

Samenvatting en conclusies

9 Samenvatting en conclusies

Sinds de ontdekking dat de componenten van de atherosclerotische plaque kunnen worden onderscheiden op basis van dichtheid en intensiteitswaarde, is hoge-resolutie Magnetische Resonantie Imaging (MRI) een mogelijk alternatief geworden voor intravasculaire ultrasound in de beoordeling van de aanwezigheid en ernst van de atherosclerose. MR heeft bewezen in staat te zijn om kwetsbare plaque (“vulnerable plaque”) in een vroeg stadium te detecteren. Echter, wanneer de analyse van de atherosclerose wordt gebaseerd op visuele interpretatie van het beeld, danwel door manueel tekenen van de verschillende structuren, is het resultaat niet altijd betrouwbaar en reproduceerbaar. Het hoofddoel van dit proefschrift was daarom onderzoek te verrichten naar verschillende methoden om de structuur en de mate van atherosclerose op een reproduceerbare manier te kwantificeren door automatisch de contouren van de binnenwand van het bloedvat, de buitenwand en de plaque te detecteren. Dit zal de arts ondersteunen bij het stellen van een diagnose en het identificeren van patiënten met een verhoogd risico, voor wie een behandeling nuttig kan zijn. De reproduceerbaarheid van de metingen is daarbij cruciaal om de progressie of regressie van de ziekte (veranderingen in de vaatwand) in de loop van de tijd te kunnen vaststellen, en het effect van een behandeling te evalueren. De algoritmen ontwikkeld in dit proefschrift zijn toegepast op verschillende vasculaire structuren (de aorta en de halsslagers), en hebben bewezen kwantitatieve en reproduceerbare parameters op te leveren.

Hoofdstuk 1 geeft een algemene introductie tot dit proefschrift, terwijl in Hoofdstuk 2 de basisprincipes van het atherosclerotische proces worden beschreven, alsmede een uitgebreid overzicht van de verschillende beeldmodaliteiten waarmee de atherosclerotische bloedvaten kunnen worden afgebeeld. Bovendien worden tot nu toe in de literatuur beschreven beeldverwerkingstechnieken voor de segmentatie van de structuren van de vaatwand gepresenteerd. De vernieuwende bijdragen van dit onderzoek en de resultaten van validatiestudies worden beschreven in de hoofdstukken 3 tot en met 7.

In Hoofdstuk 3 wordt een methode gepresenteerd voor de automatische detectie van de binnenwand van het bloedvat, van de buitenste contour van de vaatwand en van de lipide kern in *in-vivo* contrast-gewogen “black blood” MR beelden van de menselijke halsslagers. Hierbij behoeft de gebruiker maar één punt aan te geven. Een geometrisch model van het vat (een ellips) werd in eerste instantie gebruikt om de buitenste contour van de vaatwand op een grove manier te benaderen. Het model werd vervolgens iteratief vervormd, geroteerd en verschoven totdat deze goed op de randen van de vaatwand paste. De cumulatieve gradiëntwaarde langs de contourlijn van de ellips werd gebruikt als een maat voor de

nauwkeurigheid. Het bloedvat en de lipide kern werden gevonden door middel van een classificatie-techniek: fuzzy clustering. Met deze techniek werd een classificatie van grijswaarden in verscheidene weefseltypen gerealiseerd. De dikte van de “fibrous cap” werd gemeten als de kortste afstand tussen een punt op de bloedvatcontour en het dichtstbijgelegen punt in de lipide contourlijn. Deze methode werd gevalideerd aan de hand van een studie van vijftig PDW en T1W MR beelden van 17 patiënten, waarbij de handmatig door experts gedefiniëerde contouren als gouden standaard fungeerden. Deze studie liet een hoge correlatie tussen handmatige en geautomatiseerde metingen zien voor zowel de binnen ($r = 0,92$) als de buiten-vaatwand contouren ($r=0,91$), en voor de fibrous cap dikte ($r = 0,71$).

Hoofdstuk 4 beschrijft een uitbreiding van de methode van Hoofdstuk 3. De informatie van twee verschillende contrast-gewogen MR beelden (PDW en T1W) werd gecombineerd om het model naar de juiste grens tussen de vaatwand en het omringende weefsel te sturen. Ook de fuzzy clustering (geïntroduceerd in Hoofdstuk 3) behaalde voordeel uit de combinatie van de twee informatiebronnen en resulteerde in een betere segmentatie, ondanks het feit dat dit gevoelig is voor onvolkomenheden in de registratie. De methode werd gevalideerd aan de hand van dezelfde vijftig patiënten als in Hoofdstuk 3 plus twee extra patiënten, wier data tijdens deze studie beschikbaar werd gesteld. Aangetoond werd dat de correlatie hoger was dan die in de studie van Hoofdstuk 3: voor de lumendoorsnede ($r = 0,94$), voor de oppervlakte omsloten door de buitencontour ($r = 0,92$) en fibrous cap dikte ($0,76$).

In Hoofdstuk 5 werd een nieuwe toepassing van de methode in Hoofdstuk 3 ontwikkeld om een andere vasculaire structuur te onderzoeken: de aorta. Het doel van dit hoofdstuk was de ontwikkeling van een meettechniek om de radioloog te helpen bij de definitie van de contouren van de vaatwand van de aorta, en om de gemiddelde en maximale dikte van deze vaatwand te meten. Door gebruik te maken van de Hough transform voor het vinden van cirkelvormige structuren wordt de locatie van de aorta automatisch gedetecteerd. Daarnaast worden geometrische modellen gebruikt voor het bepalen van de grenzen van zowel de binnenste als de buitenste contouren van de vaatwand. De automatische metingen waren nauwkeurig in vergelijking met de handmatig gedefiniëerde onafhankelijke standaard: correlatie voor de lumendoorsnede was $r = 0,99$ en voor de oppervlakte omsloten door de buitencontour, $r = 0,96$.

In Hoofdstuk 6 is een nieuwe methode beschreven, die gebaseerd is op een combinatie van twee beeldmodaliteiten, namelijk magnetische resonantie angiografie (MRA) en vaatwand (“vessel wall”) MR. Het doel van dit deel van het onderzoek was het ontwikkelen van een robuust algoritme om het bloedvat in het MRA beeld en de begrenzingen van de binnen en buiten vaatwand in vessel wall MR, automatisch te segmenteren en op basis van die gecombineerde data de ernst van de vernauwing in het vat (de stenosegraad) en de zogenaamde plaque burden, dus een geïntegreerde maat betreffende de uitgebreidheid van de plak, te schatten. Voor de validatie werd data van tweeëntwintig patiënten (verschillend van de data in de Hoofdstukken 3 en 4) gebruikt, waarbij er een hoge reproduceerbaarheid en nauwkeurigheid werd aangetoond: bloedvat ($r = 0,96$) en buitenste vaatwand ($r=0,96$). De combinatie van beide opnametechnieken (MRA en vessel wall MR) integreerde globale en lokale kenmerken, waardoor dit algoritme robuuster werd dan wanneer er een enkele informatiebron gebruikt zou zijn. Zoals in Hoofdstuk 4 beschreven, waren ook hier de onvolkomenheden in de registratie een beperking van het algoritme. Naar verwachting zal dit probleem door een betere beeldkwaliteit kunnen worden overwonnen.

In Hoofdstuk 7 is een methode gepresenteerd voor de automatische 3D segmentatie en registratie van de vaatwandcontouren in een deel van de halsslagader in MR beelden. Met deze methode hebben we geprobeerd om verschillende factoren te onderzoeken die de nauwkeurigheid en reproduceerbaarheid van de metingen kunnen beïnvloeden. Nauwkeurige beoordeling van de arteriële structuur en de mogelijke veranderingen in plaque burden over de tijd zijn belangrijk om de ontwikkeling van de atherosclerose en het resultaat van therapie te evalueren. Twee seriële hoge-resolutie MR opnames van tien gezonde volwassenen (verschillend van de data in de andere hoofdstukken) werden uitgevoerd (8 T1-gewogen MR beelden per patiënt). Deze beelden werden automatisch gesegmenteerd met deze methode, die is gebaseerd op een 3D geometrisch model en dynamisch programmeren. Een 3D registratie, gebaseerd op gradiëntwaarde en intensiteitsprofiel, werd uitgevoerd om de twee scans van dezelfde patiënt te correleren en veranderingen in de vaatwand in de tijd te bestuderen. De nauwkeurigheid van de segmentatie werd bepaald door middel van een vergelijking met twee onafhankelijke standaarden (afkomstig van twee deskundige radiologen). Dit leverde een hoge correlatie op: $r = 0,98$ voor het lumenoppervlak, $r = 0,97$ voor de oppervlakte omgeven door de buitencontour en $r = 0,90$ voor de vaatwand oppervlakte. Het algoritme werd ook gevalideerd op gesimuleerde lange-termijn follow-up atherosclerotische data, om te bepalen in welke mate het algoritme veranderingen in de vaatwand kan detecteren. Een kappa waarde van $K = 0,71$ toonde een goede overeenkomst aan tussen de resultaten van onze methode en die van de radioloog. Niettemin zou een validatie op een uitgebreide patiëntengroep met een ernstiger vorm van atherosclerose en de follow-up over een langere periode (1 tot 5 jaar) erg interessant zijn en in de toekomst moeten worden uitgevoerd.

Concluderend: Het zo nauwkeurig mogelijk afbeelden van atherosclerose op een niet-invasieve manier middels moderne MRI technieken en de mogelijke kwantificatie daarvan, zowel kwa anatomie als samenstelling, staat tegenwoordig enorm in de belangstelling. Deze ontwikkeling behoort tot de veel genoemde thema's Vascular Medicine en Molecular Imaging. In dit proefschrift zijn nieuwe beeldverwerkingstechnieken ontwikkeld die op basis van a-priori kennis en middels fusie van verschillende opnametechnieken, in staat zijn om de binnen en buiten-contouren van de vaatwand van slagaders te bepalen, alsmede de lipidekern in de vaatwand, op grond waarvan allerlei kwantitatieve parameters, zoals vaatwand-dikte en volume, plaque index, graad van vernauwing en dikte van de fibrous cap afgeleid kunnen worden. Deze nieuwe technieken zijn in beperkte populaties gevalideerd, en hebben aangetoond zowel nauwkeurig als reproduceerbaar te zijn. Deze technieken zijn daarom uitermate geschikt om verder ontwikkeld te worden om daarna in de klinische vasculaire research toegepast te kunnen worden. Samenvattend kan gesteld worden dat hiermee de in Hoofdstuk 1 gestelde doelen zijn gerealiseerd.

9.1 Aanbevelingen

Op basis van de behaalde resultaten in dit proefschrift zou een volgende stap moeten worden genomen richting de 3D-segmentatie van de vaatwand in de bifurcatie van de halsslagader, omdat deze bifurcatie het gebied van de halsslagader is waar atherosclerose zich in het algemeen begint te ontwikkelen. Daarmee zou de ziekte in een heel vroeg stadium

gedetecteerd kunnen worden. Belangrijk is hierbij de integratie van a-priori kennis en de selectie van de juiste beeldkenmerken om de gewenste segmentatie te bereiken. Hierbij kunnen statistische vormmodellen, markov random fields of energie-gebaseerde B-splines een belangrijke rol spelen; deze laatste zijn door anderen¹ al gebruikt voor de geautomatiseerde detectie van de bloedvatcontouren.

Bovendien is er een trend waarneembaar naar de geautomatiseerde karakterisatie van de verschillende plaque-componenten in diverse slagaderen. Niettemin zijn er beperkingen vanwege de beperkte spatiële resolutie van de beelden, de heterogene compositie van de zieke intima van de vaatwand, en vage contouren en artefacten. Het doorlopend onderzoek naar nieuwe contrastmiddelen die zich specifiek richten op de verschillende plaque componenten, zoals vet en bloedstolsels, biedt veel nieuwe mogelijkheden voor de automatische analyse van atherosclerose. De informatie van de resulterende contrast-gewogen beelden zou moeten worden gecombineerd met andere informatiebronnen (bijvoorbeeld CT beelden) om tot een nauwkeuriger karakterisatie van de plaque-samenstelling te komen.

Ook de coronaire slagaders vormen een grote uitdaging vanwege hun kleine afmeting en de grote mate van beweging tijdens de hartslag. Ook hier is er grote vooruitgang in de ontwikkeling van contrastmiddelen om de specifieke moleculaire processen, die ten grondslag liggen aan atherosclerose, in-vivo te visualiseren. Dergelijke moleculaire beeldstudies kunnen nu de biologische aspecten van de atherosclerose toelichten en de ontwikkeling richt zich nu op de klinische detectie van atheroma^{2,3}. Hoewel het een aanzienlijke inspanning zal vergen, zal de combinatie van de moleculaire beelden van de atherosclerose tezamen met de anatomische beeldtechnieken van groot belang zijn voor de detectie, systemische therapie (b.v. optimale medicatie en dosis) en plaatselijke behandeling (b.v. intracoronaire stenting) van deze ziekte.

Bibliografie

1. Makowski P, de Koning PJH, Angelie E, Westenberg JJM, van der Geest RJ, Reiber JHC. 3D cylindrical B-spline segmentation of carotid arteries from MRI images. *Proceedings of ISBMS 2006*; 4072; 188-96.
2. Jaffer FA, Weissleder R. Molecular imaging in the clinical arena. *JAMA*. 2005; 293:855-62.
3. Jaffer FA, Libby P, Weissleder R. Molecular and cellular imaging of atherosclerosis. *JACC*. 2006; 47(7):1328-38.