

Andrea Fränze

Dr. sc. hum.

## **Strategien zur Quantifizierung von osteolytischen Läsionen bei ossären Tumorerkrankungen**

Promotionsfach: DKFZ

Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat. Wolfgang Schlegel

In dieser Arbeit werden Strategien vorgestellt, mit denen Knochenläsionen bei Knochenmetastasen im Tiermodell und bei Patienten mit Multiplen Myelom gemessen werden können. Beide Erkrankungen haben ähnliche Effekte auf den Knochen und können zum einen Knochenmasse auflösen oder neu bilden. Die Läsion weist neben der Knochenveränderung einen Tumoranteil auf. Ein Ziel der Arbeit ist es, die fehlende Knochenmasse bei osteolytischen Läsionen im Rattenmodell mit Knochenmetastasen zu bestimmen. Die Komplexität der Aufgabe ergibt sich durch die Messung fehlender Strukturen, die sich von anderen Segmentierungsaufgaben, bei denen beispielsweise Organkanten gefunden werden müssen, unterscheidet. Nicht nur die Entwicklung automatischer Methoden für diese Segmentierung ist komplex, auch die manuelle Segmentierung ist schwierig durchzuführen, da keine Kanten im Bild sichtbar sind, die dem Experten Hinweise geben, wo die korrekte Grenze einer osteolytischen Läsion verläuft. Wie gezeigt wird, sind auch morphologische Operatoren und Methoden zur voxelbasierten Ergänzung fehlender Strukturen anhand topologischer Eigenschaften binärer Strukturen nicht in der Lage, die natürliche Gestalt des Knochens zu rekonstruieren. Um eine Lösung für dieses Problem bereitzustellen, wird der veränderte Knochen mit einem gesunden Referenzmodell, wofür im Tiermodell der Knochen der gesunden gegenüberliegenden Körperseite verwendet wird, überlagert. Durch die Überlagerung können Unterschiede zwischen beiden Knochen gefunden werden und so osteolytische Regionen, bei denen Knochen im Modell aber kein Knochen im veränderten Skelett vorhanden ist, detektiert werden. Die präsentierten Ergebnisse der Osteolysensegmentierung rekonstruieren den Knochen sinnvoll. Die Methodik liefert plausible Segmentierungen der osteolytischen Läsionen und erscheint daher vielversprechend. Der entwickelte Ansatz des modellbasierten Vergleichs objektiviert das Vorgehen der Osteolysensegmentierung. Damit ist es erstmals möglich, Volumenänderungen einer Osteolyse im Verlauf reproduzierbar zu quantifizieren und damit Therapieverläufe objektiv zu beurteilen. Die Vorgehensweise des Vergleichs mit einem gesunden Modell ermöglicht darüber hinaus nicht nur die Messung osteolytischer Läsionen, sondern auch die osteoblastischer Läsionen, die nach wie vor von RECIST als nicht messbar deklariert werden. Die Überlagerung von gesundem Modell und verändertem Knochen wird für die Beinknochen im Rattenmodell zunächst manuell durchgeführt. Damit eine Software erstellt werden kann, die von medizinischen Experten in der Routine als vollautomatische Anwendung eingesetzt werden kann, ist dieser Schritt unbedingt zu automatisieren. Um den Vergleich mit gesunden Referenzmodellen durchführen zu können, ist zunächst die Segmentierung der gesunden Knochen notwendig. Dazu wurde in CT-Bildern ein Verfahren entwickelt, mit denen die Lage bestimmter

Knochenstrukturen grob bestimmt werden kann, damit gezielt Segmentierungsstrategien für bestimmte Knochen eingesetzt werden können. Für diesen Zweck werden die Knochenmarkhöhlen als Surrogat für die Knochen segmentiert und mit Mustererkennung unter Verwendung eines Random-Forest-Klassifikators der zugehörigen Knochenstruktur zugeordnet. Es hat sich gezeigt, dass diese Vorgehensweise gleichermaßen für Rattenskelette und menschliche Skelette funktioniert und somit diese Methodik, die auf Rattenknochen entwickelt wurde, direkt auf Patientendaten übertragen werden kann. Um den Ansatz, durch einen Vergleich mit einem gesunden Knochenmodell osteolytische Regionen zu identifizieren, auch in Patientendaten mit Multiplem Myelom einsetzen zu können, ist es zunächst notwendig, ein geeignetes Referenzmodell für Knochen zu finden. Desweiteren wurde die multimodale Analyse der Tumormasse sowohl bei Knochenmetastasen im Rattenmodell als auch bei Patienten mit Multiplem Myelom angestrebt. Dazu sollen Bildvoxel unter Berücksichtigung von Eigenschaften in verschiedenen Modalitäten mit Mustererkennungsverfahren klassifiziert werden. Eine wichtige Voraussetzung ist dazu die räumliche Korrespondenz der Bilder. Die Betrachtung der bisher vorliegenden Bilddaten im Tiermodell hat gezeigt, dass eine multimodale Analyse nicht sinnvoll durchgeführt werden kann, da die Bilder aufgrund unterschiedlicher Positionierung nicht in Überdeckung gebracht werden können. Daher wird vorgeschlagen, für neue Tierversuche das Bildgebungsprotokoll anzupassen. Die Positionierung in den verschiedenen Modalitäten sollte annähernd gleich sein, um die Bilder automatisiert multimodal auswerten zu können. Desweiteren ist eine Aufnahme des gesunden Tiers sinnvoll, um direkt daraus die Knochen als gesunde Modelle verwenden zu können. Dies sind wichtige Voraussetzungen, um die computergestützte Analyse der Knochenläsionen im Tiermodell zu erleichtern und die multimodale Auswertung der Tumormasse zu ermöglichen. Insgesamt wird mit dieser Arbeit eine Strategie vorgestellt, die die bisher nur manuell und subjektiv mögliche Segmentierung osteolytischer Läsionen objektiviert und damit die Segmentierungen reproduzierbar macht. Mit der Entwicklung dieser Segmentierungsstrategien im Rattenmodell wurden außerdem Grundlagen für die computergestützte Analyse von Knochenläsionen beim Multiplen Myelom geschaffen.