

Aus dem Institut für Medizinische Physik und Optische Diagnostik
CharitéCentrum 6 für diagnostische und interventionelle
Radiologie und Nuklearmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

"Methodische Untersuchungen zur Bildbearbeitung von
diaphanoskopischen Streulichtbildern und deren Fusion mit anderen
Modalitäten der Bildgebung“

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Urszula Joanna Zabarylo

aus Białystok

Datum der Promotion: 17.09.2021

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG	1
1. EINFÜHRUNG	3
1.1. Streulichtdiagnostik	3
1.2. Rheumatoide Arthritis (RA) - Kurze Beschreibung der Krankheit	4
1.3. Sinusitis-Nasennebenhöhlenentzündung - Kurze Beschreibung der Krankheit	4
2. MATERIAL UND METHODEN	5
2.1. Durchleuchtung der Fingergelenke	6
2.1.1. Aufbau des Licht-Scanners zur Transillumination der Fingergelenke	6
2.1.2. Preprocessing der Streulichtbilder	7
2.1.3. Preprocessing der Röntgenbilder	10
2.1.4. Registrierung der Streulichtbilder mit den Röntgenbildern	12
2.2. Durchleuchtung der Nasennebenhöhlen (NNH)	13
2.2.1. Aufbau des Diaphanoskopie-Messplatzes	13
2.2.2. Diaphanoskopie- Diagnoseassistent Software und Bildbearbeitung	14
3. ERGEBNISSE	16
3.1. Transillumination der Fingergelenke und Registrierung mit den Streulichtaufnahmen	16
3.2. Transillumination der NNH	20
4. DISKUSSION	20
5. LITERATURVERZEICHNIS	22
6. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	25
Eidesstattliche Versicherung	26
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen:	27
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	29
Lebenslauf	60
Vollständige Publikationsliste von Urszula Zabarylo	64
Danksagung	67

ZUSAMMENFASSUNG

Abstract (Deutsch)

Diese Dissertation beschreibt Anwendungen der Transilluminationsverfahren zur Identifizierung der rheumatischen Entzündung an kleinen Gelenken und der Entzündung der Nasennebenhöhlen. Es handelt sich dabei um multispektrale, optische Verfahren, die auf den physikalisch bedingten Erkenntnissen basieren, dass das Licht in gesundem und pathologischem Gewebe anders gestreut wird. Das Resultat der Durchleuchtung der Gewebe sind sog. diffuse Streulichtbilder, die vollkommen neue Informationen für die medizinische Diagnostik liefern. Diese Informationen können nur durch Anwendung der Bildbearbeitung hervorgehoben werden. Mit speziell entwickelten Bildverfahren wird den Bildern ein Skalenwert und eine Farbe zugeordnet, die das Ausmaß der Entzündung widerspiegeln. Durch diese Klassifizierung und Farbkodierung wird eine Visualisierung realisiert, die den Sehgewohnheiten der Ärzte entspricht. Die diagnostische Relevanz dieses Transilluminationsverfahrens konnte mit den etablierten klinischen Verfahren verifiziert werden. Um das wellenlängenabhängige Streuverhalten der Gewebe in einem informativen Farbbild einzubetten und die bei den Aufnahmen der Bilder entstandenen Bewegungsartefakte zu eliminieren, müssen die Bilder aufeinander registriert werden. In dieser Arbeit werden zwei Registrierungsverfahren beschrieben (rigide und elastische Registrierung). Weiterhin wird eine methodische Vorgehensweise beschrieben, um die Streulichtaufnahmen mit den Röntgenbildern zu fusionieren. Durch die Kombination dieser Modalitäten wird es einerseits möglich, die funktionellen Informationen, die die optischen Verfahren liefern, und andererseits die strukturellen und ortsabhängigen Informationen, die durch X-ray gegeben sind, in einem Bild zu vereinen. Dazu werden zahlreiche Methoden beschrieben, um die für die *Thin-Plate-Spline*-basierte Registrierung benötigte extrinsische Landmarker, in Form von Kanten, Gelenkmittelpunkten, Gelenkspalten sowohl in den Streulichtaufnahmen als auch in den Röntgenbildern zu extrahieren. Hierzu werden zuerst die Algorithmen zur Extraktion, zum Ausschneiden und Ausrichten der Fingerausschnitte aus den Radiogrammen vorgeschlagen. Eine der Methoden beschreibt die Bearbeitung der Röntgenbilder zur Ermittlung der Landmarker in PIP Gelenken nach der Polar Transformation der Radiogramme.

Für die Diaphanoskopie der NNH werden die Algorithmen beschrieben, um die Diagnoseempfehlung zur Sinusitis herzuleiten. Dabei werden die sog. Lichtsicheln, die durch eingestrahktes Licht über dem Gaumen entstehen und mit einer CCD Kamera frontal detektiert werden, qualitativ und quantitativ beschrieben. Es wird ebenso eine Falschkodierung mit einem Scoring Wert beschrieben, dessen diagnostische Aussagekraft mit den volumetrischen Ergebnissen der CT-Aufnahmen verglichen wird. Zusätzlich werden die morphologischen Deskriptoren vorgeschlagen, um den Verlauf der Entzündung anhand der Form und Größe der Sicheln zu beschreiben. Durch den Einsatz von geeigneten Auswerteverfahren (Bildbearbeitungsmethoden) können die vorgeschlagenen Transilluminationsverfahren wertvolle Ergänzungen zu etablierten diagnostischen Methoden vor allem bei Verlaufskontrollen liefern.

Abstract (English)

This dissertation describes applications of transillumination techniques to identify rheumatoid inflammation in small joints and inflammation of the paranasal sinuses. These are multispectral, optical methods based on the physically determined knowledge that light is scattered differently in healthy and pathological tissue. The result of the diaphanoscopy of the tissues are so-called diffuse scattered light images, which provide completely new information for medical diagnostics. This information can be highlighted only by using image processing methods. With specially developed processing methods, the images are assigned a scale value and a color that reflect the extent of the inflammation. By this classification and color-coding a visualization is realized, which corresponds to the visual habits of the physicians. The diagnostic relevance of these transillumination procedures could be verified with the established clinical procedures. In order to embed the wavelength-dependent scattering behaviour of the tissues in an informative color image and to eliminate the motion artifacts created when the images were taken, the images would have to be registered on each other. In this thesis, two registration procedures are described (rigid and elastic registration). Furthermore, a methodical procedure is described to fuse the scattered light images with the X-ray images. The

combination of these modalities makes it possible to combine the functional information provided by the optical methods on the one hand, and the structural and location-dependent information provided by X-ray on the other hand, into one image. For this purpose, numerous methods are described to extract the extrinsic landmarks required for thin-plate-spline-based registration in the form of edges, joint vertexes, joint gaps in the scattered light images as well as in the X-ray images. For this purpose, first the algorithms for extraction, cutting and alignment of the finger sections from the radiographs are proposed. One of the methods describes the processing of the radiographs to determine the landmarks in PIP joints after the polar transformation of the radiographs.

For the diaphanoscopy of the NNH, the algorithms are described to derive the diagnostic recommendation of sinusitis. So-called light sickles, which are created by illumination of light above the palate and detected by a CCD camera from outside, are described qualitatively and quantitatively. A color-coding is also presented with a scoring value whose diagnostic significance is compared with the volumetric results of the CT images. In addition, morphological descriptors are proposed to describe the extent of inflammation using shape and size of the sickle. By using the appropriate evaluation procedures (image processing methods), the proposed transillumination procedures can provide valuable additions to established diagnostic methods, especially in follow-up examinations.

1. EINFÜHRUNG

1.1. Streulichtdiagnostik

Die vorgestellte Arbeit hat zum Ziel, die Machbarkeit von Bildbearbeitungsmethoden zur Interpretation der Streulichtbilder in Hinblick auf die Gewinnung von diagnostischen Informationen für klinische Untersuchungen methodisch zu erproben.

Die optischen Diagnoseverfahren weisen eine Reihe sehr wichtiger Vorteile gegenüber anderen Diagnosemethoden auf. Sie sind vor allem zur funktionellen Diagnostik geeignet, sind nichtinvasiv, ohne Belastung der Patienten mit ionisierender Strahlung, erlauben überwiegend eine Online-Auswertung und können deshalb beliebig oft wiederholt werden. Außerdem sind sie sehr robust, meist kompakt in ihren Abmessungen und wartungsarm, sehr kostengünstig in der Anschaffung und im Unterhalt bei einer hohen Lebensdauer. Für eine Reihe von Erkrankungen und pathologischen Situationen werden oder liefern sie ergänzende Informationen. In letzter Zeit steht vor allem die Nutzung von Licht im nahen Infrarot-Bereich des Spektrums (600 nm bis 1000 nm) aufgrund der relativ großen Eindringtiefe zur zuverlässigen und effizienten Diagnose krankhafter Veränderungen im Fokus der Forschung. Bei Licht im sichtbaren und infraroten Spektralbereich treten unterhalb der thermischen Schwelle keinerlei Strahlenbelastungen auf, so dass alle Untersuchungen nichtinvasiv sind und z.B. beim „Monitoring“ (Verlaufskontrolle) beliebig oft wiederholt werden können. Allerdings sind sie primär nicht für die Abbildung von Strukturen geeignet, da Licht im Unterschied zu Röntgenstrahlen stark gestreut wird. Funktionelle Änderungen, wie z.B. Entzündungsvorgänge, können demgegenüber beobachtet werden. Die Transillumination mit Licht ist aus physikalischen Gründen auf Gewebeschichten von einigen Zentimetern Dicke beschränkt. Anatomische Beispiele sind die Orbita Bögen über den Nasennebenhöhlen und die kleinen Gelenke (Scheel et al., 2005) der oberen und unteren Extremitäten (Beuthan et al., 1993).

Die in der vorliegenden Dissertation beschriebenen Transilluminationsverfahren wurden in der AG Medizinische Physik und Optische Diagnostik entwickelt. In meiner Arbeit habe ich die zwei wichtigsten Anwendungen der Transillumination untersucht: Identifizierung der rheumatischen Entzündung an Proximalen InterPhalangeal-(PIP-) Gelenken und der Entzündung der Nasennebenhöhlen (Sinusitis). Die pathologischen Veränderungen in den Nasennebenhöhlen (NNH) und in den kleinen Gelenken lassen sich am deutlichsten im Vergleich zur erstmaligen Vorstellung des Patienten feststellen. Aus diesem Grund können diese Diagnoseverfahren vor allem in Hinblick auf eine engmaschige Verlaufskontrolle eingesetzt werden.

Ein Grund für die Nutzung von Licht besteht darin, dass bei pathologisch induzierten Veränderungen auch Änderungen der optischen Eigenschaften des Gewebes stattfinden. Im Falle der Gelenkentzündung manifestieren sie sich in den ersten Stadien der RA als Veränderungen innerhalb der Gelenkflüssigkeit (Trübung der Synovia) und des Kapselgewebes (Prapavat et al., 1997). Bei einer Entzündung der Nasennebenhöhlen (Sinusitis) werden die Änderungen durch die Einsammlung des Sekretes und Schwellung der Schleimhaut in den Nasennebenhöhlen verursacht. Der Ausgangspunkt zur Erprobung der optischen Verfahren ist somit die physikalisch bedingte Erkenntnis, dass das Licht im sichtbaren bzw. NIR Spektralbereich in gesunden und erkrankten Gelenken unterschiedlich gestreut wird. Die daraus entstandenen diffusen Streulichtbilder stellen eine vollkommen neue Information zur Verfügung, dessen diagnostische Relevanz an zahlreichen Patienten und Probanden ausgeweitet wurde. Da die Beurteilung der Streulichtbilder bisher nicht Gegenstand der Ausbildung von Radiologen und praktischen Ärzten war, war die Herleitung der Methoden, die eine Interpretation der multispektralen Streulichtbilder ermöglichen, der wichtigste Aspekt meiner Arbeit. Ich habe zahlreiche Bildverarbeitungsverfahren erprobt, um ein diagnostisches Bewertungsverfahren von Streulichtbildern am Beispiel der RA der kleinen Gelenke und der Sinusitis zu optimieren.

Ein weiterer Aspekt meiner Arbeit bezog sich auf die multimodale Darstellung von konventionellen Röntgenaufnahmen in Kombination mit Streulichtbildern. Durch die Fusion von Bildern einer neuen Modalität mit Röntgenaufnahmen konnte die Schwelle der diagnostischen Unsicherheit in den Sehgewohnheiten der Radiologen überwunden werden. Die Röntgen- und Streulichtbilder sind komplementär hinsichtlich ihrer Ortsauflösung und damit genuin für eine multimodale Bildgebung prädestiniert. Durch eine neue Kombination von Licht/Röntgen mit der Information über die Struktur aus den Röntgenaufnahmen – unter Einbeziehung evtl. sichtbarer RA-Zeichen – und der funktionellen Aussage der Streulichtbilder ergeben sich Möglichkeiten, eine qualitativ neue Stufe der Diagnosesicherheit zu erzielen. In

Hinsicht auf eine Verbesserung des diagnostischen Werts gegenüber der getrennten Beurteilung der Röntgen- und optischen Aufnahmen habe ich die Bildbearbeitungsverfahren zur Fusion und Überblendung dieser beiden Modalitäten untersucht. Darüber hinaus habe ich besonderen Wert auf die automatische Erkennung der PIP Gelenke in den Röntgenbildern sowie auf die Extraktion der zur Registrierung mit den Streulichtbildern relevanten Landmarker gelegt. Zur Beurteilung der Entzündung der Nasennebenhöhlen habe ich Algorithmen, die eine Extraktion der Lichtsicheln, ihre quantitative Beschreibung und eine skalenbasierte Einschätzung des Entzündungsverlaufs ermöglichen, vorgeschlagen.

1.2. Rheumatoide Arthritis (RA) - Kurze Beschreibung der Krankheit

Der häufigste Vertreter von indifferenten Gelenkbeschwerden sind die chronischen und progressiven Autoimmunerkrankungen wie die Rheumatische Arthritis (RA). Laut einer Robert Koch Institut sind in Deutschland etwa 0,5% bis 0,8% der erwachsenen Bevölkerung von der RA betroffen. Es handelt sich also um eine Volkskrankheit. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird in vielen statistischen Untersuchungen mit ca. 20-30 je 100.000 Männer und mit 40-60 je 100.000 Frauen pro Jahr angegeben (RKI | GBE-Themenheft 49: *Entzündlich-rheumatische Erkrankungen*, 2010), davon mehr als 1000 juvenile RA (Lebensalter unter 16 Jahre). Insgesamt sind circa 450 verschiedene Formen von Rheuma bekannt; die Diagnose ist daher schwierig und kann gezielt meist nur von Fachärzten (Orthopäden, Rheumatologen) gestellt werden. Die RA beginnt in etwa 85 % der Fälle vorwiegend an den kleinen Gelenken, insbesondere den Fingergelenken, selten jedoch im Stütz- und Bindegewebe des ganzen Körpers. Deshalb sagt der Rheumatologe auch, die Hände seien die Visitenkarte eines Rheumatikers.

Die Ursachen für rheumatische Erkrankungen sind bis heute unklar. Das Immunsystem bildet gegen das körpereigene Gewebe spontan Antikörper. Klinisch manifestieren sich die Frühstadien der Erkrankung durch eine Dickenzunahme der *Membrana Synovialis*. Es bilden sich neue Blutgefäße, die einen Durchtritt (Diapedese) der Lymphozyten aus dem Blut in die umliegenden Bereiche ermöglichen. Unter der großen Zahl der von in Gelenkkapseln infiltrierten Leukozyten befinden sich die T-Lymphozyten, B-Lymphozyten und Makrophagen. Durch die veränderte Aktivität der T-Zellen und Freisetzung von Zytokinen kommt es zu einer gesteigerten Differenzierung von B-Zellen (B-Zell-Proliferation) in Plasmazellen und damit zu einer vermehrten Bildung von Autoantikörpern, wie z.B. den IgG- und IgM-Rheumafaktoren, die sich zu Immunkomplexen assoziieren. Der Verlust an Proteoglykanen aus den Knorpelschichten führt zu weiteren Autoimmunreaktionen gegen Kollagen und Zerstörung des Knorpels. Die einschichtige Synovialendothelmembran wandelt sich in ein mehrschichtiges, zottig proliferierendes Gewebe um (sog. Pannus Bildung). Ähnlich wie bei den Tumoren, wachsen infiltrativ die transformierten Synovialzellen in benachbartes Gewebe und zerstören den angrenzenden Knorpel, die Sehnen und Knochen.

Für die Bildgebung bei der rheumatoiden Arthritis stehen konventionelle Röntgendiagnostik, Sonographie, Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie und Szintigraphie zur Verfügung. Röntgenbilder galten bisher als Goldstandard der Bildgebung (van der Heijde, 2000a; van der Heijde 2000b; Ory, 2003; Llopis et al., 2017). Die Visualisierung der in den Weichteilen ablaufenden pathologischen Prozesse ist besonders in der Frühphase der Erkrankung von Bedeutung. Deswegen wird ständig nach neuen bildgebenden Verfahren gesucht, die eine Alternative zu bisher vorhandenen Methoden darstellen. Die hinreichende Transparenz der Fingergelenke ist für den Einsatz der Licht-Transillumination für diagnostische Zwecke von Vorteil.

1.3. Sinusitis-Nasennebenhöhlenentzündung - Kurze Beschreibung der Krankheit

Die Nasennebenhöhlenentzündung (Sinusitis) ist ebenso eine Volkskrankheit. Allein in Deutschland kommt es jährlich zu mehr als fünf Millionen Erkrankungen. Etwa jeder siebte Erwachsene hat mindestens einmal im Jahr eine Sinusitis, die oft mit Zahnentzündungen einhergeht. Es ist ein entzündlicher Prozess der Schleimhaut einer oder mehrerer in den Nebenhöhlen luftgefüllten Hohlräumen im Gesichtsschädel. Der *Sinus maxillaris* gehört zur Gruppe der Nasennebenhöhlen - Lufthöhlen, die in den Schädelknochen um und innerhalb der Nasenhöhle liegen. Zusätzlich zu den o.g. Höhlen gibt es Stirnhöhlen, Siebbeinhöhlen und eine Keilbeinhöhle. Alle diese Höhlen sind mit kleinen Öffnungen und Tubuli mit den Nasenhöhlen verbunden.

Werden diese kleinen Öffnungen blockiert/geschlossen, kommt es z.B. zur Einsammlung von Mikroben im Sinus und einer daraus folgenden Entzündung. Die häufigsten Auslöser/Erreger der Erkrankung sind die Rhino-, Korona- bzw. Adenoviren, aber auch Bakterien, Pilze oder Allergien. Je nach Verlaufsdauer

unterscheidet man zwischen akuter, akut rezidivierender und chronischer Sinusitis. Anatomische und funktionelle Einengungen durch Schleimhautentzündungen und nachfolgende Schleimhautschwellungen führen zu einer Störung von Drainage und Ventilation der Kieferhöhle (und anderen Nasennebenhöhlen). Klinisch wird zusätzlich zur Feststellung einer Schleimhautschwellung eine Differenzierung anhand des sich in Nebenhöhlen bildenden Sekrets vorgenommen: katarrhalisch (wässrig), hämorrhagisch (blutig) und purulent (eitrig). Die Beschwerden halten bei einer akuten Nasennebenhöhlenentzündung ca. 10-14 Tage an. Nicht ausgeheilte Entzündungen führen oft zu rezidivierenden Infektionen.

Der beste Indikator ("gold standard") (Axelsson et al., 1973; Evans et al., 1975; Varonen et al., 2003)) zur Diagnose einer Sinusitis ist die Gewinnung einer bakteriellen Kultur durch Punktion der Nasennebenhöhlen. Die bequemste Methode der instrumentellen Diagnose einer Sinusitis ist die konventionelle Röntgenaufnahme oder die Computertomographie der Nasennebenhöhlen. Häufig werden bis zur sicheren Diagnosestellung mehrere Verfahren angewendet, die sich aufgrund ihrer unterschiedlichen Aussagekraft ergänzen. So ist auf einem Röntgenbild eine Verschattung, auf dem Computertomogram eine hypodense oder hyperdense Struktur und im Ultraschall eine echodichte Struktur erkennbar. Die Häufigkeit von Entzündungen im Kopfbereich ist mit einer hohen Strahlenbelastung in einer sensiblen Körperregion (potentielle Induzierung von Hirntumoren, Trübung der Augenlinsen etc.) bei der Erstdiagnose und der Verlaufskontrolle verbunden. Besonders bei Schwangeren und Kindern sind Röntgenuntersuchungen (Projektion und CT) ausgeschlossen. Eine Diagnosemöglichkeit ohne Strahlenbelastung, die außerdem noch preiswert ist, stößt daher bei HNO-Ärzten und Zahnmedizinern auf großes Interesse.

2. MATERIAL UND METHODEN

Die Geräte für die Transillumination der Gelenke und Nasennebenhöhlen bestanden zur Zeit der Ausführung der Untersuchungen aus zwei Komponenten: Lichtquelle (Laser, LEDs, Halogen Lampe) und Detektionseinheit (CCD Kamera). Die Prototypen mit zurzeit existierender Software ermöglichten nur beschränkt die Aufnahme und das Abspeichern der nativen Grauwertbilder. Erst durch Einsatz von zusätzlichen Routinen (externe Software) konnten die Bilder bearbeitet und ausgewertet werden. Zur Evaluierung der Bildbearbeitungsmethoden habe ich die Mathematica® Software (Wolfram Research) genutzt. Mathematica ist eine Visualisierungsplattform und eine Skript Sprache, die lediglich für die prozedurale Programmierung konzipiert ist, wobei die Funktionen in Form von sog. Packages zusammengefasst werden können. Die festgebauten Bibliotheken der Mathematica® Versionen 7 & 8, die zurzeit zur Datenerhebung und Auswertung genutzt worden sind, wurden nur knapp mit fertigen Image-Processing- Befehlen ausgestattet. Ein nicht kommerziell verfügbares „Digitale Image“ Package von Herrn Dr. Jens-Peer Kuska und Herrn Patrick Scheibe (Translational Centre for Regenerative Medicine (TRM), Universität Leipzig,) wurde mir zur Verfügung gestellt, um die „Basic“ Funktionen der Registrierung zu erproben.

Für die methodische Erprobung der Bildbearbeitungsroutinen zur Fusion der Streulichtbilder der PIP Handgelenke mit Röntgenaufnahmen wurden vorhandene Röntgenbilder von Händen und Streulichtaufnahmen verwendet. Zur Evaluierung und Erprobung der Algorithmen für die Extraktion der Finger und zur Bestimmung der Landmarker in Röntgenbildern der RA Patienten wurden anonymisierte Röntgenaufnahmen durch das Immanuelkrankenhaus (Standort Wannsee) zur Verfügung gestellt. Mit einem hochauflösenden Scanner ScanMaker 1000XL (Microtec International) mit einem Scannerbrett der Größe 30x42cm wurden die Röntgenaufnahmen digitalisiert. Eine Auflösung von 6400x3200 dpi ermöglicht die Erfassung von kleinen Details.

Weitere Aufnahmen von Patienten mit dem Lichtscanner (incl. einigen Röntgenbilder) stammen aus der Klinik für Rheumatologie der Charité. Die nativen Streulichtbilder wurden im Rahmen von im 2016 an der Medizinischen Fakultät der Charité-Universitätsmedizin Berlin vorgelegten Dissertation „*Evaluation einer neuen lichtoptischen Untersuchung (Lichtscan) in der Differenzierung von entzündlichen und nicht entzündlichen Veränderungen der proximalen Interphalangealgelenke durch den Vergleich zur Arthrosonographie und dem klinischen Untersuchungsbefund*“ von Frau Isabella Amitai aufgenommen. Diese Patientendaten wurden von mir für die Zwecke dieser Studie ausgewertet und dann in der Dissertation von Frau Amitai sowie der **Publikation 4** genutzt. Die Studie wurde durch das Ethikkomitee der Georg-August-Universität in Göttingen genehmigt (siehe **Publikation 4**).

Für diaphanoskopische Streulichtaufnahmen der Nasennebenhöhlen wurden die Patienten in die HNO-Abteilung der Charité im Rahmen einer Vergleichsstudie „Diaphanoskopie vs CT“ (bewilligt durch Ethikkommission der Charité - EA1/029/13) rekrutiert. Es wurden 103 Probanden (46 Frauen und 57 Männer) im Alter zwischen 9 und 82 Jahren durch das ärztliche Personal in der HNO Klinik der Charité vermessen (Co-Autoren der **Publikation 1**: K. Stölzel und S. Koß).

2.1. Durchleuchtung der Fingergelenke

Das Konzept des Vorgehens zur Gewinnung der diagnostischen Relevanz der Streulichtbilder sowie zum Preprocessing der Streulicht- und Röntgenbilder bis zur Fusion der beiden Modalitäten ist in Abb. 1 schematisch dargestellt.

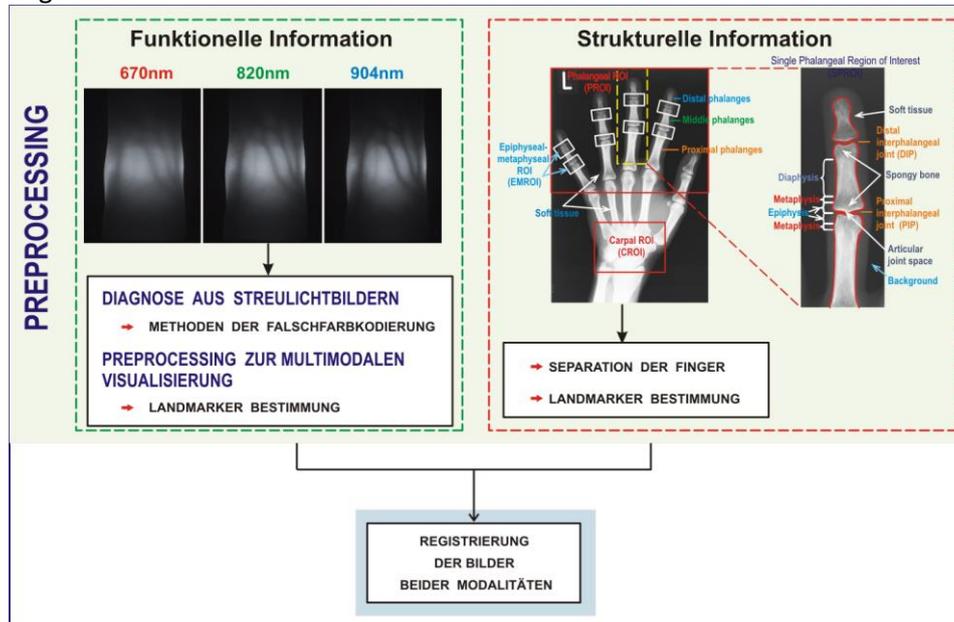


Abb. 1. Konzept der durchgeführten Bildbearbeitungsverfahren

2.1.1. Aufbau des Licht-Scanners zur Transillumination der Fingergelenke

Die Transilluminationseinheit (Licht-Scanner) mit Laserdioden zur Durchleuchtung der Fingergelenke wurde im Rahmen eines ProFIT Kooperationsprojektes zwischen der AG Medizinische Physik und Optische Diagnostik (Charité CC6) und der Firma Laser und Medizin Technik Berlin GmbH gebaut. In einem weiteren Kooperationsprojekt mit der Firma Smart Laser System GmbH entstand ein Prototyp, bei dem die Laserdioden gegen LED-Lichtquellen getauscht wurden. Beide Geräte bestehen aus einem Kopf, in dem die Lichtquellen eingebaut sind und einem Gerüst, das aus Fingerhalterung, einer bequemen Handauflage (Durchmesser von 30cm) und einer Box für eine CCD Kamera zusammengebaut ist. Das gleiche Gerüst konnte für die Variante mit Lasern und für die Variante mit LEDs genutzt werden. Es wurden Wellenlängen von 670nm/690nm, 820nm und 904nm für die Transillumination der Fingergelenke verwendet.

Der Aufbau des Licht-Scanners wurde in **Publikation 2**, **Publikation 3** und **4** beschrieben.

Um die Streulichtbilder von Fingergelenken zu gewinnen, musste für jede Licht-Wellenlänge die Belichtungszeit der Kamera manuell eingestellt werden. Dabei wurde empirisch die Helligkeit des Bildes eingeschätzt, um eine Über- oder Unterbelichtung der Bilder zu vermeiden. Vor allem bei rheumatischen oder dickeren Fingern ergaben sich die Belichtungszeiten über mehrere hundert Millisekunden hinaus. Durch diese Verzögerung kam es bei der Aufnahme von Bildern bei mehreren Wellenlängen zu Bewegungsartefakten. Um die Streulichtaufnahmen zu standardisieren, habe ich Algorithmen für die Belichtungszeitkorrektur (Helligkeitsanpassung) evaluiert. Die Bewegungsartefakte wurden durch die nachfolgende Registrierung der Streulichtbilder von mehreren Wellenlängen eliminiert. Nach der Bildregistrierung konnte ich die charakteristischen Attribute aus multivalenten Datensätzen in ein maßgebendes Modell berechnen. Alle notwendigen Bildbearbeitungsroutinen zum Preprocessing und Auswertung der Streulichtaufnahmen und Röntgenbilder habe ich in Mathematica® in Form von Skripten,

Packages und userfreundlichen GUIs entwickelt, implementiert und an einer Reihe von Bildern von gesunden und rheumatischen Fingergelenke erprobt.

2.1.2. Preprocessing der Streulichtbilder

HINTERGRUNDKORREKTUR UND HELLIGKEITSANPASSUNG

Trotz der Abschirmung der Fingergelenke vom Einfluss des Tages- und Seitenlichts durch die eingebaute Blende an der Fingerhalterung war es notwendig, den Hintergrund aus den Streulichtbildern zu extrahieren. Hierzu habe ich für jedes Streulicht die Binärmasken berechnet, indem ich die Positionen der positiven bzw. negativen Ausschläge der ersten Ableitung vom Intensitätsprofil jeder Bildzeile des jeweiligen Streulichtbildes bestimmt habe. Mit diesem kantenbasierten Verfahren war es möglich, für ein Bild eine Maske zu erzeugen, die dann nach der Multiplikation mit dem Originalbild eine Hintergrundkorrektur erlaubte. Dieser Vorgang wurde in **Publikation 2** und **Publikation 3** beschrieben.

Um die Bilder der unterschiedlichen Wellenlängen miteinander zu vergleichen, habe ich die Intensitätsverteilungen skaliert. Dazu habe ich zwei Methoden vorgeschlagen:

➤ **Anwendung des kumulativen Histogramms als Transferfunktion.**

Die Helligkeitsanpassung geschah mit einer (LUT)-Look-Up-Tabelle, indem jedem Grauwert G (wobei $G \in \langle 0, 1, \dots, G_{MAX} \rangle$) im „Urbild“ einen Grauwert $\hat{G} = LUT(G)$ im Zielbild zugewiesen wird. Da auf das Bild bei der sichtbaren Wellenlänge von 670nm/690nm die beiden anderen Bilder von 820nm und 904nm registriert wurden, wurde „670nm/690nm“ als Referenzbild („Urbild“) gewählt (das Vorgehen ist in **Publikation 3** beschrieben.)

➤ **Ermittlung der optimalen Belichtungszeit**

Dafür wurde der Mittelpunkt des Fingergelenkes bestimmt und die mittlere Helligkeit in seiner kreisförmigen ROI im Fingermittelpunkt und dem Radius gleich 5% der Breite des Fingers berechnet. Für die Korrektur der Helligkeit wird iterativ nach einem Multiplikationsfaktor bzw. Belichtungszeit der Kamera gesucht, bei der sich eine mittlere Helligkeit in der ROI von ca. 100 ergibt. Dieser iterative Algorithmus wurde dann von der Firma LMTB GmbH in die Software des Licht-Scanners fest implementiert.

REGISTRIERUNG DER STREULICHTBILDER

Durch Überlappung der Streulichtbilder wurden die Informationen, die von 3 verschiedenen Wellenlängen stammen, in einem Musterbild eingebettet, so dass das resultierende Bild die charakteristischen Attribute aus den multivalenten Datensätzen beinhaltet. Bei einem sog. Pseudo-Farb-Bild wurden die gewichteten Informationen der Farbkanäle in einem Farbraum zusammengefügt, indem die jeweiligen Wellenlängen von 670/690, 820 und 904 nm entsprechend dem roten, grünen und blauen Kanal zugeordnet wurden. Mögliche Bewegungsartefakte, die bei Aufnahmen von mehreren Wellenlängen entstanden, führten bei der Überlappung der Bilder zu einer Informationsverfälschung. Aus diesem Grund musste vor der Überlappung der Farbkanäle eine Registrierung erfolgen.

Für die unterschiedlichen Registrierungsmethoden habe ich die Routinen in Mathematica® (Wolfram Research) geschrieben.

➤ **Mutual Information (Rigide Registrierung)**

Für die Ausrichtung der multimodalen Bilddaten wurde ein informationstheoretisches Maß, die sog. Mutual Information, als Gütekriterium verwendet. Dafür werden die Entropien der Intensitätsverteilungen der Bilddatensätze berechnet. In Bezug zur Intensitätsverteilung des Referenzdatensatzes $R(x)$ und des transformierten Bilddatensatzes $T(t(x))$ ist die Mutual Information (MI) gegeben durch:

$$MI_{R(x),T(t(x))} = H_{R(x)} + H_{T(t(x))} - H_{R(x),T(t(x))}$$

Durch die Transformation t wird die Entropie $H_{R(x),T(t(x))}$ der gemeinsamen Intensitätsverteilung reduziert/verringert und die Mutual Information $MI_{R(x),T(t(x))}$ bei der Registrierung zweier Bilddatensätze erhöht. Bei der Suche nach einer geeigneten Transformation t wird nach einer Maximierung der MI gestrebt (Handels, 2009). Dafür werden die Bilder gegeneinander verschoben (Translation) und bei jeder

Verschiebung wird die MI berechnet. Der Vektor, bei dem die größte MI (bzw. die niedrigste "Joint-Entropy") auftritt, wird für die Translation der Bilder benutzt.

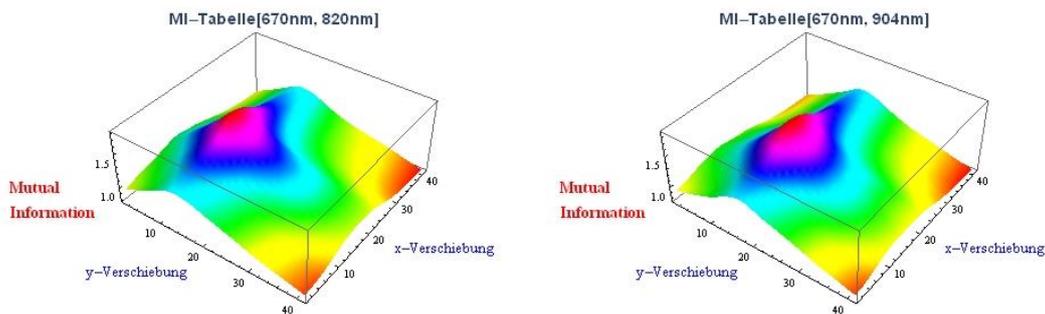


Abb. 2. Mutual Information für Translationen in X und Y- Richtung im Bereich von $\{-20,20\}$ Pixeln

➤ **Elastische Registrierung** (Fischer et al., 2003; Amit, 1994)

Mit Anwendung der Routinen aus den nicht kommerziell verfügbaren „Digital Images“ Mathematica Packages von Herrn Dr. Jens-Peer Kuska konnte ich die Registrierungsverfahren für die Streulichtbilder erproben. Die mathematischen Formulierungen der elastischen Registrierungsverfahren wurden in den beiden Veröffentlichungen: **Publikation 2** und **Publikation 3** dargestellt. Die „Fluid“-Registrierung ist ein Spezialfall unter den elastischen Registrierungsverfahren mit einem „Fluid-Flow“-Regularisierer (Kuska et al., 2008). Dabei werden die Deformationsgeschwindigkeiten bestimmt, die nach der Integration über die Zeit die eigentlichen Verzerrungen des Bildes ergeben. Die Abbildung 3 zeigt am Beispiel eines synthetischen Bildes die entsprechenden „Verzerrungsfelder“ an.

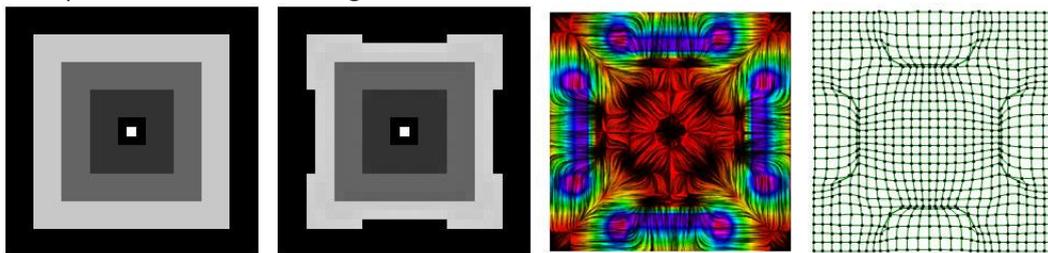


Abb. 3. Musterbild $S(\vec{x})$, Templatebild $T(\vec{x})$, Deformationsgeschwindigkeitenfeld, Verzerrungsfeld.

FALSCHFARBDAARTELLUNG DER STREULICHTBILDER

➤ **Gauß'sches Farbmodell**

Da die Differenzierung zwischen pathologischen und gesunden Zuständen anhand von Streulichtbildern bei mehreren Wellenlängen durch den Menschen nur intuitiv erfolgen kann, habe ich nach Algorithmen der Falschfarbdarstellung gesucht, die diagnostisch wichtige Bildinhalte hervorheben und es erlauben, diese visuell darzustellen. In zwei für die Dissertation relevanten Veröffentlichungen (**Publikation 2** und **Publikation 3**) habe ich ein Modell für die Falschfarbdarstellung nach (Geusebroek et al., 2000; Geusebroek et al., 2001; Geusebroek et al., 2003) vorgeschlagen, das auf einer linearen Transformation bzw. Umwandlung des XYZ-Farbraums in ein Gaußsches Farbmodell basiert, das dem menschlichen visuellen System am ähnlichsten ist.

Die Erwartung der Radiologen basiert auf sehphysiologischen Farbwahrnehmungen; deswegen war es bei der Falschfarbkodierung sehr wichtig, dass die Farbnuancen eine Differenzierung zwischen gesunden und rheumatoiden Gelenken ermöglichen. Der erwünschte Effekt der Farbkodierung, der den Sehgewohnheiten der Ärzte entspricht, konnte durch eine Rotation und eine zusätzliche Invertierung der ausgewählten Farbkanäle erreicht werden (Darstellung in **Publikation 2** versus **Publikation 3**).

➤ **Kontrastbasierte Falschfarbkodierung**

Eine weitere Farbkodierung, die einen kontinuierlichen Übergang zwischen verschiedenen Stadien der Gelenke darstellt, kann auch mit einer Funktion realisiert werden, die selbst eine glatte Übergangscharakteristik besitzt. Dabei musste ebenso beachtet werden, dass die Kodierung den Erwartungen der Ärzte entspricht und eine Differenzierung der Krankheitsstadien der Gelenke mittels einer kontinuierlichen Farbskala erfolgt. Solche Eigenschaften bietet die Gaußsche Fehlerfunktion:

$$\operatorname{erfc}(z) = 1 - \operatorname{erf}(z) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_z^{\infty} e^{-\tau^2} d\tau$$

Als Parameter der Fehlerfunktion wurde für die Erstellung des RGB-Falschfarbkodierung das Verhältnis des Michelson Kontrastes zwischen Bildern von 904nm und 670nm bzw. 690nm verwendet. Der Kontrast der Streulichtbilder wurde in einer kreisförmigen Region mit einem Radius von 0.85% der Fingerbreite berechnet.

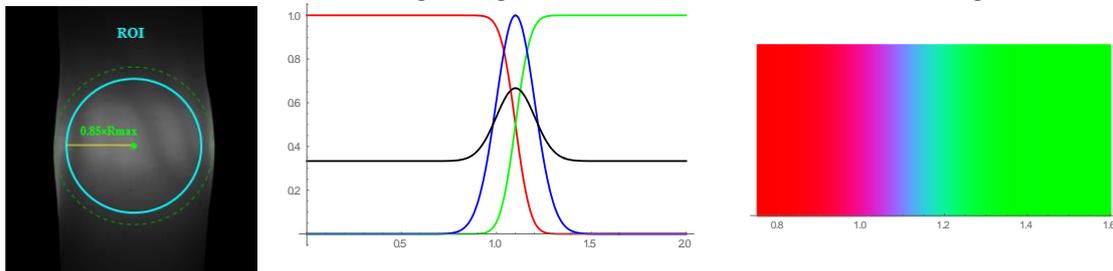


Abb. 4. Auswahl der ROI im Streulichtbild zur Berechnung des Kontrastes (links), Funktionen zur Berechnung der Farbkodierung (Mitte), Farbkeil als Funktion des Kontrast-Verhältnisses (Rechts)

➤ Segmentierung und Clustering

Für die Segmentierung wurden die Pseudo-Farb-Bilder benutzt, die durch den Einsatz der Registrierung gefolgt von der Zuordnung der Wellenlängen im RGB-Raum und der Überlappung der RGB-Kanäle berechnet wurden. Als geeigneter Segmentierungs-Algorithmus hat sich unter anderem das Mean-Shift Verfahren (Comaniciu et al., 2002) erwiesen. Die ermittelten Referenz-Dichte-Maxima dienen dann bei allen anderen Bildern für die endgültige Farbzuzuordnung mittels eines von McQueen entwickelten K-Means Clustering-Algorithmus (MacQueen, 1967) in einem CIE Luv Farbraum. Die jeweiligen Cluster wurden hier durch Zentren repräsentiert, die mittels eines Mean-Shift-Verfahrens an einem Referenzbild (gesunder Proband) bestimmt wurden. Durch das Festlegen der Farbzentren in Bezug auf ein Referenzbild wird ein gewisser Zusammenhang zwischen den Segmentierungsergebnissen erzielt. Auf diese Weise bleibt die Anzahl der Farbcluster für alle Bilder konstant.

Das gleiche K-Means-Clustering-Verfahren habe ich auch an segmentierten Bildern nach (Gajewski et al., 2008) erfolgreich erprobt. Um diagnostisch relevante Aussagen zu treffen, wurde die Zahl der Cluster auf 7-9 festgelegt. Die Farben der jeweiligen Cluster wurden nach Rücksprache mit Rheumatologen ausgewählt. Mitten im Gelenk wurde dann eine rechteckige **Region Of Interest (ROI)** definiert. Dem untersuchten Fingergelenk wurde dann der Score-Wert, der gleich der höchsten Nummer der Cluster ist, der im ROI vorhanden ist, zugewiesen. Um Unter- und Überklassifizierung zu vermeiden, wurde für die Scorezuordnung nur die Clusterregionen berücksichtigt, dessen Fläche in der durch ROI angrenzenden Region mindestens 100 Pixel beträgt.

BESTIMMUNG DER LANMARKER IN STREULICHTBILDERN

Als Landmarker werden hier vor allem intrinsische Merkmale betrachtet, wie z.B. Kanten, Konturen und die Position des Gelenkspaltes bzw. die Gelenkmitte, die durch Bildbearbeitungsmethoden extrahiert werden können. In den Streulichtbildern sind die Strukturen der Gefäße bei unterschiedlichen Wellenlängen unscharf und diffus zu sehen. Obwohl die Gefäße von verschiedenen Autoren selbst als Identifikationsmerkmal ähnlich einem Fingerabdruck definiert werden, kann man sich hier nicht an Position und Struktur der Gefäße orientieren. Die dunkel abgebildeten Blutgefäße wirken eher störend bei der Interpretation des Streulichtbildes und sind bei 904nm am deutlichsten zu sehen. Aus diesem Grund werden für die Bestimmung der Gelenkmitte nur Bilder der 670nm Wellenlänge verwendet. Ein Gelenkspalt manifestiert sich in den Streulichtbildern durch ein helles Areal in der Fingermitte. Um den Bereich aus dem Gesamtbild der Finger hervorzuheben, wird nach einem Algorithmus gesucht, der möglichst genau die Aufhellung in der horizontalen Ebene der Fingermitte identifiziert. Dazu wurden iterative Segmentierung, Binarisierung, Glättung und Skeletonisierung verwendet. Die vorherige Registrierung der Streulichtbilder miteinander gewährleistet eine präzise Überlappung der Streulichtbilder und somit die Identifizierung der gemeinsamen Lage des Gelenkspaltes für alle Wellenlängen. Zur Extraktion der „Finger“-Kanten wird die zuvor bei der Hintergrundextraktion berechnete Binärmaske genutzt. Die „Finger“-Kanten zusammen mit dem Punkt im

Gelenkspaltmitte wurden dann als intrinsische Landmarker für die TPS-Registrierung mit den Röntgenbildern benutzt. Die Methoden wurden in der **Publikation 3** beschrieben.

2.1.3. Preprocessing der Röntgenbilder

Die Bildbearbeitungsmethoden an Handradiographen wurden in der diagnostischen Radiologie vor allem für die Knochenextraktion und zum Nachweis einer Gelenkspaltverschmälerung („joint space narrowing“) konzipiert (Bielecki et al., 2008; Sharp et al., 2000; Angwin et al., 2001; Arbillaga et al., 2002; Guermazi et al., 2004; Kijowski et al., 2006; Jacobson et al., 2008). Für die existierenden Algorithmen ist die Auflösung der Bilder weniger relevant, da die Knochen als genügend scharfe und helle Strukturen auf den Handradiographen dargestellt sind. Die hier dargestellten Verfahren haben demgegenüber das Ziel, bisher wenig untersuchte Strukturen wie Weichteilgewebe in den Röntgenbildern hervorzuheben. Für die kantenbasierte Registrierung habe ich Algorithmen vorgeschlagen, um die die Fingerausschnitte aus dem Handradiogramm zu extrahieren und entsprechend auszurichten. Nach der Extraktion der Fingerausschnitte und vertikaler Ausrichtung wurden die Landmarker entlang der Hautkonturen und der PIP Gelenk-Mittelpunkte bestimmt.

SEPARATION DER FINGER IN RÖNTGENBILDERN

Da die untere Handregion (Bereich des Handtellers) für die weitere Berechnung nicht gebraucht wird, wird sie entfernt. Eine brauchbare Röntgenausschnitt-Region für die weitere Bearbeitung kann durch die Evaluierung ein-dimensionaler Projektionen des Bildes in die x-y Ebene gefunden. Eine Projektion des Bildes in die x-y-Ebene wird wie folgt definiert (Efford, 1994):

$$p(x) = \sum_{y=0}^{N-1} I(x,y)|_{(x,y) \in H} ; p(y) = \sum_{x=0}^{M-1} I(x,y)|_{(x,y) \in H} ; x = 0,1, \dots, M-1 \text{ und } y = 0,1, \dots, N-1 ; H - \text{Pixel der Handmaske}$$

Die Maxima in $p(x)$ entsprechen der vertikalen Mittellinie, die die Knochen des Mittelfingers, den zentralen Mittelhandknochen und den Kopfbeinknochen durchschneidet. Das Maximum von $p(y)$ definiert eine horizontale Linie, die alle fünf Mittelhandknochen und das Fingergrundglied durchschneidet. Eine vertikale Linie durch ein Maximum von $p(x)$ wird sich mit der Projektion $p(y)$ in einem Punkt überkreuzen. Dieser Schnittpunkt dient als Basis für die Festlegung einer ROI der Hand. Die berechneten lokalen Maxima der geglätteten Röntgenausschnitte entsprechen dann der anatomischen Mitte der Finger.

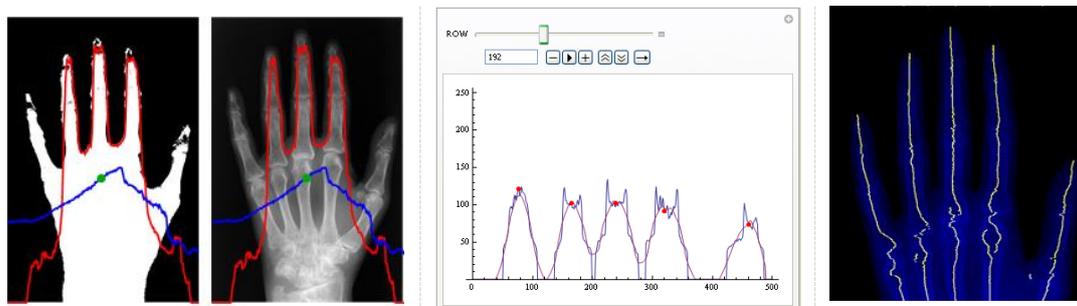


Abb. 5. Projektionen $p(x)$ (rot) und $p(y)$ (blau) einer Handmaske mit Schnittpunkt (links), Ermittlung der Position der Fingermitten (Mitte), Überlappung der Linien mit dem Röntgenbildausschnitt (rechts)

Danach konnten die Positionen der Linien bestimmt und mit einer linearen Funktion gefittet werden. Aus der Steigung der linearen Funktionen wurden dann die Winkel zur x-Achse für die Drehungen genutzt.

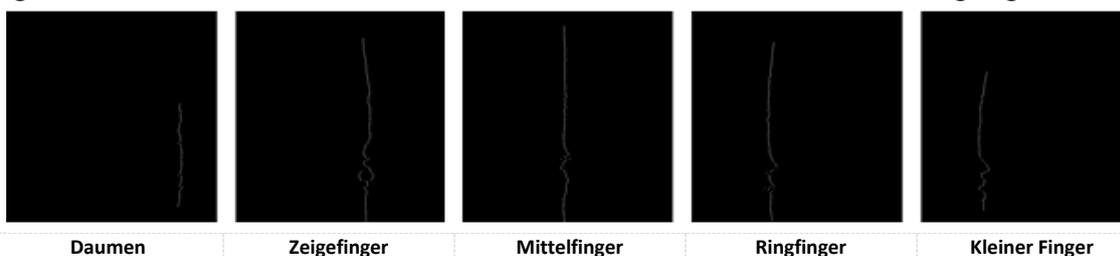




Abb. 6. Drehung der Finger

Da die Positionen der Skelette nach dem Drehen bekannt sind, ist es möglich, die Abstände zwischen den Fingern in den jeweiligen Bildern zu berechnen und mit einem festen Offset die ROIs mit den Fingern auszuschneiden.

Die Trennung des unbrauchbaren Bereiches des Handtellers konnte auch durch die Anwendung der ellipsenförmigen Masken nach vorheriger Glättung und Binarisierung der Röntgenaufnahmen mit gewöhnlichen Methoden nach Otsu Verfahren (Otsu, 1979), erfolgen. Sobald die Binärbereiche gut ermittelbar sind, konnten dann durch Auswertung der Zentralmomente für die jeweilige Maske des Fingers die Drehwinkel ermittelt werden. Nach Rotation um jeweils einen Winkel α_n $n \in \langle 1, 5 \rangle$ wurden dann als nächstes die ROIs um jeden Finger mit festem Offset ausgeschnitten.

BESTIMMUNG DER LANDMARKER IN RÖNTGENAUSSCHNITTEN DER FINGER

Die Qualität der Röntgenaufnahmen, das Alter der Patienten sowie die degenerative Veränderung der Knochen, die infolge der rheumatischen Erkrankung zur Gelenkspaltverschmälerung führen, erschweren die eindeutige Bestimmung des Gelenkspaltes. Die Projektion der lokalen Maxima und Minima sowie ihr Abstand zur Fingerspitze wurde zur Identifizierung der PIP -Region genutzt.

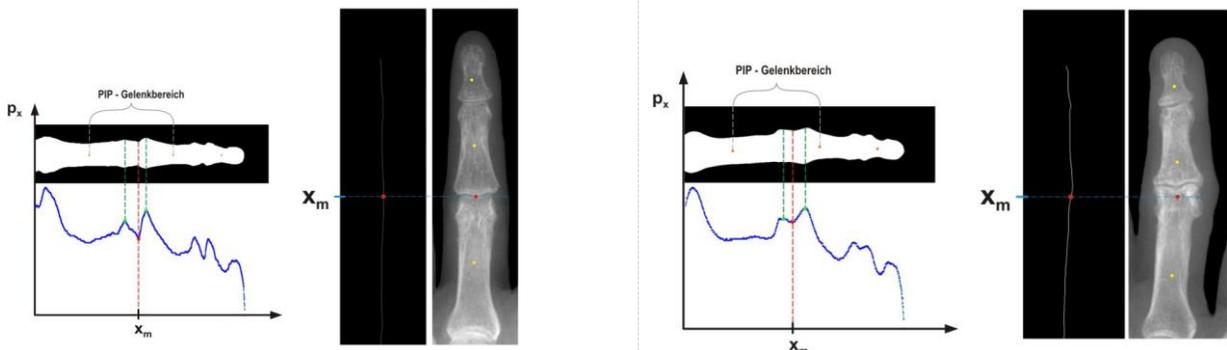


Abb. 7. Identifizierung der Gelenkregion mit lokalen Maxima und des Gelenkspaltes mit lokalen Minima (links-Spalt erfolgreich gefunden, rechts-falsches Ergebnis)

Die Größe der Spalte der PIP-Gelenke variiert in Abhängigkeit von der gesamten Größe der ausgeschnittenen Fingerregion. Mit oben beschriebenen lokalen Maxima konnte eine Region um den PIP Gelenk extrahiert und für die Ermittlung der Gelenkmittle verwendet werden. Der charakteristische Verlauf des Profils mit einem globalen Minimum konnte mit einer Wavelet-ähnlichen Funktion approximiert werden. Das endgültige Auffinden der Gelenkspalten in den X-ray-Ausschnitten wurde mit einem sog. Template-Matching-Algorithmus mit Hilfe einer Kreuzkorrelation realisiert. Als Template wurde hier ein Gaußsches Kern genutzt, der dem Muster, das gesucht werden soll, entspricht. Der Mittelpunkt im PIP Gelenk wurde dann durch Binarisierung des Korrelationsbildes und Kreuzung der Skeletonlinien der Binärbilder mit den Fingermittellinien bestimmt.

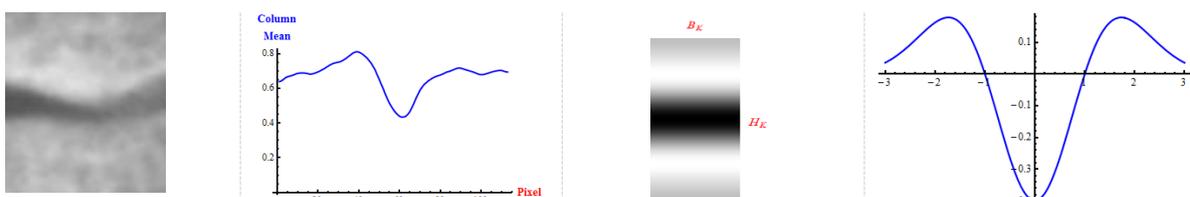


Abb. 8. Spalt-Region im PIP Gelenk, Intensitäts-Profil; Template Bild; 2te Ableitung der Gaußfunktion

Die Hautkonturen auf der Höhe des PIP-Gelenkes des Röntgenausschnittes wurden als weitere Landmarker für die Registrierung mit den Streulichtbildern benutzt. Für die Bestimmung der Konturen wurden, ähnlich wie bei der Erstellung der Binärmasken von Streulichtbildern, die Ausschläge der Ableitung von Linienprofilen genutzt. Die präzise extrahierte Maske passt sich genau an die Fingerkonturen an. Anhand der so berechneten „Haut“-Konturen wurde auch die Kenntnis über die Fingerbreite gewonnen. Da die extrahierten Regionen kleiner als die dazugehörigen Streulichtbilder ausfallen, werden die Streulichtaufnahmen entsprechend der Größe der X-ray-Ausschnitte skaliert, um den Verlust an Bildqualität durch eine Extrapolation zu vermeiden. Als weitere erfolgreiche Methode zur Bestimmung des Gelenkmittelpunktes hat sich die Anwendung der Polartransformation erwiesen. Der Koordinaten-Ursprung der Transformation (x_0, y_0) wird in der Höhe des Handgelenkes festgesetzt. Die im Vorfeld berechnete Binarisierung erlaubt es, eine Region der Hand hervorzuheben, die von einer "BoundingBox" umschlossen ist. Ähnlich wie in der Studie (Huo et al., 2016), konnte die Fläche der Hand durch eine starke Glättung mit Gauß bzw. lokalen Entropie Filtern gefolgt von Binarisierung, Komponenten Labelling und Sortierung im Radiogramm hervorgehoben werden und die unerwünschten Elemente im Radiogramm gelöscht werden. Die Größe der Bounding-Box, die die Hand umschließt in Bezug zum Koordinatenursprung gibt das Maß für den größeren Radius r_2 . Der kleine Radius wurde gleich der y-Koordinate des Massenschwerpunktes (c_x, c_y) der Hand gesetzt ($r_1 = |c_y|$). Das Winkelintervall beträgt $\left\{ \theta_1 = \frac{\pi}{4}, \theta_2 = \frac{3\pi}{4} \right\}$. Die Bestimmung der Maxima und Positionen zwischen den Maxima der Summenprofile des Polarbildes erlaubten die Berechnung der Schnittkoordinaten, die die Bereiche der einzelnen Finger voneinander trennen. In unmittelbarer Nähe zu den Massenschwerpunkten der Finger konnten dann die Positionen der Fingergelenke ebenso mit dem Korrelationsverfahren berechnet werden. Mit der Kenntnis der Lage der Spaltmittelpunkte werden dann links und rechts vom jeweiligen Gelenk die Koordinaten der Kanten auf der Hautoberfläche ermittelt.

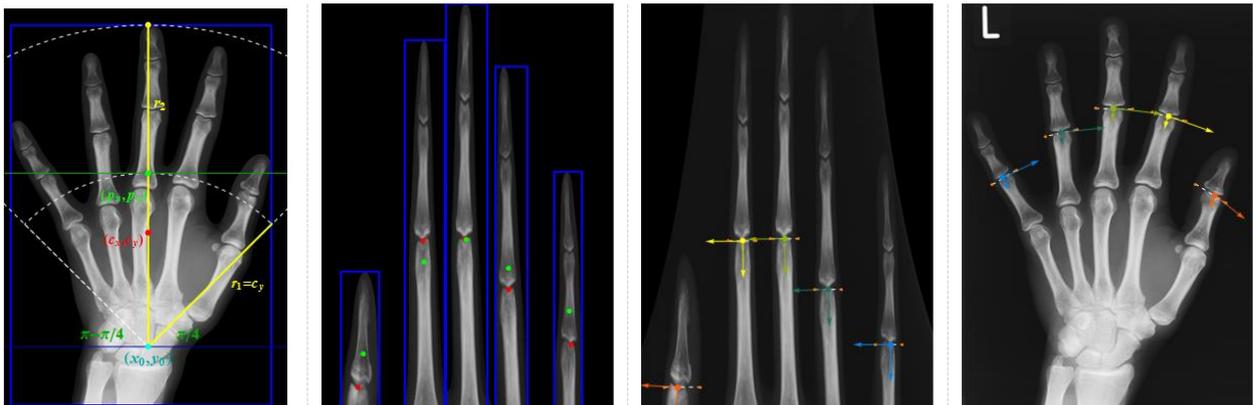


Abb. 9. Auswahl der Parameter für die Polartransformation; Gelenkpunkte und Schwerpunkte in den "BoundingBox" der Finger; Ausrichtung der Hauptachsen im Polarbild mit gekennzeichneten Hautkonturpunkten (orange Punkte); Ausrichtung der Hauptachsen im Originalbild (von links nach rechts)

Informationen über die Ausrichtung des Bildes konnten gewonnen werden, indem man zuerst die drei skalierten zentralen Momente zweiten Grades verwendet, um eine Trägheitsmatrix zu berechnen:

$$Inertia = \begin{bmatrix} \eta_{31} & -\eta_{21} \\ -\eta_{22} & \eta_{13} \end{bmatrix} \text{ mit } \eta_{ij} = \frac{\mu_{ij}}{\left(1 + \frac{i+j}{2}\right) \mu_{00}}$$

Die Eigenvektoren dieser Matrix entsprechen der großen und kleinen Halbachse des Bildes. Die Ausrichtung des Bildes kann dann aus dem Winkel des Eigenvektors mit dem größten Eigenwert bestimmt werden. Mit Kenntnis der Parameter der Polartransformation können die vorher berechneten Eigenschaften in das kartesische Koordinatensystem zurückgerechnet werden. Damit waren die Kenngrößen für die Translation, Rotation und Skalierung berechnet und die Voraussetzung für die Realisierung der rigiden Registrierung der Streulichtbilder mit den Röntgen-Aufnahmen erfüllt.

2.1.4. Registrierung der Streulichtbilder mit den Röntgenbildern

Zur Registrierung der Streulichtbilder mit den Röntgenausschnitten basierend auf Punktlandmarkern wird das Interpolationsverfahren der *Thin-Plate Splines* (TPS) (Bookstein, 1989; Sprengel et al., 1996; Johnson et al., 2001; Rohr et al., 2001) verwendet. Die TPS-Methode ist eine punktbasierte Deformation, die eine

Oberfläche an eine verteilte Datenmenge interpoliert. Voraussetzung zur Anwendung des *Thin-Plate Spline* Interpolationsverfahrens auf die Landmarker basierte Registrierung der Streulichtbilder mit den Röntgenausschnitten ist, dass die Bilder die gleiche Größe besitzen. Die Skalierung der Bilder vor der Registrierung führt zu einer Anpassung der Korrespondenzen der Landmarker-Datensätze. Dieser Optimierungsprozess minimiert dabei die Abstände zwischen "Source-Points"- und korrespondierenden "Target-Points"-Positionen und führt gleichzeitig zu einer minimaleren Krümmungseigenschaft der interpolierenden Registrierungsfunktion. Der Prozess der Skalierung und der TPS Registrierung wurde in der **Publikation 3** beschrieben.

2.2. Durchleuchtung der Nasennebenhöhlen (NNH)

2.2.1. Aufbau des Diaphanoskopie-Messplatzes

Klinische Anwendungen, bei denen transmittiertes Licht als Informationsquelle genutzt wird, wurden am Beispiel der IR-Diaphanoskopie der Nasennebenhöhlenzustände bereits in der Vergangenheit erprobt (Beuthan et al., 1993; Prapavat et al., 1993; Minet et al., 1998; Hopf, 2001; Beuthan et al., 1996; Mahmood et al., 2010, Cerussi et al., 2015). Das Wort Diaphanoskopie ist von den griechischen Wörtern *diaphanos* („durchscheinen“) und *skopia* („sehen, betrachten, untersuchen“) abgeleitet. Die Infrarot-Diaphanoskopie ist ein bildgebendes Diagnoseverfahren, das in Verbindung mit modernen Bildbearbeitungsmethoden und neuen Lichtquellen einen Informationszuwachs bei der Diagnosefindung liefern kann. In der Nasennebenhöhlen-Diagnostik kann Infrarot-Licht entweder extern zur Darstellung der Kiefer- und Stirnhöhlen und zur Detektion krankhafter Prozesse oder endoskopisch zum Auffinden von Ostien und Wandbegrenzungen bei der transnasalen Nasennebenhöhlen-Chirurgie angewendet werden. Für diese Arbeit wurde die transmittierte Intensitätsverteilung durch eine empfindliche CCD-Kamera detektiert, indem eine Aufnahme vom Kopf durchgeführt wird. Bis jetzt gibt es keine etablierten Diagnoseleitlinien für diese Methoden.

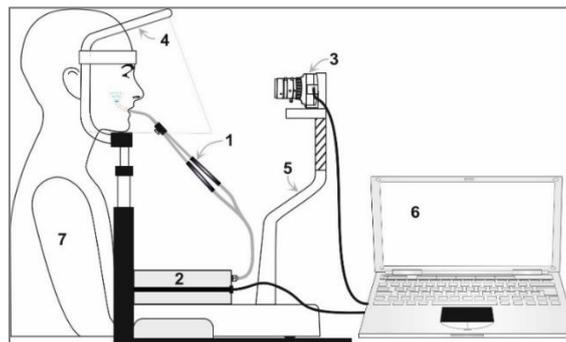


Abb. 10. Schematische Darstellung der Diaphanoskopie Setups: (1) Applikator mit Faserbündel, (2) Halogenlampe (WOLF GmbH), (3) CCD Kamera [Imaging Source, Typ DMK 21AF04 mit USB; Objektiv: Security Center, TV 8550, Brennweite 3,5-10,5 mm], (4) Kinnstütze [Gerald Kann, Kinnstützen und mechanische Vorrichtungen, Magdeburg], (5) Stativ für die Kamera, (6) PC, (7) Patient

Ziel der durchgeführten diaphanoskopischen Studie war es, die Testgütekriterien (Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW) sowie die Effizienz der Transilluminationsverfahren zu bestimmen und seinen Nutzen zu evaluieren. Als Referenz wurde die Computertomographie gewählt. Alle eingeschlossenen Probanden mussten für die Studie bereits eine CT der Nasennebenhöhlen bei Verdacht auf chronische Rhinosinusitis (CRS) vorlegen. Für die gesunde Kohorte wurden einige der Probanden anhand der Symptomatik und anhand der unten beschriebenen Maßzahl aus der CT Auswertung klassifiziert. Zusätzlich habe ich einige freiwillige Testpersonen aus dem Bekanntenkreis und Mitarbeitern der AG diaphanoskopisch vermessen. Herr Stefan Koß (co-Autor der **Publikation 1**) führte die Auswertung der CT Aufnahmen durch. Dafür hat er die Flächen der Kieferhöhlen seitengetreunt manuell markiert und zu Flächensummen addiert. Um das Volumen zu bekommen, wurden die addierten Flächen mit Schichtdicken der Schnittbilder multipliziert. Dabei wurde das durch die Knochenbegrenzung der Kieferhöhle gegebene Volumen V_1 und das Luftvolumen innerhalb der Kieferhöhle, das durch die Schleimhaut begrenzt wird, Volumen V_2 bestimmt. Aus den beiden Volumina wurde ein Quotient $Q=V_2/V_1$ gebildet, um den luftgefüllten Anteil der Kieferhöhle und die Differenz $S=1-Q$ zur Bestimmung des Schleimhautanteils am Gesamtkieferhöhlenanteil zu bestimmen. Die Maßzahl von $S=0,011$ wurde in der Voruntersuchung (Vergleich mit klinischen Symptomen) als Grenzwert zur Bestimmung der Einteilung in gesunde und kranke Probanden festgelegt.

Der genaue Aufbau des Messplatzes zur Transillumination der Nasennebenhöhlen wurde in der **Publikation 1** beschrieben. Das Prinzip der Bildaufnahme bei der Diaphanoskopie der NNH basiert auf der sog. Differenzbildung. Wie in der **Publikation 1** beschrieben, wurden durch Subtraktion der schnell hintereinander aufgenommenen Bilder mit (ON Image: Weißlichtquelle eingeschaltet) und ohne Licht (OFF Image: Weißlichtquelle ausgeschaltet) das sog. Differenzbild (DIFF Image) berechnet. Das Differenzbild enthält nur noch das transmittierte Licht. Die Streulichtmuster im Differenzbild wurde dann in einer durch Hand gezeichnete **Region Of Interest (ROI)** quantitativ analysiert.

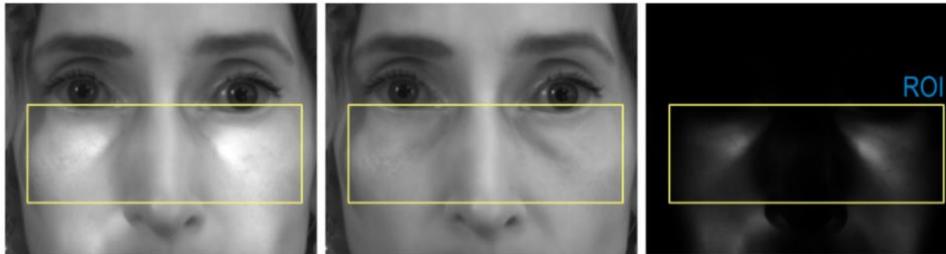


Abb. 11. ON Image (links), OFF Image (Mitte), DIFF Image (rechts) mit gekennzeichneten ROI. Abbildung des Gesichtes erfolgte mit Einwilligung der dargestellten Person Urszula Zabarylo.

2.2.2. Diaphanoskopie- Diagnoseassistent Software und Bildbearbeitung

Zur Aufnahme der Bilder und die Auswertung der Diaphanoskopie Bilder habe ich eine Graphische User Interface (GUI) in Mathematica® Software (Wolfram Research) geschrieben. Die GUI beinhaltet eine Datenbank mit Patienten sowie mehrere Funktionen zur Berechnung der NNH-Lichtsichelmasken, Segmentierung der Streulicht-Differenzbilder und zur morphologischen Auswertung der Lichtsicheln. Für jeden Patienten wurde ein anonymisierter Ordner angelegt, wo die Aufnahmebilder und Auswertungsergebnisse gespeichert wurden.

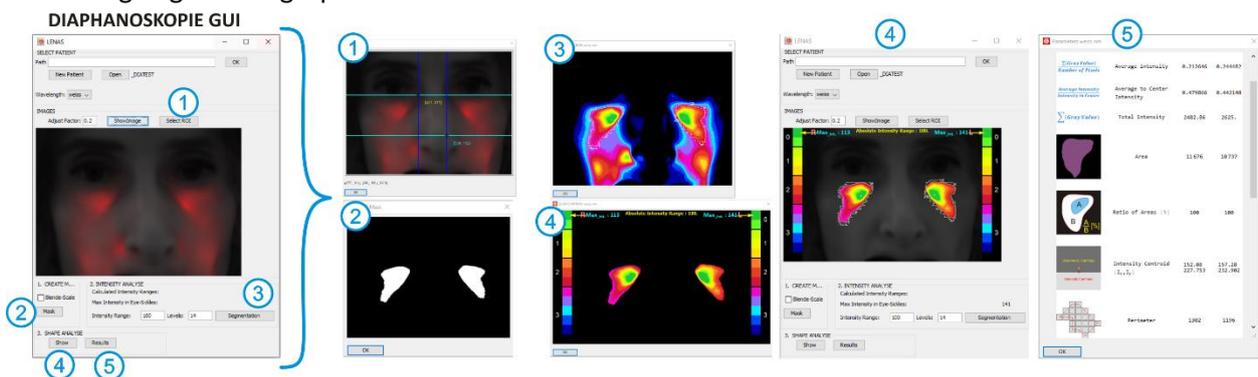


Abb. 12. GUI Komponenten des Diagnoseassistenten (1-Auswahl der ROI, 2- Binärmaske der Lichtsicheln, 3- Ergebnis der Segmentierung, 4- Clustering der Lichtsicheln mit Level-Zuordnung, 5-morphologische Parameter der Lichtsicheln. Abbildung des Gesichtes erfolgte mit Einwilligung der dargestellten Person Urszula Zabarylo.

Um eine sichere Auswahl der ROI Grenzen zu gewährleisten, konnte die Helligkeit der NNH-Sichel durch eine manuelle Auswahl des Verstärkungsfaktors verändert werden. Die manuelle Interaktion bei der ROI-Auswahl hatte zum Ziel, die für die Diagnose nicht relevanten Gesichtsareale, wie Bereich der Nase, Lippen und Augen, auszuschließen. Zusätzlich wurden dadurch die Grenzen der Sichelmasken festgelegt. Zur Bestimmung der Lichtsichelmasken wurden zuerst die sog. „Seed Points“ berechnet, die separat links und rechts als Centroide der kleinsten Binärfläche im Lichtsichel innerhalb des ROIs ermittelt wurden. Die Binärmasken (Abb. 12 -2) der Lichtsicheln wurden dann basierend auf dem Algorithmus des „Region Growing“ (Adams et al., 1994) berechnet. Beginnend mit der Anfangsregion, die durch die "Seed Points" bestimmt wurde, wurden schrittweise die benachbarten homogenen Bildelemente mit der Anfangsregion dabei verschmolzen. Die Sichelmaske wuchs iterativ solange, bis ihre unteren und oberen Kanten die Grenzen der manuell ausgewählten ROI erreicht haben. Die Kanten der iterativ bestimmten Binärmasken gleichen den nichtunterbrochenen Isolinien, die die Regionen mit gleichen Intensitäten im Bild begrenzen.

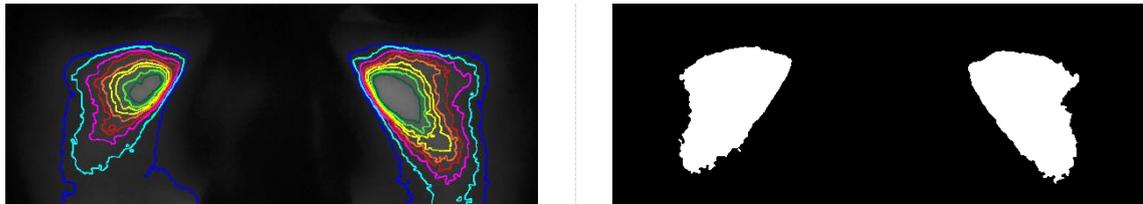


Abb. 13. Kanten der iterativ bestimmten Binärmasken (links), optimale Binärmaske mit extrahierten, freistehenden Arealen der Lichtsichel eines gesunden Probanden (rechts)

Durch die Multiplikation der so berechneten Maske mit dem Differenzbild konnten dann die für die Diagnose irrelevanten Regionen aus dem Bild vollständig entfernt werden. Den Grauwerten der Streulichtbilder wurde eine Farbskala mit diskreten Zahlen der Farbstufen (Cluster) linear zugeordnet. Nach Absprache mit dem HNO-Arzt wurde auch ein geeigneter Farbübergang für diese Farbzuordnung (Kodierung) gewählt.

Um eine Übersegmentierung der kleinen Regionen zu vermeiden, wird eine Mindestgröße der Cluster auf 100 Pixel festgesetzt. Es mussten sich also mindestens 100 Pixel in einem definierten Bereich befinden, damit er als ein relevanteres Cluster betrachtet wird. Als nächstes wurde ein diagnostisches Maß für die quantitative Charakterisierung des Gesundheitszustandes der Nasennebenhöhlen definiert. Dazu wurde aus den vorgeschlagenen 14 Falschfarbclustern eine diagnostisch relevante Clustergruppe gebildet und um eine Diagnoseskala (LEVEL/SCORE) zu entwickeln, zusammengefügt.

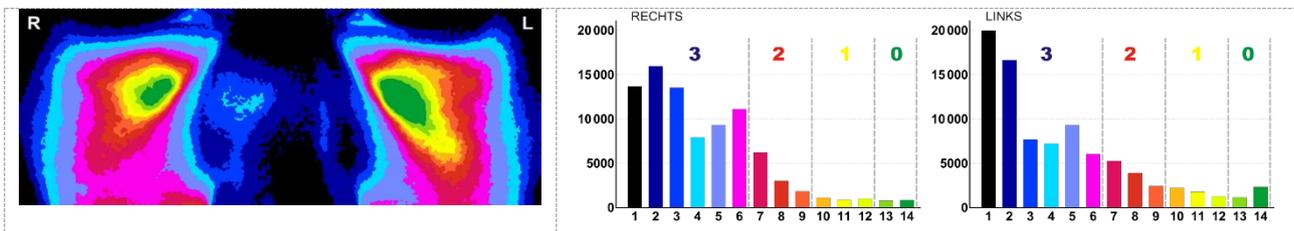


Abb. 14. Falschfarbendarstellung der linearen Segmentierung (links); Anzahl der Pixel in den einzelnen Farbclustern für die linke und die rechte Gesichtshälfte eines gesunden Probanden (rechts)

Um die Bilder von unterschiedlichen Probanden bzw. Patienten miteinander zu vergleichen, wurde ein sogenanntes Standardbild als Referenz eingeführt. Das Standardbild wurde mittels einer Hauptkomponententransformation (Geladi et al., 1997) (PCA – principal component analysis), das sich aus der Analyse der Bilder von 12 gesunden Probanden beiderlei Geschlechts im Alter zwischen 20 und 59 Jahren ergab, bestimmt. Dabei wurde eine „Standard-Normal-Variate“-Normalisierung zur Nivellierung der Streuung der Intensitätswerte durchgeführt, die ihren Ursprung vor allem in der biologischen Variabilität hat. Die erste PCA-Komponente diente dann als Referenzbild zur Bestimmung der absoluten Intensitätswerte zur Abgrenzung der Cluster für die nachfolgende Segmentierung der Bilder. Die genaue Beschreibung der Zuordnung der Intensitäten zu den jeweiligen Clustern und Entwicklung einer Score als Vorschlag einer diagnostischen Aussage wurden in der **Publikation 1** beschrieben.

Zusätzlich zum Clustering habe ich für die Beschreibung der Lichtsicheln eine Reihe morphologischer Operatoren vorgeschlagen (Abb. 12-5 und Abb.16). Für die statistische Analyse des Sinusitis-Verlaufs habe ich die Flächenmerkmale (sog. Deskriptoren) ausgewählt, die am besten die Formunterschiede der extrahierten, freistehenden Binärmasken der Lichtsicheln quantitativ beschreiben. Die einfachste Methode bestand darin, mit einer Bounding Box die Grenzen dieser Flächen zu umranden und damit den Flächeninhalt zu bestimmen. Die Algorithmen zur Berechnung der minimalen Bounding Box basieren auf Berechnung der konvexen Hüllen von Binärmasken und wurden als feste Befehle aus Bildbearbeitungsbibliotheken von Mathematica® (Wolfram Research) benutzt.

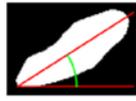
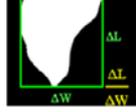
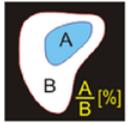
	Parameter	Right	Left						
1	Center	Center	184.5 168.833	239.214 175.5	9		Perimeter	1366	938
2	Intensity in Center	Intensities in Center	0.0745098	0.0392157	10		Objekt Centroid {Cx, Cy}	194.669 161.76	239.356 164.564
3	$\frac{\sum(\text{Gray Value})}{\text{Number of Pixels}}$	Average Intensity	0.0310604	0.0190883	11		Orientation α [°]	57.4944	135.253
4	$\frac{\text{Average Intensity}}{\text{Intensity in Center}}$	Average to Center Intensity	0.416863	0.486752	12	$\frac{4 \cdot \pi \cdot \text{Area}}{(\text{Perimeter})^2}$	Shape Faktor	0.182924	0.0877231
5	$\sum(\text{Gray Value})$	Total Intensity	843.227	117.145	13		Length to Width Ratio $\frac{\Delta L}{\Delta W}$	1.15873	0.929204
6		Area	27157	6141	14		Outer Radius	127.374	63.9461
7		Ratio of Areas [%]	72.5	15.9	15		Principal-Axis Ratio $\frac{H}{B}$	1.38095	1.31296
8		Intensity Centroid {Ix, Iy}	190.597 165.353	239.128 165.05					

Abb. 15. Beispiel der berechneten morphologischen Deskriptoren zur Beschreibung der Lichtsichel in diaphanoskopischen Aufnahmen

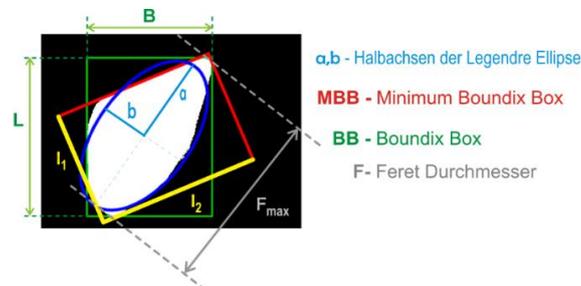


Abb. 16. Schematische Darstellung der Bestimmung der Form-Deskriptoren.

Für die Beschreibung der Ausrichtung und Ausweitung der Lichtsichel habe ich die Längen der Haupt- und Nebenachsen der Ellipse bestimmt. Die Halbachsen der Ellipse lassen sich über Eigenvektoren der Kovarianzmatrix aus zentralen Momenten zweiten Grades berechnen. Die Verhältnisse der Halbachsen a/b der Ellipse für die linke und rechte Sichel sowie der mittlere *Feret*-Durchmesser wurden dann genutzt, um die Veränderung der Größe der NNH-Lichtsichel für die Verlaufsuntersuchungen quantitativ darzustellen.

3. ERGEBNISSE

3.1. Transillumination der Fingergelenke und Registrierung mit den Streulichtaufnahmen

Als Resultat der methodischen Untersuchungen zur Streulichtbildgebung von kleinen Fingergelenken lassen sich die Ergebnisse wie folgt zusammenfassen.

- Die Registrierung der Streulichtbilder miteinander erwies sich als eine notwendige Methode zur Behebung der Bewegungsartefakte, die bei der Aufnahme auf Grund der langen Belichtungszeiten der Kamera entstanden sind. Die Güte der Registrierung lässt sich am einfachsten durch das Betrachten der Differenzbilder vor und nach der Registrierung beurteilen. Das Ausmaß der Artefakte war nach der

Subtraktion der Bilder deutlich erkennbar. Anhand der Differenzbilder kann man erkennen, dass die besonders stark ausgeprägten Bewegungsartefakte bei der Aufnahme mit längeren Belichtungszeiten oft eine nichtlineare Charakteristik aufweisen. Die Verformungen weisen darauf hin, dass der Finger in extremen Fällen nicht mehr als ein starrer Körper betrachtet werden kann.

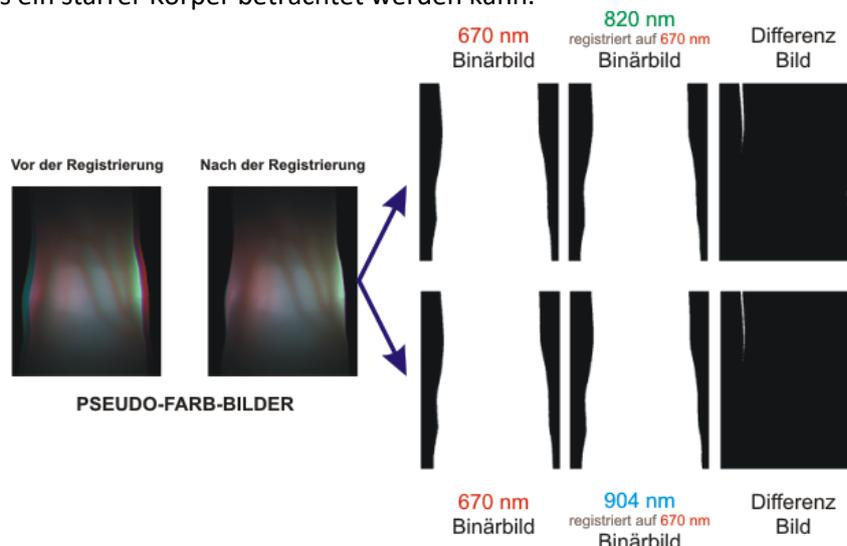


Abb. 17. Ergebnisse der Differenzbildung nach der rigiden Registrierung

- Die resultierenden Differenzbilder nach der elastischen Registrierung (Abb. 18) zeigen, dass ein elastisches Verfahren sich hervorragend für die Fusion der Bilder mit kleinen Bewegungsartefakten bzw. als eine adäquate Korrekturmaßnahme nach der rigiden Registrierung eignet. Die elastische Registrierung erlaubt eine Registrierung von Streulichtbildern von Fingergelenken mit einer Genauigkeit von 1 Pixel, was einer räumlichen Genauigkeit von ca. 50 µm entspricht. Diese exakte Registrierung ist eine wichtige Voraussetzung zur Evaluierung einer Falschfarbkodierung (Gaußsche Farbkodierung bzw. Mean-Shift Segmentierung und K-Means-Clustering) zur Extraktion der Landmarker und einer weiteren Fusion mit den Röntgenaufnahmen.

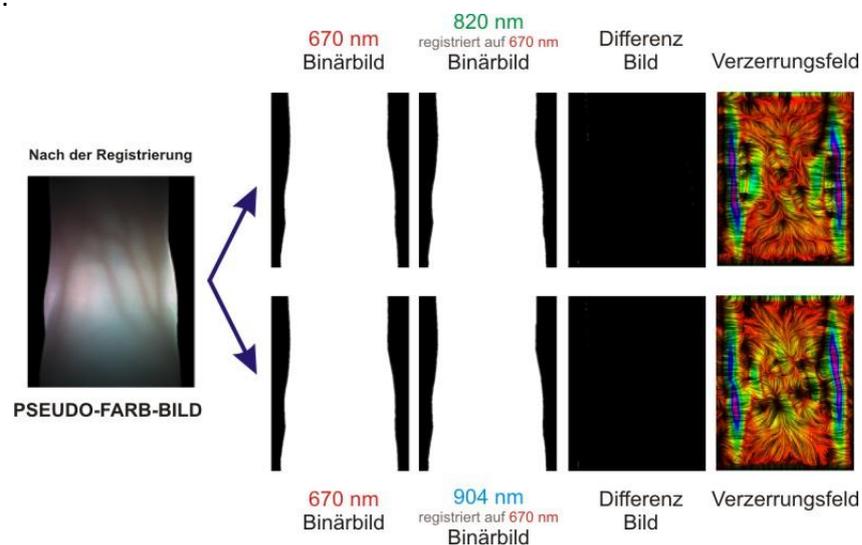


Abb. 18. Ergebnisse der elastischen Registrierung

- Das in **Publikation 2** und **3** beschriebene Anwenden eines Gaußschen Farbmodells auf die Pseudo-Farb-Bilder, die durch Überlappung der registrierten Streulichtbilder entstanden sind, erwies sich als gut geeignet für die Hervorhebung pathologischer Veränderungen. Durch die Farbkodierung konnten diagnostisch bedingte Bildinhalte visuell dargestellt werden, was eine Differenzierung zwischen pathologischen und gesunden Zuständen verbessern kann. Den auf sehphysiologischen Farbwahrnehmungen basierten Erwartungen der Radiologen (Sehgewohnheit der Ärzte: Farbe Rot wird mit Entzündung assoziiert) konnte mit der etablierten Farbskala durch eine zusätzliche Invertierung der Gauß

Komponenten und Rotation der der ausgewählten Farbkanäle gerecht werden (**Publikation 4**). Diese Methode wurde jedoch für die Auswertung in Publikation 4 nicht ausgewählt, da die Farbnuancen für die Visualisierung der früheren RA-Zeichen nicht aussagekräftig waren.

- Die pathologisch bedingten Gewebeänderungen manifestieren sich in erhöhter Streuung vor allem bei den sichtbaren Wellenlängen von 670/690nm. Besitzt das Blut einen hohen Anteil Hämoglobin Hb und einen niedrigen Anteil Oxyhämoglobin O₂Hb (ein insgesamt sauerstoffarmes Blut), so wird mehr Licht absorbiert als bei sauerstoffreichem Blut (viel O₂Hb mit relativ geringer Absorption und wenig Hb mit relativ hoher Absorption). Dadurch tritt weniger Licht durch das Gelenk hindurch. Das Vorhandensein einer sog. Hypoxia sowie die Bildung der neuen Blutgefäße im Gelenk sind sehr charakteristisch für die Rheumatoide Arthritis. Die Streulichtbilder der gesunden Gelenke bei 670nm in der Region des Gelenkspaltes erscheinen heller, homogener mit weniger Intensitätsunterschieden und dadurch kontrastärmer im Vergleich zu rheumatischen Gelenken. Das Kontrastverhältnis von 904nm zu 670nm wird dadurch deutlich kleiner bei RA Gelenken im Vergleich zu gesunden Gelenken. Diese Tatsache lässt sich hervorragend zur Implementierung einer Farbskala nutzen, die den Gelenkstatus wiedergibt.

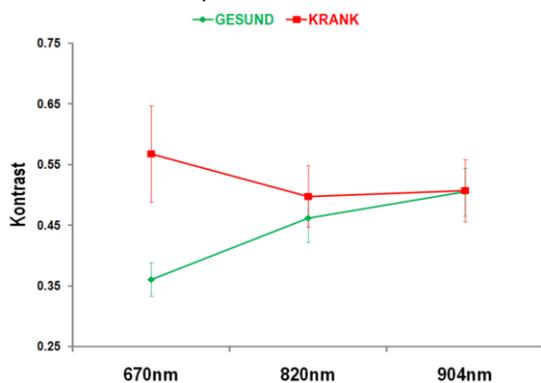


Abb. 19. Ergebnisse der Kontrastberechnung (Mittelwert und Standard Abweichung) für 29 RA Gelenke und 36 gesunde Gelenke

Für die 36 gesunden Gelenke ergab sich das mittlere Verhältnis gleich $KON_{904/670}^{Ges} = 1,40 \pm 0,14$

Für die Gruppe der 29 RA-Gelenke $KON_{904/670}^{RA} = 0,93 \pm 0,16$

Mit einem Threshold-Wert von $KON_{904/670} = 1,1$ konnte die kontrastverhältnisbasierte Differenzierung zwischen gesunden und RA-Gelenken mit einer Genauigkeit von 89,06% (Sens.=72% und Spez.=100%) erreicht werden.

Für die Gruppe der RA Gelenke, wurden die Streulichtbilder mit den höchsten US B-Mode Scores ausgewählt.

- Das K-Means Clustering mit einem entwickelten Scorewert in einer rechteckigen Region um den Gelenkspalt wurde als Ergebnis der Transilluminationsverfahren (POI- photo optical imaging) in einer Vergleichsstudie dem Datensatz einer US-Untersuchung im B-Modus (GSUS) sowie dem Power Doppler-Modus (PDUS) von den PIP-Gelenken (palmare und dorsale Ansicht) gegenübergestellt. Frau Amitai (geb. Baczkowska) (**Publikation 4**) hat die Patienten mit dem Licht-Scanner und mit dem Ultraschall vermessen. Sie hat dann aus den von mir berechneten falschfarbkodierten Bildern und durch Clustering berechneten einzelnen Scores für 8-PIP-Gelenken, einen Lichtscan-Summen-Score gebildet. Sie konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Mittelwert des Lichtscan-Summen-Scores und dem Mittelwert des GSUS Summen-Scores ($r=0,473$; $p<0,01$) mit dem PDUS Summen-Scores ($r=0,486$; $p<0,01$) und mit dem DAS28 zeigen. Der Mittelwert des Lichtscan-Summen-Score zeigte eine bessere Sensitivität und Spezifität (AUC=0,879) als jener für GSUS (AUC=0,797) und PDUS (AUC=0,67) in Hinblick auf die Unterscheidung zwischen „krank“ (RA, OA-Osteoarthrose) und „gesund“ (Kontrollkohorte). Frau Amitai berichtete, dass die Übereinstimmungsraten zwischen POI und GSUS bei bis zu 79%, zwischen POI und PDUS bei bis zu 92% und zwischen POI und CE bis zu 66% lagen. Damit wurde bewiesen, dass das Transilluminationsverfahren mit einem von mir entwickelten und berechneten Clustering mit einem Score in der ROI um den Gelenkspalt eine geeignete Methode zur Evaluation der Entzündungsaktivität bei Patienten mit RA und OA ist.

Abbildung 20 zeigt ein Beispiel mit gesunden und mit rheumatischen Gelenken, die nach 3 Methoden untersucht wurden: eine auf dem Kontrastverhältnis basierte Falschfarbdarstellung, Gaußsches Farbmodell und Segmentierung der Pseudo-Farb-Bilder gefolgt von K-Means Clustering. Für die statistische Auswertung an Patienten wurde die Anzahl der relevanten Cluster auf 7 reduziert und die Cluster mit der laufenden Nummer versehen.

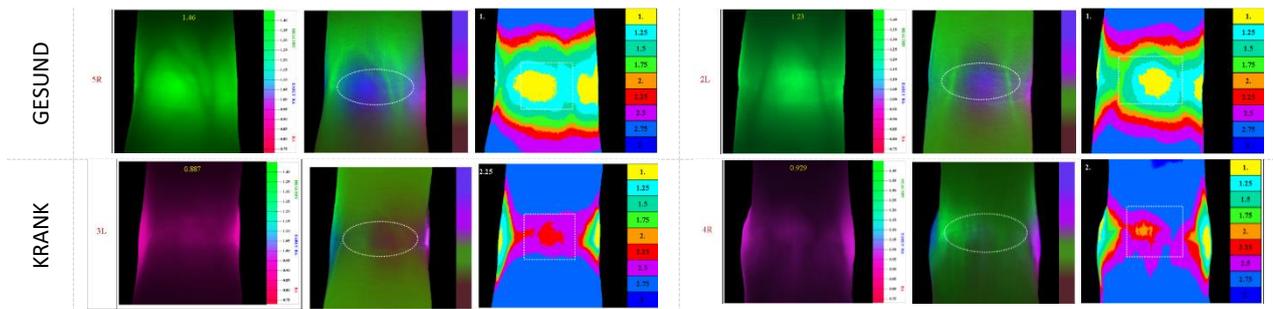


Abb. 20. Beispielergebnisse einer kontrastverhältnisbasierten Farbdarstellung, Gaußsches Farbmodell und K-Mean Clustering mit zugeordneten Score-Werten für zwei gesunde (oben) und zwei RA-PIP Gelenke (unten)

• Durch die Bestimmung der extrinsischen Landmarker und die Anwendung der gewonnenen Interpolationsfunktion auf die Streulichtbilder konnten die deformierten Bilder exakt an die Gestalt des Röntgensegments angepasst und die Informationen aus den beiden Modalitäten in einem Bild dargestellt werden. Mit einer geeigneten Überblendung (alpha-Blending) konnte zudem die Transparenz des Falschfarbbildes beliebig eingestellt werden (**Publikation 3**).

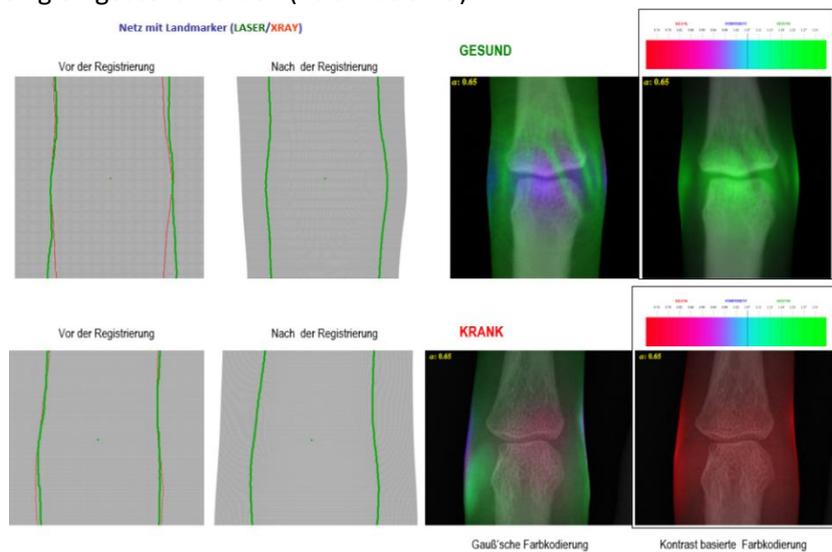


Abb. 21. Überblendung nach der TPS-Interpolation mit dem Röntgenbildsegment. (Links: Netz mit Landmarker vor und nach TPS-Registrierung. Rechts: Überblendung mit Gaußscher Farbdarstellung und kontrastverhältnisbasierter Farbkodierung der Streulichtaufnahmen)

• Abb. 21 zeigt das Ergebnis der affinen Registrierung des Hand-Röntgenbildes mit falschfarbkodierten Streulichtbildern für alle untersuchten PIP Gelenke. Aus der Polartransformation wurden lediglich die Positionen der Gelenkspaltmittelpunkte und die Kanten der Hautoberfläche auf der Höhe des Gelenkes bestimmt. Die Konturen der Streulichtbilder stimmen mit den der Röntgenbilder nicht exakt überein. Diese Darstellung eignet sich aber zu einer generellen Übersicht über den Gesundheitszustand aller Gelenke.



Abb. 22. Überblendung der falschkodierten Streulichtaufnahmen mit den Röntgenbildern der linken Hand bei einem gesunden Probanden (links) und einem Patienten mit Gelenken in verschiedenen Stadien der RA (rechts)

3.2. Transillumination der NNH

Als Resultat der diaphanoskopischen Studie lassen sich die Ergebnisse wie folgt zusammenfassen:

- Die eingeführte LEVEL-Skala (0-3, wobei 0 – gesund bezeichnet) wurde zur Quantifizierung der Ausprägung der Erkrankung für die statistische Analyse genutzt (siehe Abb. 6 in **Publikation 1**). Mit der Abschwächung der Intensitäten des transmittierten Lichtes werden den Lichtsicheln andere Farben zugeordnet und dementsprechend auch höhere LEVEL-Werte. Die Falschfarbskalierung verdeutlicht zusätzlich die anatomischen Seitenunterschiede zwischen der linken und rechten Kieferhöhle. Ähnliche Falschfarbdarstellung für die Isolinien (jedoch ohne Scoring) wurde in der Studie von Coughlan dargestellt (Coughlan et al., 2016)

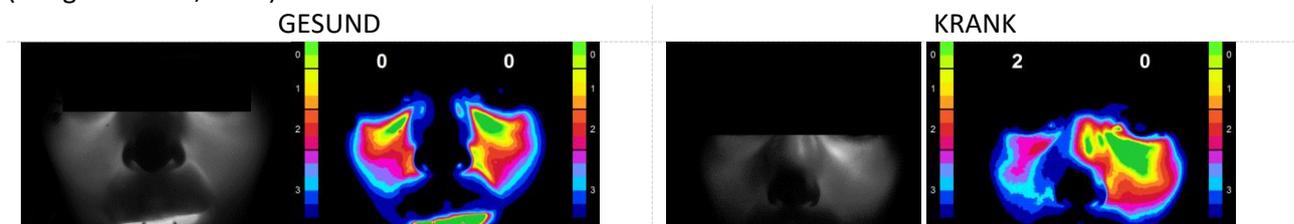


Abb. 23. Differenzbild (Diaphanoskopie), Falschfarbbild mit ermitteltem diagnostischen- LEVEL von gesunden Patienten (links) und Patienten mit Sinusitis - rechts (rechts)

- Bei dem beidseitigen Vergleich der digitalen Diaphanoskopie der Kieferhöhlen mit der CT als Referenz ergab sich eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 88% des Diaphanoskopie-Tests im Vergleich zur CT.
- Im Vergleich zu den Ergebnissen in Abhängigkeit einer vorangegangenen funktionell endoskopischen Nasennebenhöhlenoperation (FESS) ergab die Diaphanoskopie im Vergleich zum CT für Patienten mit und ohne CRS nach Operation folgende Werte: mit FESS (Sensitivität=100%, Spezifität=75%), ohne FESS (Sensitivität=81%, Spezifität=90%).
- Zusätzlich konnten die diaphanoskopischen Untersuchungen den Krankheitsverlauf gut widerspiegeln. Dabei wurden die Veränderungen der Intensitätsstärke und Fläche der Lichtsichel durch eine Falschfarbdarstellung visualisiert und durch eine Parametrisierung mit morphologischen Deskriptoren (Verhältnis der Halbachsen der Ellipsen und Feret-Durchmesser) quantitativ beschrieben (siehe Abb. 5 in **Publikation 1**).

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programmsystem SPSS Version 21 (t-Test und Varianzanalyse für die metrischen Variablen der CT Auswertung sowie die Kontingenztafelmethode und parameterfreie χ^2 -Test für die qualitativen Merkmale der Diaphanoskopie).

4. DISKUSSION

Die Kenntnis, dass in einem bestimmten Wellenlängenbereich – dem Nahen Infrarot – die Durchdringung von biologischem Gewebe besonders hoch ist und Infrarotlicht sehr sensibel auf kleinste Gewebsveränderungen (Absorption und Streuung) reagiert, führte zum Einsatz der „Infrarot-Transillumination“ als Weiterentwicklung der „Kaltlicht-Transillumination“. Die Anwendung der Transillumination zur Identifizierung der Entzündung setzt aber bestimmte Bedingungen voraus. Die durchleuchteten Gewebeareale müssen relativ dünn sein und die zur Illumination angewandte Lichtquellen dürfen die thermischen Schwellen nicht überschreiten. Die dosimetrischen Regelungen dazu sind durch die Normen zur Lasersicherheit definiert.

Die nativen Streulichtbilder der Fingergelenke, die bei mehreren Wellenlängen aufgenommen wurden, wirken auf den ersten Blick wenig informativ. So fällt es dem ungeübten Betrachter schwer, die Verdunkelung im Bereich des Gelenkspaltes, Schwellung des Gelenks und oft vorhandene Knoten der Blutgefäße bei hochgradiger RA zu erkennen. Die strukturellen Informationen, so wie sie den Rheumatologen aus der CT und MRT bekannt sind, kann das Transilluminationsverfahren nicht liefern. Umso mehr ist es wichtig, die Ortsidentifizierung durch eine zusätzliche Fusion mit einer bekannten Modalität wie X-ray in Verbindung mit der Streulichtbildgebung zu setzen. Die Bildbearbeitungsverfahren, die es erlauben, hängen natürlich von der Qualität der optischen Verfahren ab. Das durchgeführte Registrierungsverfahren der Streulichtbilder mehrerer Wellenlängen kann man hier als Maßnahme zur Behebung der Hardwarefehler ansehen. Durch ein

schnelles optisches Umschalten zwischen den Lichtwellenlängen sowie der Anwendung einer hochempfindlichen CCD Kamera mit kurzen Belichtungszeiten könnte das Auftreten der Bewegungsartefakte bei Aufnahme der Bilder verhindert werden. Eine technische Lösung, die vor einigen Jahren die Kosten für die Anlage um den Faktor 3 erhöht hätte, wäre heute durch eine deutlich billigere elektronische Schaltung realisierbar. Nichtsdestotrotz würde die methodologische Vorgehensweise zur Extraktion der relevanten Informationen aus den Streulichtbildern gleichbleiben. Ich habe mich bei der Arbeit für die Entwicklung und Erprobung der Algorithmen für die Mathematica Skriptsprache entschieden, da die Software zum einen eine hervorragende Visualisierungsplattform für die eleganten Lösungsmöglichkeiten mit Hilfe von „funktionalen“ Programmierkonzepten bietet und eine große Anzahl von symbolischen, numerischen und grafischen Funktionen umfasst. Zum anderen gibt es Möglichkeiten, über MathLink Bibliotheken die Mathematica Funktionen im C-Programm aufzurufen (z.B. bei „Digital Image“ Package) und umgekehrt. Die Erstellung der graphischen User Interfaces (GUI) mit Mathematica ist im Vergleich zu modernen objektorientierten Sprachen viel aufwendiger. Das Konzept der GUI-Oberfläche und die Verwendung der notwendigen Bearbeitungsroutinen für die Diaphanoskopie der NNH wurde in darauffolgenden Projekten als Basis zur Erstellung einer Software-Requirements Specification für Entwicklung der kommerziellen Software-Version bei den Industriepartnern verwendet.

Voraussetzung zur Durchführung der Registrierung der Streulichtbilder mit den Röntgenaufnahmen war die Extraktion der Landmarker aus den Streulichtbildern und den Röntgenaufnahmen. Wenngleich die Berechnung der Hautkonturen an den Lichtbildern sehr einfach zu sein schien, war die Ermittlung des Gelenkmittelpunktes äußerst schwierig. Die Verteilung von Gefäßen in den Fingern ist von Mensch zu Mensch sehr unterschiedlich. Bei einigen Fingern verliefen die Gefäße mitten durch das Gelenk, deswegen wurde zur Bestimmung der Skelettlinien im Gelenkspalt ein iteratives Binarisierungsverfahren mit mehreren Randbedingungen benötigt. Tests haben gezeigt, dass die digital berechneten Gelenkmittelpunkte mit der Punktmarkierung auf der Unterseite des Fingers eines Gelenkes übereinstimmen. Es gibt zahlreiche Studien, die sich mit der Erkennung der Gelenkstellen in Röntgenbildern der Hände befassen. Die Funktionalität dieser Methoden hängt stark von der Auflösung und Qualität der Röntgenaufnahmen ab. Huo et al. (Huo et al., 2016) schlagen vor, die Erkennung des Gelenkspaltes mit Hilfe der Ableitung zweiter Ordnung entlang der Fingermittellinien durchzuführen. Dieses Verfahren liefert starke „positive und negative Reaktionen“ bei Gelenken mit starken Spaltverengungen nur bei hochaufgelösten Aufnahmen. Für die mit dem ScanMaker digitalisierten Röntgenbilder hat sich das Verfahren als ungeeignet erwiesen. Eine vorherige Extraktion der Region um das Gelenk und die Algorithmen der Template-Matching mit einem Kernel ergaben sehr gute Ergebnisse, auch bei schlecht aufgelösten Bildern kleinerer Dimensionen. Dazu wurden ebenso die Vorkenntnisse über die Verhältnisse der Fingerknochenlängen bzw. Anzahl der Gelenke im Abstand zur Fingerspitze, verwendet, um den Suchprozess der Gelenkstellen zu erleichtern. Die Qualität der fusionierten Aufnahmen hängt natürlich von der Größe der Bilder ab. Die Auflösung der Streulichtaufnahmen betrug 480x640 Pixel und musste je nach Größe der Röntgenausschnitte hoch- bzw. runterskaliert werden. Dass die Streulichtbilder keine strukturellen Informationen beinhalten, sondern nach der Falschfarbkodierung eine farbige „Kennzeichnung“ eines Gesundheitszustands bekommen, ist der Informationsverlust im Falle der Runterskalierung nicht von Bedeutung. Insgesamt könnte die Relevanz der Registrierung und Überblendung als sehr hilfreich für die Diagnose bzw. Visualisierung des Gelenkzustandes angesehen werden.

Trotzdem bleibt es den Kliniken überlassen, ob das Zusammenfügen der beiden Modalitäten von Vorteil wäre. Die Beispiele des methodologischen Herangehens dazu wurden in dieser Arbeit vorgeschlagen. Auch wenn die optischen Verfahren als alleinstehende Modalität zur Verfügung stehen, bieten sich zahlreiche Verfahren an, um den Gelenkstatus quantitativ zu bewerten. Die Auswertung von segmentierten Bildern mittels K-Means Clustering zusammen mit dem vorgeschlagenen Scoring hat sehr gute Übereinstimmungen mit den GSUS und PDSUS erzielt (s. **Publikation 4**). Nichtsdestotrotz sind weitere Untersuchungen notwendig, um die Entzündungen in früheren Stadien der RA quantitativ zu erfassen.

Routinemäßige diaphanoskopische Untersuchungen in der HNO-Diagnostik scheitern bisher an ihrer Zeitaufwendigkeit, fehlender Quantifizierung der Ausprägung der Sinusitis z.B. durch moderne Bildverarbeitungsmethoden, der Abhängigkeit von der Umgebungsbeleuchtung (Raumabdunkelung), der schwierigen Interpretation der Streulichtbilder (subjektive Beurteilung geprägt durch die Erfahrung der Ärzte) und damit verbunden einer zuverlässigen Verlaufskontrolle. In der Pionierarbeit zur Diaphanoskopie (Hopf, 2001) wurde diese Problematik bereits angesprochen. Frau Hopf benutzte in ihrer Arbeit ein ähnliches

Setup mit einer Applikatorzange zur Transillumination der Nasennebenhöhlen. Die Bewertung der Streulichtbilder konnte damals durch den Anwender nur intuitiv erfolgen. Die Anforderungen der Vorgänger an die Definition der Beurteilungskriterien, die den Diaphanoskopiebefund eindeutig beschreiben, konnten in dieser Dissertation durch die Digitalisierung der Aufnahmen und Anwendung der Bildbearbeitungsmethoden erfüllt werden. Durch die Einführung der geeigneten Deskriptoren, die die Lage, Form und Größe der Sichel quantitativ beschreiben, konnte eindeutig nachgewiesen werden, dass die Lichtintensität in den Sichel bei gesunden Kieferhöhlen größer ist als die Streulichtintensität bei pathologisch veränderten Nebenhöhlen. Dabei waren die anatomisch und physiologisch bedingten Seitenunterschiede der Sichelintensitäten und Sichelgrößen bei gesunden Probanden deutlich kleiner als bei Patienten mit Sinusitis. Die Diaphanoskopie Untersuchung der Nasennebenhöhlen könnte eine realisierbare Ergänzung zu den bereits etablierten diagnostischen Verfahren vor allem bei der Durchführung der Verlaufskontrollen sein. Die Methode bringt jedoch einige Limitationen mit sich. Mit dem Zangenapplikator konnten die Kieferhöhlen nach einer optimalen Spreizung der Zange gut abgebildet werden. Durch eine Positionierung der Zange im medialen Augenwinkel – dem operationalen Optimum – konnten mit dem Applikator die Stirnhöhlen ebenso durchleuchtet werden. Das Siebbeinzellsystem und die Keilbeinhöhle können mit dem diaphanoskopischen System jedoch nicht erreicht werden. Durch eine Optimierung der Forms des Applikators konnte die manuelle Intervention des Patienten bei Einstellung der Zangenspreizung entfallen. Dafür müsste der Applikator an die Gestalt des Gaumens angepasst werden und ein zusätzliches Mundstück besitzen, das aus dem Mund austretendes Licht abschirmt. Dies wiederum würde den Einsatz des Applikators nur für die Anwendung zur Transillumination von Kieferhöhlen beschränken. Bei der Durchleuchtung der Nasennebenhöhlen spielt sowohl die Intensität des Streulichts als auch die Größe der Lichtsichel um die NNH (Nasennebenhöhlen)-Bereiche eine Rolle. Bei einer konstanten Leistung des Lichtes hängt die Stärke des transmittierten Lichtes von der Dicke der Knochen und von den Eigenschaften der durchleuchteten Gewebe ab. Die Gewebeeigenschaften beinhalten die Informationen über den pathologischen Zustand der NNH. Bei relativ dünnen Knochen und bei gesunden NNH wird entsprechend mehr Licht transmittiert. Die Lichtsichel ist entsprechend groß und sehr hell. Bei dickeren Knochen bzw. befallenen NNH sind die Intensitäten der Streulichtbilder und die Lichtsichel klein. Bei gleichen Einstellungen der Kamera (Gain und Belichtungszeit) erscheinen die Lichtsichel für gesunde Patienten mit dickeren Knochen dunkler und ähneln somit dem Befund der beidseitigen Sinusitis. Eine zusätzliche Normierung auf eine Referenzintensität kann zwar das Problem lösen, ist aber wegen des Einflusses der biologischen Variabilität nicht optimal. Wünschenswert wäre daher eine Beleuchtung mit mehreren Wellenlängen, wobei eine „neutrale“-Lichtwellenlänge nur einen Gewebedicken- Absorptionseinfluss besitzt und für die Skalierung der biologisch bedingten Varianz dienen könnte. Eine weitere Lichtwellenlänge könnte als Indikator der Entzündung genutzt werden. Eine Standardisierung der Aufnahmen für alle Patienten impliziert somit eine einheitliche Einstellung aller Parameter (Leistung der Lichtquellen und Settings der Kamera).

In der Geschichte der Medizin wurde die Transillumination bereits zur Diagnostik von Tumoren der Hoden und der Mamma sowie von Deformationen, Brüchen und Fremdkörpern in Weichteilgeweben verwendet. Erst die Digitalisierung der Aufnahmen und die Implementierung der Bildverarbeitung der Streulichtbilder ermöglichten eine Zuordnung und Bewertung von signifikanten Veränderungen, um einen quantitativen diagnostischen Wert des Transilluminationsverfahren zu vergeben und dem Arzt eine Diagnoseempfehlung zur Verfügung zu stellen.

5. LITERATURVERZEICHNIS

- Adams R, Bischof L. Seeded Region Growing. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 1996;16(6):1994.
- Amit Y. A nonlinear variational problem for image matching. *SIAM J Sci Comput.* 1994;15(1):207-224.
- Angwin J, Heald G, Lloyd A, Howland K, Davy M, James M. Reliability and sensitivity of joint space measurements in hand radiographs using computerized image analysis. *J Rheumatol.* 2001;28(8):1825–1836.
- Arbilla HO, Montgomery GP, Cabarrus LP, Watson MW, Martin L, Edworthy SM. Internet hand x-rays: A comparison of joint space narrowing and erosion scores (Sharp/Genant) of plain versus digitized x-rays in rheumatoid arthritis patients. *BMC Musculoskelet Disord* 2002;3(13):1-8.

- Axelsson A, Brorson JE. The correlation between bacteriological findings in the nose and maxillary sinus in acute maxillary sinusitis. *Laryngoscope* 1973;83(12):2003-2011.
- Beuthan J, Minet O, Müller G, Prapavat V. IR-Diaphanoscopy in Medicine. In: Müller G, Chance B, Alfano R, Arridge S, Beuthan J et al. (eds.): *Medical Optical Tomography: Functional Imaging and Monitoring*. Bellingham, SPIE Press IS11. 1993;263-282.
- Beuthan J, Müller G, Minet O, Roggan A, Prapavat V. Infrared diaphanoscopy (IRD) and infrared fluorescopic imaging (IRF) in biological tissue. *Proc SPIE*. 1993;1888:517-528.
- Beuthan J, Prapavat V, Naber R, Minet O, Müller G. Diagnostic of Inflammatory Rheumatic Diseases with Photon Density Waves. *Proc SPIE*. 1996;2676:43-53.
- Bielecki A, Korkosz M, Zielinski B. Hand radiographs preprocessing, image representation in the finger regions and joint space width measurements for image interpretation. *Pattern Recognition*. 2008;41:3786-3798.
- Bookstein FL. Principal warps:Thin plate splines and the decomposition of deformations. *IEEE Trans Pattern Anal*. 1989;11(6):567-585.
- Cerussi AE, Mishra N, You J, Bhandarkar N, Wong B. Monte Carlo modeling of light propagation in the human head for applications in sinus imaging. *J Biomed Opt*. 2015;20(3):035004.
- Comaniciu D, MeerP: Mean Shift: A Robust Approach Toward Feature Space Analysis. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. 2002,24(5):603–619.
- Coughlan CA, Cerussi AE, Kim J, Ison S, Bhandarkar ND. Near-Infrared Optical Imaging for Diagnosis of Maxillary Sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 Sep;155(3):538-41.
- Efford ND. Knowledge-Based Segmentation and Feature Analysis of Hand-Wrist Radiographs. University of Leeds School of Computer Studies Research Report Series. 1994; Report 9431.
- Evans FO, Sydnor JB, Moore WEC, Moore GR, Manwaring L, Brill AH, Jackson RT, Hanna S, Skaar JS, Holdeman LV, Slaughter Fritz-Hugh G, Sande MA. Sinusitis of the maxillary antrum. *N Engl J Med* 1975; 293(15):735-739.
- Fischer A, Modersitzki J. Curvature Based Image Registration. *J Math Imag Vis*. 2003;18(1):81-85.
- Gajewski H, Griepentrog JA, Mielke A, Beuthan J, Zabarylo U, Minet O. Image Segmentation for the Investigation of Scattered-Light Images when Laser-Optically Diagnosing Rheumatoid Arthritis. In: Jäger W, Krebs HJ (eds.): *Mathematics – Key Technology for the Future*. Springer Heidelberg 2008; 149-161.
- Geladi P, Grahn H. *Multivariate Image Analysis*, 1st Edition, Wiley, Chichester, New York; 1997.
- Geusebroek JM, Smeulders AWM, van den Boomgaard R: Measurement of color invariants. *Proceedings IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition. CVPR 2000 (Cat. No.PR00662); 2000; Hilton Head Island, SC; 2000. p. 50-57 vol.1*
- Geusebroek JM, van den Boomgaard R, Smeulders AWM, Geerts H: Color invariance. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. 2001;23(12):1338-1350.
- Geusebroek JM, van der Boomgaard R, Smeulders AWM, Gevers Th: Color constancy from physical principles. *Pattern Recognition Letters*. 2003;24:1653-1662.
- Guermazi A, Taouli B, Lynch JA, Peterfy ChG. Imaging of Bone Erosion in Rheumatoid Arthritis. *Semin Musculoskelet Radiol*.2004;8(4):269-285.
- Handels H. *Registrierung medizinischer Bilddaten*. In: Handels H, Pöpl S, editors. *Medizinische Bildverarbeitung*. Wiesbaden: Vieweg+Teubner| GWV Fachverlage GmbH; 2009. p.70-94.
- Hopf M. *Die Infrarot-Diaphanoskopie in der Diagnostik von Nasennebenhöhlen*. Habilitationsschrift, Freie Universität Berlin; 2001.
- Huo Y, Vincken KL, van der Heijde D, De Hair MJ, Lafeber FP, Viergever MA. Automatic quantification of radiographic finger joint space width of patients with early rheumatoid arthritis. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2016;63(10):2177–86.
- Jacobson JA, Girish G, Jiang Y, Sabb BJ. Radiographic Evaluation of Arthritis: Degenerative Joint Disease and Variations. *Radiology*. 2008;248:737-747.
- Johnson HJ, Christensen GE. Landmark and Intensity-Based, Consistent Thin-Plate Spline Image Registration. *Lect Notes Comput Sc*. 2001;2082:329-343.
- Kijowski R, Blankenbaker DG, Stanton PT, Fine JP, De Smet AA. Radiographic findings of osteoarthritis versus arthroscopic findings of articular cartilage degeneration in the tibiofemoral joint. *Radiology*. 2006;239:818–824.
- Kuska J-P Scheibe P, Braumann U-D. Fast fluid extensions for image registration algorithms. 2008 15th IEEE International Conference on Image Processing, San Diego, CA, 2008. p. 2408-2411.

- Llopis E, Kroon HM, Acosta J, Bloem JL. Conventional Radiology in Rheumatoid Arthritis. *Radiol Clin North Am.* 2017 Sep;55(5):917-941.
- MacQueen JB. Some Methods for Classification and Analysis of MultiVariate Observations. In: Cam LML, Neyman J, editors. *Proc of the fifth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability.* University of California Press; 1967. p. 281–97.
- Mahmood U, Cerussi AE, Dehdari R, Nguyen Q, Kelly T, Tromberg BJ, Wong BJF. Near-infrared imaging of the sinuses: preliminary evaluation of a new technology for diagnosing maxillary sinusitis," *J Biomed Opt.* 2010;15(3):036011
- Minet O, Müller G, Beuthan J (eds.). *Optical Tomography.* SPIE MS 147, Bellingham 1998
- Ory PA. Interpreting radiographic data in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:597-604.
- Otsu N. A threshold selection method from gray-level histogram, *IEEE Trans Syst Man Cybern.*1979;9:62-66.
- Prapavat V, Beuthan J, Linnarz M, Minet O, Hopf, J, Müller G. IR diaphanoscopy in medicine. *Proc SPIE.* 1993;2081:154-165.
- Prapavat V, Runge W, Krause A, Beuthan J, Müller G. Bestimmung von gewebeoptischen Eigenschaften eines Gelenksystems im Frühstadium der rheumatoiden Arthritis (in vitro). *Minimal Invasive Medizin* 1997;8(1-2):7-16.
- RKI | GBE-Themenheft 49: *Entzündlich-rheumatische Erkrankungen.* (14. Juni 2010) Retrieved Oktober 6, 2020, from https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/rheumatische_erkr.html
- Rohr K, Stiehl HS, Sprengel R, Buzug TM, Weese J, Kuhn MH. Landmark-based elastic registration using approximating thin-plate splines. *IEEE Trans Med Imaging.* 2001;20(6):526-534.
- Scheel AK, Krause A, Mesecke-von Rheinbaben I, Metzger G, Rost H, Tresp V, Mayer P, Reuss-Borst M, Müller GA. Assessment of proximal finger joint inflammation in patients with rheumatoid arthritis using a novel laserbased imaging technique. *Arth Rheum.* 2002;46(5):1177-84.
- Sharp J, Gardner J, Bennett E. Computer-based methods for measuring joint space and estimating erosion volume in the finger and wrist joints of patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum.* 2000;43(6):1378–1386.
- Sprengel R, Rohr K, Stiehl HS. Thin-plate spline approximation for image registration. *Proc 18th Ann Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 1996;3:1190-1191.
- van der Heijde DMFM. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol.* 2000;27(1):261–263.
- van der Heijde DMFM. Radiographic imaging: the 'gold standard' for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatol.* 2000;39(Suppl 1):9-16.
- Varonen H, Savolainen S, Kunnamo I, Heikkinen R, Revonta M. Acute rhinosinusitis in primary care: a comparison of symptoms, signs, ultrasound, and radiography. *Rhinology.* 2003 Mar;41(1):37-43.

6. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abb. 1 Konzept der durchgeführten Bildbearbeitungsverfahren
- Abb. 2 Mutual Information für Translationen in X und Y- Richtung im Bereich von $\pm 20,20$ Pixeln
- Abb. 3 Musterbild S_x , Templatebild T_x , Deformationsgeschwindigkeitenfeld, Verzerrungsfeld.
- Abb. 4 Auswahl der ROI im Streulichtbild zur Berechnung des Kontrastes (links), Funktionen zur Berechnung der Farbkodierung (Mitte), Farbkeil als Funktion des Kontrast-Verhältnisses (rechts)
- Abb. 5 Projektionen $p(x)$ (rot) und $p(y)$ (blau) einer Handmaske mit Schnittpunkt (links), Ermittlung der Position der Fingermitten (Mitte), Überlappung der Linien mit dem Röntgenbildausschnitt (rechts)
- Abb. 6 Drehung der Finger
- Abb. 7 Identifizierung der Gelenkregion mit lokalen Maxima und des Gelenkspaltes mit lokalen Minima (links-Spalt erfolgreich gefunden, rechts-falsches Ergebnis)
- Abb. 8 Spalt-Region im PIP Gelenk, Intensitäts-Profil; Template Bild; 2te Ableitung der Gaußfunktion
- Abb. 9 Auswahl der Parameter für die Polartransformation; Gelenkpunkte und Schwerpunkte in den "Bounding-Boxes" der Finger; Ausrichtung der Hauptachsen im Polarbild mit gekennzeichneten Hautkonturpunkten (orange Punkte); Ausrichtung der Hauptachsen im Originalbild (von links nach rechts)
- Abb. 10 Schematische Darstellung der Diaphanoskopie Setups: (1) Applikator mit Faserbündel, (2) Halogenlampe (WOLF GmbH), (3) CCD Kamera [Imaging Source, Typ DMK 21AF04 mit USB; Objektiv: Security Center, TV 8550, Brennweite 3,5-10,5 mm], (4) Kinnstütze [Gerald Kann, Kinnstützen und mechanische Vorrichtungen, Magdeburg], (5) Stativ für die Kamera, (6) PC, (7) Patient
- Abb. 11 ON Image (links), OFF Image (Mitte), DIFF Image (rechts) mit gekennzeichneten ROI. Abbildung des Gesichtes erfolgte mit Einwilligung der dargestellten Person Urszula Zabarylo.
- Abb. 12 GUI Komponenten des Diagnoseassistenten (1-Auswahl der ROI, 2- Binärmaske der Lichtsicheln, 3- Ergebnis der Segmentierung, 4- Clustering der Lichtsicheln mit Level-Zuordnung, 5-morphologische Parameter der Lichtsicheln. Abbildung des Gesichtes erfolgte mit Einwilligung der dargestellten Person Urszula Zabarylo.
- Abb. 13 Kanten der iterativ bestimmten Binärmasken (links), optimale Binärmaske mit extrahierten, freistehenden Arealen der Lichtsichel eines gesunden Probanden (rechts)
- Abb. 14 Falschfarbdarstellung der linearen Segmentierung (links); Anzahl der Pixel in den einzelnen Farbclustern für die linke und die rechte Gesichtshälfte eines gesunden Probanden (rechts)
- Abb. 15 Beispiel der berechneten morphologischen Deskriptoren zur Beschreibung der Lichtsichel in diaphanoskopischen Aufnahmen
- Abb. 16 Schematische Darstellung der Bestimmung der Form-Deskriptoren.
- Abb. 17 Ergebnisse der Differenzbildung nach der rigiden Registrierung
- Abb. 18 Ergebnisse der elastischen Registrierung
- Abb. 19 Ergebnisse der Kontrastberechnung (Mittelwert und Standard Abweichung) für 29 RA Gelenke und 36 gesunde Gelenke
- Abb. 20 Beispielergebnisse einer kontrastverhältnisbasierten Farbdarstellung, Gaußsches Farbmodell und K-Mean Clustering mit zugeordneten Score-Werten für zwei gesunde (oben) und zwei RA-PIP Gelenke (unten)
- Abb. 21 Überblendung nach der TPS-Interpolation mit dem Röntgenbildsegment. (Links: Netz mit Landmarker vor und nach TPS-Registrierung. Rechts: Überblendung mit Gaußscher Farbdarstellung und kontrastverhältnisbasierter Farbkodierung der Streulichtaufnahmen
- Abb. 22 Überblendung der falschkodierten Streulichtaufnahmen mit den Röntgenbildern der linken Hand bei einem gesunden Probanden (links) und einem Patienten mit Gelenken in verschiedenen Stadien der RA (rechts)
- Abb. 23 Differenzbild (Diaphanoskopie), Falschfarbbild mit ermitteltem diagnostischen- LEVEL von gesunden Patienten (links) und Patienten mit Sinusitis - rechts (rechts)

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, **Urszula Joanna Zabarylo** versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

"Methodische Untersuchungen zur Bildbearbeitung von diaphanoskopischen Streulichtbildern und deren Fusion mit anderen Modalitäten der Bildgebung“

„Methodical investigations on image processing of diaphanoscopic scattered light images and their fusion with other imaging modalities“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Urszula Zabarylo

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen:

Urszula Joanna Zabarylo hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Stölzel K, Szczepek AJ, Olze H, Koß S, Minet O, **Zabarylo UJ (first co-author)**: Digital diaphanoscopy of the maxillary sinuses: A revival of optical diagnosis for rhinosinusitis. American Journal of Otolaryngology. 2020;41(3): 102444.

DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102444.

Impact Factor 2020: 1.267

Beitrag im Einzelnen

- ✓ Konzeptentwicklung
- ✓ Durchführung der Literaturrecherche und Auswahl der relevanten Literatur (zusammen mit Co-Autoren)
- ✓ Erstellung eines Original Entwurfs des Artikels
- ✓ Zusammenbau und Beschreibung des Messplatzes für diaphanoskopische Untersuchungen
- ✓ Erstellung einer Software GUI (Mathematica®) zur Aufnahme und Auswertung der diaphanoskopischen Streulichtbilder
- ✓ Konzipierung und Entwicklung der Algorithmen zur Auswertung der diaphanoskopischen Streulichtbilder
- ✓ Beschreibung der angewendeten Methodik der Bildbearbeitung
- ✓ Auswertung der Patienten-Streulichtaufnahmen, Referenzaufnahmen, Konzipierung und Entwicklung eines diagnostischen Scores, Beschreibung des Verfahrens
- ✓ Konzipierung, Evaluierung, Anwendung der Methoden zur Auswertung der Follow-up Untersuchungen, Beschreibung der Methodik
- ✓ Maßgebliche Beteiligung bei der Erstellung der Diskussion und Conclusiones zusammen mit anderen Co-Autoren
- ✓ Erstellung der Graphiken: Fig 2, Fig 5, Fig 6

Publikation 2:

Zabarylo UJ, Grozdanovic Z, Backhaus M, Baczkowska I, Minet O: Registration of scattered laser images and radiographs of small finger joints. Photonics & Lasers In Medicine. Band 2, Heft 4 (2013), 337-347,

DOI: 10.1515/plm-2013-0025

Impact Factor: 0.68

Beitrag im Einzelnen

- ✓ Konzeptentwicklung und eigenständiges Schreiben des Manuskriptes
- ✓ Messung der Streulichtbilder der gesunden Patienten. Die nativen Streulichtbilder von RA Patienten wurden von Frau I. Amitai (geb. Baczkowska) aufgenommen und zur Verfügung gestellt.
- ✓ Entwicklung und Anwendung der Algorithmen zur Falschfarbkodierung, Bearbeitung der Streulichtaufnahmen und Röntgenaufnahmen zur Extraktion der Landmarker sowie zur elastischen und TPS-Registrierung und zur Überblendung der Bilder beider Modalitäten in Mathematica® (Wolfram Research). Eigenständige Auswertung der Streulichtaufnahmen.
- ✓ Beschreiben der angewendeten Methoden
- ✓ Erstellung einer Software GUI in Mathematica® zur automatischen Auswertung und Fusion der Bilder
- ✓ Durchführung der Literaturrecherche und Auswahl der relevanten Literatur

Publikation 3:

Zabarylo UJ, Minet O: Pseudo colour visualization of fused multispectral laser scattering images for optical diagnosis of rheumatoid arthritis. Las Phys Lett 7 (2010) 73-77;
DOI: 10.1002/lapl.200910104

Beitrag im Einzelnen

- ✓ Konzeptentwicklung und eigenständiges Schreiben des Manuskriptes
- ✓ Messung der Streulichtbilder
- ✓ Entwicklung und Anwendung der Algorithmen zur Hintergrundextraktion, Intensitätsskalierung und Falschfarbkodierung der Streulichtaufnahmen (Implementierung in Mathematica®)
- ✓ Registrierung der Streulichtbilder (Implementierung in Mathematica®, mit Anwendung der Digital Image Packages)
- ✓ Anfertigung der Abbildungen: Fig. 1-7,
- ✓ Durchführung der Literaturrecherche und Auswahl der relevanten Literatur

Publikation 4:

Amitai I, Werner S, Schicke B, Burmester GR, Minet O, **Zabarylo UJ**, Backhaus M, Ohrndorf S: Comparison Photo Optical Imaging with Musculoskeletal Ultrasound and Clinical Examination in the Assessment of Inflammatory Activity in Proximal Interphalangeal Joints in Patients with Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. J Rheumatol. 2015 Sep; 42(9):1595-602
DOI: 10.3899/jrheum.150098
Impact Factor 2019: 3.634

Beitrag im Einzelnen

- ✓ Auswertung der Streulichtbilder (Hintergrundextraktion, Segmentierung, Registrierung Farbzuordnung-, „Clustering“) in Mathematica®
- ✓ Entwicklung und Evaluierung der Algorithmen zur Ermittlung eines diagnostischen Scores
- ✓ Erstellung und Auslieferung der Ergebnisse an die Erstautorin in Form der Falschfarbbilder (POIs mit einer Score Angabe) für alle Patienten (Beispiel im Artikel: POIs in Fig. 2)
- ✓ Anfertigung der Fig. 1, Set-Up Beschreibung

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Publikation 1:

Stölzel K, Szczepek AJ, Olze H, Koß S, Minet O, **Zabarylo UJ (first co-author)**: Digital diaphanoscopy of the maxillary sinuses: A revival of optical diagnosis for rhinosinusitis. American Journal of Otolaryngology. 2020;41(3): 102444.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102444>.

Impact Factor 2020: 1.267

Publikation 2:

Zabarylo UJ, Grozdanovic Z, Backhaus M, Baczkowska I, Minet O: Registration of scattered laser images and radiographs of small finger joints. Photonics & Lasers In Medicine. Band 2, Heft 4 (2013), 337-347,
DOI: <https://doi.org/10.1515/plm-2013-0025>

Impact Factor: 0.68

Publikation 3:

Zabarylo UJ, Minet O: Pseudo colour visualization of fused multispectral laser scattering images for optical diagnosis of rheumatoid arthritis. Las Phys Lett 7 (2010) 73-77;

DOI: <https://doi.org/10.1002/lapl.200910104>

Impact Factor 2018: 1.884

Publikation 4:

Amitai I, Werner S, Schicke B, Burmester GR, Minet O, **Zabarylo UJ**, Backhaus M, Ohrndorf S: Comparison Photo Optical Imaging with Musculoskeletal Ultrasound and Clinical Examination in the Assessment of Inflammatory Activity in Proximal Interphalangeal Joints in Patients with Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. J Rheumatol. 2015 Sep; 42(9):1595-602

DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.150098>

Impact Factor 2019: 3.634

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Vollständige Publikationsliste von Urszula Zabarylo

- 1) Stölzel K, Szczepek AJ, Olze H, Koß S, Minet O, **Zabarylo UJ (first co-author)**: Digital diaphanoscopy of the maxillary sinuses: A revival of optical diagnosis for rhinosinusitis. American Journal of Otolaryngology. 2020;41(3):102444. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102444.
Impact Factor 2020: 1.267
- 2) Bryanskaya EO, Gneushev RY, Makovik IN, Dremin VV, Bukin AG, Bibikova OA, Shuraev BM, Minet O, **Zabarylo UJ**, Dunaev AV, Artyushenko VG. Simulation of digital diaphanoscopy signal changes in an improved cross-sectional model (Conference Presentation). Proc SPIE. 2020;11363:113631T. DOI: 10.1117/12.2555150
- 3) Bryanskaya EO, Gneushev R Yu, Makovik I N, Dremin V V, Bukin A G, Bibikova O A, Shuraev B M, Minet O, **Zabarylo UJ**, Dunaev A V, Artyushenko V G. Monte Carlo simulation of signals in digital diaphanoscopy of the maxillary sinuses. Proc SPIE. 2019;11457:114571K. DOI: 10.1117/122564314
- 4) Ehlen L, **Zabarylo UJ (first co-author)**, Speichinger F, Bogomolov A, Belikova V, Bibikova OA, Artyushenko V, Minet O, Beyer K, Kreis ME, Kamphues C. Synergy of Fluorescence and Near-Infrared Spectroscopy in Detection of Colorectal Cancer. The Journal of surgical research. 2019;242:349-356. DOI: 10.1016/j.jss.2019.05.011
Impact Factor 2018: 1.841
- 5) Bibikova O, Melenteva A, Belikova V, **Zabarylo UJ**, Hocotz T, Usenov I, Feliksberger E, Sakharova T, Danielyan G, Minet O, Viacheslav Artyushenko V. Clinical spectroscopy for biotissues and bioliquids. Proc SPIE. 2019;11079:110790I. DOI: 10.1117/12.2526586
- 6) Bibikova O, **Zabarylo UJ**, Belikova V, Melenteva A, Usenov I, Hocotz T, Sakharova T, Bocharnikov A, Danielyan G, Minet O, Eichler HJ, and Artyushenko V. Single- and multispectral fiber probes as a solution for guided diagnostics and therapy (Conference Presentation), Proc SPIE. 2018;10685:106851K. DOI: 10.1117/12.2307424
- 7) Usenov I, Nitschke Ch, **Zabarylo UJ**, Hocotz T, Artyushenko V. Modular spectroscopy system for medical diagnosis (Conference Presentation), Proc SPIE. 2018;10685:106852I. DOI:10.1117/12.2307516
- 8) Bogomolov A, Belikova V, **Zabarylo UJ**, Bibikova O, Usenov I, Sakharova T, Krause H, Minet O, Feliksberger E, Artyushenko V. Synergy Effect of Combining Fluorescence and Mid Infrared Fiber Spectroscopy for Kidney Tumor Diagnostics. Sensors (Basel). 2017;17(11):2548. DOI: 10.3390/s17112548
Impact Factor 2019: 3.275
- 9) Bogomolov A, **Zabarylo UJ**, Kirsanov D, Belikova V, Ageev V, Usenov I, Galyanin V, Minet O, Sakharova T, Danielyan G, Feliksberger E, Artyushenko V. Development and Testing of an LED-Based Near-Infrared Sensor for Human Kidney Tumor Diagnostics, Sensors (Basel). 2017;17(8):E1914. DOI: 10.3390/s17081914.
Impact Factor 2019: 3.275
- 10) Bogomolov A, Ageev V, **Zabarylo UJ**, Usenov I, Schulte F, Kirsanov D, Belikova V, Minet O, Feliksberger E, Meshkovsky I, Artyushenko V. LED-based near infrared sensor for cancer diagnostics, Proc SPIE. 2016; 9715:971510. DOI: 10.1117/12.2214342
- 11) Artyushenko V, Schulte F, **Zabarylo UJ**, Berlien HP, Usenov I, Saeb Gilani T, Eichler H, Pieszczyk Ł, Bogomolov A, Krause H, Minet O. Spectral fiber sensors for cancer diagnostics in vitro. Proc SPIE. 2015;9537:953720-1. DOI: 10.1364/ECBO.2015.953720
- 12) Amitai I, Werner S, Schicke B, Burmester GR, Minet O, **Zabarylo UJ**, Backhaus M, Ohrndorf S. Comparison Photo Optical Imaging with Musculoskeletal Ultrasound and Clinical Examination in the Assessment of Inflammatory Activity in Proximal Interphalangeal Joints in Patients with Rheumatoid

Arthritis and Osteoarthritis. J Rheumatol. 2015;42(9):1595-602. DOI: 10.3899/jrheum.150098
Impact Factor 2019: 3.634

- 13) Kolesnikova EA, Kolesnikov AS, **Zabarylo UJ**, Minet O, Genina EA, Bashkatov AN, Tuchin VV. Optical clearing of human skin for the enhancement of optical imaging of proximal interphalangeal joints. Proc SPIE. 2013;9031: 90310C. DOI:10.1117/12.2049525.
- 14) Pfeifer L, **Zabarylo UJ**, Stankovic G, Minet O. Vitality of MEWO melanoma cell line during intense nanosecond-pulsed NIR laser radiation. Las Phys Lett. 2014;11(1):015601. DOI: 10.1088/1612-2011/11/1/015601
Impact Factor 2018: 1.884
- 15) **Zabarylo UJ**, Grozdanovic Z, Backhaus M, Baczkowska I, Minet O. Registration of scattered laser images and radiographs of small finger joints. Photonics & Lasers In Medicine. 2013;2(4):337-347. DOI: 10.1515/plm-2013-0025
Impact Factor 2018: 0.68
- 16) Sander M, Minet O, **Zabarylo UJ**, Müller M, Tetz MR. Fundus oculi pigmentation studies simulating the fs-LASIK process. Las Phys Lett. 2012; 22:805-812. DOI: 10.7452/lapl.201110142
Impact Factor 2018: 1.884
- 17) Sander M, Minet O, **Zabarylo UJ**, Müller M, Tetz MR. Comparison of retina damage thresholds simulating the femtosecond-laser in situ keratomileusis (fs-LASIK) process with two laser systems in the cw- and fs-regime. Las. Phys. 2012;22:805-812. DOI: 10.1134/S1054660X12040172
Impact Factor 2018: 1.333
- 18) Dressler C, Schwandt D, Beuthan J, Mildaziene V, **Zabarylo UJ**, Minet O. Thermally induced changes of optical and vital parameters in human cancer cells. Las Phys Lett. 2010;7:817-823. DOI: 10.1002/lapl.201010070
Impact Factor 2018: 1.884
- 19) Minet O, Scheibe P, Beuthan J, **Zabarylo UJ**. Correction of motion artefacts and pseudo colour visualization of multispectral light scattering images for optical diagnosis of rheumatoid arthritis. Proc SPIE. 2010; 7547:75470B. DOI: 10.1117/12.852899
- 20) Minet O, Scheibe P, **Zabarylo UJ**. Diagnosis of rheumatoid arthritis using light: correction of motion artefacts and color visualization of multispectral images. J Biophot. 2010;3:130-137. DOI: 10.1002/jbio.200900092
Impact Factor 2019: 3.032
- 21) Beuthan J, Dressler C, **Zabarylo UJ**, Minet O. Characterization of the respiration of 3T3 cells by laser-induced fluorescence during a cyclic heating process. Las Phys Lett. 2010;7(4):311–314. DOI: 10.1002/lapl.200910144
Impact Factor 2018: 1.884
- 22) **Zabarylo UJ**, Minet O. Pseudo colour visualization of fused multispectral laser scattering images for optical diagnosis of rheumatoid arthritis. Las Phys Lett. 2010;7(1):73-77. DOI: 10.1002/lapl.200910104
Impact Factor 2018: 1.884
- 23) Beuthan J, Dressler C, **Zabarylo UJ**, Minet O. Changes in laser-induced fluorescence responses of 3T3 fibroblasts to repetitive thermal stress. Las Phys Lett. 2009;6:317-320. DOI: 10.1002/lapl.200810134
Impact Factor 2018: 1.884
- 24) Dressler C, Minet O, **Zabarylo UJ**, Beuthan J: Fluorescence Imaging of Mitochondrial Long-Term Depolarization in Cancer Cells Exposed to Heat-Stress. In: Daskalaki A (ed.): Handbook of Research on Systems Biology Applications in Medicine. Vol. II, Medical Information Science Reference, Hershey, NY 2008.pp. 673-692
- 25) Minet O, Dressler C, Beuthan J, **Zabarylo U**, Zukiene R, Midaziene V. Fluorescence Imaging of Calcium Loading and Mitochondrial Depolarization in Cancer Cells Exposed to Heat Stress. In: Geddes CD,

editor. Reviews in Fluorescence 2008. Reviews in Fluorescence 2008, vol 2008. New York. Springer, New York, NY; 2008.p.89-118. DOI: 10.1007/978-1-4419-1260-2_4

- 26) Minet O, Beuthan J, Hielscher AH, **Zabarylo UJ**: Optical monitoring of rheumatoid arthritis: Monte Carlo generated reconstruction kernels. Proc SPIE. 2008;6791:67910G. DOI: 10.1117/12.803975
- 27) Gajewski H, Griepentrog JA, Mielke A, Beuthan J, **Zabarylo UJ**, Minet O. Image Segmentation for the Investigation of Scattered-Light Images when Laser-Optically Diagnosing Rheumatoid Arthritis. In: Jäger W, Krebs HJ, editors. Mathematics – Key Technology for the Future. Springer Heidelberg 2008. pp. 149-161. DOI: 10.1007/978-3-540-77203-3_11
- 28) Beuthan J, **Zabarylo UJ**, Krause A, Taupitz M, Minet O. RA Diagnostics using laser-optical images and conventional X-rays (fused imaging). Med Las Appl. 2007;22:127-133.
- 29) Zukiene R, Dapkunas A, Cizas P, Buzaitė O, Nauciene Z, Baniene R, **Zabarylo UJ**, Minet O, Mildaziene V. Hyperthermia modulates the effect of Ca²⁺ overload on respiration and NAD(P)H fluorescence in rat heart mitochondria. Biologija. 2006;3:47-52.
- 30) Dressler C, Beuthan J, Müller G, **Zabarylo UJ**, Minet O. Fluorescence imaging of mitochondrial depolarization in breast cancer cells exposed to heat stress. J Fluo. 2006;16:689-695.
Impact Factor 2019: 1.850
- 31) Minet O, Dang XC, Nguyen TA, Beuthan J, Müller G, **Zabarylo UJ**. Laboratory test of mobile laser equipment for monitoring of water quality. Proc SPIE. 2006;6163:61630N. DOI: 10.1117/12.696984
- 32) Kriščiukaitis A, Minet O, Tamosiunas M, **Zabarylo UJ**, Bytautas A, Baniene R, Mildažiene V, Lekas R, Jakuska P, Lukosevicius K, Benetis R, Beuthan J. Heart tissue viability monitoring in vivo by using combined fluorescence, thermography and electrical activity measurements. Biomed Tech. 2005;50:419-425. DOI: <https://doi.org/10.1515/BMT.2005.059>
Impact Factor 2019: 1.054
- 33) Minet O, **Zabarylo UJ**, Beuthan J: Deconvolution of laser based images for monitoring rheumatoid arthritis. Las Phys Lett. 2005;2:556-565. DOI: 10.1002/lapl.200510041
Impact Factor 2018: 1.884
- 34) Kriščiukaitis A, Mildaziene V, Baniene R, Bytautas A, Tomasiunas M, Lekas R, **Zabarylo UJ**, Minet O. Evaluation of heart tissue viability using simultaneous thermography, fluorescence and electrical activity measurements. Med Las Appl. 2005;20(2):152-153.
- 35) Minet O, **Zabarylo UJ**, Beuthan J: Deconvolution of fluorescent images of superficial tumors in vivo. Xth Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering, July 31 - August 5, 2004, Ischia, Naples -Italy. Naples ; Ischia : AIIMB & IFMBE, cop. 2004; IFMBE proceedings.2004;6:78-81
- 36) Bytautas A, Baniene R, Mildažiene V, Tamosiunas, Minet O, **Zabarylo UJ**, Kriščiukaitis A: Quantitative evaluation of NADH fluorescence in cardiac tissue. Proceedings of the International Conference „Biomedical Engineering“; 2004; Kaunas (LT). Kaunas University of Technology; 2004. p. 92-96
- 37) Minet O, Beuthan J, **Zabarylo UJ**: Rescaling procedures in biomedicine. Proceedings of the International Conference „Biomedical Engineering“; 2001; Kaunas (LT). Kaunas University of Technology; 2001. p. 140-143

Danksagung

Ich bedanke mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. Dr.-Ing. J. Lademann für die Betreuung dieser Arbeit.

Des Weiteren möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Dr. K. Stölzel und Herrn S. Koß für ihr Engagement und Kooperation bedanken.

Herrn P. Scheibe und Herrn Dr. J-P. Kuska danke ich für die Packages („Parallel Image Processing“ und „Digital Images“), Inspirationen, Beratung und wertvollen Hinweise bei den Arbeiten mit Mathematica.

Darüber hinaus gilt mein Dank den Herren: Prof. A. Krause, Dr. HC. Koch und Dr. B. Frericks, Dr. Z. Grozdanovic für die Konsultationen und Bildbewertung

Herrn Dr. O. Minet danke ich für die wertvolle Unterstützung, sein Engagement und wissenschaftliche Beratung.

Prof. Dr. Dr. h.c. J. Beuthan hat mir die Themen in einem frühen Stadium empfohlen.

Schließlich gilt mein besonderer Dank meiner lieben Schwester Ewa und meinen sehr guten Freundinnen Magda und Ewelina, die mir in jeder Phase Ihre ganze Unterstützung und Ihr Vertrauen zukommen ließen.