

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/21704> holds various files of this Leiden University dissertation

**Author:** Gupta, Vikas

**Title:** Multimodality cardiac image analysis for the assessment of coronary artery disease

**Issue Date:** 2013-09-11

# Samenvatting

**C**ORONAIRE hartziekten (CHZ) zijn wereldwijd een van de belangrijkste doodsoorzaken. Hoewel elke ziekte die de kransslagaders beïnvloedt onder CHZ valt, wordt er in de praktijk vaak aderverkalking van de kransslagaders mee bedoeld. Een patiënt die vermoedelijk hartziekte heeft wordt meestal eerst gediagnosticeerd met een elektrocardiogram. Weliswaar heeft een elektrocardiogram een lagere diagnostische nauwkeurigheid dan conventionele coronaire angiografie (CCA), maar CCA is een invasieve techniek die een kleine kans op complicaties met zich meebrengt. Als indicatie voor het uitvoeren van een CCA worden om die reden vaak eerst niet-invasieve technieken gebruikt, zoals de echocardiografie voor de hartfunctie, of, single-photon emission computed tomography (SPECT), of MR perfusie imaging (MPI) voor het bepalen van perfusie-afwijkingen in het hartweefsel, danwel coronaire angiografie met computed tomography (CTCA) voor het vaststellen van coronairafwijkingen. Echter, deze technieken belichten ieder slechts één aspect van CHZ. Om CHZ met een grotere nauwkeurigheid en precisie te kunnen beoordelen is het nodig deze technieken te combineren en niet apart te beoordelen. Het doel van het werk in dit proefschrift was om een dergelijke combinatie van informatie uit meerdere afbeeldingstechnieken mogelijk te maken. Als zodanig hebben we nieuwe algoritmen ontwikkeld die semi-automatische analyse van myocardiale perfusie beelden mogelijk maken. Tevens wordt een nieuw framework geëvalueerd voor de integratie van de visualisatie van MPI – hetzij met MR of met SPECT – en de anatomische informatie die afkomstig is van CTCA. Alhoewel de echocardiografie ook een zeer belangrijk gereedschap is in de handen van de cardioloog, beperken we ons in dit proefschrift tot de bovengenoemde technieken.

De doeltreffendheid van first-pass cardiac MR perfusion (CMRP) beelden bij het beoordelen van CHZ is aangetoond, maar de toepassing hiervan wordt beperkt door het feit dat de handmatige interactie die nodig is voor een kwantitatieve analyse van grote hoeveelheden data tijdrovend is. Bovendien wordt de nauwkeurigheid van kwantitatieve analyse beperkt door inhomogeniteiten als gevolg van de opname-spoel, bewegingsartefacten en een slecht contrast tussen het hart en andere structuren in de borstkas. Met de ontwikkeling van semi-automatische en volledig automatische beeldverwerkingstechnieken zijn niet alleen de beperkingen als gevolg van deze beeldartefacten voor een groot deel opgelost, maar tevens is zowel de rekentijd als de invloed van menselijke fouten teruggedrongen. Het doel van **Hoofdstuk 2** is het geven van een overzicht van de tot nu toe ontwikkelde methoden evenals het geven van een perspectief op klinische acceptatie van deze methoden. De methoden zijn ingedeeld in registratie-, segmentatie- en visualisatiemethoden. Registratiemethoden worden gebruikt voor het corrigeren van bewegingsartefacten die veroorzaakt worden door ademhalingsbewegingen. Rigide registraties corrigeren slechts voor translaties en rotaties, maar elastische of niet-rigide registraties corrigeren ook voor de vervorming van het hart. Zowel rigide als niet-rigide registraties hebben veelbelovende resultaten laten zien met betrekking tot nauwkeurigheid, robuustheid en mogelijke automatisering, maar er is geen overeenstemming over de optimale toepassing van deze methoden. Segmentatie van het spierweefsel van de linker hartkamer is nog steeds een grote uitdaging; aan de binnenkant van de hartkamer is segmentatie met name moeilijk door de onregelmatige structuren

(trabeculae) en de aanwezigheid van papillairspieren, aan de buitenkant van de hartkamer wordt segmentatie vooral bemoeilijkt door de intensiteitsvariatie van structuren buiten het hart (zoals de longen, het middenrif en epicardiaal vetweefsel). De fusie en afbeelding van de gecombineerde informatie uit de verschillende beeldmodaliteiten maken een visuele beoordeling van CMRP beelden mogelijk en ondersteunen tevens de weergave van de complementaire informatie van de verschillende beeldmodaliteiten. De conclusie van dit hoofdstuk is dat een snelle toepassing van CMRP in de kliniek vaak niet gehaald wordt door het ontbreken van een automatische analyse. Om beeldvorming met behulp van CMRP standaard toe te kunnen passen in niet-invasieve beoordeling van CHZ is het daarom essentieel dat gevalideerde beeldverwerkingsmethoden beschikbaar komen, die de kwantitatieve analyse zo veel mogelijk automatiseren.

**Hoofdstuk 3** presenteert een methode die registratie en segmentatie integreert, volledig automatisch is en een snelle berekening van de parameters van de perfusie ondersteunt. De volledige automatisering is gerealiseerd door eerst de beelden met een incorrecte oriëntatie te registreren met behulp van een Independent Component Analysis (ICA) en dan de geregistreerde beelden te gebruiken om automatisch het myocardium te segmenteren met behulp van een Active Appearance Model (AAM). In totaal zijn 18 perfusie studies (met 100 beelden per studie) gebruikt om de methode te valideren, waarbij de automatisch verkregen contouren vergeleken zijn met door experts getekende contouren. Voor deze vergelijking is gebruik gemaakt van de point-to-curve fout, de Dice index en de relatieve up-slope perfusie in het myocardium. Visuele inspectie liet zien dat de segmentatie in 15 van de 18 studies tot een goed resultaat had geleid. Vergelijking tussen de automatische contouren en de door de experts getekende contouren gaf een point-to-curve fout van  $2.23 \pm 0.53$  mm. en een Dice index van  $0.91 \pm 0.02$ . Het gemiddelde verschil tussen handmatige en automatisch verkregen up-slope parameters bleek statistisch niet significant te zijn ( $p = 0.37$ ). De rekentijd per plak werd teruggebracht van 20 minuten (handmatig) naar 1.5 minuten (automatisch). De resultaten, gemeten met behulp van zowel de point-to-curve afstand als de Dice index, geven aan dat de resultaten van onze methode in grote mate overeenkwamen met de handmatig aangeleverde data. Bovendien liet onze analyse zien dat de verschillen in de myocardiale tijdsintensiteitscurve niet statistisch significant waren. De gepresenteerde resultaten leiden tot de conclusie dat met behulp van de voorgestelde methode de analyse van first-pass CMRP beeldreeksen aanzienlijk versneld kan worden.

Waar in **Hoofdstuk 3** de focus lag op beweging in CMRP beelden in rusttoestand, ligt in Hoofdstuk 4 de nadruk op bewegingscorrectie bij meer uitdagende beelden die niet in rusttoestand zijn gemaakt. Zoals in Hoofdstuk 2 al werd uiteengezet, zijn bewegingsartefacten als gevolg van ademhaling bij deze inspannings-beelden veel nadrukkelijker aanwezig als gevolg van de vaatverwijdende effecten van farmacologische middelen. Deze artefacten kunnen leiden tot onbetrouwbare schattingen van perfusie parameters zoals de relatieve up-slope en de Myocardial Perfusion Reserve Index (MPRI). Hoewel er verschillende methoden bestaan om zulke artefacten tegen te gaan bij beelden in rusttoestand, zijn er weinig methoden bekend die artefacten tegengaan bij inspannings-beelden. Daarom zetten we een nieuwe, efficiënte en robuuste, methode uiteen die bewegingsartefacten onderdrukken in het frequentiedomein en een snelle, semi-automatische berekening van MPRI-parameters mogelijk maakt. De nauwkeurigheid van registratie met deze methode is gevalideerd door te kijken naar de nauwkeurigheid van de registratie en de geschatte perfusie parameters voor zowel beelden in rusttoestand als bij inspanning en zijn die

vergeleken met state-of-the-art registratiemethoden gebaseerd op ICA en normalized cross-correlation (NCC). In tegenstelling tot de suboptimale resultaten van deze methoden, realiseerde de voorgestelde methode een sub-pixel nauwkeurigheid en een sterke overeenstemming met de gouden standaard perfusie parameters. Onze conclusie was dat de robuustheid en de snelheid (20 seconden per plak) van de voorgestelde methode deze mogelijk geschikt maakt voor semi-automatische kwantitatieve analyse van niet alleen beelden in rusttoestand, maar ook van de veel uitdagender inspannings-beelden.

In **Hoofdstuk 5 en 6** wordt een nieuw framework gepresenteerd dat als doel heeft het integreren van meerdere modaliteiten, genaamd Synchronized Multimodal heART Visualization (SMARTVis), waarmee tot een samenhangende diagnose van CHZ kan worden gekomen. Dit framework combineert de informatie over de reikwijdte en mate van coronaire stenose uit CTCA beelden met informatie over de aanwezigheid en mate van ischemie uit CMRP of SPECT-MPI beelden. Om te kunnen bepalen welke stenose (coronaire vernauwing) hoort bij welk ischemisch gebied doen experts aannamen over het voedings- of perfusie-gebied van de kransslagader. Door de hoge mate van variatie van de anatomie van de kransslagaders per patiënt en de onzekere relatie tussen de perfusiegebieden van de verschillende kransslagaders zijn patiëntspecifieke systemen noodzakelijk. Het systeem dat wij voorstellen bestaat uit de volgende componenten: (1) twee- of drie-dimensionale fusie van anatomische en functionele informatie, (2) automatische detectie en ranking van coronaire stenosen, (3) een inschatting van de patiënt-specifieke perfusiegebieden van de kransslagaders. Het veronderstelde voordeel van het SMARTVis framework bij het diagnosticeren van CHZ is onderzocht in een aantal case-studies

In **Hoofdstuk 5** analyseren twee experts vier cases van patiënten met vermoedelijke meervoudige CHZ met behulp van uit de CMRP afgeleide functionele informatie. Bij gebruik van het SMARTVis framework leidde een betrouwbaardere schatting van de relatie tussen een gebrek aan perfusie en stenose tot een meer nauwkeurige diagnose van CHZ, evenals een grotere overeenstemming tussen de experts. De conclusie is dat het SMARTVis framework effectief gebruik maakt van een samenhangend visualisatiesysteem ten behoeve van een diagnose van meervoudige CHZ, en dat het framework daarmee nieuwe mogelijkheden biedt voor de diagnose en het management van deze patiënten.

Een vergelijkbare maar verder gaande analyse wordt gegeven in **Hoofdstuk 6** waarbij de CMRP vervangen is door SPECT-MPI voor het genereren van informatie over de perfusie. Deze studie omvatte zeventien patiënten die symptomen van CHZ vertoonden. Alle patiënten ondergingen een CTCA en een SPECT-MPI onderzoek over een periode van maximaal 90 dagen; zeven van hen ondergingen tevens een CCA onderzoek. De veronderstelde voordelen van het SMARTVis framework voor de diagnose van CHZ zijn onderzocht in een case-study door vier experts uit twee medische centra, waarbij 1) een vergelijkende analyse tussen CTCA en SPECT en 2) een integrale analyse van het SMARTVis systeem is gemaakt. De gecombineerde interpretatie leidde tot: 1) een nauwkeuriger diagnose die tot uiting komt in een toename van de sensitiviteit en specificiteit van de individuele beoordelaars bij het doorverwijzen naar een invasieve angiografie, eventueel gevolgd door revascularisatie, en 2) een toename van de overeenstemming tussen beoordelaars van 74% tot 84%. Deze toename was vooral zichtbaar bij patiënten bij wie in meerdere kransslagaders problemen met de perfusie werden gemeld. Onze conclusie is dat de gecombineerde analyse van CTCA en SPECT-MPI beelden met behulp van het SMARTVis systeem resulteert in een toename van de kwaliteit van de diagnose.

## Toekomstperspectief

### *Beeldverwerkingsmethoden*

Concluderend kan worden gezegd dat elke modaliteit voor beeldvorming van het hart zijn eigen voordelen en beperkingen heeft. Bovendien kunnen geen van de bestaande modaliteiten met onherroepelijke zekerheid alle aspecten van CHZ belichten. Daarom kan de klinische beoordeling van CHZ aanzienlijk verbeterd worden door complementaire informatie van twee of meer beeldvormingstechnieken te combineren. Dit proefschrift heeft laten zien dat een dergelijke combinatie mogelijk is door: (a) het gebruik van nieuwe beeldverwerkingsmethoden om de juiste informatie uit de verschillende beelden te extraheren (Hoofdstuk 3 en 4); en (b) het visualiseren van deze informatie in een intuïtief en samenhangend framework (Hoofdstuk 5 en 6). Er zijn verschillende mogelijkheden om het in dit proefschrift beschreven werk verder uit te breiden. De methode uit hoofdstuk 3 kan verder worden uitgebreid door de kwaliteit van de registratie te verbeteren en hiermee het effect van uitzonderlijk diepe en snelle ademhaling te verminderen zodat de identificatie en de labeling van anatomische structuren verbeterd wordt. Bovendien, zoals in hoofdstuk 3 al aangegeven werd, kan de segmentatie meer robuust gemaakt worden met een betere training van het active appearance model. Dit kan door meer verschillende vormen en beelden te gebruiken. Tenslotte kan de klinische validatie worden uitgebreid naar datasets met beelden die gemaakt zijn met verschillende systemen en vooral naar beelden van patiënten met pathologische afwijkingen. Hiermee kan het potentieel van de voorgestelde methode nog beter onderschreven worden. Dit geldt ook voor de methode uit hoofdstuk 4. Hoewel in de dataset die in dit hoofdstuk werd gebruikt ook patiënten voorkwamen met vermoedelijke CHZ is een bredere validatie van meer verschillende beelden nodig om te kunnen achterhalen in welke gebieden nog ruimte voor verbetering zit. De op de Fourier transformatie gebaseerde registratiemethode uit hoofdstuk 4 kan verder worden uitgebreid door: (a) een meer robuuste methode toe te voegen om de region of interest te identificeren; en (b) een hogere vrijheidsgraad toe te staan in transformaties. Met de recente introductie van driedimensionale CMRP beeldacquisitie[113] kan de voorgestelde methode ook naar drie dimensies worden uitgebreid.

Op basis van trends in de afgelopen jaren kan aangenomen worden dat multi-parameter visualisatie voor verschillende technieken en modaliteiten in de toekomst in populariteit toeneemt. Het framework dat in hoofdstuk 5 en 6 besproken wordt is een belangrijke stap in die richting aangezien de modulaire aanpak het mogelijk maakt dat meer informatie (zoals beweging en dikte van de hartwand) geïntegreerd wordt in het al bestaande systeem. In het algemeen is het waarschijnlijker dat klinici het systeem gebruiken wanneer een meer uitgebreide validatie het effect in de dagelijkse praktijk van de kliniek aan kan tonen. Echter, met de huidige beperkingen wat betreft beschikbaarheid van data is het niet waarschijnlijk dat een dergelijke validatie plaats kan vinden tenzij er in de toekomst meer geanonimiseerde data gedeeld wordt.

### *Opkomende beeldvormende modaliteiten/technieken*

Tot voor kort was SPECT de meest gebruikte modaliteit voor beoordeling van myocardiale perfusie[65, 211] en nog steeds geldt deze methode als de gouden standaard in klinieken wereldwijd. De laatste ontwikkelingen geven echter aan dat SPECT vervangen kan worden door CMRP als de geprefereerde acquisitiemethode, aangezien de kosten minder zijn[107]

en de kwaliteit van de diagnostiek beter is [213, 214]. Behalve de niet-ioniserende werking biedt CMRP tevens een betere resolutie dan SPECT of een echocardiografie en maakt daarmee een betere beoordeling van de regionale en globale hartfunctie mogelijk, evenals een detectie van hypoperfusie in het endocardium[211]. In de toekomst zal het feit dat niet in het gehele hart hypoperfusie kan worden gedetecteerd verholpen worden door de invoering van driedimensionale CMRP[113]. Zoals aangetoond in [194] kan MR in de toekomst ook gebruikt worden als alternatief voor de invasieve en belastende CCA. Verdere verbetering in de sterkte van het magnetisch veld (bijv. van 1.5T naar 3T) en in methoden voor de analyse van perfusie –inclusief snelle en volledig automatische technieken– zullen in de komende jaren zorgen voor de vestiging van CMRP als een belangrijke modaliteit voor niet-invasieve beoordeling van CHZ. We verwachten echter dat de in dit proefschrift beschreven technieken voor CMR analyse (Hoofdstuk 3 en 4) en beeldfusie (Hoofdstuk 5 en 6) met relatief kleine aanpassingen ook kunnen worden toegepast op deze nieuwe (bijv. 3T MR, 3D CMRP, enz.), veelbelovende afbeeldingstechnieken.

