

Vorhersage des Krankheitsverlaufes von leichten kognitiven Beeinträchtigungen durch automatisierte MRT Morphometrie

Klaus H. Fritzsche¹, Sarah Schlindwein¹, Bram Stieltjes², Marco Essig²,
Hans-Peter Meinzer¹

¹Abteilung für Medizinische und Biologische Informatik, DKFZ Heidelberg

²Abteilung Radiologie, DKFZ Heidelberg

k.fritzsche@dkfz-heidelberg.de

Kurzfassung. Die leichte kognitive Beeinträchtigung (LKB) gilt als Anzeichen für ein erhöhtes Risiko der Entwicklung einer Alzheimerdemenz. Eine fundierte klinische Prognose für den Krankheitsverlauf kann aber bis dato nicht gegeben werden. Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, eine möglichst präzise Vorhersage mittels automatisierter Morphometrie des Hippokampus im MRT-Bild zu treffen. In einer Studie mit 18 Probanden mit LKB wurde eine Prädiktionsgenauigkeit für die Entwicklung einer späteren Demenz von 83.3% erzielt. Eine manuelle Vergleichsmethode erreichte mit 55.6% Trefferquote keine signifikante Vorhersagegenauigkeit. Das automatische Verfahren erfüllt viele wichtige Voraussetzungen für den routinemäßigen klinischen Einsatz mit dem Potential, die klinische Vorhersage des Krankheitsverlaufes bei der LKB zu verbessern.

1 Einleitung

Die leichte kognitive Beeinträchtigung (LKB) und im speziellen die amnestische LKB (aLKB) gelten als erhöhtes Risikostadium der Alzheimer Demenz (AD) [1]. Die Konversionsrate zur AD bei der LKB liegt in einem Zeitraum von drei Jahren bei 50%. In der Untergruppe der aLKB findet sich sogar eine Konversionsrate von 80%. Die Konversion kann im Frühstadium bis heute klinisch nicht vorhergesagt werden. Eine frühzeitige Diagnose noch vor einer manifestierten Demenz wird jedoch gerade aufgrund neuartiger therapeutischer Möglichkeiten bei der AD immer wichtiger.

Die strukturelle MR-Bildgebung ist weit verfügbar und gehört mittlerweile zum Standardrepertoire der klinischen Untersuchung von entsprechenden Patienten. Insbesondere ist sie auch wichtig, um andere Krankheitsursachen auszuschließen. Ihr Potential für die Demenzdiagnose selbst ist jedoch noch nicht ausgeschöpft. Frühere Studien zeigen, dass sich AD Patienten anhand von morphometrischen Analysen gut von gesunden Probanden unterscheiden lassen [2]. Bei Patientengruppen mit LKB hat sich die Unterscheidung von AD Patienten oder gesunden Probanden als schwieriger herausgestellt [3]. Klinisch am relevantesten ist es, innerhalb der LKB Gruppe zwischen später konvertierenden

(LKBc) und nicht konvertierenden Patienten (LKBn) unterscheiden zu können. Dies ist jedoch zusätzlich auch die schwierigste Herausforderung. Aktuell relevante Arbeiten zu diesem Thema finden sich im Literaturverzeichnis [4, 5, 6, 7].

Mögliche Messmethoden müssen auf der einen Seite die feinen morphologischen Unterschiede robust detektieren und bewerten. Um im klinischen Alltag anwendbar zu sein, müssen sie aber auch schnell durchführbar und gut reproduzierbar sein. Ziel dieser Arbeit ist es, eine möglichst präzise Vorhersage mittels automatisierter Morphometrie des Hippokampus im MRT-Bild zu treffen.

2 Material und Methoden

Um bei Patienten mit LKB möglichst präzise vorhersagen zu können, ob diese in Zukunft eine Alzheimerdemenz entwickeln werden, wurden ein manuelles (Abschn. 2.2) und ein automatisches Verfahren (Abschn. 2.3) zur Klassifikation getestet. Als Goldstandard standen hierfür Bilder von Probanden zur Verfügung, deren spätere klinische Entwicklung bekannt war. Außerdem stand eine gesunde Kontrollgruppe sowie eine Gruppe von Probanden zur Verfügung, bei denen zum Einschlusszeitpunkt schon eine Alzheimerdemenz diagnostiziert war (Abschn. 2.1).

2.1 Datenakquisition

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte von der Abteilung für geriatrische Psychiatrie in der Universitätsklinik Heidelberg. Die klinische Evaluation folgte einem ausführlichen Testprotokoll. Insgesamt wurden 48 Personen in die Studie eingeschlossen, 15 gesunde Kontrollprobanden (66 ± 7 Jahre), 18 LKB (70 ± 5 Jahre) und 15 AD Patienten (72 ± 7 Jahre). *Levy's criteria of Aging-associated cognitive decline* bildeten die Grundlage für die LKB Diagnose. Die milde bis moderate Alzheimerdemenz wurde nach den Kriterien der NINCDS-ADRDA definiert. 10 der Probanden mit LKB entwickelten im späteren Verlauf eine Alzheimerdemenz (LKBc), die restlichen 8 Probanden blieben im Status der LKB (LKBn). Die MR Aufnahmen stammen von einem klinischen 1,5 Tesla Scanner (Magnetom Vision, Siemens Medical Solutions, 128 T1-gewichtete koronare Schichtbilder, TR=4ms, Flip=13°, FOV=250mm, Matrix=256 × 256, Schichtabstand 1.0 mm).

2.2 Manuelles Klassifikationsverfahren

Mittels manueller Morphometrie wurde die Weite der unteren Hirnventrikelhörner bestimmt. Wie in Gao et al. beschrieben [8], wurde hierbei zunächst eine transversale Schicht kaudal zu der interkommissuralen Linie eingestellt. Die Weite des Temporalhornes wurde als Distanz zweier paralleler Tangenten definiert, die die Spitze des Temporalhorns begrenzen (Zhang et al., Fig. 1 [9]).

Zur Klassifikation wurden die Weiten des linken und rechten Temporalhorns addiert und ein einfacher Schwellwertklassifikator angewendet. Es wurde hierbei

für die beiden Klassifikationsaufgaben „AD/Gesund“ und „LKBn/LKBc“ jeweils ein Schwellwert bestimmt, der die Gruppen optimal trennt. Die Validierung erfolgte mittels Leave-One-Out Cross Validation Protokoll.

2.3 Vollautomatisiertes Klassifikationsverfahren

Mittels einer vollautomatischen Serie von Bildanalyseschritten wurde, wie in Fritzsche et al. [10] beschrieben, eine Extrahierung von Atrophieindizes in der Hippokampusregion durchgeführt. Zur Vorverarbeitung wurden die Bildvolumina mittels nichtlinearer Registrierung in ein gemeinsames Koordinatensystem gebracht. Hierbei kam in zwei Schritten zuerst eine affine Transformation und dann eine auf diskreten Kosinusbasisfunktionen basierende, nichtlineare Deformation zum Einsatz. Es folgten eine MR Inhomogenitätskorrektur und eine landmarkenbasierte Histogrammnormalisierung. Das gemeinsame Koordinatensystem und die vergleichbaren Voxelintensitäten erlauben den Vergleich verschiedener Hirnregionen direkt auf den Bildinformationen. Verschiedene Krankheitsmuster können so charakterisiert und quantifiziert werden. Für jedes Bildvolumen wurde zu diesem Zweck ein z-Score Volumen berechnet, welches in jedem Bildpunkt die patientenindividuelle Abweichung der Bildinformation von einer gesunden Vergleichspopulation enthält. Eine Integration der Werte in bestimmten Zielregionen erlaubt eine lokale Bestimmung von Atrophieindizes [10]. Zur Klassifikation wurde analog zu Abschnitt 2.2 die Summe der linken und rechten Indizes im Bereich des Hippokampus berechnet und mittels optimalem Schwellwert klassifiziert.

3 Ergebnisse

Tabelle 1 stellt die Klassifikationsergebnisse der beiden Ansätze gegenüber. Die Korrelation der beiden Verfahren ergab einen Pearson Korrelationskoeffizienten von $r = 0.62$. Eine genauere Betrachtung der einzelnen Probandengruppen ergab, dass die Verfahren in der Gruppe der AD Patienten mit $r = 0.68$ besser korrelieren. In den restlichen Gruppen, jeweils für sich betrachtet, korrelierten die Verfahren hingegen nicht mehr signifikant. Der Zeitaufwand für die manuelle Morphometrie betrug zirka 3-5 Minuten pro Proband. Der automatische Ansatz benötigt keine Interaktion und eine Rechenzeit von zirka einer Minute.

4 Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, dass ein erhöhter Wert des vollautomatisch bestimmten Indizes für Atrophie im Hippokampusbereich ein valider Indikator für eine spätere Konversion des Patienten zur Alzheimerdemenz ist. In früheren Studien wurde bereits nachgewiesen, dass das Verfahren eine gute Trennschärfe zwischen den Gruppen *Alzheimer* und *Gesund* liefert. Eine robuste Klassifikation zwischen gesunden Probanden und Patienten mit LKB gelang jedoch nicht. Auch die interaktiven Referenzverfahren verzeichneten hier keine guten Ergebnisse [11]. Die

Tabelle 1. Korrekturklassifikationsraten für die Unterscheidung von AD Patienten von gesunden Probanden sowie die Unterscheidung von später zur Alzheimerdemenz konvertierenden Patienten mit LKB (LKBc) von nicht konvertierenden Patienten (LKBn).

	AD/Gesund	LKBn/LKBc
Manuelle Morphometrie:		
Temporalhornweite	80.0%	55.6%
Automatische Morphometrie:		
Atrophieindex Hippokampus	90.0%	83.3%

hier vorliegende Studie demonstriert, dass sich die Gruppe der Patienten mit LKB signifikant in zwei Untergruppen aufteilen lässt, die der konvertierenden und die der nicht konvertierenden Patienten.

Mittels der zeitlich aufwändigeren, interaktiven Bestimmung der Temporalhornweite, die auf den gleichen Datensätzen durchgeführt wurde, konnten keine signifikanten Prognosen getroffen werden. Die Korrelation der beiden Verfahren ist nur bei der Gruppe der Alzheimerpatienten signifikant. Dies könnte darauf zurückführbar sein, dass die Atrophie im hippokampalen Bereich zwar messbar, aber noch nicht ausgeprägt genug ist, um eine Weitung der Ventrikelhörner zu verursachen. Außerdem ist die manuelle Vermessung bei ausgeprägten Ventrikelhörnern leichter und eindeutiger durchführbar.

Die Vorhersagegenauigkeit der automatischen Auswertung ist im Vergleich zu aktuellen Publikationen zu dieser Fragestellung sehr hoch. Nestor et al. geben keine Trefferwahrscheinlichkeiten an, erreichen aber über die semiautomatische Vermessung der Ventrikelvolumina ein Signifikanzniveau von $p = 0.027$ ($n=18$ konvertierende Patienten mit LKB) [7]. Mittels manueller Volumetrie erreichten Eckerström et al. nur in weniger als der Hälfte der Probanden mit LKB eine aussagekräftige Vorhersage des Krankheitsverlaufes [5]. Fan et al. beschränkten sich bei der Evaluation ihres Verfahrens auf die reinen Mini-Mental-Status-Testergebnisse (MMST) der Probanden im Verlauf eines Jahres. Die klinische Konversion zur Demenz wurde nicht in Betracht gezogen. Mit Hilfe hochdimensionaler Patternanalyse konnten so mit 87 prozentiger Treffsicherheit Personen identifiziert werden, deren MMST sich über die Grenzen eines bestimmten Schwellwertes hinaus verschlechterte [4]. Die besten Ergebnisse unter vergleichbaren Bedingungen erreichten Teipel et al. mit Trefferwahrscheinlichkeiten von bis zu 80% anhand von automatisierten Deformationsfeldanalysen segmentierter und registrierter CSF-Karten ($n=9$ konvertierende Patienten mit LKB) [6].

Die in dieser Arbeit erreichte Vorhersagegenauigkeit von 83.3% stellt im Vergleich zum aktuellen Stand der Forschung ein sehr gutes Ergebnis dar. Im Vergleich zu [7, 5] zeichnet es sich durch seine volle Automatisierung aus. Die einzelnen Verarbeitungsschritte sind anschaulich nachvollziehbar und visualisierbar. Sie stellen also nicht, wie es bei hochdimensionalen Klassifikationsverfahren oft der Fall ist, eine Blackbox dar, welche ein nicht nachvollziehbares Ergebnis berechnet (vergleiche [4, 6]). Die räumliche Integration der zugrundeliegenden z-

Score Karte und die einfache Schwellwertklassifikation haben den Vorteil, dass eventuell unstimmige Ergebnisse immer auf das zugrundeliegende Bildmaterial zurückgeführt werden können.

Der Zeitaufwand für die hier präsentierte Auswertung ist mit zirka einer Minute pro Bildvolumen äußerst gering. Die grundsätzlichen Voraussetzungen für den routinemäßigen Einsatz im Bereich der computergestützten Diagnose sind somit gegeben. Der nächste Schritt ist die Validierung der Methode anhand einer größeren, multizentrischen Datenbasis wie sie beispielsweise von der Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI, www.loni.ucla.edu/ADNI) zur Verfügung gestellt wird.

Literaturverzeichnis

1. Petersen R, Stevens J, et al. Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology*. 2001;56(9):1133–1142.
2. Lehericy S, Marjanska M, et al. Magnetic resonance imaging of Alzheimer's disease. *Eur Radiol*. 2007;17(2):347–362.
3. Albert M, DeCarli C, et al. The Use of MRI and PET for Clinical Diagnosis of Dementia and Investigation of Cognitive Impairment: A Consensus Report; 2004. Available at: <http://www.alz.org/Research/Papers/Imaging>.
4. Fan Y, Batmanghelich N, et al. Spatial patterns of brain atrophy in MCI patients, identified via high-dimensional pattern classification, predict subsequent cognitive decline. *Neuroimage*. 2007.
5. Eckerström C, Olsson E, et al. Small baseline volume of left hippocampus is associated with subsequent conversion of MCI into dementia: The Göteborg MCI study. *J Neurol Sci*. 2008;272(1-2):48–59.
6. Teipel S, Born C, et al. Multivariate deformation-based analysis of brain atrophy to predict Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *Neuroimage*. 2007;38(1):13–24.
7. Nestor S, Rupsingh R, et al. Ventricular enlargement as a possible measure of Alzheimer's disease progression validated using the Alzheimer's disease neuroimaging initiative database. *Brain*. 2008;131(Pt 9):2443–2454.
8. Gao F, Black S, et al. A reliable MR measurement of medial temporal lobe width from the Sunnybrook dementia study. *Neurobiol Aging*. 2003;24(1):49–56.
9. Zhang Y, Londos E, et al. Usefulness of computed tomography linear measurements in diagnosing Alzheimer's disease. *Acta Radiol*. 2008;49(1):91–97.
10. Fritzsche K, von Wangenheim A, et al. A computational method for the estimation of atrophic changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Comput Med Imaging Graph*. 2008;32(4):294–303.
11. Fritzsche K, Giesel F, et al. Quantifizierung neurodegenerativer Veränderungen bei der Alzheimer Krankheit - Evaluierung eines automatischen Verfahrens. *Proc BVM*. 2008; p. 363–67.