

## DE IDEALE EERSTE STAP OM TUBERCULOSE TE VINDEN?

BRAM VAN GINNEKEN  
hoogleraar functionele beeldanalyse, afdeling  
Radiologie en Nucleaire Geneeskunde,  
Radboud Universitair Medisch Centrum

# CAD4TB: computer leest digitale thoraxfoto

Softwarematig opsporen van tbc-gerelateerde afwijkingen in thoraxfoto's zou vlug, veilig en voordelig kunnen zijn.

Na jaren van onderzoek en ontwikkeling lijkt succes in de praktijk nu binnen handbereik.



Prevalentie-studie in Gambia met digitale mobiele röntgenapparatuur. De beelden zijn meteen beschikbaar op de laptop. (Fotografie: Bram van Ginneken)

'Snelle, nauwkeurige diagnose van tuberculose is essentieel om de behandeling op tijd te starten en om, uiteindelijk, de epidemie te beheersen.' Dat is al decennia een waarheid als een koe, en zo start ook, in 2015, de vierde editie van het rapport 'TUBERCULOSIS - Diagnostics Technology and Market Landscape' van UNITAID en de WHO (1). Hoe ziet zo'n ideale diagnostische test er dan uit? En hebben we die test niet al, nu er verschillende machines op de markt zijn die DNA-fragmenten van *Mycobacterium tuberculosis* in sputum kunnen opsporen, waarvan de GeneXpert de bekendste is? Helaas, hoewel GeneXpert algemeen als een enorme vooruitgang wordt gezien, kleven er belangrijke nadelen aan. De cartridges zijn duur, zelfs nu ze gesubsidieerd worden, de wachttijd is twee uur en het goed ophoesten van sputum is lastig of zelfs onmogelijk, bijvoorbeeld bij kinderen. Grote groepen screenen op tuberculose met GeneXpert is daarom een illusie.

### Wonderkastje?

Er is daarom dringend behoefte aan een test die niet op sputum gebaseerd is, en die de juiste personen kan selecteren voor verder onderzoek. Op een consensusmeeting van de WHO in 2014 (2) maakte een groep experts een gedetailleerde lijst van eisen, een 'target product profile' (TPP), voor zo'n test: de sensitiviteit

moet meer dan 95 procent zijn vergeleken met de vervolgttest; de specificiteit moet meer dan 80 procent zijn; de test moet in een klein draagbaar kastje passen, dat niet meer dan een kilo mag wegen en door batterijen of zonnecellen van stroom voorzien kan worden; de uitslag moet binnen 5 minuten beschikbaar zijn, en een test mag niet meer dan 1 dollar kosten. Dat doet denken aan de Tricorder uit Star Trek... Niets is uit te sluiten: een Amerikaans bedrijf heeft al in 2012 een prijs van 10 miljoen dollar uitgelooft voor wie zo'n wonderkastje bouwt dat twaalf ziekten kan herkennen (3). Tuberculose stond ook in het rijtje. Helaas heeft de prijsvraag tot nu toe nog weinig opgeleverd en tuberculose werd in november 2015 zelfs geschrapt van de lijst van twaalf ziekten. Het wonderkastje is voorlopig nog science fiction.

### Comeback van röntgen

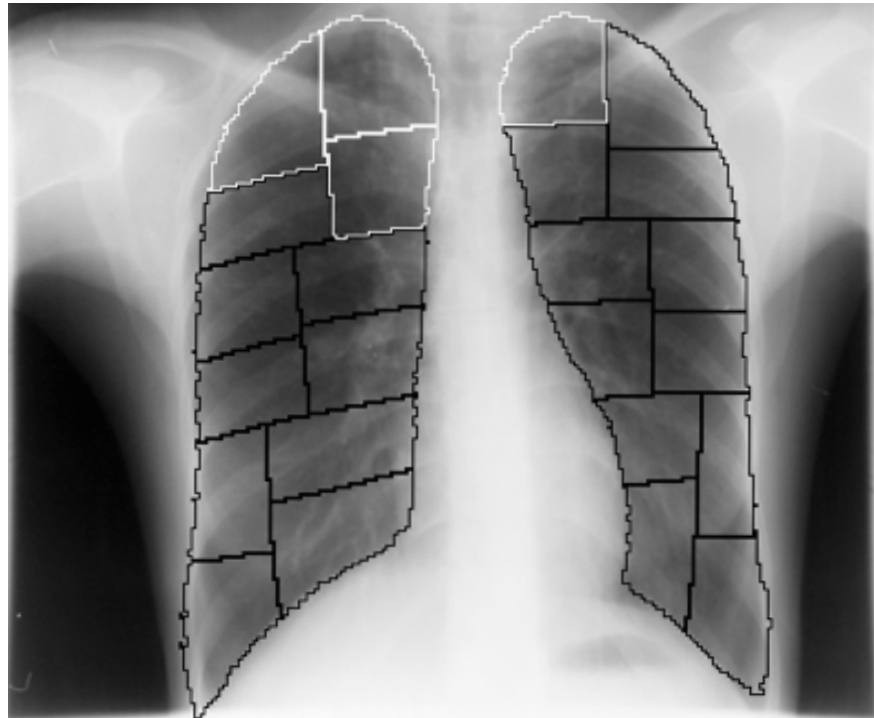
Als iets nieuws nog niet werkt, is het vaak verstandig te kijken of iets ouds verbeterd kan worden. Misschien bestaat die eerste test om personen die mogelijk tuberculose hebben op te sporen al lang. Al bijna honderd jaar zelfs. En die test heet: de thoraxfoto.

In Nederland is de thoraxfoto integraal onderdeel van de tbc-bestrijding, en daarin ook niet weg te denken. Wereldwijd stond de thoraxfoto sinds de jaren zeventig echter in een kwaad daglicht. De WHO kwam toen met de aanbeveling de foto niet meer in te zetten. Sensitiviteit en specificiteit waren onvoldoende, en goedkoop was het ook al niet.

Dit beeld is gekanteld, en ook hier komt dat door technologische vooruitgang. Analoge röntgenmachines, met hun dure films, en chemicaliën en water om de films te ontwikkelen, en vaak onleesbare foto's door onder- en overbelichting, zijn niet meer van deze tijd. Digitale machines zorgen vrijwel altijd voor een technisch uitstekende foto. Doordat er geen vaste kosten per foto meer zijn, is bij een veelgebruikte machine de prijs per foto zeer laag, ver beneden de door de WHO-experts gewenste 1 dollar. En hoewel een gewicht van 1 kilo niet haalbaar is, zijn er tegenwoordig mobiele systemen die in een minuut in- en uitgekapt kunnen worden en in een stevige flight case passen die mee kan in de achterbak van een auto (zie de foto op de linkerpagina).

### Automatisch lezen

Er blijft echter een belangrijk nadeel kleven aan het gebruik van thoraxfoto's: om vast te stellen of de foto verdacht is, heb je een expert nodig. En juist in landen waar veel tuber-



**FIGUUR 1.** Een gescande 10 bij 10 cm film van de GGD Tilburg. De computer heeft de longvelden gevonden en in 24 gebieden verdeeld. De gebieden met een witte rand worden door de computer als abnormaal beschouwd.

culose voorkomt, zijn die experts nauwelijks voorhanden. Maar een digitaal röntgenapparaat slaat al zijn beelden meteen op in een computer. Waarom zou je diezelfde computer dan niet gebruiken om de foto te beoordelen? Dat idee had Hans Haarman, directeur van Oldelft, al in 1996 toen deze Nederlandse maker van röntgenapparatuur zijn eerste digitale machine voor tbc-screening op de markt bracht. Haarman wist met Bart ter Haar Romeny van het UMC Utrecht een subsidie

---

#### ER WAREN NOG GEEN DIGITALE

#### BEELDEN OM DE COMPUTER TE TRAINEN

---

binnen te halen bij het ministerie van Economische Zaken om een computerprogramma te ontwikkelen dat automatisch tuberculose vaststelt op thoraxfoto's.

### Software ontwikkelen en trainen

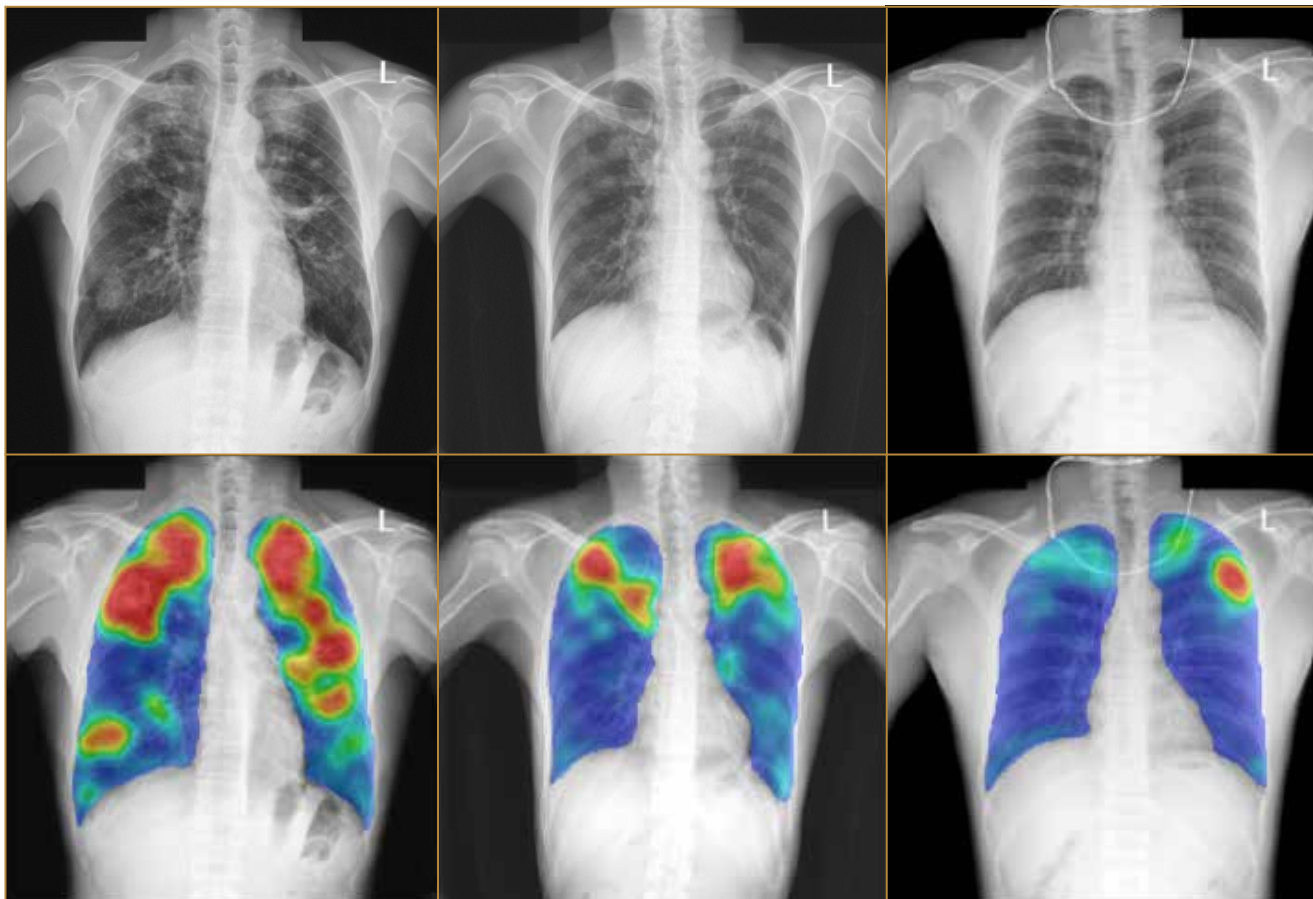
De auteur van dit artikel, toen net afgestudeerd in de natuurkunde, mocht als promovendus in vier jaar de klus klaren. Daarbij

moesten de nodige obstakels overwonnen worden. Digitale beelden om de computer te trainen waren bijvoorbeeld nog niet voorhanden. Met hulp van de GGD, met name van Walid Haddad uit Tilburg, lukte het toch een flinke verzameling beelden op te bouwen. Een techniek van Tim Cootes van de Universiteit van Manchester ('active shape models') hielp de computer de longen te laten vinden. De longvelden werden verdeeld in twaalf gebieden per long (zie Figuur 1).

Verder werk aan de promotie vond plaats aan de Universiteit van Chicago waar een radiooloog ter plaatse alle afwijkende gebiedjes in de foto's aanklikte. Ik bedacht speciale filters die randen, bolletjes en lijntjes detecteren en trainde een computermodel, een 'classifier', om de output van die filters te vertalen in een kans dat een gebiedje in de longen abnormaal was. Het project leidde in 2001 tot mijn promotie en de publicatie van de eerste grote studie naar het automatisch vinden van tbc-gerelateerde afwijkingen in thoraxfoto's (4). Deze methode vormt nog steeds de basis voor de software die we vandaag gebruiken.

### Vervolgonderzoek

Door gebrek aan klandizie zette Oldelft in 2003 zijn activiteiten op gebied van tuberculose op een laag pitje. Maar een paar jaar later



**FIGUUR 2.**  
Voorbeelden van thoraxfoto's en de heat map die CAD4TB produceert. Van links naar rechts is de score van de beelden 96, 80 en 69.

startten Guido Geerts, Frank Vijn en enkele anderen onder de naam Delft Imaging Systems met een nieuw ontwerp en een totaaloplossing voor tbc-screening met digitale röntgen, inclusief containers die als kleine mobiele klinieken werken en de mogelijkheid de digitale beelden via het telefoonnetwerk te verzenden. Een nieuwe subsidie van Economische Zaken maakte plaatsing van containers en machines mogelijk in Zambia en Zuid-Afrika. Die werden echte werkpaarden die ons grote hoeveelheden beelden leverden. Een reeks promovendi aan het UMC Utrecht, en later aan het Radboud UMC in Nijmegen, verbeterde de software stap voor stap. Evaluaties en publicaties over tests in Zambia, Gambia, Tanzania, Zuid-Afrika, Engeland, Bangladesh, Pakistan en de Filipijnen lieten zien dat de software, die inmiddels als CAD4TB te boek stond, even goed was in het beoordelen van foto's als 'clinical officers' (5).

### Van research prototype tot product

Met de groeiende belangstelling voor CAD4TB werd het feit dat de software alleen getraind was met beelden van machines van Delft Imaging Systems steeds meer een bottleneck.

Fabrikanten van röntgenmachines bewerken hun foto's allemaal net even anders. Ook de technische instellingen van machines variëren. We bedachten daarom een methode om elke thoraxfoto, ongeacht op welke machine en met wat voor instellingen deze gemaakt is, er vergelijkbaar uit te laten zien. Daardoor kan de software nu goed overweg met beelden

---

### VERDER ONDERZOEK NAAR COMPUTERANALYSE VAN THORAXFOTO'S BLIJFT NODIG

---

van allerlei machines. Helemaal perfect is deze oplossing nog niet, en de nieuwste versie van de software die dit jaar uitkomt is daarom getraind met een mix van beelden uit allerlei bronnen. Thirona, een spin-off bedrijf van het Radboud UMC (waarvan de auteur mede-oprichter is), ontwikkelt de software nu verder. Sinds 2014 is de software ook CE gecertificeerd, een vereiste voor medische producten.

### De toekomst

Verder onderzoek naar computeranalyse van thoraxfoto's blijft nodig. De thoraxfoto is het meest uitgevoerd radiologische onderzoek wereldwijd, en allerlei afwijkingen zijn erop te zien. CAD4TB probeert weliswaar elke abnormaliteit in de longvelden te vinden, maar geeft slechts één totaalscore (zie Figuur 2). Het zou mooi zijn als de computer de verschillende type afwijkingen benoemt en een poging tot differentiaaldiagnose doet. Of in ieder geval een onderscheid tussen oude en actieve tuberculose kan maken, iets wat voor menselijke lezers overigens ook verre van eenvoudig is. We zouden ook graag foto's van kinderen automatisch willen beoordelen; hier zijn de afwijkingen – en de normale anatomie – heel anders dan bij volwassenen.

### In de cloud

Samen met KNCV Tuberculosefonds testen we nu ook een software-versie die in de cloud draait (6). De eerste tests lopen in Kameroen, Rwanda en Bangladesh. Hierdoor is geen dure computer nodig bij de röntgen en kan iedereen van wie een foto gemaakt is, of zijn of haar dokter, de digitale foto en de analyse van



de computer bekijken op elk apparaat met internet-toegang. De ervaringen tot nu toe zijn zeer positief.

Wie zijn telefoonnummer opgeeft en op de foto gaat, ontvangt binnen een minuut op zijn mobieltje de uitslag van de test: geen verdenking, of een dringend advies sputum op te hoesten voor verder onderzoek. Zo komt de droom van de WHO over dat kleine draagbare kastje dat je vertelt of je wellicht tuberculose hebt toch uit. ■

### Literatuur

1. Google op: Tuberculosis diagnostics technology and market landscape.
2. Denkinger CM, Kik SV et al. Defining the Needs for Next Generation Assays for Tuberculosis. *The Journal of Infectious Diseases* 04/2015; 211(suppl 2):S29-S38.
3. Zie [http://tricolor.xprize.org/sites/default/files/qtxp\\_guidelines\\_v29\\_12-17-15.pdf](http://tricolor.xprize.org/sites/default/files/qtxp_guidelines_v29_12-17-15.pdf)
4. van Ginneken B, Katsuragawa S et al. Automatic detection of abnormalities in chest radiographs using local texture analysis. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 2002;21:139-149.
5. Alle literatuur is te vinden op <http://www.diagnijmegen.nl/index.php/CAD4TB>
6. De cloud omgeving kan uitgetoetst worden op <http://cad4tbcloud>

# Wereld Stop Tuberculose Dag 2016



Honderden standbeelden door heel Nederland waren op donderdag 24 maart in het kader van Wereld Stop Tuberculose Dag gesierd met een mondkapje met de tekst #TBC alarm. Met deze ludieke actie vroeg KNCV Tuberculosefonds samen met GGD'en en andere relaties aandacht voor de ziekte. Gelukkig is de ziekte in Nederland goed onder controle en kunnen patiënten rekenen op een goede behandeling. Wereldwijd is echter sprake van een TBC-alarm, elke dag raken meer dan 260.000 mensen besmet en overlijden er ruim 4.000 mensen.