



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Automatic quantification of intravascular optical coherence tomography**

Wang, A.

### **Citation**

Wang, A. (2014, November 13). *Automatic quantification of intravascular optical coherence tomography*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/29690>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/29690>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/29690> holds various files of this Leiden University dissertation

**Author:** Wang, Ancong

**Title:** Automatic quantification of intravascular optical coherence tomography

**Issue Date:** 2014-11-13

# CHAPTER

# 7

## **Samenvatting en Conclusies**

## 7.1 Samenvatting en conclusies

Sinds tientallen jaren zijn aandoeningen aan het hart de nummer één doodsoorzaak wereldwijd ondanks de enorme vooruitgang van de moderne medische kennis op het gebied van diagnose en behandeling. De vorming van atherosclerose in de coronair vaten is een belangrijke aandoening bij hartziekten dat een vernauwing van het vat veroorzaakt wat weer de bloedtoevoer van zuurstofrijk bloed naar de hartspier vermindert. De behandeling van hartziekten bestaat uit; verandering in leefstijl, medicijnen en medische ingrepen. De uitvinding van de ballon angioplasty (PCI) in 1977 door Andreas Gruntzig was een grote revolutie in de kransslagader interventies in de vorm van een nieuwe methode bij de behandeling van hartziekten. De PCI technieken zijn de afgelopen jaren verder geëvalueerd en zijn bewezen een kosteneffectieve behandelmethode vergeleken met het plaatsen van een bypass en wordt beschouwd als eerste optie bij het behandelen van ziekten in de kransslagader. Tegenwoordig is het plaatsen van een stent de beste verbetering van de ingreep. Een stent is een klein medisch object dat ondersteuning geeft aan de vaatwand na het oprekken van het vat door een ballon om te voorkomen dat het vat zich weer sluit. De eerste stents waren metalen stents en later werd de drug verspreidende stents geïntroduceerd om het risico van instent restenosis zoals bij de kale metalen stents te verminderen. Zowel de metalen stent als de medicijn verspreidende stent zijn permanent waardoor een vat met een stent eigenlijk ingekoooid is door metaal en het normale vasculaire remodeling proces verder niet kan doorgaan. Daarom zijn oplosbare scaffold ontwikkeld als een tijdelijk device die de vaatwand ondersteund direct na het inbrengen en daarna langzaam wordt afgebroken.

De constante vraag voor de optimale diagnose en behandeling technieken van hartziekten stimuleert de ontwikkeling van medische beeldverwerkingstechnieken. Voor de introductie van intravasculaire optical coherence tomography (IVOCT), werden reeds veel ander beeldmodaliteiten, inclusief niet-invasieve technieken zoals computed tomography (CT) en invasieve technieken zoals coronaire angiografie en intravasculaire ultrasound (IVUS) gebruikt voor onderzoek en klinische routine bij de behandeling van vaatziekten. Echter geen van deze technieken bezit een resolutie die hoog genoeg is om de kleine structuren zoals dunne fibreuze afdekkingen van kwetsbare plaque of de dunne laag cellen die de stent struts bedekken zichtbaar te maken. IVOCT is een nieuwe beeldvormende techniek gebaseerd op nabije infrarood licht dat in staat is om driedimensionale (3D) opnames in-vivo van bloedvaten te maken met een resolutie van ongeveer 10 micrometer. De nieuwe frequentie domein IVOCT systemen hebben een sterk verbeterde acquisitie snelheid en signaal - ruis verhouding. De niet geëvenaarde resolutie maakt het op dit moment de enige beeld modaliteit voor de nauwkeurige analyse van de stent. Het doel van dit proefschrift is daarom om efficiënte en nauwkeurige beeldverwerkingsalgoritmes te ontwikkelen voor de stent analyse en stent plaatsing optimalisatie in IVOCT beelden.

Stent analyse, bijvoorbeeld de strut distributie, aantal struts, strut positie en de hoeken tussen de struts is erg belangrijk aangezien het helpt bij de voortdurende verbetering van de stent fabricage om; een beter ondersteuning van de vaatwand te verkrijgen, meer flexibiliteit te geven voor het inbrengen van de stent en een betere dosering van de drugs voor de drug verspreidende stents. Verder wordt stent analyse ook steeds meer gebruikt voor het verbeteren van PCI door een betere inschatting van de benodigde stent lengte en diameter. Te kleine stents of stents die niet voldoende zijn uitgezet, kunnen resulteren in stent malappositie, terwijl verkeerde stent plaatsing

tot een onvolledige bedekking van een vernauwing kan leiden. Het risico is onder meer late neointima hyperplasia en late stent malappositie. Een nauwkeurige stent strut detectie methode in IVOCT kan daarom significant het risico op een vervolg procedure verminderen.

Gegeven het groot aantal zichtbare struts in een pullback run van een volledige stent is een kwantitatieve analyse alleen maar mogelijk wanneer de strut detectie automatisch wordt uitgevoerd. **Hoofdstuk 2** presenteert daarom een nieuwe methode om metalen stent struts automatisch te detecteren in IVOCT pullback runs. Omdat metalen stent struts te zien zijn als heldere punten met daarachter een lange donkere schaduw, analyseert het voorgestelde algoritme de intensiteitsverdeling van elke scan lijn om kandidaat pixels te vinden die mogelijke bij een strut horen. Vervolgens worden de schaduw randen opgezocht en op een innovatieve manier gebruikt als kenmerk om foute kandidaat pixels te verwijderen en de resterende pixels te groeperen in kandidaat struts. In het geval dat struts bedekt zijn met een dikke laag weefsel waardoor de kandidaat pixel detectie faalt, kunnen deze struts alsnog gevonden worden op basis van hun schaduw randen. Als laatste worden de voerdraden weg gefilterd en de centra van de strut punten berekend. Bij de validatie met 18001 struts in 10 in-vivo pullbacks van wisselende beeldkwaliteit (goed, matig en slecht) werden 91% van de malapposed struts, 93% van de apposed struts en 94% van de bedekte struts gevonden met slechts 4% foute positieven. De validatie resultaten laten zien dat de voorgestelde methode kan worden gebruikt voor de kwantitatieve stent analyse.

In tegenstelling tot metalen stents zijn biologisch oplosbare stents (BVS) gemaakt van diverse polymeren en zien er anders uit in IVOCT beelden. Om een nauwkeurige BVS strut analyse uit te voeren is IVOCT op dit moment de beste afbeeldingstechniek vanwege de hoge resolutie en de doorzichtigheid van de polymere BVS struts. De interne samenstelling van een BVS strut is homogeen waardoor het licht erdoor heen kan gaan en het teruggekaatste signaal veroorzaakt wordt door het verschil in brekingsindex tussen de strut en zijn omgeving zoals spoelvlloeistof en weefsel. Daarom zien BVS struts eruit als heldere rechthoekjes met een donkere kern. Vergelijkbaar met de metalen stent analyse, kan BVS strut detectie worden gebruikt voor stent analyse. Om het oplosproces van BVS struts te volgen, is de strut oppervlakte ook interessant. **Hoofdstuk 3** beschrijft daarom een automatische BVS stent strut detectie methode in IVOCT pullback runs om de donkere kernen van BVS struts te vinden. Om het zoekgebied voor de struts detectie aan te geven, wordt voor de post interventie en de follow-up data sets verschillend omgegaan met de lumen contour aangezien de strut locaties verschillend zijn. De methode maakt gebruik van kleine lijnstukjes die bij een donkere kern behoren en deze worden vervolgens gegroepeerd om een egale donkere kern te vormen. Bij de validatie met 6 in-vivo pullback runs met 3 baseline en 3 follow-up data sets detecteerde dit algoritme 90.4% van de 2183 baseline BVS struts en 96.6% van de 2508 follow-up BVS struts met 3.0% en 0.8% foute positieven respectievelijk. De oppervlakte van de BVS strut werd bepaald aan de hand van de donkere kern en de prestatie werd gevalideerd door gebruik te maken van de Dice index. Voor de baseline dataset, de Dice index tussen de gouden standaard en de resultaten van het algoritme was 0.83, voor follow-up datasets, was deze Dice index 0.85. De validatie studie laat zien dat de nieuwe methode nauwkeurig BVS struts kan detecteren en de kern oppervlaktes kan meten. Dit kan behulpzaam zijn voor 3D reconstructie, bepalen van de hoeveelheid weefsel op de struts, malappositie analyse, de strut verdeling, en het volgen van het oplos proces.

Naast de ontwikkeling van nieuw stent types, heeft de invloed van het stent ontwerp op het effect van de behandeling veel meer aandacht gekregen. De bestaande stent analyse is voornamelijk gericht op tweedimensionale informatie zoals; aantal struts en de verdeling of de hoek tussen de struts in een enkel beeld. Echter is het aangetoond dat de stent cel structuur invloed heeft op het vermogen om te ondersteunen, vermogen om uit te zetten, flexibiliteit, aanligende eigenschappen, dosis distributie en de toegang tot de zijtakken. Aangezien een stent een 3D structuur is, moet een stent cel ook in de 3D ruimte worden geanalyseerd. Zowel de volledige stent cel grootte als de maximale circulaire niet-ondersteunde wand oppervlakte (MCUSA) worden gebruikt om de invloed van een stent op te vaatwand te evalueren. **Hoofdstuk 4** beschrijft een halfautomatische methode om de stent cel grootte (MCUSA) en de toegang tot de zijtak door de stent cel te meten. Eerst wordt de 3D stent wand en de stent cel contour gereconstrueerd aan de hand van de gedetecteerde struts en gebruikt voor de stent cel oppervlakte segmentatie en de metingen. Een 2D benadering van de stent cel oppervlakte wordt gebruikt om de MCUSA te bepalen en te meten. Als laatste werd de zijtaktoegankelijkheid door een stent cel bepaald op basis van de zijtakoppervlakte en de stent cel oppervlakte. Deze methode is geïmplementeerd met behulp van de VTK toolkit met zelf ontwikkelde modules en gevalideerd met een fantoom data set. De fout in het algoritme uitkomsten voor de 3D stent cel oppervlakte, 2D stent cel oppervlakte benadering, MCUSA en de zijtaktoegankelijkheid was  $0.96 \pm 0.64\%$ ,  $0.98 \pm 0.74\%$ ,  $5.0 \pm 5.2\%$  en  $8.9 \pm 7.0\%$ , respectievelijk. De bruikbaarheid van deze benadering is getest in klinische datasets van 12 in-vivo IVOCT datasets uit een één jaar follow-up studie. Aan de hand van de gepresenteerde resultaten konden we concluderen dat de voorgestelde methode gebruikt kan worden om het effect van verschillende stent ontwerpen te analyseren om de uitkomst van katheterisatie procedures te verbeteren.

In **hoofdstuk 4** werden de zijtakken die met struts zijn bedekt gedetecteerd. Echter de interesse voor het detecteren van niet bedekte zijtakken neemt de laatste jaren toe omdat de positie en grootte van de zijtakken gebruikt kunnen worden voor de selectie van de optimale stent type, lengte, diameter, positie van de stent en het plan van aanpak voor dat een stent geplaatst wordt of tijdens de diagnose. Deze essentiële informatie heeft grote invloed op de uitkomst van een katheterisatie behandeling. Verder zijn zijtakken ook één van de meest betrouwbare anatomische markeerpunten die gebruikt kunnen worden voor beeld registratie tussen baseline en follow-up studies of voor multimodale beeldfusie. Daarom beschrijft **hoofdstuk 5** een volledig automatisch algoritme voor het detecteren van bedekte en niet bedekte zijtakken in IVOCT pullback datasets. Aangezien zijtakken er uit zien als gaten in de vaatwand, worden zij gedetecteerd door de afstand tussen het lumen centrum en de startpunten van de intima laag te berekenen en te analyseren. Om deze afstand te kunnen berekenen, moesten alle heldere onderdelen in het lumen worden verwijderd en de gaten die worden verzaakt door de voerdraad schaduw hersteld worden en het detecteren van de het lumen centrum. Om dit te bereiken werd een beeld segmentatie pijplijn geïmplementeerd voor het segmenteren van de beeldkatheter, beschermende hoes, voerdraad en het lumen. Om deze beeld segmentatie pijplijn te valideren zijn 25 in-vivo IVOCT pullback runs gebruikt. De datasets waren opgenomen met verschillende terugtreknelheden op verschillende tijdstippen en bevatten verschillende types stents of geen stent. De interclass correlatie coëfficiënt (ICC) van de straal van de beeldkatheter, de straal van de beschermende hoes, en de positie van het lumen contour tussen de uitkomsten van de algoritmes en de gouden standaard

was 0.997, 0.949 en 0.974 respectievelijk. 100% van de voerdraden waren gedetecteerd en de Dice index van de voerdraad schaduw gebied bepaald door het algoritme en de gouden standaard was 0.97. In dit hoofdstuk waren alleen zijtakken met een lengte van minimaal 0.8 mm in de lengterichting en 8 graden in de omtrek meegenomen. De validatie gaf aan dat 94.0% van de 82 zijtakken werden gevonden met minder dan 5.0% foute posities. De Dice coëfficiënt van de hoek gebieden in de omtrek richting tussen de resultaten van het algoritme en de gouden standaard was 0.85. Gegeven de gepresenteerde resultaten is geconcludeerd dat de beeldverwerkingspijplijn nauwkeurig en robuust genoeg is voor de vele geavanceerde beeldverwerkingsalgoritmes die de segmentatie van de algemene structuren in de IVOCT beelden vereisen als voorbewerking. Bijvoorbeeld zou het de robuustheid en nauwkeurigheid van de stent strut detectie methode kunnen verbeteren. De metalen stent strut detectie methode uit **hoofdstuk 2** zou de heldere beeldkatheter moeten overslaan omdat de hoge intensiteit het intensiteitsprofiel analyse kan verstoren. In het geval dat er luchtbelletjes in the beschermende hoes zitten moeten deze ook overgeslagen worden. De prestatie van de BVS detectie in **hoofdstuk 3** wordt beïnvloed door de nauwkeurigheid van de lumen contour detectie die de ROI bepaald. Deze automatische zijtakdetectie biedt een nieuwe mogelijkheid voor nauwkeurige 3D zijtakanalyse in IVOCT pullback runs om de hartziekte behandeling te optimaliseren of voor beeld registratie.

## 7.2 Toekomstig werk

Zoals de validatie resultaten in dit proefschrift laten zien, kunnen we concluderen dat de doelstellingen in elk hoofdstuk zijn bereikt tot een zekere hoogte. Echter is er nog veel ruimte voor verbetering.

### 7.2.1 3D stent model

In **hoofdstuk 2 en 3** maakt de strut detectie methode alleen gebruik van 2D informatie in afzonderlijke beelden. Eigenlijk bestaat een stent uit repeterende patronen; de zogenaamde stent cellen en kunnen als een 3D model worden gepresenteerd. Dit patroon zou globaal terug moeten komen in de stent strut distributie. De beperkende factor bij het gebruik van een stent model is het feit dat er verschillende stent modellen zijn en de structuur van de stent verstoord kan zijn tijdens het opblazen door de stijfheid van de plaque en het verschil in plaque. Daarom zijn er in dit proefschrift geen stent patroon modellen gebruikt. In de toekomst zouden deze stent patroon modellen kunnen worden gebruikt om de strut detectie te sturen. Het kan gefit worden aan de gedetecteerde stent struts om verkeerd gedetecteerde struts te verwijderen door de trend bij elke stent draad te controleren. Voor nieuwe type stents zonder een bestaand model, kan het model handmatig gedefinieerd worden op basis van de gedetecteerde struts en later kan dit model weer gebruikt worden om de strut detectie van dezelfde type stent te sturen. Dit stent patroon model kan ook helpen bij de 3D stent cel contour reconstructie in **Hoofdstuk 4** om de efficiency van de 3D stent cel analyse te verhogen. Verder kan de spiraal informatie van de stent draad worden gebruikt om de gehele geïmplanteerde stent skelet automatisch te reconstrueren voor visualisatie en verder metingen.

### 7.2.2 IVOCT beeldverbetering

Onder ideale omstandigheden zouden de verschillende weefsel types door verschillende intensiteiten worden weergegeven zodat segmentatie eenvoudig is. Echter hebben we waargenomen dat homogeen weefsel reeds ook verschillende grijswaardes heeft binnen dezelfde pullback dataset en zelf binnen het zelfde frame. De algemene reden voor deze non-uniforme grijswaarde verdeling binnen een beeld is het verschil in afstand tussen de beeldkatheter en het stukje weefsel, weefsel bedekking van het stukje of de hoek van inval van het licht. Als eenmaal een correctie model is ontwikkeld, kan de intensiteit binnen IVOCT beelden meer uniform worden gemaakt waardoor de segmentatie en de detectie uitkomsten in **hoofdstukken 2, 3 en 5** sterk verbeterd zullen worden. Een betere strut detectie zal ook tot een betere stent cel analyse in **hoofdstuk 4** leiden.

De relatieve laag resolutie in de lengterichting van frequentie domein IVOCT beelden heeft invloed op de kwantitatieve analyse van de IVOCT beelden. Zowel tijddomein IVOCT en nieuw zeer hoge snelheid OCT katheters kunnen de resolutie in de lengte richting verbeteren door de afstand tussen de individuele beelden te verminderen wat de detectie van kleine zijtakken mogelijk maakt en de zijtak lumen ruwheid verminderd zoals in **hoofdstuk 5**. Verder zullen de strut detectie methoden in **hoofdstuk 2 en 3** ook voordeel hebben van extra beelden aangezien een kleinere afstand inhoudt dat informatie uit aanliggende frames kan worden gebruikt als betrouwbare referentie. Alles hierboven kan daarom helpen bij het genereren van betrouwbaarder stent oppervlakten en stent cel contouren in **hoofdstuk 4**.

### 7.2.3 Beeldregistratie

Ondanks het feit dat IVOCT de beste beeldmodaliteit is voor zowel een intuïtieve visualisatie van kleine coronaire vaatstructuren als voor een nauwkeurige en reproduceerbare kwantificatie, heeft elke modaliteit ook zijn nadelen en kan het niet alle benodigde informatie verschaffen. De moderne benadering vereist de combinatie van meerdere beeldmodaliteiten om de toestand van het hart goed te kunnen beoordelen. De grootste tekortkoming van IVOCT is de beperkte indringingsdiepte waardoor dieper gelegen structuren zoals plaques met een dikke bedekking of de lumen wand van een zijtak niet te zien zijn. Een sterk uit het midden gelegen beeldkatheter in een groot vat kan ook beeld vertroebeling veroorzaken of dat zelfs stukken beeld missen ver weg van de katheter. Verder bevat het longitudinale beeld zoals dat word opgenomen met IVOCT geen informatie over het traject dat de sensor aflegt en kan daarom niet de oorspronkelijke kronkeling van het vat weergeven. Het registreren van meerder beeldmodaliteiten kan een oplossing zijn voor deze uitdaging. Vergeleken met IVOCT heeft IVUS een lagere resolutie, maar een veel hogere diepte doordringing. Als zowel IVUS als IVOCT worden opgenomen van hetzelfde vat, dan kunnen deze beelden worden geregistreerd op basis van de zijtakken zoals gedetecteerd in **hoofdstuk 5** en de IVUS kan dan de informatie verschaffen over de diepere structuren in het vat. Verder kunnen de gedetecteerde zijtakken helpen bij het registreren tussen IVOCT en een coronair angiogram, CT of een andere modaliteit, die kan helpen om de echte 3D structuur van een vat te reconstrueren van de IVOCT beelden. Beeldregistratie kan leiden tot een inzichtelijke en objectieve beoordeling van aandoeningen aan de kransslagaderen en de ingrepen op een effectieve manier te ondersteunen, speciaal bij patiënten met complexe vernauwingen.