

Filka Yaneva

Dr. sc. hum.

## **Entwicklung und Implementierung computergestützter Verfahren zur quantitativen Analyse der longitudinalen Entwicklung atherosklerotischer Plaques anhand von MRT- und CT-Bilddaten**

Einrichtung: Medizinische Biometrie u. Informatik

Doktorvater: Prof. Dr.-Ing. Hartmut Dickhaus

Die morphologische Manifestation der Atherosklerose in den Wänden der Herzkranzgefäße ist die häufigste Erscheinungsform der koronaren Herzkrankheit, eine der führenden Todesursachen in den Industrienationen. Trotz erheblicher Fortschritte in der kardiologischen Diagnostik sind konventionelle Bildgebungsverfahren für die Identifikation von asymptomatischen Hochrisikopatienten schlecht geeignet, da sie keine Differenzierung zwischen stabilen und rupturgefährdeten atherosklerotischen Ablagerungen (Plaques) zulassen. Die Identifikation von atherosklerotischen Plaques bei Patienten erfolgt häufig erst bei akuten Symptomen, die in Folge einer im Verlauf von Jahren bis Jahrzehnten fortgeschrittenen Erkrankung entstanden ist. Die Entwicklung diagnostischer Verfahren zur Differenzierung unterschiedlicher Plaquekomponenten und zur damit verbundenen, frühen Beurteilung des Rupturrisikos atherosklerotischer Veränderungen bildet eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung spezialisierter therapeutischer Ansätze zur stadiengerechten Atherosklerosebehandlung.

Experimentelle Verfahren im Bereich der nicht-invasiven funktionellen Bildgebung von entzündlichen Prozessen gewinnen zunehmend an Bedeutung und sind Gegenstand intensiver Erforschung. In Tiermodellen der Atherosklerose wurde die kontrastmittelgestützte MRT zur spezifischen Visualisierung von Entzündungsaktivitäten in Plaques, die sich durch größere Anhäufungen von Makrophagen kennzeichnen, bereits vielfach erforscht. Verfahrensbedingt kann dabei eine Mehrzahl von Bildaufnahmen, sowohl im gleichen Untersuchungsvorgang als auch durch die Wiederholung zu verschiedenen Lebenszeitpunkten entstehen, die jeweils nur eine Teilinformationskomponente enthalten. Für eine valide, quantitative Analyse relevanter Plaquemerkmale und ihrer zeitlichen Dynamik müssen Bilddaten anatomisch registriert und ihre Informationen geeignet zusammengeführt werden. Hierzu werden spezifische Verarbeitungsverfahren und Analysemethoden benötigt, die konventionelle oder universelle Softwarewerkzeuge nicht anbieten.

Im Rahmen dieser Arbeit werden methodische Grundlagen konzipiert und realisiert, um eine valide klinische Studienauswertung von MRT- und CT-Bilddaten im Tiermodell sicher zu gestalten. Somit kann eine quantitative Beurteilung unterschiedlicher atherosklerotischen Plaquekomponenten in der Aorta der Tiere zu einem Lebenszeitpunkt und im Zeitverlauf erzielt werden. Analyseergebnisse können mit den realisierten Verfahren intuitiv dargestellt und transparent erklärt werden. Die hinsichtlich einer Fehlinterpretation oft risikoreiche, da manuelle und unvollständige Datenextraktion mit Standard-Bildverarbeitungssoftware kann damit ebenso entfallen wie die manuelle Berechnung und Visualisierung von Kennzahlen. Damit werden typischen methodischen Problemen in der klinischen Studienauswertung, z.B.

Untersucherabhängigkeit und Selektionsbias, begegnet und objektive Kontrollmöglichkeiten hergestellt.

Durch eine algorithmische Segmentierung der Aortenwand oder des Gefäßlumens in der jeweiligen Anatomiebildung in MRT und CT wird eine genaue Gefäßmittelachse im Untersuchungsgebiet der Aorta rekonstruiert. Sie dient der anschließenden Erzeugung von virtuellen Gefäßquerschnitten in einheitlichen Abständen zueinander, die das Gefäß senkrecht zur Mittelachse schneiden. Diese Querschnitte können mit weiteren Verfahren zwischen mehreren MRT- und CT-Aufnahmen und über alle gewählten Untersuchungszeitpunkte zueinander registriert werden. Die entstandenen, linearen Stapel aus Querschnitten lassen sich zueinander synchron präsentieren und nach Plaquemerkmalen, z.B. Signalerhöhungen durch phagozytiertes Kontrastmittel oder Kalzifikationen, durchsuchen. Die Gefäßsegmentierung gewährleistet die korrekte und plausible anatomische Referenzierung in der funktionellen MRT- und CT-Plauebildung, in der typischerweise kein Anatomiekontrast vorliegt.

Zur Berechnung von Signaländerungen in der funktionellen MRT-Bildgebung und des Kalkvolumens in der CT-Bildgebung werden jeweils problemspezifische Verfahren etabliert und vorgestellt. Durch Einteilung des Gefäßlängsschnitts in Abschnitte gleicher Länge können definierte Zielgrößen örtlich differenziert und statistisch kontrolliert berechnet werden. Ihre abschließende Präsentation auf verschiedenen Abstraktionsebenen (z.B. durch Einblendung im anatomischen Kontext oder als linearisierte Streifenprofile) erlaubt eine für verschiedene klinische Fragestellungen flexible Ergebnisauswertung. Durch die Integration der realisierten Verfahren in einen strukturierten Arbeitsprozess wird der Weg für die systematische Untersuchung von Tierstudien im zeitlichen oder multimodalen Zusammenhang aufgezeigt, der eine valide Beurteilung der Plaueodynamik erlaubt.

Dank eines zur Validierung erschaffenen Simulationsmodells konnten die realisierten Verfahren auch zur objektiven Überprüfung des Informationsgehalts der funktionellen Bildgebung in klinischen Tierstudien dienen. Auf den zur Verfügung gestellten MRT-Bilddaten einer klinischen Bildgebungsstudie an atherosklerotischen Kaninchen, die den Anlass zu dieser Arbeit bildete, konnte mit den entwickelten Analyseverfahren erfolgreich differenziert werden, unter welchen Voraussetzungen die eingesetzten experimentellen MRT-Sequenzen und -Protokolle eine geeignete Datengrundlage für die Identifikation von Entzündungsprozessen liefern.