

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum

Iwona Kucybała

Zastosowanie wieloparametrycznego rezonansu magnetycznego
stawów krzyżowo-biodrowych w diagnostyce spondyloartropatii
osiowych

The application of multiparametric magnetic resonance imaging
of the sacroiliac joints in the diagnostics of axial spondyloarthritis

Praca doktorska

Promotor: Dr hab. n. med. Wadim Wojciechowski, prof. UJ

Pracę wykonano w Katedrze Radiologii UJ CM

Kierownik jednostki: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Urbanik

Kraków, 2020

Serdecznie dziękuję całemu zespołowi badawczemu, którego merytoryczna pomoc umożliwiła finalizację niniejszego projektu badawczego, a w szczególności:

- *Promotorowi Panu Dr hab. n. med. Wadimowi Wojciechowskiego, prof. UJ za inspirację naukową, cierpliwą pomoc i cenne wskazówki*
- *Panu Prof. dr hab. n. med. Andrzejowi Urbanikowi za życzliwość i motywowanie do pracy naukowej*

Dziękuję również mojemu partnerowi Przemkowi i moim Rodzicom za ogromne wsparcie, cierpliwość i wszystkie dobre rady

SPIS TREŚCI

1	Lista najczęściej używanych skrótów	4
2	Nota informacyjna	5
3	Streszczenie	7
4	Abstract.....	10
5	Wstęp.....	12
6	Cele.....	15
7	Artykuł nr 1	16
7.1	Cel	17
7.2	Materiał i metody	17
7.3	Podsumowanie przeglądu.....	17
7.4	Całość artykułu.....	19
8	Artykuł nr 2	29
8.1	Cel	30
8.2	Materiał i metody	30
8.3	Wyniki.....	32
8.4	Wnioski i implikacje kliniczne.....	32
8.5	Całość artykułu.....	34
9	Artykuł nr 3	41
9.1	Cel	42
9.2	Materiał i metody	42
9.3	Wyniki.....	44
9.4	Wnioski i implikacje kliniczne.....	46
9.5	Całość artykułu.....	47
10	Ograniczenia badania.....	65
11	Wnioski.....	67
12	Piśmiennictwo.....	68
13	Oświadczenia współautorów	71

1 LISTA NAJCZĘŚCIEJ UŻYWANYCH SKRÓTÓW

Skrót polski	Skrót angielski	Rozwinięcie angielskie	Rozwinięcie polskie
-	ADC	Apparent diffusion coefficient	-
-	ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society	-
-	axSpA	Axial spondyloarthritis	Spondyloartropatie osiowe
-	CTSS	Computed tomography syndesmophyte score	-
RTG	CR	Conventional radiography	Zdjęcie rentgenowskie
TK	CT	Computed tomography	Tomografia komputerowa
-	DCE	Dynamic contrast-enhanced	-
-	DWI	Diffusion-weighted imaging	-
-	eTHRIVE	Enhanced T1 high-resolution isotropic volume excitation	-
-	EULAR	European League Against Rheumatism	Europejska Liga Przeciw Reumatyzmowi
MR	MRI	Magnetic resonance imaging	Rezonans magnetyczny
-	mSASSS	Modified stoke ankylosing spondylitis spinal score	-
-	OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology	-
-	pSpA	Peripheral spondyloarthritis	Spondyloartropatie obwodowe
-	R	-	Liczba pikseli z obszaru referencyjnego przypisywana do danego piksela w obrębie obszaru zainteresowania do dalszej analizy
-	REF _{TH}	-	Szerokość obszaru referencyjnego
-	ROC	Receiver operating characteristic	-
-	ROI	Region of interest	Obszar zainteresowania
SKB	SIJ	Sacroiliac joint	Staw krzyżowo-biodrowy
-	SpA	Spondyloarthritis	Spondyloartropatie
-	SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada	-
-	STIR	Short tau inversion recovery	-
-	TH _{OPT}	-	Optymalny próg, powyżej którego piksel będzie uznawany za zmieniony chorobowo
USG	US	Ultrasound	Ultrasonografia

2 NOTA INFORMACYJNA

Niniejsza praca doktorska autorstwa lek. Iwony Kucybały zatytułowana „Zastosowanie wieloparametrycznego rezonansu magnetycznego stawów krzyżowo-biodrowych w diagnostyce spondyloartropatii osiowych” jest oparta o monotematyczny cykl trzech artykułów (dwóch prac oryginalnych, jednej pracy pogładowej) opublikowanych w recenzowanym, międzynarodowym czasopiśmie naukowym indeksowanym w bazie PubMed oraz uwzględnionym na liście Journal Citation Reports prowadzonej przez Thomson Reuters.

Łączna wartość współczynnika Impact Factor całego cyklu prac wynosi 6,600 (wg Journal Citation Reports 2018), a łączna liczba punktów Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (Lista A) wynosi 160.

W skład niniejszej pracy doktorskiej wchodzi następujące publikacje:

1. Kucybała I, Urbanik A, Wojciechowski W. Radiologic Approach to Axial Spondyloarthritis: Where Are We Now and Where Are We Heading? Rheumatology International 2018; 38: 1753–1762. DOI: 10.1007/s00296-018-4130-1 (IF: 2,200; Punktacja MNiSW 2017: 20)
2. Kucybała I, Ciuk S, Urbanik A, Wojciechowski W. The Usefulness of Diffusion-Weighted Imaging (DWI) and Dynamic Contrast-Enhanced (DCE) Sequences Visual Assessment in the Early Diagnosis of Axial Spondyloarthritis. Rheumatology International 2019; 39: 1559–1565. DOI: 10.1007/s00296-019-04373-x (IF: 2,200; Punktacja MNiSW 2019: 70)
3. Kucybała I, Tabor Z, Polak J, Urbanik A, Wojciechowski W. The semi-automated algorithm for the detection of bone marrow oedema lesions in patients with axial spondyloarthritis. Rheumatology International, data publikacji online: 18 stycznia 2020 r. DOI: 10.1007/s00296-020-04511-w (IF: 2,200; Punktacja MNiSW 2019: 70)

Oświadczam, że wszystkie wersje plików publikacji umieszczone w niniejszej rozprawie doktorskiej są jednakowe z wersjami zaakceptowanymi przez pismo.

Niniejsza praca doktorska posiada zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego (nr zgód: 1072.6120.16.2019 oraz 1072.6120.156.2018), jak również

została przeprowadzona zgodnie z standardami etycznymi zawartymi w Deklaracji Helsińskiej (1964) oraz jej późniejszymi poprawkami.

3 STRESZCZENIE

Spondyloartropatie osiowe to heterogenna grupa chorób reumatycznych, objawiających się głównie zajęciem stawów w obrębie kręgosłupa oraz stawów krzyżowo-biodrowych. Obecnie preferowaną metodą obrazowania, umożliwiającą wczesną diagnostykę tej grupy chorób, jest badanie rezonansu magnetycznego (MR) stawów krzyżowo-biodrowych. Aby zapewnić najwyższe standardy w diagnostyce tej grupy chorób niezbędna jest znajomość aktualnych wytycznych międzynarodowych towarzystw reumatologicznych (European League Against Rheumatism, Assessment of SpondyloArthritis international Society), jak i stała ocena zastosowania innowacyjnych metod, mogących usprawnić ich diagnostykę (takich jak badanie wieloparametrycznego rezonansu magnetycznego, a także zastosowanie sztucznej inteligencji w detekcji zmian chorobowych).

Celem niniejszej pracy doktorskiej jest ocena przydatności badania wieloparametrycznego rezonansu magnetycznego stawów krzyżowo-biodrowych w diagnostyce spondyloartropatii osiowych poprzez:

- przeprowadzenie szczegółowego przeglądu aktualnych wytycznych dotyczących wykrywania i monitorowania spondyloartropatii osiowych z użyciem metod diagnostyki obrazowej oraz ich obiecujących kierunków rozwoju,
- ocenę wiarygodności wizualnej oceny sekwencji dyfuzyjnej DWI z mapami ADC oraz sekwencji perfuzyjnej DCE w wykrywaniu aktywnych zmian zapalnych u osób z podejrzeniem spondyloartropatii osiowych, w porównaniu do sekwencji uznawanej za złoty standard (STIR) – zarówno pod względem parametrów skuteczności diagnostycznej, jak i zgodności między badaczami,
- ocenę skuteczności detekcji zmian zapalnych o charakterze obrzęku szpiku kostnego w sekwencji STIR, wchodzącej w skład wieloparametrycznego badania MR stawów krzyżowo-biodrowych, przy użyciu zaprojektowanego we własnym zakresie półautomatycznego algorytmu.

W Artykule nr 1, po przeprowadzeniu przeglądu bazy danych PubMed – MEDLINE, podsumowano najbardziej aktualne wytyczne towarzystw EULAR i ASAS

dotyczące zastosowania metod obrazowania w diagnostyce i leczeniu spondyloartropatii osiowych. Zidentyfikowano również najbardziej obiecujące kierunki rozwoju w powyższym zakresie, podkreślając potencjalną przydatność takich technik jak badanie wieloparametrycznego rezonansu magnetycznego, niskodawkowe badanie tomografii komputerowej oraz półilościowe i ilościowe metody oceny aktywności choroby.

W Artykule nr 2 dwóch niezależnych badaczy oceniało w zmodyfikowanej skali SPARCC badania wieloparametrycznego MR stawów krzyżowo-biodrowych pacjentów z podejrzeniem spondyloartropatii osiowych w sekwencjach STIR, DWI z mapami ADC oraz DCE. Następnie, wyliczano parametry skuteczności diagnostycznej dla sekwencji DWI z mapami ADC oraz sekwencji DCE w porównaniu do sekwencji STIR, a także analizowano poziom zgodności między badaczami w ocenie poszczególnych sekwencji wchodzących w skład badania wieloparametrycznego MR stawów krzyżowo-biodrowych. Wizualna ocena sekwencji DWI z mapami ADC oraz sekwencji DCE jest mało swoista i cechuje się niższym poziomem zgodności między badaczami w porównaniu do sekwencji STIR, przy zadowalających wartościach dokładności i czułości.

W Artykule nr 3 przedstawiono zaprojektowany we własnym zakresie algorytm służący do półautomatycznej detekcji zmian o charakterze obrzęku szpiku kostnego w sekwencji STIR. Aby ocenić skuteczność działania algorytmu, dwóch niezależnych badaczy wykonało ręczne segmentacje aktywnych zmian zapalnych w sekwencji STIR. W kolejnym kroku porównano piksel do piksela oraz kwadrant do kwadrantu wyniki detekcji półautomatycznej oraz manualnej, a następnie wykonano analizę statystyczną z użyciem współczynnika korelacji Spearmana. Porównanie zarówno pod względem liczby pikseli, jak i kwadrantów z obecnymi zmianami zapalnymi wykazało, że wyniki detekcji przez algorytm cechują się zbliżoną wiarygodnością do ręcznych oznaczeń lekarzy radiologów.

Podsumowując, przegląd literatury wskazuje na potrzebę zwiększenia skuteczności obecnie stosowanych metod obrazowania w diagnostyce spondyloartropatii osiowych. Jednakże, zastosowanie wizualnej oceny sekwencji dyfuzyjnej DWI oraz perfuzyjnej DCE, wchodzących w skład badania wieloparametrycznego MR stawów krzyżowo-biodrowych, nie przynosi korzyści we wczesnej diagnostyce axSpA. Z kolei,

zaproponowany półautomatyczny algorytm umożliwia detekcję aktywnych zmian zapalnych powstałych w przebiegu axSpA na obrazach z sekwencji STIR ze skutecznością porównywalną do ręcznych oznaczeń lekarza radiologa, a dodatkowo pozwala na wykrycie zmian przez niego pominiętych, jak i przyspieszenie ilościowej oceny aktywności stanu zapalnego.

4 ABSTRACT

Axial spondyloarthritis is an inflammatory rheumatic condition, involving primarily joints of the axial skeleton, namely: the intervertebral and facet joints in the spine and the sacroiliac joints. Presently, magnetic resonance imaging (MRI) of the sacroiliac joints is preferred imaging modality for the diagnosis of axial spondyloarthritis. In order to provide the highest standards in the diagnostics of this disease, it is vital to be acquainted with current recommendations of international Rheumatology societies (such as European League Against Rheumatism, Assessment of SpondyloArthritis international Society) and to constantly verify the usefulness of the most prospective methods (e.g. multiparametric magnetic resonance imaging, artificial intelligence), which may aid the diagnosis of axial spondyloarthritis.

The aim of the present PhD thesis was to appraise the application of multiparametric magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints in the diagnostics of axial spondyloarthritis by:

- conducting a comprehensive literature search to create an up-to-date summary of recommendations regarding the diagnostics and monitoring of patients with axial spondyloarthritis with the use of diagnostic imaging as well as the perspectives of the development in this field,
- evaluating the usefulness of the visual assessment of diffusion-weighted imaging (DWI) and dynamic contrast-enhanced (DCE) sequence in the detection of active sacroiliitis in the course of axial spondyloarthritis, in comparison to the gold standard – STIR sequence,
- assessing the reliability of bone marrow oedema lesion detection on the STIR sequence in patients with axial spondyloarthritis with the use of the semi-automated algorithm.

In Article No. 1 a comprehensive search of PubMed – MEDLINE database was conducted. An up-to-date summary of EULAR and ASAS recommendations regarding the use of diagnostic imaging in the diagnostics and monitoring of axial spondyloarthritis was created. Moreover, the most promising directions in the development of axial spondyloarthritis imaging were outlined, emphasizing the potential usefulness of such techniques as multiparametric MRI, low-dose computed

tomography, as well as quantitative and semi-quantitative methods of disease activity assessment.

In Article No. 2 two independent observers evaluated multiparametric MRI examinations of the sacroiliac joints of patients with clinical suspicion of axial spondyloarthritis with the use of modified SPARCC score. Assessed sequences were STIR, DWI with ADC maps and DCE. Next, diagnostic efficacy parameters and inter-observer agreement were calculated for DWI sequence with ADC maps and DCE sequence, in relation to STIR sequence. The visual assessment of DWI and DCE sequences characterized with poor specificity and low inter-observer agreement in comparison to STIR sequence, but the accuracy and sensitivity of these sequences were satisfactory.

In Article No. 3 the semi-automated algorithm for the detection of bone marrow oedema lesions on STIR sequence in the sacroiliac joints of patients with axial spondyloarthritis was designed. In order to verify the reliability of the algorithm, two manual segmentations of bone marrow oedema lesions were created. In the next step, pixel- and quadrant-wise comparisons of the semi-automated and manual detection results were conducted with the use of Spearman's correlation coefficient. Both pixel- and quadrant-wise analysis showed that the algorithm had comparable reliability to the manual examination evaluation by the radiologist.

In conclusion, a literature review revealed that there is a strong need to improve the performance of the diagnostic protocol of axial spondyloarthritis with the use of diagnostic imaging. However, the visual assessment of multiparametric MRI examination of the sacroiliac joints, which consist of DWI and DCE sequence, do not aid the early diagnostics of the axial spondyloarthritis. Conversely, the semi-automated algorithm, designed in the present PhD thesis, enables for the detection of active inflammatory lesions on STIR sequence in patients with axial spondyloarthritis with similar reliability to the manual assessment of the radiologist. Additionally, it allows for the detection of lesions missed by the observer and the quick quantitative evaluation of inflammation extent.

5 WSTĘP

Spondyloartropatiami (SpA) określamy grupę przewlekłych chorób reumatycznych, wśród których wyróżniamy postać osiową (axSpA) i obwodową (pSpA). W postaci osiowej choroby dominują objawy związane z zapaleniem stawów w obrębie kręgosłupa oraz stawów krzyżowo-biodrowych (SKB). Ze względu na występowanie charakterystycznych zmian w badaniu rentgenowskim (RTG) w przebiegu axSpA, dzielimy je na dwa stadia: „przedradiograficzne”, gdzie zmiany w badaniu RTG jeszcze nie są widoczne oraz „radiograficzne”, kiedy wynik badania RTG jest nieprawidłowy [1].

Podstawową metodą diagnostyki radiologicznej axSpA jest badanie RTG SKB oraz kręgosłupa [1]. Jednak ze względu na fakt, iż w badaniu RTG są widoczne wyłącznie zaawansowane zmiany w strukturach kostnych, świadczące o nasilonych i nieodwracalnych zmianach w ich obrębie, powstała potrzeba zmodyfikowania kryteriów diagnostycznych tak, aby umożliwić uchwycenie choroby we wczesnym stadium. Przełomem okazały się kryteria ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society – Międzynarodowe Stowarzyszenie do spraw oceny Spondyloartropatii) opublikowane w 2009 r., w których włączono badanie rezonansu magnetycznego (MR) SKB do protokołu diagnostycznego axSpA [2]. Powyższe kryteria umożliwiły postawienie diagnozy axSpA osobom, u których pojawiły się zmiany zapalne w obrębie SKB, jednak na tyle mało zaawansowane, że jeszcze nie spowodowały widocznych odchyłeń w badaniu RTG. Odsetek tego typu osób, pomijanych wcześniej w procesie diagnostycznym, mieści się w przedziale między 20 a 80% całej populacji osób z axSpA [3]. W konsekwencji, średni czas opóźnienia diagnostycznego skrócił się z 7 do 2 lat, co pozwoliło na znacznie wcześniejsze włączenie skutecznej terapii, zanim u chorego pojawiły się nieodwracalne, strukturalne zmiany [4]. W związku z powyższym, znajomość najnowszych wytycznych dotyczących diagnostyki obrazowej pacjentów z axSpA jest niezbędna do ich skutecznego leczenia i monitorowania, tak, aby okres ich nienaruszonej sprawności fizycznej oraz wysokiej jakości życia związanej ze zdrowiem był jak najdłuższy. Dlatego też, w pierwszym etapie prac badawczych zdecydowano się na dokładny przegląd literatury pod kątem najbardziej aktualnych wytycznych i najbardziej obiecujących technik, mogących poprawić jakość diagnostyki axSpA.

Badanie MR SKB umożliwia uwidocznienie aktywnych zmian zapalnych pod postacią obrzęku szpiku kostnego, zapalenia przyczepów ścięgien i więzadeł (enthesitis), zapalenia błony maziowej (synovitis) oraz zapalenia torebki stawowej (capsulitis) [5]. Jednakże, definicja aktywnego zapalenia SKB sugerującego rozpoznanie axSpA wg kryteriów ASAS obejmuje tylko i wyłącznie obecność zmiany o charakterze obrzęku szpiku kostnego w przyleganiu do chrząstki stawowej SKB na dwóch kolejnych przekrojach badania MR, lub obecność dwóch tego typu zmian na jednym przekroju badania MR [6]. Podstawowymi sekwencjami służącymi do obrazowania obrzęku szpiku kostnego są sekwencja STIR (Short Tau Inversion Recovery), inny rodzaj sekwencji T2-zależnej z supresją sygnału z tkanki tłuszczowej, lub sekwencja T1-zależna po podaniu gadolinowego środka kontrastującego [6].

Wykonany w pierwszym etapie przegląd literatury wykazał, że oprócz wyżej wymienionych, standardowo stosowanych sekwencji, w diagnostyce axSpA może znaleźć zastosowanie metoda wieloparametrycznego badania MR SKB. W tej technice oprócz morfologicznej oceny widocznych struktur możliwe jest użycie takich technik jak: obrazowanie dyfuzyjne (DWI) wraz z wyliczeniem mapy współczynników dyfuzji (mapa ADC) oraz obrazowanie perfuzyjne (sekwencja DCE) [7]. Powyższe techniki pozwalają zarówno na różnicowanie patologii widocznych w podstawowych sekwencjach, jak i na dokonanie ilościowych pomiarów wybranych parametrów, celem próby ich skorelowania z aktywnością choroby, lub oceną odpowiedzi na leczenie. Tego typu badanie znalazło zastosowanie w obrazowaniu gruczołu krokowego, sutka oraz w neuroradiologii, jednakże jego użycie w reumatologii jest obecnie mocno ograniczone i wciąż nie osiągnięto konsensusu co do jego przydatności [8–10]. Dlatego niezbędne jest określenie czy widoczność zmian zapalnych w sekwencjach umożliwiających obrazowanie dyfuzyjne i perfuzyjne jest zbliżona jak w podstawowych, uznawanych za złoty standard sekwencjach takich jak STIR – stąd, w drugim etapie prac badawczych zdecydowano się na dokonanie analizy porównawczej tych technik.

Zidentyfikowana w początkowym przeglądzie literatury potrzeba zwiększenia wiarygodności diagnostyki axSpA z użyciem metod obrazowania jest związana między innymi z faktem umiarkowanego poziomu zgodności między badaczami w ocenie zmian zapalnych w obecnie uznawanych za złoty standard sekwencjach MR. Zgodność badaczy co do obecności pozytywnego wyniku badania MR w kierunku diagnozy

axSpA według kryteriów klasyfikujących ASAS wynosi 0,73 [11]. Jedną z metod pozwalających na zwiększenie wiarygodności interpretacji badań obrazowych, a zarazem jedną z bardziej perspektywicznych gałęzi dzisiejszej Radiologii, stają się systemy komputerowego wspomaganie oceny badania obrazowego z zastosowaniem metod sztucznej inteligencji. Systemy te pozwalają na skrócenie czasu i obiektywizację interpretacji badania obrazowego oraz na redukcję błędów popełnianych przez lekarza radiologa w jego ocenie [12]. Niestety, na chwilę obecną tego typu systemy nie znalazły jeszcze szerszego zastosowania w reumatologii. Aktualnie istnieją jedynie dwa narzędzia dedykowane axSpA: pierwsze do ilościowej oceny zmian o charakterze obrzęku szpiku kostnego w przebiegu zapalenia SKB w sekwencji STIR badania MR [13], a drugie do detekcji zmian strukturalnych powstałych w przebiegu zapalenia SKB w badaniu TK [14]. Pierwsze ze wspomnianych narzędzi umożliwia jedynie wykrycie konturów zmian, które zostały wskazane przez badacza, więc nie pozwala na detekcję zmian zapalnych błędnie pominiętych przez lekarza radiologa [13]. Natomiast drugie jest dedykowane TK, która nie jest ujęta w kryteriach klasyfikujących ASAS dotyczących rozpoznawania axSpA [14]. Wciąż jednak brak jest narzędzia wykorzystującego metody sztucznej inteligencji, które umożliwiłoby obiektywizację detekcji zmian o charakterze obrzęku szpiku kostnego u chorych z axSpA oraz przyspieszenie ilościowej oceny aktywności choroby. Ten fakt zasugerował potrzebę zaprojektowania oprogramowania, które pozwoli na półautomatyczne wykrywanie tego typu zmian w sekwencji wchodzącej w skład zarówno zwykłego protokołu badania MR, jak i badania wieloparametrycznego – sekwencji STIR, co zespół badawczy uczynił w trzecim etapie prac badawczych.

6 CELE

Celem niniejszej pracy doktorskiej jest ocena przydatności badania wieloparametrycznego rezonansu magnetycznego stawów krzyżowo-biodrowych w diagnostyce spondyloartropatii osiowych poprzez:

- przeprowadzenie szczegółowego przeglądu aktualnych wytycznych dotyczących wykrywania i monitorowania spondyloartropatii osiowych z użyciem metod diagnostyki obrazowej oraz ich obiecujących kierunków rozwoju,
- ocenę wiarygodności wizualnej oceny sekwencji dyfuzyjnej DWI z mapami ADC oraz sekwencji perfuzyjnej DCE w wykrywaniu aktywnych zmian zapalnych u osób z podejrzeniem spondyloartropatii osiowych, w porównaniu do sekwencji uznawanej za złoty standard (STIR) – zarówno pod względem parametrów skuteczności diagnostycznej, jak i zgodności między badaczami,
- ocenę skuteczności detekcji zmian zapalnych o charakterze obrzęku szpiku kostnego w sekwencji STIR, wchodzącej w skład wieloparametrycznego badania MR stawów krzyżowo-biodrowych, przy użyciu zaprojektowanego we własnym zakresie półautomatycznego algorytmu.

7 ARTYKUŁ NR 1

Iwona Kucybała, Andrzej Urbanik, Wadim Wojciechowski

Radiologic Approach to Axial Spondyloarthritis: Where Are We Now and Where Are We Heading?

Rheumatology International 38: 1753–1762

2018

Praca poglądowa

7.1 CEL

Celem pracy było podsumowanie aktualnych wytycznych międzynarodowych towarzystw reumatologicznych (EULAR, ASAS) dotyczących użycia metod obrazowania w diagnostyce i monitorowaniu spondyloartropatii osiowych, a także określenie możliwych kierunków rozwoju w tym zakresie.

7.2 MATERIAŁ I METODY

Przegląd bazy danych PubMed – MEDLINE został przeprowadzony pomiędzy marcem a kwietniem 2018, data ostatniego wyszukiwania to 6 kwietnia 2018 r. W pierwszym etapie użyto takich fraz kluczowych jak „ASAS”, lub „EULAR”, lub „ASAS-EULAR”, lub „ASAS/OMERACT” oraz „axial spondyloarthritis” celem znalezienia najbardziej aktualnych wytycznych międzynarodowych towarzystw reumatologicznych dotyczących zastosowania diagnostyki obrazowej w diagnostyce i monitorowaniu axSpA. W kolejnym etapie przeglądu zostały zastosowane takie słowa kluczowe jak „axial spondyloarthritis”, lub „ankylosing spondylitis” oraz „magnetic resonance imaging”, lub „computed tomography”, lub „radiography”, lub „imaging”. Tytuły i abstrakty wyszukanych prac zostały przejrane celem identyfikacji obiecujących metod obrazowania, które mogą znaleźć zastosowanie u chorych na axSpA, a także półilościowych oraz ilościowych metod oceny aktywności choroby w badaniach obrazowych osób z axSpA. Dodatkowo przeanalizowane zostały bibliografie znalezionych artykułów, aby wyodrębnić prace spełniające kryteria, które nie zostały wyszukane podczas przeglądu bazy PubMed – MEDLINE.

7.3 PODSUMOWANIE PRZEGLĄDU

W pracy zostały przedstawione najbardziej aktualne wytyczne towarzystw reumatologicznych EULAR i ASAS dotyczące zastosowania metod diagnostyki obrazowej takich jak RTG, TK, MR, USG, scyntygrafia oraz obrazowanie hybrydowe w diagnostyce i monitorowaniu axSpA. Osobno opisano diagnostykę zmian występujących w stawach krzyżowo-biodrowych, w których zmiany pojawiają się z reguły na samym początku choroby i ich ocena jest niezbędna we wczesnej diagnostyce axSpA, oraz w kręgosłupie, których ocena pozwala na określenie stopnia zaawansowania procesów degeneracyjnych związanych z chorobą. Na chwilę obecną jedynymi rekomendowanymi przez towarzystwa naukowe EULAR i ASAS metodami obrazowania stosowanymi w diagnostyce i monitorowaniu axSpA są RTG oraz MR,

których skuteczność na chwilę obecną jest umiarkowana. Z tego powodu w pracy zostały opisane obiecujące techniki obrazowania, które potencjalnie mogą zwiększyć czułość i swoistość wykrywania axSpA, a także ułatwić ich monitorowanie. Wśród nich można wymienić badanie wieloparametrycznego MR z uwzględnieniem takich technik jak obrazowanie dyfuzyjne (DWI) i perfuzyjne (DCE), a także niskodawkowe badanie TK. Dodatkowo, artykuł kładzie nacisk na potencjalną przydatność półilościowych oraz ilościowych metod oceny badań obrazowych, które pozwalają na obiektywizację oceny aktywności choroby i mogą zostać wykorzystane między innymi do badań nad skutecznością nowych metod leczenia biologicznego. Wśród metod półilościowych można wyróżnić skalę SPARCC dla aktywnych zmian zapalnych i strukturalnych wykrywanych w MR SKB oraz zmian zapalnych w MR kręgosłupa, skalę mSASSS dla zmian strukturalnych w RTG kręgosłupa oraz skalę CTSS do ilościowej oceny syndesmofitów w niskodawkowym badaniu TK kręgosłupa. Natomiast proponowane w literaturze metody ilościowej oceny aktywności axSpA wywodzą się głównie z badania wieloparametrycznego MR i najczęściej polegają na ocenie współczynnika ADC w obrazowaniu dyfuzyjnym, lub kształtu oraz pola pod krzywą wzmocnienia kontrastowego w obrazowaniu perfuzyjnym. Aktualnie, badania naukowe dotyczące przydatności tych technik są ograniczone, a ich rezultaty w większości sprzeczne, więc zebranie tego typu informacji w jednym artykule może posłużyć jako wartościowe źródło inspiracji dla badaczy zajmujących się problematyką obrazowania axSpA do rozwoju bardziej skutecznych metod diagnostyki tej grupy chorób, a także udoskonalania obecnie obowiązujących rekomendacji międzynarodowych towarzystw reumatologicznych.



Radiologic approach to axial spondyloarthritis: where are we now and where are we heading?

Iwona Kucybała¹ · Andrzej Urbanik¹ · Wadim Wojciechowski^{1,2} Received: 16 July 2018 / Accepted: 11 August 2018
© The Author(s) 2018

Abstract

Current emphasis on diagnosing axial spondyloarthritis (axSpA) in early stage enforced the search for sensitive and specific diagnostic algorithms with the use of imaging methods. The aim of this review was to summarise current recommendations concerning the use of imaging techniques in diagnostics and monitoring of axSpA as well as to outline possible future directions of the development in this field. MEDLINE database was searched between March and April 2018. In the first phase, such keywords were applied: 'ASAS', 'EULAR', 'ASAS-EULAR', 'ASAS/OMERACT', 'axial spondyloarthritis', while in the second step: 'axial spondyloarthritis', 'ankylosing spondylitis', 'magnetic resonance imaging', 'computed tomography', and 'radiography', 'imaging'. An up-to-date summary of European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations enriched with recent updates of Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) diagnostic criteria regarding imaging in axSpA course was created. Moreover, we outlined the role of new in this field, promising imaging techniques, such as diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced sequences in magnetic resonance imaging (MRI) or low-dose computed tomography (CT). As precise monitoring of axSpA activity is vital, we reviewed the most precise methods: semiquantitative scores (e.g., Spondyloarthritis Research Consortium of Canada scores or CT Syndesmophyte Score) and quantitative analysis of MRI-based apparent diffusion coefficient or perfusion maps and enhancement curves. According to EULAR and ASAS recommendations, radiography and MRI still remain basic methods of axSpA diagnostics and monitoring. However, the knowledge of state-of-the-art international guidelines combined with the awareness of emerging imaging methods is the key to effective management of axSpA.

Keywords Sacroiliac joints · Axial spondyloarthropathy · Ankylosing spondylitis · EULAR recommendations · ASAS recommendations · Magnetic resonance imaging

Introduction

The concept of 'spondyloarthritis' describes a heterogeneous group of chronic inflammatory rheumatic diseases, which subdivides into two categories: axial (axSpA) and peripheral (pSpA) spondyloarthropathies [1, 2]. The former group,

axSpA, gathers broader spectrum of states involving the sacroiliac joints (SIJs) and the spine—ankylosing spondylitis (AS) and non-radiographic axSpA [3].

Since the major symptom of the axSpA is chronic back pain, which is highly prevalent in population and not specific, it became obvious that definite diagnostic criteria had to be established [3]. Apart from clinical symptoms, radiological findings have been integral part of the AS diagnosis since the 1930s—especially detected on the SIJs radiography, as it is the point of disease origin in almost all cases of AS. The first official set of AS diagnostic criteria, which included radiological assessment of the SIJs, was the modified New York (mNY) criteria, published in 1984. Later on, the Amor (1990) and European Spondyloarthropathy Study Group criteria (1991), created for the diagnosis of spondyloarthropathies in general, contained the same definition of sacroiliitis as mNY criteria [4].

✉ Wadim Wojciechowski
wadim.wojciechowski@uj.edu.pl

Iwona Kucybała
iwona.kucybala@gmail.com

Andrzej Urbanik
aurbanik@mp.pl

¹ Chair of Radiology, Jagiellonian University Medical College, 19 Kopernika Street, 31-501 Kraków, Poland

² Comarch Healthcare S.A., 29 Życzkowskiego Street, 31-864 Kraków, Poland

Nonetheless, it was the Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) criteria for axSpA (2009) which triggered real breakthrough in diagnostics of this disabling condition. The creation of separate diagnostic arm based on the radiological visualisation of sacroiliitis and incorporating magnetic resonance imaging (MRI) as a sufficient method of SIJ inflammation detection, put enormous emphasis on the importance of radiology in the diagnosis of axSpA [5]. Capturing the disease on early, pre-radiographical stage, what became possible owing to MRI, is especially relevant in term of quick implementation of effective therapy—namely, TNF inhibitors, which are approved in Europe also for non-radiographic axSpA [6].

On the other hand, a lot of authors criticise the ASAS criteria [6–9], predominantly because of heterogeneity in clinical characteristics and response to TNF inhibitors between populations diagnosed by imaging and clinical arms [8]. Another raised question is a tendency to lower specificity of imaging arm in previously unselected population with chronic back pain, as lesions of mechanical origin may mimic changes characteristic for axSpA on MRI [9]. Thus, staying up-to-date with current recommendations of international societies (e. g., European League Against Rheumatism—EULAR, ASAS) and regular search for more and more specific methods of axSpA evaluation is crucial for physicians dealing with this subject professionally.

The aim of this review was to summarise current recommendations regarding the use of imaging methods in diagnostics and monitoring of axSpA and to outline possible future directions of development in this field which may improve an effectiveness of early axSpA detection.

Search strategy

A comprehensive search of the MEDLINE database was conducted in the period between March and April 2018. The final search was carried out on 6 April 2018. Only published data written in English was taken into account. In the first phase of the search, such keywords were applied as ‘ASAS’ or ‘EULAR’ or ‘ASAS-EULAR’ or ‘ASAS/OMER-ACT’ and ‘axial spondyloarthritis’ to obtain only up-to-date

recommendations of international societies regarding the use of imaging in diagnosis and management of axial spondyloarthritis. Preference was given to the sources published within the past 9 years. In the next step, the search was conducted with the use of the following keywords: ‘axial spondyloarthritis’ or ‘ankylosing spondylitis’ and ‘magnetic resonance imaging’ or ‘computed tomography’ or ‘radiography’ or ‘imaging’. Titles and abstracts were analysed to identify articles covering the topic of promising imaging methods which have not been investigated thoroughly yet in the field of axSpA as well as quantitative and semiquantitative methods of axSpA assessment with the use of imaging. In this case, preference was given to articles published since 2005. In addition, reference lists of articles which met inclusion criteria in both cases were screened for other eligible studies.

Assessment of the sacroiliac joints

Conventional radiography (CR)

According to EULAR recommendations (2015) [1]:

1. CR of the SIJs is advised as the first imaging technique to diagnose sacroiliitis associated with axSpA.
2. CR of the SIJs may be used for long-term structural damage monitoring in axSpA—especially new bone formation.

The radiographic definition of axSpA-related sacroiliitis currently used in EULAR recommendations and the imaging arm of ASAS axSpA diagnostic criteria, which is equal to mNY criteria, is [5]:

1. Bilateral sacroiliitis grade $\geq$ II.
2. Unilateral sacroiliitis grade $\geq$ III.

Details regarding particular grades are shown in Table 1 [4].

The primary drawback of CR in the assessment of SIJs is that it enables to visualise only late, post-inflammatory changes—capturing the disease on such advanced stage may

Table 1 Grading of radiographic sacroiliitis

Grade	Stage	Explanation
0	Normal	Unchanged morphology of the joint
I	Suspicious	Blurring of the joint margins
II	Minimal abnormality	Small localised areas of erosions or sclerosis, without alteration of the joint width
III	Unequivocal abnormality	Moderate/advanced sacroiliitis: $\geq$ 1 out of: erosions, sclerosis, widening/narrowing of the joint space, partial ankylosis
IV	Severe abnormality	Total ankylosis

significantly diminish the positive effect of biologic therapy, which is effective only with coexisting acute inflammatory changes. Moreover, due to the complex anatomy of the SIJs, multiple techniques of their visualisation and highly subjective classification of the sacroiliitis signs, the reliability of this method in less evident cases is arguable. However, up to this point, any other imaging method has not surpassed the CR in terms of cost-effectiveness, widespread availability, and relatively low dose of ionizing radiation. Hence, the CR most likely remains the basic modality used for sacroiliitis detection in forthcoming years [10]. There may only be an attempt made to implement more objective radiographic classification of the SIJs structural damage than existing mNY criteria.

Computed tomography (CT)

According to EULAR recommendations (2015) [1]:

1. CT might provide additional information on structural damage if CR is negative and MRI contraindicated or cannot be performed.

CT is regarded as a gold standard of the SIJs structural damage detection [11]. Nonetheless, the most important sign of active inflammation of the SIJs—bone-marrow oedema—is not visible on this imaging modality. The same applies to fatty degeneration of bone marrow, which is an indicator of the early phase of chronic joint inflammation [4]. Combining aforementioned difficulties with high dose of ionizing radiation and relatively high costs, when compared to CR, reluctance towards CT use in diagnostics of axSpA does not come as a surprise. On the other hand, low-dose CT of the SIJs seems to be very promising technique and may have a chance to replace CR as a method of structural damage and new bone formation monitoring [12, 13]. Another promising method is spectral CT, which enables to measure both calcium and water concentration within a tissue. As a consequence, the visualisation and quantitative analyses of the bone-marrow oedema within the SIJs are possible and this method may be a leap forward more accurate diagnosis of the axSpA [14, 15].

Magnetic resonance imaging

According to EULAR recommendations [1]:

1. In some cases, such as young age of the patient or short symptom duration, MRI of the SIJs is an alternative to CR first imaging method of axSpA diagnosis.
2. When the diagnosis of axSpA cannot be established based on clinical features along with CR and axSpA is still suspected, MRI of the SIJs is recommended. Con-

sider the presence of both active inflammatory lesions (bone-marrow oedema) and structural lesions (bone erosion, new bone formation, sclerosis, and fat infiltration).

3. MRI of the SIJs may be used to assess and monitor disease activity in axSpA providing additional information to clinical and biochemical assessments. The decision regarding repeating MRI depends on the clinical circumstances. Short tau inversion recovery (STIR) sequences are sufficient to detect inflammation.
4. MRI of the SIJs may provide additional information in monitoring of their structural changes.
5. Extensive MRI inflammatory activity (bone-marrow oedema) might be used as a predictor of good clinical response to anti-TNF α treatment in axSpA. Hence, MRI might aid in the decision of initiating biologic therapy, in addition to clinical features and CRP.

As far as axSpA diagnosis is concerned, the imaging arm of the ASAS criteria as one of the two equivalent definitions of sacroiliitis includes signs of acute inflammation highly suggestive of axSpA on MRI of the SIJs [5]. The latest update of the definition of active sacroiliitis in the course of axSpA by the ASAS MRI working group (2015) equate active inflammation on MRI only with bone-marrow oedema/osteitis and did not extend the definition of other active inflammatory lesions (such as capsulitis, synovitis, and enthesitis) or signs of chronic inflammatory changes (such as erosions, sclerosis, fat deposition, and bony bridges/ankylosis) [4, 16]. Precise definition of bone-marrow oedema according to aforementioned criteria is a presence of bone-marrow lesion, which is hyperintense on water-sensitive T2-weighted sequences (e.g., STIR or fat-suppressed T2-weighted) or enhancing on T1-weighted sequences after the contrast media administration. If one lesion is present, it must be visible on two consecutive slices of an MRI scan, while the presence of at least two lesions on one slice is sufficient to diagnose sacroiliitis. As well, the lesion must be located in the subchondral bone in the region adjacent to articular surface of the SIJs [16]. An example of typical bone-marrow oedema lesion in the SIJs is shown in Fig. 1.

Although some authors proposed the inclusion of structural lesions to the definition of sacroiliitis highly suggestive of axSpA [17, 18], there were too many discrepancies with regard to a precise definition of these structural changes appearance on MRI to include them in the final version of the updated sacroiliitis definition. Nonetheless, in cases when it is questionable if lesions visualised on the SIJs MRI are “highly suggestive of axSpA”, the evaluation of structural changes within the SIJs (especially erosions) might be beneficial for reaching the final diagnosis [16].

There exists a wide range of scoring systems facilitating quantitative evaluation of active sacroiliitis on MRI, but the best performing one is the Spondyloarthritis Research

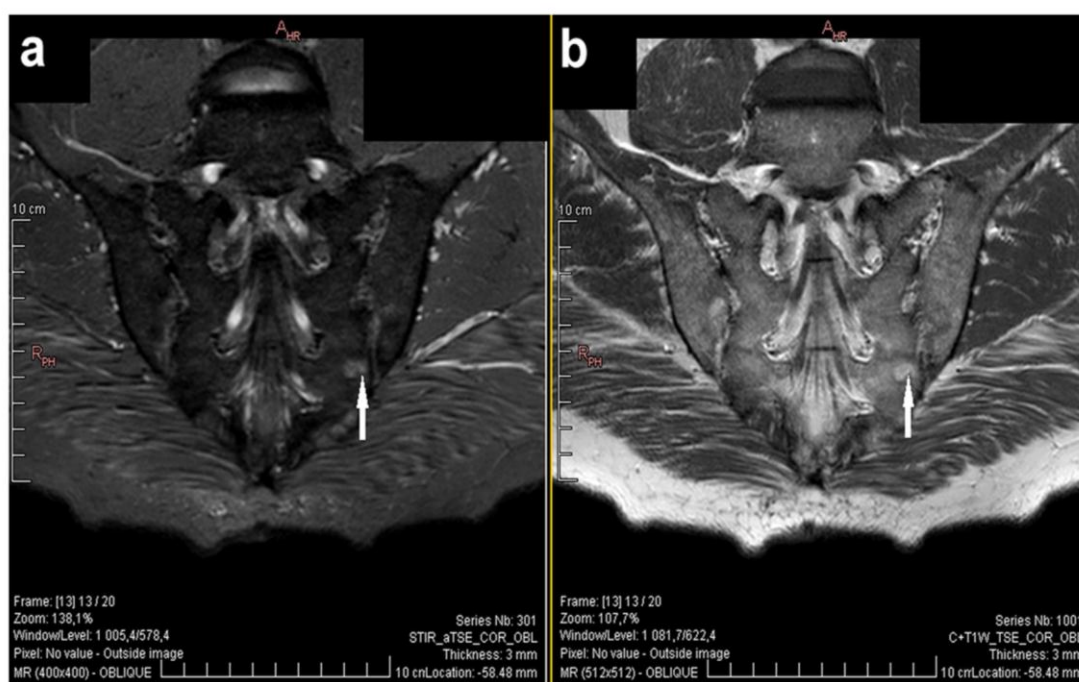


Fig. 1 Typical axSpA bone-marrow oedema lesion (white arrow) in the lower sacral quadrant of the left sacroiliac joint on STIR sequence (a) and contrast-enhanced T1-weighted sequence (b). STIR, short tau inversion recovery

Consortium of Canada (SPARCC) score [19], proposed by Maksymowych et al. [20]. This method is based on the evaluation on STIR sequence six consecutive semicoronal slices focusing on the synovial part of the SIJ, in the direction from posterior to anterior. Each SIJ is divided into four quadrants (upper iliac, lower iliac, upper sacral, and lower sacral) and every one of them is separately assessed. First, each quadrant is analysed for the presence of the hyperintense lesions in STIR sequence and scored dichotomously (0 = normal signal, 1 = present lesion of increased intensity). Each quadrant could also receive an additional one point for the presence of intense signal within the lesion, and the next one for continuously increased signal for ≥ 1 cm from the articular surface. Summing it up, every slice maximally could get 12 points, what gives 72 points for all six slices [20]. Although assessment of the chronic inflammatory changes is not mandatory to diagnose axSpA, it is still worth performing their quantitative evaluation even for purposes of more objective disease monitoring. Analogous to previously mentioned SPARCC score for active inflammatory changes, the SPARCC MRI sacroiliac joint structural score (SSS) enables to appraise the presence of fat metaplasia, erosion, backfill, and ankylosis [21].

All current guidelines regarding the diagnostics and monitoring of the axSpA with the use of MRI advise only the use of a few basic sequences (fat-suppressed T2-weighted, STIR, fat-suppressed contrast-enhanced T1-weighted sequences).

Nevertheless, the advancement in the field of MRI imaging leads to the popularization of diffusion-weighted imaging (DWI) combined with apparent diffusion coefficient (ADC) maps, and dynamic contrast-enhanced (DCE) sequences, also in rheumatology. Example of these techniques' application in the visualisation of active inflammatory lesions of patients with axSpA is shown in Figs. 2 and 3. However, utility of both these sequences in the assessment of axSpA arouses controversy for the time being. On one hand, the majority of the current studies describes these sequences as highly sensitive methods of early sacroiliitis diagnosis and its effective differentiation, additionally enabling quantitative assessment of inflammatory changes for purposes of the disease activity monitoring [22–25]. An example of such quantitative analysis of enhancement curve within the area of active inflammatory lesion compared to unaffected area based on DCE sequence is presented in Fig. 4. On the other hand, some authors question the beneficial value of incorporating these sequences to the basic image acquisition protocol used for diagnostics of axSpA [26]. Taking into account that up to this point, the literature on this topic is very limited, the use of DWI and DCE sequences in the diagnostics, differentiation, and quantitative monitoring of the axSpA seems to be the promising topic for future research. However, DWI appears to be more beneficial, because it is fast sequence which does not require gadolinium administration.

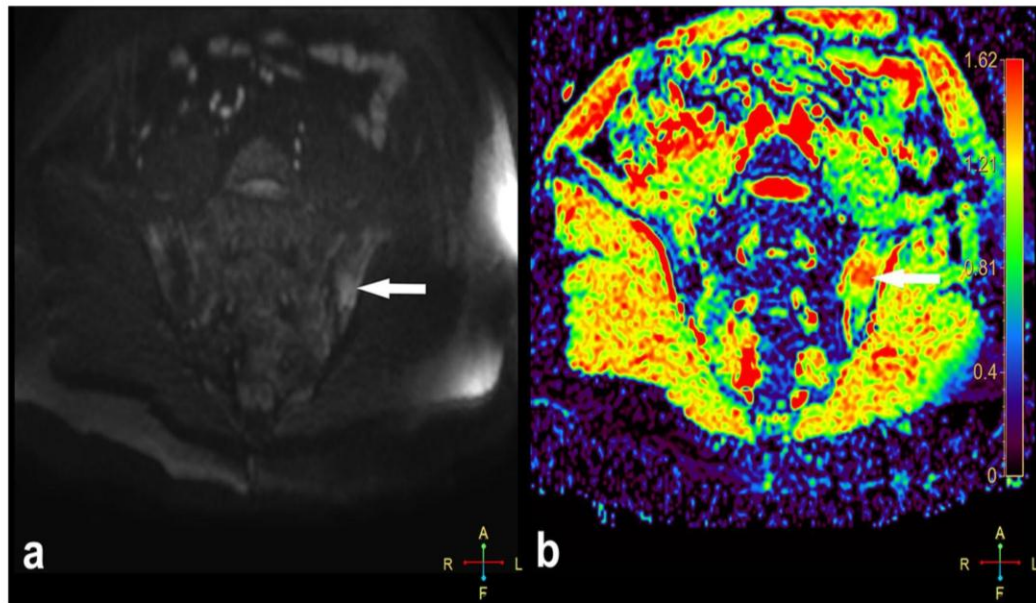


Fig. 2 Active inflammatory lesion in the course of axSpA (white arrow) located in the iliac part of the left sacroiliac joint on DWI ($b=800$) sequence (a) and colour ADC map (b). DWI, diffusion-weighted imaging; ADC, apparent diffusion coefficient

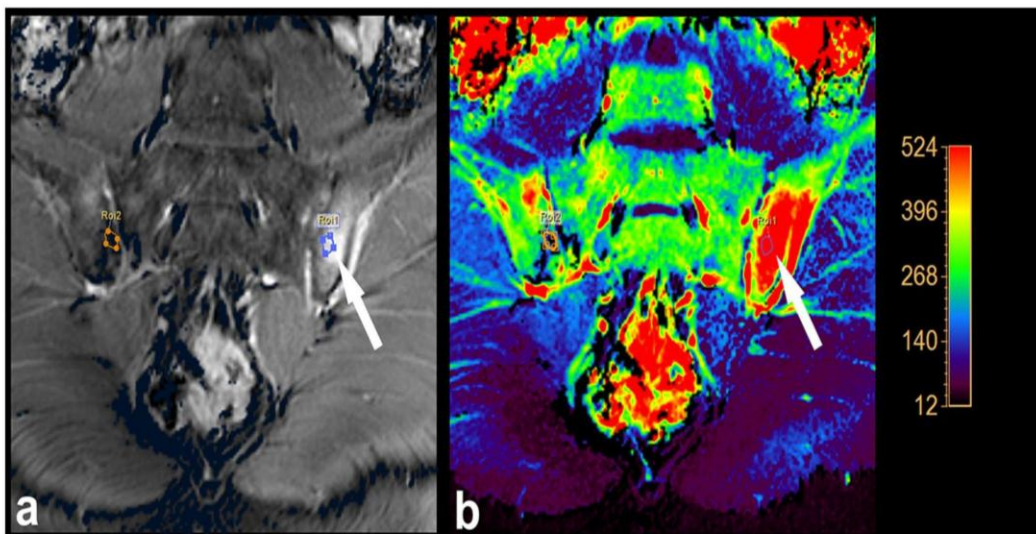


Fig. 3 Active inflammatory lesion in the course of axSpA (white arrow) situated in the iliac part of the left sacroiliac joint visualised with use of DCE sequence (a) and maximal perfusion colour-coded map (b)

Another auspicious modality which is extensively investigated in rheumatology is whole-body MRI, which allows to comprehensively evaluate axial and peripheral articular inflammatory changes along with enthesitis [27–29]. The general assessment of the whole musculoskeletal system appears as the potentially effective tool of axSpA differentiation and detailed disease activity monitoring.

Other imaging modalities

According to EULAR recommendations [1]:

1. Scintigraphy and ultrasound are not recommended for diagnosis of sacroiliitis as a part of axSpA.

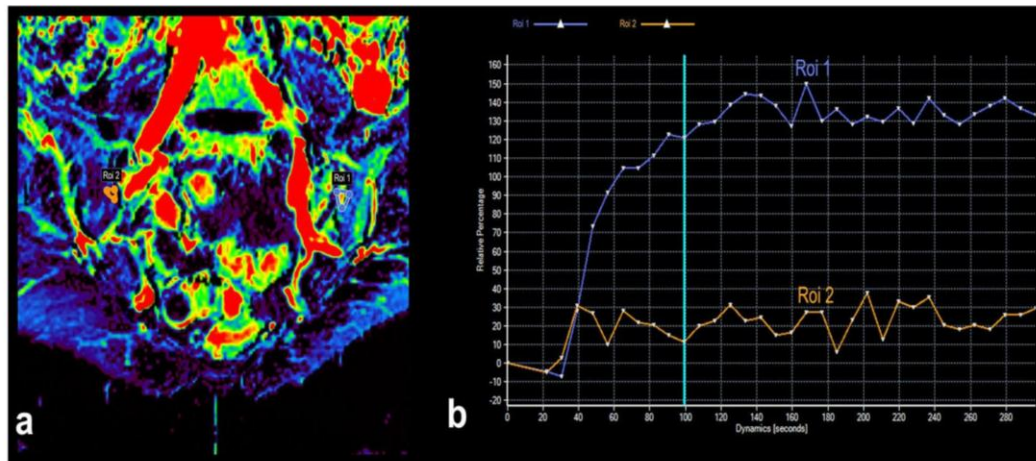


Fig. 4 Area under the perfusion curve colour-coded map of the sacral region of the person with axSpA, with marked inflammatory lesion in the upper iliac quadrant of the left sacroiliac joint (Roi 1, blue line) and respective unaffected area in the right sacroiliac joint (Roi 2,

orange line) (a). The graph of relative percentage enhancement versus time of acquisition showing the pattern of enhancement in typical axSpA active inflammatory lesion (Roi 1, blue line) in comparison to intact, non-enhancing tissue (Roi 2, orange line) (b)

2. Future research agenda: investigation of new/alternative imaging technologies which may be potentially useful for clinical purposes (ultrasound—new transducers, Doppler quantification, elastosonography; new nuclear medicine techniques; optical imaging).

At this moment, recommendations do not include ultrasonography as a sufficient method of axSpA-related sacroiliitis diagnosis and monitoring. As the ultrasonography is imaging method which is the most dependent on its operator experience, when combined with the anatomic complexity of this region, it significantly limits the daily usage of this method in axSpA diagnostics and management. Nonetheless, since it allows to visualise articular and soft-tissue periarthritic involvement of the SIJs, it may be considered as one of the methods facilitating early axSpA diagnosis in less evident cases [30, 31]. Colour and duplex Doppler sonography with or without the use of specific contrast media may turn out as a perfect tool for long-term monitoring of the SIJs inflammation activity and response to treatment, as it is suggested in some preliminary reports [32, 33].

Moving to nuclear medicine techniques, bone scintigraphy was widely used for axSpA-related sacroiliitis detection in the past, thanks to the capability of illustrating the regions of inflammation and high bone turnover within the SIJs. Nevertheless, this technique was superseded by MRI, as a consequence of its low sensitivity, specificity, and accuracy [31]. Popularization of the hybrid imaging methods in rheumatology may be a new hope of early axSpA diagnosis. Up to this point, few studies focusing on the use of ^{18}F -PET/MR and ^{18}F -PET/CT were published. Although the data on the utility of these methods in the field of axSpA are sparse,

yet they suggest that they may be advantageous in terms of detection of future new bone formation areas (visualisation of osteoblastic activity and hyperaemia) and assessment of disease activity [34–36].

Assessment of the spine

Conventional radiography

According to EULAR recommendations [1]:

1. CR of the spine might be used for long-term monitoring of structural damage in axSpA, especially new bone formation.
2. In patients with AS, initial CR of the lumbar and cervical spine is recommended to detect syndesmophytes, which are predictors of new syndesmophytes formation.

The role of the CR of the spine in fact is limited to the monitoring of late stage of axSpA progression, namely, AS, as only chronic changes, such as ankylosis and syndesmophytes, are visible there [4]. As far as semiquantitative methods of spinal structural changes scoring is concerned, the most popular and reliable one is the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASSS) [4]. This method of evaluation base on the assessment of anterior corners of cervical and lumbar spine vertebrae in the lateral view—from the lower border of C2 to the upper border of Th1 and from the lower border of Th12 to the upper border of S1 (including). Each corner is scored from the 0 to 3 points, depending on its morphology (0—normal; 1—sclerosis,

squaring or erosion; 2—syndesmophyte; 3—bony bridge), and the maximal possible score is 72 points [4].

Computed tomography

CT of the spine is not included in any set of recommendations as an advised method of the spine structural damage assessment. In general, it is understandable, taking into account the extremely high dose of ionizing radiation during CT examination of such large area as the spine and satisfactory performance of spine CR. Nonetheless, CR assessment, especially only with the use of the mSASSS score, omits evaluation of frequently affected by axSpA thoracic vertebrae as well as posterior vertebral corners and facet joints. In addition, the imprecise character of CR images hinders the short-term progression evaluation, as it may take up to 2 years to observe axSpA radiographic progression [13]. These drawbacks of CR lead to the development in the field of low-dose CT as a possible method of chronic bony changes assessment in the spine. This technique detects significantly more bony proliferation lesions than CR combined with the mSASSS scoring system [37].

Newly proposed CT Syndesmophyte Score (CTSS) seems to be a reliable tool for precise assessment of new bone formation in the course of AS with the use of low-dose CT [38]. The spine is analysed in two planes: sagittal and coronal, where the anterior + posterior rim and the right + left rim are assessed, respectively—in summary four quadrants. Every vertebra is additionally divided in upper and lower half, which are evaluated separately. The score takes into account the area from the bottom half of the C2 vertebra to the upper half of S1 vertebra (including). Every quadrant of vertebrae half is scored with 0 to 3 points—details concerning the rules of scoring are demonstrated in Table 2. Maximal possible score is 552 points [38]. This method, apart from the precise monitoring of AS progression, enables to quantitatively analyse the effect of biological therapy on new syndesmophytes formation.

Magnetic resonance imaging

According to EULAR recommendations [1]:

Table 2 Scoring system of syndesmophytes according to the CT Syndesmophyte Score

Score	Description of changes
0	Syndesmophyte absent
1	Syndesmophyte reaches <50% of the intervertebral disc space
2	Syndesmophyte reaches ≥50% of the intervertebral disc space, but does not form the bridge
3	Syndesmophyte bridge

1. MRI of the spine is not generally recommended in the diagnostics of axSpA.
2. MRI of the spine may be used to evaluate and monitor the axSpA activity, providing additional information to clinical and biochemical assessments.
3. MRI of the spine may be used to predict development of new, radiographic syndesmophytes—especially relevant are such changes as vertebral corner inflammatory or fatty lesions.
4. Extensive inflammatory activity, particularly on MRI of the spine of patients with AS, may be used as a predictor of good clinical response to anti-TNF α treatment in axSpA. As well, it may aid the decision of starting biologic therapy, in addition to clinical examination and CRP.

The principal active inflammatory lesion which is detected on MRI of the spine in patients with axSpA is bone-marrow oedema in the area adjacent to: anterior and posterior corners of vertebrae (spondylitis), vertebral endplates (spondylodiscitis), insertions of the anterior and posterior longitudinal ligaments (osteitis related to enthesitis), or facet and costovertebral joints (arthritis). As well, enthesitis of the spinal ligaments may be visible. Chronic inflammatory changes, which could appear in the course of axSpA, are: fat deposition on vertebral corners, erosions, syndesmophytes, and ankylosis [4, 39]. However, according to ASAS consensus (2012), it is the anterior and posterior spondylitis along with fatty depositions on vertebral corners which are lesions typical for axSpA. If anterior/posterior spondylitis is located in three or more sites in the spine and fatty depositions on several vertebral corners, they could be classified as highly suggestive of axSpA, especially in younger patients. The rest of inflammatory or structural changes are either non-specific or not sufficiently investigated yet to include them in final consensus [39]. Nonetheless, the assessment of MRI of the spine may only play supporting role in the diagnostics of the axSpA. The ASAS MRI working group did not recommend adding MRI of the spine into the definition of positive, suggestive of axSpA MRI as not beneficial for reaching the diagnosis, since the group of patients with positive MRI of the spine and negative MRI of the SIJ is marginal [16, 40]. Yet, it still could be a great method of disease activity and response to treatment monitoring.

Analogical to the one applying to MRI of the SIJs, there is a quantitative analysis method dedicated to the spine, called SPARCC spine inflammation score. Discovertebral units, namely, an intervertebral disc and adjacent endplates, are divided into four quadrants: lower anterior, lower posterior, upper anterior, and upper posterior endplates. If the increased signal is identified in particular quadrant, it receives 1 point, if not, 0 points. One additional point could be added for the presence of intense signal and another for

the lesion ≥ 1 cm in depth. Each quadrant is assessed in three consecutive sagittal slices, which gives a maximal score of 18 per whole discovertebral unit. This method of evaluation should be applied to 6 affected discovertebral units, and therefore, the maximal possible score is 108 points. The whole analysis should be performed on fat-suppressed T2-weighted or STIR sequence [41].

Basic sequences used for the spine imaging in MR are: T1-weighted, fat-suppressed T2-weighted, STIR, and post-gadolinium fat-suppressed T1-weighted sequence [39]. The role of other sequences, such as DWI and DCE, is almost unexplored yet. There is only one report on this topic [42], which suggest that DWI is a sensitive and quick method of spinal active inflammatory changes' evaluation. This remains another prospective branch which may significantly facilitate diagnosis and progression monitoring of axSpA in future.

Conclusion

According to the EULAR and ASAS recommendations, conventional radiography and magnetic resonance imaging remain the basic methods of axSpA diagnosis, monitoring and response to treatment assessment. However, there is still a need to search for more accurate methods of early diagnosis and progression assessment, and alternative MRI sequences (DWI, DCE sequences), low-dose CT and hybrid imaging may be these missing links.

Author contributions WW conceived the article concept and design. IK was responsible for literature research, writing the article, and preparation of illustrations. WW and AU participated in critical revision of the article. All authors read and approved the final manuscript.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest All authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval This article does not contain any studies with human participants performed by any of the authors.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

References

- Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L et al (2015) EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 74:1327–1339. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206971>
- Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X, Marzo-Ortega H, Ostergaard M, Braun J, Sieper J (2009) Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis* 68:1520–1527. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.110767>
- van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R et al (2017) 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 76:978–991. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210770>
- Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, Dougados M, Hermann KG, Landewé R, Maksymowych W, van der Heijde D (2009) The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 68(Suppl 2):ii1–i44. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.104018>
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R et al (2009) The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 68:777–783. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.108233>
- Akkoc N, Khan MA (2015) Looking into the new ASAS classification criteria for axial spondyloarthritis through the other side of the glass. *Curr Rheumatol Rep* 17:515. <https://doi.org/10.1007/s11926-015-0515-2>
- Akkoc N, Khan MA (2016) ASAS classification criteria for axial spondyloarthritis: time to modify. *Clin Rheumatol* 35:1415–1423. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3261-6>
- van der Linden S, Akkoc N, Brown MA, Robinson PC, Khan MA (2015) The ASAS criteria for axial spondyloarthritis: strengths, weaknesses, and proposals for a way forward. *Curr Rheumatol Rep* 17:62. <https://doi.org/10.1007/s11926-015-0535-y>
- Dubreuil M, Deodhar AA (2017) Axial spondyloarthritis classification criteria: the debate continues. *Curr Opin Rheumatol* 29:317–322. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000402>
- Poddubnyy D (2017) Radiographic evaluation of sacroiliac joints in axial spondyloarthritis—still worth performing? *J Rheumatol* 44:1–3. <https://doi.org/10.3899/jrheum.161232>
- Baraliakos X, Braun J (2013) Opinion: Perspectives on imaging in axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 9:498–502. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.83>
- Gao D, Li KP, Wen QF, Zhu J, Zhang JL, Huang F (2016) A preliminary exploration of low-dose semicoronal CT of the sacroiliac joints in the diagnosis of ankylosing spondylitis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 55:355–360. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.05.005>
- Maksymowych WP, Lambert RG (2018) Spondyloarthritis: low-dose CT for spondyloarthritis—a brilliant new chapter? *Nat Rev Rheumatol* 14:130–131. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2018.4>
- Zhang P, Yu KH, Guo RM, Ran J, Liu Y, Morelli J, Runge VM, Li XM (2016) A novel diagnostic method (spectral computed tomography of sacroiliac joints) for axial spondyloarthritis. *J Formos Med Assoc* 115:658–664. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2015.07.003>
- Zhang P, Yu KH, Guo RM, Ran J, Liu Y, Morelli J, Runge VM, Li XM (2016) Comparing the diagnostic utility of sacroiliac spectral

- CT and MRI in axial spondyloarthritis. *Br J Radiol* 89:20150196. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150196>
16. Lambert RG, Bakker PA, van der Heijde D et al (2016) Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis* 75:1958–1963. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208642>
 17. Weber U, Østergaard M, Lambert RG, Pedersen SJ, Chan SM, Zubler V, Rufibach K, Zhao Z, Maksymowych WP (2015) Candidate lesion-based criteria for defining a positive sacroiliac joint MRI in two cohorts of patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 74:1976–1982. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205408>
 18. de Hooze M, van den Berg R, Navarro-Compán V, Reijnierse M, van Gaalen F, Fagerli K, Landewé R, van Oosterhout M, Ramonda R, Huizinga T, van der Heijde D (2016) Patients with chronic back pain of short duration from the SPACE cohort: which MRI structural lesions in the sacroiliac joints and inflammatory and structural lesions in the spine are most specific for axial spondyloarthritis? *Ann Rheum Dis* 75:1308–1314. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207823>
 19. Landewé RB, Hermann KG, van der Heijde DM et al (2005) Scoring sacroiliac joints by magnetic resonance imaging. A multiple-reader reliability experiment. *J Rheumatol* 32:2050–2055
 20. Maksymowych WP, Inman RD, Salonen D, Dhillon SS, Williams M, Stone M, Conner-Spady B, Palsat J, Lambert RG (2005) Spondyloarthritis research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of sacroiliac joint inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 53:703–709. <https://doi.org/10.1002/art.21445>
 21. Maksymowych WP, Wichuk S, Chiowchanwisawakit P, Lambert RG, Pedersen SJ (2015) Development and preliminary validation of the spondyloarthritis research consortium of Canada magnetic resonance imaging sacroiliac joint structural score. *J Rheumatol* 42:79–86. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140519>
 22. Gaspersic N, Sersa I, Jevtic V, Tomsic M, Praprotnik S (2008) Monitoring ankylosing spondylitis therapy by dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol* 37:123–131. <https://doi.org/10.1007/s00256-007-0407-2>
 23. Zhang M, Zhou L, Huang N, Zeng H, Liu S, Liu L (2017) Assessment of active and inactive sacroiliitis in patients with ankylosing spondylitis using quantitative dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 46:71–78. <https://doi.org/10.1002/jmri.25559>
 24. Ai F, Ai T, Li X, Hu D, Zhang W, Morelli JN (2012) Value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 32:4005–4013. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2333-9>
 25. Sahin N, Hacıbeyoglu H, Ince O, Solak A, Uyar B, Erol O, Uslu ZA, Kobak S (2015) Is there a role for DWI in the diagnosis of sacroiliitis based on ASAS criteria? *Int J Clin Exp Med* 8:7544–7552
 26. Boy FN, Kayhan A, Karakas HM, Unlu-Ozkan F, Silte D, Aktas İ (2014) The role of multi-parametric MR imaging in the detection of early inflammatory sacroiliitis according to ASAS criteria. *Eur J Radiol* 83:989–996. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.03.002>
 27. Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Poddubnyy D, Listing J, Weiß A, Freundlich B, Lange E, Rudwaleit M, Sieper J (2016) Inflammatory and fatty lesions in the spine and sacroiliac joints on whole-body MRI in early axial spondyloarthritis—3-year data of the ESTHER trial. *Semin Arthritis Rheum* 45:404–410. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.08.005>
 28. Poggendorf RP, Eshed I, Østergaard M, Sørensen IJ, Møller JM, Madsen OR, Pedersen SJ (2015) Enthesitis in patients with psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis and healthy subjects assessed by ‘head-to-toe’ whole-body MRI and clinical examination. *Ann Rheum Dis* 74:823–829. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204239>
 29. Weber U, Hodler J, Jurik AG, Pfirrmann CW, Rufibach K, Kissling RO, Khan MA, Lambert RG, Maksymowych WP (2010) Assessment of active spinal inflammatory changes in patients with axial spondyloarthritis: validation of whole body MRI against conventional MRI. *Ann Rheum Dis* 69:648–653. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.108274>
 30. Bandinelli F, Melchiorre D, Scazzariello F, Candelieri A, Conforti D, Matucci-Cerinic M (2013) Clinical and radiological evaluation of sacroiliac joints compared with ultrasound examination in early spondyloarthritis. *Rheumatology* 52:1293–1297. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket105>
 31. Ran J, Morelli JN, Xie R, Zhang X, Liang X, Liu X, Li X (2017) Role for imaging in spondyloarthritis. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 61:271–282. <https://doi.org/10.23736/S1824-4785.17.02981-8>
 32. Unlü E, Pamuk ON, Cakir N (2007) Color and duplex Doppler sonography to detect sacroiliitis and spinal inflammation in ankylosing spondylitis. Can this method reveal response to anti-tumor necrosis factor therapy? *J Rheumatol* 34:110–116
 33. Klauser A, Halpern EJ, Frauscher F, Gvozdic D, Duftner C, Springer P, Schirmer M (2005) Inflammatory low back pain: high negative predictive value of contrast-enhanced color Doppler ultrasound in the detection of inflamed sacroiliac joints. *Arthritis Rheum* 53:440–444. <https://doi.org/10.1002/art.21161>
 34. Buchbender C, Ostendorf B, Ruhlmann V, Heusch P, Miese F, Beiderwellen K, Schneider M, Braun J, Antoch G, Baraliakos X (2015) Hybrid 18F-labeled fluoride positron emission tomography/magnetic resonance (mr) imaging of the sacroiliac joints and the spine in patients with axial spondyloarthritis: a pilot study exploring the link of MR bone pathologies and increased osteoblastic activity. *J Rheumatol* 42:1631–1637. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150250>
 35. Sawicki LM, Lütje S, Baraliakos X et al (2017) Dual-phase hybrid ¹⁸F-Fluoride Positron emission tomography/MRI in ankylosing spondylitis: investigating the link between MRI bone changes, regional hyperaemia and increased osteoblastic activity. *J Med Imaging Radiat Oncol*. <https://doi.org/10.1111/1754-9485.12687>
 36. Idolazzi L, Salgarello M, Gatti D, Viapiana O, Vantaggiato E, Fassio A, Adami S, Rossini M (2016) 18F-fluoride PET/CT for detection of axial involvement in ankylosing spondylitis: correlation with disease activity. *Ann Nucl Med* 30:430–434. <https://doi.org/10.1007/s12149-016-1080-0>
 37. de Koning A, de Bruin F, van den Berg R, Ramiro S, Baraliakos X, Braun J, van Gaalen FA, Reijnierse M, van der Heijde D (2018) Low-dose CT detects more progression of bone formation in comparison to conventional radiography in patients with ankylosing spondylitis: results from the SIAS cohort. *Ann Rheum Dis* 77:293–299. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211989>
 38. de Bruin F, de Koning A, van den Berg R, Baraliakos X, Braun J, Ramiro S, van Gaalen FA, Reijnierse M, van der Heijde D (2018) Development of the CT Syndesmophyte Score (CTSS) in patients with ankylosing spondylitis: data from the SIAS cohort. *Ann Rheum Dis* 77:371–377. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212553>
 39. Hermann KG, Baraliakos X, van der Heijde DM et al (2012) Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. *Ann Rheum Dis* 71:1278–1288. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.150680>
 40. Ez-Zaitouni Z, Bakker PA, van Lunteren M et al (2017) The yield of a positive MRI of the spine as imaging criterion in the ASAS classification criteria for axial spondyloarthritis: results from the SPACE and DESIR cohorts. *Ann Rheum Dis* 76:1731–1736. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211486>

41. Maksymowych WP, Inman RD, Salonen D, Dhillon SS, Krishnananthan R, Stone M, Conner-Spady B, Palsat J, Lambert RG (2005) Spondyloarthritis Research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of spinal inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 53:502–509. <https://doi.org/10.1002/art.21337>
42. Dallaudière B, Dautry R, Preux PM, Perozziello A, Lincot J, Schouman-Claeys E, Serfaty JM (2014) Comparison of apparent diffusion coefficient in spondylarthritis axial active inflammatory lesions and type 1 Modic changes. *Eur J Radiol* 83:366–370. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.10.009>

8 ARTYKUŁ NR 2

Iwona Kucybala, Szymon Ciuk, Andrzej Urbanik, Wadim Wojciechowski

The Usefulness of Diffusion-Weighted Imaging (DWI) and Dynamic Contrast-Enhanced (DCE) Sequences Visual Assessment in the Early Diagnosis of Axial Spondyloarthritis

Rheumatology International 39: 1559–1565

2019

Praca oryginalna

8.1 CEL

Celem pracy była ocena wiarygodności wizualnej oceny sekwencji dyfuzyjnej DWI z mapami ADC oraz sekwencji perfuzyjnej DCE w diagnostyce aktywnego zapalenia SKB u osób z podejrzeniem axSpA, w porównaniu do standardowo stosowanej sekwencji STIR. Dodatkowym celem była ocena, czy inne objawy aktywnego zapalenia SKB (zapalenia przyczepów ścięgien i więzadeł, zapalenia błony maziowej, zapalenia torebki stawowej) mogą wspomóc diagnostykę axSpA.

8.2 MATERIAŁ I METODY

Do retrospektywnej analizy zostało włączonych 49 pacjentów, u których wykonano badanie wieloparametrycznego MR SKB z powodu klinicznego podejrzenia zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych w przebiegu axSpA. Kryteriami wyłączenia był wiek poniżej 18 lat, lub powyżej 45 lat [5], brak danych klinicznych na skierowaniu na badanie MR, wcześniej przebyty uraz, lub proces nowotworowy w okolicy SKB. Średni wiek pacjentów włączonych do badania wynosił $28,9 \pm 8,5$ lat (zakres 18 – 43 lat), odsetek kobiet w grupie to 63,3% (n=31), natomiast mężczyzn 36,7% (n=18).

Wszystkie badania wykonano z użyciem systemu MR o natężeniu pola 3 Tesli przed i po podaniu gadolinowego środka kontrastującego. Pole obrazowania w każdym przypadku obejmowało obustronnie całe SKB. Badanie rozpoczynano od akwizycji w sekwencjach T1-zależnej, STIR, oraz DWI o wartości b równej 0 oraz 800 s/mm² w przekroju czołowym skośnym. Mapy ADC były tworzone w dedykowanym oprogramowaniu stacji roboczej systemu MR na podstawie wartości współczynnika dyfuzji uzyskanych w trakcie obrazowania w sekwencji DWI. Następnie, równolegle z początkiem podawania gadolinowego środka kontrastującego (Gadovist, Bayer) we wlewie dożylnym z prędkością 2,5 ml/s rozpoczynano obrazowanie obszaru SKB w przekroju czołowym skośnym z użyciem sekwencji dynamicznej eTHRIVE, będącej rodzajem sekwencji T1-zależnej z supresją sygnału tkanki tłuszczowej umożliwiającą obrazowanie perfuzyjne (sekwencja DCE).

Wizualna ocena SKB została przeprowadzona w sekwencji STIR z oceną zmian strukturalnych w sekwencji T1-zależnej, DWI b=0 oraz b=800 z mapami ADC, a także DCE (eTHRIVE) z użyciem systemu opartego na skali SPARCC, z niewielkimi modyfikacjami (brak oceny głębokości i intensywności zmian zapalnych) [15]. U

każdego pacjenta wybierano 8 przekrojów z najdłuższą widoczną częścią powierzchni stawowej SKB (>1 cm). Następnie, na każdym z wyselekcjonowanych przekrojów każdy SKB dzielono na 4 kwadranty – górny krzyżowy, dolny krzyżowy, górny biodrowy oraz dolny biodrowy. W każdym z kwadrantów była oceniana obecność podchrzęstnego obrzęku szpiku kostnego (0 – brak widocznego obrzęku szpiku kostnego, 1 – obecny podchrzęstny obrzęk szpiku kostnego), co sumarycznie dało liczbę 64 ocenionych kwadrantów w każdej z sekwencji u każdego pacjenta. Dodatkowo, w obrębie każdego SKB analizowana była obecność innych objawów aktywnego stanu zapalnego takich jak enthesitis, synovitis i capsulitis (0 – objaw nieobecny, 1 – objaw widoczny). Każde badanie obrazowe oceniane było przez dwóch niezależnych badaczy (podczas oceny nie kontaktowali się ze sobą), nieznających zarówno danych osobowych jak i klinicznych pacjentów oraz wzajemnych wyników oceny stawów.

Dodatkowo, do analizy włączono dane kliniczne pacjentów, będące powodem skierowania na badanie, celem dalszego wyodrębnienia grupy pacjentów spełniających warunki ramienia obrazowego kryteriów klasyfikujących ASAS dla axSpA.

Analiza statystyczna została przeprowadzona z użyciem oprogramowania IBM SPSS Statistics 25.0 z progiem istotności statystycznej ustalonym na poziomie wartości $p < 0,05$. Normalność rozkładu danych została przeanalizowana z użyciem testu Shapiro-Wilka. Porównanie średnich między grupami wykonano stosując test U Manna-Whitney’a. Korelacja między zmiennymi nominalnymi była oceniana przy pomocy testu chi-kwadrat, lub dokładnego testu Fishera (w przypadku niskiej liczebności grup). Ponadto, wyliczono wartości dokładności, czułości, swoistości, wartości predykcyjnej dodatniej i ujemnej dla sekwencji DWI z mapami ADC oraz sekwencji DCE, porównując je do złotego standardu, jakim jest sekwencja STIR. W kolejnym etapie obliczono wartości współczynnika Kappa-Cohena dla poszczególnych sekwencji ocenianych w badaniu (STIR, DWI z mapami ADC, DCE) oraz dla skali SPARCC, w celu analizy poziomu zgodności między badaczami w ocenie (ang. *inter-observer agreement*). Z kolei, w ocenie parametrów skuteczności diagnostycznej innych objawów aktywnego stanu zapalnego za złoty standard uznano spełnianie przez pacjenta warunków ramienia obrazowego kryteriów klasyfikujących ASAS dla axSpA.

8.3 WYNIKI

Ogólnie 46,9% (n=23) włączonych do badania pacjentów spełniało warunki ramienia obrazowego kryteriów klasyfikujących ASAS dla spondyloartropatii osiowych. Średnia liczba punktów w skali SPARCC w tej grupie to $15,7 \pm 15,9$ punktów.

Wizualną ocenę sekwencji DWI z mapami ADC oraz sekwencji DCE cechuje wysoka dokładność i czułość w wykrywaniu obecności obrzęku szpiku kostnego w obrębie SKB, przy miernej swoistości, szczególnie w przypadku sekwencji DWI z mapami ADC. Dla sekwencji DWI z mapami ADC: dokładność 95,6%, czułość 99,4%, swoistość 54,0%; dla sekwencji DCE: dokładność 96,8%, czułość 98,4%, swoistość 79,5%.

Zgodność między badaczami była największa dla sekwencji STIR ($\kappa=0,888$; 95% przedział ufności 0,856-0,918), mniejsza dla sekwencji DCE ($\kappa=0,773$; 95% przedział ufności 0,731-0,815), a najniższa dla sekwencji DWI z mapami ADC ($\kappa=0,674$; 95% przedział ufności 0,604-0,733). Co więcej, zgodność między badaczami w ocenie badania w skali SPARCC była taka sama jak z użyciem jej uproszczonej wersji ($\kappa=0,888$), z nieco węższym 95% przedziałem ufności (0,882-0,894).

Zapalenie błony maziowej ($p=0,008$) oraz zapalenie torebki stawowej ($p=0,001$) istotnie częściej występowało u pacjentów spełniających kryteria klasyfikacyjne dla axSpA, w porównaniu do grupy bez diagnozy axSpA. Podobna korelacja nie została wykazana dla zapalenia przyczepów ścięgien i więzadeł, które występowało z podobną częstością u obu grup ($p=0,173$). Wszystkie wyżej wymienione objawy miały wysoką czułość diagnostyczną axSpA (synovitis: 96,2%; capsulitis: 100,0%; enthesitis: 96,2%), przy bardzo niskiej swoistości (synovitis: 34,8%; capsulitis: 34,8%; enthesitis: 17,4%).

8.4 WNIOSKI I IMPLIKACJE KLINICZNE

Sekwencje umożliwiające obrazowanie dyfuzyjne (DWI) oraz perfuzyjne (DCE), wchodzące w skład badania wieloparametrycznego MR stawów krzyżowo-biodrowych, cechują się niższą swoistością i poziomem zgodności między badaczami w ocenie obecności zmian o charakterze obrzęku szpiku kostnego u chorych z axSpA, w porównaniu do standardowo stosowanej sekwencji STIR. Jednocześnie dokładność oraz czułość wyżej wymienionych sekwencji jest na wysokim poziomie. W konsekwencji, przydatność ich wizualnej oceny jest umiarkowana, z korzyścią dla sekwencji DCE, która wymaga jednak podania gadolinowych środków kontrastujących,

mogących spowodować skutki uboczne oraz kumulujących się przy nadmiernym stosowaniu. W związku z powyższym, ocena wizualna obrazowania dyfuzyjnego oraz perfuzyjnego nie przynosi korzyści we wczesnej diagnostyce axSpA i na chwilę obecną nie ma podstaw do włączenia tych sekwencji na stałe do protokołu obrazowania osób z podejrzeniem axSpA. Natomiast wyżej wymienione sekwencje mogą znaleźć zastosowanie jako narzędzia do ilościowych pomiarów pewnych parametrów, takich jak wartość współczynnika ADC w przypadku sekwencji DWI, jednak na chwilę obecną nie osiągnięto konsensusu co do ich faktycznej przydatności i korelacji z nasileniem stanu zapalnego, a także metodologia ich pomiaru nie została wystandaryzowana. Kolejnym wnioskiem z badania jest fakt, iż analiza obecności innych objawów aktywnego zapalenia SKB (zapalenie błony maziowej, zapalenie torebki stawowej, zapalenie przyczepów ścięgien i więzadeł) również nie wnosi dodatkowych informacji we wczesnej diagnostyce axSpA.



The usefulness of diffusion-weighted imaging (DWI) and dynamic contrast-enhanced (DCE) sequences visual assessment in the early diagnosis of axial spondyloarthritis

Iwona Kucybała¹ · Szymon Ciuk² · Andrzej Urbanik¹ · Wadim Wojciechowski¹ Received: 9 May 2019 / Accepted: 4 July 2019
© The Author(s) 2019

Abstract

The aim of the study was to compare the diagnostic efficacy of the visual assessment of diffusion-weighted imaging (DWI) and dynamic contrast-enhanced (DCE) sequences compared to the STIR sequence in the diagnostics of active sacroiliitis in the course of axial spondyloarthritis (axSpA). The study group consisted of 49 patients who had undergone multiparametric magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints (SIJs) due to clinical suspicion of axSpA. Two independent observers retrospectively assessed four quadrants of the SIJs for the presence of subchondral bone marrow oedema/osteitis with the use of modified SPARCC score in sequences: STIR, DWI (with ADC map) and DCE. Diagnostic efficiency parameters were calculated for DWI and DCE sequence separately, using STIR sequence as a reference. Inter-observer agreement was evaluated with the use of κ coefficient. Patients' clinical symptoms were analysed to identify the group fulfilling the imaging arm of the ASAS criteria for axSpA. Overall, 46.9% ($n=23$) of patients fulfilled the imaging arm of ASAS criteria for axial spondyloarthritis. DWI with ADC map: accuracy 95.6%, sensitivity 99.4%, specificity 54.0%. DCE sequence: accuracy 96.8%, sensitivity 98.4%, specificity 79.5%. The highest level of inter-observer agreement was achieved for STIR sequence ($\kappa=0.888$), slightly lower for DCE sequence ($\kappa=0.773$) and the lowest for DWI with ADC ($\kappa=0.674$). Visual assessment of the DWI and DCE sequences has high accuracy and sensitivity of bone marrow oedema/osteitis detection, but the specificity and inter-observer agreement are poor, especially for the DWI sequence with ADC maps.

Keywords Spondyloarthritis · Axial spondyloarthritis · Sacroiliitis · Ankylosing spondylitis · Magnetic resonance imaging · Diagnostic imaging

Introduction

The heterogeneous group of rheumatic diseases, known under the name of spondyloarthritis (SpA), has been divided into two categories: axial (axSpA) and peripheral spondyloarthritis (pSpA) [1]. In the first type, the axial skeleton is predominantly involved, while in the second, only peripheral manifestations of the disease are observed.

In 2009, magnetic resonance imaging (MRI) of sacroiliac joints (SIJs) was included into the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) SpA diagnostic criteria. It resulted in the introduction of axSpA subdivision into two categories: radiographic and nonradiographic, where the inflammatory changes are only visible in the MRI or completely absent [2]. Thereafter, this decision turned out to be crucial, since further research assessed the prevalence of nonradiographic axSpA in the whole axSpA cohort oscillating between 20 and 80%, which is a substantial group,

✉ Wadim Wojciechowski
wadim.wojciechowski@uj.edu.pl

Iwona Kucybała
iwona.kucybała@gmail.com

Szymon Ciuk
szymonciuk@op.pl

Andrzej Urbanik
aurbanik@mp.pl

¹ Department of Radiology, Jagiellonian University Medical College, 19 Kopernika Street, 31-501 Krakow, Poland

² Department of General and Interventional Radiology and Neuroradiology, Wrocław Medical University, 213 Borowska Street, 50-556 Wrocław, Poland

previously omitted in the diagnostic process [3]. Thus, the mean diagnostic delay of axSpA decreased from approximately 7 to 2 years [4], which has also led to speeding up the introduction of proper therapy, before the occurrence of disabling structural changes in the SIJs and spine.

As the presence of active axSpA significantly diminishes patient's health-related quality of life [5], it is vital to gain control over the disease as soon as possible and decrease the diagnostic delay to the greatest extent. This is the reason why there is still the need to search for techniques that increase the diagnostic accuracy of the axSpA in the early stage. One of the possible techniques is multiparametric MRI, which, apart from standard sequences, consists of methods such as diffusion-weighted imaging (DWI) and dynamic contrast-enhanced (DCE) perfusion imaging. Nonetheless, the consensus regarding its use in the diagnostics of axSpA has not been reached yet [6], due to the limited evidence and contradictory results of previous research [7–10].

The aim of the study was to assess the diagnostic performance of the visual assessment of DWI sequence with ADC maps and DCE sequence in the detection of active sacroiliitis in the course of axSpA, in comparison to the standard STIR sequence. A secondary aim was to assess if the presence of other signs of acute sacroiliitis, not mentioned in ASAS criteria, could aid the diagnosis of axSpA.

Materials and methods

The study obtained approval from the Institutional Bioethics Committee (No. of approval: 1072.6120.16.2019, date of approval: 31st January 2019).

Study population

We included into the retrospective study 49 patients who undergone multiparametric MRI of the SIJs due to the clinical suspicion of axSpA. All examinations were performed between January 2017 and August 2018. The inclusion criterion was the clinical suspicion of sacroiliitis in the course of axSpA [11]. The exclusion criteria were: age < 18 or > 45 years [11], the lack of clinical data about the reason of referral, patients with a history of sacroiliac region trauma or neoplasm. The mean age of qualified patients was 28.9 ± 8.5 years (range 18–43 years), the percentage of females was 63.3% ($n = 31$) and males 36.7% ($n = 18$).

Examination protocol

All examinations were performed in 3.0 T MRI scanner (Achieva, Philips Healthcare, Amsterdam, Netherlands) with the use of 8 channel phased-array XL-torso body matrix coil. Both SIJs were imaged simultaneously from the anterior to

the posterior border in the coronal oblique plane, parallel to the long axis of the sacral bone.

Detailed imaging parameters were:

- Coronal oblique T1-weighted turbo spin echo (TSE) sequence (TR 500 ms, TE 14 ms, flip angle 90, NEX 1, slice thickness 3 mm, matrix 560×560 , FOV $240 \times 240 \times 71$, scan time 3.02 min)
- Coronal oblique short tau inversion recovery (STIR) TSE sequence (TR 5239 ms, TE 30 ms, inversion time 190 ms, flip angle 90, NEX 2, slice thickness 3 mm, matrix 400×400 , FOV $240 \times 240 \times 71$, scan time 2.15 min)
- Coronal oblique diffusion-weighted imaging (DWI)—multitransmit single shot echo-planar (EPI) diffusion-weighted imaging with multiple diffusion gradient b values of 0 and 800 s/mm^2 (TR 3837 ms, TE 58 ms, flip angle 90, NEX 6, slice thickness 3 mm, matrix 192×192 , FOV $350 \times 292 \times 132$, scan time 2.45 min)
- Coronal oblique dynamic contrast-enhanced (DCE) sequence with fat saturation (e-THRIVE), acquired 34 times (TR 3.4 ms, TE 1.7 ms, flip angle 10, slice thickness 6 mm, matrix 176×176 , FOV $240 \times 250 \times 71$, scan time—4.30 min). Simultaneously with the launch of the acquisition, intravenous contrast agent gadobutrolum was administered (Gadovist, Bayer, Germany) at a dose of 0.1 mmol/kg of body weight at a flow rate of 2.5 ml/s.

ADC maps were automatically created by the MR system. In several cases of the clinical doubts, ADC maps were created manually.

Image interpretation

MR images were retrospectively assessed in random order by two independent observers, aware of the clinical suspicion of axSpA, blinded to patients' identities and clinical findings. In every patient, such sequences were individually evaluated: STIR combined with T1-weighted sequence (structural joint assessment), DWI sequence with $b = 0$ and 800 with ADC map and DCE sequence. To standardize the visual assessment of these sequences, we used the SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) score, with slight modifications (without the evaluation of depth and intensity of the inflammatory lesions) [12]. In every sequence, eight sections, with the longest visible part of the SIJ articular surface (> 1 cm), were chosen. On every section, each SIJ was divided into four quadrants (upper iliac, upper sacral, lower iliac, lower sacral), what finally made the number of 64 quadrants evaluated in every sequence. Each quadrant was separately analysed for the presence of bone marrow oedema/osteitis related to the inflammatory sacroiliitis—the presence of typical subchondral bone marrow

oedema lesion [13] (STIR) or restricted diffusion (DWI, ADC) or contrast enhancement (DCE) was marked as 1, and the lack of these signs as 0. Moreover, every SIJ was assessed in STIR sequence for the presence of other signs of acute inflammatory sacroiliitis—enthesitis, capsulitis, and synovitis.

Clinical characteristics

The referral of every patient was studied for symptoms and test results, which were the reason for axSpA clinical suspicion—back pain, family history of SpA, peripheral joint arthritis, HLA-B27 haplotype, psoriasis, inflammatory bowel diseases, enthesitis, uveitis.

axSpA ASAS classification criteria

If the active inflammatory lesion according to ASAS criteria [13] was identified in at least one joint of the particular patient in the STIR sequence, a patient was qualified to the group with ASAS positive sacroiliitis. If the particular patient belonged to an ASAS-positive sacroiliitis group and additionally had at least one typical axSpA feature, according to ASAS criteria [2], in the next step, this patient was included into ASAS axSpA imaging arm positive group. As only patients suspected of axSpA were included into our study, there was not any patient fulfilling the clinical arm of ASAS criteria.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed with the use of IBM SPSS Statistics for Windows, version 25.0. The normality of the data was checked using the Shapiro–Wilk test. The difference in age between groups was analysed using the Mann–Whitney *U* test. The correlation between two unpaired nominal variables was evaluated using Fisher's

exact test or Chi squared test. The results of bone marrow oedema/osteitis assessment from the DWI sequence with ADC map and DCE sequence were compared with the results from STIR sequence (which were treated as the reference) to calculate the accuracy, sensitivity, specificity, positive (PPV) and negative (NPV) predictive values, for each observer separately. Inter-observer agreement was evaluated with the use of Cohen's κ coefficient, the interpretation was: $\kappa < 0$ —poor agreement, $0 \leq \kappa < 0.2$ —slight agreement, $0.2 \leq \kappa < 0.4$ —fair agreement, $0.4 \leq \kappa < 0.6$ —moderate agreement, $0.6 \leq \kappa < 0.8$ —substantial agreement and $0.8 \leq \kappa < 1$ —almost perfect agreement. *p* values < 0.05 were considered as statistically significant.

Results

Characteristics of the group

In general, 46.9% ($n=23$) of the study group fulfilled the imaging arm of ASAS axSpA criteria. Mean SPARCC score of patients from the ASAS axSpA imaging arm positive group was 15.7 ± 15.9 (range 2–48). There was not any statistically significant difference in age ($p=0.195$) and gender ($p=0.130$) between groups fulfilling the imaging arm of ASAS axSpA criteria and the group without the diagnosis of axSpA.

Detailed information regarding the characteristics of the group is shown in Table 1.

Diagnostic performance of DWI/ADC and DCE sequence vs. STIR sequence

The performance of the visual assessment of DWI sequence combined with ADC map and DCE sequence was compared to the STIR sequence with regard to the detection of active sacroiliitis fulfilling ASAS criteria for axSpA. DWI

Table 1 Clinical profile of patients included in the study

Parameter	Patients fulfilling imaging arm of ASAS axSpA criteria	Patients without axSpA diagnosis	Overall
Mean age (mean $\pm$ SD)	27.4 $\pm$ 8.8	30.4 $\pm$ 8.1	28.9 $\pm$ 8.5 years
Males	47.8% ($n=11$)	26.9% ($n=7$)	36.7% ($n=18$)
ASAS axSpA imaging arm positive	100.0% ($n=23$)	0.0% ($n=0$)	46.9% ($n=23$)
Back pain	82.6% ($n=19$)	88.5% ($n=23$)	85.7% ($n=42$)
Peripheral arthritis	52.2% ($n=12$)	19.2% ($n=5$)	34.7% ($n=17$)
Family history of SpA	17.4% ($n=4$)	34.6% ($n=9$)	26.5% ($n=13$)
HLA-B27 haplotype	30.4% ($n=7$)	7.7% ($n=2$)	18.4% ($n=9$)
Psoriasis	21.7% ($n=5$)	11.5% ($n=3$)	16.3% ($n=8$)
Uveitis	0.0% ($n=0$)	3.8% ($n=1$)	5.3% ($n=1$)
Inflammatory bowel disease	4.3% ($n=1$)	0.0% ($n=0$)	5.3% ($n=1$)

SD standard deviation

Table 2 The summary regarding the measures of diagnostic performance for DWI sequence with ADC map and DCE sequence in comparison to STIR sequence for both observers

	DWI with ADC map			DCE		
	Observer 1	Observer 2	Mean	Observer 1	Observer 2	Mean
Accuracy (%)	96.2	95.0	95.6	97.3	96.3	96.8
Sensitivity (%)	99.3	99.5	99.4	99.1	97.6	98.4
Specificity (%)	60.2	47.7	54.0	76.3	82.7	79.5
PPV (%)	96.6	95.3	96.0	97.9	98.3	98.1
NPV (%)	88.8	90.1	89.5	88.4	76.4	82.4

Table 3 Inter-observer agreement of various sequences used in our study

Sequence	κ value	95% confidence interval	Level of agreement
STIR	0.888	0.856–0.918	Almost perfect
DWI + ADC	0.674	0.604–0.733	Substantial
DCE	0.773	0.731–0.815	Substantial

Table 4 The diagnostic performance of synovitis, capsulitis and enthesitis in the identification of patients with axSpA

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Synovitis	96.2	34.8	62.5	88.9
Capsulitis	100.0	34.8	63.4	100.0
Enthesitis	96.2	17.4	56.8	80.0

sequence with ADC map had slightly higher sensitivity and markedly lower specificity than DCE sequence in the detection of active sacroiliitis. Accuracy and PPV were slightly higher for DCE sequence than for DWI sequence with ADC, contrary to the NPV, which was higher for DWI sequence with ADC map.

A comprehensive summary of accuracy, sensitivity, specificity, PPV and NPV values for DWI sequence with ADC map and DCE sequence for both observers is shown in Table 2.

Inter-observer agreement

The level of agreement was compared between both the observers. The highest inter-rater agreement was achieved for STIR sequence, which was almost perfect ($\kappa=0.888$). The level of agreement was similar both for DWI sequence with ADC map ($\kappa=0.674$) and DCE sequence ($\kappa=0.773$), with a slight advantage of the DCE sequence.

Details concerning the inter-observer agreement of STIR, DWI sequence with ADC map and DCE sequence are provided in Table 3.

We also assessed the inter-observer agreement for SPARCC scoring and the agreement was almost perfect, at the same level as for STIR sequence ($\kappa=0.888$), with a slightly narrower 95% confidence interval (CI 0.882–0.894).

Remaining active sacroiliitis symptoms vs. ASAS axSpA diagnosis

In the last step, the diagnostic performance of active sacroiliitis additional signs during the identification of patients fulfilling imaging arm of the ASAS axSpA classification criteria was assessed. Signs of synovitis were present in 18.4%

($n=9$) of all patients, capsulitis in 16.3% ($n=8$) and enthesitis in 10.2% ($n=5$). Synovitis (34.8% with axSpA vs. 3.8% without; $p=0.008$) and capsulitis (34.8% with axSpA vs. 0.0% without; $p=0.001$) were significantly more frequently present in patients with axSpA, in comparison to the cohort without axSpA. A similar correlation was not detected for the presence of enthesitis (17.4% with axSpA vs. 3.8% without; $p=0.173$). Although all these signs achieved high sensitivity for the identification of patients with axSpA, but the specificity was very poor.

More information regarding the diagnostic performance of these signs is presented in Table 4.

Discussion

Our results show that the visual assessment of DWI sequence paired with ADC map has similar accuracy, sensitivity and PPV to DCE technique, which remained high for both these sequences. On the other hand, both these sequences have poor specificity (especially DWI) in comparison to the gold standard, which is the STIR sequence [1]. Thus, visual assessment of these sequences does not seem to be helpful in early detection of active sacroiliitis. This finding is consistent with Boy et al.'s conclusions that the addition of the visual assessment of DWI and DCE sequences to the axSpA diagnostic path does not aid the diagnosis of sacroiliitis, both for less and more experienced radiologists [9]. The primary drawback of these two sequences, which could explain their poor effectiveness in visual assessment of the SIJs, may be their markedly lower contrast to noise ratios in comparison to the STIR sequence [14]. As a decreased contrast to noise ratio diminishes the clear definition of the lesion, the visual assessment of the SIJs in these sequences is hindered.

Noticeably, the decreased specificity of DWI sequence in comparison to DCE sequence may be also caused by particular susceptibility of this sequence to artefacts, such as “T2 shine through”, “T2 black out”, ghosting, blurring and distortions [15]. Obviously, the additional analysis of ADC maps, which we performed, helps to discriminate between actual lesions and some artefacts, but generally these maps are hard to interpret [16], especially in the case of small lesions.

In all sequences, the SIJs were assessed in the systematic way, with the use of a method based on the SPARCC score [12], but without the evaluation of depth and intensity of the lesion and while using a set number of assessed slices. It enabled us to ensure that the visual assessment was sufficiently thorough, and observers identified and considered the same changes as pathologic in particular examination. Thus, it was possible to credibly evaluate the inter-observer agreement. The highest value of this parameter was achieved by the STIR sequence, which confirms that its visual assessment is notably easier and more precise than the sequences of multiparametric MRI. The agreement for DWI sequence with ADC maps and DCE sequence was acceptable and at a similar level, moderately with the advantage of the DCE sequence. In spite of the higher inter-observer agreement of DCE sequence and slightly better overall diagnostic performance in the diagnostics of active sacroiliitis, it still remains in a lost position in comparison to DWI sequence. The first reason is that it requires gadolinium-based contrast media administration, which may cause adverse effects and should not be overused due to the risk of gadolinium depositions in the brain and bones [17]. Moreover, this is a sequence of long acquisition time in comparison to the basic sequences (twice longer acquisition time than STIR sequence) and DWI sequence. In contrast, DWI sequence does not require gadolinium contrast media administration and its acquisition time is similar to the STIR sequence. Taking into consideration all above-mentioned aspects, neither the visual assessment of DWI sequence, nor DCE sequence seem to be promising for the early detection of active sacroiliitis in MRI.

An additional parameter, that we assessed in this study, was the presence of concomitant symptoms of active sacroiliitis such as synovitis, capsulitis, and enthesitis. Overall, they were not very prevalent in the axSpA-positive group (synovitis: 34.8% of patients with axSpA, capsulitis 34.8% and enthesitis 17.4%), but they exhibited high sensitivity for axSpA positive patient identification. Nonetheless, their specificity was extremely low and enthesitis was not even statistically significantly more prevalent in the group with axSpA, in comparison to axSpA-negative patients. This supports the statement of Lambert et al. that these changes are not sufficient to identify the active sacroiliitis, without coexisting, highly suggestive of SpA, bone marrow oedema [13]. They could only give a hint about the probable diagnosis if

bone marrow oedema is present, but their overall significance is low.

Of course, we cannot omit the fact that several previous authors reported the high relevance of quantitative assessment of ADC value in the differentiation of axSpA and non-inflammatory lesions [7, 18–23] as well as in the monitoring of axSpA treatment [8, 24]. The mean ADC was higher in patients with an active axSpA in comparison to patients with low back pain of mechanical origin [20, 21], Modic 1 changes in spine [22, 23] and healthy individuals [18–20]. Furthermore, according to previous research, ADC value measured within the bone lesions correlates with C-related protein level [7], disease activity (BASDAI—Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), functional impairment (BASFI—Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) and patient global assessment (BASGI—Bath Ankylosing Spondylitis Global Index) scores [25]. These results seem to be promising and further research is vital. First of all, a reliable methodology of ADC value measurement should be developed and uniformed between the future studies. Currently, some authors perform a direct measurement of ADC value [7, 18, 20, 21], while the others calculate the relative ADC value [10, 19], referring it to an unaffected bone, for instance, in the midline of the sacral bone [10]. Additionally, in some reports, there is a comparison between ADC value within the inflammatory lesions and to the one measured within the unaffected bone [7, 10, 18, 20, 21], while in the others, mean ADC value from regions unaffected by bone marrow oedema or structural changes is globally assessed and compared between the sides and the groups with and without axSpA [19]. These discrepancies hinder the reliable comparison of previous authors' results. Moreover, as the values of ADC significantly differ according to age and sex, it is advisable to use a rather relative ADC value [16]. We should also be especially careful with ADC value measurement in younger cohorts, as ADC value in skeletally immature patients could overlap with the values reported for the active sacroiliitis [26]. Another important issue, that has not been covered yet, is the ADC value cutoff points for discrimination between healthy individuals and patients with active axSpA. Nonetheless, apart from all these diagnostic pitfalls of DWI sequence, there are still doubts if the measurement of ADC value, and in consequence, the addition of DWI sequence to the axSpA diagnostic algorithm, is really beneficial. First, as Lambert et al. emphasize, numerical data could be obtained from any MRI sequence, not only from more advanced sequences of multiparametric MRI [16]. A good example of a validated and feasible method is a semi-quantitative assessment of active inflammatory lesions with the use of SPARCC score [12]. Our results regarding an almost perfect level of inter-observer agreement obtained for SPARCC scoring further confirmed its reliability. To facilitate the process of SIJ evaluation even

more, CaRE (Canadian Research and Education) Arthritis Organization is providing a simple, schematic SPARCC scoring interface, available on their website [16]. Second, the measurement of ADC values inside very small lesions could be highly time consuming and inexact. Third, the reproducibility of ADC measurement is questionable and its values can even vary while using the same MR system [15]. Hence, future research should focus on the standardization of ADC value measurement methods and their validation, instead of searching solely for its spectacular correlations with the disease.

This study also has some limitations, namely its retrospective design and small study group. The only lesion in our study, whose visibility was evaluated between the sequences, was bone marrow oedema, which is not pathognomonic for axSpA and might be present in up to 23% of patients with non-specific back pain and in approximately 7% of healthy volunteers. In consequence, the MRI examination result should be always correlated with clinical symptoms and laboratory results of particular patients [27]. Furthermore, we did not assess any quantitative data deriving from analysed sequences, yet it is within our future research agenda.

Conclusions

The visual assessment of DWI sequence with ADC maps and DCE sequence is characterised by high accuracy and sensitivity of bone marrow oedema/osteitis detection, but the specificity of these sequences is poor, especially for the DWI sequence with ADC maps. Moreover, the inter-observer agreement of these two sequences is lower than the one calculated for the STIR sequence. Hence, the visual assessment of DWI and DCE sequences is not beneficial in the early diagnosis of active sacroiliitis in the course of axSpA. As well, the presence of additional signs of active sacroiliitis (synovitis, capsulitis, and enthesitis) does not aid the diagnosis of the axSpA.

Author contributions Conception and design of the study: IK, WW. Data collection: IK, SC. Statistical analysis: IK. Data interpretation: IK, WW. Manuscript preparation: IK, SC, WW. Manuscript revision: AU, WW. All authors approved the final version of manuscript.

Funding None.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the insti-

tutional research committee (Jagiellonian University Bioethics Committee, Krakow, Poland; No. of approval: 1072.6120.16.2019, date of approval: 31st January 2019) and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. This article does not contain any studies with animals performed by any of the authors.

Informed consent For this type of study, informed consent is not required.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

References

1. Mandl P, Navarro-Compán V, Terslev L et al (2015) EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 74:1327–1339. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206971>
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R et al (2009) The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 68:777–783. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.108233>
3. Sieper J, van der Heijde D (2013) Review: nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum* 65:543–551. <https://doi.org/10.1002/art.37803>
4. Masson Behar V, Dougados M, Etcheto A et al (2017) Diagnostic delay in axial spondyloarthritis: a cross-sectional study of 432 patients. *Jt Bone Spine* 84:467–471. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.06.005>
5. Imkamp M, Lima Passos V, Boonen A et al (2018) Uncovering the heterogeneity of disease impact in axial spondyloarthritis: bivariate trajectories of disease activity and quality of life. *RMD open* 4:e000755. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000755>
6. Kucybała I, Urbanik A, Wojciechowski W (2018) Radiologic approach to axial spondyloarthritis: where are we now and where are we heading? *Rheumatol Int* 38:1753–1762. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4130-1>
7. Sahin N, Hacibeyoglu H, Ince O et al (2015) Is there a role for DWI in the diagnosis of sacroiliitis based on ASAS criteria? *Int J Clin Exp Med* 8:7544–7552
8. Bradbury LA, Hollis KA, Gautier B et al (2018) Diffusion-weighted imaging is a sensitive and specific magnetic resonance sequence in the diagnosis of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 45:771–778. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170312>
9. Boy FN, Kayhan A, Karakas HM et al (2014) The role of multi-parametric MR imaging in the detection of early inflammatory sacroiliitis according to ASAS criteria. *Eur J Radiol* 83:989–996. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.03.002>
10. Beltran LS, Samim M, Gyftopoulos S et al (2018) Does the addition of DWI to fluid-sensitive conventional MRI of the sacroiliac joints improve the diagnosis of sacroiliitis? *AJR Am J Roentgenol* 210:1309–1316. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.18636>
11. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X et al (2009) The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook:

- a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 68(Suppl 2):ii1–ii44. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.104018>
12. Maksymowych WP, Inman RD, Salonen D et al (2005) Spondyloarthritis research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of sacroiliac joint inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 53:703–709. <https://doi.org/10.1002/art.21445>
 13. Lambert RGW, Bakker PAC, van der Heijde D et al (2016) Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis* 75:1958–1963. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208642>
 14. Sanal HT, Yilmaz S, Kalyoncu U et al (2013) Value of DWI in visual assessment of activity of sacroiliitis in longstanding ankylosing spondylitis patients. *Skeletal Radiol* 42:289–293. <https://doi.org/10.1007/s00256-012-1477-3>
 15. Baliyan V, Das CJ, Sharma R, Gupta AK (2016) Diffusion weighted imaging: technique and applications. *World J Radiol* 8:785–798. <https://doi.org/10.4329/wjr.v8.i9.785>
 16. Lambert RG, Maksymowych WP (2018) Diffusion-weighted imaging in axial spondyloarthritis: a measure of effusion or does it elicit confusion? *J Rheumatol* 45:729–730. <https://doi.org/10.3899/jrheum.171479>
 17. Malikova H, Holesla M (2017) Gadolinium contrast agents—are they really safe? *J Vasc Access* 18:S1–S7. <https://doi.org/10.5301/jva.5000713>
 18. Gezmis E, Donmez FY, Agildere M (2013) Diagnosis of early sacroiliitis in seronegative spondyloarthropathies by DWI and correlation of clinical and laboratory findings with ADC values. *Eur J Radiol* 82:2316–2321. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.08.032>
 19. Toslak İE, Bilgilişoy Filiz M, Çekiç B et al (2016) Application of diffusion-weighted imaging in the detection of active sacroiliitis and the comparison of apparent diffusion coefficient and relative apparent diffusion coefficient values. *Arch Rheumatol* 31:254–264. <https://doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2016.5915>
 20. Ai F, Ai T, Li X et al (2012) Value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in early diagnosis of ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 32:4005–4013. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2333-9>
 21. Bozgeyik Z, Ozgocmen S, Kocakoc E (2008) Role of diffusion-weighted MRI in the detection of early active sacroiliitis. *Am J Roentgenol* 191:980–986. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.3865>
 22. Chung HY, Xu X, Lau VWH et al (2017) Comparing diffusion weighted imaging with clinical and blood parameters, and with short tau inversion recovery sequence in detecting spinal and sacroiliac joint inflammation in axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 35:262–269
 23. Dallaudière B, Dautry R, Preux P-M et al (2014) Comparison of apparent diffusion coefficient in spondylarthritis axial active inflammatory lesions and type 1 Modic changes. *Eur J Radiol* 83:366–370. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2013.10.009>
 24. Gaspersic N, Sersa I, Jevtic V et al (2008) Monitoring ankylosing spondylitis therapy by dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol* 37:123–131. <https://doi.org/10.1007/s00256-007-0407-2>
 25. Lee KH, Chung HY, Xu X et al (2019) Apparent Diffusion Coefficient as an Imaging Biomarker for Spinal Disease Activity in Axial Spondyloarthritis. *Radiology*. <https://doi.org/10.1148/radiol.2019180960>
 26. Bray TJP, Vendhan K, Roberts J et al (2016) Association of the apparent diffusion coefficient with maturity in adolescent sacroiliac joints. *J Magn Reson Imaging* 44:556–564. <https://doi.org/10.1002/jmri.25209>
 27. Weber U, Lambert RGW, Østergaard M et al (2010) The diagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritis: an international multicenter evaluation of one hundred eighty-seven subjects. *Arthritis Rheum* 62:3048–3058. <https://doi.org/10.1002/art.27571>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

9 ARTYKUŁ NR 3

Iwona Kucybała, Zbysław Tabor, Jakub Polak, Andrzej Urbanik, Wadim
Wojciechowski

*The semi-automated algorithm for the detection of bone marrow oedema lesions in
patients with axial spondyloarthritis*

Rheumatology International, data publikacji online: 18 stycznia 2020 r.

DOI: 10.1007/s00296-020-04511-w

2020

Praca oryginalna

9.1 CEL

Celem pracy było zaprojektowanie oraz ocena wiarygodności algorytmu do półautomatycznej detekcji zmian o charakterze obrzęku szpiku kostnego związanego z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych w przebiegu spondyloartropatii osiowych w sekwencji STIR MR stawów krzyżowo-biodrowych.

9.2 MATERIAŁ I METODY

Do retrospektywnego badania zostało włączone 11 pacjentów, u których wykonano badanie wieloparametrycznego MR SKB i stwierdzono obecność aktywnego zapalenia SKB w przebiegu axSpA. Mediana wieku pacjentów to 31 lat (zakres 18 – 38 lat), odsetek kobiet w grupie pacjentów to 45,5% (n=5), a mężczyzn 54,5% (n=6).

Wszystkie badania wykonano z użyciem systemu MR o natężeniu pola 3 Tesli. Do dalszej analizy użyto sekwencje T1-zależną oraz STIR, obie wykonane w przekroju czołowym skośnym, równoległe do osi długiej kości krzyżowej. Pozycja pacjentów podczas wykonywania obu wyżej wymienionych sekwencji pozostawała niezmienną.

Narzędzie do półautomatycznej detekcji obrzęku szpiku kostnego w sekwencji STIR zostało zaprojektowane w oparciu o metodę systematycznej oceny rozległości aktywnych zmian zapalnych w SKB zaproponowaną przez Maksymowycha i in. (SPARCC) [15].

Na algorytm składają się następujące kroki:

1. Ręczna segmentacja kości wchodzących w skład SKB (kość krzyżowa, kości biodrowe) w sekwencji T1-zależnej z użyciem modułu Segmentation Editor programu ImageJ. Każdej kości została przypisana unikalna etykieta.

2. Detekcja obszaru referencyjnego

Najpierw znajdowana była linia środkowa kości krzyżowej, a następnie wszystkie piksele, które znajdowały się w zdefiniowanej przez użytkownika odległości REF_{TH} od tej linii były klasyfikowane jako obszar referencyjny. Optymalna wartość odległości REF_{TH} wyznaczana była przy pomocy analizy krzywych ROC.

3. Detekcja linii środkowej szpar stawowych SKB

Dla każdego piksela nienależącego do kości wyliczana była odległość do kości biodrowej i krzyżowej oraz różnica między tymi dwoma odległościami, której wartość bezwzględna była przypisywana do danego piksela. Piksele znajdujące się w linii środkowej szpar stawowych miały przypisaną wartość zero. Następnie, algorytm najkrótszej ścieżki Dijkstry był używany do wyznaczenia linii środkowej szpar stawowych.

4. Detekcja obszarów zainteresowania ROI (ang. *region of interest*)

Obszary zainteresowania ROI zostały zdefiniowane jako części kości przylegające do powierzchni stawowej o określonej przez użytkownika szerokości (10 mm), w których poszukiwano w późniejszym etapie zmian zapalnych.

5. Podział ROI na kwadranty

Wyznaczano punkt środkowy każdej linii środkowej szpary stawowej, przez który w następnym etapie prowadzono prostą prostopadłą do tej linii, która dzieliła ROI na kwadranty górne i dolne.

6. Detekcja zmian zapalnych

W pierwszym kroku obszar referencyjny i ROI (z podziałem na kwadranty) były przenoszone z obrazów T1-zależnych na obrazy z sekwencji STIR, na których możliwa jest detekcja zmian o charakterze obrzęku szpiku kostnego. Do każdego piksela w obrębie ROI przypisywany był zbiór R pikseli z obszaru referencyjnego. Optymalna wielkość zbioru R pikseli była wyznaczana przy pomocy analizy krzywych ROC. Następnie średnia i odchylenie standardowe intensywności sygnału były wyliczane dla danego zbioru R pikseli z regionu referencyjnego. Dalej, dla każdego piksela w obrębie ROI obliczana była różnica intensywności sygnału danego piksela i średniej intensywności przypisanego zbioru R pikseli regionu referencyjnego dzielona przez odchylenie standardowe średniej intensywności zbioru R pikseli sygnału referencyjnego. Jeżeli wspomniana wartość wyliczona dla danego piksela ROI przekraczała zdefiniowany przez użytkownika próg TH uznawano, że w jego obrębie jest obecny obrzęk szpiku kostnego. Optymalna wysokość progu TH_{OPT} była wyznaczana z użyciem statystyki Youdena.

Do celów oceny wiarygodności algorytmu, dwóch niezależnych badaczy, którzy nie podczas oceny nie kontaktowali się ze sobą, stworzyło w programie ImageJ ręczne segmentacje aktywnych zmian zapalnych widocznych w sekwencji STIR w badaniach MR wszystkich pacjentów.

Aby ocenić skuteczność działania algorytmu, wyniki półautomatycznej detekcji zmian zapalnych były porównywane z manualnymi segmentacjami zmian zapalnych na dwa sposoby: porównując piksel z pikselem oraz kwadrant z kwadrantem. Następnie, sprawdzano normalność rozkładu uzyskanych danych z użyciem testu Shapiro-Wilka. Korelacja pomiędzy wynikami detekcji półautomatycznej i manualnej oraz obu manualnych była oceniana poprzez wyliczenie współczynnika korelacji Spearmana. Istotność statystyczna różnicy między dwoma współczynnikami korelacji była analizowana przy pomocy transformacji Fishera. Próg istotności statystycznej ustalono na $p < 0,05$.

9.3 WYNIKI

Po analizie krzywych ROC ustalono, że najbardziej optymalne wartości REF_{TH} i R to odpowiednio 10 mm i 1000 pikseli. Optymalne wartości progów TH_{OPT} wyznaczone z użyciem statystyki Youdena dla $REF_{TH}=10$ i $R=1000$ to 1,5 dla porównania piksel-piksel i 3,5 dla porównania kwadrant-kwadrant. Współczynnik korelacji Spearmana dla porównania piksel-piksel między wynikami detekcji półautomatycznej i manualnej wyniósł 0,86 (95% przedział ufności 0,79-0,91) dla Badacza 1 oraz 0,87 (95% przedział ufności 0,83-0,92) dla Badacza 2. W przypadku porównania kwadrant-kwadrant współczynnik korelacji Spearmana dla porównania detekcja półautomatyczna vs. manualna wynosił 0,83 (95% przedział ufności 0,75-0,89) dla Badacza 1 oraz 0,82 (95% przedział ufności 0,73-0,88) dla Badacza 2.

Sprawdzono również wiarygodność zmodyfikowanego sposobu wykrywania zmian zapalnych, w którym średnia i odchylenie standardowe intensywności sygnału referencyjnego były wyliczane ze wszystkich pikseli należących do obszaru referencyjnego o szerokości REF_{TH} równej 10 mm. W przypadku tej metody optymalna wartość progów TH_{OPT} , wyliczona przy pomocy statystyki Youdena, to 1,5 dla porównania piksel-piksel oraz 2,5 dla porównania kwadrant-kwadrant. Uzyskany współczynnik korelacji Spearmana dla porównania piksel-piksel detekcji półautomatycznej i manualnej to 0,86 (95% przedział ufności 0,79-0,91) dla Badacza 1

oraz 0,90 (95% przedział ufności 0,85-0,93) dla Badacza 2. Z kolei dla porównania kwadrant-kwadrant detekcji półautomatycznej i manualnej uzyskano następujące wartości współczynnika Spearmana: 0,77 (95% przedział ufności 0,65-0,84) dla Badacza 1 oraz 0,76 (95% przedział ufności 0,65-0,84).

Przy pomocy współczynnika korelacji Spearmana oceniano również stopień zgodności między dwoma ręcznymi oznaczeniami zmian zapalnych stworzonymi przez niezależnych badaczy. Dla porównania piksel-piksel uzyskano współczynnik równy 0,91 (95% przedział ufności 0,86-0,94), natomiast dla zestawienia kwadrant-kwadrant równy 0,88 (95% przedział ufności 0,81-0,92).

W przypadku analizy pod względem liczby wykrytych pikseli ze zmianami zapalnymi, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w wartości współczynnika korelacji Spearmana uzyskanego dla porównania detekcji półautomatycznej i manualnej oraz wyliczonego dla porównania dwóch manualnych ocen, dla obu metod wyliczania sygnału referencyjnego (0,86 vs. 0,91 dla pierwszej metody obliczania sygnału referencyjnego, $p < 0,140$; 0,86 vs. 0,91 dla drugiej metody obliczania sygnału referencyjnego, $p < 0,140$). Z kolei, w przypadku porównania wartości współczynnika korelacji Spearmana wyliczonego dla zestawienia detekcji półautomatycznej i manualnej oraz dwóch manualnych pod względem liczby zajętych chorobowo kwadrantów SKB, istotna statystycznie różnica nie została zaobserwowana tylko dla podstawowej metody wyliczania sygnału referencyjnego (0,82 vs. 0,88; $p = 0,170$). Natomiast dla analizy kwadrant-kwadrant, w przypadku drugiej metody wyliczania sygnału referencyjnego (znad całości obszaru referencyjnego), zaobserwowano istotną statystycznie różnicę we współczynnikach Spearmana uzyskanych dla porównania detekcji półautomatycznej i manualnej oraz dwóch manualnych (0,75 vs. 0,88; $p = 0,020$).

Średni czas przetwarzania pojedynczego przekroju MR był równy $0,64 \pm 0,30$ sekundy dla $R=1000$ i mniej niż 0,1 sekundy dla wyliczania sygnału referencyjnego w oparciu o wszystkie piksele w obrębie obszaru referencyjnego o szerokości $REF_{TH}=10$ mm na komputerze wyposażonym w 8 GB RAM z procesorem Intel® Core i7-5500U 2,40 GHz, nie wliczając czasu koniecznego do ręcznej segmentacji kości wchodzących w skład SKB (30-45 min na jednego pacjenta).

9.4 WNIOSKI I IMPLIKACJE KLINICZNE

Zwrócenie się w kierunku zastosowania sztucznej inteligencji do wsparcia lekarza radiologa w ocenie badania wieloparametrycznego MR SKB u osób z axSpA pozwoliło na zaprojektowanie narzędzia umożliwiającego wykrywanie zmian o charakterze obrzęku szpiku kostnego z wysoką wiarygodnością. Zarówno wyniki detekcji pikseli, jak i kwadrantów zawierających tego typu zmiany nie różnią się istotnie statystycznie od wyników ręcznych oznaczeń lekarza radiologa. Algorytm ten pozwala na usprawnienie pracy i redukcję błędów lekarza radiologa, między innymi dzięki wykrywaniu zmian zapalnych, które zostały przez niego pominięte, a także identyfikacji liczby zajętych chorobowo kwadrantów, co pozwala na przyspieszenie oceny w półilościowej skali SPARCC. Należy jednak pamiętać o pułapce błędu poznawczego związanego z automatyzacją procesu oceny badania obrazowego, którego pojawienie się może doprowadzić do problemu nadmiernego zaufania co do skuteczności algorytmu. W związku z powyższym, wyniki półautomatycznej oceny badania zawsze wymagają krytycznej analizy przez lekarza radiologa, który zweryfikuje faktyczną obecność zmian oraz zinterpretuje ich znaczenie. Bez wątplenia ten kierunek rozwoju w diagnostyce obrazowej axSpA może poprawić jej jakość, więc rozbudowanie algorytmu o metodę segmentacji kości okolicy SKB oraz narzędzie do detekcji zmian strukturalnych w SKB na obrazach MR jest istotnym problemem badawczym na przyszłość.



The semi-automated algorithm for the detection of bone marrow oedema lesions in patients with axial spondyloarthritis

Iwona Kucybała¹ · Zbysław Tabor² · Jakub Polak¹ · Andrzej Urbanik¹ · Wadim Wojciechowski¹ Received: 4 December 2019 / Accepted: 2 January 2020
© The Author(s) 2020

Abstract

The aim of the study was to create the efficient tool for semi-automated detection of bone marrow oedema lesions in patients with axial spondyloarthritis (axSpA). MRI examinations of 22 sacroiliac joints of patients with confirmed axSpA-related sacroiliitis (median SPARCC score: 14 points) were included into the study. Design of our algorithm is based on Maksymowych et al. evaluation method and consists of the following steps: manual segmentation of bones (T1W sequence), automated detection of reference signal region, sacroiliac joint central lines and ROIs, a division of ROIs into quadrants, automated detection of inflammatory changes (STIR sequence). As a gold standard, two sets of manual lesion delineations were created. Two approaches to the performance assessment of lesion detection were considered: pixel-wise (detections compared pixel by pixel) and quadrant-wise (quadrant to quadrant). Statistical analysis was performed using Spearman's correlation coefficient. Correlation coefficient obtained for pixel-wise comparison of semi-automated and manual detections was 0.87 ($p=0.001$), while for quadrant-wise analysis was 0.83 ($p=0.001$). The correlation between two sets of manual detections was 0.91 for pixel-wise comparison ($p=0.001$) and 0.88 ($p=0.001$) for quadrant-wise approach. Spearman's correlation between two manual assessments was not statistically different from the correlation between semi-automated and manual evaluations, both for pixel- ($p=0.14$) and quadrant-wise ($p=0.17$) analysis. Average single slice processing time: 0.64 ± 0.30 s. Our method allows for objective detection of bone marrow oedema lesions in patients with axSpA. The quantification of affected pixels and quadrants has comparable reliability to manual assessment.

Keywords Spondylarthritis · Sacroiliitis · Sacroiliac joint · Ankylosing spondylitis · Magnetic resonance imaging · Algorithms · Diagnostic imaging

Introduction

Axial spondyloarthritis (axSpA) is an inflammatory rheumatic condition, involving primarily an axial skeleton and progressively leading to the sacroiliac, intervertebral and facet joint immobilization [1]. The definition of active sacroiliitis in MRI, fulfilling the ASAS (Assessment in SpondyloArthritis international Society) criteria, is bone marrow oedema visible on T2-weighted sequence sensitive for free water (e.g., STIR sequence) or bone marrow enhancement (osteitis) present on T1-weighted sequence after contrast media administration. The lesion should be located periarticularly in a subchondral bone, and must be visible on the two consecutive slices of MRI examination or on only one slice if at least two lesions are noticeable [2]. Nonetheless, the assessment of active sacroiliitis in MRI is not an easy task, especially when lesions are small. The inter-rater agreement on the presence of 'positive

This study will be presented on European Congress of Radiology in Vienna, Austria (11–15th March 2020).

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00296-020-04511-w>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Wadim Wojciechowski
wadim.wojciechowski@uj.edu.pl

¹ Department of Radiology, Jagiellonian University Medical College, 19 Kopernika Street, 31-501 Kraków, Poland

² Department of Biocybernetics and Biomedical Engineering, AGH University of Science and Technology, 30 Adama Mickiewicza Avenue, 30-059 Kraków, Poland

MRI' according to ASAS criteria is substantial ($\kappa=0.73$), yet it is still unsatisfactory [3].

Computer-aided detection (CAD) is one of the fastest developing technologies in Radiology. Fundamental advantages of these systems in Radiology are a shortening of an examination assessment time, an increase in radiologists' productivity as well as a reduction of errors incidence due to enlarged objectivity of examination evaluation [4]. CAD has not gained much popularity in Rheumatology as yet. The majority of existing solutions focuses on the evaluation of some features of such diseases as rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA). Regarding axSpA, only one tool has been developed, which enables for the semi-automated quantification of active sacroiliitis in MRI [5]. However, the primary drawback of this method is that it requires manual selection of lesions (software only detects their contours) and does not detect lesions missed by the observer [5]. So far, any software allowing for the detection of bone marrow oedema lesions in MRI, which do not require their manual selection, has not been designed yet, even though the need is large [6].

The aim of our study was to create the efficient tool for the semi-automated detection of bone marrow oedema lesions in patients with axSpA.

Material and methods

Material

The study obtained an approval from the Institutional Bioethics Committee (No. of approval: 1072.6120.156.2018, date of approval: 22nd June 2018).

MRI examinations of 22 sacroiliac joints of patients with confirmed sacroiliitis in the course of axSpA were included into this retrospective study.

Methods

Imaging protocol

All examinations were performed with using 3.0 Tesla MRI scanner (Achieva, Philips Healthcare, Amsterdam, The Netherlands) and 8-channel phased-array XL-torso body matrix coil. To further analysis, only T1-weighted and STIR (short tau inversion recovery) sequences were included. Both sequences were acquired in the coronal oblique plane, parallel to the long axis of sacral bone and the position of patient remained unchanged during their acquisition time. Detailed scan parameters were:

- for T1-weighted turbo spin echo (TSE) sequence—TR 500 ms, TE 14 ms, flip angle 90, NEX 1, slice thickness 3 mm, matrix 560×560, FOV 240×240×71,
- for STIR TSE sequence—TR 5239 ms, TE 30 ms, inversion time 190 ms, flip angle 90, NEX 2, slice thickness 3 mm, matrix 400×400, FOV 240×240×71.

Sample 2D image from T1-weighted sequence (Fig. 1a), with corresponding image from STIR sequence (Fig. 1b), are presented in Fig. 1.

Image processing

Each three-dimensional (3D) MRI examination analysed in the present study consists of a sequence of various number of two-dimensional (2D) slices (between 18 and 24), which were assessed separately. The design of our algorithm was based on the method of systematic evaluation of active inflammatory changes in sacroiliac joints described by Makymowych et al. [7].

The semi-automated algorithm for the detection of bone marrow oedema consisted of following steps:

1. Manual segmentation of the sacral bone and visible parts of both iliac bones on T1-weighted sequence images in Segmentation Editor plugin for ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA). A unique label was assigned to each of bones.
2. Detection of reference signal region.

The central axis of the sacral bone was found and all sacrum pixels, which were closer to the central axis than some user-selected distance REF_{TH} were marked as belonging to the reference signal region.

3. Detection of sacroiliac joint central lines.

The distance to the iliac and sacral bone for each non-bone pixel was calculated. Then, an absolute value of the difference of these two distances was assigned to each of non-bone pixels. Pixels at the central line of the joint were equidistant to sacral and iliac bone, and therefore zero values were assigned to them. Next, Dijkstra's shortest path algorithm was used to find central joint lines.

4. Detection of regions of interest (ROIs).

ROIs were defined as parts of bone adjacent to joint surfaces on some user-specified distance, where algorithm searched for inflammatory changes. First, bony borders of joint surfaces were determined, which were simply projections of sacroiliac joints central lines on the surface of both sacral and iliac bones. Subsequently, separately for each bone, distances from pixels composing the bone to its joint surface were calculated. All pixels for which the distance was less than 10 mm were assigned to ROI of this bone.

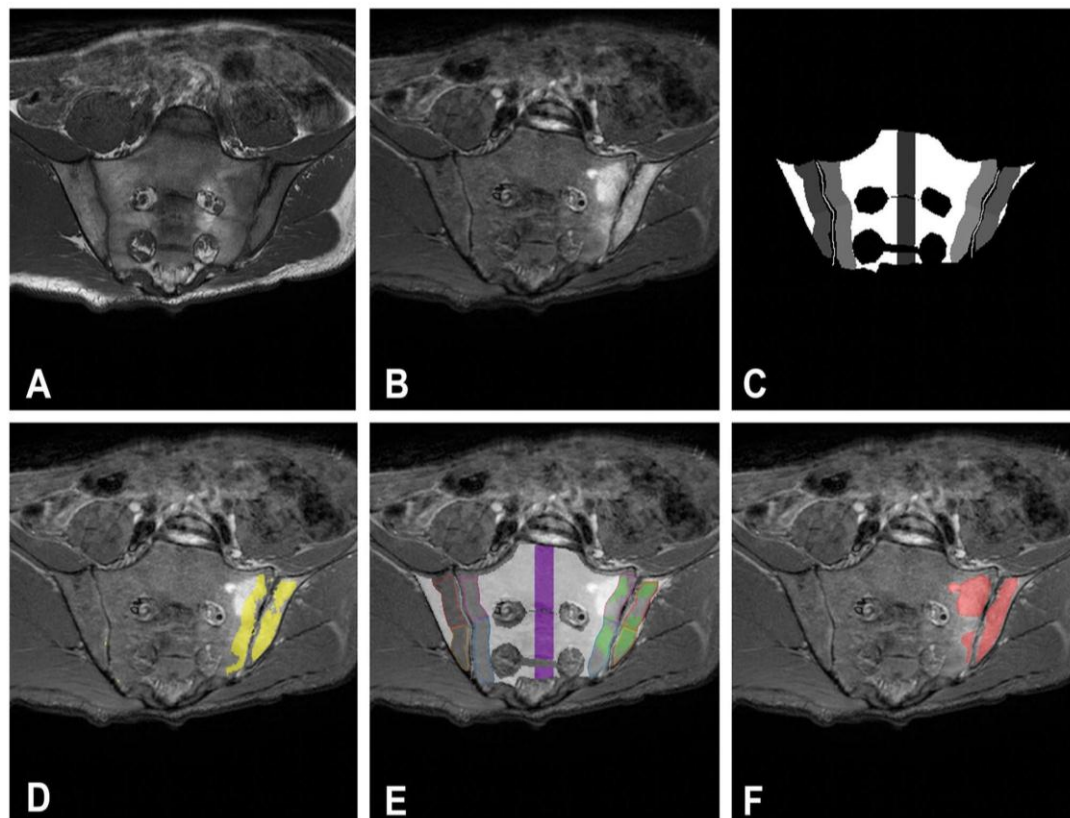


Fig. 1 **a** A sample image from T1-weighted sequence, **b** corresponding image from STIR sequence, **c** a mask containing segmentation of bones with marked reference signal region (vertical dark grey strip) and 8 quadrants (brighter grey tones), **d** results of bone marrow

oedema detection (yellow) by our algorithm for $R=1000$, $REF_{TH}=10$ and $TH_{OPT}=1.5$, **e** for $R=1000$, $REF_{TH}=10$ and $TH_{OPT}=3.5$ (green) with marked reference region (purple) and quadrants, **f** and manual, by the radiologist (red)

5. Division of ROIs into quadrants.

A midpoint of the central line of each sacroiliac joint was set and a straight line, perpendicular to the central line of the joint and passing through its midpoint, was determined to divide ROIs into upper and lower quadrants.

6. Detection of inflammatory changes.

Because the position of patient during the acquisition of T1-weighted and STIR sequence was unchanged, the reference region and quadrants determined on T1-weighted sequence images were transferred into STIR sequence images. A sample mask containing segmented bones with marked reference signal region, sacroiliac joint central lines, and quadrants is shown in Fig. 1c. To detect bone marrow oedema on STIR sequence images, a set of R reference pixels from the reference region was assigned to each pixel within ROI. Next, mean and standard deviation of the signal intensity of the reference set was computed. Subsequently, we calculated the test statistics, equal to the difference of

signal intensity in the tested pixel and mean intensity of the reference set divided by the standard deviation of the reference set. If the test statistics exceeded a user-selected threshold TH , the presence of bone marrow oedema was detected in the tested pixel.

Only the first step was performed manually, steps 2–6 were fully automated. Detailed description of image processing in steps 2–6 is presented in Online Resource 1.

Manual detection of lesions

As a gold standard for comparison of our algorithm's performance, two sets of manual delineations of bone marrow oedema lesions of all patients were created using Segmentation Editor plugin for ImageJ. All manual segmentations were produced by two independent radiologists, who did not contact with each other during the process of lesion identification.

Statistical analysis

To evaluate the results of semi-automated detection of bone marrow oedema, they were compared with the results of manual detection. Two approaches to the performance assessment of semi-automated lesion detection were considered. First, in a pixel-wise analysis, manual and semi-automated detections were compared pixel by pixel and pixel-wise false-positive and true-positive rates were determined in the function of the threshold TH. Second, in a quadrant-wise analysis, the manual and semi-automated detections were compared quadrant to quadrant. Optimal values of REF_{TH}, R, and TH for semi-automated lesion detection were determined based on ROC curve analysis and Youden's statistics. Manual detections of independent readers were also compared in pixel- and quadrant-wise manner. The normality of data distribution was evaluated prior to correlation analysis with the use of Shapiro–Wilk test. Basing on the results of the normality test, correlation analysis was conducted with the use of Spearman's rank correlation coefficient to determine the association between the results of different measurement series (semi-automated vs. manual and manual vs. manual). Statistical analysis is described in details in Online Resource 2.

Results

Overall, 54.5% ($n=6$) of patients included in the study were male. The median age of patients was 31 years (range 18–38 years). The median SPARCC score of patients was 14 points (range 2–89). Inflammatory back pain was present in 90.9% of our patients ($n=10$), peripheral arthritis in 45.5% of them ($n=5$) and HLA-B27 haplotype was detected in 27.3% ($n=3$) of them. Moreover, 18.2% ($n=2$) of patients had a family history of SpA, 18.2% ($n=2$) of them suffer from enthesitis and 9.1% ($n=1$) of them had inflammatory bowel disease.

First, we analysed ROC curves (Fig. A1 in Online Resource 3) generated for the basic version of our algorithm, designed strictly according to standard procedure proposed by Maksymowych et al.—that is, the reference signal in the midline of the sacral bone was determined at the same level and slice as analysed pixel located in ROI. Generally,

AUC was enlarging with increasing REF_{TH} and R, and the values $R=1000$ points, REF_{TH}=10 mm were identified as the most optimal. The area under the pixel-wise ROC curve corresponding to REF_{TH}=10 and $R=1000$ was equal to 0.899 [standard error (SE)<0.001] for Reader 1 and 0.879 (SE<0.001) for Reader 2. Next, the area under the quadrant-wise ROC curve, also for REF_{TH}=10 and $R=1000$, equalled to 0.876 (SE=0.016) for Reader 1 and 0.870 (SE=0.016) for Reader 2. There was no statistically significant difference between the area under the pixel-wise and the quadrant-wise ROC curves ($p=0.16$ for comparison of the biggest and the smallest aforementioned AUC). In the next step, Youden's statistics in function of the threshold value TH_{OPT} were calculated for pixel- and quadrant-wise ROC curves (Fig. A2 in Online Resource 3). Set values of optimal thresholds, their sensitivity, and specificity are shown in Table 1.

Further, the correlation between semi-automated and manual detections was evaluated. First, Shapiro–Wilk test was performed to assess normality and neither the number of pixels nor quadrants with inflammatory lesions had normal distribution ($p<0.001$ in all cases). For this reason, Spearman's rank correlation coefficient was used both for pixel- and quadrant-wise analysis. The results of semi-automated bone marrow oedema detection by our algorithm for $R=1000$, REF_{TH}=10 and TH_{OPT}=1.5 (Fig. 1d), $R=1000$, REF_{TH}=10 and TH_{OPT}=3.5 (Fig. 1e) and manual, by the radiologist (Fig. 1f) are depicted on Fig. 1. Graphs showing the total number of pixels/quadrants with lesions detected by our algorithm for $R=1000$, REF_{TH}=10 and TH_{OPT}=1.5 (pixel-wise comparison) as well as TH_{OPT}=3.5 (for quadrant-wise comparison) plotted against the total number of pixels/quadrants with lesions detected manually are presented in Fig. 2. The correlation between semi-automated and manual detections was slightly stronger for the pixel-wise than for quadrant-wise analysis—details regarding the strength of correlation are presented in Table 2.

In several sections from MRI examination of some patients, the number of pixels in the midline of the sacral bone was not sufficient to perform the standard analysis of the reference signal and therefore the detection of inflammatory lesions on these sections could not be performed. In consequence, we decided to develop the second method of the reference signal calculation, namely, as an average

Table 1 Optimal thresholds, their sensitivity, and specificity for both methods of reference signal calculation

Reference signal range	Comparison type	Optimal threshold (TH _{OPT})	Sensitivity		Specificity	
			Reader 1 (%)	Reader 2 (%)	Reader 1 (%)	Reader 2 (%)
Limited set of reference pixels	Pixel-wise	1.5	86	79	86	89
	Quadrant-wise	3.5	80	75	86	88
Reference signal from the entire reference region	Pixel-wise	1.5	87	78	90	92
	Quadrant-wise	2.5	89	82	81	84

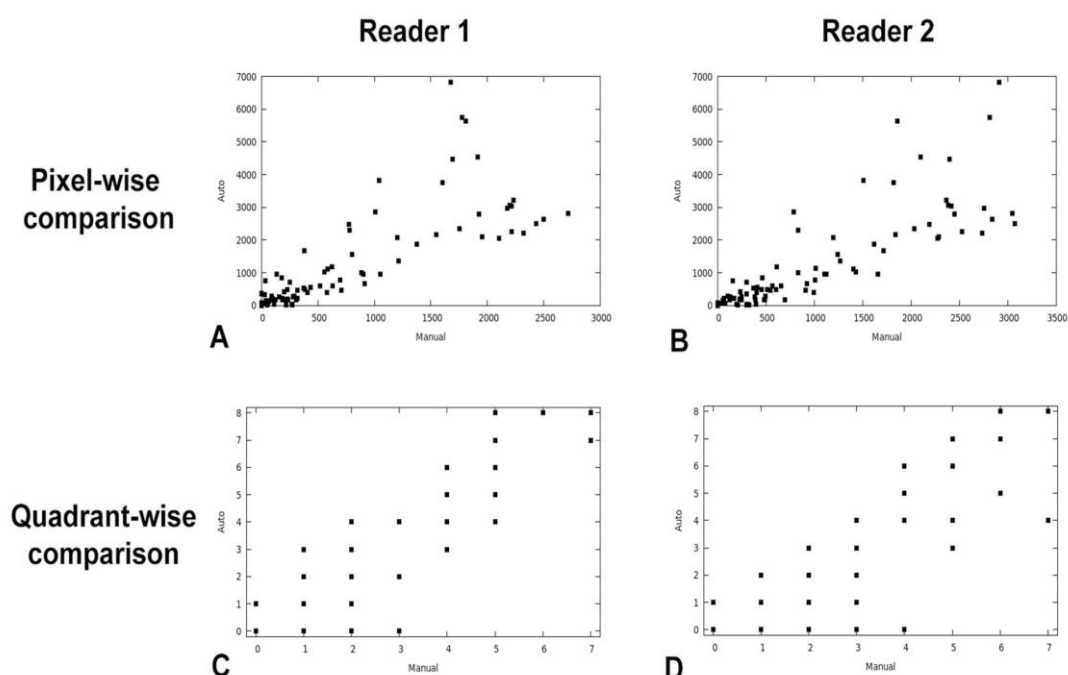


Fig. 2 **a, b** The total number of pixels with lesions as detected by the algorithm for $R=1000$, $REF_{TH}=10$ and $TH_{OPT}=1.5$, plotted against the total number of pixels with lesions as detected manually by **a** Reader 1 and **b** 2. **c, d** The total number of quadrants with lesions as

detected by the algorithm for $R=1000$, $REF_{TH}=10$ and $TH_{OPT}=3.5$, plotted against the total number of quadrants with lesions as detected manually by **c** Reader 1 and **d** 2

Table 2 Correlation between different detection methods both for pixel- and quadrant-wise comparisons

	Comparison type	<i>p</i> value	Correlation coefficient (<i>r</i>)		95% confidence interval of <i>r</i>	
			Reader 1	Reader 2	Reader 1	Reader 2
Semi-automated vs. manual (limited reference region)	Pixel-wise	0.001	0.86	0.87	0.79–0.91	0.83–0.92
	Quadrant-wise	0.001	0.83	0.82	0.75–0.89	0.73–0.88
Semi-automated vs. manual (whole reference region)	Pixel-wise	0.001	0.86	0.90	0.79–0.91	0.85–0.93
	Quadrant-wise	0.001	0.77	0.76	0.66–0.85	0.65–0.84
Manual (reader 1) vs. manual (reader 2)	Pixel-wise	0.001	0.91		0.86–0.94	
	Quadrant-wise	0.001	0.88		0.81–0.92	

of the reference signal from the entire reference region R_{REF} of some user-selected thickness REF_{TH} . For this method, ROC curves generated for $REF_{TH}=10$ mm, both for pixel- and quadrant-wise analysis, provided the biggest AUCs. The area under the pixel-wise ROC curve was equal to 0.925 ($SE < 0.001$) for Reader 1 and 0.897 ($SE < 0.001$) for Reader 2, while under the quadrant-wise ROC curve was at the level of 0.904 ($SE = 0.014$) for Reader 1 and 0.889 ($SE = 0.014$) for Reader 2. Optimal thresholds, their sensitivity, and specificity for pixel- and quadrant-wise comparison are presented in Table 1. In this case, correlation between semi-automated and manual detections was slightly higher for the pixel-wise analysis than for

quadrant-wise comparison, but as in the first method, the difference is minimal—detailed results are grouped in Table 2. This method of reference signal calculation enabled to obtain an improvement of algorithm performance for pixel-wise comparison ($p < 0.001$ for AUCs difference), as opposed to the quadrant-wise comparison, for which the difference was not statistically significant ($p \geq 0.05$ for AUC difference).

The correlation between manual detections of bone marrow oedema lesions performed by two independent observers was also evaluated in pixel- and quadrant-wise manner (Fig. 3). Spearman's correlation coefficients for pixel- and quadrant-wise comparisons are presented in Table 2.

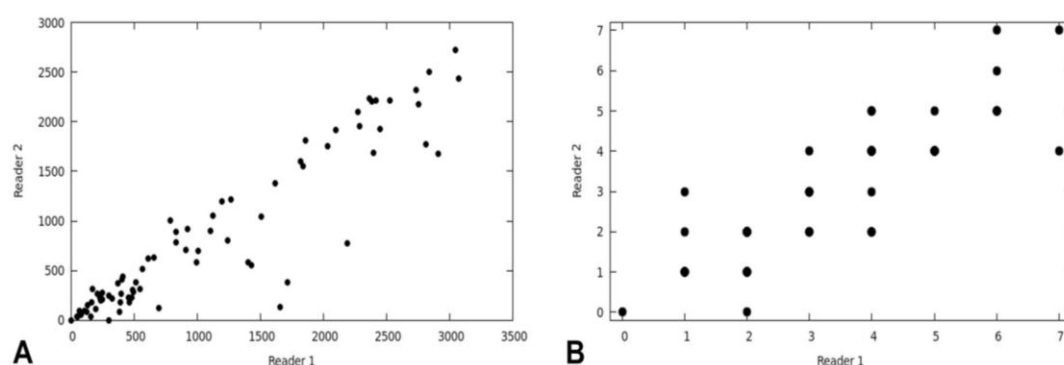


Fig. 3 The total number of pixels (a) and quadrants (b) with lesions as detected by two independent manual readers

Spearman's correlation coefficient for comparison between the two manual assessments in terms of the number of lesion pixels was not statistically different from coefficients achieved for the comparison between semi-automated and manual detections for both methods of reference signal calculation (0.91 vs. 0.86 for the first method, 0.91 vs. 0.86 for the second method; $p=0.140$ in both cases). Moreover, there was not any statistically significant difference in Spearman's coefficient between the one determined for comparison of two manual assessments of the number of affected quadrants and achieved for comparison of semi-automated and manual assessments for the basic method of reference signal calculation (0.88 vs. 0.82, $p=0.170$). In the case of the second method of reference signal computation (over the entire reference region), Spearman's correlation coefficient for quadrant-wise comparison of two manual delineations was significantly higher than for the comparison of manual and semi-automated detections (0.88 vs. 0.76, $p=0.020$).

The average processing time for a single slice was equal to 0.64 ± 0.30 s for $R=1000$ and below 0.1 s for an entire R_{REF} set for $REF_{TH}=10$ mm on a PC with 8 GB RAM and Intel® Core i7-5500U 2.40 GHz CPU, without including the time required for manual segmentation of iliac and sacral bones (30–45 min).

Discussion

The automation of the process of bone marrow oedema detection is a highly difficult task. The definition of the bone marrow oedema lesion developing in the course of axSpA [2] seems to be specific, yet after thorough analysis it is obvious that there are some issues that remain unclear, such as the exact interpretation of the term 'highly suggestive of axSpA'. To increase reliability of sacroiliitis assessment, Maksymowych et al. created SPARCC (SpondyloArthritis Research Consortium of Canada) score and disambiguated the rules of active sacroiliitis evaluation [7]. Nonetheless, it

is undoubtedly difficult to perform the examination assessment with the use of SPARCC scoring method in a reasonable time and completely objectively using only the human eye. However, these objectives were met by our semi-automated algorithm, which credibility was proven to be comparable to the results of manual assessments. The biggest similarity to the agreement between two manual readers was observed for the detection of inflammatory lesion pixels regardless of the method of reference signal acquisition as well as for the detection of quadrants affected by bone marrow oedema using the basic method of reference signal calculation. Both detection of all pixels belonging to the potential lesion and quadrants affected by the inflammation have similar performance, but their application could be different. Focusing detection on particular pixels enables to detect and highlight areas suspected of bone marrow oedema presence and therefore radiologist can verify the actual significance of detected changes and easily describe examination results. Concentration on the detection of altered quadrants may be a good tool for a quick quantitative assessment of inflammation extent as well as a valuable help to speed up SPARCC score calculation. Both SPARCC score and the number of affected quadrants could be used as a quantitative measure to monitor disease activity during the treatment or clinical studies, as both these techniques have comparable reliability (ICC for the number of affected quadrants: 0.47, ICC for SPARCC: 0.55) [8, 9]. Thus, these scoring systems could be used interchangeably and the most convenient method should be chosen individually.

Our analysis confirms that both methods of reference signal acquisition have similar credibility—the calculation of the mean intensity of limited number of pixels on the same level as particular pixel within ROI, as well as averaged intensity over the whole reference region. On the contrary, intensity comparison during manual assessment is highly estimated, which gives the opportunity to make mistakes in evaluation of the presence and the extent of bone marrow oedema lesions. There is a vast range of situations, which

may mislead the radiologist—for instance, the signal intensity of bone marrow in the midline of the sacral bone could be highly heterogeneous (Fig. 4a), or the lesion could consist of two parts—well-margined of very high intensity and surrounding it large, blurred, less intense area (Fig. 4b). In the first case, the radiologist could use tools provided by a medical image viewer allowing for the calculation of the mean intensity inside the user-selected ROI and then manually compare values between the suspected lesion and the midline of the sacral bone. Regrettably, this method is time-consuming, especially when a patient has many suspicious areas within the sacroiliac joints, as well as there still could be a problem of the absent midline part of the sacrum, due to its shape. In the second case, the risk of the diagnostic mistake is high, as only well-margined, highly hyperintense part of a change might draw the attention of the evaluating radiologist, and hence the magnitude of the lesion would be underestimated. The second problem was solved by Zarco et al. tool which was invented for the semi-automated detection of bone marrow oedema borders and further lesions scoring [5]. The concept of this software is completely different from ours, as it requires the mouse-click within the suspected change to detect its actual borders, basing on pre-determined tolerance range. Hence, this software does not provide the objectivity regarding lesions detection, as an observer might unintentionally omit some small changes.

The mean analysis time per single slice was 0.64 s for reference region limited to 1000 pixels and <0.1 s for entire reference region. MRI of sacroiliac joints performed in our centre consists of 18–22 slices (for slice thickness equal to

3 mm) and the joint space is visible on approximately 8–12 slices. In consequence, an analysis time of the whole MRI examination of one patient is up to 10 s for our technique, which is faster than median analysis time of Zarco et al. method—28 s [5]. Processing time reduction for the second method of reference signal calculation is a result of an identical average reference signal intensity and its standard deviation for all tested pixels. Therefore, an analysis time of whole SIJ examination for this method of reference signal acquisition is up to 2 s, which is an excellent result. Nevertheless, the biggest limitation of our method is that before the automated detection of inflammatory changes it requires manual preparation of segmentations of bones forming the sacroiliac joints. This procedure is highly arduous, and it took our experts approximately between 30 and 45 min to perform these segmentations. At this point in time, it hinders the implementation of our method in daily clinical practice, but our team is currently working on an algorithm for automated detection of bones forming these joints. Up to now, any study describing segmentation method of bones in the sacroiliac joints region on MRI images has not been published. The first obstacle to the development of this technique is the fact that STIR sequence cannot be used to bone segmentation purposes, as clear boundaries are not visible between bones and some soft tissue structures, for instance the insertion of piriformis muscle to the sacrum. Preferred MRI sequence to the assessment of joints anatomical structure is T1-weighted sequence and it was used in previous studies to the automated segmentation of wrist bones [10, 11]. The simplest solution of this problem may

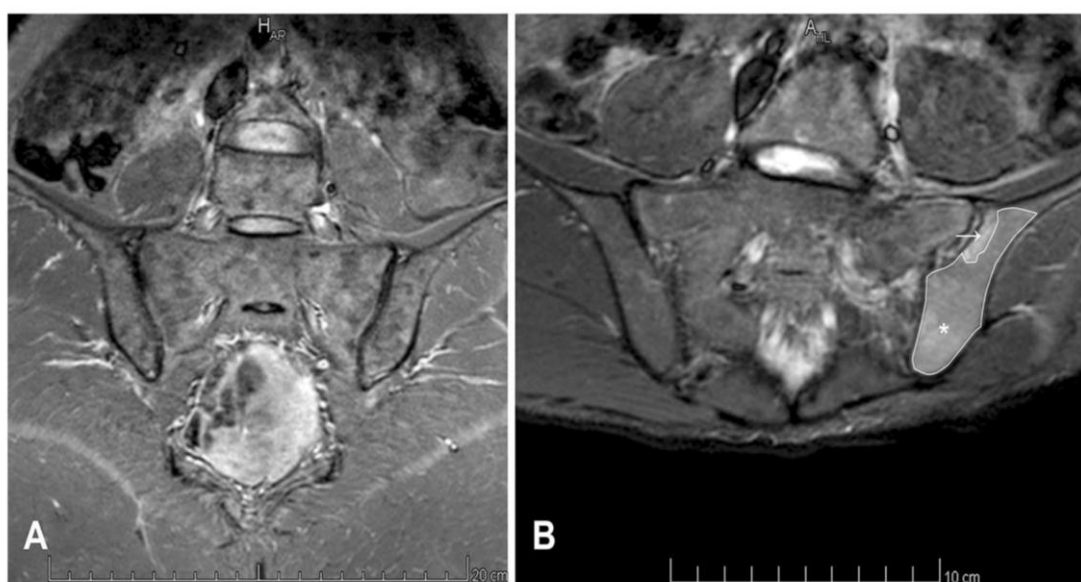


Fig. 4 **a** Heterogeneous signal intensity of bone marrow in the midline of sacral bone visible on STIR sequence. **b** Large bone marrow oedema lesion within the left iliac bone, which consists of two parts:

small, well-margined of very high intensity (arrow) and surrounding it large, blurred, less intense area (asterisk)—STIR sequence

be the detection of active sacroiliitis signs on T1-weighted sequence after contrast media administration, which is also included in ASAS criteria regarding the positive MRI definition [2]. Nonetheless, the use of gadolinium-based contrast media is linked with potential adverse events [12], and therefore sequences with contrast enhancement should be avoided when equally reliable alternative, such as STIR sequence, is available. Next obstacle is that to transfer segmentations between T1-weighted sequence and STIR, some technical parameters (as slice thickness) and patient position must be identical, what not always is achievable. Conversely, the accurate method of sacroiliac region bones segmentation and sacroiliitis detection was developed for computed tomography by Shenkman et al.—however, bones are clearly visible, hyperdense structures in this type of examination and their segmentation could be performed easily using thresholding method [13]. Moreover, computed tomography enables to visualize only late, irreversible changes within the sacroiliac joints (erosions, sclerosis, ankylosis) and is not recommended by ASAS to the diagnostics of axSpA in the early stage [14].

Currently, ASAS axSpA classification criteria consider bone marrow oedema as the only lesion which fulfils the definition of positive MRI [2] and this was the reason why we decided to design an algorithm detecting this kind of active inflammatory changes. However, next limitation of our method is that the presence of bone marrow oedema within the sacroiliac joints is not pathognomonic for axSpA and it could be visible in patients with non-specific back pain (up to 23% of cases), women in the postpartum period (21–41%), athletes (30–41%), soldiers (36%) and healthy volunteers (up to 7%) [15–19]. For this reason, investigators are searching for the perfect combination of changes within the sacroiliac joints, which will increase the specificity of axSpA diagnosis with the use of MRI. Recent reports suggest the combination of the presence of bone marrow oedema and chronic structural lesions (such as erosion, fatty infiltration or sclerosis) in at least two to three quadrants increases the specificity of axSpA diagnosis without the decline in sensitivity, in comparison to the bone marrow oedema presence alone [20, 21]. Hence, the tool for automated detection of structural changes within the sacroiliac joint should also be developed in the future.

Another limitation of our method, which is universal for all CAD systems, is the presence of the automation bias. This phenomenon is described as the tendency of over-reliance on automated systems, which leads to increased incidence of errors in examination assessment. It is the result of various factors such as the user cognitive style, previous experience with CAD systems, task complexity as well as workload, and could be avoided by strengthening user accountability [22]. Thus, it is crucial to critically review all changes highlighted by the algorithm, as well as screen the

remaining part of sacroiliac joint for the presence of inflammatory lesions omitted by the algorithm, before the decision regarding the disease is made. Finally, the last shortcoming of the study is a small number of analysed cases.

In conclusion, our semi-automated algorithm allows for highly objective and credible detection of bone marrow oedema lesions visible on MRI examination of patients with axSpA. The detection of affected pixels and quadrants with the use of our basic method has comparable reliability to manual assessment. However, further work on the algorithm is vital to automate the process of bone segmentation in the sacroiliac region.

Author contributions Conceptualization: IK, AU, WW; data collection: IK, JP; algorithm design: IK, ZT; statistical analysis: IK, ZT; writing-original draft preparation: IK; writing-review and editing: ZT, JP, AU, WW. All authors read and approved the final manuscript.

Funding None.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest Iwona Kucybała, Zbysław Tabor, Jakub Polak, Andrzej Urbanik and Wadim Wojciechowski declare that they have no conflict of interest.

Human and animal rights All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee (Jagiellonian University Bioethics Committee, No. of approval: 1072.6120.156.2018, date of approval: 22nd June 2018) and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. This article does not contain any studies with animals performed by any of the authors.

Informed consent For this type of study, informed consent is not required, because of its retrospective and non-interventional character and the use of anonymised data.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. Maksymowych WP (2019) Biomarkers for diagnosis of axial spondyloarthritis, disease activity, prognosis, and prediction of response to therapy. *Front Immunol* 10:305. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00305>

2. Lambert RGW, Bakker PAC, van der Heijde D et al (2016) Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis* 75:1958–1963. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208642>
3. van den Berg R, Lenczner G, Thévenin F, Claudepierre P, Feydy A, Reijnierse M, Saraux A, Rahmouni A, Dougados M, van der Heijde D (2015) Classification of axial SpA based on positive imaging (radiographs and/or MRI of the sacroiliac joints) by local rheumatologists or radiologists versus central trained readers in the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 74:2016–2021. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205432>
4. Hosny A, Parmar C, Quackenbush J, Schwartz LH, Aerts HJWL (2018) Artificial intelligence in radiology. *Nat Rev Cancer* 18:500–510. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0016-5>
5. Zarco P, Almodovar R, Bueno A, Molinero LM, SCAISS Study Group (2018) Development and validation of SCAISS, a tool for semi-automated quantification of sacroiliitis by magnetic resonance in spondyloarthritis. *Rheumatol Int* 38:1919–1926. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4104-3>
6. Lambert RG, Maksymowych WP (2019) Drs. Lambert and Maksymowych reply. *J Rheumatol* 46:542. <https://doi.org/10.3899/jrheum.181215>
7. Maksymowych WP, Dhillon SS, Chiowchanwisawakit P, Pedersen SJ, Martinez B, Østergaard M, Lambert RGW (2009) Development and validation of web-based training modules for systematic evaluation of active inflammatory lesions in the spine and sacroiliac joints in spondyloarthritis. *J Rheumatol Suppl* 84:48–57. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090620>
8. Kucybała I, Ciuk S, Urbanik A, Wojciechowski W (2019) The usefulness of diffusion-weighted imaging (DWI) and dynamic contrast-enhanced (DCE) sequences visual assessment in the early diagnosis of axial spondyloarthritis. *Rheumatol Int* 39:1559–1565. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04373-x>
9. Landewé RBM, Hermann K-GA, van der Heijde DMFM, Baraliakos X, Jurik AG, Lambert RG, Østergaard M, Rudwaleit M, Salonen DC, Braun J (2005) Scoring sacroiliac joints by magnetic resonance imaging. A multiple-reader reliability experiment. *J Rheumatol* 32:2050–2055
10. Aizenberg E, Roex EAH, Nieuwenhuis WP, Mangnus L, van der Helm-van Mil AHM, Reijnierse M, Bloem JL, Lelieveldt BPF, Stiel BC (2018) Automatic quantification of bone marrow edema on MRI of the wrist in patients with early arthritis: A feasibility study. *Magn Reson Med* 79:1127–1134. <https://doi.org/10.1002/mrm.26712>
11. Włodarczyk J, Wojciechowski W, Czaplicka K, Urbanik A, Tabor Z (2015) Fast automated segmentation of wrist bones in magnetic resonance images. *Comput Biol Med* 65:44–53. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2015.07.007>
12. Malikova H, Holesta M (2017) Gadolinium contrast agents - are they really safe? *J Vasc Access* 18:S1–S7. <https://doi.org/10.5301/jva.5000713>
13. Shenkman Y, Qutteineh B, Joskowicz L, Szeskin A, Yusef A, Mayer A, Eshed I (2019) Automatic detection and diagnosis of sacroiliitis in CT scans as incidental findings. *Med Image Anal* 57:165–175. <https://doi.org/10.1016/j.media.2019.07.007>
14. Kucybała I, Urbanik A, Wojciechowski W (2018) Radiologic approach to axial spondyloarthritis: where are we now and where are we heading? *Rheumatol Int* 38:1753–1762. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4130-1>
15. Seven S, Østergaard M, Morsel-Carlson L, Sørensen IJ, Bonde B, Thamsborg G, Lykkegaard JJ, Hendricks O, Jørgensen NR, Pedersen SJ (2019) MRI lesions in the sacroiliac joints for differentiation of patients with axial spondyloarthritis from postpartum women, patients with disc herniation, cleaning staff, long distance runners and healthy persons—a prospective cross-sectional study of 204 participants. *Arthritis Rheumatol* 71:2034–2046. <https://doi.org/10.1002/art.41037>
16. Varkas G, de Hooze M, Renson T et al (2018) Effect of mechanical stress on magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints: assessment of military recruits by magnetic resonance imaging study. *Rheumatology* 57:508–513. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex491>
17. Weber U, Lambert RGW, Østergaard M, Hodler J, Pedersen SJ, Maksymowych WP (2010) The diagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritis: An international multicenter evaluation of one hundred eighty-seven subjects. *Arthritis Rheum* 62:3048–3058. <https://doi.org/10.1002/art.27571>
18. Weber U, Jurik AG, Zejden A, Larsen E, Jørgensen SH, Rufibach K, Schioldan C, Schmidt-Olsen S (2018) Frequency and anatomic distribution of magnetic resonance imaging features in the sacroiliac joints of young athletes. *Arthritis Rheumatol* 70:736–745. <https://doi.org/10.1002/art.40429>
19. Lukas C, Cyteval C, Dougados M, Weber U (2018) MRI for diagnosis of axial spondyloarthritis: major advance with critical limitations “Not everything that glitters is gold (standard)”. *RMD open* 4:e000586. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000586>
20. Maksymowych WP, Lambert RG, Baraliakos X et al (2019) THU0361 Diagnostic performance of MRI lesions in the sacroiliac joints according to updated ASAS lesion definitions: a central reader assessment of MRI scans from the assessments in spondyloarthritis classification cohort. *Ann Rheum Dis* 78:462–463. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-eular.6455>
21. Baraliakos X, Ghadir A, Fruth M, Kiltz U, Braun J (2019) OP0344 Which magnetic resonance imaging lesions of the sacroiliac joints are of diagnostic value for axial spondyloarthritis? *Ann Rheum Dis* 78:255–256. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-eular.5027>
22. Goddard K, Roudsari A, Wyatt JC (2012) Automation bias: a systematic review of frequency, effect mediators, and mitigators. *J Am Med Inform Assoc* 19:121–127. <https://doi.org/10.1136/amiatnl-2011-000089>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Title: The semi-automated algorithm for the detection of bone marrow oedema lesions in patients with axial spondyloarthritis

Journal name: Rheumatology International

Authors: Iwona Kucybala¹, Zbislav Tabor², Jakub Polak¹, Andrzej Urbanik¹, Wadim Wojciechowski¹

¹ Department of Radiology, Jagiellonian University Medical College, 19 Kopernika Street, 31-501 Krakow, Poland

² Department of Biocybernetics and Biomedical Engineering, AGH University of Science and Technology, 30 Adama Mickiewicza Avenue, 30-059 Krakow, Poland

E-mail address of the corresponding author: wadim.wojciechowski@uj.edu.pl

Online Resource 1

Segmented image Im_{SEG} is a regular 2D grid of spatial locations (pixels) with an integer label $Im_{SEG}(k,l)$ assigned to each spatial location (k,l) :

$$Im_{SEG} = \{Im_{SEG}(k,l) \in \{1,2,3\}, k \in (1 \dots K), l \in (1 \dots L)\}, \quad (1)$$

where:

$$Im_{SEG}(k,l) = \begin{cases} 1 & \text{if } (k,l) \in \text{right part of iliac region} \\ 2 & \text{if } (k,l) \in \text{sacrum region} \\ 3 & \text{if } (k,l) \in \text{left part of iliac region} \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (2)$$

The segmentation of sacrum and iliac regions was performed manually using Segmentation Editor plugin for ImageJ (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA). In order to define the reference signal region R_{REF} , the coordinates X_C and Y_C of the centre of the sacrum region mass were calculated:

$$\begin{aligned} X_C &= \sum_{(k,l) \in \text{sacrum region}} k/S \\ Y_C &= \sum_{(k,l) \in \text{sacrum region}} l/S, \end{aligned} \quad (3)$$

where S was the number of pixels within the sacrum region (the number of pixels in Im_{SEG} for which $Im_{SEG}(k,l)$ was equal to 2). X_C defines the position of the centre of the sacrum region mass in the horizontal image direction, while Y_C defines the position of the centre of the sacrum region mass in the vertical image direction. The reference signal region $R_{REF}(m)$ in the m -th slice of the original data was a set of spatial locations (k,l) in the m -th slice given by the following formula:

$$R_{REF}(m) = \{(k, l): \text{Im}_{SEG}(k, l) = 2 \wedge |k - X_c| \leq REF_{TH}\}, \quad (4)$$

where REF_{TH} was a reference region thickness in millimetres, a user-selected parameter of the algorithm. We used in our calculations REF_{TH} values ranging from 5 to 10. The sequence of reference regions $R_{REF}(m); m=1...M$ forms a 3D reference signal region R_{REF} .

In order to find the central line of the right sacroiliac joint we calculated two distance images $Dist_1$ and $Dist_2$:

$$\begin{aligned} Dist_1(k, l) &= \min\{\sqrt{(k-K)^2 + (l-L)^2}: \text{Im}_{SEG}(K, L) = 1\} \\ Dist_2(k, l) &= \min\{\sqrt{(k-K)^2 + (l-L)^2}: \text{Im}_{SEG}(K, L) = 2\} \end{aligned} \quad (5)$$

The presence of the right sacroiliac joint was declared only if the distance between the sacral bone and the right iliac bone was smaller than some user-set threshold D_{TH} :

$$\min\{Dist_1(k, l): \text{Im}_{SEG}(k, l) = 2\} \leq D_{TH}. \quad (6)$$

We consistently used D_{TH} equal to 10 mm in our calculations. If (6) was met, the difference of distances $Dist_1$ and $Dist_2$, namely $Diff_{12}$ image, was computed:

$$Diff_{12}(k, l) = |Dist_1(k, l) - Dist_2(k, l)|. \quad (7)$$

In an ideal case of a continuous space, the sacroiliac joint central line passes through points in which $Diff_{12}$ was equal to zero. In order to find the right sacroiliac joint central line for an actual case of a finite resolution image, we solved a minimum weight path problem in $Diff_{12}$ image defined as follows. A path P in $Diff_{12}$ was a contiguous sequence of pixels $P=\{p_1, p_2, \dots, p_{N-1}, p_N\}$, such that p_i was a neighbour of p_j in $Diff_{12}$, only if $|i-j|=1$ for each $i, j = 1...N$. We defined p_1 as the beginning and p_N as the finishing of P . The minimal weight path problem for p_1 and p_N was searching for a path $P_{MIN,L}(p_1, p_N)$ connecting p_1 and p_N in $Diff_{12}$ such that the sum of weights of its constituting pixels was minimal among all admissible paths connecting p_1 and p_N :

$$P_{MIN,L}(p_1, p_N) = \arg \min_{P=\{p_1, p_2, \dots, p_{N-1}, p_N\}} \sum_{i=1}^N Diff_{12}(p_i). \quad (8)$$

We selected $p_1 = (k_1, l_1)$ as the pixel with $l_1=0$ for which $Diff_{12}(k_1, l_1)$ was minimal. Similarly, $p_N = (k_N, l_N)$ was the pixel with $l_N=L$ for which $Diff_{12}(k_N, l_N)$ was minimal. Dijkstra's algorithm was used to solve the problem in (8). The minimal weight path $P_{MIN,L}(p_1, p_N)$ was extending from the top to the bottom edge of $Diff_{12}$ and was restricted to its part $P_{MIN,L}(p_S, p_E)$, which was within the sacroiliac joint region. We chose p_S and p_E such that:

$$\begin{aligned} S &= \arg \min_i \{Diff_1(p_i) \leq D_{TH}\} \\ E &= \arg \max_i \{Diff_1(p_i) \leq D_{TH}\} \end{aligned} \quad (9)$$

Note that for a pixel p_i included in $P_{MIN,L}(p_1, p_N)$, $Diff_1(p_i)$ was approximately equal to the half of the distance between sacral and right iliac bone. $P_{MIN,L}(p_S, p_E)$ was the central line of the right sacroiliac joint. The central line $P_{MIN,R}$ for the left sacroiliac joint was found in an analogous way.

Given $P_{MIN,L}(p_S, p_E)$, we defined the left border of the right iliac bone IL_R as the set of spatial locations (k, l) such that:

$$IL_R = \{(k, l): \text{Im}_{SEG}(k, l) = 0, Diff_1(k, l) \leq 1, Diff_2(k, l) \geq 2MAX_{TH}\}, \quad (10)$$

where:

$$MAX_{TH} = \max_{p_i \in P_{MIN,L}(p_S, p_E)} \{Diff_1(p_i)\}. \quad (11)$$

Similarly, we defined the right border SAC_R of the sacral bone:

$$SAC_R = \{(k, l): \text{Im}_{SEG}(k, l) = 0, Diff_2(k, l) \leq 1, Diff_1(k, l) \geq 2MAX_{TH}\}. \quad (12)$$

The right border of the left iliac bone IL_L and the left border of the sacral bone SAC_L were defined analogously.

The right iliac region of interest $ROI_{IL,R}$ was defined as the set of spatial locations (k, l) such that:

$$ROI_{IL,R} = \{(k, l): \text{Im}_{SEG}(k, l) = 1 \wedge \min_{(K,L) \in IL_R} \{\sqrt{(k-K)^2 + (l-L)^2} \leq D_{AN}\}\}, \quad (13)$$

where D_{AN} was the user-selected width of an analysed region. Similarly, we defined the right sacral region of interest $ROI_{SAC,R}$:

$$ROI_{SAC,R} = \{(k, l): Im_{SEG}(k, l) = 2 \wedge \min_{(K,L) \in SAC_R} \{\sqrt{(k-K)^2 + (l-L)^2} \leq D_{AN}\}\}. \quad (14)$$

Left regions of interest for sacrum $ROI_{SAC,L}$ and iliac bone $ROI_{IL,L}$ were defined analogously. In our calculations, D_{AN} equal to 10 mm was consistently used.

Given the regions of interest and the central lines of sacroiliac joints we can further divide the regions of interest into quadrants, in accordance with Maksymowych et al. assessment method [7]. Firstly, we estimated the length of the sacroiliac joint as the distance D between the end points p_S and p_E of $P_{MIN}(p_S, p_E)$. If D was smaller than 10 mm, no analysis of inflammatory changes was performed. If D was higher than 10 mm, but smaller than 30 mm, only upper quadrants of iliac and sacral bones were present in the regions of interest. Finally, if D was larger than 30 mm, the regions of interest were divided into the upper and lower quadrants along a straight line passing through the midpoint p_C of $P_{MIN}(p_S, p_E)$, perpendicular to P_{MIN} in p_C .

After identifying the 3D reference signal region R_{REF} and regions of interest, we started the detection of bone marrow oedema lesions. Because the position of a patient during the acquisition of T1-weighted and STIR sequence remained unchanged, the reference region and quadrants determined on T1-weighted sequence were directly transferred into STIR sequence. The input STIR image Im_{STIR} was a regular 2D grid of spatial locations (pixels) with a STIR signal value assigned to each location:

$$Im_{STIR} = \{Im_{STIR}(k, l) \in R_{T1}, k \in (1 \dots K), l \in (1 \dots L)\}, \quad (15)$$

where R_{T1} was the range of STIR signal values on MRI images. In order to test for the presence of bone marrow oedema in a pixel (k, l) belonging to the m -th slice, we defined firstly a set of R reference pixels $R_{REF}(k, l, m)$ as the set of 3D spatial locations belonging to R_{REF} within R smallest distances from (X_C, l, m) .

Given $R_{REF}(k, l, m)$, we computed an average AV and a standard deviation SD of STIR signal over $R_{REF}(k, l, m)$. Next, we calculated the test statistics $T(k, l)$ for $Im_{STIR}(k, l)$:

$$T(k, l) = \frac{\text{Im}_{STIR}(k, l) - AV}{SD}. \quad (16)$$

As a second method of reference signal intensity calculation, AV and SD in (16) were calculated over the entire R_{REF} set of some user-selected thickness REF_{TH} .

Further, if T in (k, l) was larger than some user-selected threshold TH , a presence of an inflammatory change was declared in (k, l) resulting in an automated recognition image $Im_{AUTO, TH}$.

$$\text{Im}_{AUTO, TH}(k, l) = \begin{cases} 1 & \text{if } T(k, l) > TH \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}. \quad (17)$$

Bone marrow oedema lesions were also segmented manually, serving as a gold standard for the performance test of the developed automated method. The Segmentation Editor plugin for ImageJ was used to produce manual segmentations, resulting in a reference gold standard image Im_{MAN} .

$$\text{Im}_{MAN}(k, l) = \begin{cases} 1 & \text{if lesion perceived by a human reader} \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}. \quad (18)$$

Title: The semi-automated algorithm for the detection of bone marrow oedema lesions in patients with axial spondyloarthritis

Journal name: Rheumatology International

Authors: Iwona Kucybała¹, Zbislaw Tabor², Jakub Polak¹, Andrzej Urbanik¹, Wadim Wojciechowski¹

¹ Department of Radiology, Jagiellonian University Medical College, 19 Kopernika Street, 31-501 Krakow, Poland

² Department of Biocybernetics and Biomedical Engineering, AGH University of Science and Technology, 30 Adama Mickiewicza Avenue, 30-059 Krakow, Poland

E-mail address of the corresponding author: wadim.wojciechowski@uj.edu.pl

Online Resource 2

Statistical analysis

In order to evaluate the performance of our method, we used ROC (Receiver Operating Characteristic) analysis in two ways. Firstly, to calculate pixel-wise ROC curve, we defined for each threshold TH the number of true positives $TP(TH)$, the number of false positives $FP(TH)$, the number of positives CP , and the number of negatives CN in the following way:

$$\begin{aligned} CP &= |\{(k, l): \text{Im}_{MAN}(k, l) = 1\}| \\ CN &= |\{(k, l): \text{Im}_{MAN}(k, l) = 0\}| \\ TP(TH) &= |\{(k, l): \text{Im}_{AUTO,TH}(k, l) = 1 \wedge \text{Im}_{MAN}(k, l) = 1\}| \\ FP(TH) &= |\{(k, l): \text{Im}_{AUTO,TH}(k, l) = 1 \wedge \text{Im}_{MAN}(k, l) = 0\}| \end{aligned} \quad (19)$$

where $\#\{*\}$ denoted the number of elements in a set $\{*\}$. We calculated total sums of $TP(TH)$, $FP(TH)$, CP , CN from all analysed 2D images and in the next step computed the false positive rate $FPR(TH)$ as the ratio of the total $FP(TH)$ and the total CN . Similarly, the true positive rate $TPR(TH)$ was defined as the ratio of total $TP(TH)$ and the total CP . Plotting $TPR(TH)$ in function of the corresponding $FPR(TH)$ we obtained a pixel-wise ROC curve. In order to create quadrant-wise ROC curve, we defined the number of quadrant-wise true positives $TP_Q(TH)$, the number of quadrant-wise false positives $FP_Q(TH)$, the number of quadrant-wise positives CP_Q , and the number of quadrant-wise negatives CN_Q in the following way:

$$\begin{aligned}
CP_Q &= |\{q_r: (\exists(k, l) \in q_r: \text{Im}_{MAN}(k, l) = 1)\}| \\
CN_Q &= |\{q_r: (\nexists(k, l) \in q_r: \text{Im}_{MAN}(k, l) = 1)\}| \\
TP_Q(TH) &= |\{q_r: (\exists(k, l), (i, j) \in q_r: \text{Im}_{MAN}(k, l) = 1 \wedge \text{Im}_{AUTO, TH}(i, j) = 1)\}| \\
FP_Q(TH) &= |\{q_r: (\nexists(k, l) \in q_r: \text{Im}_{MAN}(k, l) = 1 \wedge \exists(i, j) \in q_r: \text{Im}_{AUTO, TH}(i, j) = 1)\}|
\end{aligned} \quad , \quad (20)$$

where $\{q_r: r=1...R\}$ denoted the set of all quadrants defined in the set of all analysed 2D images. The false positive rate $FPR_Q(TH)$ was defined as the ratio of $FP_Q(TH)$ and CN_Q and the true positive rate $TPR_Q(TH)$ as the ratio of $TP_Q(TH)$ and CP_Q . Plotting $TPR_Q(TH)$ in function of the corresponding $FPR_Q(TH)$ a quadrant-wise ROC curve was obtained.

The diagnostically optimal threshold TH_{OPT} was selected basing on the value of Youden's statistics, which was equal to the difference of true positive rate and false positive rate. Given TH_{OPT} , we calculated the total number of pixels/quadrants with the bone marrow oedema for each 2D image in the analysed data set, as detected by the proposed automated method and by manual readers. In the next step, Shapiro-Wilk test was used to evaluate the normality of data distribution. When the normal distribution assumption was not met, results of automated and manual detections or two manual detections (pixel- or quadrant-wise) were compared with the use of Spearman's rank correlation.

Title: The semi-automated algorithm for the detection of bone marrow oedema lesions in patients with axial spondyloarthritis

Journal name: Rheumatology International

Authors: Iwona Kucybala¹, Zbislav Tabor², Jakub Polak¹, Andrzej Urbanik¹, Wadim Wojciechowski¹

¹ Department of Radiology, Jagiellonian University Medical College, 19 Kopernika Street, 31-501 Krakow, Poland

² Department of Biocybernetics and Biomedical Engineering, AGH University of Science and Technology, 30 Adama Mickiewicza Avenue, 30-059 Krakow, Poland

E-mail address of the corresponding author: wadim.wojciechowski@uj.edu.pl

Online Resource 3

ROC curves for different values of REF_{TH} and R , both for pixel- and quadrant-wise comparison for the basic method of reference signal calculation are presented in Figure A1. Graphs for Youden's statistics in function of the threshold value TH for pixel- and quadrant-wise ROC analysis are shown in Figure A2.

Figures

Fig. A1 (A, B) Pixel-wise and (C, D) quadrant-wise ROC curves for Reader 1 (A, C) and Reader 2 (B, D) for $REF_{TH}=5$ and $R=50$ (circles), $REF_{TH}=5$ and $R=250$ (squares), $REF_{TH}=10$ and $R=1000$ (up triangles), and $REF_{TH}=10$ and entire reference region (down triangles)

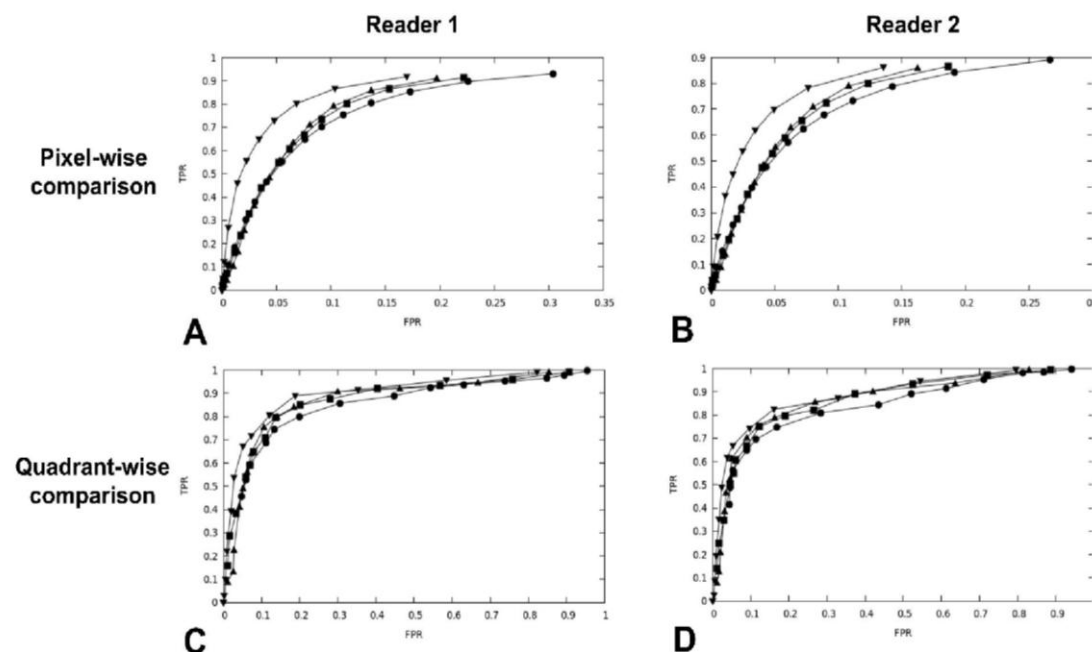
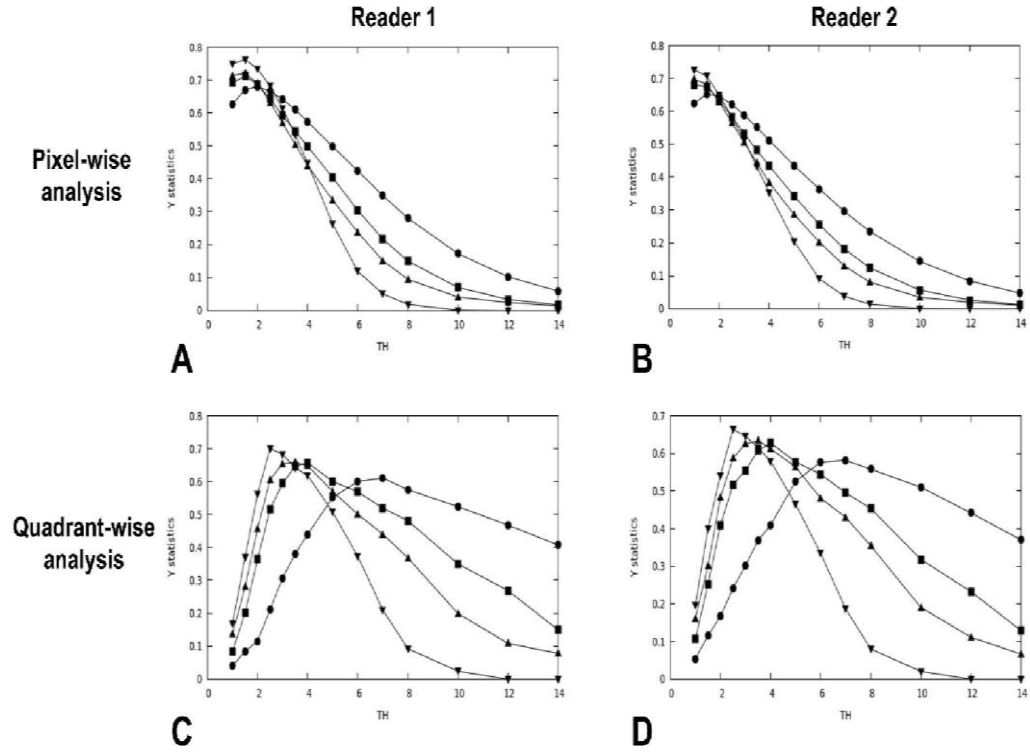


Fig. A2 Youden's statistics plotted versus TH for (A, B) pixel-wise and (C, D) quadrant-wise ROC analysis for Reader 1 (A, C) and Reader 2 (B, D) for $REF_{TH}=5$ and $R=50$ (circles), $REF_{TH}=5$ and $R=250$ (squares), $REF_{TH}=10$ and $R=1000$ (up triangles), and $REF_{TH}=10$ and entire reference region (down triangles). The optimal diagnostic threshold TH_{OPT} corresponds to the maximal value of Youden's statistics.



10 OGRANICZENIA BADANIA

W Polsce częstość występowania zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa wynosi 0,083%, natomiast axSpA w stadium przedradiograficznym 0,059% [16]. Z kolei, zapadalność na axSpA w Europie Środkowej jest szacowana na 0,5 – 14 na 100 000 osób [1]. Dlatego też zgromadzenie dużej grupy badawczej pacjentów z axSpA jest trudnym zadaniem – w podobnych pracach z innych ośrodków liczebność grupy mieściła się w zakresie od 30 do 63 osób [10, 17–21]. Ponadto, włączenie sekwencji dyfuzyjnej oraz perfuzyjnej do protokołu obrazowania MR pacjentów z podejrzeniem axSpA w ośrodku, z którego zostały pozyskane badania obrazowe, nastąpiło niecałe dwa lata przed zakończeniem gromadzenia danych do prac badawczych. Ze względu na fakt, iż debata nad słusznością zastosowania badania wieloparametrycznego MR w diagnostyce axSpA przybrała na sile od roku 2018, a opublikowane artykuły na ten temat były nieliczne i miały sprzeczne wyniki [10, 17, 19, 21], zdecydowano się na wczesną publikację wyników badania, aby włączyć się w nadal aktualną międzynarodową dyskusję na temat przydatności badania wieloparametrycznego MR w diagnostyce axSpA. Należy również podkreślić, że liczebność grupy badawczej na poziomie 49 osób została zaakceptowana przez recenzentów renomowanego czasopisma reumatologicznego *Rheumatology International*.

Ponadto, należy zwrócić uwagę na kwestię kontrowersji istniejących wokół obecnej definicji pozytywnego wyniku badania MR SKB pod kątem diagnozy axSpA według kryteriów ASAS, która wymaga zidentyfikowania wyłącznie zmian o typie obrzęku szpiku kostnego o charakterystycznej lokalizacji i rozległości. Po pierwsze, nie jest to objaw patognomoniczny dla axSpA i może być stwierdzony u 23% osób z niespecyficznym bólem pleców i nawet do 7% zdrowych osób [22]. Po drugie, pojawia się coraz więcej opinii, że włączenie zmian strukturalnych (nadżerki i sklerotyzacja w obrębie warstw korowych kości tworzących SKB, podchrzęstna przebudowa tłuszczowa szpiku kostnego) do definicji pozytywnego wyniku MR SKB wg kryteriów ASAS poprawiłoby ich swoistość, bez wpływu na czułość, co pozwoliłoby uniknąć wielu pomyłek diagnostycznych [23, 24]. Niemniej jednak, nie zebrano jeszcze wystarczającej ilości danych naukowych pozwalających na modyfikację kryteriów klasyfikujących ASAS, stąd w metodyce niniejszej pracy

doktorskiej użyto obecnie obowiązującej definicji aktywnego zapalenia SKB w przebiegu axSpA.

11 WNIOSKI

- Na chwilę obecną, jedynymi rekomendowanymi przez reumatologiczne towarzystwa naukowe EULAR i ASAS metodami obrazowania stosowanymi w diagnostyce i monitorowaniu axSpA są RTG oraz MR (sekwencja STIR, lub inny rodzaj sekwencji T2-zależnej z supresją sygnału z tkanki tłuszczowej, lub sekwencja T1-zależna po podaniu gadolinowego środka kontrastującego), których skuteczność jest umiarkowana. Szansą na poprawę wiarygodności diagnostyki axSpA są takie techniki jak badanie wieloparametrycznego MR SKB z użyciem obrazowania dyfuzyjnego (DWI) i perfuzyjnego (DCE), a także metody obiektywizacji oceny aktywności choroby związane z półilościową, lub ilościową analizą wybranych parametrów.
- Wizualna ocena obecności zmian o charakterze obrzęku szpiku kostnego w obrębie SKB z użyciem sekwencji dyfuzyjnej DWI z mapami ADC oraz sekwencji perfuzyjnej DCE, wchodzących w skład badania wieloparametrycznego MR, ma niższą wiarygodność we wczesnej diagnostyce axSpA niż standardowo stosowana sekwencja STIR. Spowodowane jest to niską swoistością wyżej wymienionych sekwencji, a także słabszą zgodnością między badaczami w ich ocenie.
- Zaproponowany algorytm do półautomatycznej detekcji zmian zapalnych o charakterze obrzęku szpiku kostnego w sekwencji STIR badania wieloparametrycznego MR, będących objawem aktywnego zapalenia SKB w przebiegu axSpA, pozwala na ich wykrycie z wiarygodnością porównywalną do ręcznych oznaczeń lekarza radiologa. Tego typu narzędzie pozwoli usprawnić pracę lekarza zarówno poprzez wykrywanie zmian przez niego pominiętych, jak i przyspieszenie ilościowej, lub półilościowej (skala SPARCC) oceny nasilenia stanu zapalnego.

12 PIŚMIENNICTWO

1. Gajewski P, Szczeklik A (red.). Interna Szczeklika 2019. Kraków: Medycyna Praktyczna 2019, s. 2079–2083.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R i in. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777–783. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.108233>
3. Sieper J, van der Heijde D. Review: Nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum* 2013;65:543–551. <https://doi.org/10.1002/art.37803>
4. Masson Behar V, Dougados M, Etcheto A i in. Diagnostic delay in axial spondyloarthritis: A cross-sectional study of 432 patients. *Jt Bone Spine* 2017;84:467–471. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.06.005>
5. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X i in. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl 2):ii1–i44. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.104018>
6. Lambert RGW, Bakker PAC, van der Heijde D i in. Defining active sacroiliitis on MRI for classification of axial spondyloarthritis: update by the ASAS MRI working group. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1958–1963. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208642>
7. Engels RRM, Israël B, Padhani AR, Barentsz JO. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: What Urologists Need to Know. Part 1: Acquisition. *Eur Urol*. Data publikacji online: 30 września 2019 r. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.09.021>
8. Lambert RG, Maksymowych WP. Drs. Lambert and Maksymowych reply. *J Rheumatol* 2019;46:542. <https://doi.org/10.3899/jrheum.181215>
9. Maksymowych WP. The role of imaging in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15:657–672. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0309-4>

10. Gaspersic N, Sersa I, Jevtic V i in. Monitoring ankylosing spondylitis therapy by dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol* 2008;37:123–131. <https://doi.org/10.1007/s00256-007-0407-2>
11. van den Berg R, Lenczner G, Thévenin F i in. Classification of axial SpA based on positive imaging (radiographs and/or MRI of the sacroiliac joints) by local rheumatologists or radiologists versus central trained readers in the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2015;74:2016–2021. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205432>
12. Hosny A, Parmar C, Quackenbush J i in. Artificial intelligence in radiology. *Nat Rev Cancer* 2018;18:500–510. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0016-5>
13. Zarco P, Almodóvar R, Bueno Á i in. Development and validation of SCAISS, a tool for semi-automated quantification of sacroilitis by magnetic resonance in spondyloarthritis. *Rheumatol Int* 2018;38:1919–1926. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4104-3>
14. Shenkman Y, Qutteineh B, Joskowicz L i in. Automatic detection and diagnosis of sacroiliitis in CT scans as incidental findings. *Med Image Anal* 2019;57:165–175. <https://doi.org/10.1016/j.media.2019.07.007>
15. Maksymowych WP, Dhillon SS, Chiowchanwisawakit P i in. Development and Validation of Web-based Training Modules for Systematic Evaluation of Active Inflammatory Lesions in the Spine and Sacroiliac Joints in Spondyloarthritis. *J Rheumatol Suppl* 2009;84:48–57. <https://doi.org/10.3899/jrheum.090620>
16. Tlustochowicz M, Brzozowska M, Wierzba W i in. Prevalence of axial spondyloarthritis in Poland. *Rheumatol Int* 2020;40:323–330. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04482-7>
17. Boy FN, Kayhan A, Karakas HM i in. The role of multi-parametric MR imaging in the detection of early inflammatory sacroiliitis according to ASAS criteria. *Eur J Radiol* 2014;83:989–996. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.03.002>
18. Bradbury LA, Hollis KA, Gautier B i in. Diffusion-weighted Imaging Is a Sensitive and Specific Magnetic Resonance Sequence in the Diagnosis of Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 2018;45:771–778. <https://doi.org/10.3899/jrheum.170312>

19. Sahin N, Hacibeyoglu H, Ince O i in. Is there a role for DWI in the diagnosis of sacroiliitis based on ASAS criteria? *Int J Clin Exp Med* 2015;8:7544–7552.
20. Beltran LS, Samim M, Gyftopoulos S i in. Does the Addition of DWI to Fluid-Sensitive Conventional MRI of the Sacroiliac Joints Improve the Diagnosis of Sacroiliitis? *AJR Am J Roentgenol* 2018;210:1309–1316.
<https://doi.org/10.2214/AJR.17.18636>
21. Bozgeyik Z, Ozgocmen S, Kocakoc E. Role of Diffusion-Weighted MRI in the Detection of Early Active Sacroiliitis. *Am J Roentgenol* 2008;191:980–986.
<https://doi.org/10.2214/AJR.07.3865>
22. Weber U, Lambert RGW, Østergaard M i in. The diagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritis: An international multicenter evaluation of one hundred eighty-seven subjects. *Arthritis Rheum* 2010;62:3048–3058.
<https://doi.org/10.1002/art.27571>
23. Maksymowych WP, Lambert RG, Baraliakos X i in. THU0361 Diagnostic performance of MRI lesions in the sacroiliac joints according to updated ASAS lesion definitions: a central reader assessment of MRI scans from the assessments in spondyloarthritis classification cohort. *Ann Rheum Dis* 2019;78:462–463.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-eular.6455>
24. Baraliakos X, Ghadir A, Fruth M i in. OP0344 Which magnetic resonance imaging lesions of the sacroiliac joints are of diagnostic value for axial spondyloarthritis? *Ann Rheum Dis* 2019;78:255–256.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-eular.5027>

13 OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW

Kraków, dnia.....*02.01.2020r.*.....

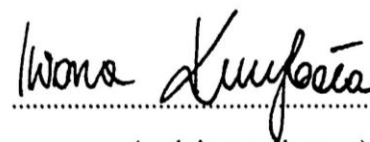
Lek. Iwona Kucybała
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor prac pt.:

- *Radiologic Approach to Axial Spondyloarthritis: Where Are We Now and Where Are We Heading?*
- *The Usefulness of Diffusion-Weighted Imaging (DWI) and Dynamic Contrast-Enhanced (DCE) Sequences Visual Assessment in the Early Diagnosis of Axial Spondyloarthritis*
- *The semi-automated algorithm for the detection of bone marrow oedema lesions in patients with axial spondyloarthritis*

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie prac w formie publikacji to: opracowywanie koncepcji i metodyki prac, współudział w projektowaniu i tworzeniu algorytmu, opracowywanie baz danych, analiza statystyczna i interpretacja uzyskanych danych, przegląd literatury, pisanie artykułów, akceptacja finalnej wersji artykułów.


.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia 28.01.2020

Prof. dr hab. n. med. Wadim Wojciechowski
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor prac pt.:

- *Radiologic Approach to Axial Spondyloarthritis: Where Are We Now and Where Are We Heading?*
- *The Usefulness of Diffusion-Weighted Imaging (DWI) and Dynamic Contrast-Enhanced (DCE) Sequences Visual Assessment in the Early Diagnosis of Axial Spondyloarthritis*
- *The semi-automated algorithm for the detection of bone marrow oedema lesions in patients with axial spondyloarthritis*

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie prac w formie publikacji to: współudział w opracowywaniu koncepcji prac, nadzór merytoryczny podczas pracy nad artykułami, korekta artykułów, akceptacja finalnej wersji artykułów.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w prac przez **lek. Iwonę Kucybałę** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część w/w prac wykazuje indywidualny wkład **lek. Iwony Kucybały** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tych prac.

W. 25
Prof. dr hab. n. med. Wadim Wojciechowski
Profesor UJ
specjalista radiolog
980635367
7454830
(podpis współautora)

Kraków, dnia.....19 01 2020

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Urbanik
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor prac pt.:

- *Radiologic Approach to Axial Spondyloarthritis: Where Are We Now and Where Are We Heading?*
- *The Usefulness of Diffusion-Weighted Imaging (DWI) and Dynamic Contrast-Enhanced (DCE) Sequences Visual Assessment in the Early Diagnosis of Axial Spondyloarthritis*
- *The semi-automated algorithm for the detection of bone marrow oedema lesions in patients with axial spondyloarthritis*

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: korekta artykułów, akceptacja finalnej wersji artykułów.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w prac przez **lek. Iwonę Kucybałę** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część w/w prac wykazuje indywidualny wkład **lek. Iwony Kucybały** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Katedra Radiologii UJ CM

prof. dr hab. n. med. Andrzej Urbanik
p.o. kierownik

.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia 31.01.20.

Lek. Szymon Ciuk
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.
The Usefulness of Diffusion-Weighted Imaging (DWI) and Dynamic Contrast-Enhanced (DCE) Sequences Visual Assessment in the Early Diagnosis of Axial Spondyloarthritis
oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: współudział w opracowywaniu bazy danych, akceptacja finalnej wersji artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez
lek. Iwonę Kucybałę jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część w/w pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Iwony Kucybały** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

.....


(podpis współautora)

Zabrze, dnia 22.01.2020

Lek. Jakub Polak
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

The semi-automated algorithm for the detection of bone marrow oedema lesions in patients with axial spondyloarthritis

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: współudział w opracowywaniu bazy danych, akceptacja finalnej wersji artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Iwonę Kucybałę** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część w/w pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Iwony Kucybały** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



(podpis współautora)

Kraków, dnia.....27.01.2020

Prof. dr. hab. Zbislaw Tabor
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

The semi-automated algorithm for the detection of bone marrow oedema lesions in patients with axial spondyloarthritis

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: współudział w projektowaniu i tworzeniu algorytmu, pomoc w opracowaniu analizy statystycznej danych, współudział w przygotowywaniu artykułu, korekta artykułu, akceptacja finalnej wersji artykułu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Iwonę Kucybałę** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część w/w pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Iwony Kucybały** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

Zbislaw Tabor

.....
(podpis współautora)