



Precise Image

KI für signifikant niedrigere Dosis und verbesserte Bildqualität

Überblick

Philips Precise Image ist ein neuartiger, KI*-gestützter Ansatz von Philips für Aufnahmen, die optisch mit typischen gefilterten Rückprojektionen vergleichbar sind, während gleichzeitig die rauschreduzierenden Funktionen fortschrittlicher iterativer Rekonstruktionsmethoden beibehalten werden. Das Ergebnis sind hochwertige Aufnahmen mit vertrautem Erscheinungsbild bei geringer Dosis.

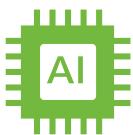
Hintergrund

Die gefilterte Rückprojektion (Filtered Back Projection, FBP) stellte jahrzehntelang den Branchenstandard für die CT-Bildrekonstruktion dar. FBP ist zwar eine sehr schnelle Methode, aber kein optimaler Algorithmus für schlecht abgetastete Daten oder in Fällen, bei denen das Bildsignal von starkem Rauschen überlagert wird, wie es bei Aufnahmen mit niedriger Dosis oder Aufnahmen mit begrenzter Röhrenleistung der Fall ist. Mit der Zeit wurden inkrementelle Verbesserungen an der FBP vorgenommen, um einige ihrer inhärenten Einschränkungen zu überwinden.

Philips hat in der Vergangenheit bereits einen hybriden Ansatz (iDose⁴) und einen modellbasierten Ansatz (IMR) für die iterative Rekonstruktion vorgestellt, um einen Beitrag zur Personalisierung der Bildqualität auf Basis der individuellen Patientenbedürfnisse bei niedriger Dosis zu leisten. Wenn die iterative Rekonstruktion in Verbindung mit den hochentwickelten Technologien von Philips CT-Systemen eingesetzt wird, bietet sie besondere Vorteile für die Patientenversorgung, zum Beispiel eine Bildgebung mit geringerer Strahlendosis und höherer Bildqualität.



Philips CT 5300



Inzwischen wurden durch KI Fortschritte realisiert, mit denen sich die nächste Stufe dosisreduzierender Technologien erreichen lässt, die eine niedrige Dosis mit einem vertrauteren Erscheinungsbild der Aufnahmen kombinieren.

Verrauchte Bilder werden von klassischen iterativen Rekonstruktionsalgorithmen für gewöhnlich in einer bestimmten Form benachteiligt, üblicherweise durch eine Funktion von Unterschieden zwischen benachbarten Voxeln im Bild. Diese benachteiligenden Algorithmen sorgen zwar für eine effiziente Reduktion des Rauschens, können allerdings ein Erscheinungsbild oder eine Rauschstruktur hervorrufen, die sich stark vom Erscheinungsbild klassischer FBP-Bilder unterscheidet, die vielen Radiologen seit Jahren vertraut sind. Dieses vom Standard abweichende Erscheinungsbild stellt ein großes Hindernis für die Einführung der Technologie dar, mit der sich die Dosis bei zahlreichen klinischen Anwendungen reduzieren ließe.

Obwohl Philips IMR einen Lösungsansatz für die Rechenlast der modellbasierten Rekonstruktion und deren Auswirkungen auf die Rekonstruktionsdauer liefert, bleibt die Rechenlast für viele Hersteller weiterhin ein Problem.

Die KI-Deep-Learning-Rekonstruktion wird so trainiert, dass sie schnell rauscharme Bilder aus Niedrigdosis-Scans erstellt, indem diese im Rahmen eines überwachten KI-Lernprozesses mit Bildern verglichen werden, die mit Standarddosis aufgenommen wurden. Dieser beaufsichtigte Lernprozess ermöglicht Bilder mit einer Rauschstruktur, die stärkere Ähnlichkeit mit typischen FBP-Bildern aufweist, während gleichzeitig die rauschreduzierenden Funktionen iterativer Rekonstruktionsmethoden beibehalten werden.

Philips CT Smart Workflow

Precise Image ist eines der vielen KI-gestützten Tools von CT Smart Workflow und arbeitet mit KI, die tief in die täglich vom Klinikteam genutzten Tools eingebettet ist, damit seine Kompetenzen dem Patienten zugutekommen und keine Zeit für Prozessprobleme verschwendet wird.



Wie Precise Image neuronale Netzwerke trainiert

Precise Image folgt einem überwachten Lernprozess, mit dem ein neuronales Faltungsnetzwerk (Convolutional Neural Network, CNN) auf eine bestimmte Art und Weise trainiert wird.

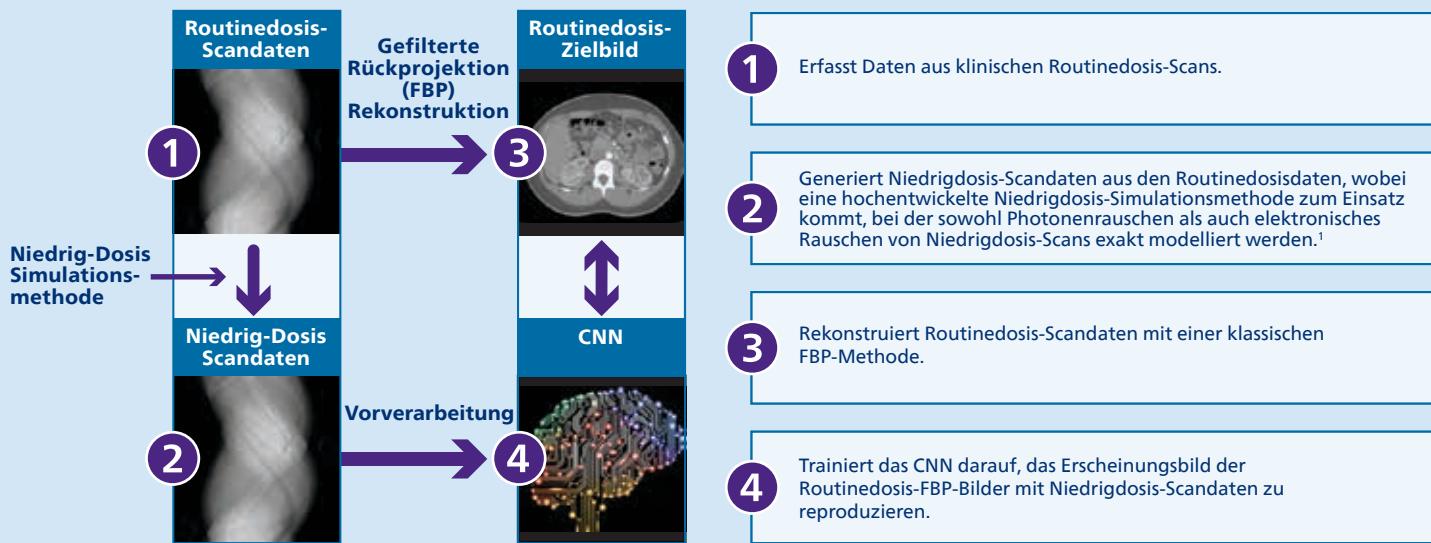


Abbildung 1 Trainingsprozess für die Precise Image KI-Rekonstruktion

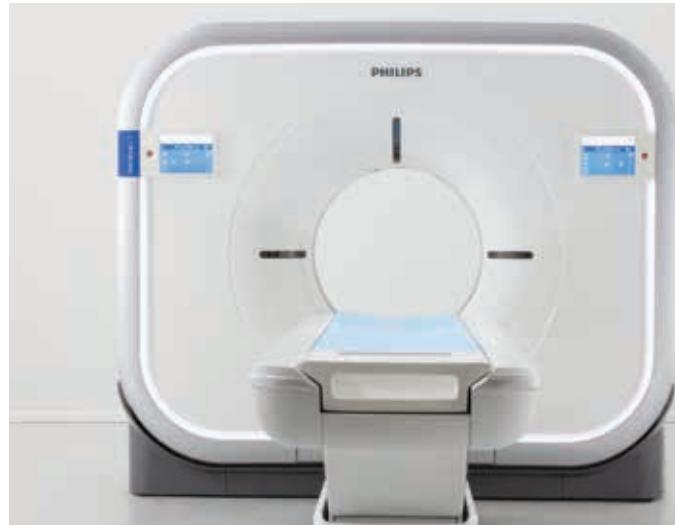
Wissenswertes zu Deep Learning

Deep Learning ist eine Unterkategorie von Machine Learning und KI. Ein neuronales Faltungsnetzwerk (Convolutional Neural Network, CNN) ist ein künstliches neuronales Netzwerk mit künstlichen Neuronen oder Knoten, die in mehreren Ebenen zwischen der Input- und Output-Ebene der mathematischen Manipulation angeordnet sind. Komplexe CNNs wie jene von Precise Image besitzen viele Ebenen und können komplexe nichtlineare Beziehungen modellieren. Das Design eines CNN bildet die Grundlage, die es dem Netzwerk erlaubt, sein Optimierungsziel in effizienter Weise zu erreichen. Bei Precise Image wurden die Netzwerke so ausgelegt, dass die spezifischen Hindernisse der Bildrekonstruktion überwunden werden und die Anzahl der Knoten und Ebenen innerhalb des Netzwerks dahingehend optimiert wurde, dass die Notwendigkeit einer verringerten Latenz und einer schnellen Bearbeitungszeit berücksichtigt wird, während gleichzeitig die komplexe Optimierungsproblematik gelöst wird.

Trainieren des neuronalen Netzwerks

Obwohl ein gut konzipiertes CNN sehr vielversprechende Lösungsansätze für komplexe Optimierungsprobleme zeigt, muss berücksichtigt werden, dass das CNN immer nur so gut sein kann wie das Training, das es erhält. Eine korrekt umgesetzte Strategie für überwachtes Training umfasst die Zusammenstellung einer Reihe von Inputs und Outputs, die eine ausreichende Stichprobe des zu lösenden Problemraums liefern. Eine durchdachte und gründliche Herangehensweise ist an diesem Punkt von entscheidender Bedeutung, um ein robustes Netzwerk zu erhalten. Beim Training der neuronalen Netzwerke von Precise Image beginnen wir mit Routinedosis-Scans mit einem klinisch wünschenswerten Erscheinungsbild. Davon ausgehend werden Niedrigdosis-Scandaten in einer Art und Weise simuliert, bei der sowohl Photonenrauschen als auch elektronisches Rauschen exakt modelliert werden.

Das Netzwerk erhält dann die Aufgabe, das Erscheinungsbild der Routinedosis-Aufnahmen aus dem Niedrigdosis-Input zu replizieren. Ein derartiges Training verleiht den Netzwerken höhere Robustheit gegenüber der CT-inhärennten Varianz, die auf Faktoren wie die eingesetzte Strahlendosis, den Patientendurchmesser und die Patientenanatomie zurückzuführen ist.



Philips CT 5100 Incisive

Validieren des neuronalen Netzwerks

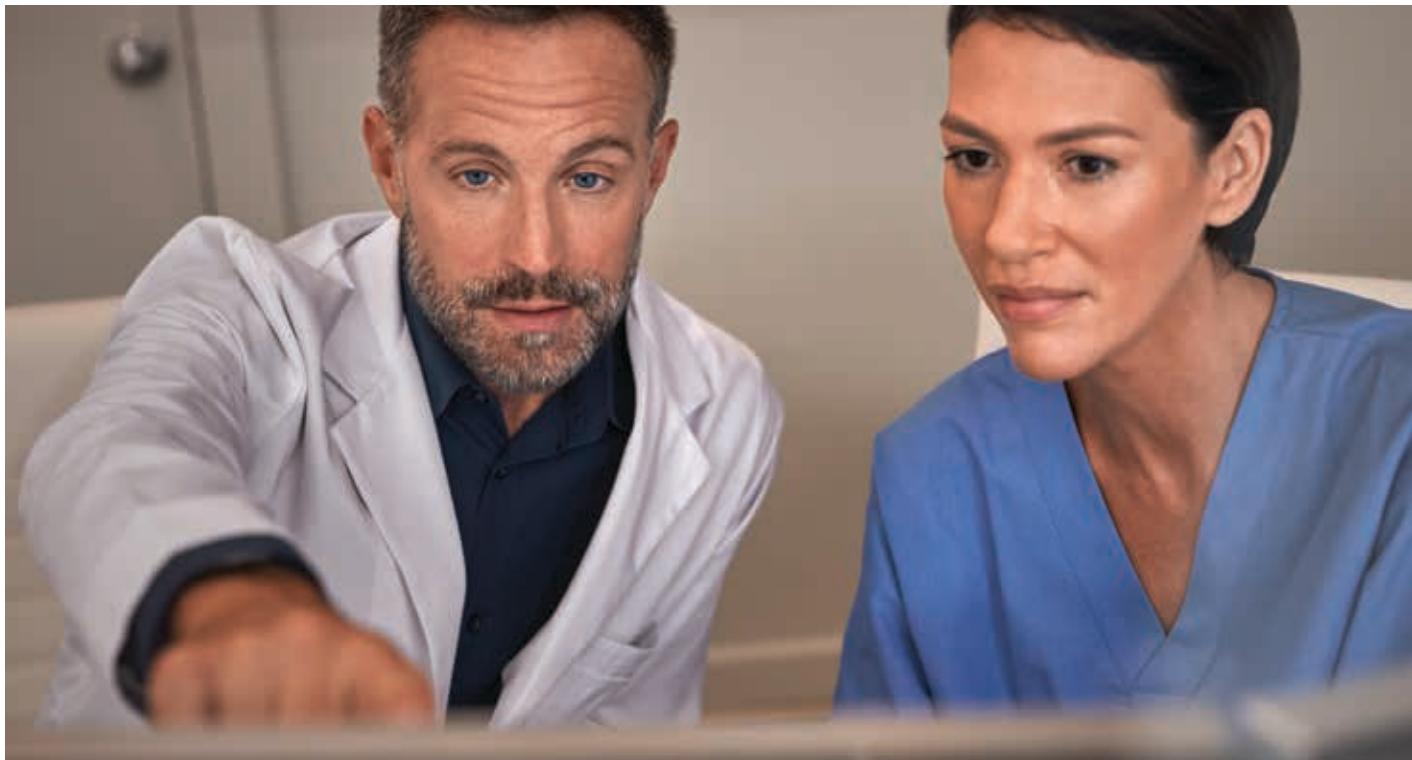
Die trainierten neuronalen Netzwerke von Precise Image werden anhand von Patientendaten validiert, die mit verschiedenen Scanparametern aus einer diversen Patientenpopulation erhoben wurden. Der erste Schritt besteht darin, dass Philips die neuronalen Netzwerke mit Niedrigdosis-Daten füttert, die aus Routinedosis-Scans simuliert wurden. Die daraus resultierenden Niedrigdosis-Bilder von Precise Image werden mit Routinedosis-Bildern verglichen, die mittels Standardmethoden rekonstruiert wurden. Wenn die Bildqualität der Niedrigdosis-Bilder von Precise Image die Qualität von Routinedosis-Standardrekonstruktionen erreicht oder übertrifft, gilt dies als Bestätigung eines ausreichenden Trainings des neuronalen Netzwerks.

Inferenz ermöglicht schnelle klinische Arbeitsabläufe

Nach dem Training der Netzwerke werden die Gewichtungen der Knoten und Ebenen des CNN korrigiert. Das bedeutet, dass neue Inputs in Form von Patientendaten schnell verarbeitet werden können, um klinische Arbeitsabläufe mit hohem Patientendurchsatz und der von Precise Image ermöglichten höheren Diagnosesicherheit zu unterstützen. Mit dem intelligenten Design des Netzwerks als Grundlage und dem Abschluss des robusten Trainings bietet Precise Image eine der branchenweit schnellsten KI-basierten Rekonstruktionen.

Eine hohe Geschwindigkeit der KI-Rekonstruktion ist Voraussetzung für die Integration in den täglichen Arbeitsablauf

Philips Precise Image ist eine KI-basierte Rekonstruktionsmethode, die die Leistungsfähigkeit eines neuronalen Deep-Learning-Netzwerks für eine höhere Diagnosesicherheit und ein Erscheinungsbild nutzt, das FBP-Bildern ähnelt. Alle Referenzprotokolle können in weniger als einer Minute rekonstruiert werden.



Durchschnittliche Rekonstruktionsdauer bei gängigen Protokollen

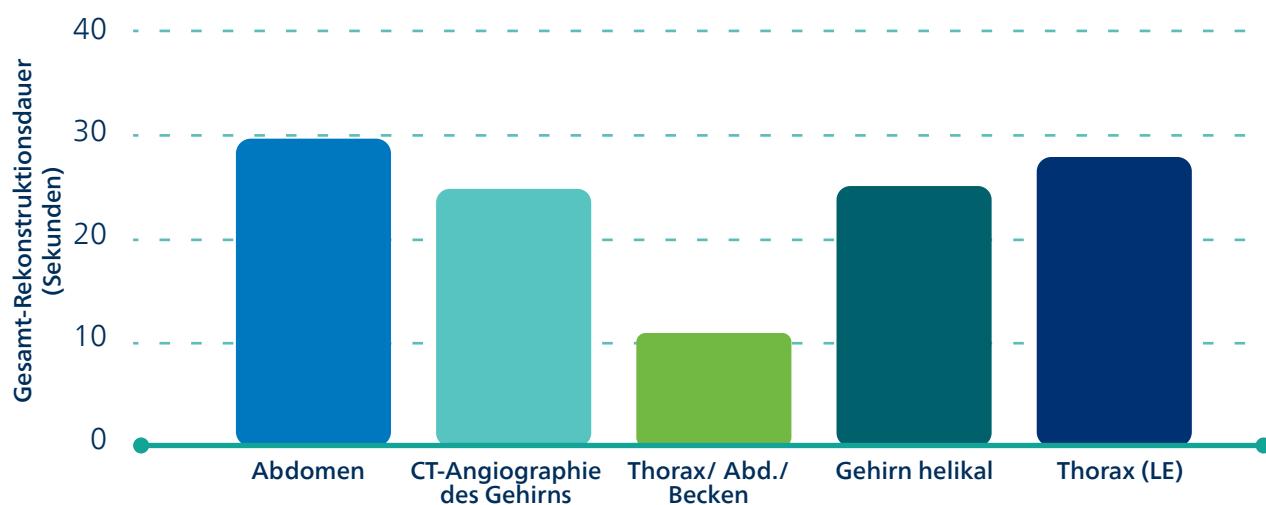


Abbildung 2 Precise Image ermöglicht bei gängigen Protokollen eine durchschnittliche Rekonstruktionsdauer von 30 Sekunden oder weniger.

Technische und klinische Leistung

Philips Precise Image wurde mit Phantom-Daten wie auch mit klinischen Daten ausgiebig getestet. Viele allgemeine Bildqualitäts-Kennzahlen werden mit Phantom-Bildern berechnet. Beim Trainingsprozess von Precise Image werden jedoch in erster Linie klinische Bilder – und keine Phantom-Bilder – verwendet, um sicherzustellen, dass die Netzwerke nicht nur darauf trainiert werden, bei Leistungsphantomen gute Ergebnisse zu liefern, sondern um bessere klinische Aufnahmen bereitzustellen. Dessen ungeachtet können diese klinischen Vorteile auch an klassischen Phantomen mit hervorragenden Ergebnissen gemessen werden, wie in den folgenden Abschnitten gezeigt wird.

Rauschleistungsspektrum

Häufig wird bei iterativen Rekonstruktionsbildern die Kritik geäußert, dass die Rauschstruktur erheblich von FBP-Bildern abweicht. Precise Image ist so trainiert, dass die für die FBP typische Rauschstruktur reproduziert und gleichzeitig eine signifikante Verringerung des Bildrauschen erreicht wird. Eine etablierte Kennzahl zur Quantifizierung der Rauschstruktur ist das Rauschleistungsspektrum (Noise-Power Spectrum, NPS). Bei dieser Messung wurde ein 30-cm-Wasserphantom mit 300 mAs und anschließend erneut mit 100 mAs gescannt. Die Bilder für Precise Image wurden aus dem 100-mAs-Scan mit verstärkter Rauschreduktion generiert, um Bilder mit hoher Bildqualität und verringertem Rauschen zu erhalten. Dann wurde für jedes der Precise Image Bilder sowie für das Hochdosis-FBP-

Bild eine Reihe normalisierter NPS-Werte berechnet. Die Abbildung unten (**Abbildung 3**) zeigt einen repräsentativen Vergleich, aus dem die Ähnlichkeiten im NPS-Profil einer Precise Image Niedrigdosis-Rekonstruktion und einer Hochdosis-FBP-Rekonstruktion hervorgehen.

Mit Precise Image kann – unabhängig von der Größenordnung der Rauschreduktion – ein nahezu konstantes normalisiertes NPS aufrechterhalten werden, das fast identisch mit dem bei der FBP-Rekonstruktion beobachteten NPS ist. Somit kann die Rauschstruktur des Bildes individuell der Rauschstruktur der FBP-Bilder angenähert werden, auch bei niedriger Dosis und bei hochgradiger Rauschreduktion.

Precise Image bietet eine KI-Rekonstruktion, die das klassische FBP-Erscheinungsbild beibehält

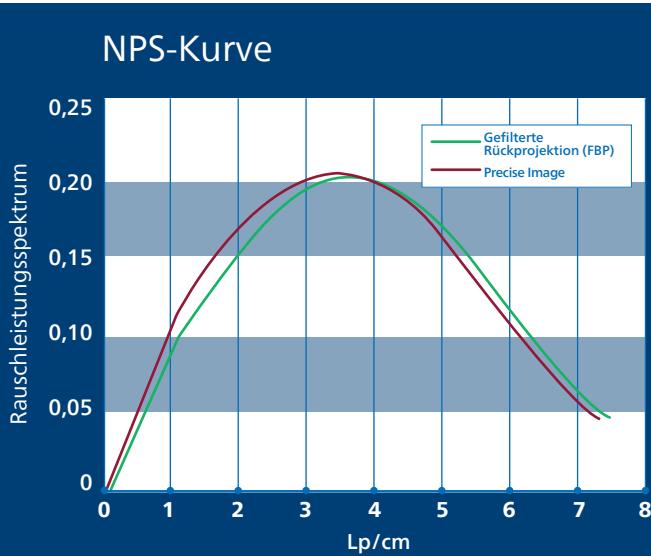


Abbildung 3 Normalisierte Rauschleistungsspektrum-Messungen mit einem 30-cm-Wasserphantom





Niedrigkontrast-Erkennbarkeit

Ein Test der Niedrigkontrast-Erkennbarkeit (Low-Contrast Detectability, LCD) ist eine etablierte Methode zur Messung des Dosisreduktionspotenzials von Rekonstruktionsalgorithmen. Einem menschlichen Beobachter oder einem Modellbeobachter werden viele verschiedene verrauschte Bilder vorgelegt, von denen einige ein bekanntes Niedrigkontrast-Objekt enthalten, während sich in anderen kein solches Objekt befindet. Bei jedem Bild muss der Beobachter entscheiden, ob das Objekt vorhanden ist oder nicht. Die Erfolgsquote der richtigen Entscheidung für jedes verrauschten Bild wird gemessen und diese Ergebnisse können zur Berechnung eines Erkennbarkeitsindex (d') verwendet werden, der den statistischen Erfolg bei der Erkennung des Objekts bei bestimmten Dosen und Rekonstruktionsmethoden ausdrückt. $d' = 0$ entspricht willkürlichen Raten, während $d' = 4,38$ für eine nahezu perfekte Erkennbarkeit steht.

Beim LCD-Test für Precise Image wird das Niedrigkontrast-Phantom CT 189 von MITA verwendet; der Schwerpunkt liegt auf dem Kontrast-Pin mit 10 mm Durchmesser und 3 HU. Beim Modellbeobachter handelt es sich um einen Channelized Hotelling Observer (CHO) mit 3 DOG-Kanälen gemäß der Beschreibung im IQmodelo Tool.² Wir arbeiten mit 200 Bildpaaren (Objekt vorhanden, Objekt fehlt) und vergleichen den d' von FBP bei einer Dosis von 10 mGy mit Precise Image bei 2 mGy (80% Dosisreduktion).

Die Ergebnisse des LCD-Tests zeigen, dass die Erkennbarkeit mit Precise Image um 60% besser ist als mit FBP bei 10 mGy. Das gemessene Rauschen der Precise Image Rekonstruktionen war um 85% geringer als bei den FBP-Bildern. Dieser Test belegt, dass die Anwender mit Precise Image sowohl eine signifikante Dosisreduktion (80%) als auch eine verbesserte Niedrigkontrast-Bildgebung (60% bessere Niedrigkontrast-Erkennbarkeit und 85% weniger Rauschen) erreichen können, während zudem eine herkömmlichere Rauschstruktur als bei anderen Rekonstruktionsmethoden beibehalten wird.*

* In der klinischen Praxis kann durch die Verwendung von Precise Image in Abhängigkeit von der klinischen Fragestellung, dem Patientendurchmesser und dem anatomischen Bereich die Patientendosis bei der CT verringert werden. Die Dosis, die zum Erreichen der erforderlichen diagnostischen Bildqualität für die jeweilige klinische Fragestellung benötigt wird, sollte in Abstimmung mit einem Radiologen und einem Physiker bestimmt werden. Die Dosisreduktion wurde anhand von Referenzprotokollen für Köreraufnahmen mit einer Schichtdicke von 1,0 mm bei der Einstellung „Smother“ von Precise Image beurteilt und an dem MITA CT IQ Phantom (CCT189, The Phantom Laboratory) getestet, wobei der 10-mm-Pin untersucht und mit der gefilterten Rückprojektion verglichen wurde. Über die vier Pins zeigt sich mit einem Channelized Hotelling Observer Tool ein Bereich, in dem geringeres Bildrauschen (um 85%) und verbesserte Niedrigkontrast-Erkennbarkeit (von 0% auf 60%) bei einer Dosisreduktion von 50% bis 80% vorliegen. Anhand der NPS-Kurveverschiebung wird das Erscheinungsbild der Aufnahme beurteilt, die mit einem 20-cm-Wasserphantom in der zentralen Region of Interest (50 mm x 50 mm) mit einer mittleren Verschiebung von 6% oder weniger gemessen wurde.

Fachärztliche Beurteilung

Ein Team erfahrener Radiologen wertete unabhängig die Thorax-, Abdomen- und Beckenaufnahmen von 40 Patienten mit iDose⁴ und Precise Image aus. Beide Bildreihen jedes Patienten wurden im Hinblick auf Diagnosesicherheit, Schärfe, Rauschen, Bildstruktur und Artefakte auf einer Likert-Skala mit 5 Punkten bewertet, wobei 1 die schlechteste und 5 die beste Wertung darstellte. Alle Scans wurden mit Routine-Dosiswerten durchgeführt und die iDose⁴ Bilder wurden mit der erfassten Dosis rekonstruiert. Die Precise Image Bilder wurden unter Verwendung von Niedrigdosis-Simulationsmethoden mit 50% der erfassten Routinedosis rekonstruiert.

Für jedes beurteilte Attribut wurden die Wertungen der beiden Bildreihen mittels eines Zwei-Stichproben-Welch-T-Tests ($\alpha = 5\%$) verglichen, um festzustellen, ob statistisch signifikante Unterschiede in den Bewertungen vorliegen. Die Ergebnisse zeigen bei Bildern von Precise Image, die mit 50% der erfassten Dosis rekonstruiert wurden, eine Verbesserung bei jedem Attribut (**Abbildung 4**).



Precise Image erhöht Diagnosesicherheit bei halber Dosis



Abbildung 4 Bildqualitäts-Bewertungen für Precise Image Bilder, die mit 50% der Routinedosis rekonstruiert wurden, fielen höher aus als bei iDose⁴ Bildern, die mit 100% der Routinedosis rekonstruiert wurden.

■ iDose⁴ ■ Precise Image bei 50% der Dosis

Unabhängige Beurteilung

Nachweis des Dosisreduktionspotenzials bei geometrischen und anthropomorphen Standard-Phantomen

Der Einfluss von Precise Image auf die Bildqualität bei geringeren Dosen im Vergleich zu iDose⁴ wurde in drei von Fachkollegen überprüften Publikationen^{3,4,5} untersucht. Jede Publikation konzentrierte sich auf eine andere Körperregion und umfasste sowohl eine aufgabenbasierte als auch eine subjektive Beurteilung der Bildqualität anhand von Phantomscans, die bei verschiedenen Dosen erfasst wurden. Die aufgabenbasierte Beurteilung sah die Beurteilung der folgenden Bereiche mit geometrischen Phantomen vor:

- Thorax (5-mm-Läsionen): Darstellung eines Rundherds mit geringem Kontrast im Weichgewebe des Mediastinums, einer milchglasartigen Trübung und pulmonaler Läsionen mit hohem Kontrast
- Abdomen (10-mm-Läsionen): Darstellung von Lebermetastasen in der portalvenösen Phase, eines HCC in der portalvenösen Phase sowie eines HCC in der arteriellen Phase
- Lendenwirbelsäule (5-mm-Läsionen): Darstellung lytischer und sklerotischer Knochenläsionen

Nachweis des Dosisreduktionspotenzials bei realitätsgetreuen, mittels 3D-Druck angefertigten Phantomen

In einer anderen Studie⁶ wurde ein neuartiges Lungenphantom verwendet, das anhand von realen Patientenbildern mit pathologischen Veränderungen mittels 3D-Druck angefertigt wurde, um die Leistungsfähigkeit von Precise Image bei geringeren Dosen zu beurteilen. Das mittels 3D-Druck angefertigte Phantom weist Abschwächungsprofile, Texturen und Strukturen auf, die für klinische Scans repräsentativer sind als herkömmliche Phantome. Scans, die mit verschiedenen Dosen und zwei Körperhabitus-Konfigurationen durchgeführt wurden, wurden mit FBP, iDose⁴ und Precise Image rekonstruiert. Alle rekonstruierten Bilder wurden anhand von quantitativen Bildqualitäts-Kennzahlen miteinander verglichen.



Bis zu 94% Dosisreduktion
bei Beibehaltung oder
Verbesserung der Erkennbarkeit



Bis zu 83% Dosisreduktion
ohne Einbußen bei der
diagnostischen Bildqualität

Wichtigste Ergebnisse

Precise Image erzielte eine signifikante Verbesserung bei der aufgabenbasierten Erkennbarkeit (d') im Vergleich zu iDose⁴. Dies ermöglichte eine potenzielle Dosisreduktion von 46 bis 94% bei allen Anatomien, während gleichzeitig die Erkennbarkeit im Vergleich zu iDose⁴ beibehalten oder verbessert wurde. Die subjektive Beurteilung der Bildqualität bei anthropomorphen Phantomen bestätigte, dass die Bilder für den klinischen Einsatz bei diesen Dosiswerten zufriedenstellend waren.

Wichtigste Ergebnisse

Mit Precise Image kann die Strahlendosis im Vergleich zu einem diagnostischen Referenzwert (FBP bei 12 mGy) ohne Beeinträchtigung der diagnostischen Bildqualität um 25 bis 83% reduziert werden, je nach vorgegebener Rauschunterdrückung, was eine höhere Dosisreduktion als mit iDose⁴ darstellt.

Vergleiche klinischer Bilder



iDose⁴



Precise Image



iDose⁴



Precise Image



iDose⁴, 1-mm-Schichten



Precise Image, 1-mm-Schichten



Precise Image, 1-mm-Schichten

80 kV, 35 mAs, CTDI_{vol} 0,8 mGy, DLP 33 mGy*cm, effektive Dosis 0,46 mSv
(k = 0,014)



Precise Image, BMI 45, 1-mm-Schichten



Precise Image, fotorealistisches Volumen-Rendering

Fazit

Precise Image sorgt für eine signifikante Dosisreduktion und verbessert gleichzeitig die Bildqualität bei kurzer Rekonstruktionsdauer

Precise Image ist ein fortschrittlicher KI-gestützter Rekonstruktionsalgorithmus, der nachweislich gleichzeitig eine um 80% geringere Strahlendosis, ein um 85% geringeres Rauschen und eine um 60% bessere Niedrigkontrast-Erkennbarkeit liefern kann. Er kann in zahlreichen klinischen Anwendungen eingesetzt werden – von der Ganzkörper- und Kopf- bis hin zur Herzdiagnostik*. Er bietet ein Erscheinungsbild, das der FBP sehr ähnlich ist, und liefert schnell Ergebnisse: Alle Referenzprotokolle werden in weniger als einer Minute rekonstruiert.

Gleichzeitig**



* Bei Precise Image für die Herzdiagnostik ist 510(k) noch ausstehend. In den USA nicht erhältlich.

** In der klinischen Praxis kann durch die Verwendung von Precise Image in Abhängigkeit von der klinischen Fragestellung, dem Patientendurchmesser und dem anatomischen Bereich die Patientendosis bei der CT verringert werden.

Die Dosis, die zum Erreichen der erforderlichen diagnostischen Bildqualität für die jeweilige klinische Fragestellung benötigt wird, sollte in Abstimmung mit einem Radiologen und einem Physiker bestimmt werden. Die Dosisreduktion wurde anhand von Referenzprotokollen für Körperaufnahmen mit einer Schichtdicke von 1,0 mm bei der Einstellung „Smoothen“ beurteilt und an dem MITA CT IQ Phantom (CCT189, The Phantom Laboratory) getestet, wobei der 10-mm-Pin untersucht und mit der gefilterten Rückprojektion verglichen wurde. Über die 4 Pins zeigt sich mit einem Channelized Hotelling Observer Tool ein Bereich, in dem geringeres Bildrauschen (um 85%) und verbesserte Niedrigkontrast-Erkennbarkeit (von 0% auf 60%) bei einer Dosisreduktion von 50% bis 80% vorliegen. Anhand der NPS-Kurvenverschiebung wird das Erscheinungsbild der Aufnahme beurteilt, die mit einem 20-cm-Wasserphantom in der zentralen Region of Interest (50 mm x 50 mm) mit einer mittleren Verschiebung von 6% oder weniger gemessen wurde. Daten liegen Philips vor.



Literaturverweise

1. Žabic S, Wang E, Morton T, Brown KM. A low dose simulation tool for CT systems with energy integrating detectors. *Med Phys*. 2013;40(3):1-14. DOI: 10.1118/1.4789628.
2. Wunderlich A, et al. Exact confidence intervals for channelized Hotelling observer performance in image quality studies. *IEEE Trans Med Imaging*. 2015;34(2):453-464. DOI: 10.1109/TMI.2014.2360496. PMCID: PMC5542023.
3. Greffier et al, Impact of an artificial intelligence deep-learning reconstruction algorithm for CT on image quality and potential dose reduction: A phantom study, *Medical Physics* (2022); 1-12.
4. Greffier et al, Contribution of an artificial intelligence deep-learning reconstruction algorithm for dose optimization in lumbar spine CT examination: A phantom study, *Diagnostic and Interventional Imaging* (2022).
5. Greffier et al, Improved image quality and dose reduction in abdominal CT with deep-learning reconstruction algorithm: a phantom study, *European Radiology* (2023) 33:699-710.
6. Im, et al. Patient-derived PixelPrint phantoms for evaluating clinical imaging performance of a deep learning CT reconstruction algorithm. *MedRxiv* preprint, 2023. doi: <https://doi.org/10.1101/2023.12.07.23299625>.