



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Automatic Quantitative Analysis of Pulmonary Vessels in CT: Methods and Applications

Zhai, Z.

Citation

Zhai, Z. (2020, March 10). *Automatic Quantitative Analysis of Pulmonary Vessels in CT: Methods and Applications*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/86281>

Version: 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/1887/86281>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/86281> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Zhai, Z.

Title: Automatic Quantitative Analysis of Pulmonary Vessels in CT: Methods and Applications

Issue Date: 2020-03-10

Samenvatting en toekomstig werk

Hoge-resolutie CT (HRCT) is een belangrijke modaliteit om longziekten non-invasief te diagnosticeren en behandelresultaten te beoordelen. In dit proefschrift hebben we automatische methoden ontwikkeld om de pulmonale vasculatuur te kwantificeren en effecten van de behandeling van CTEPH te beoordelen, gebaseerd op HRCT. In een HRCT scan worden longvaten automatisch geëxtraheerd met een methode, die gebaseerd is op ‘graph-cuts’ (graaf-snedes), en vervolgens worden de geëxtraheerde longvaten objectief gemeten met kwantitatieve methoden. In dit hoofdstuk, vatten we de eerdere hoofdstukken samen en bediscussiëren interessante richtingen voor vervolgonderzoek.

Samenvatting

In dit proefschrift gaven we in Hoofdstuk 1 eerst een algemene inleiding over de longanatomie, longziekten, klinische beoordelingen en thorax CT scans. Een pulmonale vaatsegmentatie-methode werd gepresenteerd in Hoofdstuk 2, aangezien een nauwkeurige extractie van longvaten een essentiële stap is in de pulmonale vaatanalyse. Een automatische methode om longvaten te kwantificeren was ontwikkeld in Hoofdstuk 3, waar twee beeld-biomarkers α en β waren geïntroduceerd voor de kwantificatie van de vasculaire morfologie. In Hoofdstuk 4 was de relatie onderzocht tussen deze beeld-biomarkers en longfunctie in een groep van geselecteerde SSc patiënten, die een verminderde gasuitwisseling hadden maar geen fibrose lieten zien. De densitometrische veranderingen in de pulmonale vasculatuur en parenchym waren onderzocht in CTEPH patiënten door CTPA scans te vergelijken tussen voor en na behandeling met BPA (Hoofdstuk 5). In Hoofdstuk 6 was een methode voorgesteld om pulmonale vaatbomen op elkaar te passen, zodat veranderingen in de vasculaire morfologie lokaal kan worden bepaald in CTEPH patiënten.

Hoofdstuk 2 Pulmonale vaatsegmentatie is een belangrijke verwerkingsstap voor long CT beeldanalyse. Filters, die gebaseerd zijn op het analyseren van de eigenwaarden van de Hessiaan, zijn populair bij het accentueren van de longvaten. Door hun lage respons op bifurcaties en vaatranden, is het drempelen van de vaatrespons niet nauwkeurig genoeg om de longvaten te extraheren. De ‘graph-cuts’ methode zou een nauwkeuriger segmentatie kunnen geven, omdat deze informatie over de omgeving

meeneemt bij het bepalen van het label van een voxel. We presenteren een nieuwe methode gebaseerd op ‘graph-cuts’, waarin de verschijning (CT intensiteit) en vorm (‘vesselness’, vaatachtigheid) gecombineerd worden in één kostenfunctie. Omdat het aantal voxels in HRCT beelden groot is, vergt het bouwen van een graafstructuur erg veel geheugen en rekentijd. Daarom is een efficiënte strategie met een laag geheugenverbruik voorgesteld om de graafstructuur te construeren. Daarna worden de longvaten gesegmenteerd door de energie-kostenfunctie te minimaliseren met het raamwerk van de ‘graph-cuts’ optimalisatie, waar de energie-kostenfunctie is berekend uit de geconstrueerde graaf. De voorgestelde methode is getraind en gevalideerd met een in-huis dataset en onafhankelijke geëvalueerd met een publieke dataset van de ‘VESSEL12 challenge’. Uit de evaluatieresultaten blijkt de voorgestelde methode nauwkeurig en behaalde het een competitief resultaat in VESSEL12.

Hoofdstuk 3 Vaat-remodelering in de longen is een belangrijk pathologisch kenmerk van verschillende longziekten. In dit hoofdstuk introduceren we een automatische methode om de morfologie van de longvaten in CT-beelden te kwantificeren. De vaten worden geëxtraheerd met een verbeterde ‘graph-cuts’ methode, die de verschijning (CT intensiteit) en vormkenmerken (‘vesselness’ uit het Hessiaan-filter) maar ook de afstand tot de luchtwegen in de kostenfunctie opneemt. Voor het kwantificeren van de gedetecteerde longvaten is een radius-histogram gemaakt door het aantal keren te tellen dat een bepaalde vaatradius voorkomt, berekend uit een afstandstransformatie-methode. Vervolgens worden twee biomarkers, helling α en intercept β , berekend door middel van lineaire regressie op het radius-histogram. De publieke dataset van VESSEL12, een dataset van een 3D-geprint vaatfantoom en een klinische dataset van sclerodermiepatiënten waren gebruikt bij de evaluatie en validatie van de voorgestelde methode. Uit de resultaten van de validatie met de publieke dataset en het vaatfantoom blijkt dat de voorgestelde methode zeer nauwkeurig is. De correlatie tussen de beeld-biomarkers en diffusiecapaciteit in de klinische dataset bevestigt de associatie tussen longstructuur en functie.

Hoofdstuk 4 Van systemische sclerose (SSc) is bekend dat de gasuitwisseling is aangetast door fibrotische veranderingen in het longparenchym. SSc-patiënten zonder detecteerbare fibrose kunnen echter toch een verminderde gasuitwisseling hebben. We onderzochten de veranderingen in de longvaten in een patiëntgroep zonder fibrose, om uit te zoeken of remodelering van de pulmonale vasculatuur de vermindering in gastuitwisseling deels zou kunnen verklaren. Zevenzeventig SSc-patiënten waren geselecteerd, die longfunctietests hadden ondergaan samen met CT scans, waarin geen zichtbare fibrose aanwezig was. De morfologie van de longvaten was gekwantificeerd met de twee beeld-biomarkers, zoals beschreven in Hoofdstuk 3. De associatie tussen de beeld-biomarkers en gasuitwisseling (DLCOc %voorspeld) was onderzocht, hetgeen een bescheiden maar significante correlatie tussen de vasculaire

morfologie en gasuitwisseling liet zien. In SSc-patiënten zonder longfibrose is de verminderde gasuitwisseling dus geassocieerd met veranderingen in de morfologie van de longvaten.

Hoofdstuk 5 Bij patiënten met inoperabele CTEPH kan BPA een alternatieve behandeling zijn om de klinische toestand en hemodynamica te verbeteren. De invasieve rechts hartkatheterisatie (RHC) dient als gouden standaard bij het evalueren van de ernst van CTEPH en het beoordelen van het behandelingseffect van BPA. In dit hoofdstuk presenteren we een objectieve en automatische methode om behandelingseffecten niet-invasief te beoordelen door CTPA scans van pre- en post-BPA vergelijkenderwijs te analyseren. Een cohort van 14 CTEPH patiënten was betrokken in deze studie, die zowel CTPA als RHC hadden ondergaan, voor en na BPA. De densitometrische veranderingen in de longvaten en parenchym waren automatisch gekwantificeerd, waar de vaten en parenchym gescheiden waren door de ‘graph-cuts’ methode. De associatie tussen perfusieveranderingen en hemodynamische veranderingen was onderzocht, waarbij de densitometrische parameters significant gecorreleerd waren met de RHC metingen. Het kwantificeren van perfusieveranderingen gebaseerd op CTPA, biedt daarom niet-invasieve metingen, die hemodynamische veranderingen weerspiegelen.

In **Hoofdstuk 6** stellen we een methode voor om longvaatbomen op elkaar te passen, die het mogelijk maakt om longitudinaal morfologische veranderingen in de long te kwantificeren. In de voorgestelde methode worden de gedetecteerde longvaten eerst versimpeld en geconstrueerd tot een gerichte graaf, en een vaatboom wordt gestructureerd door het verwijderen van cycli, zodat de kwantificatie op tak-niveau mogelijk wordt. Vervolgens is een methode voorgesteld om boomstructuren op elkaar te passen, door het geodetische pad te beschouwen, zodat de lokale topologie wordt behouden. In de laatste verwerkingsstap worden de veranderingen in weerstand in elke tak geanalyseerd op grond van de wet van Poiseuille. Twee datasets, een synthetische en een klinische dataset, waren gebruikt om respectievelijk de nauwkeurigheid en klinische relevantie van de voorgestelde methode te valideren. Uit de resultaten bleek dat de voorgestelde methode om vaatbomen op elkaar te passen het beter deed dan twee bestaande methoden, en de veranderingen in weerstand in de longvaten gecorreleerd was met hemodynamische veranderingen.

Vervolgonderzoek

Het werk dat in dit proefschrift is gepresenteerd, was gericht op het ontwikkelen van methoden om longvaten te kwantificeren, op grond van CT-opnames. De volledige longvaatboom, d.w.z. arteriën en venen tezamen, zijn automatisch geëxtraheerd en vervolgens onderzocht. Het is echter bekend, dat longziekten de arteriën en venen op een verschillende manier kunnen aantasten. Het apart onderzoeken van

arteriën en venen zal daarom helpen om longziekten te beoordelen. Het scheiden en classificeren van arteriën en venen is echter een uitdagend project. Met het vermogen van deep learning om te classificeren, zou het mogelijk kunnen zijn om methoden te ontwikkelen met deep-learning om arteriën en venen te scheiden. Door het creëren van grote hoeveelheden van handmatig getekende long-arteriën en -vaten zou het ontwikkelen van deep-learning-gebaseerde methoden om arteriën en venen te scheiden een interessante onderwerp zijn in de toekomst. Als de long-arteriën en -venen succesvol gescheiden kunnen worden, zullen er een grote hoeveelheid klinische toepassingen zijn, zoals het apart kwantificeren van de morfologische veranderingen in long-arteriën en venen van SSc patiënten, het kwantificeren van A/V perfusieveranderingen door BPA behandeling van patiënten met CTEPH, etc.

In de onderzoeken naar SSc (Hoofdstukken 3 en 4) zijn alleen de baseline CT-opnames van patiënten onderzocht. Longitudinaal onderzoek naar veranderingen in de vasculaire morfologie zal ook een interessant toekomstig onderwerp zijn. Volgens het protocol van het zorgpad systemische sclerose van het LUMC worden patiënten gescand in zowel vol-inspiratie als vol-expiratie. In SSc patiënten kan de elasticiteit van de longen significant beïnvloed worden door longfibrose. Het ontwikkelen van methoden door de inspiratie en expiratie scans op elkaar te passen, kunnen een manier verschaffen om de elasticiteit van het longparenchym te onderzoeken, wat kan helpen bij het evalueren van de ernst van de SSc-gerelateerde longziekten.

In de studies over BPA behandeling van CTEPH-patiënten (Hoofdstukken 5 en 6), zijn de globale veranderingen in perfusie en morfologie van de longvaten onderzocht. Omdat BPA behandeling een lokale behandeling is van een pulmonale arterieel segment met een trombus, zou een lokale kwantificatie van het corresponderende vaatsegment of omliggende parenchym meer specifieke informatie kunnen leveren. Het bestuderen van de veranderingen in de behandelde en niet-behandelde longarteriën zal meer inzicht geven in de lokale behandel-effecten van BPA. Hoewel BPA behandeling gericht is op longarteriën, zal de densiteit in de longvenen ook veranderen met de verbeterde perfusie van contrast. Daarom is het begrijpen van perfusieveranderingen in longvenen een interessante uitdaging.

Algemene conclusies

Samengevat stelt dit proefschrift automatische methoden voor om longvaten te kwantificeren. Een nauwkeurige en goed-gevalideerde pulmonale vaatsegmentatie-methode is ontwikkeld en als open-source online beschikbaar gesteld. Onderzoek naar de veranderingen in de morfologie van longvaten kan behulpzaam zijn bij het begrijpen van de pathofysiologie van SSc waarin gasuitwisseling achteruitgaat gedurende het verloop van de ziekte, zonder detecteerbare longfibrose. Het beoordelen van perfusieveranderingen in pulmonale vasculatuur door middel van automatische

vergelijking van CTPAs, verkregen voor en na behandeling, kunnen hemodynamische veranderingen weerspiegelen. Het kwantificeren van veranderingen in de morfologie en densitometrie in longvaten kan een niet-invasieve beoordeling van longziekten en behandelresultaten bieden, gebaseerd op CT.