



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Computer-aided techniques for assessment of MRI-detected inflammation for early identification of inflammatory arthritis

Aizenberg, E.

Citation

Aizenberg, E. (2019, March 14). *Computer-aided techniques for assessment of MRI-detected inflammation for early identification of inflammatory arthritis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/68704>

Version: Not Applicable (or Unknown)

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/68704>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:

<http://hdl.handle.net/1887/68704>

Author: Aizenberg, E.

Title: Computer-aided techniques for assessment of MRI-detected inflammation for early identification of inflammatory arthritis

Issue Date: 2019-03-14

7

Samenvatting en algemene discussie

In dit proefschrift hebben wij verschillende methoden ontwikkeld voor de beoordeling van MRI-gedetecteerde ontstekingen in patiënten met inflammatoire artritis. De beschreven onderzoeken zijn erop gericht om taken uit te voeren voor de vergelijkende visualisatie, automatische kwantificatie en kenmerkextractie, met het onderliggende doel om de vroegdiagnostiek van spondylartritis (SpA) en reumatoïde artritis (RA) te ondersteunen.

Hoofdstuk 2 presenteerde een interactieve beoordelingsmethode voor de evaluatie van inflammatoire veranderingen over de tijd in patiënten met axiale SpA. Lokaal-rigide beeldregistratie was toegepast om te compenseren voor verschillen in houding van de patiënt tussen scansessies en om de baseline en follow-up MR-scans te fuseren tot één kleur-gecodeerd beeld. De resulterende visualisatie gaf een duidelijk onderscheid weer tussen gebieden van verhoogde en verlaagde ontstekingsgraad over de tijd, gekoppeld aan het automatisch labelen van de werveleenheid (WEs) en een interactieve scoringsmodule, waarvan de invulvelden synchroon werden geactiveerd corresponderend met door de beeldbeoordelaar geselecteerde WE. Expert beoordelaars verklaarden dat het belangrijkste voordeel van zo'n computerondersteunde beoordeling ligt in de mogelijkheid om direct de inflammatoire veranderingen te visualiseren en te beoordelen in één enkel beeld, in plaats van twee aparte beelden. Daarnaast zorgde de synchronisatie tussen het beeld en de beoordelingsmodule ervoor, dat de kans op typefouten bij het invullen van het digitale invulformulier was verminderd. Tegelijkertijd toonde de matige overeenstemming tussen beoordelaars v.w.b. de mate van inflammatoire veranderingen aan, dat verdere standaardisatie van de

interpretatie van dergelijke kleur-gecodeerde visualisaties nodig is. Daarom zou een automatische kwantificatie van de mate van veranderingen het uiteindelijke gewenste doel zijn.

Hoofdstuk 3 stelde een raamwerk voor om beenmergoedeem in MRI van de pols automatisch te kwantificeren, voor de vroege detectie van RA. Voor het combineren van beelddata van coronale en axiale sequenties tot één enkel 3D beeld was super-resolutie-reconstructie toegepast. De carpale botten werden gelokaliseerd door gebruik te maken van atlas-gebaseerde segmentatie en de signalen, die geassocieerd zijn met beenmergoedeem, werden geïdentificeerd door fuzzy-clustering. De correlatie tussen kwantitatieve metingen en visuele scores was vastgesteld in een groot cohort van patiënten met vroege artritis. De resulterende metingen waren grotendeels consistent met de visuele scores, hetgeen aangeeft dat automatische kwantificatie van beenmergoedeem in MRI van de pols haalbaar is. Er werd echter opgemerkt dat onvolledige vetsuppressie tijdens de MRI acquisitie een nadelig effect kan hebben op de meetnauwkeurigheid. De oplossing hiervoor vergt een verdere verbetering van de acquisitiemethode.

Hoofdstuk 4 breidde de methode van **Hoofdstuk 3** uit en ontwikkelde hem verder om tenosynovitis van de extensor- en flexorpezen in de pols te meten. Atlas-gebaseerde segmentatie was gebruikt om de botten te lokaliseren en initiële oriëntatiepunten voor de peesgebieden te plaatsen. De initiële oriëntatiepunten werden vervolgens gebruikt als invoer voor marker-gebaseerde ‘watershed’-segmentatie. Een meetgebied was gedefinieerd rond de pezen. Zoals in **Hoofdstuk 3**, het signaal dat geassocieerd is met ontstekingen was geïdentificeerd door fuzzy-clustering met de aanpassing dat een afbeelding van enkelzijdige kansen was verkregen. De correlatie tussen de kwantitatieve metingen en visuele scores was vastgesteld in een groot cohort van patiënten met vroege artritis. Het feit dat een sterke correlatie was gevonden geeft aan dat automatische kwantificatie van tenosynovitis in MRI van de pols mogelijk is. De studie bracht ook verschillende uitdagingen aan het licht die betrekking hebben op het kwantificeren, zoals het beperkte succes van de segmentatie en oorzaken van onjuiste detectie. In het

bijzonder waren bloedvaten en synovitis, die aanwezig waren in het meetgebied, twee belangrijke bijdragen aan de consequente afwijkingen in de kwantitatieve metingen.

Hoofdstuk 5 onderzocht de mogelijkheid of de gebruikelijke verzameling van 61 MRI-gedetecteerde inflammatoire kenmerken die visueel beoordeeld zijn in de pols, metacarpofalangeale en metatarsofalangeale gewrichten, zou kunnen worden versimpeld tot een kleinere deelverzameling van RA-specifieke eigenschappen, gezien het feit dat sommige eigenschappen vaak ook aanwezig zijn in symptoom-vrije personen. Het verschil in frequentie van aanwezige ontstekingen tussen 199 RA-patiënten en 193 controles was bestudeerd. Een deelverzameling van 30 RA-specifieke kenmerken was verkregen (vooral locaties met tenosynovitis en synovitis) door exclusie van kenmerken op grond van de frequentieverschillen, terwijl de onderscheidende waarde werd gemaximaliseerd. Voor de validatie was deze deelverzameling gebruikt om artritis te voorspellen in 225 klinisch verdachte artralgie (CSA) patiënten. De kleinere deelverzameling liet een voorspellingsnauwkeurigheid zien die vergelijkbaar was met de originele verzameling. Deze resultaten suggereren dat het mogelijk is om de diagnostische waarde van MRI te behouden met betrekking tot de voorspelling van de progressie van CSA naar klinische artritis, terwijl slechts de helft van de gebruikelijke kenmerken hoeft te worden gescoord. Daarnaast leidt dit onderzoek tot nieuwe onderzoeksvragen over de processen die ontstekingen in de geïdentificeerde anatomische locaties aansturen, en of dit kan helpen om een beter inzicht te verkrijgen in de pathogenese van artritis.

Algemene discussie

Dit proefschrift draagt bij aan de computerondersteunde beoordeling van MRI-gedetecteerde ontstekingen in patiënten met inflammatoire artritis. De haalbaarheidsstudies van **Hoofdstuk 2-4** geven referentiepunten voor interactieve visualisatie in axiale SpA en automatische kwantificatie van ontstekingen in RA, terwijl **Hoofdstuk 5** de diagnostische rol duidelijk maakt van individuele

ontstekingseigenschappen in het voorspellen van RA ontwikkeling. De resultaten geven de belofte dat computerondersteunde technieken de beperkingen van het visueel scoren, zoals die in **Hoofdstuk 1** zijn beschreven, kan overwinnen. In het bijzonder op het gebied van automatische kwantificatie zijn de gevonden correlaties tussen kwantitatieve metingen en visuele scores bemoedigend, gezien het feit dat de methoden waren gevalideerd in een groot cohort van patiënten met vroege artritis. Desondanks zijn deze technieken nog niet robuust en nauwkeurig genoeg om te worden gebruikt in de klinische praktijk. We hebben een aantal belangrijke uitdagingen geïdentificeerd die aangepakt moeten worden om dit doel te bereiken.

Allereerst is de verbetering van de segmentatienauwkeurigheid een belangrijke richting voor toekomstig onderzoek, omdat het een essentieel onderdeel is van het gepresenteerde beeldverwerkings raamwerk. In de vergelijkende visualisatie van MRI van de wervelkolom is de nauwkeurigheid van de lokaal-rigide registratie direct afhankelijk van de precisie van de wervelsegmentatie. Daarnaast zijn het labelen van de WEs en derhalve de interactieve scoringseigenschappen volledig afhankelijk van het garandeert dat alle geëvalueerde wervels gedetecteerd zijn. Bij de automatische kwantificatie beïnvloedt de segmentatienauwkeurigheid de variabiliteit en betrouwbaarheid van de kwantitatieve metingen. Naast de algemene verbeteringen in nauwkeurigheid moeten de fouten bij het labelen gedetailleerd onderzocht worden. Om een uitgebreide toepasbaarheid in de klinische praktijk te garanderen, zouden de segmentatie en kwantificatie ook robuust moeten zijn tegen variaties in het MRI-acquisitieprotocol en scanners. Om hiermee rekening te houden, als onderdeel van de atlas-gebaseerde raamwerk, zou het mogelijk kunnen zijn om, sub-atlassen te vormen van beelden die verkregen zijn met een reeks van echo/repetitietijden en magnetische veldsterktes. Voordat het betreffende beeld gesegmenteerd wordt, zou er dan eerst de meest geschikte sub-atlas geïdentificeerd worden, gebaseerd op de acquisitieparameters die zijn opgeslagen in de DICOM-gegevens van het beeld. Er moet worden opgemerkt dat de onderliggende segmentatieaanpak die de vergaarde

kennis weergeeft in een verzameling van geannoteerde beelden die samen een atlas (of meer algemeen een training set) vormen, niet uniek is voor atlas-gebaseerde segmentatie. De atlassen van de methoden die in dit proefschrift zijn gepresenteerd, kunnen worden gebruikt met andere kennis-gebaseerde technieken, zoals ‘active appearance’ modellen of convolutionele neurale netwerken.

De gepresenteerde kwantificatiemethoden voor RA waren gericht op beenmergoedeem en tenosynovitis in de polsgewrichten. Echter zoals aangeven bij de resultaten van **Hoofdstuk 5**, omvatten de kenmerken die voorspellend zijn voor de progressie naar klinische artritis, ook synovitis en zijn die niet alleen over de polsgewrichten verspreid, maar ook over de metacarpofalangeale gewrichten in de hand en metatarsofalangeale gewrichten in de voet. Daarom is het belangrijk om het kwantificatie raamwerk uit te breiden met die gewrichten en een synovitismeting toe te voegen. Het atlas-gebaseerde karakter van het raamwerk verschaft een eenvoudige mogelijkheid om extra gewrichten toe te voegen door toevoeging van handmatig geannoteerde atlassen van deze gewrichten aan de polsatlas. Om synovitismetingen toe te voegen, zouden ontstekingen gemeten kunnen worden in het anatomische gebied begrensd door botten en pees-gebieden die reeds gesegmenteerd zijn.

In dit proefschrift hebben wij de consistentie tussen kwantitatieve metingen en semi-kwantitatieve visuele scores vastgesteld door de correlatie tussen beide metingen te evalueren. Dit stelde ons in staat om vast te stellen dat automatische kwantificatie van MRI-gedetecteerde ontstekingskenmerken die vaak aangetroffen worden in RA-patiënten, haalbaar is en grotendeels consistent is met het visueel scoren. Om verder te gaan dan alleen haalbaarheid, naar een strikte evaluatie van ‘true positive’ versus ‘false positive’ detectie van ontstekingen, is het van belang dat toekomstige studies de absolute overeenstemming vaststellen tussen de gebieden, die als ontsteking geïdentificeerd zijn door de kwantitatieve metingen, en de gouden standaard handmatige segmentaties van ontstekingen door menselijke experts. Dit zou een grote investering in middelen vragen, aangezien menselijke experts alle voxels die als onderdeel beschouwd worden van elk

ontstekingskenmerk, handmatig zouden moet segmenteren. Echter zulke studies zouden essentieel kunnen zijn om een overtuigende mate van overeenkomst aan te tonen, om het gebruik van zulke computerondersteunde methoden in de klinische praktijk te faciliteren.

In het ideale geval zou de toepassing van automatische methoden als onderdeel van toekomstig klinische routine mogelijk zijn, direct na het verkrijgen van een MR-scan zodra het DICOM-beeld is bewaard in de patiëntendatabase. Echter, momenteel, zou dit niet mogelijk zijn vanwege het aantal artefacten die zich voordoen tijdens de acquisitie en vereist correcties voorafgaand aan het uitvoeren van de kwantitatieve analyse. Bijvoorbeeld invoerfouten in een formulier zouden gemaakt kunnen worden in de DICOM-velden, bij de locatie dat gescand was (bijv. pols, voet) en bij welke zijde (links, rechts). Een vergissing in één enkel veld zal ervoor zorgen dat het atlas-gebaseerde raamwerk de verkeerde atlas gebruikt en resulteren in een mislukte kwantificatie. En ander kwestie is dat MR-scans verkregen met een frequentie-selectieve ‘fat-saturated’ sequentie soms vet-suppressie inhomogeniteiten ondervinden, die ervoor zorgen dat de kwantitatieve metingen vetweefselgebieden verwarren met ontstekingen. Er kunnen twee algemene benaderingen zijn om deze acquisitieproblemen aan te pakken: 1) verbeter de verkregen beeldkwaliteitseisen en minimaliseer systematisch de mogelijkheid van fouten in de DICOM-velden door striktere protocollen en software interface, of 2) ontwikkel een automatische methode om met acquisitieproblemen om te gaan als onderdeel van het algemene computerondersteunde raamwerk. De keuze komt neer op middelenbeheer. Aangezien computerondersteunde technieken steeds meer geïntegreerd worden in de klinische praktijk, zou het een evenwichtige aanpak kunnen zijn om de dienstdoende laborant deze acquisitieproblemen te laten hanteren, die opgelost kunnen worden tijdens de beeldacquisitie met minimale extra ongemakken en kosten voor de patiënt. Aan de andere kant zou de correctie van acquisitieproblemen overgelaten kunnen worden aan de beeldverwerkings-

ingenieur, als die problemen het patiëntongemak, de kosten en proceduredtijd substantieel zouden vergroten.

Tot slot, heeft dit proefschrift het vooruitzicht van computerondersteunde beoordeling van MRI-gedetecteerde ontstekingen onderzocht voor de vroege identificatie van inflammatoire artritis. De gepresenteerde studies demonstreren de mogelijkheid van vergelijkende visualisatie en automatische kwantificatie om de beperkingen van visuele beoordeling te overwinnen en legt een vruchtbare grond neer voor toekomstige verbeteringen. Daarnaast is het inzicht in de diagnostische rol van individuele ontstekingskenmerken in de voorspelling van RA ontwikkeling verder verbeterd. Gezamenlijk kunnen deze bevindingen het gebruik van MRI bij de vroegdiagnostiek van inflammatoire artritis helpen vergemakkelijken en mogelijk de kansen op een betere uitkomst en kwaliteit van leven van patiënten verhogen.

