

2 Grundlagen und Methoden

Dieses Kapitel beschreibt die technischen Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT), die Pathophysiologie des Hirninfarkts, erläutert die Grundlagen der interaktiven Segmentierung mittels Snake-Verfahren sowie der computergestützten Datenauswertung und gibt Informationen zu Patienten und Datenmaterial.

2.1 Magnetresonanztomographie (MRT)

In diesem Abschnitt werden die historische Entwicklung des MRT, die physikalischen Grundlagen und die verwendeten Untersuchungstechniken beschrieben. Außerdem werden die Begriffe Diffusionswichtung (DWI) und Apparenter Diffusionskoeffizient (ADC) eingeführt.

2.1.1 Historische Entwicklung

Felix Bloch und Edward Purcell zeigten 1946 experimentell unabhängig voneinander, dass Atomkerne in der Lage sind, hochfrequente elektromagnetische Wellen zu absorbieren, wenn sie von einem externen Magnetfeld umgeben sind. Voraussetzung für diese Kernspinresonanz ist, dass die Frequenz der zusätzlich eingestrahlten Hochfrequenzimpulse mit der Eigenfrequenz der Atomkerne, der so genannten Larmorfrequenz, übereinstimmt. Felix Bloch und Edward Purcell erhielten 1952 für diese Entdeckung den Nobelpreis für Physik.

Bereits 1973 veröffentlichte der US-Amerikaner Paul C. Lauterbur herausragende Ergebnisse der Magnetresonanztomographie in der Projektion und Rekonstruktion [1]. 1977 gelangen R. Damadian et al. magnetresonanztomographische Aufnahmen des Thorax am lebendigen menschlichen Körper [19]. Auf den Aufnahmen waren zumindest Herz, Mediastinum und Aorta eindeutig zu differenzieren. Damadian et al. erkannten bereits 1977 die klinische Relevanz zur Tumordiagnostik [20]. Allerdings waren die Aufnahmezeiten mit mehreren Stunden für die praktische Anwendung viel zu lang.

Der Brite Sir Peter Mansfield beschleunigte die Aufnahmetechnik 1978 durch zeilenweises Auslesen der Bilddaten [21]. Er wurde zusammen mit Paul C. Lauterbur im Jahre 2003 für seine Verdienste mit dem Nobelpreis für Medizin und Physiologie ausgezeichnet.

1983 begann der dauerhafte klinische Einsatz der Magnetresonanztomographie in Deutschland mit der Installation von Magnetresonanztomographen in Wiesbaden und

Hannover. Diese Methode fand klinisch zunehmend Akzeptanz und wurde insbesondere für die Diagnostik des Zentralen Nervensystems (ZNS) zur Methode der Wahl. Vorteile gegenüber anderen bildgebenden Verfahren sind neben dem hohen Weichteilkontrast die fehlende Strahlenbelastung, die Möglichkeit Bilder in allen Schichtorientierungen anzufertigen, sowie die fehlende Beeinträchtigung der Bildqualität durch dichte Knochen [2]. Ein weiterer Vorteil ist die Vielfältigkeit der Informationen, die durch unterschiedliche Untersuchungstechniken gewonnen werden können.

Zu den klassischen Untersuchungstechniken zählen Aufnahmen, die auf unterschiedlichen Relaxationszeiten der Gewebe (T_1 - und T_2 -gewichtete Aufnahmen) beruhen. Moderne Untersuchungstechniken, wie z.B. diffusions- und perfusionsgewichtete Aufnahmetechniken, erlauben es, zusätzlich physiologische oder funktionelle Gewebeeigenschaften zu beurteilen [3].

2.1.2 Physikalische Grundlagen

2.1.2.1 Präzession

Atomkerne besitzen einen Eigendrehimpuls um ihre Drehachse, den so genannten Kernspin. Werden Atomkerne in ein externes Magnetfeld B_0 gebracht, so richten sich die durch die Rotation des Kerns induzierten magnetischen Momente entlang B_0 aus. Zusätzlich bewirkt die Wechselwirkung mit dem Drehimpuls eine Präzessionsbewegung (siehe Abbildung 2.1) [22].

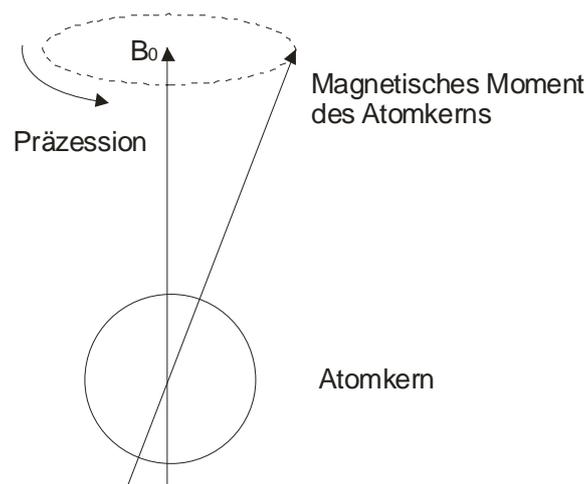


Abbildung 2.1: Präzessionsbewegung des magnetischen Moments von Atomkernen im externen Magnetfeld B_0

2.1.2.2 Larmorfrequenz

Die Larmorfrequenz (ω_0) ist nach dem britischen Physiker Joseph Larmor benannt und bezeichnet die Frequenz, mit welcher das magnetische Moment des Atomkerns um das Magnetfeld präzediert. Sie ist zur Stärke des Magnetfelds proportional und berechnet sich nach der Larmor Gleichung:

$$\omega_0 = \frac{\gamma}{2\pi} B_0 \quad (1)$$

wobei ω_0 die Larmorfrequenz in Herz, B_0 die Magnetfeldstärke in Tesla des angelegten Magnetfeldes und γ die gyromagnetische Konstante bezeichnet.

Beispielsweise beträgt die Larmorfrequenz des Wasserstoffkerns bei einem Magnetfeld von

- 0,5 Tesla 21,28 MHz,
- 1,0 Tesla 42,57 MHz,
- 1,5 Tesla 63,86 MHz.

2.1.2.3 Resonanz

Wird ein Atomkern extern mit einem Hochfrequenzimpuls B_1 einer Trägerfrequenz der Larmorfrequenz angeregt, welcher 90° zum statischen Magnetfeld B_0 steht, ist ein Resonanzphänomen zu beobachten, bei dem der Atomkern die Energie des Hochfrequenzimpulses besonders effektiv absorbiert (siehe Abbildung 2.2).

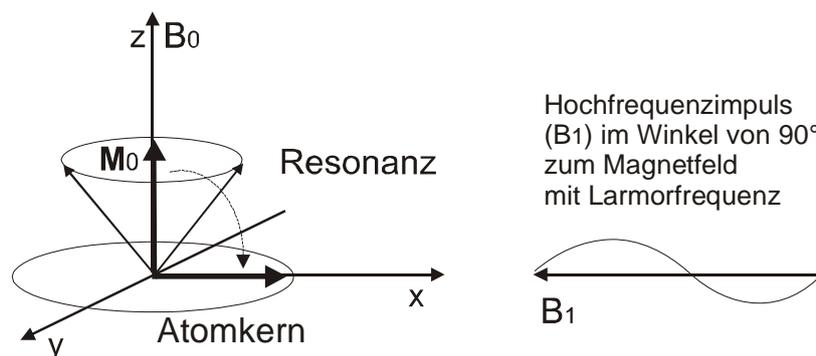


Abbildung 2.2: Resonanz tritt auf, wenn ein Hochfrequenzimpuls (B_1) im Winkel von 90° zum Magnetfeld (B_0) mit der Larmorfrequenz mit einem Atomkern wechselwirkt.

Der Effekt der Resonanz ist, dass sich neben der anfänglichen Longitudinalmagnetisierung (entlang der Richtung z des externen Magnetfeldes B_0) eine dazu senkrechte Transversal-

magnetisierung in der x,y -Ebene ausbildet, welche bei der Magnetresonanztomographie in ihrem zeitlichen Verlauf gemessen wird.

2.1.2.4 Relaxation

Nach der initialen Energieaufnahme von B_1 gibt der Atomkern die absorbierte Energie wieder ab und die Magnetisierung kehrt in ihre Ruhelage in longitudinaler Richtung z zurück. Nach diesem Relaxationsprozess kann der Atomkern erneut angeregt werden.

Unterschieden wird zwischen longitudinaler (T_1) und transversaler (T_2) Relaxation [22]:

- Die T_1 -Relaxation resultiert aus der Wiederherstellung der longitudinalen Magnetisierung nach Energieabgabe an das umliegende Gewebe.
- Die T_2 -Relaxation resultiert in der Abnahme der Transversalmagnetisierung, hervorgerufen durch Interaktionen zwischen den Magnetfeldern benachbarter Atomkerne. Dies äußert sich durch eine Dephasierung der Magnetisierung in der transversalen Ebene.

In Abhängigkeit der Aufnahmeparameter resultieren hieraus T_1 - bzw. T_2 -gewichtete Bilder.

2.1.3 Untersuchungstechniken

Zur Erzeugung des magnetresonanztomographischen Datenmaterials existieren eine Reihe von unterschiedlichen Aufnahmetechniken. Die wichtigsten Verfahren sind das klassische Spin-Echo-Verfahren, das Gradienten-Echo-Verfahren und die ultraschnelle Echo Planar Imaging (EPI) Aufnahmetechnik, welche in der vorliegenden Arbeit verwendet wird [22].

2.1.3.1 Echo Planar Imaging (EPI) Aufnahmetechnik

Die ultraschnelle EPI Aufnahmetechnik bietet gegenüber den klassischen Aufnahmetechniken den Vorteil, dass alle Zeilen der Bildmatrix einer Aufnahmeschicht mit nur einer Anregung ausgelesen werden. Die Aufnahmezeit einer Schicht liegt mit ca. 150 ms deutlich unter einer Sekunde, wodurch sich die Untersuchungszeit drastisch gegenüber den klassischen Aufnahmetechniken reduziert und somit die Voraussetzung für komplexe Aufnahmeserien geschaffen wird.

2.1.3.2 Aufnahmeparameter

Die resultierende magnetresonanztomographische Aufnahme hängt entscheidend von den gewählten Aufnahmeparametern ab. Im folgenden werden die wichtigsten Aufnahmeparameter vorgestellt:

- **Pulswiederholzeit TR (Time to Repeat):** Zeitdauer zwischen zwei aufeinander folgenden Hochfrequenzanregungsimpulsen B_1 in Millisekunden. Die T_1 -Zeit wechselwirkt mit der Pulswiederholzeit, da sie den Grad der Relaxation zwischen zwei Hochfrequenzimpulsen bestimmt. Die Pulswiederholzeit geht multiplikativ in die Gesamtaufnahmezeit ein.
- **Echozeit TE (Time to Echo):** Zeitintervall zwischen Hochfrequenzanregungsimpuls und dem Maximum des resultierenden Signals in Millisekunden. Die Wahl der Echozeit ist direkt mit der Abnahme der Transversalmagnetisierung vor Signalauslesung verknüpft. Bewegungsartefakte werden durch kurze Echozeiten unterdrückt.
- **Anregungswinkel:** Der Anregungswinkel bestimmt die Anfangsgröße der Transversalmagnetisierung. Sie ist bei einem Anregungswinkel von 90° maximal und wird so beispielsweise beim Spin-Echo-Verfahren verwendet. Beim Gradienten-Echo-Verfahren wird gewöhnlich durch Optimierung zwischen reduziertem Anregungswinkel und Relaxationszeiten eine reduzierte Echo- und Pulswiederholzeit und somit eine reduzierte Gesamtaufnahmezeit erreicht.
- **Bildmatrix:** Auflösung des Bildes in Bildpunkten. In der vorliegenden Arbeit wird eine Bildmatrix von 256×256 Bildpunkten verwendet.

2.1.4 Diffusionswichtung (DWI)

Diffusion beruht auf der thermischen Translationsbewegung von Molekülen, welche auch Brown'sche Molekularbewegung genannt wird. Die zurückgelegten Distanzen liegen dabei in den Größenordnungen einzelner Zellen. Insbesondere stellt die Wasserdiffusion eine Methode zur Untersuchung der Zellintegrität und -pathologie dar.

Ein Vorteil der diffusionsgewichteten Bildgebung gegenüber den konventionellen T_1 - und T_2 -gewichteten Bildern besteht in ihrer großen Sensitivität auf frühe Veränderungen bei zerebraler Ischämie [17, 23, 24]. Die Erhöhung der relativen Signalintensität in den

diffusionsgewichteten Bildern gibt Hinweise auf eine veränderte Diffusion des Wassers innerhalb des ischämischen Gewebes.

2.1.4.1 Aufnahmetechnik

Durch Magnetfeldgradienten lassen sich Wassermoleküle bezüglich ihrer Position markieren. Somit können ihre Bewegungen über einen gegebenen Zeitraum gemessen werden. Bereits 1965 wurden erste Diffusionsmessungen mit Hilfe der Magnetresonanz durchgeführt [25]. Diagnostisch verwertbare Anwendungen beim Menschen sind erst durch leistungsfähige Gradientensysteme möglich geworden, wobei die in der vorliegenden Arbeit verwendete ultraschnelle EPI Aufnahmetechnik besonders zur Diffusionsbildgebung geeignet ist.

Im Bereich geringer Diffusion, z.B. im Bereich eines akuten Schlaganfall, ergibt sich eine relative Signalhyperintensität im Vergleich zum gesunden Gewebe mit normaler Diffusion. Die Signalintensität im diffusionsgewichteten Bild hängt unter anderem noch von den Relaxationszeiten T_1 und T_2 und somit von den Aufnahmeparametern (Pulswiederholzeit, Echozeit, etc.) ab.

2.1.5 Apparenter Diffusionskoeffizient (ADC)

Um die Wirkung der Diffusion von der anderer Parameter zu trennen und um ein quantitatives Maß für zugrunde liegende pathophysiologische Vorgänge zu erhalten, wird die räumliche Verteilung (Map) des apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC) berechnet. Der b -Wert, das Maß der Diffusionswichtung, berechnet sich zu:

$$b = \gamma^2 \delta^2 G^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right), \quad (2)$$

wobei γ das gyromagnetische Verhältnis, δ die Gradientendauer, G die Gradientenamplitude und Δ die Länge des diffusionsgewichteten Gradienten angeben. Der b -Wert hat die Einheit s/mm^2 .

Zur Berechnung des ADC nach Stejskal und Tanner [25] wird der Signalabfall einer nicht diffusionsgewichteten Aufnahme S_0 (b -Wert = 0) mit den Signalintensitäten SI der diffusionsgewichteten Aufnahme für jeden Bildwert berechnet und durch den berechneten b -Wert dividiert:

$$ADC = \frac{1}{b} (\ln SI - \ln S_0), \quad (3)$$

wobei die Aufnahmeparameter der einzelnen Untersuchungen konstant sein müssen.

Der ADC wird in der vorliegenden Arbeit in der Einheit [$\mu\text{m}^2/\text{s}$] angegeben. Eine ADC-Map ist die orts aufgelöste Darstellung der rechnerisch ermittelten ADC Werte. Es werden fünf diffusionsgewichtete Aufnahmen mit den b -Werten 0, 232, 511, 736, 1001 zur Berechnung einer ADC-Map verwendet. Zu beachten ist, dass sich für die ADC-Maps ein umgekehrtes Kontrastverhalten im Vergleich zu den diffusionsgewichteten Aufnahmen ergibt, d.h. dass pathologische Areale mit geringer Diffusion, die in der diffusionsgewichteten Aufnahme hell erscheinen, in der ADC-Map dunkel abgebildet werden (siehe Abbildung 2.3).

Die quantitative Darstellung des ADC hat sich zu einem wichtigen Kriterium zur Untersuchung von Patienten mit akuten Schlaganfall entwickelt [16, 26-28].

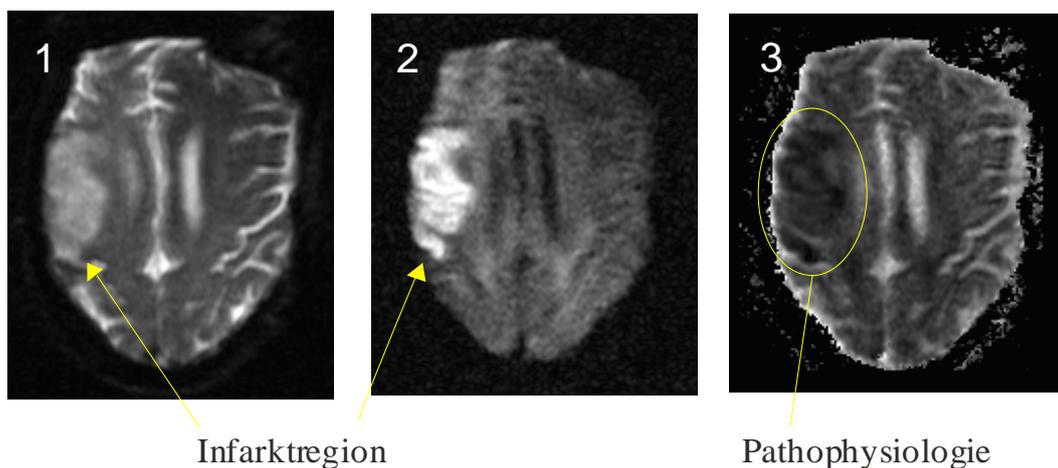


Abbildung 2.3: Darstellung eines großen Media-Infarktes rechts mit Hilfe der T_2 -Wichtung (1), der Diffusionswichtung (2) und der ADC-Map (3). In der Diffusionswichtung (2) ist die Infarktregion am deutlichsten vom umliegenden Gewebe abgrenzbar. In der ADC-Map (3) stellt sich die Pathophysiologie dar. (1) und (2) sind experimentelle EPI Aufnahmen, (3) ist die berechnete ADC-Map (b -Werte = 0, 232, 511, 736 und 1001 s/mm^2).

2.2 Der Hirninfarkt

Dieser Abschnitt beschreibt die Epidemiologie, Symptomatik, Ätiopathogenese, Differenzialdiagnose und Therapie des Hirninfarkts. Hierbei wird im wesentlichen auf den ischämischen Hirninfarkt und seiner wichtigsten Differenzialdiagnose, dem hämorrhagischen Hirninfarkt, eingegangen. Außerdem wird die Entwicklung des apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC) im Verlauf des Hirninfarkts vorgestellt.

2.2.1 Epidemiologie

Die Zahl der zerebrovaskulären Neuerkrankungen beträgt in Deutschland ca. 200-350/100.000 Einwohner pro Jahr (Inzidenz). Die Prävalenz liegt bei 600/100.000 Einwohnern. Als größter Risikofaktor wird die arterielle Hypertonie angegeben [29]. Das Erkrankungsrisiko steigt mit zunehmenden Lebensalter, wobei Männer häufiger als Frauen betroffen sind. Weitere Risikofaktoren sind Herzerkrankungen, Diabetes mellitus und Nikotinabusus. Der Hirninfarkt liegt hinter den kardiovaskulären und tumorösen Erkrankungen an dritter Stelle der deutschen Mortalitätsstatistik [29].

2.2.2 Symptomatik

Der Hirninfarkt setzt meist schlagartig ein, schreitet dann nicht mehr fort und bildet sich meistens nur unvollständig zurück. In vielen Fällen gehen dem Hirninfarkt transitorische ischämische Attacken (TIA) voraus. Ein reversibles ischämisches neurologisches Defizit (RIND) liegt vor, wenn sich der Hirninfarkt innerhalb von drei Wochen vollständig zurückbildet. Als pathologisches Korrelat findet man beim kompletten Infarkt eine Kolliquationsnekrose (Encephalomalacia alba), in die es sekundär einbluten kann (Encephalomalacia rubra) [29].

Die Symptomatik der Großhirninfarkte unterscheidet sich in Abhängigkeit des betroffenen arteriellen Versorgungsbereichs:

- Im Versorgungsbereich der A. cerebri anterior entwickelt sich häufig eine kontralaterale beinbetonte Hemiparese. Außerdem kann es zu unwillkürlichen Bewegungen der kontralateralen Hand kommen.
- Im Versorgungsbereich der A. cerebri media entwickelt sich häufig eine brachiofazial betonte Hemiparese, eine Hemihypästhesie, sowie eine Blickdeviation zur Seite des Infarktes.
- Im Versorgungsbereich der A. cerebri posterior entwickelt sich häufig eine homonyme Hemianopsie (Gesichtsfeldausfall) und eine Hemihypästhesie. Außerdem kann es zu einer Dyslexie kommen, falls die dominante Hemisphäre betroffen ist.

Ein Hirnstamminfarkt kann mit vielfältigen Symptomen einhergehen, wie Hirnnervenausfällen, Blickparese, Paraparese oder Tetraparese.

Kleinhirnfarkte können unter anderem Koordinations-, Sprech-, Stimmstörungen, Nystagmus und Muskelhypotonie verursachen.

Bei unklarer Bewusstlosigkeit ist der akute Hirninfarkt eine wichtige Differentialdiagnose, insbesondere, weil die typische lokalisationshinweisende Symptomatik fehlen kann.

2.2.3 Ätiopathogenese des ischämischen Hirninfarkts

Aufgrund der mangelnden Durchblutung kommt es beim ischämischen Hirninfarkt zu fokalen Störungen des zerebralen Funktions- und Strukturstoffwechsels. Hierbei wird morphologisch zwischen einer Makro- und Mikroangiopathie unterschieden.

Bei **Makroangiopathie** finden sich

- Thromboembolische Hirninfarkte, welche intrakraniell durch gelöste Plaques der Hirnarterien oder kardiogene Thromben entstehen können;
- Hämodynamisch verursachte Hirninfarkte, welche hauptsächlich durch extrakranielle Stenosen verursacht werden. Durch Abfall des Perfusionsdrucks kommt es dabei zur Ischämie im Bereich der Endstrombahn.

Bei **Mikroangiopathie** finden sich

- Lakunäre Infarkte häufig als Folge der Hyalinisierung intrazerebraler Arterien bei chronischer arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus;
- Die subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie (Binswanger-Krankheit).

Annähernd 30% der ischämischen Hirninfarkte werden durch **kardiale Embolien** verursacht. Risikofaktoren stellen die absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, ein offenes Foramen ovale, Klappenvegetationen, sowie intrakardiale Thromben dar [30].

2.2.4 Differenzialdiagnose des ischämischen Hirninfarkts

Mit 5-15% sind **intrazerebrale Blutungen (ICB)** nach dem ischämischen Hirninfarkt die zweithäufigste Ursache des Hirninfarkts. Sie treten bevorzugt in den Basalganglien, den Großhirnhemisphären, dem Thalamus und der hinteren Schädelgrube auf. Die ICB tritt in der Regel spontan auf und häufig kommt es zu einer Progredienz der klinischen Symptomatik in den ersten Stunden, welche sich in einem breitem Spektrum vom fokal-neurologischen Defizit bis zu Bewusstseinstörungen äußern kann. Die sichere Abgrenzung einer ICB von einem ischämischen Hirninfarkt ist nur durch bildgebende Verfahren, wie die Computer- und die Magnetresonanztomographie möglich. Hierbei gewinnt die Magnetresonanztomographie

zunehmend an Bedeutung, da es mit Hilfe der diffusionsgewichteten Bildgebung und des ADC möglich ist, Hirninfarkte schon innerhalb der ersten Minuten nach Auftreten des Infarktereignisses zu beurteilen.

Zu den selteneren Differentialdiagnosen gehört die Subarachnoidalblutung, welche sich klinisch meistens durch akut einsetzende heftige Kopfschmerzen und Nackensteife äußert. In den überwiegenden Fällen ist ein Aneurysma der Hirnbasisarterien die Blutungsquelle einer Subarachnoidalblutung. Je nach Symptomatik kommen etliche weitere Differentialdiagnosen in Betracht, wie z.B. die Sinusvenenthrombose, Migräne mit zerebralen Herdsymptomen, fokale Epilepsie, metabolische Störungen, Vergiftungen, Hirntumoren und -metastasen.

2.2.5 Akuttherapie des ischämischen Hirninfarktes

Zur Basistherapie des Hirninfarktes gehören die Aufrechterhaltung eines ausreichenden Perfusionsdrucks, die Stabilisierung des Blutzuckers und der Sauerstoffversorgung. Entscheidend ist weiterhin ein schneller Transport in ein geeignetes Zentrum (Stroke-Unit) zur Hirninfarktbehandlung und weiteren Diagnostik, insbesondere weil eine **Lysetherapie** nur innerhalb eines zur engen Zeitfensters begonnen werden kann. Voraussetzung für die Lysetherapie ist der **Ausschluss einer Hirnblutung** durch bildgebende Verfahren. Hierzu eignen sich die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie. In Deutschland ist die systemische Lysetherapie bisher mit dem rekombinanten Tissue Plasminogen Activator **rtPA** zugelassen, welcher das körpereigene Plasminogen aktiviert und somit eine Fibrinolyse einleitet [30].

Einschlusskriterien für die Lysetherapie sind [30]:

- Alter 18-80 Jahre
- Klinisches Bild eines akuten Hemisphäreninfarkts
- Behandlungsbeginn innerhalb von 3 Stunden (in Ausnahmefällen bis 6 Stunden) in einer Stroke-Unit

Ausschlusskriterien für die Lysetherapie sind [30]:

- Unklarer Zeitpunkt des Beginns der neurologischen Symptomatik
- Klinisches Bild eines malignen Mediainfarktes (fixierte Blickdeviation, Hemiplegie, Bewusstseinstörung)
- Rasche Symptomrückbildung
- „minor stroke“ mit minimalen Ausfällen

- Älterer Hirninfarkt oder Schädel-Hirn-Trauma in den letzten 3 Monaten
- Frühere Subarachnoidalblutung oder intrazerebrale Blutung
- Schwer kontrollierbare Hypertonie (>200 mmHg trotz Therapie)
- Erhöhtes Blutungsrisiko bei:
 - Endogener oder exogener Gerinnungsstörung
 - Zustand nach Operation (<21 Tage)
 - Punktion eines nicht abdrückbaren Gefäßes (<7 Tage), Lumbalpunktion
 - Antikoagulation
 - Ösophagusvarizen, Ulcus duodeni, Kolitis, Bauchaortenaneurysma
- Zerebraler Krampfanfall bei Schlaganfallbeginn
- Konsumierende Grunderkrankung (Malignome, Lebenserwartung unter 6 Monaten)
- Kraniale Bildgebung: Blutung, Tumor, schwere Mikroangiopathie

Eine alternative zur systemischen Lysetherapie stellt die lokale Lysetherapie dar, welche erfolgreich im vertebrobasilären System angewendet wird [31].

2.2.6 Entwicklung des ADC im Verlauf des Hirninfarktes

In der Akutphase des Hirninfarktes tritt meist schon nach mehreren Minuten ein zytotoxisches Ödem auf, welches nur mit der diffusionswichtenden Bildgebung nachweisbar ist. Nach mehreren Stunden entwickelt sich zusätzlich ein vasogenes Ödem, welches in computertomographischen Aufnahmen und in den T_2 -gewichteten magnetresonanztomographischen Aufnahmen nachweisbar ist.

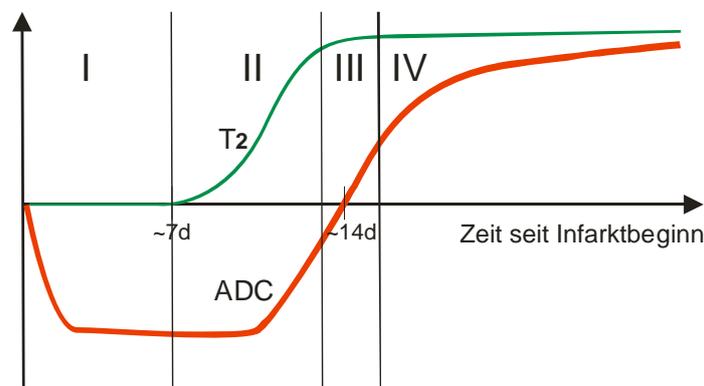


Abbildung 2.4: Schematisierter zeitlicher Verlauf der Veränderungen von ADC und T_2 beim Hirninfarkt des Erwachsenen. Vier Abschnitte können unterschieden werden: (I) ADC vermindert und T_2 normal; (II) ADC vermindert und T_2 erhöht; (III) ADC normal (Pseudonormalisierung) und T_2 erhöht; (IV) ADC und T_2 erhöht.

In Abbildung 2.4 ist ein schematischer Zeitverlauf mit den zu erwartenden Veränderungen der Parameter ADC und T_2 im Laufe des Hirninfarkts bei Erwachsenen dargestellt [32].

In der Akutphase vermindert sich zunächst der ADC durch das zytotoxische Ödem, ohne dass die T_2 -gewichtete Bildgebung signifikante Veränderungen zeigt. Nach mehreren Stunden steigt mit Eintreten des vasogenen Ödems das Signal in der T_2 -gewichteten Bildgebung signifikant an [6]. Mit Einsetzen der Nekrose kommt es zu einer Umkehr der ADC-Veränderungen, da die Diffusion des Wassers weniger eingeschränkt ist, nach ca. 3-10 Tagen hat sich der ADC pseudonormalisiert [24]. Von ADC Pseudonormalisierung wird gesprochen, da es sich trotz weiterhin bestehender Pathologie um eine kurzfristige ADC Normalisierung handelt. In dieser Phase ist nur der T_2 -Wert diagnostisch aussagekräftig [33]. Daher wird empfohlen, eine kombinierte Diffusions-/ T_2 -Analyse zur Beurteilung des Verlaufs nach Hirninfarkt einzusetzen.

2.3 Interaktive Segmentierung mittels Snake-Verfahren

Das Snake-Verfahren, auch „Active Contour Model“ genannt, ist ein Verfahren zur interaktiven Segmentierung von Bilddaten. Hierbei wird ein Bildabschnitt initial durch den Anwender des Bildverarbeitungsprogramms durch eine Region of Interest (ROI) markiert. Anschließend deformiert der Segmentierungsalgorithmus die initiale ROI, bis sie sich der zu markierenden Gewebestruktur möglichst optimal angepasst hat. Grundlage hierfür ist das Prinzip der Energieminimierung, wobei eine äußere externe Energie in Korrespondenz zur internen Energie der zu markierenden Gewebestruktur steht.

2.3.1 Grundlagen

Die Grundlagen für Snake-Verfahren wurden 1988 von Kass et al. beschrieben [8]. 1994 wurden erste Anwendungen von Snake-Verfahren in der medizinischen Bildanalyse von Porrill et al. durchgeführt [9]. Verschiedene klinische Anwendungen folgten unter anderem in der Sonographie [10], Kardiologie [11] und Radiologie [12].

Snake-Verfahren werden typischerweise durch ein Energiepotential angetrieben, welches aus den zugrunde liegenden Bilddaten berechnet wird. Mit Bildverarbeitungsalgorithmen werden Extrema aus Bilddaten herausgefiltert, welche Gewebestrukturgrenzen im Originalbild entsprechen. Diese Extrema bilden ein Energiepotential, welches den Snake über eine Serie von Iterationen dazu bewegt, sich möglichst genau der Kantenstruktur des zu markierenden

Gewebes anzupassen. Dabei wird die Energie, die den Snake zur Bewegung antreibt, umso geringer, je näher sich der Snake der eigentlichen Kantenstruktur annähert. Die Iterationen werden dabei so lange fortgesetzt, bis eine Maximalzahl erreicht ist oder der Snake nur noch minimale Änderungen erfährt, welche unter einem Schwellwert liegen. Abbildung 2.5 zeigt im Modell, wie sich ein Snake auf eine Gewebestruktur zu bewegt.



Abbildung 2.5: Die Abbildung zeigt einen geschlossenen Snake zur Iteration I (durchgezogene Linie), welcher sich auf eine Gewebestruktur (grau unterlegt) zu bewegt und den resultierenden Snake zur Iteration $I+1$ (gestrichelte Linie). Mit fortschreitender Iterationszahl nähert sich der Snake der Gewebestruktur immer weiter an, bis er sich den Rändern der Gewebestruktur (fast) vollständig angepasst hat. Das Abbruchkriterium (siehe Text) legt fest, wie genau sich der Snake der Gewebestruktur annähert.

2.3.2 Klassisches Verfahren

Im folgenden werden die mathematischen Grundlagen des klassischen Snake-Verfahrens vorgestellt.

Der Snake wird von folgenden Energiekomponenten beeinflusst:

- **Interne Energie (E_{intern}):** Verleiht dem Snake Spannung und sorgt für weitestgehende Homogenität der Snakekontur.
- **Externe Energie (E_{extern}):** Wird dem Snake von äußeren Quellen auferlegt, z.B. indem der Anwender interaktiv die Gewebestruktur initial grob markiert und damit die Startpunkte des Snake-Algorithmus festlegt.
- **Bildenergie (E_{image}):** Bewegt den Snake zu hervorstechenden Bildmerkmalen, wie z.B. zu Kontrastübergängen von hellen und dunklen Bildregionen.

Der Snake wird in der Parameterform mit Hilfe der Koordinaten seiner Bildpunkte $\mathbf{r}(s) = (x(s), y(s))$ repräsentiert, wobei der Parameter s zwischen 0 und 1 normiert ist.

Die totale Energie des Snake E_{snake} ist gegeben als die Summe der einzelnen Energiekomponenten:

$$E_{snake} = \int_0^1 E_{intern}(r) ds + \int_0^1 E_{extern}(r) ds + \int_0^1 E_{image}(r) ds \quad (4)$$

2.3.2.1 Interne Energie

Die interne Energie (E_{intern}) setzt sich aus einem Term erster Ordnung für die Spannung (*Tension*) und einem Term zweiter Ordnung für die Steifheit (*Stiffness*) zusammen:

$$E_{intern}(r) = Tension(r) + Stiffness(r) \quad (5)$$

$$\text{mit } Tension(r(s)) = \alpha \left| \frac{\partial r(s)}{\partial s} \right|^2 \quad (6)$$

$$\text{und } Stiffness(r(s)) = \beta \left| \frac{\partial^2 r(s)}{\partial s^2} \right|^2 \quad (7)$$

wobei α und β Parameter des klassischen Snake-Algorithmus bzgl. der internen Energie sind und in Abhängigkeit des gegebenen Bildmaterials variiert werden können. Die Spannung und Steifigkeit führen dazu, dass sich der Snake in einem gewissen Umfang wie ein elastisches Band bewegen kann.

2.3.2.2 Externe Energie

Die externe Energie (E_{extern}) bestimmt, inwieweit der Snake durch äußere Faktoren und Vorgaben in seinem Verlauf beeinflusst wird. Beispielsweise kann der Snake durch den folgenden Term zu einem Bildpunkt i gezogen werden:

$$E_{extern}(r) = k |i - r|^2 \quad (8)$$

wobei die Attraktivität des Bildpunktes i für den Snake vom Parameter k festgelegt wird.

2.3.2.3 Bildenergie

Die Bildenergie (E_{image}) induziert eine Kraft, welche den Snake zu hervorstehenden Bildmerkmalen zieht. Sie setzt sich aus einer Linienbildenergie (E_{line}) und einer Kantenbildenergie (E_{edge}) zusammen:

$$E_{image} = w_{line} E_{line} + w_{edge} E_{edge} \quad (9)$$

wobei w_{line} und w_{edge} als Parameter der Bildenergie die wichtigsten Parameter des klassischen Snake-Verfahrens darstellen, da sie die Attraktivität des Snake zu Gewebeübergängen festlegen. Die Feineinstellung dieser Parameter bestimmt wesentlich die resultierende

Bildsegmentierung. Das Vorzeichen des Parameters w_{line} legt dabei fest, ob der Snake von dunklen (w_{line} positiv) oder hellen (w_{line} negativ) Bildregionen angezogen wird.

2.3.2.4 Linienbildenergie

Die Linienbildenergie (E_{line}) ist die einfachste Bildenergie, welche die Attraktivität von hellen und dunklen Regionen auf den Snake bestimmt:

$$E_{line} = \int_0^1 I(r(s)) ds \quad (10)$$

wobei $I(r)$ die Intensität des Bildes am Snakepunkt r angibt.

Mit ∇ für den Bildgradienten ergibt sich für die induzierte Kraft δr :

$$\delta r \cong -\frac{\partial I}{\partial r} = -\nabla I(r). \quad (11)$$

2.3.2.5 Kantenbildenergie

Die Kantenbildenergie (E_{edge}) basiert auf Extrema der Bildenergie, wobei starke Änderungen der Bild-Grauwerte mit hohen Kantenenergiewerten korrelieren. Die Kanten werden durch eine gradientenbasierte Potentialfunktion berechnet:

$$E_{edge} = -\int_0^1 \left| \frac{\partial I}{\partial r} \right|^2 ds \quad (12)$$

wobei $I(r)$ die Intensität des Bildes am Snakepunkt r angibt.

Mit einem Snakepunkt $r = (x, y)$ und einer Bildenergie $E_{image} = -|\nabla I(r)|^2$ ergibt sich für die induzierte Kraft der Kantenbildenergie:

$$\delta r \cong -\frac{\partial E_{image}}{\partial r} = \frac{\partial}{\partial r} (|\nabla I|^2) = 2 \nabla \nabla I(r) \nabla I(r). \quad (13)$$

2.3.3 Das SplineSnake-Verfahren

Seit der Beschreibung durch Kass et al. [8] wurde das Snake-Verfahren kontinuierlich weiterentwickelt. Das klassische Snake-Verfahren hat hierbei eine explizite interne Energie (s. 2.3.2.1), welche dem Snake innere Spannung und Homogenität verleiht. Durch andere Repräsentationsformen, wie Fourierdarstellungen [34] und B-splines [35] gelingt es, eine

implizite Spannungs- und Glättungskomponente direkt in die Snakekurve zu bringen, wodurch die interne Energie als explizite Komponente im Snake-Algorithmus an Bedeutung verliert.

In dieser Arbeit wird das SplineSnake-Verfahren von M. Jacob et al. verwendet, welches das Snake-Verfahren mittels kubischen B-Splines umsetzt [13]. Hierbei wird der Snake direkt als B-Spline Kurve dargestellt, indem die Snake-Stützstellen als Ankerpunkte der B-Splines benutzt werden, wodurch die interne Energie der klassischen Snake-Darstellung überflüssig wird. Weiterhin verwendet das SplineSnake-Verfahren eine generalisierte Bildenergie E_{image} , welche sich aus einem gradientenbasierten Energieanteil $E_{gradient}$ und einem regionbasierten Energieanteil E_{region} zusammensetzt:

$$E_{image} = \alpha E_{gradient} + \beta E_{region} \quad (14)$$

wobei α und β die Parameter der jeweiligen Gewichtung der Energieanteile sind.

Der Snake wird wiederum in der Parameterform mit Hilfe der Koordinaten seiner Bildpunkte $r(s) = (x(s), y(s))$ repräsentiert.

2.3.3.1 Gradientenbasierte Bildenergie

Mit dem Gradienten ∇ und der Bildintensität I am Snakepunkt r ergibt sich für die gradientenbasierte Bildenergie $E_{gradient}$:

$$E_{gradient} = \int_S \nabla^2 I(r(s)) ds \quad (15)$$

wobei S das Areal innerhalb der Snakekurve bezeichnet.

Der Vorteil der gradientenbasierten Bildenergie liegt in der Detektion der genauen Kantenübergänge. Somit gelingt es, Gewebeübergänge präzise zu trennen. Der Nachteil der gradientenbasierten Bildenergie ist die schlechte Erfassung von Gewebestrukturen, welche sehr weit von der initialen Snakekontur entfernt liegen. Weiterhin ist die gradientenbasierte Bildenergie anfällig für Störeinflüsse (Bildrauschen) und hat Schwierigkeiten, sich an konkave Bildkonturen anzupassen [36].

2.3.3.2 Regionbasierte Bildenergie

Die Nachteile der gradientenbasierten Bildenergie können durch die regionbasierte Bildenergie eliminiert werden, welche Vorteile hinsichtlich der Unempfindlichkeit gegenüber

Störeinflüssen (Bildrauschen) besitzt. Weiterhin ist die regionbasierte Bildenergie besser in der Lage konkave Bildkonturen wiederzugeben. Diese Eigenschaften beruhen auf der Tatsache, dass die regionbasierte Bildenergie den gesamten (vom Snake umschlossenen) Bildausschnitt berücksichtigt, wohingegen die gradientenbasierte Bildenergie aufgrund des mathematischen Verfahrens die Bildanteile vernachlässigt, welche weit vom initialen Snake entfernt liegen.

Unter der Annahme, dass die Bildpunkte unabhängige randomisierte Variablen sind, lässt sich die statistische Regionsfunktion von Staib und Duncan ansetzen [37]:

$$E_{region} = \int_S \log \left(\frac{P(I(r(s)) | s \in S)}{P(I(r(s)) | s \in S')} \right) ds \quad (16)$$

wobei S und S' die Areale innerhalb und außerhalb der Snakekurve bezeichnen und P die Wahrscheinlichkeit für die Intensität I eines Bildpunktes r an den Snakepositionen $s \in S$ bzw. $s \in S'$ angibt.

2.4 Automatische, histogrammbasierte Segmentierung

Zur klassischen magnetresonanztomographischen Bildanalyse und Segmentierung wurden bereits eine Vielzahl von automatischen Analysetechniken entwickelt [3, 4, 38-40]. Im Gegensatz zu interaktiven Segmentierungsverfahren, wie den Snake-Verfahren, handelt es sich hierbei um Methoden, welche ohne Interaktion von erfahrenem medizinischen Personal eingesetzt werden können. Aus diesem Grund eignen sich diese Verfahren besonders für Screeninguntersuchungen. Bei einem positiven Ergebnis sollten danach allerdings zusätzliche Analysetechniken, wie z.B. die interaktive Segmentierung mittels Snake-Verfahren, angewandt werden, um das Ergebnis hinsichtlich seiner Sensitivität zu validieren.

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten magnetresonanztomographischen Daten wurden bereits mit einem automatischen histogrammbasierten Verfahren ausgewertet [41]. Grundlage dieser Auswertung sind die Arbeiten von Braun et al. zur automatischen Segmentierung von Hirninfarkten auf Grundlage von T_2 - und diffusionsgewichteten Aufnahmen [3, 5, 42].

Eine Histogrammdarstellung ergibt sich aus den Häufigkeiten der spezifischen Grauwerte der magnetresonanztomographischen Aufnahmen, welche entlang einer Grauwertskala aufgetragen werden (siehe Abbildung 2.6). Histogramme repräsentieren Eigenschaftsräume.

Die Dichtemaxima der in den Eigenschaftsraum abgebildeten Grauwerte fungieren als Ankerpunkte für die Erkennung von beliebig geformten zusammenhängenden Bereichen (Clustern). Sie werden nach der Segmentierung im Eigenschaftsraum zurück in den Bildraum transformiert, wo sie unterschiedliche Gewebetypen repräsentieren. Zur Segmentierung eines Gewebes im Eigenschaftsraum wird ausgehend von der Histogrammzelle mit der höchsten Population der Cluster ausgedehnt, bis eine kontinuierliche Grenze erreicht ist. Diese wird durch zusammenhängende Dichteminima von Histogrammzellen definiert [43].

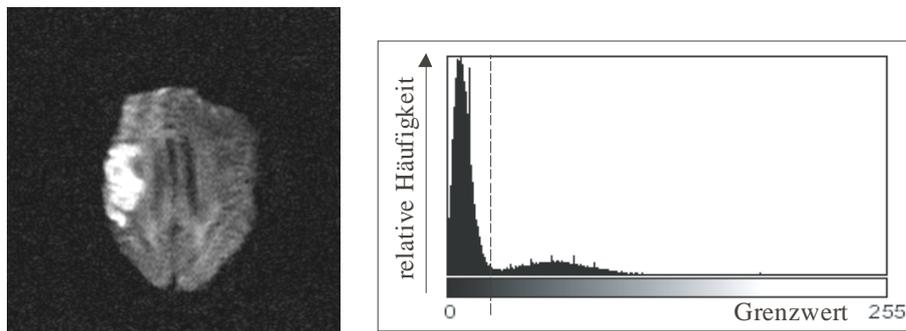


Abbildung 2.6: Generierung eines 1D-Histogramms (rechts) zu einer diffusionsgewichteten magnetresonanztomographischen Aufnahme eines Infarktpatienten (links). Im 1D-Histogramm sind die relativen Häufigkeiten der Bildgrauwerte entlang einer Grauwertskala aufgetragen. Der Bereich im Histogramm links der gestrichelten Linie repräsentiert den dunklen Bildhintergrund und wird in einem Vorverarbeitungsschritt abgetrennt.

Ein Nachteil der histogrammbasierten Segmentierung liegt in der Übersegmentierung, d.h. es werden durch das Analyseverfahren mehr Cluster segmentiert als tatsächlich existierende Gewebetypen vorhanden sind. Hieraus ergibt sich für eine verbesserte Diagnostik die Notwendigkeit zur Anwendung zusätzlicher Bildverarbeitungsroutinen oder die Anwendung interaktiver Segmentierungsmethoden, wie die in der vorliegenden Arbeit verwendete interaktive Segmentierung mittels Snake-Verfahren.

2.5 Computergestützte Datenauswertung

Ebenso wie die Magnetresonanztomographie hat sich auch die computergestützte Datenauswertung in den letzten Jahrzehnten rasant entwickelt. Heutzutage ist es möglich, komplexe Analyseverfahren mit einem Personalcomputer oder tragbaren Notebook durchzuführen. Umso wichtiger ist, bei ebenfalls stetig steigenden Datenmengen, eine präzise definierte, plattformunabhängige Programmumgebung zu verwenden. Diese Programm-

eigenschaften werden durch die moderne objektorientierte Programmiersprache Java unterstützt [44].

2.5.1 Programmiersprache Java

Die Entwicklung der Programmiersprache Java begann 1991 bei Sun Microsystems® und wurde seitdem ständig weiterentwickelt [44]. Die Entwickler versuchten bereits etablierte Konzepte der Programmiersprachen C und C++ in die Entwicklung einfließen zu lassen und erweiterten diese um Konzepte zur sicheren und dynamischen Codegenerierung. Ein weiterer Vorteil der Programmiersprache Java besteht in der Plattformunabhängigkeit, d.h. ein generiertes Java Programm kann auf allen gängigen Betriebssystemplattformen ausgeführt werden, wie z.B. Microsoft Windows®, Sun OS®, Mac OS® und Linux.

Java Programme werden im stetig zunehmenden Umfang auf der gesamten Welt entwickelt und werden dabei vielfach als Public Domain oder Open Source Programme inklusive Quellcode übers Internet frei zur Verfügung gestellt. Zu diesen frei verfügbaren Programmen gehört auch ImageJ, welches in der vorliegenden Arbeit als Grundlage zur computergestützten Datenauswertung und Integration neuer Funktionalitäten, wie im vorliegenden Fall der Snakes-Verfahren, verwendet wird.

2.5.2 Bildverarbeitung und Analyse in Java mittels ImageJ

ImageJ (Image Processing and Analysis in Java) ist ein Public Domain Java Programm zur Bildverarbeitung und –analyse, welches von den National Institutes of Health (USA) unter Leitung von W. Rasband entwickelt wird und inklusive Quellcode frei verfügbar ist [18]. Es ist Nachfolger des Programms NIHImage [45], welches für den Macintosh® entwickelt wurde.

2.5.2.1 Installation und Start von ImageJ

ImageJ ist als ZIP-Archiv erhältlich, welches auf dem jeweiligen Zielrechner entpackt werden muss. Anschließend kann ImageJ mittels des Shell-Skripts „start.bat“ unter Windows bzw. „start.sh“ unter Linux oder Sun OS gestartet werden. Voraussetzung ist eine installierte Java Entwicklungsumgebung ab Version 1.3. Von dem Shell-Skript wird der Java-Interpreter mit der ImageJ Basisklasse „ij.ImageJ“ gestartet, welche das Programm selbstständig initialisiert. Unter Windows enthält das Shell-Skript folgende Programmzeile:

```
c:\programme\java\jdk1.3.1_09\bin\java -mx400m -ms50m -cp
"..\build;..\AIPDev.jar" -DPlugins.dir="." ij.ImageJ
```

wobei „c:\programme\java\jdk1.3.1_09\bin\java“ den Java-Interpreter unter dem gegebenen Pfad mit folgenden Programmoptionen startet:

- „-mx400m“: Erhöht den maximal zu verwendeten Hauptspeicher auf 400 MB. Standardwert ist hierbei 80 MB.
- „-ms50m“: Setzt den initialen zu verwendenden Hauptspeicher auf 50 MB.
- „-cp CLASSPATH“: Gibt den relativen Pfad zu den Programmdateien an. In diesem Fall ist CLASSPATH „..\build;..\AIPDev.jar“, da sich die Programmdateien in „..\build“ befinden und zusätzlich die Bibliothek „..\AIPDev.jar“ in aktuellen Verzeichnis eingebunden wird.
- „-DPlugins.dir=PATH“: Gibt den relativen Pfad zu dem Verzeichnis mit den ImageJ Plugins (siehe 2.5.3) an. In diesem Fall ist PATH „.“, da sich das ImageJ Plugin Verzeichnis im aktuellen Verzeichnis befindet.
- „ij.ImageJ“: Startet die Basisklasse „ij.ImageJ“, welche das eigentliche Programm initialisiert.

2.5.2.2 Arbeiten mit ImageJ

Abbildung 2.7 zeigt das Startfenster von ImageJ mit Menüleiste und Toolbar. Folgende Basisoperationen stellt ImageJ zur Verfügung:

- File→Import: Stellt verschiedene Importfilter unter anderem zum Rohdatenimport bereit. Der Import von Bilddaten im DICOM-Format ist mittels eines Plugins möglich. In der kommenden Version von ImageJ soll der DICOM-Import direkt in das Import-Menü integriert werden. In der vorliegenden Arbeit wurde der Import im Rohdatenformat genutzt, weil die Daten an einem Tomographen erhoben wurden, der das DICOM-Format noch nicht unterstützt.
- File→SaveAs: Erlaubt das momentane Bild in verschiedenen Formaten zu speichern, wie z.B. Tiff, JPEG und RawData. File→SaveAs→XYCoordinates erlaubt es die momentan aktive ROI (Region of Interest) als Punktkoordinaten zu speichern.
- File→Print: Druckt das aktuelle Bild aus.
- Edit: Bietet die gängige Undo/Redo, Cut/Copy/Paste – Funktionalität.

- Image→Type: Erlaubt die Konvertierung eines Bildes in andere Formate, wie 8-Bit und 16-Bit Graustufen und RGB-Farbbildern.
- Process: Enthält die gängigen Bildverarbeitungsrountinen, wie z.B. Bildfilter, Glättungsrountinen, mathematische Operationen auf Bildern (AND, XOR usw.) und die Fast Fourier Transformation (FFT).
- Analyse: Enthält die gängigen Bildanalysefunktionen, wie z.B. die Histogrammfunktion (siehe Abbildung 2.6).
- Plugins: Enthält alle benötigten Funktionen zur ImageJ Pluginverwaltung (siehe Kap. 2.5.3).

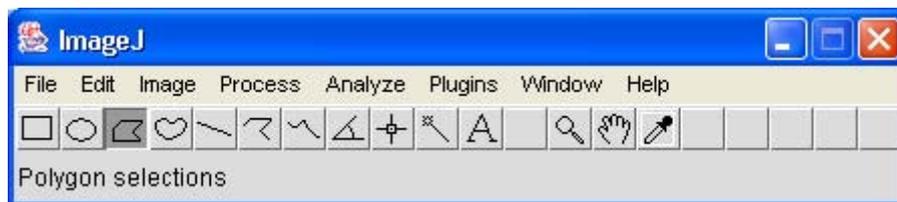


Abbildung 2.7: Startfenster von ImageJ mit Menüleiste und Toolbar. In der Toolbar ist der Button für eine Polygon ROI Selektion aktiviert.

Mit dem Dialogfenster „File→Import→Raw“ kann eine magnetresonanztomographische Aufnahme im Rohdatenformat importiert werden. Abbildung 2.8 zeigt dabei die zu verwendenden Parameter für den Rohdatenimport in Abhängigkeit vom Bildformat.

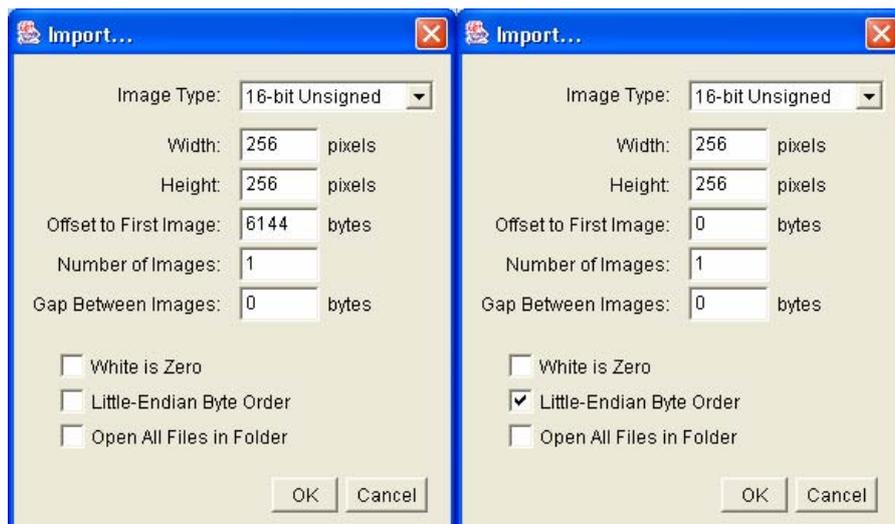


Abbildung 2.8: ImageJ „File→Import→Raw“ Dialog zum Importieren von magnetresonanztomographischen Aufnahmen im Rohdatenformat. Das linke Dialogfenster zeigt die Parameter zum Import einer diffusionsgewichteten Aufnahme und das rechte Dialogfenster zeigt die Parameter zum Import einer ADC-Map.

Um auf einem bestimmten Bildbereich zu arbeiten, muss zuvor eine Region of Interest (ROI) selektiert werden. Dies geschieht, indem im Startfenster der Button für die Polygon ROI Selektion aktiviert wird (siehe Abbildung 2.7). Anschließend wird die ROI im jeweiligen Bild mit der linken Maustaste markiert. Mit einem Doppelklick der linken Maustaste wird die ROI Markierung beendet und die soeben definierte ROI erscheint im Bildbereich (siehe Abbildung 2.9).

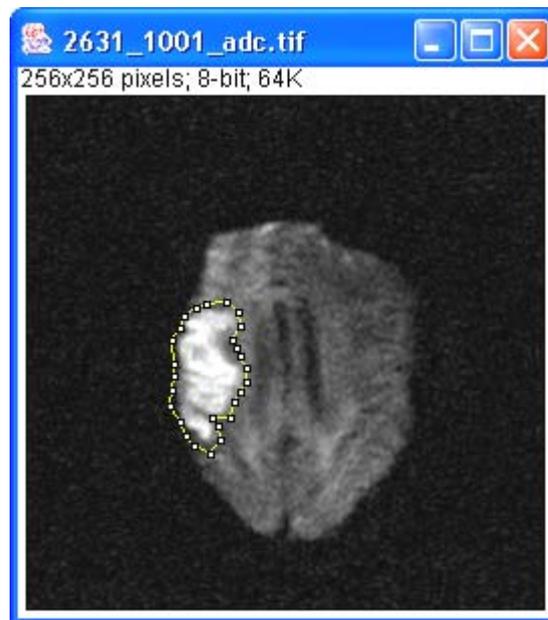


Abbildung 2.9: Diffusionsgewichtete Aufnahme eines Infarktpatienten in ImageJ mit selektierter ROI (Region of Interest)

2.5.3 Offene Architektur und Erweiterbarkeit von ImageJ mittels Java Plugins

Die Funktionalität von ImageJ kann mittels Java Plugins universell erweitert werden. Plugins können sowohl Funktionalitäten für neue Dateiformate, als auch neue Filter und Bildanalysefunktionen bereitstellen. Plugins, welche sich im Plugin Ordner von ImageJ befinden, werden beim Start von ImageJ automatisch initialisiert und über das Plugin Menü des ImageJ Startfensters (siehe Abbildung 2.7) automatisch dem Anwender zur Verfügung gestellt. Andernfalls kann der Benutzer sie über das Dialogfenster unter „Plugins→Shortcuts→Install Plugin“ auch an anderer Stelle einbinden. Mit „Plugins→Edit“

kann ein Plugin neu erzeugt oder ein bestehendes Plugin editiert und kompiliert werden. Auf der ImageJ Webseite stehen über 150 ImageJ Plugins zum Download zur Verfügung [18].

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde ImageJ um folgende Plugins erweitert:

- **Convert Roi:** Konvertiert ein Graustufenbild mit ROI, so wie es von den Snake Plugins bereitgestellt wird, in ein RGB Farbbild mit blau markierter ROI. Dieses Farbbild kann als TIF Bild zur späteren Weiterverarbeitung gespeichert werden.
- **ROI Importer:** Importiert eine ROI in das aktuelle Bild, welche zuvor als Textdatei mittels „File→SaveAs→XY Coordinates“ gespeichert wurde.
- **APIDev Snake:** Das klassische Snake-Verfahren aus dem Application Programming Interface (API) Projekt (siehe Kap. 2.5.4) als Plugin in ImageJ integriert.
- **SplineSnake:** Das SplineSnake-Verfahren (siehe Kap. 2.5.5) als Plugin in ImageJ integriert.

2.5.4 Bildverarbeitungs- und Analyse Application Programming Interface (API) Projekt

Das API Projekt wurde von der Hongkong University of Science and Technology entwickelt, um die Entwicklung von Bildverarbeitungsalgorithmen in Java zu unterstützen [46]. Das Programmpaket umfasst eine große Sammlung von Matrix- und Bildverarbeitungsfunktionen, welche die Implementierung des klassischen Snake-Verfahrens enthält.

2.5.4.1 Klassischer Snake-Algorithmus des API Projekts

Der Snake-Algorithmus des API Projekts implementiert im wesentlichen das klassische Snake-Verfahren nach Kass et al. [8], wobei folgende Probleme im klassischen Verfahren festgestellt wurden:

- Die Anzahl der Kontrollpunkte einer Snakekontur wurde konstant gehalten. Aus diesem Grund variierte die Dichte der Kontrollpunkte, wenn der Snake sich ausdehnt. Wenn der Snake zusammenfällt konnte es vorkommen, dass sich die Kontrollpunkte überlappen. Das Resultat war, dass unnötig Rechenzeit verbraucht und die Snakekontur inhomogen wurde.
- Aufgrund der Ungenauigkeiten bewegte sich der Snake zu schnell und wurde instabil, wenn er nah an das lokale Minimum kam. Das Resultat war, dass der Snake oftmals die ursprünglich selektierte Region verlies, was nicht im Sinne des Anwenders war.

Um die Probleme zu lösen, wurden beim API Projekt folgende Verbesserungen in das Snake-Verfahren integriert:

- Um das Überlappen von Kontrollpunkten zu vermeiden, wird nach jeder Iteration geprüft, ob sich auf der gleichen Position schon ein Kontrollpunkt befand. Im positiven Fall wird der entsprechende Kontrollpunkt entfernt und die Iteration mit der kleineren Kontrollpunktmenge fortgesetzt.
- Um eine Instabilität der Snakekontur zu vermeiden, wird ein Limit gesetzt, um das sich die Snakekontur bei jeder Iteration höchstens bewegen darf. Dadurch wird erreicht, dass sich der Snake langsam auf die Zielstruktur zu bewegt.

2.5.4.2 Integration des klassischen Snake-Verfahrens als ImageJ Plugin

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Implementierung des klassischen Snake-Verfahrens aus dem API Projekt als Plugin nach ImageJ integriert. Dazu wurde nur die Basisklasse „AIPDev_Snake.java“ angepasst, sodass sie die ImageJ Plugin Schnittstelle implementiert. Das übrige API Projekt lässt sich als JAR-Archive in das ImageJ Programm integrieren.

Zum Start des „APIDev Snake“ Plugins muss zunächst eine magnetresonanztomographische Aufnahme in ImageJ geladen werden und die zu untersuchende Region interaktiv als ROI selektiert werden (siehe Kap. 2.5.2.2). Danach wird das Plugin unter „Plugins→APIDev Snake“ aufgerufen. Im folgenden Dialogfenster können folgende **Parameter** eingestellt werden, wobei die Einstellungen an das Datenmaterial der vorliegenden Arbeit angepasst wurden:

- **wline**: Parameter der Linienbildenergie (siehe Kap. 2.3.2.4). Positive Werte bedeuten eine Attraktivität zu dunklen, negative eine zu hellen Regionen. Als Einstellung für die Datenauswertung wird -0,2 verwendet, weil Infarktregionen in diffusionsgewichteten Aufnahmen hell erscheinen.
- **wedge**: Parameter der Kantenbildenergie (siehe Kap. 2.3.2.5). Als Einstellung wird 0,10 verwendet.
- **alpha**: Parameter der internen Energie für die Steifheit der Snakekontur (siehe Kap. 2.3.2.1). Als Einstellung wird 1,0 verwendet.

- **beta:** Parameter der internen Energie für die Spannung der Snakekontur (siehe Kap. 2.3.2.1). Als Einstellung wird 1,0 verwendet.
- **step size:** Parameter für die Schrittgröße zwischen zwei Iterationen. Als Einstellung wird 1,0 verwendet.
- **maximal number of iterations:** Legt die maximale Anzahl der Iterationen fest. Die Einstellung wird mit 200 relativ hoch gewählt, da die meisten Snake Berechnungen schon nach ca. 50 Iterationen konvergieren.
- **epsilon:** Konvergierungsgröße. Wenn die Änderungen der Snakepositionen nach einem Iterationsschritt kleiner als epsilon sind, dann wird die Iteration abgebrochen. Als Einstellung wird mit 0,01 ein um den Faktor 10 kleinerer Wert als im API Projekt verwendet.

Die Parameter *wline* und *wedge* stellen die wichtigsten Eingabegrößen für den klassischen Snakealgorithmus dar. Von ihrer Wahl in Abhängigkeit der Beschaffenheit des Bildmaterials hängt entscheidend das Ergebnis des Snake-Verfahrens ab.

Die Dauer zur Snake-Berechnung mit dem klassischen Snake-Verfahren hängt im wesentlichen von der Konvergierungsgröße *epsilon*, der maximalen Anzahl der Iterationen, der Schrittgröße und dem verwendeten Bildmaterial ab. Auf einem gängigen Personalcomputer dauert die Berechnung eines Snakes zwischen einer und fünf Sekunden.

2.5.5 Integration des SplineSnake-Verfahrens in ImageJ

Als zweites Verfahren wird neben dem klassischen Snake das SplineSnake-Verfahren zur Datenauswertung verwendet [13]. Das SplineSnake-Verfahren ist bereits als Plugin für ImageJ erhältlich, sodass das SplineSnake ZIP-Archiv lediglich in das Plugin Verzeichnis entpackt werden muss [47].

Zum Start des Plugins muss zuerst die Bilddatei in ImageJ geladen werden. Anschließend wird das SplineSnake Plugin unter „Plugins→SplineSnake“ aktiviert. Die interaktive Segmentierung des zu untersuchenden Bildausschnittes mittels B-Splines findet im Plugin statt. Nach der Plugin Aktivierung erscheint die SplineSnake Toolbar anstelle der ImageJ Toolbar (s. Abbildung 2.10). Mit Hilfe des linken Buttons („Enter/Move knots“) lässt sich leicht die initiale ROI mittels B-Splines festlegen. Anschließend lässt sich der Snake mit dem schlangenförmigen Button starten. Mit dem Herz-Button lassen sich die Snake Parameter

festlegen. Nach Beenden des SplineSnake Plugins wird der resultierende Snake als Polygon ROI in ImageJ angezeigt und kann weiterverarbeitet werden.

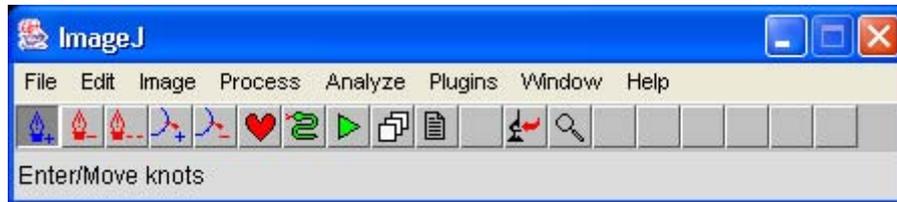


Abbildung 2.10: ImageJ mit aktiviertem SplineSnake Plugin. Die SplineSnake Toolbar erscheint anstelle der ImageJ Toolbar.

Die SplineSnake Parameter sind in zwei Gruppen unterteilt. Die Parameter des grafischen Benutzerinterface (GUI) sind für die Snake Initialisierung verantwortlich und die Snake Parameter für die eigentliche Snake Berechnung maßgebend.

An **GUI Parametern** sind verfügbar:

- **Optimization:** Gibt den Optimierungsgrad während der Kurveninitialisierung an. Als Einstellung zur Datenauswertung wurde „Medium“ verwendet.
- **Knot Spacing:** Zwischenraum zwischen den Snake Kontrollpunkten. Als Einstellung wird der kleinste mögliche Wert 4 verwendet, um eine möglichst genaue Darstellung zu erreichen.
- **Step Size:** Größe des Schrittes während der Optimierung bei der Initialisierung. Hier wird der Standardwert 1,0 übernommen.
- **Smoothing radius:** Wird zur Anpassung des Bildes an den Bildgradienten verwendet. Hier wird der Standardwert 2,0 übernommen.

An **Snake Parametern** sind verfügbar:

- **Image Energie:** Gewichtung zwischen gradientenbasierter und regionbasierter Bildenergie (siehe 2.3.3.1 und 2.3.3.2). Für das in dieser Arbeit verwendete Datenmaterial wird die Einstellung „100% Gradient“ gewählt. Durch die ausschließliche Verwendung der gradientenbasierten Bildenergie ist auch die beste Vergleichbarkeit mit dem klassischen Snake-Verfahren gegeben.
- **Max Iterations:** Maximale Anzahl der Iterationen. Als Einstellung wird 3000 verwendet.
- **Step Size:** Größe der Schritte während der Berechnung des Snake. Als Einstellung wird 1,0 verwendet.

- **Accuracy:** Gibt den Einfluss der Ausgangsmarkierung auf den resultierenden Snake an. Die Accuracy kann hierbei Werte zwischen 1,0 (Einfluss maximal) und 0,01 (Einfluss minimal) annehmen. Mit 0,05 wurde eine Einstellung zur Datenauswertung gewählt, welche einen nicht zu großen Einfluss der Ausgangsmarkierung zulässt.
- **Smoothing radius:** Einfluss des berechneten Gradienten auf die Bildglättung. Hier wird der Standardwert 2,0 übernommen.

Der SplineSnake-Algorithmus gestattet noch die Definition von Constraints als zusätzliche externe Energie. Diese Komponente wurde allerdings in der vorliegenden Arbeit nicht verwendet, da sie dem Anwender gestattet, einen zu großen Einfluss auf die SplineSnake Auswertung zu nehmen. Damit wäre eine objektive Datenauswertung nicht mehr gewährleistet.

Die Dauer der Berechnung des Snakes mit dem SplineSnake-Verfahren hängt wie beim klassischen Snake-Verfahren im wesentlichen von der maximalen Anzahl der Iterationen, der Schrittgröße und dem verwendeten Bildmaterial ab. Auf einem gängigen Personalcomputer dauert die Berechnung zwischen einer und fünf Sekunden.

2.6 Patienten und Datenmaterial

2.6.1 Patienten

Es wurden insgesamt 28 Patienten, davon 13 weibliche und 15 männliche untersucht. Das Durchschnittsalter der Patienten beim Infarkt betrug 64,28 +/- 12,67 Jahre. Das durchschnittliche Infarktalter bei der Untersuchung war 4,95 +/- 3,31 Tage und variierte zwischen 4 Stunden und 20 Tagen. Für die Untersuchung lag die Einwilligung der Ethikkommission vor. Die Einwilligung der Patienten erfolgte schriftlich nach umfassender Aufklärung.

2.6.2 Aufnahmetechnik

Die Bilddaten wurden mit einem 1,5 T Magnetom Vision Tomographen (Siemens, Erlangen) mit einer Standardkopfspule aufgenommen. Das Untersuchungsprotokoll bestand aus T₁-, T₂- und diffusionsgewichteten Bildern.

Die diffusionsgewichtete Bildgebung erfolgte mit einer Single-Shot-EPI-Sequenz mit bipolaren diffusionsgewichteten Gradienten [3]. Die Diffusionswichtung lag bei axialer Schichtführung in Richtung phase-encoding (rechts-links im Patienten), d.h. waagrecht in

den Aufnahmen. Es wurden jeweils 20 Schichten mit einer Dicke von 5 mm und einem Schichtabstand von 1 mm aufgenommen. Die Größe des FOV (field of view) war 230 mm, die geräteinterne Aufnahmematrix von 96x128 Pixel wurde auf 256x256 Pixel interpoliert. Die Pulswiederholzeit (TR) betrug drei Sekunden und die Echozeit (TE) 110 Millisekunden. Mit einer Aufnahme wurden fünf diffusionsgewichtete Bilder mit den b-Werten (0, 232, 511, 736 und 1001 s/mm²) als Maß für die Qualität der Diffusionswichtung erfasst. Aus den fünf diffusionsgewichteten Aufnahmen wurde jeweils eine ADC-Map berechnet (siehe 2.1.5). Die Gesamtaufnahmedauer betrug mit Zusatzanforderungen, wie beispielsweise Magnetresonanz-Angiographien, maximal 35 Minuten.

2.6.3 Statistische Auswertung des Datenmaterials

Die mittels Snake-Verfahren segmentierten Bilder wurden gegen den Goldstandard, der von einem Radiologen durch manuelle Segmentierung bestimmt wurde, quantitativ ausgewertet. Hierzu werden folgende Parameter erfasst (siehe Abbildung 2.11):

- rp: richtig positive Werte
- fp: falsch positive Werte
- rn: richtig negative Werte
- fn: falsch negative Werte

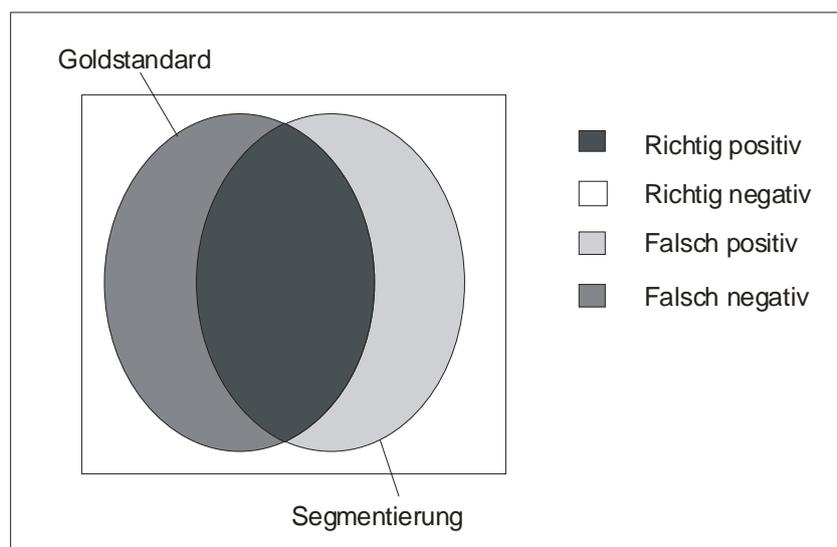


Abbildung 2.11: Statistische Auswertung der Snake Segmentierung im Vergleich zum Goldstandard. Unterschieden werden richtig positive (*rp*), richtig negative (*rn*), falsch positive (*fp*) und falsch negative (*fn*) Daten. Die Summe aller vier Werte ergibt die Anzahl der Bildpunkte.

Tabellarisch ergibt sich folgender Sachverhalt:

	Goldstandard positiv	Goldstandard negativ	Insgesamt
Positive Segmentierung	rp	fp	$C=rp+fp$
Negative Segmentierung	fn	rn	$D=rn+fn$
Insgesamt	$A=rp+fn$	$B=rn+fp$	$A+B=C+D$

Aus den Parametern lassen sich folgende statistische Größen berechnen:

$$\text{Sensitivität (Se)} = \frac{rp}{A} = \frac{rp}{rp + fn} \quad (17)$$

$$\text{Spezifität (Sp)} = \frac{rn}{B} = \frac{rn}{rn + fp} \quad (18)$$

$$\text{positiver Vorhersagewert (posVH)} = \frac{rp}{C} = \frac{rp}{rp + fp} \quad (19)$$

$$\text{negativer Vorhersagewert (negVH)} = \frac{rn}{D} = \frac{rn}{rn + fp} \quad (20)$$

