

## 4. Diskussion

Im Folgenden wird in Abschnitt 4.1 die Bildvorverarbeitung im Hinblick auf die Filterung mit der AID diskutiert. Abschnitt 4.2 erläutert den Einfluss der drei Filterparameter  $\sigma$ ,  $t$  und  $K$  auf das Filterergebnis und die Wahl des allgemeinen Parametersatzes für die Filterung des vorliegenden Bildmaterials. In beiden Abschnitten werden die erzielten Ergebnisse veröffentlichten Literaturdaten gegenübergestellt. Abschnitt 4.3 beinhaltet die Diskussion der Segmentierung des Bildmaterials der Infarktpatienten nach Filterung im Vergleich mit anderen bislang veröffentlichten Verfahren.

### 4.1 Filterung mit Anisotroper Diffusion (AID)

Für die Qualitätsverbesserung im Rahmen der Bildvorverarbeitung wurde je nach Problemstellung eine Vielzahl von isotropen und lokal adaptiven, d.h. anisotropen Filtermethoden vorgeschlagen<sup>5, 47, 89-98</sup>. Bildfilter werden dabei primär zur Glättung der Bildinformation, d.h. der Verbesserung der SNR eingesetzt.

Marr<sup>99</sup> schlug Gauß'sche Verteilungen als Basis für optimale Filter vor, da sie die Bildinformation angemessen glätten und sich dabei gleichzeitig sowohl im Raum- als auch im Frequenzbereich ausreichend definieren lassen. Obwohl das Rauschen im Bild reduziert wird, werden bei Anwendung von konventionellen isotropen Filtern (Gauß'sches Filter, Medianfilter, Low-Pass-Filter etc.<sup>5, 47, 89-98</sup> gleichzeitig auch Kanten zwischen unterschiedlichen Strukturen verwischt<sup>42, 100, 101</sup>.

Der von Perona und Malik<sup>43</sup> entwickelte und hier vorgestellte AID-Filter beruht auf der Modellierung physikalischer Diffusionsprozesse und ist eine adaptive, iterative Technik zur Rauschreduktion unter Kantenerhalt. Ein optimaler kantenerhaltender Filter sollte allgemein folgende Anforderungen erfüllen:

1. Präferenz von Intra-Region-Glättung gegenüber Inter-Regionen-Glättung, d.h. Bereiche mit ähnlicher Grauwertverteilung werden individuell geglättet.
2. Erhalt der Kanteninformation zwischen nur wenig unterschiedlichen diskreten Grauwertbereichen.
3. Keine Erzeugung von artifiziellen Strukturen oder Bildartefakten.

Die AID ist im Vergleich zu anderen kantenerhaltenden Filtern (z.B. waveletbasierte Verfahren<sup>46, 98, 100, 102</sup>, V-Filter<sup>94</sup> etc.) vorzuziehen, da letztere oft nicht alle drei oben beschriebenen Kriterien erfüllen<sup>20, 42</sup>. Gerig<sup>20, 47</sup> konnte im Vergleich mit einer Reihe von anderen Filtern (u.a. Low-Pass-Filter, nichtlineare Median-Filter) demonstrieren, dass die AID trotz akkurater intraregionaler Glättung den Nachteil konventioneller Filter, nämlich die Verzerrung von Objektkanten, nicht aufweist.

Frangakis et al.<sup>46</sup> verglichen die AID mit nichtlinearen Wavelet-Transform-Filtern (WT-Filter)<sup>98, 102</sup> und fanden, dass beide Filtermodelle sich gleich gut zur Bildvorverarbeitung von zu segmentierendem Bildmaterial eignen. Die Filterung wurde dabei an medizinischen Elektronenstrahl-CT-Aufnahmen (EBCT) durchgeführt. Unter Verbesserung der SNR bei Kantenerhalt zeigten beide Algorithmen gegenüber konventionellen Methoden verbesserte Ergebnisse bezüglich des Signalerhalts auf. Die AID eignet sich den Ergebnissen dieser Arbeit zufolge besonders für Bildmaterial mit einem hohen Anteil von niederfrequenten Signalen und weist hierbei bessere Ergebnisse auf als der WT-Filter. Entsprechend der grundlegend unterschiedlichen Qualität von EBCT und MR-Aufnahmen sind die Ergebnisse dieser und der vorliegenden Arbeit jedoch schlecht vergleichbar.

Mit Hilfe der AID lassen sich Partialvolumeneffekte zwischen Grenzregionen reduzieren, da diese durch die Filterung in angrenzende Gewebe eingeglättet werden<sup>45</sup>. Da die Kompaktheit von Clustern bei Darstellung der Bilddaten im Histogrammraum verbessert wird, lässt sich so auch die Trennung von Clustern verbessern und eine Aufsplitterung in zu viele Unterstrukturen vermeiden<sup>44</sup>. Feine strukturelle Details im Bild, vor allem kleine Läsionen, werden durch die Filterung erhalten<sup>45</sup>.

Die AID ist besonders hilfreich bei verrauschtem Bildmaterial, wie bei den in dieser Arbeit durch schnelle EPI-Aufnahmetechniken akquirierten MR-Bilddaten<sup>33</sup>. Zusätzliche Vorteile dieser Filtermethode sind die stringente, geschwindigkeitsoptimierte Implementierung und die dadurch beschleunigte Berechnung durch die Hardware. Die AID ist optimiert für Bildstrukturen mit diskreten homogenen oder langsam variierenden Regionen, die durch definierte Kanten getrennt werden. Der Erfolg der Anwendung hängt vom zur Verfügung stehenden Bildmaterial ab.

Ein Vergleich mit veröffentlichten AID-basierten Methoden zur Filterung und Segmentierung von medizinischem Bildmaterial bleibt aufgrund von unterschiedlichem Datenmaterial und/oder Studienzielen und dem Fehlen von vergleichbaren Datenkombinationen schwierig.

Simmons et al.<sup>2</sup> verglichen drei Segmentierungsverfahren von Hirngewebe auf der Grundlage von MR-Bildmaterial. Eine dieser Methoden, ein schwellwertbasiertes Verfahren, eignete sich bei Auftreten von Bildunregelmäßigkeiten wie Verschiebungen, Gewebheterogenität, Partialvolumeneffekten und Rauschen nur bedingt zur Segmentierung. Durch die Anwendung eines AID-Filters und Registrierung konnte das zur Verfügung stehende Bildmaterial erfolgreich schwellwertbasiert segmentiert werden.

In einer Arbeit zur Charakterisierung von Hirntumoren im Menschen und im Hamstermodell<sup>103</sup> wurden die zugrundeliegenden MR-Bilder ebenfalls mit einem AID-Filter vorverarbeitet. Die anschließende Segmentierung basierte auf dem *k-nearest neighbor* (KNN) Algorithmus, einer interaktiven, supervisierten 3D-Methode. Die Segmentierungsergebnisse wurden teilweise postoperativ mit gutem Ergebnis validiert. Die Vorgehensweise dieser Arbeit ist der von uns vorgestellten ähnlich, jedoch wurden die Filterergebnisse nicht validiert, d.h. nicht mit Segmentierungsergebnissen *ohne* Filterung verglichen.

R. und A. Zingale<sup>104</sup> verbesserten mit der AID ihre Ergebnisse zur automatischen Segmentierung von Hirnkonturen (Gyri und Sulci) in MR-Bildern.

Über die Anwendung auf MR-Aufnahmen hinaus lässt sich die AID analog auch auf andere Bilddaten portieren: die Applizierung der AID auf elektronische Portalbilder<sup>105</sup> ergab gleich gute und stabile Ergebnisse bei Rauschunterdrückung unter Kantenerhalt. Das Filter wurde hier zur digitalen Verstärkung von elektronischen Bildern mit niedrigem Kontrast und hohem Rauschlevel verwendet. Wie in dieser Arbeit führte Filterung mit AID zur konsistenteren und reproduzierbareren visuellen Extraktion von Bildeigenschaften.

In weiteren Untersuchungen wurde die AID auf Ultraschallbilder der Prostata<sup>106</sup>, zur Messung des zerebralen Blutflusses<sup>101</sup> und zur Signalverbesserung bei fluoreszenzspektroskopischen Bildern<sup>107</sup> mit guten Ergebnissen angewandt.

## 4.2 Optimierung der Filterparameter

Vor der Anwendung des AID-Filters ist eine sorgfältige Anpassung der drei Filterparameter  $\sigma$ ,  $t$  und  $K$  auf die Eigenschaften des vorliegenden Bildmaterials notwendig. Darüber hinaus muss für die klinische Anwendung der AID die Definition eines optimierten Standardparametersatzes dieser drei Parameter angestrebt werden, da eine interaktive Eingabe dieser Parameter als für den medizinischen Anwender unpraktizierbar anzusehen ist.

Der Parameter  $\sigma$  reflektiert die Skalenweite eines vor die eigentliche Filterung mit AID geschalteten Gauss'schen Weichzeichenfilters und damit die „Ausdehnung“ der Filterung<sup>108</sup>. Bei hohem  $\sigma$  ist die Ausdehnung des Filters groß und die Möglichkeit des Verwischens über Kanten hinweg steigt. Im Gegensatz dazu bleibt bei niedrigen  $\sigma$  nach der Filterung mehr Rauschen bestehen.

Bezüglich der Wahl von  $\sigma$  gibt es in der vorhandenen Literatur leider keine Vorgaben bzw. Empfehlungen. Die Filterung mit variierenden  $\sigma$  wurde in der vorliegenden Arbeit von einem Radiologen visuell beurteilt und zeigte bei dem vorhandenen Bildmaterial selbst bei hohen Werten ( $\sigma = 20$ ) kaum Einfluss auf das Filterungsergebnis und wurde deshalb auf einen minimalen Wert von  $\sigma = 3$  festgelegt.

Einen weitaus größeren Einfluss zeigten jedoch die Filterparameter  $t$  (Zahl der Iterationen) und  $K$  (Kanten- und Kontrastparameter), die gewöhnlich durch visuellen Vergleich der Ergebnisse der Filterung mit unterschiedlichen Werten bestimmt werden. Eine wegweisende Arbeit zur Bestimmung dieser Parameter stammt von Gerig et al.<sup>47</sup> und stellt eine Erweiterung der Arbeit von Perona und Malik<sup>43</sup> dar. In dieser Arbeit wird der Effekt der AID auf 2D- und 3D-Spin Echo und Gradient Echo MR-Bilder untersucht (siehe Kapitel 4.1). Dabei wurde das Rauschen im MR-Bild *vor* und *nach* Filterung gemessen, mit dem erwarteten Ergebnis der Verbesserung der SNR unter Kantenverstärkung. Darüber hinaus wurde die Wirkung der Filterparameter visuell beurteilt. Gerig et al. benutzten bei sämtlichen Untersuchungen einen für ihr MR-Bildmaterial optimierten Wert von  $t = 3$ . Dieser Wert stellt einen Kompromiss zwischen optimaler Rauschunterdrückung und Schnelligkeit der Programmausführung dar. Der Faktor der Ausführungsgeschwindigkeit war bei unserer Arbeit aufgrund gesteigerter Hardwarekapazitäten vernachlässigbar und  $t$  konnte deshalb primär dem Filterergebnis angepasst werden.

In einer vergleichbaren Arbeit von Mohamed et al.<sup>45</sup> wurden  $T_{1w}$ -,  $T_{2w}$ - und Protonendichtebilder von zerebralen MS-Läsionen mit der AID gefiltert, bevor sie mit Hilfe der KNN segmentiert wurden. Die Filterung mit AID führte zur Eliminierung von Zufallsrauschen im Bild und diente damit zusammen mit der Korrektur von Bildunregelmäßigkeiten der Optimierung des Bildmaterials. Die Einführung einer Vorverarbeitung zur Optimierung des Bildmaterials führte zu einer substanziellen Verbesserung des 3D-Segmentierungsergebnisses. Zur Verifizierung des Filterungsergebnisses wurde die contrast-to-noise ratio (CNR) *vor* und *nach*

Filterung bestimmt und die Filterung darüber hinaus von drei Neuroradiologen visuell beurteilt. Für eine Iteration ( $t = 1$ ) fand sich eine Steigerung der CNR von 49%. Nach fünf Iterationen stieg die CNR auf 74%, allerdings zeigte sich bereits nach vier Iterationen eine leichte Verwischung von Kanten. Der Parameter  $t$  wurde in dieser Studie schließlich bei einem sehr kleinen Wert von  $t = 1$  belassen.

Eine Untersuchung von Mitchell et al., in der AID-Filter auf MR-Bilder von zerebralen MS-Läsionen appliziert<sup>109</sup> wurden, orientierte sich bei der Bestimmung von  $t$  und  $K$  an der Pilotstudie von Gerig<sup>47</sup>.  $t$  wurde deshalb in dieser Studie auf  $t = 3$  gesetzt. Analog zu den gestellten Anforderungen an Filter, u.a. Rauschverbesserung unter Kantenerhalt, ergab die Filterung mit AID eine Reduzierung von Inter- und Intra-Operator-Variabilität bei der mehrmaligen manuellen Quantifizierung der Ausdehnung dieser Läsionen.

In einer Arbeit von Murase et al.<sup>101</sup> zur Filterung von Bildern des zerebralen Blutflusses, die auf DSC-MRI Bildern (dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI) beruhen, wurde nach Testung eines Wertebereichs von  $3 \leq t \leq 5$  die Anzahl der Filteroperationen auf fünf gesetzt.

In der vorliegenden Arbeit erwies sich nach visueller Beurteilung von Probefilterungen eine Wahl von  $t > 4$  als durchaus anwendbar, sowohl hinsichtlich der Qualität der Bilder nach Filterung als auch hinsichtlich der Rechengeschwindigkeit. Das Verwischen von Kanten wurde erst bei Werten  $t > 7$  beobachtet. Nach abschließender Probesegmentierung bei variablem  $t$  ( $t = 5, t = 6, t = 7$ ) und fest definierten  $K$  und  $\sigma$  ( $K = 8, \sigma = 3$ ) wurde  $t$  auf einen Wert von  $t = 5$  festgelegt. Dies geschah unter dem Gesichtspunkt, bei noch optimaler Filterung die Möglichkeit auszuschließen, durch die Filterung kleine, bei der visuellen Beurteilung weniger imponierende Strukturen zu verwischen.

Der Filterparameter  $K$  wird in der Regel als Kanten- oder Kontrastparameter bezeichnet und ist ein Maß für die Diffusionsstärke des Filters. Er wird im Allgemeinen entsprechend dem Rauschpegel  $\sigma_{\text{Rauschen}}$  und der Kantenstärke gewählt, da er einen direkten Einfluss auf die Gradientenstärke hat, die beibehalten oder geglättet wird<sup>110</sup>.  $\sigma_{\text{Rauschen}}$  reflektiert den Pegel des Bildrauschens und wird durch Messung in homogenen Regionen wie CSF oder Luft geschätzt.

Aus Abbildung 2.10 ergibt sich, dass maximaler Fluss an Orten generiert wird, an denen  $\nabla I = K$  ist. Deswegen reduziert sich der Fluss zu 0, wenn er einen Wert  $< K$  erreicht, weil in homogenen Regionen kein oder nur minimaler Fluss vorliegt. Bei Werten  $> K$  fällt die Fluss-

funktion wieder auf null ab und stoppt die Diffusion an Orten mit hohen Gradienten, d.h. hoher Kantenstärke. Es wird angenommen, dass die Amplitudenverteilung der Gradienten für Kanten und Rauschen unterschiedlich ausfällt<sup>47</sup>. Der weitaus größte Teil eines kumulativen Histogramms (ca. 80%) der absoluten Gradienten wird dabei vom Rauschen besetzt<sup>47</sup>.

Perona und Malik<sup>43</sup> nutzten diese Annahme und setzten den Parameter  $K$  gleich einem 90%-Wert des kumulativen Histogramms der Gradienten. Gerig et al. schlugen entsprechend einen Wertebereich von  $1.5 * \sigma_{\text{Rauschen}} < K < 2.0 * \sigma_{\text{Rauschen}}$  vor<sup>47</sup>. Wenn der Rauschlevel nicht bekannt ist, muss stattdessen eine Testserie mit unterschiedlichen Werten für  $K$  analysiert und verglichen werden<sup>47, 101</sup>. Empfehlungen für Werte von  $K$  liegen bei  $K = 25$  für das von Mohamed et al. benutzte Datenmaterial<sup>45</sup> (siehe oben), bzw. zwischen  $K = 6$  und  $K = 17$  bei Mitchell et al.<sup>109</sup> (siehe oben). In der vorliegenden Arbeit stellte sich bei der Bestimmung des Rauschlevels darüber hinaus das Problem, dass aufgrund des multidimensionalen Datensatzes und der unterschiedlichen Aufnahmemodalitäten vollkommen unterschiedliche Werte für  $\sigma_{\text{Rauschen}}$  vorlagen. Vergleichswerte für das in der vorliegenden Arbeit benutzte Datenmaterial sind in der Literatur bisher noch nicht beschrieben. In dieser Arbeit wurde deshalb darauf verzichtet, für jede Aufnahmemodalität getrennt den Wert für  $\sigma_{\text{Rauschen}}$  und den daraus resultierenden Wert für  $K$  zu bestimmen. Eine erste visuelle Analyse des vorliegenden Bildmaterials durch einen erfahrenen Radiologen bestätigte, dass  $K$  abhängig von der Aufnahmetechnik des zu filternden Bildes gewählt werden musste, entsprechend der Anpassung von  $K$  an den Rauschlevel des zu filternden Bildes. Laut dieser Analyse betrug der optimale Wert von  $K$  für  $T_{2w}$ -Aufnahmen 4, für die ADC-Map  $8 \leq K \leq 16$  und für das diffusionsgewichtete Bild  $2 \leq K \leq 3$ . Zur genauen Quantifizierung dieses Parameters wurde deshalb die Filterung und anschließende Segmentierung von fünf unterschiedlichen charakteristischen Infarktverteilungen mit jeweils drei unterschiedlichen Kombinationen von  $K$  gewählt (Kombination I mit  $K_{T_{2w}} = 4$ ,  $K_{\text{ADC}} = 8$  und  $K_{\text{DWI}} = 2$ , Kombination II mit  $K_{T_{2w}} = 4$ ,  $K_{\text{ADC}} = 16$  und  $K_{\text{DWI}} = 2$  und Kombination III mit  $K_{T_{2w}} = 4$ ,  $K_{\text{ADC}} = 16$  und  $K_{\text{DWI}} = 3$ ). Die Werte für  $\sigma$  und  $t$  wurden jeweils bei  $\sigma = 3$  und  $t = 5$  belassen.

Wie erwartet, fand sich dabei eine Reduzierung der Anzahl unterschiedlich segmentierter Cluster um ca. 25% bei gesteigerter Sensitivität zwischen der Segmentierung ohne AID und der Segmentierung nach Filterung mit Kombination I. Innerhalb der Segmentierungen nach Filterung mit AID erwies sich Kombination I bezüglich der Sensitivität gegenüber dem seg-

mentierten Infarkt am effektivsten. Kombination I lieferte zwar gegenüber den Kombinationen II und III eine gering höhere Anzahl von Clustern bei der Segmentierung, jedoch eine deutlich bessere Sensitivität. Bei der Auswahl einer optimalen Kombination von  $K$  wurde der Sensitivität in diesem Fall der Vorzug gegeben.

Die Festlegung auf die erste Kombination des Kontrastparameters  $K$  erfolgte darüber hinaus im Hinblick auf eine zu starke Filterung und konsekutivem Verschmelzen unterschiedlicher Gewebe bei höheren Werten von  $K$ . Im Gegensatz dazu besteht bei niedrigen Werten von  $K$  eher die Tendenz zur eingeschränkten Reduktion der resultierenden Anzahl unterschiedlicher Gewebe (siehe Kapitel 3.2.1 und 3.2.3).

Die Spezifität zeigt kaum einen Unterschied innerhalb der Segmentierungen mit AID bzw. zwischen den Segmentierungen mit und ohne AID. Dies liegt daran, dass in beiden Fällen die Segmentierung gegenüber dem Goldstandard eher zu klein ausfällt.

Diesen Ergebnissen zufolge konnte trotz der komplett unterschiedlichen Grauwert- und Rauschverteilungen im vorliegenden Bildmaterial eine optimale gemeinsame Parameterkombination gefunden werden. Dies ist wichtig besonders im Hinblick auf die kommenden automatischen Auswertungen steigender Mengen von Patientendaten.

Die interaktive Bestimmung und Selektion der Bildparameter, besonders des Parameters  $K$ , ist ein Nachteil der vorgestellten Methode. Um die Ergebnisse weiter zu optimieren, könnte, wie von Gerig et al. vorgeschlagen<sup>47</sup>, eine dynamische Anpassung des Kantenverstärkungsparameters  $K$  an den automatisch zu messenden Rauschlevel des vorliegenden Bildmaterials implementiert werden.

Im folgenden Abschnitt wird die Anwendung der oben ermittelten Standardparameterkombination auf den Gesamtdatensatz von 24 Patienten und die aus diesem Abschnitt resultierenden Erwartungen hinsichtlich der Ergebnisse diskutiert.

### **4.3 Histogrammbasierte Segmentierung**

Die in dieser Arbeit vorgestellte histogrammbasierte Datenanalyse ist ein robustes und vor allem schnelles Verfahren zur automatischen Charakterisierung verschiedener anatomischer und funktioneller Strukturen<sup>3, 83-85</sup>. Die Anwendung einer automatischen Segmentierungsmethode durch den medizinischen Nutzer setzt eine einfache Benutzerführung, die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und eine hohe Schnelligkeit des Programms voraus. Die automatische

Segmentierung von Ischämien beansprucht nach einmaliger Bestimmung der Parameter im Gegensatz zu interaktiven Methoden einen weitaus geringeren Zeitaufwand von wenigen Sekunden pro Schicht. Dies trifft besonders auf die Analyse von heterogenen und verteilten Infarkten zu, die manuell nur unter hohem Zeitaufwand segmentiert werden können. Diese morphologisch stark unterschiedlichen Strukturen werden alle in einem Schritt segmentiert.

Die Verarbeitung von medizinischem Bildmaterial wird zudem erleichtert, weil kein *a priori* Wissen über das Bildmaterial notwendig ist<sup>111</sup>. Zudem existieren beim eingesetzten Verfahren Mechanismen, die (1) adaptiv die Datendichte und Verteilung im Histogrammraum berücksichtigen, (2) die Bestimmung beliebiger, unregelmäßig geformte Cluster erlauben und (3) ein erstes Merging von Clustern ermöglichen<sup>35</sup>.

Die Interaktion des medizinischen Anwenders bei der automatischen Segmentierung besteht lediglich aus der Initialisierung der Bildvorverarbeitung, der Auswahl der Eingabebilder, eventuell, wie in dieser Arbeit, der Applikation eines Filters zur Bildoptimierung und der manuellen Klassifikation der Segmentierungsergebnisse. Die Klassifikation lässt sich nach Beendigung von Pilotstudien zur Bereitstellung einer genügenden Menge von Referenzmaterial, das von Experten klassifiziert wurde, weiter automatisieren. Durch das Softwaresystem ist bereits automatisch eine Datenbankstruktur angelegt, die eine Klassifikation von Geweben mit beispielsweise dem Maximum-Likelihood-Verfahren unterstützt<sup>12, 35, 112</sup>.

Als Eingabedaten wurden T<sub>2</sub>- und diffusionsgewichtete Aufnahmen und berechnete Bilder des quantitativen ADC benutzt. Wie bereits erwähnt (siehe Kapitel 2.2 und 3), ergänzen sich die Qualitäten dieser unabhängigen Bildtypen bei der Analyse von zerebralen Ischämien<sup>24, 27, 33, 34, 38, 39, 55, 63-68</sup>.

Rein T<sub>2</sub>-gewichtete Abbildungen liefern im Gegensatz zu der DWI bessere Aussagen zu der Entwicklung von Ödemen, während die DW-Bildgebung primär der Differenzierung von akuten und subakuten ischämischen Geweben dient. Vorarbeiten zeigen, dass gewisse Infarktmuster selbst, neben der Parameterverteilung, zusätzliche Hinweise zu den zugrundeliegenden Pathomechanismen liefern können<sup>41</sup>.

Der Einbezug von ADC-Daten ist, wie in dieser Arbeit vorgestellt, besonders hilfreich bei der Charakterisierung von Infarktgebieten<sup>24, 27, 33, 34, 38, 39, 55, 63-68</sup>, aber auch bei der Unterscheidung von MS-Subtypen<sup>113, 114</sup> und der Diagnose von Leukoaraiosis<sup>115</sup>. Wenn in die mehrdimensionale Analyse zusätzliche MR-Aufnahmemodalitäten wie z.B. Diffusion-Tensor-Imaging eingeschlossen werden, können weitere Parameter wie *Mittlere Diffusivität* und

*Fraktionelle Anisotropie* gemessen und zur Beurteilung von Prozessen wie beispielsweise der Multiplen Sklerose eingesetzt werden<sup>2, 116, 117</sup>.

Zur Evaluation des Einflusses der Filterung mit AID auf die Segmentierung wurde das Datenmaterial zuerst ohne Glättung mit AID analysiert. Anschließend erfolgte die Filterung mit dem ermittelten Standardparametersatz und das Bildmaterial wurde erneut segmentiert. Die Ergebnisse beider Segmentierungen wurden sowohl mit dem vom Radiologen definierten Goldstandard validiert als auch untereinander verglichen. Der Vergleich der Ergebnisse der Segmentierung *vor* und *nach* Filterung mit AID zeigt, dass durch die Filterung die Sensitivität geringfügig abnimmt. Diese geringfügige Reduzierung (von 0,58 *vor* Filterung auf 0,56 *nach* Filterung, gemessen gegen den Goldstandard) besagt, dass *nach* Filterung die Größe der Läsion etwas stärker unterschätzt wird als *vor* Filterung. Analog zu Abschnitt 4.2 bleibt die Spezifität gegenüber der Pathologie unverändert hoch. Die in beiden Fällen unverändert hohe Spezifität beschreibt eine gute Trennung von gesundem und pathologischem Gewebe.

Die Anzahl segmentierter Cluster oder dazu korrespondierender Gewebetypen reduziert sich durch die Filterung um 18 Prozent von 19.66 auf 16.15. Ebenso ist Stabilisierung um den Mittelwert festzustellen (Senkung der Standardabweichung von 5.62 auf 2.82). Der beobachtete Effekt einer verbesserten Schwerpunktbildung bei gleichzeitiger Reduktion der Clusteranzahl konnte hiermit bestätigt werden.

Ein generelles Problem bei der automatisierten histogrammbasierten Segmentierung, die Generierung einer unphysiologisch hohen Zahl von unterschiedlichen Geweben durch eine zu große Zahl von Clustern, konnte somit durch die Filterung mit AID verbessert werden. Die durch Filterung reduzierte Anzahl segmentierter Cluster orientiert sich näher an der je nach Schichtposition üblichen Anzahl von 6 bis 8 unterschiedlichen Geweben. Die Cluster konnten dem CSF (Ventrikel und Subarachnoidalraum), gesundem Hirngewebe (GWM), dem Infarkt, EPI-bedingten Bildartefakten, Partialvolumeneffekten in Grenzregionen zwischen Geweben und einer geringen Zahl von Geweben im extrazerebralen Weichteilgewebe zugeordnet werden, die durch unvollständige Fettunterdrückung der EPI-Sequenzen verursacht wurden. Die durch Filterung gesunkene Clusteranzahl wird bewirkt durch eine gestiegene Homogenität der zu analysierenden Strukturen.

Es ist wichtig festzustellen, dass, wie bereits bei der Analyse der fünf unterschiedlichen Infarktverteilungen, trotz der komplett unterschiedlichen Grauwert- und Rauschverteilungen im

vorliegenden Bildmaterial eine allgemein verwendbare Parameterkombination gefunden werden konnte.

70 von insgesamt 82 Segmentierungen ergaben eine klare Trennung zwischen gesundem und pathologischem Hirngewebe. Schon kleine Infarkte mit einer Größe von weniger als 30 Pixeln konnten unabhängig von der Filterung mit hoher Genauigkeit segmentiert werden, was bei einer histogrammbasierten Segmentierungsmethode als gutes Ergebnis gilt. In zwölf von 82 Fällen war die Segmentierung eines Infarktgebietes aufgrund zu schlechten Bildmaterials oder aufgrund eines nicht zu bestimmenden Goldstandards unmöglich. In zwei dieser zwölf Fälle konnte ein Infarkt nach Filterung nicht mehr korrekt segmentiert werden. Tatsächlich ergaben die Bereiche Grauer und Weißer Hirnsubstanz und der Infarkt ein gemeinsames Cluster. Dies ist auf mangelndes Kontrastverhalten des Infarktgebietes bereits vor Filterung zurückzuführen, da die ischämische Läsion (Infarktalter zwischen 5 und 10 Tagen) pseudonormales, der GWM ähnliches Kontrastverhalten des ADC aufweisen kann<sup>34</sup>. Analog hierzu ergab die Segmentierung ohne Filterung ebenfalls keine verwertbaren Ergebnisse. Ohne Filterung wurde zwar ein kleiner Teil des Infarktes segmentiert, jedoch sind mehrere nicht zum Infarkt gehörige Pixel in die Segmentierung miteinbezogen worden. Die Verschlechterung der Segmentierungsergebnisse basiert auf der Tatsache, dass in diesem speziellen Fall auch die geringste Glättung zu einem Mittel für den Infarktbereich führt, der mit dem von GWM übereinstimmt. Abhilfe ist für diesen speziellen Fall denkbar, indem individuelle Filterparameter bestimmt und statt der standardisierten Filterparameter eingesetzt werden.

Im Allgemeinen sind nach Filterung durch die Reduzierung der Clusteranzahl eher kleine oberflächennahe Strukturen zusammengefaßt wurden, während ausgedehntere Gewebe wie GWM und CSF durch die Filterung nicht beeinflusst wurden. Dies ist teilweise auf Partialvolumeneffekte zurückzuführen, die durch die Filterung eine verbesserte Zuordnung zu angrenzenden Strukturen erfahren bzw. Flusseffekte oder Ödeme, die nach Filterung oftmals zusammen mit der CSF segmentiert werden.

Partialvolumeneffekte fanden sich vorwiegend zwischen CSF und Hirnparenchym und bestanden meist nur aus einigen wenigen Pixeln oder einer dünnen Schicht entlang der Grenzflächen zwischen den Geweben (Abb. 3.13). Diese Partialvolumeneffekte treten aufgrund der Anatomie des Gehirns in allen Fällen und generell in Grenzbereichen unterschiedlicher Gewebe auf. Eine Zuordnung zu dem einen oder anderen Gewebe ist ausgeschlossen, da aufnahmetechnisch durch die Voxelgröße im Bereich von ca. 1.5 x 1.5 x 5 mm beide Gewebean-

teile gemittelt werden. Sie haben sich um so deutlicher von den angrenzenden Geweben ab, je mehr die MR-Eigenschaften der Gewebe variieren. Nach Filterung wurde eine deutliche Reduzierung der PV-Effekte beobachtet, was sich direkt in der Reduzierung der Anzahl von Clustern widerspiegelt.

Die Fähigkeit der automatischen histogrammbasierten Segmentierung, ischämische Läsionen zu differenzieren, hängt neben der Wahl der Eingabebilder maßgeblich von der Art und Größe des vorliegenden Infarkts ab. Verglichen mit dem Goldstandard hatte die Filterung im Wesentlichen keinen wesentlichen Einfluss auf die generelle Erscheinungsform der Infarkte, d.h. die Segmentierung für den Infarkt brachte *vor* und *nach* Filterung in Bezug zum Goldstandard vergleichbare Ergebnisse. Dies bestätigte sich besonders bei Infarktausdehnungen von  $>2.4\%$  der Pixelanzahl des Gesamtobjektes und ist als ein Indiz für die Qualität der Segmentierung zu werten. Einige besonders kleine Infarkte ( $\leq 40$  Pixel) zeigten *nach* Filterung teilweise die Tendenz, in der Segmentierung entweder ihre Erscheinungsform zu verändern oder vollständig weggeglättet zu werden.

Dem Problem, dass Infarkte in einigen Fällen entweder gesundem Hirnparenchym oder anderen Strukturen zugeordnet werden, wurde in einer Arbeit von Saha et al. begegnet<sup>108</sup>. In dieser Arbeit werden zwei Weiterentwicklungen der AID, die als „scale-based neighborhood averaging“ und „scale-based diffusion“ bezeichnet werden, mit der AID durch Filterung von MR-Bildern von Patienten und von Phantombildern verglichen. Die Autoren der Studie stellen fest, dass die AID in manchen Fällen feine Strukturen verwischt oder über Kanten hinwegglättet. Dies hängt mit der Eigenschaft des Parameters  $\sigma$  zusammen, der bei Filterung einer gegebenen Struktur fixiert ist. Aus diesem Grunde fehlt bei konventionellem diffusiven Filtern die Feinkontrolle über die Ausdehnung des Filters (s. Abschnitt 4.2) und konsekutiv ist die Fähigkeit des Filters, sich an lokale Strukturcharakteristika zu adaptieren, eingeschränkt.

Die Autoren führen deshalb einen adaptiven Homogenitätsparameter  $\sigma_s$  an Stelle von  $\sigma$  ein, der bei den skalenbasierten Filtern Informationen über die lokale Strukturgröße benutzt, um die Diffusion um feine Strukturen und über niedriggradiente Kanten zu stoppen. Die Vorteile dieser Filter liegen im Beibehalten von feinen Details und in verbesserter Kantenschärfe. Allerdings existieren keine Untersuchungen über ein großes Patientenkollektiv mit einer hohen Variabilität im Grauwert der darzustellenden Pathologie. Eine allgemeine Anwendbarkeit auf diese Problematik muss für diese Filtertypen ebenfalls noch nachgewiesen werden.

In einigen Fällen war die ischämische Läsion in eine Kern- und eine Übergangszone differenziert, was auf eine starke Variabilität der den Infarkt charakterisierenden Bildparameter hinweist (Abb. 3.9). Die Möglichkeit, Unterstrukturen zu differenzieren, ist besonders im Hinblick auf die sogenannte Penumbra von Infarkten, die unter Revaskularisation potentiell revertiert<sup>118</sup>, von Interesse. In Verbindung mit Nachuntersuchungen von einzelnen Patienten kann dies möglicherweise die Prognose der Gewebeentwicklung in der Infarktregion unterstützen.

Die durch die Verwendung der schnellen EPI-Sequenzen verursachten geometrischen Verzerrungen und Fehlzuordnungen von Gewebe in Bereichen starker Magnetisierbarkeitsunterschiede (Suszeptibilitätssprünge zwischen Luft/Gewebe) führten teilweise zu zusätzlich segmentierten Artefaktclustern. Die ebenso durch die EPI-Auslesung bedingte verminderte räumliche Auflösung besitzt keinen negativen Einfluss auf das Segmentierungsergebnis. Der Bildhintergrund stellt in den meisten Fällen einen eigenen Cluster dar und wurde keinem Gewebe zugeordnet. Auf diese Weise konnte der Vorteil der EPI-Sequenzen, die bei der DWI wichtige, extrem kurze Aufnahmezeit genutzt werden, während ihre Einschränkungen sowohl das Segmentierungsverfahren als auch die Verwendung des Filters nicht beeinflusst haben.

Die Visualisierung mittels Overlay-Technik jedes segmentierten Gewebes über der Grauwertdarstellung der Parameterverteilung der Original-MR-Eingabedaten ermöglicht generell eine gute Beurteilung sowohl von homogenen ischämischen Läsionen als auch von heterogenen Läsionen, wie sie beispielsweise unter partieller Einblutung entstehen können. Dieser Vorteil ist auch für die segmentierte Weiße Substanz von Interesse, da die Orientierung der Nervenbahnen aufgrund richtungsabhängiger Gewebeparameter einen ebensolchen Bildkontrast erzeugt. Dies führt zu prinzipiell anisotropen Werten. Eine klare Differenzierung zwischen ischämischem und gesundem Gewebe ist in der Regel durch die für Hirninfarkte sehr sensitive und kontrastreiche Abbildung im DWI möglich<sup>67</sup>.

Der Vergleich der Segmentierungsmethode mit der veröffentlichten Literatur ist nur teilweise möglich, da die Untersuchungsziele und die angewandten Algorithmen variieren. Wegweisend in der Technik der Gewebesegmentierung waren die Untersuchungen von Fletcher et al.<sup>111</sup> zur Segmentierung und Klassifizierung von normalen Hirngeweben. Mit axialen T<sub>1</sub>-, T<sub>2</sub>- und Protonendichte-Aufnahmen vom Gehirn von gesunden Freiwilligen wurde ein dreidimensionales Histogramm generiert. Anhand dieses Histogramms konnten Graue Substanz, Weiße

Substanz, Liquor, Meningen, Muskel und Fettgewebe mit Hilfe rechtwinkliger Cluster Grenzen segmentiert werden.

Wie in der vorliegenden Arbeit wurde ein dreidimensionales Histogramm zur Identifizierung der Cluster benutzt. Fletchers Untersuchungen sind jedoch auf die Identifizierung von *gesunden* Hirnanteilen ausgerichtet. Entsprechend erlauben die eingesetzten  $T_1w$ -,  $T_2w$ -Bilder und die Aufnahmen der Protonendichte eine optimale Abbildung von gesundem Gewebe. Die kombinierte Analyse von  $T_2w$ -, DWI- und ADC-Maps in der vorliegenden Arbeit ist hingegen auf die Detektion von Infarktgewebe spezialisiert. Mit ähnlicher Zielsetzung wie Fletcher et al. setzte die Arbeitsgruppe von Schnack et al.<sup>119</sup> eine automatische Methode zur Segmentierung von Grauer und Weißer Substanz von MR-Bildern des Gehirns von abbildungstechnisch gesunden Schizophrenikern ein. Diese Methode basierte auf der Verwendung von  $T_1$ -Bildern zur Generierung eines eindimensionalen Histogramms. Die ausschließliche Verwendung von  $T_1w$ -Bildern, die primär physiologische Gewebemerkmale enthalten und die eingeschränkte Fragestellung zur Unterscheidung von Grauer und Weißer Substanz beschränken die Vergleichbarkeit und die Projektion auf pathologische Prozesse. Durch die inhärent breite Streuung der Grauwerte für unterschiedliche Gewebe ist die Segmentierung mit eindimensionalen Histogrammen nur mit sehr gutem Bildmaterial möglich, was in der Regel mit einem hohen Zeitaufwand verbunden und in der normalen klinischen Routine nicht durchführbar ist. Ebenfalls limitiert im Vergleich sind die Ergebnisse einer ähnlichen Arbeit<sup>120</sup>, in der mit Hilfe eines eindimensionalen Histogramms auf Grundlage von  $T_1w$ -Aufnahmen das gesamte Gehirn aus einem 3D-Datensatz zur Volumenbestimmung segmentiert wurde. Interessant ist bei dieser Arbeit die hohe Genauigkeit, mit der das Hirnvolumen in simulierten MR-Bildern bestimmt werden konnte (die mittlere Fehlerrate betrug 1,38%). Dies ist auf den hohen Bildkontrast zwischen Hirnparenchym und CSF zurückzuführen.

Die Arbeitsgruppe Cercignani<sup>121</sup> präsentierte 2001 eine den Arbeiten von Fletcher und Schnack ähnliche Arbeit zur Segmentierung von Grauer- und Weißer Substanz in Diffusionstensor-Aufnahmen (DT) von gesunden Personen. Cercignani et al. stellten mit dieser Arbeit einen Ansatz zur Verbesserung der Qualität der Segmentierung von Hirngeweben vor. Die Methode ist, wie in dieser Arbeit, voll automatisiert. Die Segmentierung beschränkte sich abermals auf die Bestimmung Grauer und Weißer Hirnsubstanz. Es wurden dazu aus Abbildungen der Mittleren Diffusivität und der Fraktionellen Anisotropie gebildete 2D-

Histogramme eingesetzt. Die Verwendung von Diffusionstensor-Aufnahmen erlaubt Informationen über mikrostrukturelle Gewebeeigenschaften.

Die am besten vergleichbare, mit einem histogrammbasierten Verfahren durchgeführte Arbeit unter Verwendung des ADC und der Prognose von Hirninfarkten stammt von Welch et al.<sup>68</sup>. Sie segmentierten in Histogrammen, die aus T<sub>2</sub>w-Aufnahmen und ADC-Maps gebildet wurden, Gewebesignaturen, die spezifisch eine Vorhersage der Tendenz der Zellen zu Erholung bzw. Entwicklung einer Nekrose erlauben sollen. Diese Gewebesignaturen wurden durch rechteckige Regionen im 2D-Histogrammraum festgelegt. Dieser Ansatz, der aus Tiermodellen abgeleitet war, wurde äußerst kontrovers diskutiert<sup>122</sup>. Die in dieser Arbeit vorgestellte Methode ist gegenüber der von Welch in Hinblick auf die Aspekte Automatisierung, Histogrammdimensionalität und in Bezug auf die beliebige Clusterform verbessert.

Handels et al.<sup>12, 25</sup> stellten ein Vorgängermodell der hier angewandten Segmentierungsmethode vor, die auf T<sub>1</sub>w-, T<sub>2</sub>w- und Protonendichtebildern beschränkt war. Die Eingabedaten waren auf eine spezielle Untersuchungstechnik beschränkt, mit der gleichzeitig echte T<sub>1</sub>- und T<sub>2</sub>-Werte bestimmt und daraus zusätzlich die Protonendichte bestimmt werden konnte. Nachteilig war, neben der schlechten Eignung dieser Bildparameterkombination für viele klinische Fragestellungen, die lange Aufnahmedauer einer speziellen, aber notwendigen Aufnahmetechnik (2 Schichten in 15 Minuten). Mit Hilfe der Histogrammanalyse dieser Daten ließen sich Gewebe wie Graue und Weiße Substanz, Fett, Muskel und pathologische Gewebe wie Meningiome, Astrozytome und Glioblastome segmentieren. Zusätzlich bestand die Möglichkeit, diese Gewebe nach der Segmentierung mittels einer auf statistischen Prinzipien basierenden Mustererkennung und einer Gewebedatenbank automatisch zu klassifizieren. Die vorliegende Arbeit stellt eine Verallgemeinerung der von Handels vorgestellten Methode dar, bei der beliebige Daten einlesbar sind. Durch die erhöhte Flexibilität wird ein breiter, von speziellen Untersuchungstechniken unabhängiger Anwendungsbereich erschlossen.

In einer Vorstudie benutzten Bernarding et al. Abbildungen der quantitativen Relaxationszeiten (T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub>), DWI-, T<sub>1</sub>w-, T<sub>2</sub>w- Bilder und ADC-Maps von Hirninfarktpatienten zur supervisierten Segmentierung von gesunden und ischämischen Strukturen<sup>23</sup>. Die jeweiligen Bilder wurden je nach Aufgabenstellung eingesetzt. Zur Segmentierung von physiologischen Geweben (Graue und Weiße Substanz, CSF, Fettgewebe, Muskel) wurden 2D-Histogramme aus T<sub>1</sub>- und T<sub>2</sub>-Bildern und ADC-Maps gebildet.

Die 2D-Histogrammanalyse erlaubte in diesem Fall sowohl rechteckige als auch beliebig geformte ROIs. Die Analyse von ischämischem Hirngewebe wurde mit Hilfe von zwei- oder mehrdimensionalen Histogrammen durchgeführt, die aus unterschiedlichen Kombinationen der oben beschriebenen Bildmodalitäten gebildet wurden. Die mehrdimensionale Analyse mit  $d > 2$  erlaubte in diesem Fall nur den Einsatz rechteckiger ROIs. Die segmentierten Strukturen und die zugehörige Parameterverteilung wurden ebenfalls mit Hilfe der in der vorliegenden Arbeit bereits vorgestellten Overlaytechnik visualisiert. Außerdem erlaubte die Software die automatische Messung der Signalverteilungen in den segmentierten Strukturen. Dies diente, wie in der vorliegenden Arbeit, zur Erfassung von spezifischen Gewebesignaturen von ischämischen Strukturen. In dieser Arbeit wurde der Versuch unternommen, eine optimale Kombination von Bildmodalitäten mit möglichst geringer Dimensionalität des resultierenden Histogramms zur Segmentierung der ischämischen Läsionen zu finden. Echte  $T_1$ - und  $T_2$ -Bilder erwiesen sich dabei als unvorteilhaft, da sie zum einen eine längere Aufnahmedauer bedingen, was bei Infarktpatienten ein Problem darstellen kann, und zum Anderen keine nennenswerten Vorteile gegenüber den  $T_1w$ - und  $T_2w$ -Bildern bezüglich der Charakterisierung von ischämischen Läsionen bieten.

Die vorliegende Arbeit stützt sich zum Teil auf die Ergebnisse dieser Vorstudie, da für die Aufgabenstellung der Segmentierung von ischämischen Läsionen die optimale Kombination von  $T_2w$ -, DWI-Bildern und ADC-Maps und die daraus resultierenden 3D-Histogramme benutzt wurde. Die in der Vorstudie demonstrierte höhere Flexibilität bei der Auswahl der Bildmodalitäten steht jedoch der in der vorliegenden Arbeit geringen erforderlichen Interaktivität des Segmentationsprozesses gegenüber. Der gesamte Segmentationsprozess läuft in der vorliegenden Arbeit nahezu vollends automatisch ab. Daraus resultiert insgesamt eine verbesserte Schnelligkeit, Objektivität und Reproduzierbarkeit der Analyse.