

VU Research Portal

Surfing the Hippocampus Wave

Bartel, F.

2019

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Bartel, F. (2019). *Surfing the Hippocampus Wave*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Samenvatting

Dit proefschrift heeft als doel om bestaande methodes voor het segmenteren (intekenen) van de hippocampus te analyseren, deze aan te vullen met eigen nieuwe ontwikkelingen en atrofie (volume afname) van de hippocampus te kwantificeren. Dit werk is van belang voor zowel de neurologie, omdat verschillende neurologische aandoeningen gepaard gaan met volume reductie van de hippocampus, als voor de radiotherapie, waarbij men deze volume reductie wil voorkomen bij het toepassen van profylactische bestraling. Verschillende openbaar beschikbare automatische segmentatiealgoritmes zijn nauwgezet geanalyseerd. Hierbij is de hippocampus in verschillende regio's opgedeeld en zijn de prestaties voor elke regio gekwantificeerd. Daarnaast is een semi-automatisch segmentatiealgoritme ontwikkeld, dat volgens een vergelijkbare methodologie werd geanalyseerd voor de hippocampus en andere subcorticale gebieden. Tot slot is er een kwantificatie analyse voor het meten van atrofie van de hippocampus uitgevoerd en methodes met grote "statistische power" voor het meten van deze atrofie zijn geïdentificeerd.

Het eerste deel-onderwerp van dit proefschrift wordt beschreven in hoofdstuk 2. Hier worden systematische verschillen tussen handmatige en automatische hippocampus segmentatie gekwantificeerd en de reproduceerbaarheid van de verschillende methoden vergeleken. Hiertoe zijn MRI scans van gezonde proefpersonen, personen met milde cognitieve beperking en personen met Alzheimer, die vlak na elkaar gemaakt waren ("back-to-back" scans), gesegmenteerd door een daar in getrainde expert en door automatische methodes. De belangrijkste bevinding van hoofdstuk 2 is dat handmatige segmentatie van de hippocampus minder reproduceerbaar is dan één van die automatische methoden, namelijk FSL-FIRST. Daarnaast zijn er ook systematische verschillen tussen de verschillende regio's van de hippocampus waargenomen. Deze verschillen ontstaan deels door de verschillende definities van de anatomische grenzen van de hippocampus structuur die de verschillende methoden hanteren. Een belangrijk aandachtspunt is om de hogere reproduceerbaarheid niet te verwarren met een hogere accuraatheid. Goede reproduceerbaarheid garandeert niet dat de anatomisch juiste gebieden zijn ingetekend en dit hoeft daarom ook niet te leiden tot hogere voorspellende kracht in het constateren van door pathologie geïnduceerde verandering van de hippocampus.

In hoofdstuk 3 wordt voor handmatige hippocampus-segmentatie de overeenkomst tussen meerdere personen besproken. Er wordt een uitlijnings-protocol gebruikt dat dient voor het plannen van hippocampus-sparende radiotherapie. Daar waar de manuele segmentaties van hoofdstuk 2 werden uitgevoerd door een expert vanuit de radiologie, worden in hoofdstuk 3 alle segmentaties manueel uitgevoerd door professionals met verschillende specialismes, zoals een technicus radiotherapie, een oncoloog en een neuro-radioloog. De intekeningen zijn verricht aan de hand van een inteken-protocol waarmee zij nog niet veel ervaring hadden. Dit is een mogelijke verklaring voor de lagere reproduceerbaarheid in deze studie in vergelijking met voorgaand werk in hoofdstuk 2. De ICCs van 0.56 en 0.69 voor respectievelijk de linker en rechter hippocampus zijn relatief laag vergeleken met segmentatie overlap bekend uit neuro-radiologische studies, welke een ICC groter dan typisch 0.85 hebben. Dit leidt tot de conclusie van hoofdstuk 3 dat de segmentatienauwkeurigheid baat heeft bij een beter segmentatie protocol, en een uitgebreidere training. Desalniettemin had de waargenomen inteken-variatie slechts een geringe invloed op het klinische doel, het terugdringen van gemiddelde stralingsdosis aan de hippocampus, want in

nagenoeg alle gevallen bleven de intekenvariaties binnen de dosis randvoorwaarden van het bestralingsplan.

In hoofdstuk 4 wordt een innovatief semi-automatisch segmentatiealgoritme, met de naam FASTSURF, gepresenteerd. In deze “proof-of-concept” studie zijn handmatige hippocampus segmentaties met beperkte uitlijningen gesimuleerd, door slechts in enkele vlakken de contour over te nemen. Deze werden vervolgens gebruikt om een segmentatie met volledige uitlijning te reconstrueren. De resultaten lieten zien dat de volume reconstructie door FASTSURF, aan de hand van een beperkte manuele uitlijning, een betere overeenkomst met de handmatige segmentaties geeft dan beide automatische methodes uit hoofdstuk 2. FASTSURF produceerde zelfs wanneer slechts uitlijningen op zes tot zeven slices voor de reconstructie beschikbaar waren een betere overlap met manuele segmentaties dan deze twee automatische methoden. Een mogelijk bezwaar tegen deze conclusie is dat de segmentatie van FASTSURF gebaseerd is op een “under-sampling” van een originele segmentatie waardoor de analyse van FASTSURF mogelijk bevoordeeld wordt. Dezelfde conclusie werd echter ook bereikt door de FASTURF reconstructie te vergelijken met de “back-to-back” scan segmentaties. Ook hier werd vastgesteld dat FASTSURF zelfs met minimaal vijf input contouren al meer reproduceerbare segmentaties genereerde dan FreeSurfer en FSL-FIRST.

Hoofdstuk 5 beschrijft een studie waarin werd onderzocht of FASTSURF ook geschikt is om op een nauwkeurige en efficiënte manier andere subcorticale structuren dan de hippocampus te segmenteren; namelijk het putamen, de nucleus caudatus en de thalamus. Het segmenteren van deze drie structuren is een belangrijk onderdeel van een nieuw segmentatie protocol voor het genereren van een standaard segmentatie-set, die als referentie kan dienen voor toekomstig onderzoek in het neurowetenschappelijk veld. Net als in hoofdstuk 4 hadden de segmentaties gemaakt met FASTSURF een uitstekende overlap met de volledig handmatig gemaakte segmentaties, wat tot de conclusie leidt dat FASTSURF inderdaad een tijdbesparend alternatief kan zijn voor volledig handmatig gegenereerde segmentaties.

De mate van atrofie van de hippocampus is een belangrijke “bio-marker” voor klinische geneesmiddelenstudies en het bepalen hiervan is het onderwerp van het laatste hoofdstuk van dit proefschrift. In hoofdstuk 6 worden acht verschillende methodes beschreven en vergeleken, om de percentuele volume afname van de hippocampus te bepalen. Hiertoe zijn MRI scans van “baseline” en scans van een jaar later van dezelfde proefpersonen geanalyseerd. Deze scans zijn afkomstig van gezonde controle personen, personen met milde cognitieve beperking en personen met Alzheimer. De resultaten lieten zien dat atrofie bepalingen die gebaseerd zijn op niet-lineaire registratie technieken beter presteerden dan volume verandering bepaald door handmatig gegenereerde segmentaties. Van deze registratie methodes presteerde ANTs het beste, gevolgd door Elastix en daarna NiftyReg.

Een belangrijk tweede aspect van deze studie was het vaststellen of bestaande methoden gevoelig genoeg zijn om stralings-geïnduceerde atrofie van de hippocampus te detecteren. Hiertoe is aan de hand van een literatuurstudie van de relevante radiotherapie literatuur een schatting gemaakt van de verwachte effectgrootte. Aan het einde van hoofdstuk 6 voorspellen wij dat de verwachte effectgrootte van stralings-geïnduceerde atrofie waarneembaar is in de data, zelfs met een kleine steekproefomvang ($N \approx 20$ per groep) wanneer een van de drie hiervoor

genoemde registratie technieken wordt gebruikt. Wanneer men volledig handmatig gegenereerde segmentaties wil gebruiken om deze atrofie te bepalen is de benodigde steekproefomvang veel groter ($N \approx 90$).