.: Higher Order Nonlinear Ultrasonic Imaging. In: *IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings* Bd. 2, 1999, S. 1527 – 1529
- [48] HARTLEY, C. J.: Characteristics of Acoustic Streaming Created and Measured by Pulsed Doppler Ultrasound. In: *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 44 (1997), Nr. 6, S. 1278–1285
- [49] HELBECK, S. : *Abbildung der Gehirnperfusion mit Ultraschallkontrastmitteln*, Ruhr-Universität Bochum, Fakultät für Elektrotechnik, Lehrstuhl für Hochfrequenztechnik, Diplomarbeit, 2000
- [50] HERTER, E. ; LÖRCHER, W. : *Nachrichtentechnik*. München, Wien : Carl Hanser Verlag, 1992
- [51] HILGENFELDT, S. ; LOHSE, D. : Response of Bubbles to Diagnostic Ultrasound: A Unifying Theoretical Approach. In: *European Physical Journal B* 4 (1998), Nr. 2, S. 247–255
- [52] HOFF, L. : Acoustic Properties of Ultrasonic Contrast Agents. In: *Ultrasonics* 34 (1996), S. 591–593

- [53] HOFF, L. ; SONTUM, P. C. ; HOVEM, J. M.: Oscillations of Polymeric Microbubbles: Effect of the Encapsulating Shell. In: *J. Acoust. Soc. Am.* 107 (2000), April, Nr. 4, S. 2272 – 2280
- [54] HÖLSCHER, T. ; POSTERT, T. ; MEVES, S. ; THIES, T. ; ERMERT, H. ; BOGDAHN, U. ; WILKENING, W. : Assessment of Brain Perfusion with Echo Contrast Specific Imaging Modes and Optison. In: *Academic Radiology* 9 (2002), August, Nr. Suppl. 2, S. 386–388
- [55] JIANG, P. ; MAO, Z. ; LAZENBY, J. C.: A New Tissue Harmonic Imaging Scheme with Better Fundamental Frequency Cancellation and Higher Signal-To-Noise Ratio. In: *IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings*, 1998, S. 1589–1594
- [56] DE JONG, N. ; BOUAKAZ, A. ; FRINKING, P. : Harmonic Imaging for Ultrasound Contrast Agents. In: *IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings*, 2000, S. 1869–1876
- [57] DE JONG, N. ; CATE, F. J. T. ; LANCÉE, C. T. ; ROELANDT, J. R. T. C. ; BOM, N. : Principles and Recent Developments in Ultrasound Contrast Agents. In: *Ultrasonics* 29 (1991), July, S. 324 –330
- [58] DE JONG, N. ; CORNERT, R. ; LANCÉE, C. T.: Higher Harmonic of Vibrating Gas-Filled Microspheres. Part One: Simulations. In: *Ultrasonics* 32 (1994), Nr. 6, S. 447 – 452
- [59] DE JONG, N. ; FRINKING, P. J. A. ; BOUAKAZ, A. ; CATE, F. J. T.: Detection Procedures of Ultrasound Contrast Agents. In: *Ultrasonics* 38 (2000), S. 87 – 92
- [60] DE JONG, N. ; HOFF, L. : Ultrasound Scattering Properties of Albunex[®] Microspheres. In: *Ultrasonics* 31 (1993), Nr. 3, S. 175–181
- [61] KABALNOV, A. ; BRADLEY, J. ; FLAIM, S. ; KLEIN, D. ; PELURA, T. ; PETERS, B. ; OTTO, S. ; REYNOLDS, J. ; SCHUTT, E. ; WEERS, J. : Dissolution of Multicomponent Microbubbles in the Bloodstream: 2. Experiment. In: *Ultrasound in Med. & Biol.* 24 (1998), Nr. 5, S. 751 – 760

- [62] KABALNOV, A. ; KLEIN, D. ; PELURA, T. ; SCHUT, E. ; WEERS, J. : Dissolution of Multicomponent Microbubbles in the Bloodstream: 1. Theory. In: *Ultrasound in Med. & Biol.* 24 (1998), Nr. 5, S. 739 – 749
- [63] KEITMANN, O. ; BENNER, L. ; TILLIG, B. ; SANDER, V. ; ERMERT, H. : New Development of an Ultrasound Transmission Camera. In: MAEV, R. G. (Hrsg.): *Acoustical Imaging*. New York, Boston, Dordrecht, London, Moscow : Kluwer Academic / Plenum Publishers, 2002, S. 397–404
- [64] KERBER, R. ; KISCHOS, J. ; LAUER, R. : Use of an Ultrasonic Contrast Method in the Diagnosis of Valvular Regurgitation and Intracardiac Shunts. In: *Am J Cardiol* 34 (1974), S. 615–621
- [65] KHARCHAKDJIAN, R. ; BUMS, P. N. ; HENKELMAN, M. : Fractal Modeling of Microbubble Destruction-Reperfusion in Unresolved Vessels. In: *IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings*, 2001, S. 1669–1673
- [66] KIM, T. K. ; CHOI, B. I. ; HONG, H.-S. ; CHOI, B. Y. ; HAN, J. K. : Improved Imaging of Hepatic Metastases with Delayed Pulse Inversion Harmonic Imaging Using a Contrast Agent SH U 508 A: Preliminary Study. In: *Ultrasound in Med. & Biol.* 26 (2000), Nr. 9, S. 1439–1444
- [67] KIRKHORN, J. ; FRINKING, P. J. A. : Three-Stage Approach to Ultrasound Contrast Detection. In: *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 48 (2001), July, Nr. 4, S. 1014 – 1022
- [68] KLIBANOV, A. L. : Targeted Delivery of Gas Filled Microspheres, Contrast Agents for Ultrasound Imaging. In: *Advanced Drug Delivery Reviews* 37 (1999), S. 139 – 157
- [69] KÖNIG, M. ; KLOTZ, E. ; HEUSER, L. : Perfusion CT in Acute Stroke: Characterization of Cerebral Ischemia Using Parameter Images of Cerebral Blood Flow and their Therapeutic Relevance, Clinical Experiences. In: *electromedica* 66 (1998), Nr. 2, S. 61 – 67

- [70] KÖNIG, M. ; KRAUS, M. ; THEEK, C. ; KLOTZ, E. ; GEHLEN, W. ; HEUSER, L. : Quantitative Assessment of the Ischemic Brain by Means of Perfusion-Related Parameters Derived From Perfusion CT. In: *Stroke* 32 (2001), S. 431–437
- [71] KREMKAU, F. W. ; GRAMIAK, R. ; CARSTENSEN, E. L.: Ultrasonic Detection of Cavitation at Catheter Tips. In: *Am J Roentgenol* 110 (1970), S. 177
- [72] KRIEGER, G. : *Nichtlineare Informationsverarbeitung in biologischen und technischen Sehsystemen: Eine Analyse mit Volterra-Reihen und Statistiken höherer Ordnung*, Technische Universität München, Shaker Verlag GmbH (2000), 1999
- [73] KRISHNAN, S. ; HAMILTON, J. D. ; O'DONELL, M. : Supression of Propagating Second Harmonic in Ultrasound Contrast Imaging. In: *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 45 (1998), May, Nr. 3, S. 704 – 711
- [74] KRISHNAN, S. ; O'DONELL, M. : Transmit Aperture Processing for Nonlinear Contrast Agent Imaging. In: *Ultrasonic Imaging* 18 (1996), S. 77 – 105
- [75] KRÜGER, M. ; ERMERT, H. : *Ultraschall in der Medizin*. 2001. – Vorlesungsskript, Ruhr-Universität Bochum, Fakultät für Elektrotechnik, Lehrstuhl für Hochfrequenztechnik
- [76] KRÜGER, M. ; WILKENING, W. ; ERMERT, H. : Systemtheoretische Analyse des Ultraschallkontrastmittels Levovist[®]. In: *Biomedizinische Technik* 40 (1995), S. 271 – 272
- [77] LINDNER, J. R. ; SONG, J. ; CHRISTIANSEN, J. ; KLIBANOV, A. L. ; XU, F. ; LEY, K. : Ultrasound Assessment of Inflammation and Real Tissue Injury with Microbubbles Targeted to P-Selectin. In: *Circulation* 104 (2001), S. 2107 – 2112
- [78] LORENZ, A. ; WENG, L. ; ERMERT, H. : A Gaussian Model Approach for the Prediction of Speckle Reduction with Spatial and Frequency Compounding. In: *IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings*, 1996, S. 1097–1101
- [79] MACOVSKI, A. : *Medical Imaging Systems*. Englewood Cliffs, M.J. 07632 : Prentice-Hall, Inc., 1993

- [80] MAY, D. ; ALLEN, J. ; FERRARA, K. : Acoustic Fragmentation of Therapeutic Contrast Agents Designed for Localized Drug Delivery. In: *IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings*, 2001, S. 1385 – 1690
- [81] MAY, D. J. ; ALLEN, J. S. ; FERRARA, K. W.: Dynamics and Fragmentation of Thick-Shelled Microbubbles. In: *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 49 (2002), Nr. 10, S. 1400–1410
- [82] MEVES, S. H. ; WILKENING, W. ; THIES, T. ; EYDING, J. ; FINGER, T. H. M. ; SCHID, G. ; ERMERT, H. ; POSTERT, T. : Comparison Between Echo Contrast Agent-Specific Imaging Modes and Perfusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging for the Assessment of Brain Perfusion. In: *Stroke* 33 (2002), S. 2433 – 2437
- [83] MEYER, K. ; SEIDEL, G. : Transcranial Contrast Diminution Imaging of the Human Brain: A Pilot Study in Healthy Volunteers. In: *Ultrasound in Med. & Biol.* 28 (2002), Nr. 11/12, S. 1433–1437
- [84] MISZALOK, V. ; FRITZSCH, T. ; SCHARTL, M. : Myocardial Perfusion Defects in Contrast Echocardiography: Spatial and Temporal Localisation. In: *Ultrasound in Med. & Biol.* 12 (1986), Nr. 7, S. 581 – 586
- [85] MORAN, C. M. ; ANDERSON, T. ; SBOROS, V. ; SUTHERLAND, G. R. ; WRIGHT, R. ; McDICKEN, W. N.: Quantification of the Enhanced Backscatter Phenomenon from an Intravenous and an Intra-Arterial Contrast Agent. In: *Ultrasound in Med. & Biol.* 24 (1998), Nr. 6, S. 871–880
- [86] MORGAN, K. ; DAYTON, P. ; KLIBANOV, S. ; BRANDENBURGER, G. ; KAUL, S. ; WEI, K. ; FERRARA, K. : Properties of Contrast Agents Insonified at Frequencies Above 10 MHz. In: *IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings*, 1996, S. 1127–1130
- [87] MORGAN, K. E. ; DAYTON, P. A. ; KRUSE, D. E. ; KLIBANOV, A. L. ; BRANDENBURGER, G. H.: Changes in the Echoes from Ultrasonic Contrast Agents with Imaging Parameters. In: *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 45 (1998), November, Nr. 6, S. 1537 – 1547
- [88] MORSE, P. M. ; INGARD, K. U.: *Theoretical Acoustics*. New York, St. Louis, San Francisco, Toronto, London, Sydney : McGraw-Hill Book Company, 1968

- [89] NANDA, N. C. (Hrsg.) ; SCHLIEF, R. (Hrsg.): *Advances in Echo Imaging Using Contrast Enhancement*. Kluwer Academic Publishers, 1993
- [90] PHILLIPS, D. ; CHEN, X. ; BAGGS, R. ; RUBENS, D. ; VIOLANTE, M. ; PARKER, K. J.: Acoustic Backscatter Properties of the Particle/Bubble Ultrasound Contrast Agent. In: *Ultrasonics* 39 (1998), S. 883–892
- [91] PHUKPATTARNONT, P. ; EBBINI, E. : Post-Beamforming Volterra Filter for Contrast Agent Imaging. In: *IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings*, 2002, S. 1H–6
- [92] POSTEMA, M. ; BOUAKAZ, A. ; CHIN, C. T. ; DE JONG, N. : Optically Observed Microbubble Coalescence and Collapse. In: *IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings*, 2002, S. 1H–5
- [93] POSTERT, T. ; HÖLSCHER, T. ; MEVES, S. ; THIES, T. ; ERMERT, H. ; WILKENING, W. : Perfusionsdiagnostik des Gehirns mit echokontrastspezifischen Ultraschallverfahren und Optison. In: *Ultraschall in der Medizin*, 22, 2001. – Ultraschall 2001, S. 23
- [94] POSTERT, T. ; HOPPE, P. ; FEDERLEIN, J. ; HELBECK, S. ; ERMERT, H. ; PRZUNTEK, H. ; BÜTTNER, T. ; WILKENING, W. : Contrast Agent Specific Imaging for the Ultrasonic Assessment of Parenchymal Cerebral Echo Contrast Enhancement. In: *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 20 (2000), S. 1709 – 1716
- [95] POSTERT, T. ; HOPPE, P. ; FEDERLEIN, J. ; PRZUNTEK, H. ; BÜTTNER, T. ; HELBECK, S. ; ERMERT, H. ; WILKENING, W. ; SEIDEL, G. : Ultrasonic Assessment of Brain Perfusion. In: *Stroke* 31 (2000), S. 1457 – 1466
- [96] POSTERT, T. ; MEVES, S. ; SCHMID, G. ; HÖLSCHER, T. ; ERMERT, H. ; WILKENING, W. : Korrelation von echokontrastspezifischen Ultraschallverfahren mit Perfusions-MRT zur Diagnostik von Hirnperfusion. In: *Ultraschall in der Medizin*, 22, 2001. – Ultraschall 2001, S. 89
- [97] ROSEN, B. R. ; BELLIVEAU, J. W. ; VEVEA, J. M. ; BRADY, T. J.: Perfusion Imaging with NMR Contrast Agents. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 14 (1990), S. 249 –265

- [98] SCHROPE, B. ; NEWHOUSE, V. L. ; UHLENDORF, V. : Simulated Capillary Blood Flow Measurement Using a Nonlinear Ultrasonic Contrast Agent. In: *Ultrasonic imaging* 14 (1992), S. 134 – 158
- [99] SCHROPE, B. A. ; NEWHOUSE, V. L. : Second Harmonic Ultrasonic Blood Perfusion Measurement. In: *Ultrasound in Med. & Biol.* 19 (1993), Nr. 17, S. 567 – 579
- [100] SEIDEL, G. ; 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 Med. & Biol.* 27 (2001), Nr. 8, S. 1059–1064
- [101] SHANKAR, P. M. ; KRISHNA, P. D. ; NEWHOUSE, V. L. : Subharmonic Backscattering from Ultrasound Contrast Agents. In: *J. Acoust. Soc. Amer.* 106 (1999), Oct., Nr. 4, S. 2104 – 2110
- [102] SHANKAR, P. M. ; KRISHNA, P. D. ; NEWHOUSE, V. L. : Advantages of Subharmonic over Second Harmonic Backscatter for Contrast-to-Tissue Echo Enhancement. In: *Ultrasound in Med. & Biol.* 24 (1998), Nr. 3, S. 395 – 399
- [103] SHI, W. T. ; FORSBERG, F. : Ultrasonic Characterization of the Nonlinear Properties of Contrast Microbubbles. In: *Ultrasound in Med. & Biol.* 26 (2000), Nr. 1, S. 93 – 104
- [104] SHI, W. T. ; FORSBERG, F. ; HALL, A. L. ; CHIAO, Y. ; LIU, J.-B. ; MILLER, S. ; THOMENIUS, K. E. ; WHEATLEY, M. A. ; GOLDBERG, B. B. : Subharmonic Imaging with Microbubble Contrast Agents: Intial Results. In: *Ultrasonic Imaging* 21 (1999), S. 79 – 94
- [105] SHI, W. T. ; FORSBERG, F. ; LIU, J.-B. ; RAWOOL, N. M. ; GOLDBERG, B. B. : Blood Flow Estimation with Harmonic Flash Echo Imaging. In: *Ultrasonic Imaging* 25 (2001), S. 161–170
- [106] SIMPSON, D. H. ; BURNS, P. N. ; AVERKIOU, M. A. : Techniques for Perfusion Imaging with Microbubble Contrast Agents. In: *IEEE Transactions on Ultrasound, Ferroelectrics and Frequency Control* 48 (2001), Nr. 6, S. 372–382

- [107] SIMPSON, D. H. ; CHIN, C. T. ; BURNS, P. N.: Pulse Inversion Doppler: A New Method for Detecting Nonlinear Echoes from Microbubble Contrast Agents. In: *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* 46 (1999), Nr. 2, S. 372–382
- [108] SOETANTO, K. ; CHAN, M. : Fundamental Studies of Contrast Images from Different-Sized Microbubbles: Analytical and Experimental Studies. In: *Ultrasound in Med. & Biol.* 26 (2000), Nr. 1, S. 81–91
- [109] SOLTYS, W. : *Flußmessung mit Ultraschallkontrastmittel*, Ruhr-Universität Bochum, Fakultät für Elektrotechnik, Lehrstuhl für Hochfrequenztechnik, Diplomarbeit, 1999
- [110] VAN DER STEEN, A. F. W.: Harmonic Imaging at High Frequencies for IVUS. In: *IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings*, 1999, S. 1537–1540
- [111] TAKEUCHI, Y. : Coded Excitation for Harmonics Imaging. In: *IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings*, 1996, S. 1433–1436
- [112] THURAISINGHAM, R. A.: New Expressions of Acoustic Cross-Sections of a Single Bubble in the Monopole Bubble Theory. In: *Ultrasonics* 35 (1997), S. 407 – 409
- [113] TOEGEL, R. ; HILGENFELDT, S. ; LOHSE, D. : Suppressing Dissociation in Sono-luminescing Bubbles: The Effect of Excluded Volume. In: *Physical Review Letters* 88 (2002), Nr. 3, S. 034301/1–4
- [114] TORTOLI, P. ; BAGNAI, D. ; RIGHI, D. : Quantitative Analysis of Doppler Spectrum Modifications Yielded by Contrast Agents Insonified at High Pressure. In: *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 46 (1999), January, Nr. 1, S. 247 – 251
- [115] TRILLING, L. : The Collapse and Rebound of a Gas Bubble. In: *Journal of Applied Physics* 23 (1952), January, Nr. 1, S. 14 – 17
- [116] UGOLINI, P. ; DELOUCHE, A. ; HERMENT, A. ; DIEBOLD, B. : In Vitro Quantification of Flow Using Continuous Infusion of Levovist and Pairs of Harmonic Power Doppler Images. In: *Ultrasound in Med. & Biol.* 27 (2001), Nr. 5, S. 637–642

- [117] UHLENDORF, V. : Physics of Ultrasound Contrast Imaging: Scattering in the Linear Range. In: *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control* 41 (1994), January, Nr. 1, S. 70 – 79
- [118] UHLENDORF, V. ; HOFFMANN, C. : Nonlinear Acoustical Response of Coated Microbubbles in Diagnostic Ultrasound. In: *IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings*, 1994, S. 1559 – 1562
- [119] VERBEEK, X. A. A. M. ; LEDOUX, L. A. F. ; WILLINGERS, J. M. ; BRANDS, P. J. ; HOEKS, A. P. G.: Experimental Investigation of the Pulse Inversion Technique for Imaging Ultrasound Contrast Agents. In: *J. Acoust. Soc. Am.* 107, (2000), April, Nr. 4, S. 2281 – 2290
- [120] VOGT, M. : *Konzepte für die hochauflösende Blutflußabbildung mit hochfrequentem Ultraschall*, Ruhr-Universität Bochum, Lehrstuhl für Hochfrequenztechnik, Diss., 2000
- [121] WEI, K. ; JAYAWEERA, A. R. ; FIROOZAN, S. ; A. LINKA ; SKYBA, D. M. ; KAUL, S. : Quantification of Myocardial Blood Flow with Ultrasound-Induced Destruction of Microbubble Administered as a Contrast Venous Infusion. In: *Circulation* 97 (1998), Nr. 5, S. 473 – 483
- [122] WIENCEK, J. G. ; FEINSTEIN, S. B. ; WALKER, R. ; ARONSON, S. : Pitfalls in Quantitative Contrast Echocardiography: The Steps to Quantitation of Perfusion. In: *Journal of the American Society of Echocardiography* (1993), July-August, S. 395 – 416
- [123] WILKENING, W. : *In-vitro-Untersuchung von Ultraschall-Kontrastmitteln für die Entwicklung neuartiger diagnostischer Abbildungsverfahren*, Ruhr-Universität Bochum, Fakultät für Elektrotechnik, Lehrstuhl für Hochfrequenztechnik, Diplomarbeit, 1995
- [124] WILKENING, W. ; BRENDEL, B. ; ERMERT, H. : Extended Velocity Range Flow Imaging Based on Nonuniform Sampling Using Adaptive Wall Filtering and Cross Correlation. In: *IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings*, 2002

- [125] WILKENING, W. ; BRENDL, B. ; JIANG, H. ; LAZENBY, J. ; ERMERT, H. : Optimized Receive Filters and Phasedcoded Pulse Sequences for Contrast Agent and Nonlinear Imaging. In: *IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings*, 2001, S. 1733 – 1737
- [126] WILKENING, W. ; EYDING, J. ; MEVES, S. ; POSTERT, T. ; ERMERT, H. : CODIM, ein semiquantitatives Verfahren zur Abbildung der Hirnperfusion unter Anwendung von Ultraschallkontrastmitteln. In: *Ultraschall in der Medizin*, 23, 2002. – Ultraschall 2001, S. 37
- [127] WILKENING, W. ; HELBECK, S. ; POSTERT, T. ; FEDERLEIN, J. ; BÜTTNER, T. ; PRUZNEK, H. ; HOPPE, P. ; ERMERT, H. : Ultrasonic Assessment of Brain Perfusion Using Contrast Agent Specific Imaging Modes. In: *Ultrasound in Med. & Biol.* 26 (2000). – 9th Congress of World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology
- [128] WILKENING, W. ; HELBECK, S. ; POSTERT, T. ; FEDERLEIN, J. ; ROSE, J. ; HOPPE, P. ; BÜTTNER, T. ; ERMERT, H. : Brain Perfusion Imaging Using Contrast Agent Specific Imaging Modes. In: *IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings*, 1999, S. 1721 – 1724
- [129] WILKENING, W. ; KRUEGER, M. ; ERMERT, H. : Phase-Coded Pulse Sequence for Non-Linear Imaging. In: *IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings*, 2000, S. 1559 – 1562
- [130] WILKENING, W. ; LAZENBY, J. ; ERMERT, H. : Verfahren zur Ultraschall-Abbildung mit Kontrastmittel unter Ausnutzung der Nichtlinearität und Zeitvarianz. In: *Bimedizinische Technik* 43 (1998), S. 18 – 19
- [131] WILKENING, W. ; LAZENBY, J. ; ERMERT, H. : Zeitvarianzabbildung, ein Verfahren zur Detektion von Ultraschallkontrastmitteln. In: *Z. Med. Phys.* 9 (1999), S. 177 – 184
- [132] 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: *IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings*, 2000, S. 1545 – 1548

- [133] WILKENING, W. G. ; HELBECK, S. ; POSTERT, T. ; FEDERLEIN, J. ; ERMERT, H. ; PRZUNTEK, H. : Abbildung von Hirnperfusion durch kontrastmittelspezifische Ultraschallabbildungsverfahren. In: *Biomedizinische Technik* (2000), S. 36 – 37
- [134] WILKENING, W. G. ; LAZENBY, J. ; ERMERT, H. : A Method for Detecting Echoes from Microbubble Contrast Agents Based on Time-Variance. In: *IEEE Ultrasonics Symposium Proceedings* Bd. 2, 1998, S. 1823–1826
- [135] WILKENING, W. G. ; LAZENBY, J. ; ERMERT, H. : A Method for Detecting Echoes from Microbubble Contrast Agents Based on Time-Variance. In: *Acoustical Imaging* Bd. 24, Academic/Plenum, 1998. – Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2000, S. 287 – 294
- [136] WILKENING, W. ; LAZENBY, J. : Method of Imaging Scatterers Based on Acoustically Stimulated Changes of Their Acoustic Properties. In: *United States Patent*, 2001. – Assignee: Siemens Medical Systems, Inc.
- [137] WINTERMARK, M. ; MAEDER, P. ; THIRAN, J.-P. ; SCHNYDER, P. ; MEULI, R. : Quantitative Assessment of Regional Cerebral Blood Flows by Perfusion CT Studies at Low Injection Rates: A Critical Review of the Underlying Theoretical Models. In: *Eur. Radiol.* 11 (2001), S. 1220 – 1230
- [138] WINTERMARK, M. ; REICHHART, M. ; CUISENAIRE, O. ; MAEDER, P. ; THIRAN, J.-P. ; SCHNYDER, P. ; BOGOUSSLAVSKY, J. ; MEULI, R. : Comparison of Admission Perfusion Computed Tomography and Qualitative Diffusion- and Perfusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Acute Stroke Patients. In: *Stroke* 33 (2002), S. 2025–2031
- [139] YEH, C.-K. ; WANG, S.-W. ; LI, P.-C. : Feasibility Study of Time-Intensity-Based Blood Flow Measurements Using Deconvolution. In: *Ultrasouinic Imaging* 23 (2001), S. 90 – 105
- [140] ZHENG, W. ; NEWHOUSE, V. L. : Onset Delay of Acoustic Second Harmonic Backscatter from Bubbles or Microspheres. In: *Ultrasound in Med. & Biol.* 24 (1998), Nr. 4, S. 513 – 522

Index

- Öffnungswinkel, *siehe* F-Zahl
1,5 D-Array, 8
1. Harmonische, 47
1. harmonische Frequenz, *siehe* 1. Harmonische
2. Harmonische, 47
- A*, *siehe* Amplitude
a, *siehe* Dämpfung
A-Linie, 8, 33
Abbildungsverfahren
kontrastmittelspezifische, *siehe* kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren
- Abschattung
durch Kontrastmittel, 51
- Absorptionsquerschnitt, 50
- Abtastbedingung
Blutflussmessung, 29
- aktive Streuung, *siehe* Streuung, 50
- Allpassfilter, 11
- α , *siehe* Dämpfung
- Ambiguity
Mehrdeutigkeit, *siehe* Eindeutigkeit
- Parameter für die Zeitvarianzabbildung
A, 63
- analytisches Signal, 100
- Anflutung, 51
- Apertur, 6
Aperturbreite
D, 6
- Apodisierung
Apodizing, 7
- Artefakt, 5, 8, 27
Bewegungsartefakt
bei verschränkter Abtastung (inter-leaving), 29
durch Dämpfung, 53
- Artefakte
der Zeitvarianzabbildung, 77
- Auflösung, 13
axiale
 δ_{ax} , 9
Pulskompression, 122
elevationale
 δ_{el} , *siehe* Auflösung
laterale, 7
 δ_{lat} , 6
- Auflösungszelle, 18, 142
Definition, 14
Mikroblasen in einer, 50
- Ausschwemmen, 160
- axiale Auflösung, 11
- B*, *siehe* spektrale Balance
B-Bild, 17, 34

- B scan, 12
zur Perfusionsabbildung, 51
- B/A*, *siehe* Schallgeschwindigkeit
- Bandbreite, *siehe* Halbwertsbreite
 B_P , 9
effektive
 B_{eff} , 122
- Bandbreite-Pulsdauer-Produkt, 10
- Bandpasscharakteristik
Ultraschall-Array, 11
- base band, *siehe* Basisband
- Basisband, 81, 100
- beam line, *siehe* Strahllinie
- beam sequence, *siehe* Strahlsequenz
- B_{eff} , *siehe* Bandbreite
- Beugung
Tiefenausgleich, 16
- Bewegungsartefakt, 28
- Bild, 28, *siehe* Scan
- Bildfeld, 31
- Bildintensität, 51
als Maß für die Kontrastmittelkonzentration, 35
 I , 17
kontrastmittelspezifischer Abbildungsverfahren, 52
- Bildkontrast
eines Zeitvarianz-Bildes, 76
- Bildrate
bei Doppler-Verfahren, 31
 f_B , 28
zur Abbildung der Hirnperfusion, 150
- Bjerknes force
- secondary, *siehe* Strahlungsdruck
- Bjerknes-Kraft
- sekundäre, *siehe* Strahlungsdruck
- Blut
Volumenanteil im Gewebe, 142
- Blutfluss, 28
- Blutvolumen, 142
- B_P , *siehe* Bandbreite
- C*, *siehe* Kontrastmittelkonzentration
- c*, *siehe* Schallgeschwindigkeit
- c_0
in weichem, biologischem Gewebe,
siehe Schallgeschwindigkeit
- C_A
Kontrastmittelkonzentration in einer Auflösungszelle, 143
- C_B
Kontrastmittelkonzentration im gesamten Blutvolumen
- Kontrastmittelkonzentration in versorgenden Gefäßen, 143
- CBI, *siehe* Contrast Burst Imaging
- c_F , *siehe* Schallgeschwindigkeit
- χ , *siehe* Kontrast
- Chirp, 11, 103
- coalescence, *siehe* Fusion
- color mode, *siehe* Farbdoppler
- Contrast Burst Imaging
kontrastmittelspezifisches Abbildungsverfahren
- CBI, 91
- CT

- Computer-Tomographie, 36
- D*, *siehe* Aperturbreite, *siehe* Zerstörungskoeffizient
- d*, *siehe* Pitch
- Dämpfung, 16
- biologischen Gewebes, 50
 - frequenzabhängig, *siehe* frequenzabhängig
- δ_{ax} , *siehe* Auflösung
- D_{Bild} , 17
- δ_{el} , *siehe* Auflösung
- depletion method, *siehe* Verarmungs-Methode
- Dermatologie, 56
- destruction-reperfusion method, *siehe* Wiederanreicherungs-Methode
- destructive imaging
- kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren
 - zerstörende, *siehe* zerstörende Abbildungsverfahren
- Δf , *siehe* Halbwertsbreite
- Dichte
- einer Flüssigkeit
- ρ_F , 45
- Diffusion
- gerichtete, 54
- diminution method, *siehe* Verarmungs-Methode
- δ_{lat} , *siehe* Auflösung
- Doppler, 31, 34, 83
- Doppler-Frequenzbereich, 133
- Doppler-Spektrum
- $E_D(\omega_D)$, 85
- Δt , *siehe* Halbwertsbreite
- Duplex-Modus, 30
- Dynamik
- eines B-Bildes, 17
- Dynamikumfang
- eines Zeitvarianz-Bildes, 76
- $E_D(\omega_D)$, *siehe* Doppler-Spektrum
- $e(t)$, *siehe* Echo
- Echo, 68, 81, 99
- Echosignal
 - $e(t)$, 62
- Echoamplitude, 17
- Echogenität, 18, 33
- Eindeutigkeit, 27
- Einhüllende
- Einhüllende, 99
- Einschwemmen, 160
- elevational, 8
- Empfangs-Strahlformer
- „parallel beams“, 31
- Empfangsfokussierung
- dynamische, 6, 17
- Empfangsfokustiefe
- z_{EF} , 6
- Ensemble, 28, 60
- Ensemble[®] Contrast Imaging
- Pulsinversion, *siehe* kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren
- ε , *siehe* Klassifikationsfehler
- F* number, *siehe* F-Zahl

- $f(t)$, *siehe* Impulsantwort
 F , 7
 F -Zahl
 F , 7
 f_0 , *siehe* Mittenfrequenz, *siehe* 1. Harmonische
Farbdoppler, 34, 55, 88
als kontrastmittelspezifisches Abbildungsverfahren, 91
Flussabbildung, 30
 f_B , *siehe* Bildrate
Filter
fehlangepasstes, 112
inverses, 112
mit endlicher Impulsantwort
FIR-Filter, 117
optimierte Empfangsfilter, 112
signalangepasstes, 154
Suchfilter, signalangepasstes, 112
FIR filters
Filter mit endlicher Impulsantwort, *siehe* Filter
first harmonic, *siehe* 1. Harmonische
first pass, 146
Flussabbildung, 30, *siehe* Farbdoppler
Fokustiefe
 z_F , 6
 f_{prf} , *siehe* Pulsrepetitionsfrequenz
Fragmentierung, 54
Fraunhofer-Näherung, 17
freie Gasblasen
Freisetzung von, 54
Frequency Compounding, 111
Frequenzbereich
des medizinischen Ultraschalls, 11
fundamental, *siehe* 1. Harmonische
Fundamentalfrequenz, *siehe* 1. Harmonische
funktionelle Abbildung, 37
Fusion
von Mikroblasen, 54
 g , *siehe* Verstärkung
gamma variate function, 146
Gaußpuls, 10, 104
gekrümmt-lineares Array
phased array, 12
Geschwindigkeitsauflösung, 30
Geschwindigkeitsbereich
eindeutiger eines Doppler-Verfahrens, 29
Gewebedifferenzierung, 116
Gitterkeule, 7
Grating Lobe, *siehe* Gitterkeule
 $h(t)$, 99
Hüllkurvendetektion, 17
Halbwertsbreite
im Frequenzbereich
 Δf , 9
im Zeitbereich
 Δt , 9
Harmonic Imaging, 96
Harmonische
kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren, 99
Herzinfarkt, 36

- Histogramm, 76
- eines B-Bildes, 20
- I*, *siehe* Bildintensität
- i* Position eines Pulses oder Echos in einem Ensemble, *siehe* Ensemble
- I_A* Intensität, mit der eine Auflösungszelle abgebildet wird., *siehe* Bildintensität
- I_E*, *siehe* Leistungsdichte
- I_M (t)*, *siehe* Modellfunktion
- Impulsantwort, 12, *siehe* Filter eines Filters
- $f(t)$, 113
- $h(t)$, 99
- zur Beschreibung der Perfusion
- $o(t)$, 143
- Indocyaningrün, 33
- Intensitäts-Zeit-Verlauf, 52, *siehe* Konzentrations-Zeit-Verlauf, 150
- Interleaving, *siehe* verschränkte Abtastung
- intermittent imaging Herabsetzung der Bildrate bei kontrastmittelspezifischen Abbildungsverfahren, 93
- intravaskulärer Ultraschall
- IVUS, 56
- irreversible Phänomene, 53
- I_S*, *siehe* Schwellwert
- Ischämie = Minderdurchblutung, 36
- IVUS, *siehe* intravaskulärer Ultraschall
- J* Anzahl der Koeffizienten eines FIR-Filters, 117
- K* Anzahl von Strahllinien, 117
- Normierung des Bandbreite-Pulsdauer-Produkts, 10
- k* Bezeichner für eine Strahllinie, *siehe* Strahllinie
- κ_F , *siehe* Kompressibilität
- Klassifikation, 23
- Klassifikationsfehler, 23, 116, 122
- der Zeitvarianzabbildung, 68
- Kompressibilität einer Flüssigkeit
- κ_F , 44
- eines Streuers
- κ_S , 44
- Kompressionsfilter, *siehe* Pulskompression
- Kontrast, 122
- als Energierverhältnis
- χ , 116
- Bildkontrast, 23
- mit phasenkodierten Sendepulsfolgen, 126
- Kontrastmittelkonzentration, 52, 65, 142
- Berwertbarkeit im B-Bild, 34
- C , 35

- kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren
basiert auf nichtlinearer Streuung, 61
zerstörende Abbildungsverfahren, 61
Farbdoppler und Leistungs-Doppler, 89
Release Burst Imaging, 92
Zeitvarianzabbildung, 61
- Kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren
Pulsinversion, 37
- kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren, 35
Abbildung der 2. Harmonischen
Second Harmonic Imaging, 97
Abbildung der Subharmonischen
Subharmonic Imaging, 97
Abbildung Ultraharmonischer, 97
Pulsinversion, 54
Zeitvarianz-Abbildung, 38
zerstörende
Zeitvarianzabbildung, 59
- kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren, 52
basiert auf nichtlinearer Streuung, 48
- Konzentration
von Mikroblasen im Blut, 50
- Konzentrations-Zeit-Verlauf, 52, *siehe* Intensitäts-Zeit-Verlauf, 93
- Korrelationskoeffizient
 $\rho_{A,B}$, 73
- Kreisfrequenz
einer akustischen Welle
 ω_A , 44
- κ_S , *siehe* Kompressibilität
- λ
Wellenlänge, *siehe* Wellenlänge
- lateral, 5
- Leistung
einer gestreuten Welle
 P_S , 43
Leistung im zeitlichen Mittel
SPTA, 11
Leistungs-Doppler, 88
als kontrastmittelspezifisches Abbildungsverfahren, 91
- Leistungsdichte
einer einfallenden Welle
 I_E , 43
- Leistungsspektrum
eines stochastischen Prozesses, *siehe* Periodogramm
- lineares Array
linear array, 12
- Linearität, 11
- M*
Bezeichnung für ein Medium, 116
- m*
 $m = 1, 2, 3 \dots$, Bezeichner für ein Medium oder ein Bild einer Bildfolge, 32
- M-Mode, 33
- Magnetresonanztomographie, 36

- Makrozeit, 133
- matched Filter
- Suchfilter, *siehe* Filter
- mean transit rate, *siehe* Mittlere-Transit-Rate
- mean transit time, *siehe* Mittlere-Transit-Zeit
- Mehrdeutigkeiten, *siehe* Artefakt
- Microbubbles, *siehe* Mikrobläschen
- Mikroblasen, 33
- Mikrozeit, 133
- Minderdurchblutung, *siehe* Ischämie
- missmatched filter
- fehlangepasstes Filter, *siehe* Filter
- Mittelwert, 73
- einer Rayleigh-Verteilung
 - μ , 20
- Mittenfrequenz, 16, 29
- f_0 , 6
- Mittlere-Transit-Rate
- α , 144
- Mittlere-Transit-Zeit
- T_{MTT}
 - MTT, 144
- Modellfunktion
- für die Bolus-Methode
 - $I_M(t)$, 150
- Modulation, 99
- Monitoring, *siehe* Verlaufsbeobachtung
- morphologische Bilder
- siehe auch B-Bild, 31
- mosaic pattern, *siehe* Mosaik-Muster
- Mosaik-Muster
- im Farbdoppler
- kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren, 91
- MRT, *siehe* Magnetresonanztomographie
- MTT, *siehe* Mittlere-Transit-Zeit
- μ , *siehe* Mittelwert
- N , *siehe* Sendepulse pro Ensemble
- ν_F , *siehe* Viskosität
- n-te Harmonische, 47
- N_B , *siehe* Strahllinien pro Bild
- nichtlineare Streuung, 20
- Beschreibung durch eine Taylor-Reihe, 103
- nichtlineare Wellenausbreitung, 20
- Nomenklatur
- Bezeichnung der Pulse und Echos, 31
- Nonlinear Frequency Compounding, *siehe* Frequency Compounding, 121, 126, 130
- $o(t)$
- Beschreibung der Perfusion, *siehe* Impulsantwort
- Oberflächenspannung
- ζ , 45
- ω_A , *siehe* Kreisfrequenz
- ω_R , *siehe* Resonanzfrequenz
- Ophthalmologie, 56
- Ortsvarianz, 13
- P , *siehe* Perfusions-Koeffizient
- P_0 , *siehe* Umgebungsdruck
- parallel mode

- parallel beams, 31
- Parameterextraktion
- lineare, nichtlineare, 76
- passive Streuung, *siehe* Streuung
- Perfusion, 33, 51
- Definition, 35, 141
- Perfusions-Koeffizient
- P , 162
- Perfusionsabbildung, 51
- quantitative, 53
- Perfusionsrate, 141
- Periodizität
- nichtvorhandene, irreversibler Prozesse, 71
- Periodogramm
- $S_{A,B}(\omega)$, 71
- PET, *siehe* Positronen-Emissions-Tomographie
- Phantom
- für Ultraschallkontrastmittel, 127
- phase inversion, *siehe* Pulsinversion
- phasengesteuertes Array
- phased array, 12
- Phasenkodierung
- von Pulssequenzen, 108
- φ , *siehe* Trägerphase
- Pitch
- d , 5
- Positronen-Emissions-Tomographie
- PET, 37
- power mode, *siehe* Leistungs-Doppler
- P_S , *siehe* Leistung
- $\psi(t)$, 99
- Puls-Doppler, *siehe* Flussabbildung
- Puls-Echo-Technik, 5
- Pulsdauer, *siehe* Halbwertsbreite
- T_P , 9
- pulse inversion, *siehe* Pulsinversion
- pulsed wave Doppler
- Puls-Doppler, *siehe* Flussabbildung
- Pulsinversion, *siehe* kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren, 68, 83
- Definition, 100
- Pulskompression, 11, 122
- Pulsrepetitionsfrequenz
- f_{prf} , 28
- Pulsrepetitionsintervall, 60
- T_{pri} , *siehe* Pulsrepetitionsfrequenz
- Pulssequenz
- amplitudenkodierte, 102
 - für die Abbildung von Nichtlinearitäten, 114
 - kodierte, 99
 - mit asymmetrischer Phasenkodierung, 108
 - mit symmetrischer Phasenkodierung, 108
 - phasenkodierte, 102
- Punktbildfunktion, 12, 18
- $q(s(t))$
- Funktion zur Beschreibung von Nichtlinearität, 116
- Quadraturdemodulation, 81, 106
- R_0 , *siehe* Ruheradius
- Radialschwingung

- einer Mikroblase, 43, 45
- radiation force, *siehe* Strahlungsdruck
- Random Walk, 20
- Rayleigh-Plesset-Gleichung, 43
- receive beamformer, *siehe* Empfangs-Strahlförmer
- rectified diffusion, *siehe* Diffusion
- region of interest, *siehe* ROI
- relative Bandbreite
- Ultraschall-Array, 11
- Relaxation
- Verlust durch, 50
- release
- of free gas bubbles, *siehe* freie Gasblasen
- Release Burst Imaging
- kontrastmittelspezifisches Abbildungsverfahren, 92
- replenishment method, *siehe* Wiederanreicherungs-Methode
- Resonanzfrequenz
- bei nichtlinearer Streuung, 47
- einer Mikroblase
- ω_R , 44
- ρ_F , *siehe* Dichte
- $\rho_{A,B}$, *siehe* Korrelationskoeffizient
- ROI
- Bildausschnitt, engl. „region of interest“, 31
- Ruheradius
- R_0 , 44
- s
- Parameter einer Rayleigh-Verteilung, 20
- $S_{A,B}(\omega)$, *siehe* Periodogramm
- $s(t)$, *siehe* Sendepuls
- σ_A , *siehe* Standardabweichung
- σ_B , *siehe* Standardabweichung
- Scan, 12, 28
- Scankonvertierung, 12, 17
- Scattering-to-attenuation ratio, *siehe* Streungs-Dämpfungs-Verhältnis
- Schätzer
- Methode der kleinsten Quadrate, 23
- Schalldruck
- entlang des Schallstrahls, 16
- Schallgeschwindigkeit
- Abhängigkeit von der Schnelle
- B/A , 94
- c_0 , 6
- c , 6
- einer Flüssigkeit
- c_F , 44
- in weichem, biologischen Gewebe
- c_0 , 6
- Schalllaufzeit
- t_{Echo} , 6
- Schlaganfall, 36
- Schlaganfalldiagnostik, 149
- Schnelle
- v , 94
- Schwellwert, 23
- second harmonic, *siehe* 2. Harmonische
- Second Harmonic Imaging, *siehe* kontrastmittelspezifische Abbildungsver-

- fahren
- Sende-Strahlformer
- „parallel beams“, 31
- Sendefokustiefe
- z_{SF} , 6
- Sendepuls
- $s(t)$, 99
- Sendepulse pro Ensemble
- N , 28
- Sendepulsfolge, *siehe* Pulssequenz
- für die Abbildung von Nichtlinearitäten, 114
 - für die Zeitvarianzabbildung
 - $s_F(t)$, 62
- Untersuchung verschiedener, 123
- $s_F(t)$, *siehe* Sendepulsfolge
- Shunt, 33, 39
- Side-Lobe
- Nebenkeule, 7
- σ^2 , *siehe* Varianz
- Signal-Rausch-Verhältnis
- bei Doppler-Verfahren, 30
 - bei kodierten Pulssequenzen, 111
 - der Zeitvarianzabbildung, Speckle, 76
 - durch Speckle, 20
- signal-to-noise ratio, *siehe* Signal-Rausch-Verhältnis
- SNR, *siehe* Signal-Rausch-Verhältnis
- Speckle, 17, 18, 71, 111
- SPECT
- Single Photon Emission Computed Tomography, *siehe* PET
- spectral broadening, *siehe* spektrale Verbreiterung
- spektrale Überlappung
- Begrenzung des Kontrasts durch, 96
- spektrale Balance
- Parameter für die Zeitvarianzabbildung
 - B , 63
- spektrale Verbreiterung
- Doppler-Spektrum, 89
- splitting, *siehe* Teilung
- σ_S , *siehe* Streuquerschnitt
- Standardabweichung
- der Amplitude
 - σ_A , 67
- der spektralen Balance
- σ_B , 67
- einer Rayleigh-Verteilung, 20
- Parameter für die Zeitvarianzabbildung, 67
- STAR, *siehe* Streuungs-Dämpfungs-Verhältnis
- Strahlformer
- Empfangs-Strahlformer, 6
 - Sende-Strahlformer, 6
- Strahlformung, 13
- Auswirkung auf die Zeitvarianzabbildung, 74
- Strahllinie, 8, 55
- Strahlliniendichte, 28
- Strahllinien pro Bild
- N_B , 28
- Strahlliniendichte
- bei der Flussabbildung, 31
- Strahlsequenz, 30

- Strahlungsdruck, 55
 sekundäre Bjerknes-Kraft, 55
- Streuquerschnitt, 18
 bei nichtlinearer Streuung, 47
- σ_S , 44
- Streuung
 aktive, 43
 einer Mikroblase, Zeitvarianz, 59
 passive, 43
 Verlust durch, 50
- Streuungs-Dämpfungs-Verhältnis, 51
- Subharmonic Imaging, *siehe* kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren
- Subharmonische, 47
- Suchfilter, *siehe* Filter
- Super Harmonics, *siehe* Ultraharmonische
- T*
 Abtastintervall bezüglich der schnellen Zeit t , 117
- t
 Zeit, 31
- Targeted Imaging, 38
- Taylor-Reihe, 103
- T_B
 Aufnahmezeit eines Bildes, *siehe* Bildrate
- t_{Echo} , 6
- Teilung
 von Mikroblasen, 54
- TGC, *siehe* Tiefenausgleich
- Therapiekontrolle, 37
- Tiefe
 eines Streuers
 z_{Streuer} , 6
- Tiefenausgleich
 time gain compensation, 16
- time-intensity curve, *siehe* Intensitäts-Zeitverlauf
- Time-Variance Imaging
 TVI, *siehe* Zeitvarianzabbildung
- time-variance imaging
 TVI, Zeitvarianzabbildung, *siehe* kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren
- Tissue Harmonic Imaging, 108
 Abbildung des nichtlinearer, akustischer Gewebeigenschaften, 102
- T_P , *siehe* Pulsdauer
- T_{pri} , *siehe* Pulsrepetitionsintervall
- Träger
 $\psi(t)$, 99
- Trägerphase
 φ , 104
- Trainingsdaten
 für optimierte Empfangsfilter, 116
 zur Optimierung von Empfangsfiltern, 127
- transmit beamformer, *siehe* Sende-Strahlförmer
- Tumor, 36
- TVI
 Time-Variance Imaging, *siehe* Zeitvarianzabbildung

- Ultraharmonic Imaging, *siehe* kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren
- Ultraharmonische, 48
- Ultraschall-Array
- Array, 5
- Ultraschall-Kontrastmittel
- Zerstörung von, 28, 53
- Umgebungsdruck
- statischer
 - P_0 , 45
- umgebungsfreie Abbildung
- kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren, 61
- Unschärferelation, 9
- v
- Schnelle, *siehe* Schnelle
- V_A
- Volumen einer Auflösungszelle, 142
- $V_{A,B}$
- Blutvolumen in einer Auflösungszelle, 142
- Varianz
- einer Rayleigh-Verteilung
 - σ^2 , 20
- Verarmungs-Methode, 159
- Verlaufsbeobachtung, 37
- verschränkte Abtastung, 28
- Auswirkungen auf die Zeitvarianzabbildung, 75
- Verstärkung
- Tiefenausgleich
- g , 16
- Verteilungsfunktion, 24
- Viskosität
- einer Flüssigkeit
 - ν_F , 45
- Verlust durch, 50
- Volterra-Reihen, 48, *siehe* nichtlineare Streuung
- Wahrscheinlichkeitsdichte
- unterschiedlicher Gewebetypen im Bild, 23
- Wahrscheinlichkeitsdichte
- einer Rayleigh-Verteilung, 20
- wall filter, *siehe* Wandfilter
- Wandfilter, 88, 92, 133
- wash-in, 51, *siehe* Einschwemmen
- wash-out, *siehe* Ausschwemmen
- Wellenlänge, 5, 29
- Wiederanreicherungs-Methode, 156
- x , *siehe* lateral
- $\xi(t)$, *siehe* Einhüllende
- y , *siehe* elevational
- z
- Schallausbreitungsrichtung, *siehe* axial
- z_{EF} , *siehe* Empfangsfokustiefe
- Zeitinvarianz, 11
- Zeitvarianz
- Abbildungssystem, 17
 - der Echos einer Mikroblase, 59
 - der Konzentrationsabbildung, 36

Zeitvarianzabbildung, *siehe* kontrastmittelspezifische Abbildungsverfahren
durch kodierte Pulssequenzen, 102
kontrastmittelspezifisches Abbildungsverfahren
Time-Variance Imaging, 61
Zerstörungs-Koeffizient
 D , 162
 ζ , *siehe* Oberflächenspannung
 z_F , *siehe* Fokustiefe
 z_{SF} , *siehe* Sendefokustiefe

Index

Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit – insbesondere eine, die nicht nur theoretisch, sondern auch experimentell, anwendungsorientiert und interdisziplinär ist – stellt umfangreiche Anforderungen an das Umfeld, in dem sie angefertigt wird. Viele der Ideen, die ich in dieser Arbeit umsetzen konnte, wären nicht realisierbar gewesen oder gar nicht erst entstanden, hätte ich am Lehrstuhl für Hochfrequenztechnik der Ruhr-Universität Bochum nicht derartig günstige Voraussetzungen vorgefunden. Zuerst danke ich daher Herrn Prof. Dr.-Ing. Helmut Ermert als Lehrstuhlinhaber und als meinem Doktorvater, auf dessen Unterstützung und Rat ich stets zählen konnte. Dass ich nach einem einjährigen Forschungsaufenthalt im Advanced Development der Firma Siemens Medical System, Inc., Ultrasound Group in den USA hier eine Tätigkeit als wissenschaftlicher Mitarbeiter beginnen konnte und mir der Einstieg leicht fiel, verdanke ich auch dem Betreuer meiner Diplomarbeit und späterem Freund und Kollegen Herrn Dr. Martin Krüger.

Während meines Forschungsaufenthaltes in den USA erfuhr ich von vielen freundliche Unterstützung, für die ich mich herzlich bedanke. Nennen möchte ich im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit Herrn Pat von Behren, Ph.D., Herrn Wayne Gueck und Herrn John Lazenby, Ph.D., die sich besonders für mich engagiert haben. Weiterhin danke ich Herrn Hui Jiang, Ph.D., der u. a. zahlreiche Experimente für mich durchgeführt hat. Nicht zuletzt habe ich von der gerätetechnischen Unterstützung meines Projektes durch die Firma Siemens Medical Solutions profitiert.

Sehr wertvoll für ein Projekt, das sich mit Ultraschall-Kontrastmitteln beschäftigt, ist die Zusammenarbeit mit einem Kontrastmittel-Hersteller. Für die langjährige, fruchtbare Kooperation mit der Schering AG, Berlin bedanke ich mich besonders bei Herrn Dr. Volkmar Uhlendorf, der mir über die gemeinsame Projektarbeit hinaus unzählige Fragen zu Ultraschall-Kontrastmitteln und verwandten Themen beantwortet hat.

Die zahlreichen Ultraschall-Bilder des menschlichen Gehirns in den Kapiteln 4 und

Danksagung

6 spiegeln den interdisziplinären Aspekt der Arbeit wieder, wobei die überaus erfolgreiche Kooperation auf dem Gebiet der Ultraschall-Perfusionsabbildung des Gehirns durch die Mitarbeiter der neurologischen Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum im St. Josef-Hospital initiiert wurde. Für die gute Zusammenarbeit bedanke ich mich bei Herrn Dr. Jens Eyding, Herrn Dr. Jens Federlein, Frau Dr. Saskia Meves und Herrn Dr. Thomas Postert sowie denen, die mitgearbeitet haben und hier nicht namentlich aufgeführt sind. An den Untersuchungen war auch die neurologische Universitätsklinik der Universität Regensburg beteiligt. So entstand der hilfreiche Kontakt zu Herrn Dr. Thilo Hölscher, der in 2002 an die University of California, San Diego (UCSD) in das Department of Radiology gewechselt ist. Zu jenem Department of Radiology bestanden bereits seit meiner Zeit bei Siemens Verbindungen. Bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. R. F. Mattrey, M.D. und Frau Yuko Kono, M.D. für die Einladungen zum „Ultrasound Contrast Research Symposium in Radiology“ und für die Aufnahme von Ultraschalldaten.

Allen Kolleginnen und Kollegen, den Diplomanden Torsten Grochowski, Sebastian Helbeck und Winfried Soltys, den wissenschaftlichen und studentischen Hilfskräften sowie den nichtwissenschaftlichen Mitarbeitern des Lehr- und Forschungsbereiches sei herzlich für die gute Zusammenarbeit, die wissenschaftlichen Beiträge, die außerordentliche Unterstützung, die fachlichen Diskussionen wie auch für die Initiierung nicht so fachlicher Aktivitäten gedankt.

Ein besonderer Dank geht an Bernhard Brendel und an Dr. Michael Vogt. Bernhard ist nicht nur, seit er als Kollege an diesem Lehrstuhl angefangen hat, ein guter Freund geworden, sondern auch ein unverzichtbarer Partner bei der Lösung schwieriger, wissenschaftlicher Problemstellungen, z. B. bei der Entwicklung optimierter Empfangsfilter (siehe Abschnitt 5.4). Für seine außerordentliche Unterstützung beim Verfassen und Revidieren der vorliegenden Arbeit, die wohl niemand öfter gelesen hat als er, hoffe ich mich in der Zukunft revangieren zu können. Michael ist, solange ich als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Hochfrequenztechnik tätig bin, ein verlässlicher Freund und Kollege, dem die Geschicke des Lehrstuhls am Herzen liegen, der viele wenig begehrte Aufgaben übernommen hat und auf dessen Mitarbeit bei außergewöhnlichen Projekten ich stets zählen konnte.

Herrn Prof.Dr.Ir. Ton van der Steen danke ich herzlich für die Übernahme des Korefereates und den damit verbundenen Mühen sowie Herrn Prof. em. Dr.-Ing. J. Winfried Klein dafür, dass er sehr kurzfristig als Mitglied der Prüfungskommission eingesprungen ist.

Die Bilder einer oszillierenden Mikroblase (siehe Abbildung 3.4) haben freundlicherweise Herr Ayache Bouakaz, Ph.D., Herr Nico de Jong, Ph.D. und Herr Michiel Postema, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Niederlande zur Verfügung gestellt. Herrn Dr. Thomas Albrecht, Klinik für Radiologie, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Freie Universität Berlin sei für die kontrastmittelspezifischen Bilder einer Leber (Abbildung 3.1) gedankt.

Seit der Gründung des Kompetenzzentrums Medizintechnik Ruhr (KMR) werden meine Forschungstätigkeiten dankenswerterweise durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert.

Meinen Freunden und meiner Familie, die mich stets gefördert haben und hinter mir standen, gebührt mein abschließender Dank.

Danksagung

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name	Wilko Gerwin Wilkening
Geburtsdatum	27. April 1970
Geburtsort	Bonn
Staatsangehörigkeit	deutsch

Ausbildung

1976-1980	Gemeinschaftsgrundschule, Alfter-Oedekoven
1980-1989	Helmholtz-Gymnasium, Bonn-Duisdorf
1989-1995	Studium der Elektrotechnik an der Ruhr-Universität Bochum
13. Februar 2003	Promotionsprüfung, Arbeit eingereicht am 8. Januar 2003

Berufliche Tätigkeit

Okt. 1995-März 1996	Wissenschaftliche Hilfskraft am Lehrstuhl für Hochfrequenztechnik der Ruhr-Universität Bochum
April 1996-April 1997	Forschungstätigkeit im <i>Advanced Development</i> der Firma Siemens Medical Systems, Inc., Ultrasound Group, Issaquah WA, USA
April 1997-Mai 1997	Wissenschaftliche Hilfskraft am Lehrstuhl für Hochfrequenztechnik der Ruhr-Universität Bochum
seit Juni 1997	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Hochfrequenztechnik der Ruhr-Universität Bochum