

Omar Naas
Dr. med.

Dreidimensionale Volumetrie der Lenden- und Sakralwirbelsäule mittels Kernspintomographie und dreidimensionaler statistischer Formmodelle für die Diagnostik des Marfan-Syndroms

Fach/Einrichtung: Radiologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Kauczor

Das Marfan-Syndrom ist eine hereditäre Bindegewebserkrankung, die autosomal dominant vererbt wird, aber auch als Neumutation auftreten kann. Die Diagnose erfolgt nach den Kriterien und Manifestationen der 2010 Revised Ghent Nosology for Marfan syndrome. Eine dieser Manifestationen ist die lumbosakrale Duraektasie. Mittels Magnetresonanztomographie kann die Duraektasie morphologisch sowohl nach qualitativen als auch quantitativen Merkmalen beurteilt werden. Basierend auf diesen Merkmalen bieten mehrere Autoren alternative Kriterien und Grenzwerte für die Diagnose der Duraektasie an, so dass unterschiedliche Angaben zur Prävalenz von 63% bis 92% existieren. Bisher konnte sich kein verlässlicher Goldstandard für die Diagnose Duraektasie etablieren. Am verbreitetsten sind die Kriterien nach Habermann, die auf den Duralsack-Wirbelkörper-Quotienten von Lendenwirbelkörper 5 und Sakralwirbelkörper 1 basieren. In der Literatur konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass zum einen 9-44% der gesunden Bevölkerung Magnetresonanztomographie-morphologische Kriterien der Duraektasie erfüllen, zum anderen bei bis zu 20% der Marfan-Patienten das Vorliegen einer Duraektasie für die Diagnose des Marfan-Syndroms erforderlich ist.

Ziel dieser Promotion war die Entwicklung und Evaluation einer neuen, dreidimensionalen und automatisierten Methode zur Magnetresonanztomographie-basierten Quantifizierung der lumbosakralen Duraektasie für die Diagnose des Marfan-Syndroms. In Kooperation mit der Gruppe Medizinische Bildverarbeitung des Deutschen Krebsforschungszentrums wurden dreidimensionale, statistische Formmodelle von Duralsack und Lendenwirbelkörper mit Hilfe der Forschungs- und Softwareplattform Medical Imaging Interaction Toolkit erstellt, auf deren Grundlage die automatische Segmentierung und Volumetrie der lumbosakralen Wirbelsäule erfolgte. Die Einteilung der lumbosakralen Wirbelsäule in Segmente erfolgte über automatisch platzierte Clipping Planes.

Die neue Methode der dreidimensionalen Volumetrie wurde erfolgreich auf 185 Patienten angewandt, die in den Jahren 2012 bis 2016 im Rahmen der Marfan-Sprechstunde des Universitätsklinikums Heidelberg eine Magnetresonanztomographie der lumbosakralen Wirbelsäule erhalten haben. Die dreidimensionale Methode erzielte mit dem maschinellen Lernalgorithmus in der Mehrzahl der Datensätze ein gutes Segmentierungsergebnis. Bei den Lendenwirbelkörpern waren in 52% der bewerteten Datensätze keine Korrekturen erforderlich, bei dem Duralsack in 58% und bei den Clipping Planes in 98% der bewerteten Datensätze. Der zeitliche Korrekturaufwand der verbesserungswürdigen,

automatischen Segmentierungen belief sich bei den Lendenwirbelkörpern im Mittel auf 26,8 Minuten pro Datensatz, beim Duralsack auf 14,4 Minuten und bei den Clipping Planes auf 1,9 Minuten. Zu allen Patienten wurden Volumina und Durchmesser von Duralsacksegmenten und Lendenwirbelkörper für die Diagnose Duraektasie sowie klinische Parameter und Kriterien für die Diagnose Marfan-Syndrom erhoben. Es zeigten sich relevante Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Marfan-Syndrom sowohl bei den Durchmessern von Sakralwirbelkörper 1 und 2, bei den Duralsackdurchmesser auf Höhe Lendenwirbelkörper 4 bis Sakralwirbelkörper 2 und bei den mittleren Volumina der Duralsacksegmenten als auch bei den errechneten Quotienten. Als diejenigen Quotienten mit der besten Differenzierung und Trennschärfe zwischen Patienten mit und Patienten ohne Marfan-Syndrom erwiesen sich in der Receiver Operating Characteristics-Analyse mit der größten area under the ROC curve der Duralsack-Wirbelkörper-Quotient von Sakralwirbelkörper 1 und das Lendenwirbelkörper 5 normierte, summierte Duralsackvolumen auf Höhe Lendenwirbelkörper 4 bis Sakralwirbelkörper 1. Der McNemar-Test ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Verfahren. Mithilfe des höchsten Youden-Index wurden die optimalen Schwellenwerte der Diagnoseverfahren für die Duraektasie berechnet, um die Häufigkeiten des Vorliegens einer Duraektasie in den unterschiedlichen Patientenkollektiven der untersuchten Studienpopulation zu ermitteln. Die Verteilung der Häufigkeiten des Vorliegens einer Duraektasie nach den beiden oben genannten, besten Diagnoseverfahren passte insgesamt sehr gut in den Bereich der beschriebenen Literaturwerte. 72% der untersuchten Marfan-Patienten erfüllten bei den oben genannten zweidimensionalen und dreidimensionalen Parametern mit höchster diagnostischer Genauigkeit die Kriterien einer Duraektasie. Des Weiteren hatten 8% der Patienten ohne Marfan-Syndrom bei dem zweidimensionalen und 13% bei dem dreidimensionalen Diagnoseverfahren eine Duraektasie. Dies bestätigt Ergebnisse aus anderen Studien, dass Teile der gesunden Bevölkerung Magnetresonanztomographie-morphologische Kriterien der Duraektasie erfüllen, wobei dieser Anteil im untersuchten Kollektiv gering ausfiel. Der Anteil der untersuchten Patienten abhängig vom Vorliegen einer Duraektasie für die Diagnose Marfan-Syndrom war mit 2,2% wesentlich geringer als in anderen Studien. In dem Studienkollektiv fiel der durchschnittliche Duralsack-Wirbelkörper-Quotient und dementsprechend der jeweilige, optimale Schwellenwert bei Patienten mit und ohne Marfan-Syndrom höher aus als in anderen Studien mit vergleichbaren Patientenkollektiven. Als Ursache hierfür kommt die Verwendung unterschiedlicher Magnetresonanztomographie-Sequenzen in den Studien in Frage, Unterschiede zwischen dem Studiendesign sowie unterschiedliche Mittelwerte für das Patientenalter. In der untersuchten Studienpopulation lagen für alle Patienten die gleichen dreidimensionalen Sequenzen mit T2-Wichtung, Fettsättigung und isotroper Auflösung vor und alle Patienten erhielten die Magnetresonanztomographie der lumbosakralen Wirbelsäule zur Abklärung einer Bindegewebserkrankung im Rahmen der Marfan-Sprechstunde des Universitätsklinikums Heidelberg. Zudem waren die untersuchten Patientenzahlen mit und ohne Marfan-Syndrom höher als in den vergleichbaren Studien.

Gegenstand weiterführender Arbeiten ist zum einen der Vergleich automatischer Segmentierungen mit davon unabhängigen, manuellen Segmentierungen als Referenzstandard, um Unterschiede zwischen beiden Segmentierungsverfahren noch eingehender zu quantifizieren. Zum anderen lassen sich mit den vorliegenden dreidimensionalen Segmentierungen Radiomic Features berechnen und daraus eigene quantitative Parameter erstellen, die zur Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne Marfan-Syndrom genutzt werden können.

Die dreidimensionale Methode erzielte ein gutes Segmentierungsergebnis. Sie erlaubte die Identifizierung der Duraektasie bei Patienten mit Marfan-Syndrom mit der gleichen diagnostischen Genauigkeit wie die zweidimensionale Methode. Mit den vorliegenden dreidimensionalen Segmentierungen lassen sich Radiomic Features berechnen, die für die Diagnostik des Marfan-Syndroms erforscht werden können. Die von dem untersuchten Patientenkollektiv unabhängige, dreidimensionale Segmentierungsmethode kann auch auf andere Kollektive und Fragestellungen angewandt werden.