

# High resolution CT imaging of finger joints

## Citation for published version (APA):

Peters, MPH. (2018). *High resolution CT imaging of finger joints: Automation of cortical interruption detection*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20180906mp>

## Document status and date:

Published: 01/01/2018

## DOI:

[10.26481/dis.20180906mp](https://doi.org/10.26481/dis.20180906mp)

## 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.

## SUMMARY

### Background

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory auto-immune disease, in which inflammation at the joint might lead to peri-articular osteoporosis and erosions (i.e. pathological cortical interruptions).<sup>1,2</sup> Approximately 1% of the population worldwide suffers from rheumatoid arthritis (RA), and the disease is more common in females.<sup>3,4</sup> Traditionally imaging in RA is performed using conventional radiography (CR), which is fast, inexpensive, easily accessible, provides a two dimensional (2D) assessment of bone, and rheumatologists are familiar with its interpretation.<sup>5</sup> A major drawback of CR is that it is not sensitive to detect erosions at an early stage and (subtle) progression over time.<sup>6-9</sup> More sensitive techniques to detect early structural changes in the joints are computed tomography (CT), ultrasound (US) and magnetic resonance imaging (MRI).<sup>10-13</sup> In contrast to CR, US and MRI can visualize soft tissue, which enables detection of inflammation in the synovial fluid (synovitis).<sup>12,14-17</sup> MRI also enables to evaluate the presence of inflammation in the bone marrow (bone marrow edema (BME)).<sup>12,15-17</sup> The (sole) use of US and MRI also has disadvantages, such as operator dependency (US), inability to penetrate bone tissue for imaging (US), limited availability (MRI), long duration of the examination (MRI) and the costs (MRI).<sup>10</sup> The optimal imaging method in RA would be more sensitive and reproducible for diagnosis and monitoring changes in bone structure even at the smallest level.<sup>10</sup>

High-resolution peripheral quantitative CT (HR-pQCT) is a novel three-dimensional (3D) imaging technique with a resolution of 82  $\mu\text{m}$  that allows *in vivo* evaluation of the volumetric bone mineral density (vBMD) and bone micro-structure of the peripheral skeleton.<sup>18</sup> It has been reported that multiple erosions can be seen in finger joints of patients with RA on HR-pQCT while having no erosions visible on CR, US and MRI,<sup>19-23</sup> indicating that HR-pQCT is more sensitive in the detection of structural bone damage in RA than these imaging techniques. In addition to detection of erosions, HR-pQCT imaging is able to detect small cortical interruptions (<0.5 mm in diameter),<sup>19</sup> which may be the first signs of pathological interruptions (i.e. erosions).<sup>1,24,25</sup> For these reasons, HR-pQCT imaging is a promising tool for diagnosis and/or monitoring of peri-articular bone in finger joints of patients with RA.

To date, cortical interruptions on HR-pQCT are detected by visual evaluation on multiple HR-pQCT slices, which is not only prone to subjectivity but also time-consuming.<sup>19,22,26-32</sup>

An automated scoring algorithm, for the detection of cortical interruptions, could potentially improve reliability by minimizing reader interventions and feasibility in clinical practice. In addition, vBMD and bone micro-structural parameters have not yet been studied in detail in finger joints of patients with RA compared to healthy subjects.

When developing a new tool, important aspects described in the Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) filter need to be taken into account: any instrument needs to meet the requirements defined by truth (validity), discrimination (reliability and

discrimination between patients with RA and healthy subjects), and feasibility (applicability).<sup>33</sup> In this thesis we therefore studied aspects of validity, reliability, discrimination and applicability of HR-pQCT in the detection of small cortical interruptions, vBMD and bone micro-structure in finger joints of patients with RA and healthy subjects.

## Summary of thesis

Previous studies using HR-pQCT in RA mainly focused on erosions.<sup>19,22,23,26-31</sup> Occasionally the existence of small, possible physiological vascular channels was reported, also in healthy individuals.<sup>19,22</sup> Hence, there was a knowledge gap regarding the performance of HR-pQCT in the visual detection of small cortical interruptions. In **Chapter 2**, we therefore investigated the validity and reliability of visual detection of cortical interruptions in metacarpophalangeal (MCP) and proximal interphalangeal (PIP) joints when using HR-pQCT with microCT ( $\mu$ CT) as gold standard. Nineteen joints of female anatomic specimens (ten MCP and nine PIP joints) were analyzed for the presence of cortical interruptions on HR-pQCT and  $\mu$ CT. We studied the intra- and inter-reader reliability and determined the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV). Using either imaging modality, cortical interruptions were found in all joints (129 on HR-pQCT and 149 on  $\mu$ CT). Intra-reader reliability for the presence (kappa,  $\kappa$ ) and total number (intraclass correlation coefficient, ICC) of cortical interruptions was moderate to substantial (range 0.52-0.61) for HR-pQCT. Inter-reader reliability for the presence ( $\kappa$ ) and total number (ICC) of cortical interruptions was fair to moderate (range 0.37-0.55) for HR-pQCT. HR-pQCT appeared highly sensitive (81.6%) to detect cortical interruptions with  $\mu$ CT as gold standard and the PPV was 81.6%. In conclusion, cortical interruptions were commonly detected in finger joints on both HR-pQCT and  $\mu$ CT with fair to substantial reliability and high sensitivity.

These findings in combination with the time consuming aspect of visual evaluation of HR-pQCT images<sup>34</sup> indicated the need for a more reliable and feasible scoring method. While there was one published paper reporting accurate detection of the volume of erosions in finger joints on HR-pQCT images with an automated algorithm that relied on operator input,<sup>35</sup> a fully-automated algorithm to detect cortical interruptions was not available yet. In **Chapter 3**, we therefore developed a fully-automated algorithm to detect cortical interruptions with a diameter  $\geq 0.246$  mm on HR-pQCT and tested it in MCP joints of patients with RA and healthy subjects from the MOSA-Hand cohort.<sup>36</sup> Also, the additional value of manual correction of automatically generated outer cortical contours was investigated (semi-automated approach). The median number of cortical interruptions per joint detected with the algorithms was 14 (range 2-59) and did not differ significantly between the semi- and fully-automated algorithms ( $p=0.37$ ). Almost perfect reliability (ICC 0.95-0.97) to detect cortical interruptions was observed for both the fully- and semi-automated algorithm procedures. Compared to visual detection of cortical interruptions, considered as the gold standard in this study, agreement of the

fully- and semi-automated algorithms was fair to moderate (ICC 0.38-0.45). The majority of the interruptions detected visually were also detected by the fully- and semi-automated algorithms (70-76%). Based on the findings in this study, the semi-automated procedure is the method of choice because manual corrections of the cortical contours are necessary in case of large cortical interruptions and considerable motion artefacts. We concluded that the application of the semi-automated algorithm is promising for a sensitive and objective assessment of cortical interruptions in fingers joints by HR-pQCT. In **Chapter 4**, we further validated our semi-automated algorithm by comparing the detection of cortical interruptions with different minimum cut-off diameters (range  $\geq 0.246$  mm to  $\geq 0.574$  mm) on HR-pQCT to  $\mu$ CT, as gold standard, using ten female index fingers from anatomic specimens. In **Chapter 4**, cut-off values for defining a cortical interruption were  $>0.164$  mm (i.e.  $>2$  voxels  $\equiv \geq 3$  voxels  $\equiv \geq 0.246$  mm),  $>0.328$  mm (i.e.  $>4$  voxels  $\equiv \geq 5$  voxels  $\equiv \geq 0.328$  mm) and  $>0.492$  mm (i.e.  $>6$  voxels  $\equiv \geq 7$  voxels  $\equiv \geq 0.574$  mm). In addition, validity of single interruptions with different minimum diameters on HR-pQCT was evaluated through calculating PPV and sensitivity with a fixed interruption diameter of  $\geq 0.100$  mm on  $\mu$ CT ( $PPV_{0.10mm}$  and  $sensitivity_{0.10mm}$ ) and same minimum cortical interruption diameter ( $PPV_{sd}$  and  $sensitivity_{sd}$ ).

On the joint level, almost perfect agreement for the number and surface area of interruptions was obtained for interruptions with a minimum diameter of  $\geq 0.246$  mm and  $\geq 0.410$  mm (ICC  $\geq 0.81$ ). A fair to moderate agreement was found for interruptions  $\geq 0.574$  mm (ICC  $\leq 0.52$ ). At the level of a single interruption, we found that the  $PPV_{0.10mm}$  improved with every increase in minimum cortical interruption diameter from 84.9 to 100%, for interruptions  $\geq 0.246$  mm to  $\geq 0.574$  mm, respectively. However,  $sensitivity_{0.10mm}$  of these small interruptions decreased (from 62.4 to 4.7%) with every increase in minimum cortical interruption diameter.  $PPV_{sd}$  was substantial for interruptions with a diameter of  $\geq 0.246$  mm and  $\geq 0.41$  mm ( $PPV_{sd} = 66.6$  and  $66.3\%$ , respectively), but fair for interruptions with a diameter of  $\geq 0.574$  mm ( $PPV_{sd} = 38.5\%$ ).  $Sensitivity_{sd}$  was substantial for interruptions with a diameter of  $\geq 0.246$  mm and  $\geq 0.574$  mm ( $Sensitivity_{sd} = 79.1$  and  $73.5\%$ , respectively), but moderate for interruptions with a diameter of  $\geq 0.41$  mm ( $Sensitivity_{sd} = 49.4\%$ ).

Hence, the size of an interruption detected on HR-pQCT may be different from that on  $\mu$ CT. The semi-automated algorithm for detection of cortical interruptions with HR-pQCT in finger joints performed best for interruptions with a minimum diameter of  $\geq 0.246$  and  $\geq 0.41$  mm. Almost perfect agreement was obtained at the joint level and the interruptions matched well with those detected on  $\mu$ CT for both cut-off values. We used a diameter cut-off of  $\geq 0.41$  mm in the subsequent studies, since we preferred a high  $PPV_{0.10mm}$  when extending the algorithm with trabecular void volume detection.

So far, our algorithm only analyzed the presence of an interruption in the cortex and did not consider the underlying trabecular bone void as part of the total interruption volume. In addition, the reproducibility of our algorithm and the cortical micro-structural parameters on repeated scans with complete repositioning between the scans has not yet been tested in the standard workflow of the HR-pQCT scanner. Therefore, in

**Chapter 5**, we extended our algorithm for detection of cortical interruptions with underlying trabecular bone void volume detection, and evaluated the reproducibility of the extended algorithm, the vBMD, and micro-structural parameters of the cortical and trabecular region. For this study, we used HR-pQCT images from the Early Inflammatory Arthritis Clinics from the Division of Rheumatology at the University of Calgary, who recruited twenty-one patients (mean age 49 (standard deviation: 11) years) with early RA (n=17) and undifferentiated arthritis (n=4), all diagnosed less than one year ago.

The reproducibility of the extended algorithm for the number, surface area and volume of cortical interruptions was excellent (ICCs  $\geq 0.82$ ), especially for the interruption volume (ICC 0.99). The absolute least significant change (LSC<sub>SD</sub>) values were 4.2 for the number of interruptions, 5.8 mm<sup>2</sup> for interruption surface, and 3.2 mm<sup>3</sup> for the interruption volume. The reproducibility for the vBMD and bone micro-structural parameters was excellent with ICCs  $\geq 0.97$ , and good for the cortical porosity diameter (Ct.Po.Dm, ICC = 0.84). The percentage LSC values (LSC<sub>CV%</sub>) were  $\leq 7.3\%$  for the vBMD parameters and  $\leq 12.1\%$  for the micro-structural parameters, except for Tb.SpSD, Ct.Po.Dm and Ct.Po which were between 21.1% and 24.1%. Therefore, we concluded that the algorithm was highly reproducible but still had substantial precision errors while the assessment of the vBMD and bone micro-structural parameters was highly reproducible with acceptable precision errors.

Whereas these earlier studies demonstrated the validity, reliability and applicability of our semi-automated algorithm in quantifying (small) cortical interruptions, it remained unknown whether they were related to both structural damage on CR, and structural damage and inflammatory markers on MRI. In addition, it was unknown if HR-pQCT imaging had an added value over these findings on CR and MRI in the detection of (small) cortical interruptions and in the distinction between patients with RA and healthy subjects. Therefore, in **Chapter 6**, we compared the number and size of cortical interruptions in patients with RA to healthy subjects using the semi-automated algorithm. Additionally, we investigated the association between structural damage and inflammatory markers on either CR or MRI with cortical interruptions on HR-pQCT. Also, the added value of HR-pQCT over these findings on CR and MRI was investigated. For this cross-sectional study, we used data from the MOSA-Hand cohort, which consists of 38 healthy females and 39 female patients diagnosed with RA (mean age (SD) 51.2 (10.3) and 54.8 (7.0), respectively).<sup>36</sup>

Significantly more cortical interruptions and both a significantly larger surface area and volume of cortical interruptions were detected in MCP joints of patients with RA compared to healthy subjects. Findings on CR and MRI were significantly associated with the number, surface area and volume of cortical interruptions on HR-pQCT (prevalence ratios (PRs) ranging from 1.03 to 7.48, all  $p < 0.01$ ). Having RA was significantly associated with the number, surface area and volume of cortical interruptions on HR-pQCT (PRs 2.26 to 5.39, all  $p < 0.01$ ), also after adjustment for findings on CR or MRI. We therefore concluded that HR-pQCT imaging with the semi-automated algorithm may be of value in addition to CR and MRI for the evaluation of structural damage in patients with RA.

Cross-sectional discrimination between patients with RA and healthy subjects was found using HR-pQCT, but the longitudinal discriminatory value of HR-pQCT remained unknown. Therefore, in **Chapter 7**, we prospectively investigated the change in number, surface area and volume of cortical interruptions, vBMD- and bone micro-structural parameters in patients with RA (treated with synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs (sDMARDs) and/or biologic DMARDs (bDMARDs)) after a 1-year follow-up period, and compared our results with a population of healthy subjects. Eleven of the 77 patients declined participation at the second visit and two subjects were excluded because no HR-pQCT images were of sufficient quality. In total, 32 healthy subjects and 32 patients with RA could be evaluated.

The number, surface area and volume of interruptions did not change at the group level in both patients with RA and healthy subjects, except for a significant increase in the number of interruptions in PIP joints of patients with RA. The decrease in vBMD was significantly more in MCP and PIP joints of patients with RA (-4.4 and -5.8 mgHA/cm<sup>3</sup>, respectively) compared to healthy subjects (-1.1 and -2.6 mgHA/cm<sup>3</sup>, respectively), and the trabecular thickness also decreased significantly more in PIP joints of patients with RA compared to healthy subjects.

Applying the LSC<sub>SD</sub> cut-off values, the proportion of joints showing repair was higher in patients with RA compared with healthy subjects (4.1%, 3.6% and 6.6% versus 0%, 0% and 1.7%, respectively), and was significant for the volume of interruptions (Odd's Ratio (OR) 6.6 (95% CI 1.08-39.9), *p*=0.041). The proportions of joints showing bone loss was not significantly different between the groups (4.1%, 2.7% and 5.9% versus 0.9%, 0% and 2.6%, respectively).

The proportion of joints showing progression in cortical interruption was higher in patients on sDMARDs compared with patients on bDMARDs (6.1%, 3.0% and 4.0% versus 1.8%, 1.8% and 7.9%), and was significant for the number of interruptions (OR: 6.6 (95% CI 1.0-41.7), *p*=0.048). The proportion of joints with loss in vBMD beyond LSC<sub>SD</sub> was significantly higher in patients treated with sDMARDs compared with bDMARDs (31.3% versus 17.2%, OR 2.7 (95% CI 1.4-5.3), *p*=0.004, respectively).

We concluded that, HR-pQCT is able to quantify bone repair and loss in finger joints in RA and HS. Cortical interruption-, vBMD- and micro-structural parameters were impaired in patients with RA compared with HS, of which vBMD and micro-structural parameters further deteriorated. Furthermore, in patients treated with sDMARDs significantly more decrease in vBMD compared with patients treated with bDMARDs was found. HR-pQCT with our semi-automated algorithm showed promising results for monitoring treatment effects in RA.

Finally, in **Chapter 9**, the main findings were summarized and discussed in the context of the OMERACT determined terms “validity”, “reliability”, “discriminatory value” and “applicability” for detection of cortical interruptions with the semi-automated algorithm and the assessment of vBMD and bone micro-structural parameters.

Exploring the “validity”, HR-pQCT was sensitive in the detection of cortical interruptions compared to  $\mu$ CT (Chapter 2). In Chapter 3, significantly more cortical interruptions were

detected with the algorithm compared to visual scoring. Differences between visual scoring and the semi-automated algorithm were mainly found in regions of low cortical bone density, where it is often difficult to detect interruptions visually, while the algorithm can detect these interruptions more easily on binary images. On the other hand, due to partial volume effects (PVEs) interruption size may be overestimated. In Chapter 4, false positive detection of cortical interruptions could be avoided by increasing the minimal cut-off diameter of interruptions. In Chapter 6, validity was further investigated by comparing the semi-automated algorithm to clinical standards (CR and MRI). Structural damage on both CR and MRI were associated with the number and size of cortical interruptions on HR-pQCT.

Exploring the “reliability”, we found that the inter-reader reliability was fair to moderate in the visual scoring of cortical interruptions. In Chapter 3, the reliability of the algorithm (semi- and fully-automated) in the detection of cortical interruptions was higher compared with visual scoring (Chapter 2). However, the fully-automated algorithm was susceptible to errors due to motion artefacts and in case of large cortical interruptions. In Chapter 5, we found that the reproducibility of the semi-automated algorithm was excellent on repeated scans and precision errors were substantial compared to the mean values detected. In general we found a higher reliability with the semi-automated algorithm compared with visual scoring in the number and size of cortical interruptions. Precision errors were comparable to those reported by others, although in contrast to previous studies we also analyzed small cortical interruptions.<sup>33</sup> Additionally, we found an excellent inter-operator reliability and intra-operator reproducibility, comparable to earlier studies. In summary, we found that it is reliable to use our semi-automated algorithm for detection of cortical interruptions, and assessment of vBMD and bone micro-structural parameters on HR-pQCT images of finger joints.

Exploring the “discriminatory value”, we found more and larger cortical interruptions already in early RA patients (disease duration <2 years) compared to healthy subjects (Chapter 6). The presence of RA was associated with more and larger interruptions even after adjustment of structural damage on CR and MRI and inflammatory markers on MRI. The longitudinal change in patients with RA compared with healthy subjects after 1 year follow-up showed no change at the group level in both groups. However, at the level of individual joints, we found bone repair or bone damage progression, both mainly in patients with RA. Furthermore, we looked at the discriminatory value of the vBMD and bone micro-structural parameters. We found an impaired vBMD and bone micro-structure in patients with RA compared to healthy subjects. The vBMD and bone micro-structure deteriorated more in patients with RA compared with healthy subjects after 1 year follow-up. The decrease of vBMD was greater in RA patients treated with sDMARDs compared to bDMARDs.

Finally, the “applicability” of HR-pQCT imaging was determined. Previously we have reported that visual scoring was not feasible in a clinical setting because it was very time consuming.<sup>34</sup> The use of our semi-automated algorithm may reduce examination time. Correction of the outer cortical contour remains necessary for instance in case of motion

artefacts and the large cortical interruptions. This contour correction is also a standard procedure for HR-pQCT measurements of the distal radius and tibia. However, after correction of the contours, the number and size of cortical interruptions, vBMD and bone micro-structural parameters can be assessed automatically.

In conclusion, this thesis showed that semi-automated analysis of HR-pQCT images is a valid, reliable and applicable tool which can discriminate between patients with RA and healthy subjects in the detection of cortical interruptions (diameter  $\geq 0.41$  mm), and in the assessment of vBMD and bone micro-structural parameters in finger joints. Therefore, HR-pQCT imaging with our algorithm may contribute in the evaluation of peri-articular bone in finger joints of patients with RA.



## REFERENCES

1. Schett G, Gravallesse E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(11):656-64.
2. Geusens P, van den Bergh J. Bone erosions in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2014;53(1):4-5.
3. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum*. 2010;62(6):1576-82.
4. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36(3):182-8.
5. van der Heijde DM. Radiographic imaging: the 'gold standard' for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2000;39 Suppl 1:9-16.
6. Mottonen TT. Prediction of erosiveness and rate of development of new erosions in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1988;47(8):648-53.
7. van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, Koster AM, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1992;35(1):26-34.
8. Nissila M, Isomaki H, Kaarela K, Kiviniemi P, Martio J, Sarna S. Prognosis of inflammatory joint diseases. A three-year follow-up study. *Scand J Rheumatol*. 1983;12(1):33-8.
9. Ravindran V, Rachapalli S. An overview of commonly used radiographic scoring methods in rheumatoid arthritis clinical trials. *Clin Rheumatol*. 2011;30(1):1-6.
10. Ostergaard M, Pedersen SJ, Dohn UM. Imaging in rheumatoid arthritis--status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography. *Best practice & research Clin Rheumatol*. 2008;22(6):1019-44.
11. Baillet A, Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Pham T, Tebib J, Sarau 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*. 2011;50(6):1137-47.
12. Dohn UM, Ejbjerg BJ, Court-Payen M, Hasselquist M, Narvestad E, Szkudlarek 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*. 2006;8(4):R110.
13. Perry D, Stewart N, Benton N, Robinson E, Yeoman S, Crabbe J, et al. Detection of erosions in the rheumatoid hand; a comparative study of multidetector computerized tomography versus magnetic resonance scanning. *J Rheumatol*. 2005;32(2):256-67.
14. Szkudlarek M, Klarlund M, Narvestad E, Court-Payen M, Strandberg C, Jensen KE, et al. Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(2):R52.
15. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Astin P, Wakefield RJ, Gibbon WW, 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*. 2003;48(1):64-71.
16. Ostergaard M, Stoltenberg M, Lovgreen-Nielsen P, Volck B, Jensen CH, Lorenzen I. 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*. 1997;40(10):1856-67.
17. Ostendorf B, Peters R, Dann P, Becker A, Scherer A, Wedekind F, et al. Magnetic resonance imaging and miniarthroscopy of metacarpophalangeal joints: sensitive detection of morphologic changes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(11):2492-502.
18. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6508-15.

19. Stach CM, Bauerle M, Englbrecht M, Kronke G, Engelke K, Manger B, et al. Periarticular bone structure in rheumatoid arthritis patients and healthy individuals assessed by high-resolution computed tomography. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):330-9.
20. Fouque-Aubert A, Boutroy S, Marotte H, Vilayphiou N, Bacchetta J, Miossec P, et al. Assessment of hand bone loss in rheumatoid arthritis by high-resolution peripheral quantitative CT. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1671-6.
21. Lee CH, Srikkum W, Burghardt AJ, Virayavanich W, Imboden JB, Link TM, 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.* 2015;18(6):628-39.
22. Finzel S, Ohrndorf S, Englbrecht M, Stach C, Messerschmidt J, Schett G, et al. A detailed comparative study of high-resolution ultrasound and micro-computed tomography for detection of arthritic bone erosions. *Arthritis Rheum.* 2011;63(5):1231-6.
23. Albrecht A, Finzel S, Englbrecht M, Rech J, Hueber A, Schlechtweg P, et al. The structural basis of MRI bone erosions: an assessment by microCT. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(8):1351-7.
24. Binks DA, Gravallese EM, Bergin D, Hodgson RJ, Tan AL, Matzelle MM, et al. Role of vascular channels as a novel mechanism for subchondral bone damage at cruciate ligament entheses in osteoarthritis and inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):196-203.
25. Schett G, Stolina M, Bolon B, Middleton S, Adlam M, Brown H, et al. Analysis of the kinetics of osteoclastogenesis in arthritic rats. *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):3192-201.
26. Regensburger A, Rech J, Englbrecht M, Finzel S, Kraus S, Hecht K, et al. A comparative analysis of magnetic resonance imaging and high-resolution peripheral quantitative computed tomography of the hand for the detection of erosion repair in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2015; 54(9):1573-81.
27. Lee CH, Srikkum W, Burghardt AJ, Virayavanich W, Imboden JB, Link TM, 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.* 2015;18(6):628-39.
28. Finzel S, Rech J, Schmidt S, Engelke K, Englbrecht M, Stach C, 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. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(9):1587-93.
29. Finzel S, Rech J, Schmidt S, Engelke K, Englbrecht M, Schett G. Interleukin-6 receptor blockade induces limited repair of bone erosions in rheumatoid arthritis: a micro CT study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(3):396-400.
30. Yue J, Griffith JF, Xiao F, Shi L, Wang D, Shen J, et al. Repair of bone erosion in rheumatoid arthritis by denosumab: A high-resolution peripheral quantitative computed tomography study. *Arthritis Care Res.* 2017;69(8):1156-63.
31. Srikkum W, Virayavanich W, Burghardt AJ, Yu A, Link TM, Imboden JB, et al. Quantitative and semiquantitative bone erosion assessment on high-resolution peripheral quantitative computed tomography in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013;40(4):408-16.
32. Zebaze R, Seeman E. Cortical bone: a challenging geography. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):24-9.
33. Boers M, Brooks P, Strand CV, Tugwell P. The OMERACT filter for Outcome Measures in Rheumatology. *J Rheumatol.* 1998;25(2):198-9.
34. Scharmga A. High-resolution peripheral quantitative computed tomography in patients with rheumatoid arthritis: truth, discrimination and feasibility. Thesis UM 2017.
35. 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.* 2014;53(1):65-71.
36. Scharmga A, Peters M, van Tubergen A, van den Bergh J, Barnabe C, Finzel S, et al. Heterogeneity of Cortical Breaks in Hand Joints of Patients with Rheumatoid Arthritis and Healthy Controls Imaged by High-resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography. *J Rheumatol.* 2016;43(10):1914-20.



## NEDERLANDSE SAMENVATTING

### Achtergrond

Reumatoïde artritis (RA) is een chronische ontstekingsziekte, waarbij ontsteking leidt tot afbraak van het bot wat kan resulteren in schade aan het bot (erosies, corticale interrupties) of botverlies (osteoporose).<sup>1,2</sup> Ongeveer 1% van de wereldbevolking wordt getroffen door RA en de ziekte komt vaker voor bij vrouwen.<sup>3,4</sup> In de kliniek wordt beeldvorming bij patiënten met RA vooral uitgevoerd met een röntgenfoto van de handen en voeten. Het vervaardigen van röntgenfoto's is eenvoudig, relatief goedkoop, de techniek is ruim beschikbaar en het geeft een twee dimensioneel beeld van het bot.<sup>5</sup> Een nadeel van röntgenfoto's is echter dat het hiermee niet goed mogelijk is om vroege schade aan het bot en kleine veranderingen te detecteren.<sup>6-9</sup> Gevoeligere methodes waarmee schade in het bot gedetecteerd kunnen worden zijn: computertomografie (CT), echografie en magnetische resonantie imaging (MRI).<sup>10-13</sup> In tegenstelling tot de röntgenfoto kunnen echografie en MRI de weke delen in beeld brengen, waardoor ontsteking in het gewricht mede gedetecteerd kan worden.<sup>12,14-17</sup> Daarnaast kan met MRI ook ontsteking van het beenmerg gedetecteerd worden (beenmerg oedeem).<sup>12,15-17</sup> Het gebruik van echografie en MRI heeft echter ook nadelen, zoals operator afhankelijkheid (echografie), beperking om dieper in het bot te kijken (echografie), beperkte beschikbaarheid en de hoge kosten (MRI). De optimale methode voor beeldvorming van botaantasting in RA zou sensitiever en reproduceerbaarder moeten zijn in de diagnose en het monitoren van veranderingen in de botstructuur op micro niveau.<sup>10</sup>

Hoge resolutie perifere kwantitatieve CT (HR-pQCT) is een nieuwe beeldvormende techniek met een resolutie van 82 µm die het mogelijk maakt om driedimensionaal de botdichtheid en bot microstructuur te meten van het perifere skelet (distale radius en tibia).<sup>18</sup> Eerdere studies rapporteerden dat met gebruik van HR-pQCT meerdere erosies werden gevonden in vinger gewrichten van patiënten met RA zonder dat er erosies te zien waren op de röntgenfoto's, echografie en MRI,<sup>19-23</sup> wat erop wijst dat HR-pQCT sensitiever is in de detectie van structurele botschade in RA dan deze beeldvormende technieken. Met HR-pQCT kunnen naast erosies ook kleinere interrupties van het corticaal bot gedetecteerd worden (<0.5 mm in diameter).<sup>19</sup> Deze kleine interrupties zijn mogelijk de eerste tekenen van erosies.<sup>1,24,25</sup> Om deze redenen is HR-pQCT een veelbelovende techniek voor de diagnostiek en/of het monitoren van de botstructuur in de vingergewrichten van patiënten met RA.

Tot op heden zijn corticale interrupties met HR-pQCT gedetecteerd door middel van visuele evaluatie van de HR-pQCT beelden. Dit is niet alleen subjectief, maar ook tijdrovend.<sup>19,22,26-32</sup> Een automatisch scoringsalgoritme dat corticale interrupties detecteert kan potentieel de betrouwbaarheid verbeteren en de toepasbaarheid in de kliniek vergroten door de interventies van een operator te beperken. Daarnaast zijn de

botdichtheid en bot microstructuur parameters nog niet in detail bestudeerd in vingergewrichten van patiënten met RA in vergelijking tot gezonde proefpersonen.

Wanneer je een nieuwe methode ontwikkelt, moet je belangrijke aspecten die beschreven staan in de OMERACT ('Outcome Measures in Rheumatology') filter in acht nemen. Ieder instrument moet voldoen aan de voorwaarden gedefinieerd als 'waarheid' (validiteit), 'discriminatie' (betrouwbaarheid en discriminerend vermogen tussen patiënten en gezonde proefpersonen) en 'bruikbaarheid' (toepasbaarheid).<sup>33</sup> In dit proefschrift hebben we daarom aspecten van de validiteit, betrouwbaarheid, het discriminerend vermogen en de toepasbaarheid van HR-pQCT bestudeerd in de detectie van kleine corticale interrupties alsmede de botdichtheid en bot microstructuur in vingergewrichten van patiënten met RA en gezonde proefpersonen.

## Samenvatting

Eerdere onderzoeken met HR-pQCT in RA richtten zich vooral op erosies.<sup>19,22,23,26-31</sup> Incidenteel werd het bestaan van kleine, mogelijk fysiologische vasculaire kanalen gerapporteerd, in patiënten met RA en ook in gezonde proefpersonen.<sup>19,22</sup> Er was dus een kennis kloof met betrekking tot de visuele detectie van kleine corticale interrupties. In **hoofdstuk 2** hebben we daarom de validiteit en betrouwbaarheid van visuele detectie van corticale interrupties op HR-pQCT beelden van metacarpofalangeale (MCP) en proximale interfalangeale (PIP) gewrichten onderzocht met microCT ( $\mu$ CT) als gouden standaard. Negentien gewrichten van anatomische vinger specimen (10 MCP en 9 PIP gewrichten) werden visueel geanalyseerd op de aanwezigheid van corticale interrupties op HR-pQCT en  $\mu$ CT door twee beoordelaars. De intra- en inter-beoordelaars betrouwbaarheid werden bestudeerd door middel van Cohen's kappa ( $\kappa$ ) en intra class correlatie coëfficiënt (ICC). Sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde (PVW) en negatief voorspellende waarde (NVW) van HR-pQCT in de detectie van corticale interrupties werden berekend. Corticale interrupties werden in alle gewrichten gevonden met beide beeldmodaliteiten (129 op HR-pQCT en 149 op  $\mu$ CT). Intra-beoordelaar betrouwbaarheid voor de aanwezigheid ( $\kappa$ ) en het totale aantal (ICC) corticale interrupties was redelijk tot substantieel (bereik 0.52-0.61) voor HR-pQCT. Inter-beoordelaar betrouwbaarheid voor de aanwezigheid en het totale aantal corticale interrupties was matig tot redelijk (bereik 0.37-0.55) voor HR-pQCT. HR-pQCT bleek hoog sensitief te zijn (81.6%) om corticale interrupties te detecteren met  $\mu$ CT als gouden standaard met een PVW van 81.6%. We concludeerden dat corticale interrupties vaak werden gedetecteerd in vinger gewrichten met zowel HR-pQCT als  $\mu$ CT met een matige tot redelijke betrouwbaarheid en hoge sensitiviteit.

Deze bevindingen in combinatie met het tijdrovende aspect van visuele evaluatie van HR-pQCT beelden impliceerden dat een meer betrouwbare en toepasbare scoringsmethode nodig was.<sup>34</sup> Hoewel in één artikel werd gerapporteerd over een automatisch algoritme die het volume van erosies in vingergewrichten op HR-pQCT beelden accuraat detecteert, was dit algoritme nog steeds afhankelijk is van de input van

een operator<sup>35</sup> en was een volautomatisch algoritme dat corticale interrupties detecteert nog niet beschikbaar. In **hoofdstuk 3**, hebben we daarom een volautomatisch HR-pQCT algoritme ontwikkeld voor detectie van corticale interrupties met een diameter  $\geq 0.246$  mm. We hebben het algoritme getest in HR-pQCT beelden van MCP gewrichten van patiënten met RA en gezonde proefpersonen van het MOSA-Hand cohort. De toegevoegde waarde van manuele correctie van de automatisch gegenereerde corticale contouren werd ook onderzocht (semiautomatische benadering). Het aantal corticale interrupties gedetecteerd per gewricht verschilde niet tussen de semi- en volautomatische benadering (mediaan 14 versus 15,  $p=0.37$ ) en een bijna perfecte betrouwbaarheid (ICC 0.95-0.97) werd gevonden. Visueel scoren werd in deze studie beschouwd als gouden standaard en de overeenstemming tussen de semi- en volautomatische algoritmes met visueel scoren was matig tot redelijk (ICC 0.38-0.45). De meerderheid van de interrupties die visueel werden gescoord werden ook gedetecteerd met de semi- en volautomatische algoritmes (sensitiviteit 70-76%). Gebaseerd op de bevindingen in deze studie wordt de semiautomatische benadering aanbevolen omdat in het geval van grote corticale interrupties en bewegingsartefacten correcties van de automatisch gegenereerde buitenste contour nodig zijn. We concludeerden dat de toepassing van het semiautomatische algoritme veelbelovend is voor een sensitieve en objectieve bepaling van corticale interrupties in vingergewrichten met HR-pQCT beelden.

In **hoofdstuk 4** hebben we het door ons ontwikkelde semiautomatische algoritme verder gevalideerd door de detectie van corticale interrupties met verschillende diameters als minimum afkapwaarde (bereik  $\geq 0.246$  mm tot  $\geq 0.574$  mm) op HR-pQCT beelden te vergelijken met  $\mu$ CT beelden als gouden standaard. Hierbij hebben we gebruik gemaakt van 10 wijsvingers (10 MCP en 9 PIP gewrichten) van anatomische specimens van vrouwen. Daarnaast hebben we de validiteit van de detectie van corticale interrupties met verschillende minimum afkapwaarden van diameters op HR-pQCT geëvalueerd door middel van het berekenen van de PVW en sensitiviteit ten opzicht van een gefixeerde diameter van interruptie van  $\geq 0.10$  mm op  $\mu$ CT ( $PVW_{0.10\text{mm}}$  en  $sensitiviteit_{0.10\text{mm}}$ ) en ten opzichte van dezelfde minimale diameter ( $PVW_{zd}$  en  $sensitiviteit_{zd}$ ).

Op gewrichtsniveau werd een bijna perfecte overeenstemming gevonden voor het aantal en de oppervlakte van interrupties met een minimale diameter van  $\geq 0.246$  mm en  $\geq 0.410$  mm (ICC  $\geq 0.81$ ). Een matige tot redelijke overeenstemming werd gevonden voor interrupties  $\geq 0.574$  mm (ICC  $\leq 0.52$ ). Voor afzonderlijke interrupties vonden we dat de  $PVW_{0.10\text{mm}}$  verbeterde met iedere verhoging van de minimale afkapwaarde van diameter van corticale interrupties: van 84.9% tot 100% voor respectievelijk interrupties  $\geq 0.246$  mm tot  $\geq 0.574$  mm. De  $sensitiviteit_{0.10\text{mm}}$  van deze kleine interrupties nam echter af van 62.4% naar 4.7%. De  $PVW_{zd}$  was substantieel voor interrupties met een diameter van  $\geq 0.246$  mm en  $\geq 0.410$  mm ( $PVW_{zd}$  respectievelijk 66.6% en 66.3%), maar was matig voor interrupties met een minimale diameter van  $\geq 0.574$  mm ( $PPV_{zd} = 38.5\%$ ). De  $sensitiviteit_{zd}$  was substantieel voor interrupties met een minimale diameter van

$\geq 0.246$  mm en  $\geq 0.574$  mm (Sensitiviteit<sub>zd</sub> respectievelijk 79.1% en 73.5%), maar redelijk voor interrupties  $\geq 0.410$  mm (sensitiviteit<sub>zd</sub> = 49.4%).

Dit betekent dat de grootte van een corticale interruptie die gedetecteerd wordt op HR-pQCT verschillend kan zijn van die op  $\mu$ CT. Het semiautomatische HR-pQCT algoritme voor detectie van corticale interrupties in vingergewrichten presteerde het best voor interrupties met een minimale diameter van  $\geq 0.246$  mm en  $\geq 0.410$  mm. Een bijna perfecte overeenstemming werd verkregen op het gewrichtsniveau en interrupties kwamen overeen met die op de  $\mu$ CT voor beide afkapwaarden. Voor de volgende studies in dit proefschrift hebben we een diameter afkapwaarde van  $\geq 0.410$  mm gebruikt, aangezien we een hogere PVW<sub>0.10mm</sub> prefereerden met de uitbreiding van het algoritme om trabeculair botverlies te detecteren.

Tot nu toe analyseerden we met ons algoritme alleen de aanwezigheid van een interruptie in de cortex van het bot en werd het onderliggend trabeculaire botverlies niet meegenomen als deel van het totale interruptievolume. Daarnaast was de reproduceerbaarheid van ons algoritme en de corticale microstructuur parameters op herhaalde scans met herpositionering tussen de scans nog niet getest. Daarom hebben we in **hoofdstuk 5** ons corticale interruptie algoritme uitgebreid met detectie van verlies van onderliggend trabeculair bot. Verder hebben we de reproduceerbaarheid van het uitgebreide algoritme, de botdichtheid en microstructuur parameters van het corticale en trabeculaire gebied bestudeerd. Voor deze studie hebben we gebruik gemaakt van HR-pQCT beelden van de 'Early Inflammatory Arthritis Clinics' van de afdeling reumatologie op de universiteit van Calgary. Zij hebben 21 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 49 (standaard deviatie (SD) 11 jaar) gerekruteerd waarvan 17 vroege RA en 4 ongedifferentieerde artritis, ieder minder dan 1 jaar geleden gediagnostiseerd.

De reproduceerbaarheid van het uitgebreide algoritme voor het aantal, oppervlak en volume van corticale interrupties was uitstekend (ICCs  $\geq 0.82$ ), vooral voor het interruptievolume (ICC 0.99). De absolute minst significante verandering (MSV<sub>SD</sub>) was 4.2 voor het aantal interrupties, 5.8 mm<sup>2</sup> voor het interruptieoppervlak en 3.2 mm<sup>3</sup> voor het interruptievolume. De reproduceerbaarheid van de botdichtheid en bot microstructuur parameters was uitstekend met ICCs  $\geq 0.97$ , en was goed voor de corticale porie diameter (Ct.Po.Dm, ICC 0.84). De percentage MSV waarden (MSV<sub>CV%</sub>) waren  $\leq 7.3\%$  voor de botdichtheidsparameters en  $\leq 12.1\%$  voor de microstructuur parameters, behalve voor intra-individuele distributie van trabeculaire spreiding (Tb.SpSD), Ct.Po.Dm en corticale poreusheid (Ct.Po) welke tussen 21.1% en 24.1% waren. We concludeerden dat de reproduceerbaarheid van het algoritme goed was maar dat de precisie fout nog steeds substantieel is, terwijl de bepaling van de botdichtheid en bot microstructuur parameters goed reproduceerbaar waren met acceptabele precisie fouten.

Deze eerdere studies toonden de validiteit, betrouwbaarheid en toepasbaarheid van ons semiautomatisch algoritme in de detectie van (kleine) corticale interrupties. Het was echter nog steeds onbekend of deze interrupties gerelateerd zijn aan structurele schade

op röntgenfoto's, en structurele schade en ontstekingsindicatoren op MRI. Daarnaast was het onbekend of HR-pQCT beeldvorming een toegevoegde waarde heeft over deze bevindingen op röntgenfoto's en MRI in de detectie van (kleine) corticale interrupties en in het onderscheidt tussen patiënten met RA en gezonde proefpersonen.

In **hoofdstuk 6** hebben we daarom het aantal, oppervlak en volume van corticale interrupties in patiënten met RA vergeleken met gezonde proefpersonen door middel van ons semiautomatische HR-pQCT algoritme. Daarnaast hebben we de associatie tussen structurele schade op röntgenfoto's of MRI en ontstekingsindicatoren op MRI vergeleken met corticale interrupties op HR-pQCT. De toegevoegde waarde van de HR-pQCT ten opzichte van de bevindingen op röntgenfoto's en MRI scans werd ook onderzocht. We hebben hiervoor gebruik gemaakt van het MOSA-Hand cohort dat bestaat uit 38 gezonde vrouwen en 39 vrouwen gediagnostiseerd met RA (gemiddelde leeftijd (SD) respectievelijk 51.2 (10.3) en 54.8 (7.0) jaar).<sup>36</sup>

Significant meer corticale interrupties en zowel een significant groter oppervlak als volume van corticale interrupties werden gedetecteerd in MCP gewrichten van patiënten met RA ten opzichte van gezonde proefpersonen. Bevindingen op röntgenfoto's en MRI scans waren significant geassocieerd met het aantal, oppervlak en volume van corticale interrupties op HR-pQCT (prevalentie ratio's (PRs) variërend van 1.03 tot 7.48, allen  $p < 0.01$ ). Het hebben van RA was significant geassocieerd met het aantal, oppervlak en volume van corticale interrupties op HR-pQCT (PRs variërend van 2.26 tot 5.39, allen  $p < 0.01$ ), ook na correctie voor bevindingen op röntgenfoto's en MRI scans. We concludeerden daarom dat HR-pQCT beeldvorming met het semiautomatische algoritme van waarde kan zijn naast de röntgenfoto's en MRI scans in de evaluatie van structurele botschade in patiënten met RA.

Cross-sectioneel discriminerend vermogen tussen patiënten met RA en gezonde proefpersonen is nu dus aangetoond met HR-pQCT, maar het longitudinale discriminerend vermogen was nog onbekend. Daarom hebben we in **hoofdstuk 7** de longitudinale verandering na 1 jaar follow-up vergeleken tussen patiënten met RA en gezonde proefpersonen (MOSA-Hand cohort<sup>36</sup>) in het aantal, oppervlak en volume van corticale interrupties, botdichtheid en bot microstructuur parameters. Elf van de 77 proefpersonen weigerden deelname aan de tweede visite en de gegevens van twee proefpersonen werden uitgesloten omdat ze geen HR-pQCT scans van voldoende kwaliteit hadden. In totaal konden 32 gezonde proefpersonen en 32 patiënten met RA worden onderzocht.

Het aantal, oppervlak en volume van interrupties was na 1 jaar niet veranderd op groepsniveau in zowel patiënten met RA als in gezonde proefpersonen, met uitzondering van een significante toename in het aantal interrupties in PIP gewrichten van patiënten met RA. De afname in botdichtheid was significant groter in MCP en PIP gewrichten van patiënten met RA ten opzichte van gezonde proefpersonen (respectievelijk  $-4.4$  en  $-5.8$  mgHA/cm<sup>3</sup> versus  $-1.1$  en  $-2.6$  mgHA/cm<sup>3</sup>). De trabeculaire dikte nam ook significant meer af in PIP gewrichten van patiënten met RA ten opzichte van gezonde proefpersonen.



Het toepassen van de  $MSV_{SD}$  waardes liet zien dat de proportie van gewrichten die reparatie van het bot lieten zien hoger was in patiënten met RA ten opzichte van gezonde proefpersonen (respectievelijk 4.1%, 3.6% en 6.6% versus 0%, 0% en 1.7%) en het was significant voor het volume van interrupties (odds ratio (OR) (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 1.08-39.9),  $p=0.041$ ). De proportie van gewrichten die progressie in corticale interrupties toonden was niet significant verschillend tussen de groepen (respectievelijk 4.1%, 2.7% en 5.9% versus 0.9%, 0% en 2.6%).

De proportie van gewrichten die progressie in corticale interrupties toonden was hoger in patiënten met 'synthetische disease modifying anti reuma drugs' (sDMARDs) vergeleken met patiënten behandeld met biologische DMARDs (bDMARDs) (respectievelijk 6.1%, 3.0% en 4.0% versus 1.8%, 1.8% en 7.9%). Dit was significant voor het aantal interrupties (OR: 6.6 (95% BI 1.0-41.7),  $p=0.048$ ). De proportie van gewrichten met verlies van botdichtheid voorbij de  $MSV_{SD}$  was significant hoger in patiënten behandeld met sDMARDs vergeleken met bDMARDs (respectievelijk 31.3% versus 17.2%, OR 2.7 (95%BI 1.4-5.3),  $p=0.004$ ).

We concludeerden dat HR-pQCT in staat is om botreparatie en botverlies te kwantificeren in vingergewrichten in patiënten met RA en gezonde proefpersonen. Corticale interruptie-, botdichtheid- en bot microstructuur parameters zijn aangedaan in patiënten met RA in vergelijking met gezonde proefpersonen, waarvan botdichtheid en bot microstructuur parameters verder verslechterde. Patiënten behandeld met sDMARDs lieten significant meer verlies in botdichtheid zien dat patiënten behandeld met bDMARDs. HR-pQCT met ons semiautomatisch algoritme liet veelbelovende resultaten zien in het monitoren van de effecten van behandeling in patiënten met RA.

Tot slot werden in **hoofdstuk 9** de hoofdbevindingen van dit proefschrift samengevat en bediscussieerd in het kader van de door OMERACT vastgestelde termen "validiteit", "betrouwbaarheid", "discriminerend vermogen" en "toepasbaarheid" voor de detectie van corticale interrupties met het semiautomatische algoritme en de bepaling van de botdichtheid en bot microstructuur parameters.

Ten aanzien van "validiteit" bleek dat HR-pQCT sensitief was in de detectie van corticale interrupties in vergelijking met  $\mu$ CT (hoofdstuk 2). In hoofdstuk 3 zagen we dat het algoritme significant meer interrupties detecteerde dan met visuele scoring. Verschillen tussen visuele scoring en het semiautomatische algoritme waren voornamelijk gevonden door in regio's van lage corticale dichtheid, waar het lastig is om interrupties visueel te detecteren, terwijl het algoritme deze interrupties makkelijker kan detecteren op binaire beelden. Aan de andere kant wordt mogelijk de interruptie grootte overschat, door het partieel volume effect (PVE). In hoofdstuk 4, bleek dat de fout positieve detectie van corticale interrupties vermeden kon worden door de minimale diameter van interrupties te vergroten. In hoofdstuk 6, werd de validiteit van het semiautomatische algoritme getest ten opzichte van klinische beeldvormende methoden (röntgenfoto en MRI) en zagen we dat structurele schade op zowel röntgenfoto's als MRI scans geassocieerd waren met het aantal en de grootte van corticale interrupties op HR-pQCT.

Ten aanzien van “betrouwbaarheid” bleek dat de betrouwbaarheid van het visueel scoren van corticale interrupties tussen 2 beoordelaars matig was. In hoofdstuk 3 was de betrouwbaarheid van het algoritme (zowel semiautomatisch als volautomatisch) in de detectie van corticale interrupties verbeterd was ten opzichte van visueel scoren (hoofdstuk 2). Echter de toepassing van het volautomatische algoritme resulteerden soms in fouten, voornamelijk in het geval van bewegingsartefacten en bij grote corticale interrupties. In hoofdstuk 5, vonden we dat de reproduceerbaarheid van het semiautomatische algoritme op herhaalde scans uitstekend was maar dat de precisie fouten toch nog substantieel waren. Over het algemeen vonden we een hogere betrouwbaarheid met het semiautomatische algoritme vergeleken met het visueel scoren van interrupties. De precisie fouten in onze studie waren vergelijkbaar met die van andere, alhoewel wij ook naar kleine corticale interrupties hebben gekeken in tegenstelling tot de andere studies. We hebben ook gekeken naar de betrouwbaarheid in de bepaling van de botdichtheid- en bot microstructuur parameters. We vonden een uitstekende intra- en inter-operator betrouwbaarheid evenals een uitstekende intra-operator reproduceerbaarheid, en deze waren vergelijkbaar met eerdere studies. Samenvattend konden we betrouwbaar corticale interrupties detecteren met het semiautomatische algoritme met een betrouwbare bepaling van de botdichtheid en bot microstructuur op HR-pQCT beelden van vingergewrichten.

Ten aanzien van het “discriminerend vermogen” vonden we meer en grotere corticale interrupties bij vroege RA patiënten (diagnose <2 jaar geleden) in vergelijking met gezonde proefpersonen (hoofdstuk 6). De aanwezigheid van RA was geassocieerd met meer en grotere interrupties ook na correctie voor structurele schade op röntgenfoto's en MRI scans en ontstekingsindicatoren op MRI scans. Na 1 jaar follow-up zagen we geen veranderingen in het aantal en grootte van interrupties in zowel patiënten met RA als in gezonde proefpersonen. Echter, op gewrichtsniveau zagen we zowel reparatie als progressie van botschade (interrupties) op HR-pQCT beelden, beide vooral in patiënten met RA. Verder hebben we het discriminerend vermogen van de botdichtheid en bot microstructuur onderzocht. We vonden een verminderde botdichtheid en bot microstructuur in patiënten met RA ten opzichte van gezonde proefpersonen. De botdichtheid en bot microstructuur verslechterden meer in patiënten met RA ten opzichte van gezonde proefpersonen na 1 jaar follow-up. De afname van botdichtheid was groter in patiënten behandeld met sDMARDs ten opzichte van bDMARDs.

Als laatste hebben we de “toepasbaarheid” van de HR-pQCT onderzocht. In eerder onderzoek rapporteerden we al dat visuele scoring niet uitvoerbaar is in een klinische setting omdat het erg tijdrovend is. Het toepassen van ons semiautomatisch algoritme kan mogelijk de evaluatie tijd verminderen. Correctie van de buitenste corticale contour bleek echter nog wel nodig, vooral in geval van bewegingsartefacten en grote corticale interrupties. Deze contour correctie is ook een standaard procedure voor HR-pQCT metingen van de distale radius en tibia. Waardoor na correctie van de buitencontour niet alleen het aantal en grootte van corticale interrupties, maar ook de botdichtheid en bot microstructuur automatisch kan worden bepaald.

Concluderend, dit proefschrift laat zien dat semiautomatische analyse van HR-pQCT beelden een valide, betrouwbaar en toepasbaar instrument is voor detectie van corticale interrupties. Door toepassing van deze methode kan onderscheidt gemaakt worden tussen patiënten met RA en gezonde proefpersonen ten aanzien van de detectie van corticale interrupties (diameter  $\geq 0.41$  mm), en bij bepaling van de botdichtheid en bot microstructuur in vingergewrichten. Daardoor kan HR-pQCT beeldvorming met ons algoritme bijdragen aan de evaluatie van peri-artculaire bot in vingergewrichten van patiënten met RA.

## REFERENCES

1. Schett G, Gravallesse E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(11):656-64.
2. Geusens P, van den Bergh J. Bone erosions in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2014;53(1):4-5.
3. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum.* 2010;62(6):1576-82.
4. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36(3):182-8.
5. van der Heijde DM. Radiographic imaging: the 'gold standard' for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2000;39 Suppl 1:9-16.
6. Mottonen TT. Prediction of erosiveness and rate of development of new erosions in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1988;47(8):648-53.
7. van der Heijde DM, van Leeuwen MA, van Riel PL, Koster AM, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, et al. Biannual radiographic assessments of hands and feet in a three-year prospective followup of patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992;35(1):26-34.
8. Nissila M, Isomaki H, Kaarela K, Kiviniemi P, Martio J, Sarna S. Prognosis of inflammatory joint diseases. A three-year follow-up study. *Scand J Rheumatol.* 1983;12(1):33-8.
9. Ravindran V, Rachapalli S. An overview of commonly used radiographic scoring methods in rheumatoid arthritis clinical trials. *Clin Rheumatol.* 2011;30(1):1-6.
10. Ostergaard M, Pedersen SJ, Dohn UM. Imaging in rheumatoid arthritis--status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography. *Best practice & research Clin Rheumatol.* 2008;22(6):1019-44.
11. Baillet A, Gaujoux-Viala C, Mouterde G, Pham T, Tebib J, Sarau 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.* 2011;50(6):1137-47.
12. Dohn UM, Ejbjerg BJ, Court-Payen M, Hasselquist M, Narvestad E, Szkudlarek 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.* 2006;8(4):R110.
13. Perry D, Stewart N, Benton N, Robinson E, Yeoman S, Crabbe J, et al. Detection of erosions in the rheumatoid hand; a comparative study of multidetector computerized tomography versus magnetic resonance scanning. *J Rheumatol.* 2005;32(2):256-67.
14. Szkudlarek M, Klarlund M, Narvestad E, Court-Payen M, Strandberg C, Jensen KE, et al. Ultrasonography of the metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints in rheumatoid arthritis: a comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography and clinical examination. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(2):R52.
15. Conaghan PG, O'Connor P, McGonagle D, Astin P, Wakefield RJ, Gibbon WW, 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.* 2003;48(1):64-71.
16. Ostergaard M, Stoltenberg M, Lovgreen-Nielsen P, Volck B, Jensen CH, Lorenzen I. 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.* 1997;40(10):1856-67.
17. Ostendorf B, Peters R, Dann P, Becker A, Scherer A, Wedekind F, et al. Magnetic resonance imaging and miniarthroscopy of metacarpophalangeal joints: sensitive detection of morphologic changes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(11):2492-502.
18. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(12):6508-15.

19. Stach CM, Bauerle M, Englbrecht M, Kronke G, Engelke K, Manger B, et al. Periarticular bone structure in rheumatoid arthritis patients and healthy individuals assessed by high-resolution computed tomography. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):330-9.
20. Fouque-Aubert A, Boutroy S, Marotte H, Vilayphiou N, Bacchetta J, Miossec P, et al. Assessment of hand bone loss in rheumatoid arthritis by high-resolution peripheral quantitative CT. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(9):1671-6.
21. Lee CH, Srikhum W, Burghardt AJ, Virayavanich W, Imboden JB, Link TM, 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.* 2015;18(6):628-39.
22. Finzel S, Ohrndorf S, Englbrecht M, Stach C, Messerschmidt J, Schett G, et al. A detailed comparative study of high-resolution ultrasound and micro-computed tomography for detection of arthritic bone erosions. *Arthritis Rheum.* 2011;63(5):1231-6.
23. Albrecht A, Finzel S, Englbrecht M, Rech J, Hueber A, Schlechtweg P, et al. The structural basis of MRI bone erosions: an assessment by microCT. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(8):1351-7.
24. Binks DA, Gravallesse EM, Bergin D, Hodgson RJ, Tan AL, Matzelle MM, et al. Role of vascular channels as a novel mechanism for subchondral bone damage at cruciate ligament entheses in osteoarthritis and inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):196-203.
25. Schett G, Stolina M, Bolon B, Middleton S, Adlam M, Brown H, et al. Analysis of the kinetics of osteoclastogenesis in arthritic rats. *Arthritis Rheum.* 2005;52(10):3192-201.
26. Regensburger A, Rech J, Englbrecht M, Finzel S, Kraus S, Hecht K, et al. A comparative analysis of magnetic resonance imaging and high-resolution peripheral quantitative computed tomography of the hand for the detection of erosion repair in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2015; 54(9):1573-81.
27. Lee CH, Srikhum W, Burghardt AJ, Virayavanich W, Imboden JB, Link TM, 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.* 2015;18(6):628-39.
28. Finzel S, Rech J, Schmidt S, Engelke K, Englbrecht M, Stach C, 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. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(9):1587-93.
29. Finzel S, Rech J, Schmidt S, Engelke K, Englbrecht M, Schett G. Interleukin-6 receptor blockade induces limited repair of bone erosions in rheumatoid arthritis: a micro CT study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(3):396-400.
30. Yue J, Griffith JF, Xiao F, Shi L, Wang D, Shen J, et al. Repair of bone erosion in rheumatoid arthritis by denosumab: A high-resolution peripheral quantitative computed tomography study. *Arthritis Care Res.* 2017;69(8):1156-63.
31. Srikhum W, Virayavanich W, Burghardt AJ, Yu A, Link TM, Imboden JB, et al. Quantitative and semiquantitative bone erosion assessment on high-resolution peripheral quantitative computed tomography in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013;40(4):408-16.
32. Zebaze R, Seeman E. Cortical bone: a challenging geography. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):24-9.
33. Boers M, Brooks P, Strand CV, Tugwell P. The OMERACT filter for Outcome Measures in Rheumatology. *J Rheumatol.* 1998;25(2):198-9.
34. Scharmga A. High-resolution peripheral quantitative computed tomography in patients with rheumatoid arthritis: truth, discrimination and feasibility. Thesis UM 2017.
35. 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.* 2014;53(1):65-71.
36. Scharmga A, Peters M, van Tubergen A, van den Bergh J, Barnabe C, Finzel S, et al. Heterogeneity of Cortical Breaks in Hand Joints of Patients with Rheumatoid Arthritis and Healthy Controls Imaged by High-resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography. *J Rheumatol.* 2016;43(10):1914-20.