

**POLVINIVELRIKKO JA SEN TOTEAMISEEN SEKÄ ETENEMISEN
ENNUSTAMISEEN KEHITETYT TEKOÄLYSOVELLUKSET**

Vorimo, Timi
Syventävien opintojen tutkielma
Lääketieteen tutkinto-ohjelma
Lääketieteellinen tiedekunta
Oulun Yliopisto
Tammikuu 2022
Ohjaajat Elias Vaattovaara, Mika Nevalainen

OULUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta
Lääketieteen tutkinto-ohjelma

TIIVISTELMÄ

Vorimo, Timi: Polvinivelrikko ja sen toteamiseen sekä etenemisen ennustamiseen kehitetyt tekoälysovellukset
Syventävien opintojen tutkielma: 23 sivua, 0 liitettä

Nivelrikko on maailman yleisin tuki- ja liikuntaelämistön sairaus, joka aiheuttaa yksilötasolla paljon toimintakyvyn alenemaa, kipua sekä yhteiskunnallisesti suuria sosioekonomisia kustannuksia. Nivelrikko affisioi erityisesti kättä, lonkkaa ja polvea. Nivelrikko on koko nivelen tauti, jota yleisesti kuvataan nivelruston ja siihen liittyvien kudosten etenevänä rappeutumana ja degeneraationa. Polvinivelrikon diagnoosi voidaan asettaa kliinisin perustein ja tarvittaessa kuvantamistutkimuksia käytetään diagnoosin vahvistamisessa. Kuvantamistutkimuksista natiiviröntgentutkimus on ensisijainen ja sen avulla pystytään asettamaan polvinivelrikon radiologinen vaikeusaste.

Nivelrikon etiologia ja patogeneesi ovat vielä huonosti ymmärrettyjä, mikä puolestaan tekee taudin ennustamisesta haasteellista perinteisillä menetelmillä kuten kliinisellä arviolla tai kuvantamistutkimuksilla. Tämä viittaa vahvasti tarpeeseen kehitellä uusia työkaluja polvinivelrikon varhaiseen tunnistamiseen ja prognoosin luomiseen. Tietokoneiden laskentatehon lisääntymisen myötä on viime vuosikymmenen aikana kehitelty uusia tekoälysovelluksia hyödyntäen koneoppimismenetelmiä, joiden kehittyneempi muoto on syväoppiminen. Näiden avulla on pystytty automaattisesti luomaan arvio polvinivelrikon vakavuusasteesta ja jopa tarjoamaan ennuste taudin etenemisestä.

Tämä tutkielma keskittyy kuvaamaan polvinivelrikon diagnostiikkaan ja ennusteen määrittämiseen käytettyjä uusia syväoppimismenetelmällä ohjelmoituja tekoälysovelluksia. Erityisesti tutkielmassa käsitellään Oulun yliopistossa polvinivelrikon diagnostiikkaan ja prognoosiin kehiteltyjä uusia tekoälysovelluksia, jotka ovat alallansa urauurtavia. Tutkielmassa pohditaan ja esitetään, kuinka näitä sekä muita aiemmin kehiteltyjä tekoälyohjelmia voitaisiin integroida kliiniseen kontekstiin yleis- ja erikoislääkäreiden työssä ja kuinka niillä on mahdollisuus parantaa polvinivelrikosta kärsivien potilaiden hoidonsuunnittelua ja ennaltaehkäisyä.

Avainsanat: koneoppiminen, polvinivelrikko, radiologia, syväoppiminen, tekoäly

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO	4
2. YLEISTÄ JA EPIDEMIOLOGIA.....	6
2.1. <i>Etiologia ja patofysiologia.....</i>	<i>6</i>
2.2. <i>Oireet ja löydökset</i>	<i>7</i>
2.3. <i>Diagnostiikka.....</i>	<i>7</i>
2.4. <i>Kuvantamistutkimukset ja radiologinen luokittelu.....</i>	<i>8</i>
2.5. <i>Polvinivelrikon hoito</i>	<i>13</i>
3. TEKOÄLYSOVELLUKSET POLVINIVELRIKON KUVANTAMISESSA	14
3.1. <i>Koneoppiminen ja syväoppiminen tekoälyn opettamisen menetelminä.....</i>	<i>15</i>
3.2. <i>Tiulpinin kehittelemät tekoälysovellukset polvinivelrikon radiologiseen luokitteluun sekä prognoosin arvioimiseen.....</i>	<i>16</i>
4. POHDINTA JA TEKOÄLYN HYÖDYNTÄMINEN KLIINISESSÄ TYÖSSÄ.....	18
LÄHDELUETTELO	21

1. JOHDANTO

Nivelrikko on yleisin tuki- ja liikuntaelinsairaus maailmanlaajuisesti, joka aiheuttaa paljon kipua, toimintakyvyn alenemaa sekä sosioekonomisia kustannuksia (Glyn-Jones 2015, McBeth 2018). Nivelrikko on koko nivelen tauti, jota yleisesti kuvataan nivelruston ja siihen liittyvien kudosten etenevänä rappeutumana ja degeneraationa (Mobasher 2016). Nivelrikon etiologia on vielä huonosti ymmärretty ja taudin etenemiseen vaikuttavaa hoitoa ei ole vielä olemassa. Nivelrikon diagnoosi perustuu potilaan kuvaamiin oireisiin, kliinisen tutkimuksen nivellöydöksiin, radiologisiin löydöksiin sekä tarvittaessa tehtäviin erotusdiagnostisiin laboratoriotutkimuksiin. Diagnoosi voidaan asettaa kliinisin perustein yksinään. Lääkkeettömät ja lääkkeelliset hoidot ovat lähinnä oireenmukaisia. Pitkälle edenneessä nivelrikon tautimuodossa tehokkain hoito on tekonivelleikkaus, josta on selvä hyöty potilaan kivun hallintaan ja toimintakykyyn (Salmon ym. 2001).

Radiologisista tutkimuksista polvinivelrikon diagnostiikassa tärkein on natiiviröntgenkuvaus, joka tehdään tarvittaessa ja sen avulla saadaan polvinivelrikon diagnoosiin vahvistusta. Suomessa sekä kansainvälisesti polven radiologisen vaikeusasteen luokitteluun suositellaan käytettävän Kellgren & Lawrence -luokitusta (KL-luokitus), joka annetaan natiiviröntgenkuvan löydösten perusteella (Kellgren 1963). Muista kuvantamistutkimuksista magneettikuvauksella pystytään saamaan näkyvyys niihin kudoksiin, joita natiiviröntgen ei kykene näyttämään. Magneettikuvausta ei kuitenkaan käytetä rutiinisti polvinivelrikon diagnostiikassa sen saatavuuden ja heikon hintahyötysuhteen vuoksi. (Hayashi ym. 2016)

Polvinivelrikon vaaratekijöitä on kyetty tunnistamaan, mutta selkeää näyttöä vaaratekijöihin kohdistuvien interventiomenetelmien tehosta ei ole luotettavaa tietoa (Zhang 2010). Joihinkin vaaratekijöihin voidaan kuitenkin elintavoilla vaikuttaa. Tästä esimerkkeinä on ylipainon välttäminen tai painoindeksin pudottaminen, joista on tutkimuksissa osoitettu oireita lievittävää sekä leikkaustarpeen pienentävää vaikutusta. (Felson ym. 1992, Muthuri ym. 2011) Nykyisillä diagnostisilla menetelmillä ei pystytä luotettavasti ennustamaan polvinivelrikon taudin kulkua yksittäisten potilaiden kohdalla, joka viittaa siihen, että on olemassa tarvetta paremmille polvinivelrikon prognostisille työkaluille (O'Neill ym. 2018).

Tietokoneavusteiset menetelmät eli tekoälyt tarjoavat lupaavaa näkymää polvinivelrikon varhaiselle diagnostiikalle ja jopa taudin etenemisen ennustamiselle. Koneoppimis- ja näkömenetelmiä eli tekoälysovelluksia on käytetty muutaman viimeisen vuosikymmenen aikana nivelreuman ja -rikon tutkimuksissa. (Guan ym. 2020, Leung ym. 2020) Tietokoneiden laskentatehon lisääntyessä koneoppimismenetelmien (machine learning, ML) käytön yleisyys nivelrikon tutkimuksissa on lisääntynyt, joiden avulla on pystytty arvioimaan polvinivelrikkoa röntgenkuvista automaattisesti (Felson & Cootes 2018, Thomson ym. 2015). ML-tekoällyn opettamisvaiheessa hyödynnetään ihmisen annotoimia kuvan ominaisuuksia, joiden avulla tekoäly oppii nämä ominaisuudet ja osaa siten tunnistaa ne mistä tahansa sille syötetystä kuvasta. Seuraava kehitysaskel on syväoppimismenetelmä (deep learning, DL), joka on koneoppimisen alalaji. Tässä tekoäly ohjelmoidaan oppimaan haluttu tehtävä suoraan kuva-aineistosta, jolloin tekoäly itse päättää tärkeimmät kuvan ominaisuudet halutun lopputuleman suhteen. DL-menetelmällä opetettu tekoäly vaatii suuremman lähdeaineiston, mutta tuottaa merkittävästi tarkemman kuvantunnistuksen ja yleisesti paremman lopputuleman. (LeCun ym. 2015) ML- ja DL-menetelmien piirteitä on tarkemmin kuvattu myöhemmin tässä tutkielmassa.

Oulun yliopistossa on hiljattain kehitelty uusia uraauurtavia tekoälysovelluksia polvinivelrikon diagnostiikkaa ja prognoosia varten hyödyntäen DL-menetelmää. Eräs tekoälysovellus nimeltä DeepKnee kykenee automaattisesti antamaan tarkan arvion KL-luokituksesta sille tarjotusta natiiviröntgenkuvasta. Toinen tekoälysovellus kykenee ennustamaan potilaan polvinivelrikon radiologisen etenemisen pelkän natiiviröntgenkuvan perusteella. (Tiulpin ym. 2018) Edellä mainittujen tekoälysovellusten kehittelyprosessia ja validointia on yksityiskohtaisesti selostettu Aleksei Tiulpinin väitöskirjassa vuodelta 2020, jota on käytetty tämän tutkielman yhtenä lähteenä.

Tämän tutkielman tavoitteena on aluksi selostaa yleisesti polvinivelrikosta ja sen epidemiologiasta, patofysiologiasta, oireista ja löydöksistä, diagnostiikasta, kuvantamistutkimuksista sekä hoidosta. Tutkielman päätavoitteena on selostaa polvinivelrikon diagnostiikkaa ja ennustetta varten kehitettyjä tekoälysovelluksia sekä käsitellä niiden merkitystä kliinisestä näkökulmasta.

2. YLEISTÄ JA EPIDEMIOLOGIA

Nivelrikko affisioi monia niveliä, mukaan lukien käden ja selkärangan nivelet (Hunter & Bierma-Zeinstra 2019). Tyypillisimmät ilmenemisaikat nivelrikolle ovat lonkat ja polvet. Maailmanlaajuisesti nivelrikko vaikuttaa miljoonien ihmisten elämiin. On arvioitu, että oireita aiheuttavaa nivelrikkoa yli 60-vuotiaiden ikäryhmässä esiintyy 10 %:lla miehistä ja 18 %:lla naisista. Kansantaloudellisesta näkökulmasta nivelrikko kuuluu viiden suurimman yksittäisen sairauden aiheuttamaan terveydenhuoltokustannuksen joukkoon Euroopassa. (Mobasheri & Batt 2016)

2.1. Etiologia ja patofysiologia

Perimmäistä syytä nivelrikolle ei tunneta. Ajatellaan, että poikkeava mekaaninen kuormitus sekä myös normaali kuormitus poikkeavassa nivelrustokudoksessa voivat aiheuttaa nivelrakenteissa biokemiallisen tapahtumasarjan, jonka päätapahtumana on nivelrikon kehittyminen. Perinteisesti nivelrikkoa on pidetty nivelruston degeneratiivisena sairautena. Nykyisin sitä pidetään koko nivelen sairautena, joka voi aiheuttaa muutoksia niin nivelrustossa, nivelkapselissa, luussa kuin lihaksissakin. Tyypillisenä piirteenä nivelrikolle on nivelrustopinnan rikkoutuminen ja nivelruston häviäminen nivelpinnoilta. Vauriot ovat palautumattomia. (Arokoski 2012) Polvinivelrikon tärkeimpiin vaaratekijöihin kuuluvat ikä, obesiteetti, kuormittava työ, raskas liikunta sekä aiemmat nivelvammat (Polvi- ja lonkkanivelrikko: Käypä hoito -suositus, 2018).

Solu- ja molekyyli-tasolla nivelrikossa ilmenee biokemiallisia prosesseja, joita seuraa nivelen rakenteiden degeneratiivisia sekä regeneratiivisia tapahtumia (Lammi ym. 2008). Nivelrikossa nivelruston soluväliaineen proteoglykaanien ja kollageeniverkoston pilkkoutuminen kiihtyy soluväliaineen proteaasien aktivoitumisen seurauksena. On huomattu, että proteaasien aktiivisuutta säädellään eri välittäjäaineiden kuten sytokiinien, kasvutekijöiden ja tulehdustekijöiden avulla. Näiden prosessien käynnistyminen johtaa nivelruston graduaaliseen häviämiseen. Osteosyyttien kiihtyneen toiminnan myötä luun uudismuodostusprosessit johtavat osteofyyttien muodostumiseen, joita voidaan nähdä nivelrikon löydöksinä röntgenkuvissa. Subkondraaliluun sklerosoituminen on myös röntgenkuvissa nähtävä löydös, joka syntyy edellä mainittujen biokemiallisten prosessien myötä. Nivelrikkokivun etiologia on myös epäselvä. Sen ajatellaan syntyvän

nivelrakenteiden nosiseptoreiden ärsytyksestä. On kuitenkin tärkeää mainita, että nivelrustossa itsessään ei ole nosiseptoreita, joten esimerkiksi sen mekaanista ärsytystä ei pidetä kivun syynä. (Mease ym. 2011)

2.2. Oireet ja löydökset

Polven nivelrikon oireisiin kuuluvat nivelkipu, niveljäykkyys sekä näihin liittyvät suoritusrajoitteet. Nivelkipu ilmenee jomottavana, liikkuesssa pahenevana ja levossa lievenevänä. Myöhäisemmässä vaiheessa tautia kipu voi olla jatkuvaa ja vaivata myös öisin. Nivelkivun vaikeusastetta voi arvioida esimerkiksi VAS-asteikolla nolasta kymmeneen. Niveljäykkyyttä ilmenee nivelen pidempiaikaisen levon jälkeen, esimerkiksi aamulla herätessä tai liikkeelle lähtiessä pidemmän istumisen jälkeen. Nivelrikko ilmenee suoritusrajoitteena, jossa kävely tasamaalla sekä portaissa hankaloituu. Lisäksi pukeutuminen ja istumasta seisomaan nouseminen monesti hankaloituvat (Hooper ym. 2007).

Kliinisessä polven nivelrikon tutkimuksessa inspektoidaan liikkumista, nivelen ulkomuotoa sekä asentoa ja kulmaa seistessä. Mahdollinen ontuminen kävellessä johtunee nivelkivusta. Kyykistyminen ja siitä ylös nouseminen voi olla vaikeutunutta. Polven nivelrusto kuluu monesti mediaali- ja lateraalikondyyleissä epätasaisesti, joka voi ilmetä varus- tai valgusvirheasentoina. Nivelen turvotus sekä osteofyyttien aiheuttamat deformiteetit saattavat näkyä paljaalla silmällä inspektoiden (Altman 2008). Polven nivelrikon manuaalisessa tutkimuksessa havaitaan ojennus- että koukistusvajetta sekä polven ojennusvoimat voivat heiketä. Myös nivelnesteiden määrä voi olla lisääntynyt. Polvinivelrikkoon ei yleensä liity nivelalueen merkittävää kuumotusta tai punoitusta, mutta akuutissa pahenemisvaiheessa niitä voi esiintyä. Polven nivelraossa voi olla paikallista palpaatioarkuutta. (Hooper ym. 2007) Erotusdiagnostisesti on tärkeä tutkia myös polven vetolaatikkotesti sekä Appley'n ja McMurray'n testit mahdollisten ristoside- tai meniskivammojen varalta (Cibere ym. 2004).

2.3. Diagnostiikka

Polven nivelrikon diagnostiikka perustuu anamneesiin, kliinisen tutkimuksen nivellöydöksiin sekä radiologisiin kuvantamistutkimuksiin. Nivelrikon anamnestiset oireet

ja kliinisen tutkimuksen löydökset on kuvattu edellisessä osiossa. Polven nivelrikon radiologisilla kuvantamistutkimuksilla on vahvistava tai varmistava rooli diagnostiikassa. Diagnoosi voidaan siis asettaa kliinisten löydösten ja anamneesin perusteella. Eurooppalaisen nivelreumaa ja niveltulehdusta sairastavia ihmisiä edustavan EULAR-järjestön suositusten mukaan kuvantamisen indikaatio täyttyy tilanteissa, jolloin diagnoosi on tärkeä vahvistaa (Zhang ym. 2009). Suositusten mukaan ensimmäinen kuvantamismodaliteetti tulisi olla natiiviröntgen (Sakellariou ym. 2017). Natiiviröntgenillä pystytään tarkastelemaan joitain polven nivelrikolle tärkeitä muutoksia. Näitä ovat esimerkiksi nivelraon korkeus ja sen epäsymmetria, osteofyytit, skleroosi sekä luiden päiden deformiteetti (Zhang ym. 2009).

2.4. Kuvantamistutkimukset ja radiologinen luokittelu

Vaikka polven nivelrikossa laajalti käytetään polven natiiviröntgeniä primäärisenä modaliteettinä, sillä ei pystytä tarkastelemaan pehmytkudosrakenteita, joita polven nivelrikko affisioi. Näitä rakenteita ovat muun muassa nivelrusto, ligamentit, kierukat (meniskit) sekä nivelkapseli. Natiiviröntgentutkimuksen hyödyt muihin modaliteeteihin verrattuna ovat sen nopeus, matalat kustannukset sekä sen riittävä tarkkuus seulontaan. Magneettikuvaus (MK) tarjoaa mahdollisuuden kuvata näitä rakenteita. MK:n rajoitteena on sen suuri hinta ja siihen liittyvä heikompi saatavuus. Tietokonetomografiaa ei tarvita nivelrikon diagnostiikassa. (Hayashi ym. 2016) Ultraäänilaitteen käyttöä polvinivelrikon diagnostiikassa on myös tutkittu. Oulun yliopistossa tehdyssä tutkimuksessa käytettiin ultraäänilaitetta loppuvaiheen polvinivelrikkoa sairastavien potilaiden polvien tarkasteluun. Tutkimuksessa todettiin, että ultraäänitutkimuksella voidaan luotettavasti havaita osteofyyttejä, polven mediaalipuolen reisisuun nivelruston vaurioita sekä nivel effuusiota ja tulehdusta. Ultraäänitutkimuksen rajoitteena on sen suorittamiseen vaadittava kokemus. (Nevalainen ym. 2018)

Käypä hoidon työryhmä suosittelee polven nivelrikon vaikeusasteen radiologisena luokittelumenetelmänä käytettävän Kellgren & Lawrence -luokitusta (Polvi- ja lonkkanivelrikko: Käypä hoito -suositus, 2018). Työryhmän suositus perustuu usean kliinisen ja epidemiologisen artikkelin sekä systemaattisen katsauksen raportoimaan KL-luokituksen kohtalaisen luotettavaan toistettavuuteen. (Günther ym. 1999, Sun ym. 1997, Toivanen ym. 2007) KL-luokituksen pisteytyksen skaala on 0–4 pistettä, joita kutsutaan

luokiksi. Luokka 0 (kuva 1) tarkoittaa, että ei ole nivelrikkoon sopivia löydöksiä. Luokka 1 (kuva 2) on lievin löydös ja luokka 4 (kuva 5) on vaikein. KL-luokitus perustuu polven natiiviröntgenkuvassa ilmenevien patologisten nivelrikkolöydösten selkeyteen, määrään ja laatuun (Taulukko 1).

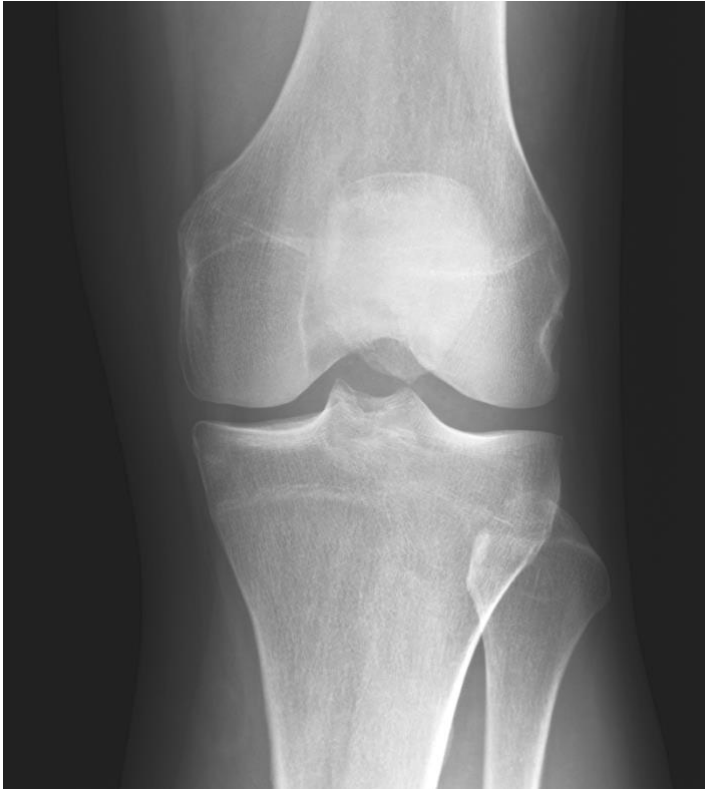
Taulukko 1. Polven röntgenkuvaan perustuva Kellgren & Lawrence-luokitus (Kellgren 1963) Taulukossa viitatus kuvat ovat peräisin Oulun yliopistolliselta sairaalalta (OYS).

Luokka	Röntgenkuvan polvinivelrikkon löydökset	Kuva
0	Ei polvinivelrikkoon sopivia radiologisia löydöksiä	1
1	Mahdollinen nivelraon kaventuminen ja mahdollinen reunaosteofyytti	2
2	Selvät osteofyytit ja mahdollinen nivelraon kaventuminen	3
3	Useita kohtalaisia osteofyyttejä, selvä nivelraon kaventuminen ja jonkin verran skleroosia ja mahdollinen luiden päiden deformeetti	4
4	Kookkaita osteofyyttejä, merkittävä nivelraon kaventuminen, vaikea skleroosi ja selvä luiden päiden deformeetti.	5

KL-luokkaa 2 (kuva 3) on käytetty radiologisen nivelrikkon rajana useammassa tieteellisessä katsauksessa ja tutkimuksessa. (Reijman ym. 2004, Schiphof ym. 2008). Polvinivelrikkon diagnostiikassa, kuten on aiemmin tutkielmassa mainittu, on olennaisinta selkeä kliininen löydös tai löydökset, jotka viittaavat nivelrikkoon. Polven nivelrikkon kuvantaminen on osoitettu olevan hyvä menetelmä ennustamaan mahdollisen polven tekonivelleikkauksen tarvetta (Hunter & Bierma-Zeinstra 2019).

Eräässä kanadalaisessa tutkimuksessa tutkittiin KL-luokituksen korrelaatiota polvinivelrikkopotilaiden oireiden kestoon, kivun intensiteettiin ja lääkkeiden käyttöön. Tutkimuksen päähavainnot viittaavat siihen, että polvinivelrikkon radiologisella vakavuusasteella ei ole merkittävää yhteyttä potilaiden kokemaan oireiden kestoon tai kivun intensiteettiin. Kun KL-luokituksen korrelaatiota potilaiden kipulääkityksen käyttöön mitattiin, huomattiin vain lievä nousu parasetamolin, tulehduskipulääkkeiden sekä injektoitavan

kortisonin ja hyaluronaatin käytössä. Noin 30 % potilaista eivät ilmoittaneet käyttävänsä ollenkaan lääkitystä. Oirekorrelaatio kuvantamislöydösten suhteen on siis heikko. (De Polo ym. 2018)



Kuva 1. Ei nivelrikkoon sopivia löydöksiä (KL-0) (OYS)



Kuva 2. Mahdollinen nivelrikko (KL-1) (OYS)



Kuva 3. Varhainen nivelrikko (KL-2) (OYS)



Kuva 4. Keskivaikea nivelrikko (KL-3)(OYS)



Kuva 5. Vaikea nivelrikko (KL-4) (OYS)

2.5. Polvinivelrikon hoito

Polvinivelrikon hoidon päätavoitteina ovat kivun hallinta ja sen lieventäminen, toimintakyvyn ylläpitäminen ja parantaminen sekä sairauden pahenemisen estäminen. Hoidon perustana ovat konservatiiviset lääkkeettömät hoidot. (Hochberg 2012) Lääkehoidon tavoitteena on helpottaa oireita ja parantaa toimintakykyä. Nivelrikkoa parantavaa tai taudin etenemistä hidastavaa lääkehoitoa ei ole. Kirurgisella polven tekonivelleikkauksella on kipua vähentävää sekä toimintakykyä ja elämänlaatua parantavaa vaikutusta. (Ethgen ym. 2004)

Kaikille nivelrikkopotilaille suositellaan konservatiivisena hoitokeinona laihduttamista. Sillä on positiivisia vaikutuksia nivelrikkopotilaiden toimintakykyyn sekä kipuihin. Vuonna 2007 julkaistussa meta-analyysissä tutkittiin laihduttamisen vaikutusta polveniveliä sairastavilla ylipainoisilla potilailla. Meta-analyysissä todettiin, että 5.1 % lasku painossa paransi toimintakykyä. Laihduttaminen vähensi monilla tutkimukseen osallistuneilla kipuja. (Christensen ym. 2007) Muita tärkeitä konservatiivisia hoitokeinoja ovat muun muassa fysioterapeutin ohjaamana voima- ja tasapainoharjoittelu sekä liikunta. Erityisen hyvää näyttöä on vedessä tehtävä terapeuttinen harjoittelu. (Bartels 2007)

Nivelrikon lääkehoidon tavoitteena on oireiden lievittäminen ja sitä kautta toimintakyvyn parantaminen. Taudin etenemisen estävää tai parantavaa lääkehoitoa ei toistaiseksi ole. Lääkehoidon vaihtoehtoihin kuuluvat parasetamoli, tulehduskipulääkkeet, opioidit sekä niveleen injisoitavat glukokortikoidi- sekä hyaluronaattivalmisteet. Parasetamoli on lääkkeitä ensisijainen, koska sillä on vähiten haittavaikutuksia ja sen kivun lievittävää tehoa on tutkittu laajasti. (Bruyère ym. 2014) Mikäli parasetamolilla ei saada riittävää vastetta, siirrytään tulehduskipulääkkeisiin, mikäli vasta-aiheita ei ole. Tulehduskipulääkkeiden teho kivun hallinnassa näyttäisi olevan hieman parasetamolilla parempi. Tulehduskipulääkkeiden pääasialliset haasteet kliinisessä työssä liittyvät ruoansulatuskanavan haittoihin ja verenvuotoriskiä lisääviin yhteisvaikutuksiin, erityisesti verenhennuslääkkeiden kanssa (lähde tähän). Ellei tulehduskipulääkkeillä tai parasetamolilla saada riittävää vastetta tai niille on vasta-aiheita, voidaan kokeilla heikkoja opiaatteja. Yleisimmin käytetyt opiaatit polvinivelrikossa ovat kodeiini ja tramadoli. Opioideja olisi syytä käyttää vaikeampaan nivelrikkokipuun, sillä niillä on enemmän haittoja kuin muilla kipulääkkeillä ja niihin voi kehittyä toleranssia ja riippuvuutta. Opioideja on siis syytä käyttää varoen. (Barnett 2017)

Glukokortikoidi-injektiot sopivat nivelrikkokivun pahenemisvaiheessa käytettäväksi. Ne rauhoittavat nivelrikon aiheuttamaa tulehdustilaa ja sitä kautta kipua. Sen vaikutus kestää joitakin viikkoja ja voidaan uusina muutamien viikkojen välein. (Polvi- ja lonkkanivelrikko: Käypä hoito -suositus, 2018) Toistuvien glukokortikoidi-injektioiden haittana vaikuttaisi olevan ympäröivien tukirakenteiden, kuten jänteiden rappeutuminen (He ym. 2017). Luukatoa, rustonalaisen luun rasitusmurtumaa ja jopa polvinivelrikon etenemistä on myös raportoitu olevan glukokortikoidi-injektioiden mahdollisina haittoina (Guermazi ym. 2020). Hyaluronaatti-injektioita voidaan kokeilla käyttää nivelrikkokivun hoitoon erityisesti niillä potilailla, joille muut lääkkeelliset hoitokeinot ovat vasta-aiheisia. Sillä vaikuttaisi olevan hieman parempi teho lumelääkkeeseen verrattuna. (Cooper 2017) Uudemman sukupolven hoitona on noussut esille PRP-hoito eli runsasverihiutaleinen hoito, jossa potilaan omasta verinäytteestä rikastettu verihiutaleplasma pistetään injektiona sairaaseen polveen. Vuonna 2020 julkaistussa meta-analyysissä tarkasteltiin PRP-hoidon tehoa polvinivelrikon hoidossa verrattuna muihin injektiohoitoihin ja lumevaikutukseen. PRP-hoidolla voi olla hyötyä, mutta todistusaineisto sen tehosta polvinivelrikon hoidossa on vielä puutteellista. (Filardo ym. 2021)

Oireiden pahentuessa ja toimintakyvyn heiketessä edenneen polvinivelrikon kirurgisen hoidon kultainen standardi on tekonivelleikkaus. Sillä on selkeitä myönteisiä vaikutuksia potilaiden elämänlaatuun, toimintakykyyn ja se vähentää nivelkipuja. Tekonivelleikkauksen indikaatioille ei ole selkeää linjaa olemassa, vaan ortopedin tulee kliiniradiologisesti yksilötasolla harkita leikkaustarve ja sen aikataulu. (Canovas ym. 2017, Ethgen ym. 2004)

3. TEKOÄLYSOVELLUKSET POLVINIVELRIKON KUVANTAMISESSA

Polven nivelrikon taudin etenemistä on hyvin hankalaa ennakoida kliinisen diagnoosin tekohetkellä, sillä sen patogeneesiä ei tunneta kovin hyvin. Mikäli nivelrikon taudin etenemistä voitaisiin ennustaa paremmin yksittäisten potilaiden kohdalla, hoidon suunnittelu saisi paremman pohjan. Tämä viittaa siihen, että on olemassa kysyntää paremmille polvinivelrikon diagnostisille ja prognostisille työkaluille. Yksi mahdollinen ratkaisu on tietokoneavusteiset röntgenkuvien sekä yleisen kliinisen datan analyysimenetelmät, jotka

mahdollistaisivat tehokkaamman varhaisen polvinivelrikon havaitsemisen perusterveydenhuollossa. Nykypäivänä näistä analyysimenetelmistä käytetään termiä tekoälysovellukset. (Tiulpin 2020)

Oulun yliopistossa on hiljattain kehitelty uusia syväoppimismenetelmällä koulutettuja tekoälysovelluksia, jotka pystyvät antamaan potilaan polvennivelrikon KL-luokituksen ja jopa taudin etenemisen ennusteen pelkän röntgenkuvan perusteella. Tätä uutta tekoälyä testattiin tutkimuksessa, jonka tuloksien mukaan kyseinen tekoäly kykenee ennustamaan polven nivelrikon etenemistä pelkän röntgenkuvan perusteella. Hyödyntämällä kliinistä dataa, tekoälysovellus kykenee vielä tarkemmin tarjoamaan ennusteen polven nivelrikon etenemisestä. Tämän tekoälysovelluksen menetelmiä ja tuloksia on kuvattu vuonna 2020 julkaistussa Aleksei Tiulpinin väitöskirjassa. (Tiulpin 2020) Tässä tutkielman vaiheessa kuvataan tekoälyn sovelluksia polvennivelrikon luokittelussa ja ennusteen arvioimisessa. Pohjana seuraavissa kappaleissa on käytetty Aleksei Tiulpinin tutkimustyötä, joka on selostettu hänen väitöskirjassaan. Tiulpinin kehittelemän tekoälysovelluksen nimi on DeepKnee, joka on julkaistu avoimena lähdekoodina vapaaseen kokeilukäyttöön.

3.1. Koneoppiminen ja syväoppiminen tekoälyn opettamisen menetelminä

Tekoäly käsitteenä kattaa koneoppimisen (machine learning, ML) ja syväoppimisen (deep learning, DL), jotka ovat tekoälyn sovelluksia. Tekoälyllä tarkoitetaan mitä tahansa tekniikkaa, joka mahdollistaa tietokoneen matkia ihmisen älyä käyttämällä ohjelmoitua logiikkaa, jos-niin-sääntöjä, päätöskaavioita ja koneoppimista. Nykyaikaisella tietokoneiden laskentateholla on pystytty useammassa tutkimuksessa arvioimaan nivelrikon astetta automattisesti hyödyntäen koneoppimista (Minciullo ym. 2017). ML vaatii ohjelmointivaiheessa ihmisen (radiologin) annotaatioita ja merkintöjä suoraan kuviin, esimerkiksi polven röntgenkuvissa polven nivelpintojen ääriivivojen tai osteofyyttien käsin merkitsemistä. Näitä annotaatioita ja merkintöjä kutsutaan kuvan ominaisuuksiksi tai englanniksi ”feature design”, joiden avulla ML- mallissa tietokone oppii tunnistamaan tärkeimmät röntgenkuvan ominaisuudet polven nivelrikon kannalta. Lopputuloksena saadaan aikaan tekoälyohjelma, joka pystyy esimerkiksi luokittelemaan polven nivelrikon vaikeusasteen, kun sille syöttää minkä tahansa polven natiiviröntgenkuvan. (LeCun ym. 2015)

Tekoäly, joka toimii DL-menetelmänä ei vaadi ihmisen käsin tekemiä annotaatioita tai merkintöjä suoraan röntgenkuviin, vaan pystyy itse oppimaan olennaisimmat polvenivelrikon ominaisuudet kuva-aineistosta. DL vaatii kuitenkin ohjelmointivaiheessa ihmisen käsin tekemän kuvakirjaston luokittelun, jota käytetään oppimisen tietoaaineistona. Polven nivelrikon tapauksessa ihmisen on lajiteltavan kuvat esimerkiksi ”terveiksi polviksi” tai ”nivelrikkopolviksi”. Tehokkaan DL-tekoälyn kehittäminen vaatii lukumäärällisesti huomattavasti suuremman kuva-aineiston ML:ään verrattuna. Kuvia täytyy olla käytännössä lukumäärältään useasta sadasta useaan tuhanteen. Etuna on luokittelun suhteellinen yksinkertaisuus (binaarisuus) verrattuna ML-menetelmän käsin tehtävään annotaatioon. DL-menetelmät ovat potentiaalisesti tarkempia ja tehokkaampia ML-menetelmiin verrattuna, mutta vaativat enemmän aikaa ja laskentatehoja ohjelmointivaiheissa. (LeCun ym. 2015, Tiulpin 2020)

3.2. Tiulpinin kehittelemät tekoälysovellukset polvinivelrikon radiologiseen luokitteluun sekä prognoosin arvioimiseen

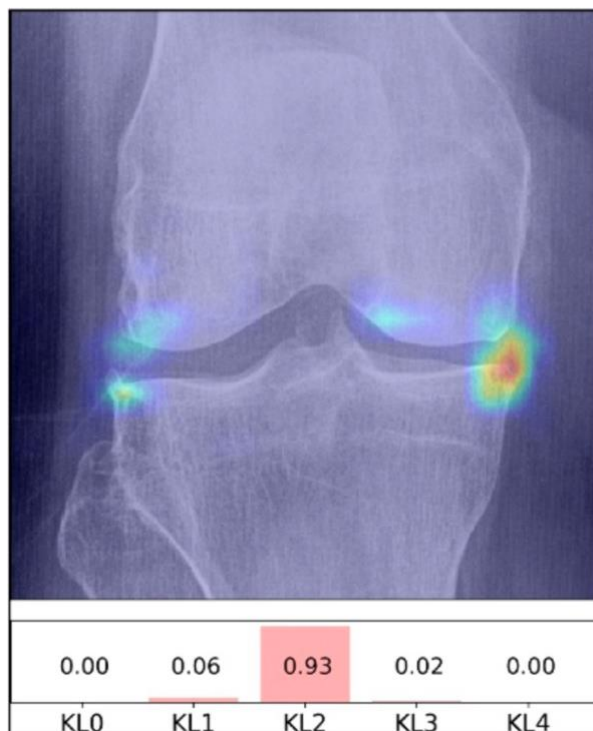
Aleksei Tiulpinin kehittelemien syväoppimiseen perustuvien tekoälysovelluksien kouluttamiseen ja validointiin käytettiin pääasiassa Yhdysvaltalaisista The Osteoarthritis Initiative (OAI) ja The Multicenter Osteoarthritis Study (MOST) kuva-aineistoa. Validointivaiheessa hyödynnettiin myös Oulun Yliopistollisen sairaalan Oulu Knee Osteoarthritis Study (OKOA) ja MAKnee- nimistä kuva-aineistoa, jotta soveltuvuutta saatiin mitattua toiseen väestöryhmään. Lähes 40000 polven natiiviröntgenkuvaa käytettiin tekoälyjen opettamiseen DL-menetelmällä. Tiulpinin tutkimustyössä keskityttiin kehittämään useampaa tekoälysovellusta, joiden tavoitteena on tarjota klinikoille työkaluja potilaiden polvinivelrikon arvioimiseen. Tiulpinin merkittävimmät kaksi tekoälysovellusta ovat täysin automaattinen polvinivelrikon KL-luokittelu sekä polvinivelrikon taudin etenemisen ennustaminen pelkän röntgenkuvan avulla. (Tiulpin 2019)

Täysin automaattisen polven röntgenkuvan KL-luokituksen tekoälysovelluksen kehittämisessä ja kouluttamisessa hyödynnettiin 18374 kuvaa MOST-tutkimuksen aineistosta. Tekoälysovelluksen nimi on DeepKnee. Se antaa jokaiselle kuvalle KL-luokituksen ja luokkien todennäköisyysjakauman, joka voi tarkemmin kuvata nivelrikon vaikeusastetta kuin portaittainen KL-luokitus. Tämän lisäksi tekoälyohjelma korostaa visuaalisesti

tiheyspintakartan (heatmap) avulla ne alueet kuvasta, joiden perusteella algoritmi päätyi tiettyyn luokittelutulokseen (katso kuva 6) (Tiulpin 2020)



(a) Alkuperäinen natiiviröntgenkuva (KL2)



(b) Tiheyspintakartta ja todennäköisyysjakauma

Kuva 6. DeepKnee-tekoälyn tuottama tiheyspintakartta sekä todennäköisyysjakauma (b) sille syötetystä natiiviröntgenkuvasta (a) (Tiulpin 2020)

MOST-tutkimuksen aineisto on yhdysvaltalainen, joten validointivaiheessa tarkasteltiin tekoälyn soveltuvuutta myös suomalaisen väestöön käyttämällä OKOA:n ja MAKnee:n kuva-aineistoa. Validointivaiheessa tekoälyn analysoimia kuvia tarkastelivat Oulun yliopiston radiologian erikoislääkäri sekä kaksi erikoistuvaa lääkäriä, jotka myös antoivat KL-luokitukset polvinivelrikkokuville. Tuloksena osoitettiin, että DeepKnee-tekoäly osasi hyvin tarkasti antaa röntgenkuvan KL-luokituksen ja se soveltuu hyvin myös suomalaisen väestöön. Tämä tekoäly vaikuttaisi olevan maailmantasolla huippuluokkaa tehtävässään. (Tiulpin 2020)

Toinen merkittävä tekoälysovellus Tiulpinin tutkimuksessa keskittyy polvinivelrikkon taudin etenemisen ennustamiseen. Tämä sovellus on mahdollisesti kliinisesti merkittävämpi.

Taudin etenemisen mittarina käytettiin KL-luokituksen etenemistä seuraavan seitsemän vuoden aikana. Tekoälyohjelma antaa ennusteen binaarisina kyllä- tai ei-vastauksina. Tekoälyn opettamisessa hyödynnettiin kahta lähdeaineistoa: 1) potilaiden kuvantamistutkimuksia ja 2) taulukkomuodossa kliinisiä tietoja, kuten ikää, sukupuolta, BMI:ä, WOMAC-pisteytystä (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) sekä kirurgista- ja trauma- anamneesia. Kuvantamistutkimusaineistossa hyödynnettiin polven natiiviröntgenkuvaa kokonaisuutena. Näin DL-menetelmässä tekoäly tarkasteli röntgenkuvan osia, kuten esimerkiksi rasvakudosta, ihon ääri viivoja ja luun rakennetta polven nivelen rakenteiden lisäksi. Tutkimuksessa ajettiin tekoäly antamaan ennuste polvinivelrikon etenemisestä kahdella eri lähestymistavalla. Yksi tapa oli yhdistää kliinistä dataa ja röntgenkuvia muodostamaan KL-luokituksen etenemisen ennuste. Toinen tapa oli analysoida pelkkää natiiviröntgenkuvaa saman ennusteen muodostamiseksi. Tutkimus demonstroi ensimmäistä kertaa nivelrikon tutkimustyön osa-alueilla, että käyttäen pelkästään yhtä polven röntgenkuvaa onnistuttiin tarjoamaan jopa parempi ennuste KL-luokituksen etenemisestä kuin kliinistä dataa ja kuvia yhdistelemällä. Tulosta perusteltiin syväoppimismenetelmän kyvyllä ottaa huomioon röntgenkuvassa ilmeneviä yksityiskohtia ja ominaisuuksia, jotka ovat itsessään kliinisten esitietojen luotettavia ilmentymiä. Näitä ovat esimerkiksi luun sklerosoituminen iän ja rasvakudoksen määrä BMI:n korrelaationa. Kliinisestä näkökulmasta merkittävä tulos on se, että ohjelma kykenee ennustamaan etenemisen jopa kun lähtötilanne on KL-luokka 0 tai 1. Tämän tutkielman kirjoitushetkellä tekoälystä voidaan käyttää nimeä OA-progression. (Tiulpin 2020)

4. POHDINTA JA TEKÖÄLYN HYÖDYNTÄMINEN KLIINISESSÄ TYÖSSÄ

Koska polvinivelrikon diagnoosi on kliininen ja kuvantamistutkimukset voidaan toteuttaa röntgenlaitteilla, hoito aloitetaan ja suunnitellaan useimmiten perusterveydenhuollon tasolla. Polven natiiviröntgenkuvauksella on vahvistava rooli diagnostiikassa ja monesti tarjoaa terveyskeskuslääkärille ja potilaalle lisää tietoa, varmuutta ja mielenrauhaa diagnoosista. KL-luokituksen määrittäminen antaa tietoa taudin radiologisesta tilasta, mutta sillä on vain heikko korrelaatio potilaiden oireisiin ja kipuihin (De Polo ym. 2018). Kirjallisuuden mukaan KL-luokituksesta on hyötyä mahdollisen tekonivelleikkauksen tarpeen

ennustamisesta, joten sen määrittäminen mahdollisimman tarkkaan on hyödyllistä potilaan kokonaisvaltaista hoitoa suunniteltaessa. Lisäksi polvinivelrikon riskitekijöiden minimoimisessa kuten ylipainon vähentämisellä on osoitettu olevan mahdollisia edullisia vaikutuksia oireisiin ja jopa leikkaustarpeeseen. Polven tekonivelleikkauksen ollessa tutkimuksen valossa paras potilaan elämänlaatua ja toimintakykyä parantava hoito, olisi potilaan kannalta edullista saada toimenpide mahdollisimman varhain suoritettua.

DL-tekoälyjen soveltuvuutta polvinivelrikon etenemisen ennustamiseen on tutkittu aikaisemmissa tutkimuksissa. Vuonna 2020 julkaistussa tutkimuksessa Guan ym. kehittivät DL-menetelmällä tekoälysovelluksen, jonka avulla pystyttiin luotettavasti ennustamaan mediaalisen nivelraon kaventumisen 48:n kuukauden seuranta-ajan aikana. Kyseisessä tutkimuksessa verrattiin DL-tekoälyn kykyä ennustaa polvinivelrikon eteneminen verrattuna perinteiseen menetelmään, jossa yhdistellään demograafisia ja radiologisia riskitekijöitä. Tuloksena saatiin samankaltainen tilanne eli DL-tekoälyn kykeni antamaan paremman ennusteen hyödyntämällä pelkkää röntgenkuvaa verrattuna perinteiseen menetelmään. (Guan ym. 2020). Eräässä toisessa vuonna 2020 julkaistussa tutkimuksessa Leung ym. kehittivät DL-menetelmällä tekoälymallin, jonka tehtävänä on ennustaa polven tekonivelleikkauksen todennäköisyys 9 vuoden sisällä. Heidän tekoäly kykeni paremmin ennustamaan leikkaustarpeen polvinivelrikkopotilaille verrattuna perinteisempiin menetelmiin. (Leung ym. 2020)

Oulun yliopistossa kehitetyt tekoälysovellukset ovat automaattisessa polvinivelrikon diagnostiikassa pieniä läpimurtoja, joita voitaisiin hyödyntää kliinisessä työssä polvinivelrikkopotilaan hoitoa suunniteltaessa. Erityisesti Tiulpinin OA-progression-niminen KL-luokituksen etenemistä ennustava tekoälysovellus on alallansa urauurtava ja potentiaalisesti kliinisesti hyödynnettävä. OA-progression-tekoälyn toinen kliinisesti merkittävä saavutus on kyky havaita ja ennustaa polvinivelrikon etenemistä jo KL-0 ja KL-1 vaiheessa. Tekoälyn avulla voitaisiin siis tulevaisuudessa erottaa ne potilasryhmät, joiden polvinivelrikko sairautena etenee nopeasti ja joiden tauti on vasta varhaisessa vaiheessa. Tämä olisi erityisen hyödyllistä traumaperäisen sekä varhaisen nivelrikon kehittymisen tunnistamisessa, ennaltaehkäisyssä ja seurannassa. Esimerkiksi hyödyntämällä leikkaustarpeen riskiä laskevaa tekoälyä ja OA-progression-tekoälyä, voitaisiin tulevaisuudessa luoda tarkempia työkaluja polvinivelrikon leikkaustarpeelle yksittäisten potilaiden kohdalla varhaisemmassa vaiheessa.

Käytännön tasolla tekoäly, kuten OA-progression, voitaisiin integroida nykyisiin käytössä oleviin PACS-järjestelmiin, jolloin klinikko voisi saada potilaansa polven röntgenkuvasta automaattisesti KL-luokituksen todennäköisyysjakauman ja tiheyspintakartan. Sanallinen lausunto radiologin toimesta voisi tulla tarpeeseen leikkaushoitoa harkitessa tai epäselvissä tilanteissa. Tavoiteltava tilanne olisi kuitenkin se, että radiologin lausuntoja ei tarvittaisi yhtä usein ja näin heidän aikaansa ja kustannuksia säästyy. Tekoälyn arvioita klinikko voisi verrata potilaan anamneesiin, oireisiin sekä löydöksiin ja tehdä niiden pohjalta hoitosuunnitelman. Tämän kaltaista ei ole aikaisemmin missään kokeiltu ja voitaisiin testata esimerkiksi Oulun yliopistollisessa sairaalassa.

Kliinisestä näkökulmasta OA-progression tekoälyn rajoitteet ovat samankaltaiset kuin KL-luokituksen ja muiden radiologisten luokitteluiden. Pääasiassa rajoite on kuvantamislöydösten heikko korrelaatio potilaan kokemiin oireisiin. Vaikka KL-luokituksen kehitystä yksittäisen potilaan kohdalla voitaisiin tekoälyn avulla ennustaa, on esimerkiksi ortopedin vaikeaa tehdä tekonivelleikkauksen päätöstä puhtaasti radiologisen ennusteen pohjalta. Tekoäly nykyisessä tilassaan voi toimia vain päätöksen tukena eikä sen tekijänä. Nykyisiä rajoitteita edellä mainittujen tekoälyjen kliinisessä soveltuvuudessa voitaisiin ratkoa tekemällä lisätutkimusta polvinivelrikon oireiden etenemisen ennustamisesta.

Yhteenvetona Tiulpinin ym. kehittämän OA-progression DL-tekoälysovelluksen avulla voidaan automaattisesti ennustaa polven röntgenkuvan avulla binaarisesti polvinivelrikon eteneminen seitsemän vuoden aikaikkunan sisällä. DeepKnee-DL-tekoälysovellus kykenee muodostamaan polven röntgenkuvasta todennäköisyysjakauman KL-luokituksen sekä antaa tiheyspintakartan visualisoimaan sen päätöksentekoa. Muita tekoälysovelluksia polvinivelrikon etenemisen ennustamiseen ja tunnistamiseen on kehitelty maailmalla. DL-menetelmällä kehitetyt tekoälysovellukset tarjoavat perinteisiin polvinivelrikon riskitekijöitä hyödyntäviin tekoälyihin verrattuna merkittävästi tarkempaa ennustetta taudin etenemisestä. DL-tekoälysovellukset tarjoavat lupaavaa tulevaisuuden näkymää kliinisesti relevanttien ongelmien ratkomiseen polvinivelrikkoon liittyen. Tulevaisuudessa DL-tekoälysovelluksen integroiminen perusterveydenhuollon ja erikoissairaanhoidon klinikoiden työkaluihin tarjoaa mahdollisuuksia parempaan ennakoivaan potilaan hoidon suunnitteluun ja tätä myöten elämänlaadun parantamiseen.

LÄHDELUETTELO

- Arokoski JPA, Kiviranta I. (2012) *Ortopedia*. Kandidaattikustannus, Helsinki.
- Barnett ML, Olenski AR, & Jena AB (2017). Opioid-Prescribing Patterns of Emergency Physicians and Risk of Long-Term Use. *The New England journal of medicine*, 376(7), 663–673.
- Bartels EM, Lund H, Hagen KB, Dagfinrud H, Christensen R & Danneskiold-Samsøe B (2007). Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*, (4), CD005523.
- Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Luisa Brandi M & Guillemin F ym. (2014). An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Seminars in arthritis and rheumatism*, 44(3), 253–263.
- Canovas F & Dagneaux L (2017). Quality of life after total knee arthroplasty. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 104(1), 41-46.
- Christensen R, Bartels EM, Astrup A & Bliddal H (2007). Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*, 66(4), 433–439.
- Cooper C, Rannou F, Richette P, Bruyère O, Al-Daghri N & Altman RD ym. (2017). Use of Intraarticular Hyaluronic Acid in the Management of Knee Osteoarthritis in Clinical Practice. *Arthritis care & research*, 69(9), 1287–1296.
- De Polo L, Choiniere M, Bureau NJ, Durand M, Cagnin A & Hagemester N (2018). Does the radiographic severity of knee osteoarthritis correlates with the duration of symptoms, pain intensity and medication use? *Osteoarthritis and Cartilage*, 26(1), 255-256.
- Ethgen O, Bruyère O, Richy F, Dardennes C & Reginster JY (2004). Health-related quality of life in total hip and total knee arthroplasty. A qualitative and systematic review of the literature. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 86(5), 963–974.
- Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A & Anderson JJ (1992). Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. *The Framingham Study*. *Annals of internal medicine*, 116(7), 535–539.
- Filardo G, Previtali D, Napoli F, Candrian C, Zaffagnini S, Grassi A (2021) PRP Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cartilage*, 13(1) 364-375
- Guan B, Liu F, Haj-Mirzaian A, Demehri S, Samsonov A, Neogi T, Guermazi A ym. (2020). Deep learning risk assessment models for predicting progression of radiographic medial joint space loss over a 48-MONTH follow-up period. *Osteoarthritis Cartilage*, 28(4), 428-437.
- Guermazi A, Neogi T, Katz J, Kwok C, Conaghan P, Felson D ym. (2020). Intra-articular Corticosteroid Injections for the Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis-related Pain: Considerations and Controversies with a Focus on Imaging. *Radiology Scientific Expert Panel*, 297(3), 503-512
- Günther KP & Sun Y (1999). Reliability of radiographic assessment in hip and knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 7(2), 239–246.
- Hauser RA, & Dolan EE (2011). Ligament injury and healing: an overview of current clinical concepts. *Journal of prolotherapy*, 3(4), 836-846.
- Hayashi D, Roemer FW & Guermazi A (2016). Imaging for osteoarthritis. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 59(3), 161–169.

- He WW, Kuang MJ, Zhao J, Sun L, Lu B, Wang Y ym. (2017). Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *International Journal of Surgery*, 39, 95-103.
- Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G & McGowan J ym. (2012). American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis care & research*, 64(4), 465–474.
- Hunter DJ & Bierma-Zeinstra S (2019). Osteoarthritis. *Lancet* (London, England), 393(10182), 1745–1759.
- Kellgren JH (1963). The epidemiology of chronic rheumatism. Atlas of standard radiographs of osteoarthritis. Philadelphia, PA: F.A. Davis G. 2. painos 1963:1-13
- LeCun Y, Bengio Y & Hinton G (2015). Deep learning. *Nature*, 521(7553), 436.
- Leung K, Zhang B, Tan J, Shen Y, Geras KJ, Babb JS ym. (2020). Prediction of Total Knee Replacement and Diagnosis of Osteoarthritis by Using Deep Learning on Knee Radiographs: Data from the Osteoarthritis Initiative. *Radiology*, 296(3), 584-593.
- Minciullo L, Bromiley PA, Felson DT ym. (2017). Indecisive trees for classification and prediction of knee osteoarthritis. *International workshop on machine learning in medical imaging*, 283–290
- Muthuri SG, Hui M, Doherty M & Zhang W (2011). What if we prevent obesity? Risk reduction in knee osteoarthritis estimated through a meta-analysis of observational studies. *Arthritis care & research*, 63(7), 982–990.
- Nevalainen MT, Kauppinen K, Pylväläinen J ym. (2018) Ultrasonography of the late-stage knee osteoarthritis prior to total knee arthroplasty: comparison of the ultrasonographic, radiographic and intra-operative findings. *Scientific Report*, 8 (1), 17742
- O'Neill TW, McCabe PS & McBeth J (2018). Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis. *Best practice & research. Clinical rheumatology*, 32(2), 312–326.
- Polvi- ja lonkkanivelriikko. Käypä hoito -suositus, 2018. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Ortopedi yhdistys ry:n asettama työryhmä. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2018 (viitattu 2.1.2022). Saatavilla Internetissä: www.käypähoito.fi
- Reijman M, Hazes JM, Koes BW, Verhagen AP & Bierma-Zeinstra SM (2004). Validity, reliability, and applicability of seven definitions of hip osteoarthritis used in epidemiological studies: a systematic appraisal. *Annals of the rheumatic diseases*, 63(3), 226–232.
- Schiphof D, Boers M & Bierma-Zeinstra SM (2008). Differences in descriptions of Kellgren and Lawrence grades of knee osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 67(7), 1034–1036.
- Sun Y, Günther KP & Brenner H (1997). Reliability of radiographic grading of osteoarthritis of the hip and knee. *Scandinavian journal of rheumatology*, 26(3), 155–165.
- Tiulpin A, Thevenot J, Rahtu E, Lehenkari P & Saarakkala S. (2018). Automatic Knee Osteoarthritis Diagnosis from Plain Radiographs: A Deep Learning-Based Approach. *Scientific reports*, 8(1), 1727.
- Tiulpin A (2020). Deep learning for knee osteoarthritis diagnosis and progression prediction from plain radiographs and clinical data. *Acta Universitatis Ouluensis D* 1562. Väitöskirja. Oulun yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta.
- Toivanen AT, Arokoski JP, Manninen PS, Heliövaara M, Haara MM & Tyrväinen E ym. (2007). Agreement between clinical and radiological methods of diagnosing knee osteoarthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*, 36(1), 58–63.

- Zhang W (2010). Risk factors of knee osteoarthritis--excellent evidence but little has been done. *Osteoarthritis and cartilage*, 18(1), 1–2.
- Zhang W, Doherty M, Peat G, Bierma-Zeinstra MA, Arden NK & Bresnihan B ym. (2010). EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(3), 483–489.