

# High-resolution peripheral quantitative computed tomography in patients with rheumatoid arthritis

## Citation for published version (APA):

Scharmga, A. M. J. (2017). *High-resolution peripheral quantitative computed tomography in patients with rheumatoid arthritis: truth, discrimination and feasibility*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20171221as>

## Document status and date:

Published: 01/01/2017

## DOI:

[10.26481/dis.20171221as](https://doi.org/10.26481/dis.20171221as)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## 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.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Nederlandse samenvatting

Ongeveer 1% van de wereldbevolking wordt getroffen door reumatoïde artritis (RA), een chronische ziekte die gekenmerkt wordt door gewrichtsontstekingen<sup>1</sup>. De gewrichtsontstekingen leiden tot schade aan het bot van onder andere de vingergewrichten, en dit gebeurt soms al in een vroeg stadium van RA<sup>1,2</sup>. Deze schade in het bot, in de vorm van zogenaamde corticale interrupties (onderbreking van de buitenste rand van het bot) met verlies van onderliggende botstructuur, zijn kenmerkend voor RA. Op termijn kan deze schade zelfs leiden tot deformatie en verminderde functie van de vingergewrichten. Beeldvorming speelt daarom voor de diagnostiek en opvolging van RA een belangrijke rol. Conventionele radiografie van de handen is binnen de klinische gezondheidszorg de gouden standaard<sup>3-7</sup>. Het maken van een röntgenfoto is gemakkelijk en snel. Echter, deze methode is niet heel gevoelig voor de detectie van schade aan het bot rondom de hand- en voetgewrichten, op de röntgenfoto erosie genoemd. De detectie van schade op een röntgenfoto wordt ook bemoeilijkt doordat de toename van schade aan het bot een langzaam proces is. Daarnaast neemt het scoren van röntgenfoto's veel tijd in beslag en kan het scoren gehinderd worden door overprojectie van de gewrichten<sup>5,8-10</sup>. Bewezen gevoeliger beeldvormingstechnieken om vroegtijdig schade aan het bot op te sporen zijn computertomografie (CT), echografie en magnetische resonantie imaging (MRI)<sup>11-14</sup>. In tegenstelling tot de röntgenfoto is het met echografie en MRI mogelijk de weke delen in beeld te brengen en ontsteking van het gewricht op te sporen<sup>13,15-17</sup>. Met MRI kan ook beenmergoedeem (BME) zichtbaar gemaakt worden, dat wordt gezien als een belangrijke voorspeller van schade op de röntgenfoto<sup>15,18,19</sup>. Toch heeft het gebruik van enkel echografie en MRI ook nadelen. Bij echografie is de kundigheid van de operator belangrijk en is er een beperkte mogelijkheid om beeldopnamen dieper in het bot te maken. Voor MRI geldt dat opnamen lang duren, het gepaard gaat met hoge kosten in gebruik en in de praktijk vaak minder (snel) beschikbaar is.

Hoge resolutie perifere kwantitatieve CT (HR-pQCT) is een nieuwe techniek die gedetailleerde beelden van zowel corticaal bot (buitenste rand van het bot) als trabeculair bot (binnenste netwerk van botbalkjes) mogelijk maakt met een lage stralingsdosis (3 microSievert). Oorspronkelijk is HR-pQCT ontwikkeld om bot microarchitectuur in metabole botziekten gedetailleerd te bestuderen en om botsterkte te berekenen<sup>20-22</sup>. Recent is HR-pQCT ook toegepast voor onderzoek van bot rondom handgewrichten bij patiënten met RA. Naast het bestuderen van afwijkingen van het bot en het meten van corticale interrupties, is er ook onderzoek gedaan naar specifieke gebieden rondom de gewrichtspleet, die gevoelig zijn voor ontwikkeling van corticale interrupties<sup>23-27</sup>. Eerdere studies legden de nadruk op grote interrupties van de cortex (>1.9mm), soms met verlies van onderliggende trabeculaire structuur<sup>24</sup>. Onderzoek heeft aangetoond dat HR-pQCT ook sensitief is voor de detectie van kleine corticale interrupties, zonder dat sprake is van verlies van trabeculaire structuur (<0.5mm) en dat deze kleine corticale interrupties ook gezien worden in de gezonde populatie<sup>24,25</sup>.

Gesuggereerd is dat deze kleine corticale interrupties fysiologische vasculaire kanalen kunnen zijn<sup>28</sup>. Volgens de "Study group for xtrEme Computed Tomography in Rheumatoid Arthritis" (SPECTRA) wordt een vasculair kanaal op HR-pQCT beelden gekenmerkt door een corticale interruptie met een parallelle structuur op twee opeenvolgende HR-pQCT beelden in twee vlakken ("2x2")<sup>29</sup>. Uit een recente studie (ex-vivo) met gebruik van barium als contrastmiddel bleek dat de voorgestelde definitie voor een vasculair kanaal met parallelle structuur correct was<sup>30</sup>. Echter, studies die gebruik maken van andere gouden standaarden zoals microCT ( $\mu$ CT) of histologie, waren nog niet gedocumenteerd.

Het 'Outcomes Measures in Rheumatology' (OMERACT) initiatief is een onafhankelijk initiatief van professionals uit de gezondheidszorg die onderzoek doen naar uitkomstmaten binnen reumatologisch onderzoek. Volgens de OMERACT criteria moet een beeldvormingstechniek zoals HR-pQCT voldoen aan de eisen omschreven door de termen "waarheid", "discriminatie" en "bruikbaarheid"<sup>31,32</sup>. "Waarheid" wordt getoetst op basis van antwoorden op vragen als "Is de meting waardevol, meet het wat er bedoeld wordt?" en "Is het resultaat onbevooroordeeld en relevant?"<sup>31</sup>. "Discriminatie" wordt getoetst op basis van antwoorden op vragen als "Kan de meting een onderscheid maken tussen situaties"<sup>31</sup>. "Bruikbaarheid" wordt getoetst door antwoorden op vragen als "Kan de meting gemakkelijk toegepast worden, lettend op tijd, geld en interpreteerbaarheid?"<sup>31</sup>. Het gebruik van HR-pQCT beeldvorming van vingergewrichten in patiënten met RA is daarom in dit proefschrift getoetst aan de hand van deze criteria.

Voor de onderzoeken beschreven in dit proefschrift hebben we gebruik gemaakt van data uit een cohort bestaande uit 41 patiënten met RA en 38 gezonde proefpersonen, het zogenaamde MOSA-Hand cohort, gerekruteerd in het Maastricht Universitair Medisch Centrum. Tevens hebben we gebruikt gemaakt van vingers van overleden personen, beschikbaar gesteld voor de wetenschap (ex-vivo vingers).

## **Samenvatting**

De onderzoeken zoals beschreven in dit proefschrift richten zich op de waarneming van corticale interrupties in het bot rondom de vingergewrichten van patiënten met RA en gezonde proefpersonen met behulp van HR-pQCT beelden. De waarheid en discriminatie van het visueel detecteren van corticale interrupties op HR-pQCT beelden met  $\mu$ CT als gouden standaard is onderzocht. Daarnaast hebben we in ex-vivo vingers gedetailleerd onderzoek verricht naar corticale interrupties, die op basis van HR-pQCT omschreven konden worden als een vasculair kanaal met als gouden standaard de histologische preparaten van deze ex-vivo vingers. Vervolgens werden in diezelfde studie karakteristieken van de op histologie aangeduide vasculaire kanalen geëvalueerd op enkel en meerdere opeenvolgende (multiplanair) HR-pQCT beelden. Aanvullend werd een visuele scoringsmethode voor het waarnemen van corticale

interrupties op HR-pQCT ontwikkeld en getest op waarheid en bruikbaarheid. We gebruikten deze visuele methode om beelden van het MOSA-Hand cohort te evalueren, en bestudeerden mogelijke associaties tussen structurele schade op MRI en radiografie, kenmerken van inflammatie op MRI (zoals BME en synovitis), andere risico factoren (zoals antistoffen tegen gecitrullineerde eiwitten (ACPA) en/of reumafactor (RF), hand dominantie en ziekteduur) op de aanwezigheid en aantal corticale interrupties op HR-pQCT. Tot slot werd een automatische scoringsmethode ontwikkeld en getest op waarheid en bruikbaarheid.

In **hoofdstuk 2** werd een overzicht gepresenteerd van de beeldvorming met HR-pQCT in vingergewrichten van patiënten met RA en gezonde proefpersonen met corresponderende beelden op MRI en röntgenfoto's. Een selectie van beelden van vingergewrichten uit het MOSA-Hand cohort is hiervoor gebruikt. Er werd een heterogeen spectrum van corticale interrupties op HR-pQCT beelden in metacarpofalangeale (MCP) gewrichten van zowel patiënten met RA als ook gezonde proefpersonen gezien. Corticale interrupties met en zonder verlies van trabeculaire structuur, waarvan gesuggereerd wordt door SPECTRA dat ze ofwel fysiologische vasculaire kanalen zijn of pathologische erosies, werden gevonden in zowel de top van de metacarpaal als de basis van de falanx. Corticale interrupties werden gevonden in alle kwadranten, dat wil zeggen, de radiale, ulnaire, palmaire en dorsale kwadranten, en varieerden in grootte. Dit overzicht bevestigt de resultaten uit eerder onderzoek waarin werd beschreven dat de aanwezigheid en grootte van schade aan het bot op basis van de HR-pQCT beelden, groter en complexer is, dan gezien kan worden op röntgenfoto's <sup>23,24,33-35</sup>. De klinische betekenis van de corticale interrupties gezien bij patiënten met RA en gezonde proefpersonen bleef onbekend.

Aan het begin van dit proefschrift was het onduidelijk in welke mate HR-pQCT betrouwbaar is als het gaat om weergave van kleine corticale interrupties en de interpretatie ervan. In **hoofdstuk 3** werden daarom aspecten van betrouwbaarheid en validiteit van het gebruik van HR-pQCT in de visuele detectie van corticale interrupties in MCP en proximale interfalangeale (PIP) gewrichten onderzocht met  $\mu$ CT als gouden standaard. Tien ex-vivo vingers werden onderzocht met HR-pQCT en  $\mu$ CT met resoluties van 82 en 18 micron. In totaal 19 gewrichten werden onafhankelijk van elkaar door twee beoordelaars beoordeeld op de aanwezigheid van corticale interrupties. De betrouwbaarheid tussen twee lezingen door één beoordelaar (intra) en de betrouwbaarheid tussen twee beoordelaars (inter), werden geëvalueerd voor de aanwezigheid van corticale interrupties door middel van Cohen's kappa ( $\kappa$ ) en intraclass correlatie coëfficiënt (ICC). Sensitiviteit, specificiteit, positieve en negatieve voorspellende waarden (PVW en NVW) van HR-pQCT in de detectie van corticale interrupties werden berekend. Het totaal aantal corticale interrupties gevonden in de 19 gewrichten bedroeg 129 (HR-pQCT) en 149 ( $\mu$ CT). De betrouwbaarheid tussen beoordelaars voor de aanwezigheid van corticale interrupties en voor het totale aantal

corticale interrupties voor zowel HR-pQCT als  $\mu$ CT berekend op kwadrant niveau was "matig" tot "redelijk" (bereik 0.52 – 0.61). HR-pQCT bleek sensitief te zijn (81.6%) om corticale interrupties te detecteren met  $\mu$ CT als gouden standaard, echter was de specificiteit laag (64.0%). De PVW en NVW waren 81.6% en 64.0%. Daarom dienden de gedetecteerde corticale interrupties verder onderzocht te worden, het liefst door middel van histologisch onderzoek. Ook achtten we een betrouwbaardere definitie- en classificatiesysteem nodig om corticale interrupties te analyseren door middel van HR-pQCT.

Ons onderzoek werd daarom voortgezet door middel van een histologische studie om de achtergrond van corticale interrupties te bestuderen. In **hoofdstuk 4** vergeleken we corticale interrupties op HR-pQCT beelden, die volgens de SPECTRA definitie geclassificeerd konden worden als vasculair kanaal, met beeldkarakteristieken op histologische preparaten. Hierna werden karakteristieken van op histologie gedefinieerde vasculaire kanalen geëvalueerd op enkel en meerdere, opeenvolgende gematchte HR-pQCT beelden. Vier voorgeselecteerde regio's uit drie MCP gewrichten van ex-vivo vingers werden eerst histologisch onderzocht. Het bleek dat van de zeven vasculaire kanalen op HR-pQCT volgens de SPECTRA definitie, maar één een echt histologisch bewezen vasculair kanaal was. Verder werden 52 (kleine) vasculaire kanalen gezien op histologie welke een heterogeen patroon lieten zien op corresponderende HR-pQCT beelden. Op corresponderende enkelvoudige doorsnedes van HR-pQCT beelden waren 25 van de 52 vasculaire kanalen volledige corticale interrupties die de cortex recht of schuin binnen drongen. Veertien van de 52 vasculaire kanalen hadden geen volledige interruptie van de cortex, maar presenteerde zich als een uitholling, sommige eenvoudig, andere complex van vorm. Op corresponderende multiplanaire HR-pQCT beelden waren 11 vasculaire kanalen te zien in minstens 2x2 opeenvolgende HR-pQCT beelden, en 36 vasculaire kanalen in minder dan 2x2 opeenvolgende beelden. Niet alle histologisch gedetecteerde vasculaire kanalen konden worden gezien op enkel- of multiplanaire HR-pQCT beelden (respectievelijk 13 en 5 vasculaire kanalen). De diameter van de vasculaire kanalen varieerde van 0.049 tot 0.790 mm, waar 6 van de 52 vasculaire kanalen kleiner waren dan de resolutie van HR-pQCT (82  $\mu$ m). Uit ons onderzoek blijkt dat de heterogene presentatie van histologisch geïdentificeerde vasculaire kanalen, de kleine diameter van een aantal van deze vasculaire kanalen en de resolutie van HR-pQCT de detectie van vasculaire kanalen op HR-pQCT beelden limiteert. Verder bleek de voorgestelde SPECTRA definitie niet voldoende om vasculaire kanalen op HR-pQCT beelden adequaat te detecteren.

Kleine corticale interrupties waren tot op heden nog niet meegenomen in de voorgestelde scoringsmethoden voor HR-pQCT beelden. Aangezien we in hoofdstuk 3 aantoonde dat HR-pQCT sensitief is om ook kleine corticale interrupties weer te geven, ontwikkelden en valideerden we in **hoofdstuk 5** een visuele scoring methode voor het detecteren van corticale interrupties in vingergewrichten op HR-pQCT beelden. Uit het

MOSA-hand cohort werden 30 proefpersonen (10 gezonde proefpersonen en 20 patiënten met RA) geselecteerd, gebaseerd op radiologische schade volgens de Sharp van der Heijde radiografische score. De dataset bestond uit in totaal 98 gewrichten: 20 gewrichten van gezonde proefpersonen en 78 van patiënten met RA. Het voorstel voor deze visuele scoringsmethode hebben we gebaseerd op eerder verschenen publicaties over gradaties in bewegingsartefacten<sup>36</sup>, het scoren van gewrichten<sup>24</sup>, discussies met experts, consensus bijeenkomsten en meerdere scoringsoefeningen. Het team van experts bestond uit reumatologen, radiologen en ingenieurs die gespecialiseerd zijn in beeldanalyse. De visuele scoringsmethode omvatte ook de kleine corticale interrupties, die te zien zijn op één vlak en daarbij in twee vlakken ("1x2"), met of zonder achterliggende trabeculaire verstoring. Betrouwbaarheid en bruikbaarheid van het visuele scoringsalgoritme werden onderzocht. In totaal werden 252 corticale interrupties gezien (diameter variërend van 0.09 mm tot 7.40 mm) in zowel gezonde proefpersonen (n=38) als patiënten met RA (n=214). Echter, in patiënten met RA werd in 21% van de corticale interrupties trabeculaire verstoring gezien. Bij gezonden werden er geen corticale interrupties met trabeculaire verstoring gezien. In vergelijking met gezonde proefpersonen hadden patiënten met RA significant meer corticale interrupties in zowel het ulnaire als in het radiale kwadrant (beide kwadranten  $p < 0.05$ ). In gezonde proefpersonen en patiënten met RA werden ook frequent corticale interrupties gezien in het palmaire kwadrant. De intra-beoordelaar betrouwbaarheid voor de aanwezigheid ( $\kappa$ ) en totaal aantal (ICC) corticale interrupties was "redelijk" tot "bijna perfect" op gewrichtsniveau (bereik 0.52 – 0.88) en "voldoende tot goed" op kwadrantniveau (bereik 0.63 – 0.69). De inter-beoordelaar betrouwbaarheid voor de aanwezigheid en totaal aantal corticale interrupties was "matig" tot "redelijk" op gewrichtsniveau (bereik 0.37 – 0.48) en "redelijk" per kwadrant (bereik 0.53 – 0.56). Voor het uitvoeren van de visuele scoringsmethode waren gemiddeld 9.2 (SD 4.9) minuten nodig. Concluderend, de visuele scoringsmethode staat toe ook kleine corticale interrupties in vingergewrichten op HR-pQCT beelden mee te nemen. Ondanks dat de uitvoering van de methode nog tijdrovend is, lijkt de methode veelbelovend voor het gebruik in klinische studies.

In **hoofdstuk 6** pasten we de visuele scoring methode toe op de HR-pQCT beelden van het MOSA-Hand cohort. Mogelijke associaties tussen structurele schade op MRI en radiografie, kenmerken van inflammatie op MRI (zoals BME en synovitis), andere risicofactoren (ACPA en/of RF, handdominantie en ziekteduur) met de aanwezigheid en aantal corticale interrupties op HR-pQCT werden bestudeerd. In totaal werden de vingergewrichten van 38 gezonde proefpersonen en 39 patiënten met RA onderzocht door middel van radiografie, MRI en HR-pQCT. Radiografische schade werd beoordeeld middels de Sharp/ van der Heijde methode. MRI beelden werden beoordeeld op aanwezigheid van corticale interrupties, BME en synovitis. HR-pQCT beelden werden beoordeeld op de aanwezigheid van corticale interrupties. Een significante associatie werd gezien tussen structurele schade op MRI alsook radiografie

met de aanwezigheid van corticale interrupties op HR-pQCT (respectievelijk odds ratio (OR) 12.4, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 7.5–21.4,  $p < 0.01$  en OR 4.8, 95% BI 1.9–11.7,  $p < 0.01$ ). De aanwezigheid van BME of synovitis op MRI was geassocieerd met meer corticale interrupties op HR-pQCT (Beta 0.47, 95% BI 0.4-0.6,  $p < 0.01$  en Beta 1.9, 95% BI 0.6-3.1,  $p < 0.01$ ). Bij patiënten met RA waren in deze studie ACPA en/of RF seropositiviteit, handdominantie en ziekteduur niet significant geassocieerd met meer corticale interrupties op HR-pQCT.

In **hoofdstuk 7** werd een volledig automatisch algoritme om corticale interrupties op HR-pQCT te detecteren ontwikkeld en op betrouwbaarheid getest. Ook het effect van manuele correctie van de automatisch gegenereerde contouren (semiautomatisch) werd getest. HR-pQCT beelden van 10 MCP gewrichten (zeven uit patiënten met RA en drie uit gezonde proefpersonen) werden geselecteerd uit het MOSA-hand cohort. Het totaal aantal corticale interrupties en het oppervlakte van de corticale interrupties per gewricht werden geëvalueerd. Er werd geen significant verschil in het totaal aantal corticale interrupties gevonden tussen het volledige en semiautomatische algoritme gevonden (mediaan 15 versus mediaan 14,  $p = 0.37$ ). Bij vergelijking van de resultaten van het volledig automatische en semiautomatisch algoritme, werd een bijna perfecte betrouwbaarheid gezien (ICC 0.95 - 0.97). Het volledig geautomatiseerde algoritme is daarom een veelbelovende methode om corticale interrupties op HR-pQCT beelden van vingergewrichten te detecteren. De handmatige correctie tijdens de semiautomatische methode had weinig meerwaarde. Echter, wordt deze vooralsnog aanbevolen om de kwaliteit van de resultaten te waarborgen. Verdere validatie van de volledig automatische methode in klinische studies is nodig om de potentiële waarde van de methode te onderzoeken, mede omdat de huidige studie cross-sectionele data gebruikte. De mogelijkheid om met het algoritme progressie van schade aan het bot gedurende een bepaalde tijdperiode te meten moet nader worden onderzocht.

In **hoofdstuk 8** werden de belangrijkste bevindingen uit dit proefschrift samengevat en bediscussieerd. Er werd teruggekomen op de door OMERACT vastgestelde termen "waarheid", "discriminatie" en "bruikbaarheid".

Bij "waarheid" bleek dat HR-pQCT sensitief is in de detectie van corticale interrupties. Ook bleek dat HR-pQCT in staat is om een heterogeen patroon van histologisch gedetecteerde vasculaire kanalen weer te geven. De voorgestelde definitie van SPECTRA bleek echter tekort te schieten. Het formuleren van een nieuwe definitie voor vasculaire kanalen op HR-pQCT zal een uitdaging zijn, gezien de kleine diameter van vele vasculaire kanalen en de resolutie van HR-pQCT die de detectie van alle vasculaire kanalen limiteert. "Waarheid" werd verder onderzocht in hoofdstuk 6 waar met behulp van de visuele scoringsmethode significant meer corticale interrupties gezien werden in patiënten met RA dan in gezonden en een significante relatie gezien werd tussen schade op MRI en handenfoto met de aanwezigheid van corticale interrupties op HR-pQCT. We maakten in hoofdstuk 6 echter geen onderscheid tussen de corticale

interrupties, dat wil zeggen mogelijke fysiologische vasculaire kanalen of pathologische erosies. Toekomstig onderzoek, het liefst met behulp van histologie, kan de verdere achtergrond van corticale interrupties bestuderen.

Bij "discriminatie" werd gekeken naar de betrouwbaarheid van beoordelingen. In hoofdstuk 3 en 5 werden intra- en inter-beoordelaar betrouwbaarheid geëvalueerd voor de detectie van corticale interrupties op HR-pQCT in vergelijking met  $\mu$ CT (hoofdstuk 3) en voor de visuele scoringsmethode (hoofdstuk 5). De intra-beoordelaar betrouwbaarheid bleek "redelijk" tot "voldoende tot goed" voor de aanwezigheid van een corticale interruptie en "voldoende tot goed" tot "bijna perfect" voor het totaal aantal corticale interrupties. De inter-beoordelaar betrouwbaarheid voor beide studies was "matig" tot "redelijk" voor de aanwezigheid van een corticale interruptie en "redelijk" voor het totaal aantal corticale interrupties. Visuele beoordeling van beelden blijft moeilijk, zelfs door ervaren beoordelaars<sup>37</sup>. Deze limitatie moet in overweging genomen worden wanneer een scoringsmethode ontwikkeld wordt, of onze visuele scoringsmethode wordt gebruikt. In beide studies uit hoofdstuk 3 en 5 werden de grote verschillen tussen beoordelaars geëvalueerd. Ten eerste bleek dat bij kleinere corticale interrupties minder overeenstemming was. Ten tweede maakten de lage mineralisatie en/of de dunne cortex het soms lastig de corticale interruptie te onderscheiden van de achtergrond ruis. Ten derde bleek dat hoewel grotere interrupties meer overeenstemming hadden, in sommige gevallen meerdere kleine interrupties werden geteld binnen één grote interruptie. De betrouwbaarheid zou verbeterd kunnen worden door enkel grote interrupties te tellen, maar de kracht van HR-pQCT is juist om ook kleinere corticale interrupties weer te geven. Er is dus een betrouwbaardere methode dan een visuele scoringsmethode nodig om corticale interrupties waar te nemen. In hoofdstuk 7 bleek een automatisch algoritme veelbelovend met bijna perfecte betrouwbaarheid. Het automatische algoritme detecteerde kleinere corticale interrupties dan gezien werden met eerdere visuele algoritmes<sup>38,39</sup>. Deze resultaten maken het algoritme interessant om mogelijk in klinische studies te gebruiken, maar de mogelijkheid van het algoritme om de progressie van schade over de tijd te meten, moet nog onderzocht worden.

Bij "bruikbaarheid" werd gekeken naar de uitvoerbaarheid van de visuele scoring methode op HR-pQCT beelden. Met een gemiddelde tijd van 9.2 minuten (minimaal 1 tot maximaal 38 minuten) is de visuele methode niet uitvoerbaar in de klinische setting. De voorgestelde automatische methode was veelbelovend, en kan in enkele minuten worden uitgevoerd.

De resultaten beschreven in dit proefschrift laten zien dat HR-pQCT betrouwbaar en sensitief is voor het detecteren van corticale interrupties in bot rondom vingergewrichten. In de toekomst kan HR-pQCT beeldvorming van de vingers wellicht gebruikt worden in klinische trials, om de effecten van therapieën te monitoren en evalueren. Ook kan het interessant zijn HR-pQCT te gaan gebruiken om afwijkingen of veranderingen van het bot in de vingers te meten bij andere reumatische aandoeningen



zoals jicht en artrose. Dit proefschrift biedt een solide basis voor toekomstig onderzoek met HR-pQCT, waar de focus zal liggen op de klinische relevantie van corticale interrupties door middel van longitudinaal onderzoek, en de optimalisatie van (semi) automatische algoritmen om corticale interrupties te detecteren.

## Referenties

- 1 Paleolog, E. M. The vasculature in rheumatoid arthritis: cause or consequence? *Int J Exp Pathol* 90, 249-261 (2009).
- 2 van der Heijde, D. M. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 34 Suppl 2, 74-78 (1995).
- 3 Boini, S. & Guillemin, F. Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Ann Rheum Dis* 60, 817-827 (2001).
- 4 Lillegraven, S., van der Heijde, D., Uhlig, T., Kvien, T. K. & Haavardsholm, E. A. What is the clinical relevance of erosions and joint space narrowing in RA? *Nat Rev Rheumatol* 8, 117-120 (2012).
- 5 Ravindran, V. & Rachapalli, S. An overview of commonly used radiographic scoring methods in rheumatoid arthritis clinical trials. *Clin Rheumatol* 30, 1-6 (2011).
- 6 Sommer, O. J. *et al.* Rheumatoid arthritis: a practical guide to state-of-the-art imaging, image interpretation, and clinical implications. *Radiographics* 25, 381-398 (2005).
- 7 van der Heijde, D., Dankert, T., Nieman, F., Rau, R. & Boers, M. Reliability and sensitivity to change of a simplification of the Sharp/van der Heijde radiological assessment in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 38, 941-947 (1999).
- 8 Mottonen, T. T. Prediction of erosiveness and rate of development of new erosions in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 47, 648-653 (1988).
- 9 Nissila, M. *et al.* Prognosis of inflammatory joint diseases. A three-year follow-up study. *Scand J Rheumatol* 12, 33-38 (1983).
- 10 van der Heijde, D. M. *et al.* Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 35, 26-34 (1992).
- 11 Ostergaard, M., Pedersen, S. J. & Dohn, U. M. Imaging in rheumatoid arthritis-status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 22, 1019-1044 (2008).
- 12 Baillet, A. *et al.* Comparison of the efficacy of sonography, magnetic resonance imaging and conventional radiography for the detection of bone erosions in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 50, 1137-1147 (2011).
- 13 Dohn, U. M. *et al.* Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints. *Arthritis Res Ther* 8, R110 (2006).
- 14 Perry, D. *et al.* Detection of erosions in the rheumatoid hand; a comparative study of multidetector computerized tomography versus magnetic resonance scanning. *J Rheumatol* 32, 256-267 (2005).
- 15 Conaghan, P. G. *et al.* Elucidation of the relationship between synovitis and bone damage: a randomized magnetic resonance imaging study of individual joints in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 48, 64-71 (2003).
- 16 Ostergaard, M. *et al.* Magnetic resonance imaging-determined synovial membrane and joint effusion volumes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: comparison with the macroscopic and microscopic appearance of the synovium. *Arthritis Rheum* 40, 1856-1867 (1997).
- 17 Ostendorf, B. *et al.* Magnetic resonance imaging and miniarthroscopy of metacarpophalangeal joints: sensitive detection of morphologic changes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 44, 2492-2502 (2001).
- 18 McGonagle, D. *et al.* The relationship between synovitis and bone changes in early untreated rheumatoid arthritis: a controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 42, 1706-1711 (1999).
- 19 Krabben, A. *et al.* MRI-detected subclinical joint inflammation is associated with radiographic progression. *Ann Rheum Dis* 73, 2034-2037 (2014).
- 20 Boutroy, S., Bouxsein, M. L., Munoz, F. & Delmas, P. D. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 6508-6515 (2005).
- 21 Laib, A., Hauselmann, H. J. & Ruegsegger, P. In vivo high resolution 3D-QCT of the human forearm. *Technol Health Care* 6, 329-337 (1998).
- 22 MacNeil, J. A. & Boyd, S. K. Accuracy of high-resolution peripheral quantitative computed tomography for measurement of bone quality. *Med Eng Phys* 29, 1096-1105 (2007).
- 23 Fouque-Aubert, A. *et al.* Assessment of hand bone loss in rheumatoid arthritis by high-resolution peripheral quantitative CT. *Ann Rheum Dis* 69, 1671-1676 (2010).
- 24 Stach, C. M. *et al.* Periarticular bone structure in rheumatoid arthritis patients and healthy individuals assessed by high-resolution computed tomography. *Arthritis Rheum* 62, 330-339 (2010).
- 25 Srikkum, W. *et al.* Quantitative and semiquantitative bone erosion assessment on high-resolution peripheral quantitative computed tomography in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 40, 408-416 (2013).
- 26 Barnabe, C. & Feehan, L. High-resolution peripheral quantitative computed tomography imaging protocol for metacarpophalangeal joints in inflammatory arthritis: the SPECTRA collaboration. *J Rheumatol* 39, 1494-1495 (2012).
- 27 Topfer, D., Finzel, S., Museyko, O., Schett, G. & Engelke, K. Segmentation and quantification of bone erosions in high-resolution peripheral quantitative computed tomography datasets of the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 53, 65-71 (2014).
- 28 Finzel, S. *et al.* A detailed comparative study of high-resolution ultrasound and micro-computed

- tomography for detection of arthritic bone erosions. *Arthritis Rheum* 63, 1231-1236 (2011).
- 29 Barnabe, C. *et al.* Definition for Rheumatoid Arthritis Erosions Imaged with High Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography and Interreader Reliability for Detection and Measurement. *J Rheumatol* 43, 1935-1940 (2016).
- 30 Boutroy, S. *et al.* Erosion or vessel channel? *Arthritis Rheumatol* (2015).
- 31 Boers, M., Kirwan, J. R. & Tugwell, P. The OMERACT Handbook. (2015).
- 32 Boers, M., Brooks, P., Strand, C. V. & Tugwell, P. The OMERACT filter for Outcome Measures in Rheumatology. *J Rheumatol* 25, 198-199 (1998).
- 33 Barnabe, C., Szabo, E., Martin, L., Boyd, S. K. & Barr, S. G. Quantification of small joint space width, periarticular bone microstructure and erosions using high-resolution peripheral quantitative computed tomography in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 31, 243-250 (2013).
- 34 Hecht, C. *et al.* Additive effect of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor on bone erosions in patients with RA. *Ann Rheum Dis* (2014).
- 35 Lee, C. H. *et al.* Correlation of structural abnormalities of the wrist and metacarpophalangeal joints evaluated by high-resolution peripheral quantitative computed tomography, 3 Tesla magnetic resonance imaging and conventional radiographs in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* (2014).
- 36 Pialat, J. B., Burghardt, A. J., Sode, M., Link, T. M. & Majumdar, S. Visual grading of motion induced image degradation in high resolution peripheral computed tomography: impact of image quality on measures of bone density and micro-architecture. *Bone* 50, 111-118 (2012).
- 37 Sharp, J. T. *et al.* Variability of precision in scoring radiographic abnormalities in rheumatoid arthritis by experienced readers. *J Rheumatol* 31, 1062-1072 (2004).
- 38 Finzel, S. *et al.* Repair of bone erosions in rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor inhibitors is based on bone apposition at the base of the erosion. *Annals of the rheumatic diseases* 70, 1587-1593 (2011).
- 39 Finzel, S. *et al.* Interleukin-6 receptor blockade induces limited repair of bone erosions in rheumatoid arthritis: a micro CT study. *Annals of the rheumatic diseases* 72, 396-400 (2013).