

ANALÝZA VZŤAHOV MEDZI RADIOMICKÝMI PRÍZNAKMI HETEROGENITY TROMBU V AKÚTNÝCH ISCHEMICKÝCH MOZGOVÝCH PRÍHODÁCH

Nemčeková Petra¹, Škrváň Adam², Marquering Henk³, Chmelík Jiří¹,
Jakubíček Roman¹

¹Vysoké učení technické v Brně, Brno

²Žilinská Univerzita v Žiline, Žilina

³Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam

ABSTRAKT

Cievne mozgové príhody sú jedným z najznámejších patológií mozgu. Prvotnou diagnostickou metódou je použitie počítačovej tomografie (CT). Avšak pre správne určenie liečby by bolo potrebné vedieť bližšie charakteristiky trombu, na základe ktorých by bol lekár schopný usúdiť najmenej riskantnú cestu pre pacienta. Táto štúdia sa zameriava na analýzu heterogenity trombov na CT snímkach u pacientov s ischemickou mozgovou príhodou. Na základe extrahovaných radiomických príznakov získaných z reprezentatívnych masiek trombov bolo získané rozmiestnenie voxelov jednotlivých trombov v novom parametrickom priestore. Ten bolo následne redukovaný pomocou PCA a podrobený vizualizačným technikám tSNE a UMAP. Na základe vyhodnotenia morfologickej štruktúry jednotlivých vytvorených zhlukov u pacientov by bolo možné určiť počet častí trombu s rôznym zložením, na základe čoho by lekár mohol byť schopný predikovať záťaž pre pacienta pri trombektómii, ako napríklad pomocou počtu pokusov potrebných na spriechodnenie cievy.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

heterogenita, trombus, cievna mozgová príhoda, radiomika

Úvod

Cievne mozgové príhody sa rozdeľujú na ischemické a hemoragické. Ischemická cievna mozgová príhoda (ICMP) predstavuje patologický stav vyvolaný narušením krvného zásobenia konkrétnej oblasti mozgu v dôsledku uzatvorenia cievy, ktorá zabezpečuje prívod krvi do tejto oblasti. Primárnou diagnostickou metódou pri podozrení na cievnu mozgovú príhodu je počítačová tomografia (CT). Na natívnom snímku CT (nCT) sa môže trombus javiť ako hyperdenzná oblasť v artérii (HAS). Pri CT angiografii (CTA) je možné trombus detekovať ako prerušenie kontrastom zvýraznenej cievy. Po potvrdení prítomnosti ICMP je nevyhnutné zvoliť vhodný terapeutický prístup, ktorý zahŕňa endovaskulárnu mechanickú trombektómiu a intravenóznou trombolýzu. Doposiaľ však nebol stanovený štandard pre výber terapie.

Jedným z kľúčových aspektov pre dosiahnutie lepšej prognózy pacienta je čas a správne určenie terapie. V súčasnosti spočíva liečba v podaní trombolytických liekov hneď po vylúčení hemoragickej mozgovej príhody. V prípade, že táto liečba nepreukáže účinnosť, nasleduje endovaskulárna mechanická trombektómia. Avšak čas, ktorý uplynie počas čakania na posúdenie účinnosti trombolýzy, môže mať kľúčový vplyv na budúcu kvalitu života pacienta. Preto sa výskum v poslednej dobe zameriava na metódy umožňujúce skoršie určenie vhodnej terapie pre pacienta na základe CT snímok.

Radiomika [1] je metóda, ktorá získava veľké množstvo charakteristík z radiologických obrazových dát, ktoré nie sú pozorovateľné ľudským okom. Príznaky sú získané širokým spektrom metód, ako napríklad operátormi extrahujúcich štatistiky prvého rádu, druhého rádu, Gaussovej a Laplaceovej filtrácie, alebo vlnkovej transformácie [2]. Radiomická analýza sa najčastejšie používa pri skúmaní onkologických ochorení [3]. V poslednej dobe sa však výskumy začínajú zameriavať aj na radiomiku u pacientov s ICMP. V článku [4] sa autorom podarilo zistiť vysokú súvislosť medzi piatimi radiomickými príznakmi, ktoré boli získané pomocou vlnkovej transformácie, a hemoragickou transformáciou u pacientov s ICMP. Autori [5] odhalili určité vzťahy medzi textúrou trombu, jeho objemom, rekanalizáciou a počtom potrebných pokusov pre úspešnú reperfúziu.

Mnoho z radiomických príznakov súvisí s heterogenitou trombu. V článku [1] autori identifikovali vzťah medzi príznakmi heterogenity trombu získanými kombináciou z CTA a nCT skenov a skorou rekanalizáciou pomocou intravenózneho alteplázy. Na súvislosť medzi dvanástimi príznakmi heterogenity a efektom prvého prechodu (FPE) upozornili autori [6], pričom tieto príznaky boli podľa ich zistení nezávislými prediktormi FPE.

Podľa našich znalostí však doposiaľ neboli zisťované vzťahy medzi radiomickými príznakmi heterogenity jednotlivých voxelov získaných z nCT dát. Odhalenie vzťahu medzi týmito charakteristikami by mohol prispieť k hlbšiemu porozumeniu získaných CT dát a následnému uľahčeniu výberu vhodnej terapie pre daného pacienta. Naša štúdia sa preto zameriava na identifikáciu tohto vzťahu pomocou extrahovania radiomických lokálnych príznakov pre jednotlivé voxely trombu a ich následnú zhukovú analýzu pomocou hierarchických aj nehierarchických metód.

MATERIÁLY A METÓDY

Dáta boli získané prostredníctvom skeneru Brilliance iCT 256 (Phillips) podľa štandardného klinického protokolu pre akútne ischemické príhody, ktorý nevyžaduje schválenie etickej komisie. Data zahŕňali nCT a multifázovými CTA (mCTA) snímky mozgu. Natívny sken nCT, druhá a tretia fáza mCTA zahŕňajú oblasť od lebečnej spodiny až po vertex. Prvá fáza mCTA zobrazuje oblasť od oblúka aorty po vertex. Všetky rezy majú hrúbku 0.9 mm s prekryvaním v axiálnom smere. Všetky dáta zahŕňajú podpísaný informovaný súhlas meraným subjektom a všetky postupy uskutočnené v štúdiách s ľudskými účastníkmi boli v súlade s etickými normami inštitucionálnych a/alebo národných výskumných výborov a s Helsinskou deklaráciou z roku 1964 a jej neskoršími zmenami.

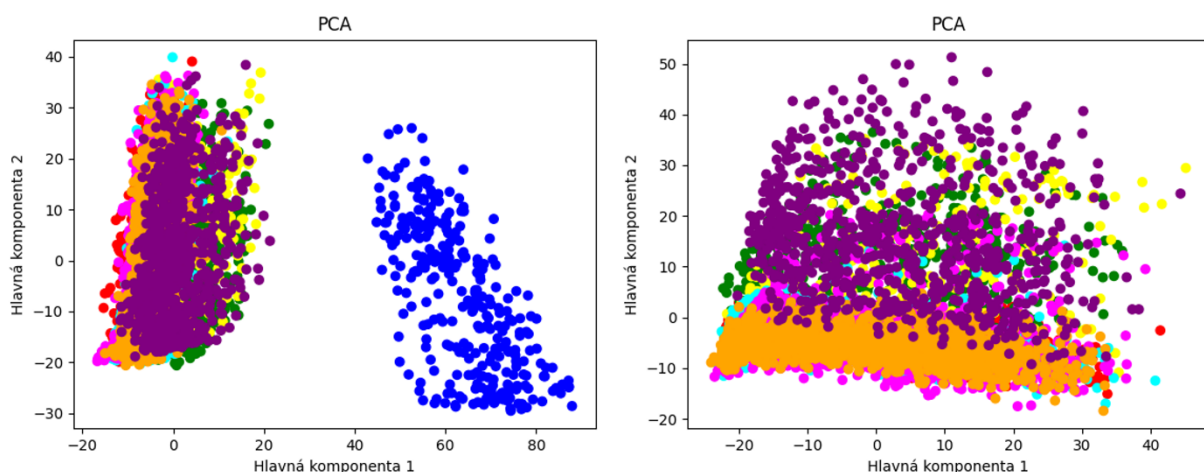
Tento príspevok sa zameriava na odhalenie vzťahov medzi trombami pacientov, alebo ich časťami na základe získaných príznakov. Na začiatku bola vytvorená reprezentatívna segmentačná (binárna) maska trombu. Tento proces zahŕňal nezávislé segmentačné masky poskytnuté šiestimi anotátormi, pričom radiológovia s viacročnými skúsenosťami, praktizujúci radiológ a zaučený biomedicínsky inžinier boli zahrnutí v ich tvorbe. Finálna maska bola vytvorená na základe väčšinovej zhody medzi anotátormi. Pokiaľ sa minimálne tri osoby zhodli, že daný voxel je súčasťou trombu, bol tento voxel označený ako súčasť trombu aj vo výstupnej reprezentatívnej maske.

Z reprezentatívnej masky boli pomocou balíčka pyradiomics [7] extrahované radiomické lokálne príznaky pre každý voxel, pričom boli použité len príznaky súvisiace s heterogenitou trombu, ako napríklad rozptyl, entropia či rozsah hodnôt v okolí voxelu. Zo získaných výsledkov boli odstránené voxely, pre ktoré nebolo možné vypočítať niektoré príznaky. Jednalo sa o voxely, ktoré nemali vo svojom okolí žiadny, prípadne len jeden voxel nachádzajúci sa v trombe. Následne boli príznaky redukované pomocou analýzy hlavných komponentov (PCA). Hlavné komponenty (PC) boli ďalej zahrnuté do ďalšej vizualizačnej analýzy pomocou metódy rovnomerného aproximovania a projekcie manifoldu (UMAP) a metódy t-distribúovaného stochastického vkladania susedov (tSNE). Pri metóde UMAP bol počet výstupných komponentov nastavený na 2, minimálna vzdialenosť na 0.1 a ako metrika bola použitá euklidovská vzdialenosť. Pri metóde tSNE bola hodnota perplexity empiricky nastavená na 40, pri ktorej sa dosahovalo najlepšie oddelenie zhlukov.

Značenie trombov bolo vykonané pomocou softvéru Medical Imaging Interaction Toolkit (MITK) [8]. Celá analýza, od získania reprezentatívnej masky trombu až po zhlukovú analýzu, bola realizovaná v jazyku Python 3.7.9 s využitím balíčkov pyradiomics [7], umap [9] a sklearn [10].

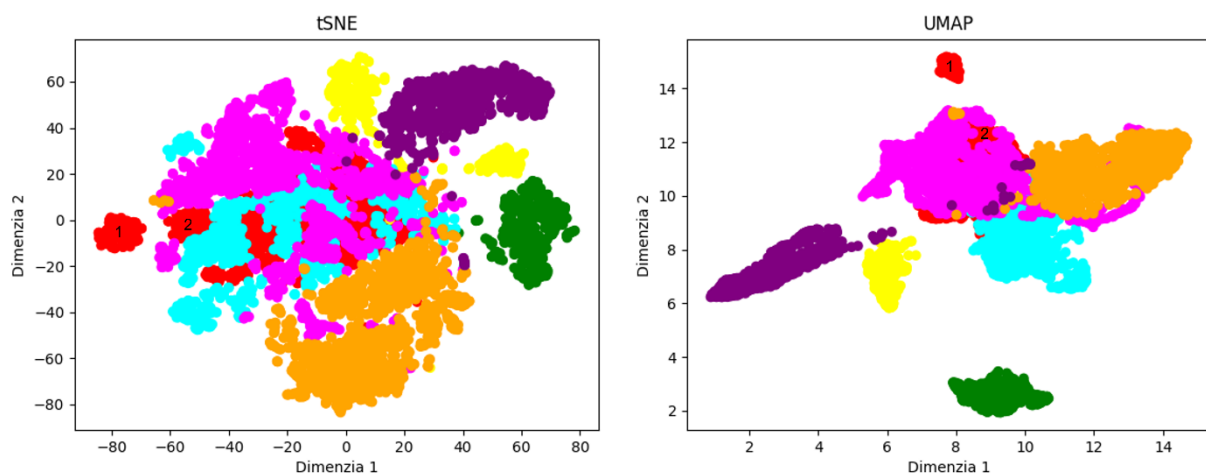
VÝSLEDKY A DISKUSIA

Pre každý voxel získaný pomocou reprezentatívnej masky trombu bolo extrahovaných 1205 príznakov. Vzhľadom k tomu, že sa jedná o veľké množstvo príznakov, ktoré sú z veľkej časti na sebe závislé, bol príznakový priestor redukovaný pomocou metódy PCA. Rozloženia voxelov z natívnych skenov pacientov na základe prvých dvoch PC získaných pomocou PCA možno vidieť na Obr. 1. V dôsledku vysokého vyčerpania variability príznakov pacientom značeným modrou farbou, bol tento pacient na ďalšiu analýzu vylúčený. Jedná sa o pacienta, ktorý má výraznú HAS, narozdiel od ostatných pacientov. Po odstránení tohto pacienta bola opäť aplikovaná PCA, ktorej výsledok možno takisto pozorovať na Obr. 1.



Obr. 1 Zobrazenie rozloženia voxelov pacientov (rozlíšení farebne) na základe PC získaných metódou PCA. Na grafe vľavo je výsledok z PCA, do ktorej vstupovalo všetkých osem pacientov. Vpravo možno vidieť výsledok PCA po odstránení pacienta značeného modrou farbou kvôli veľkému vyčerpaniu variability.

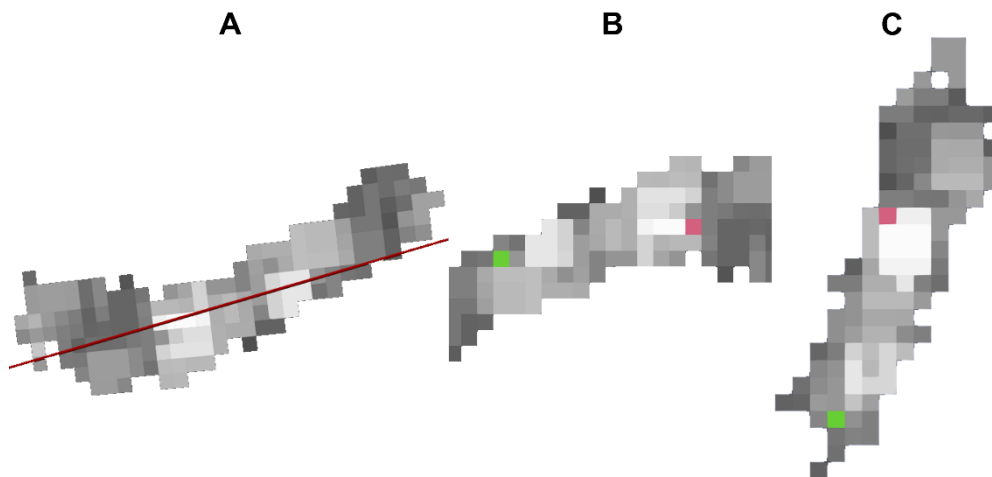
Po aplikovaní PCA nebolo možné pozorovať nijaké vypovedajúce zhľuky Preto bolo vybraných 86 PC, ktoré pokrývali 90% celkovej variability príznakov, ktoré boli vstupom do metódy tSNE a UMAP. Výsledné rozloženie voxelov jednotlivých pacientov na základe komponentov získaných týmito metódami možno vidieť na Obr. 2. Pri niektorých pacientoch, ako napríklad u pacienta označeného zelenou a fialovou farbou, možno vidieť sústredenie všetkých voxelov daného trombu do jedného zhľuku pri použití oboch metód. Pretože sa jedná o príznaky popisujúce heterogenitu, možno predpokladať, že tromby týchto pacientov vykazujú vysokú mieru homogenity a neskladajú sa z výrazne odlišných častí. Naopak, u pacienta značeného žltou farbou možno vidieť, že pri použití komponentov získaných pomocou metódy tSNE vznikli dva oddelené zhľuky, zatiaľ čo pri zobrazení nového príznakového priestoru získaného metódou UMAP sa všetky voxely nachádzajúce sa v trombe tohto pacienta nachádzajú v jednom zhľuku. Podrobnejšia analýza zameraná na voxely nachádzajúce sa v jednotlivých podzhľukoch u metódy tSNE by mohla odhaliť, či sa jedná o významné rozdelenie tohto trombu.



Obr. 2 Zobrazenie výsledkov po aplikovaní metód tSNE (vľavo) a UMAP (vpravo) na hlavné komponenty získané pomocou metódy PCA. Jednotlivé farby značia voxely jednotlivých pacientov. Čísla 1 a 2 v grafoch značia pozície, z ktorých boli vybrané voxely na ďalšiu analýzu.

Ďalším zaujímavým aspektom, ktorý možno pozorovať na získaných výsledkoch na Obr. 2, je rozdelenie trombu u pacienta označeného červenou farbou na minimálne dva zhľuky pri oboch metódach. Pri metóde tSNE možno pozorovať jeden malý zhľuk v ľavej časti grafu a jeden väčší zhľuk napravo. Na obrázku Obr. 2 sa môže na prvý pohľad zdať, že tento zhľuk sa skladá z viacerých menších zhľukov, ale po bližšom preskúmaní nie je jasné, či ide o prekrývajúce sa zhľuky s ostatnými pacientmi alebo o oddelené menšie zhľuky. Podobne je to aj pri grafe zobrazujúcom výsledky pomocou metódy UMAP, kde menší separovaný zhľuk trombu pacienta označeného červenou farbou sa nachádza v hornej časti grafu a druhý veľký zhľuk, prípadne zvyšné menšie zhľuky, sa nachádzajú pod ním.

Na bližšiu analýzu zhlukov boli vybrané centrálné voxely z dvoch zhlukov. Označenie pozície vybraných dvoch bodov na ďalšiu analýzu možno vidieť na Obr. 2 po označení číslom 1 a 2 v oboch grafoch. Jedná sa však o tie isté voxely v originálnom priestore. Na Obr. 3 možno vidieť pozície týchto dvoch voxelov v mape heterogenity trombu. Je zjavné, že tieto dva zhluky značia odlišnú časť trombu, pričom zhluk označený červeným bodom v mape heterogenity a zároveň označený číslom 2 vo výsledných grafoch pomocou metód UMAP a tSNE reprezentuje oblasť trombu s vysokou heterogenitou. Naopak, oblasť trombu reprezentovaná zhlukom s číslom 1 a zeleným bodom na mape heterogenity značí homogénnejšiu oblasť.



Obr. 3 Pozície centrálnych bodov zhlukov na mape heterogenity trombu. Zelený bod predstavuje voxel 1, červený bod predstavuje voxel 2. Časť A zobrazuje koronárnu rovinu, v ktorej červená línia znázorňuje orientáciu axiálnej roviny voči tej. Časť B zobrazuje rez koronárnou rovinou, v ktorom možno vidieť oba vybrané body. Časť C zobrazuje axiálnu rovinu v reze, ktorým možno pozorovať voxely z vybraných zhlukov.

Analýza ukázala, že počet zhlukov získaných pomocou príznakov heterogenity a následnej analýzy môže priamo súvisieť s počtom oblastí trombu s rôznym zložením. Toto by pravdepodobne mohlo súvisieť s počtom pokusov potrebných na úspešné spriechodnenie cievy v klinickej praxi, chemickým zložením trombu alebo jeho mechanickými vlastnosťami.

Táto štúdia má niekoľko limitácií. Prvou z nich je veľkosť použitého datasetu, ktorý pozostával iba z ôsmich pacientov. Druhou limitáciou je extrahovanie príznakov za pomoci vytvorenia reprezentatívnej masky. Pri využití príznakov extrahovaných pre každého anotátora zvlášť by bolo pravdepodobne možné odhaliť príznaky, ktoré sú citlivé na šum v značení, čo by mohlo pomôcť získať hlbšie informácie o vzťahoch medzi príznakmi.

ZÁVER

Štúdia sa zaoberala analýzou heterogenity trombov z CT snímok u pacientov s ischemickou cievnu mozgovou príhodou. Pomocou radiomickej analýzy a metódy PCA boli získané zredukované príznaky súvisiace s heterogenitou trombu. Výsledky ukázali rozdielne rozmiestnenia voxelov v príznakovom priestore, pričom u niektorých pacientov došlo k vytvoreniu viacerých zhlukov. Naopak, u iných pacientov vznikol len jeden zhluk, čo bolo pripísané jednotnosti trombu. U pacienta, kde došlo k rozdeleniu trombu do viacerých zhlukov bola následne potvrdená ich odlišná povaha. Preto by sa budúce štúdie mali zamerať na význam a klinický vplyv oblastí trombov rozdelených do zhlukov, čo by mohlo pomôcť k predikovaní počtu pokusov potrebných na úspešné spriechodnenie cievy, mechanických vlastností trombu či jeho chemického zloženia, a tým uľahčiť rozhodovanie lekára pri výbere vhodnej liečby.

POĎAKOVANIE

Tento výskum by nebol možný bez podpory od firmy Philips Healthcare. Zároveň autori ďakujú Ing. Tomášovi Holečkovi z Fakultní nemocnice u sväte Anny v Brně za prípravu a poskytnutie cenných patientských dát a taktiež MUDr. Petru Ouředníčkovi a docentovi Jiří Vaničkovi za formuláciu výskumného projektu.

LITERATÚRA

- [1] QIU, W., H. KUANG, J. NAIR, et al. Radiomics-Based Intracranial Thrombus Features on CT and CTA Predict Recanalization with Intravenous Alteplase in Patients with Acute Ischemic Stroke. *American Journal of Neuroradiology* [online]. 2019, 40(1), 39-44 [cit. 2023-06-26]. ISSN 0195-6108. Dostupné z: doi:10.3174/ajnr.A5918
- [2] LUBNER, Meghan G., Andrew D. SMITH, Kumar SANDRASEGARAN, Dushyant V. SAHANI a Perry J. PICKHARDT. CT Texture Analysis Definitions, Applications, Biologic Correlates, and Challenges. *RadioGraphics* [online]. 2017, 37(5), 1483-1503 [cit. 2023-06-28]. ISSN 0271-5333. Dostupné z: doi:10.1148/rg.2017170056
- [3] SHUR, Joshua D., Simon J. DORAN, Santosh KUMAR, et al. Radiomics in Oncology: A Practical Guide. *RadioGraphics* [online]. 2021, 41(6), 1717-1732 [cit. 2023-06-28]. ISSN 0271-5333. Dostupné z: doi:10.1148/rg.2021210037
- [4] XIE, Gang, Ting LI, Yitao REN, Danni WANG, Wuli TANG, Junlin LI a Kang LI. Radiomics-based infarct features on CT predict hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke. *Frontiers in Neuroscience* [online]. 2022, 16 [cit. 2023-06-28]. ISSN 1662-453X. Dostupné z: doi:10.3389/fnins.2022.1002717
- [5] VAN VOORST, Henk, Agnetha A E BRUGGEMAN, Wenjin YANG, et al. Thrombus radiomics in patients with anterior circulation acute ischemic stroke undergoing endovascular treatment. *Journal of NeuroInterventional Surgery* [online]. neurintsurg;jnis-2022-019085v1 [cit. 2023-06-28]. ISSN 1759-8478. Dostupné z: doi:10.1136/jnis-2022-019085
- [6] SARIOGLU, Orkun, Fatma C SARIOGLU, Ahmet E CAPAR, Demet FB SOKMEZ, Berna D METE a Umit BELET. Clot-based radiomics features predict first pass effect in acute ischemic stroke. *Interventional Neuroradiology* [online]. 2022, 28(2), 160-168 [cit. 2023-06-28]. ISSN 1591-0199. Dostupné z: doi:10.1177/15910199211019176

- [7] VAN GRIETHUYSEN, Joost J.M., Andriy FEDOROV, Chintan PARMAR, et al. Computational Radiomics System to Decode the Radiographic Phenotype. *Cancer Research* [online]. 2017, 77(21), e104-e107 [cit. 2023-06-21]. ISSN 0008-5472. Dostupné z: doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-0339
- [8] WOLF, Ivo, Robert L. GALLOWAY, JR., Marcus VETTER, et al. *The medical imaging interaction toolkit (MITK): a toolkit facilitating the creation of interactive software by extending VTK and ITK* [online]. In: . 2004-5-5, 16- [cit. 2023-07-01]. Dostupné z: doi:10.1117/12.535112
- [9] MCINNES, Leland, John HEALY, Nathaniel SAUL a Lukas GROSSBERGER. UMAP: Uniform Manifold Approximation and Projection. *Journal of Open Source Software* [online]. 2018, 3(29) [cit. 2023-07-03]. ISSN 2475-9066. Dostupné z: doi:10.21105/joss.00861
- [10] Pedregosa F, Varoquaux, Ga"el, Gramfort A, Michel V, Thirion B, Grisel O, et al. Scikit-learn: Machine learning in Python. *Journal of machine learning research* [online]. 2011;12(Oct):2825–30. Dostupné z: doi: 10.48550/arXiv.1201.0490