

Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
образования
«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ФИЗИКИ
КАФЕДРА МЕДИЦИНСКОЙ ФИЗИКИ

Направление 03.04.02. – «Физика»

Профиль: Медицинская физика

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

**АНАЛИЗ ПОГРЕШНОСТЕЙ ИЗМЕРЕНИЯ ОБЪЕМОВ СЕРОГО И
БЕЛОГО ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА ИЗ ДАННЫХ МРТ**

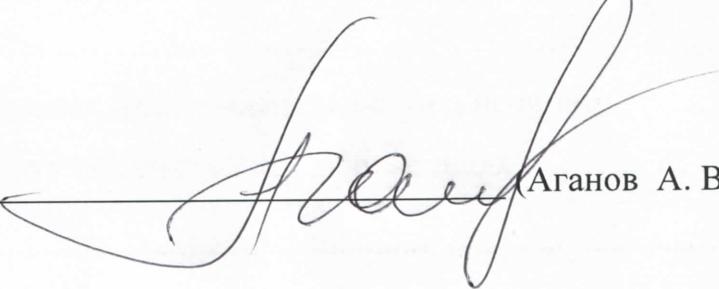
Студент 2 курса
группы 06-519

«___» 2017 г.  (Миргазова А.А.)

Научный руководитель
д.ф.-м.н., профессор

«___» 2017 г.  (Ильясов К.А.)

Заведующий кафедрой
д.х.н., профессор

«___» 2017 г.  (Аганов А. В.)

Казань – 2017

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	3
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	4
1.1 ФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МРТ	4
1.2 ПОСТРОЕНИЕ ИЗОБРАЖЕНИЯ В МРТ	7
1.3 МРТ-ИЗОБРАЖЕНИЯ С КОНТРАСТОМ ПО ВРЕМЕНИ РЕЛАКСАЦИИ T_1 И T_2	9
1.4 Основные импульсные последовательности в МРТ для получения T_1 -взвешенных изображений	10
1.4.1 Последовательность градиентного эха	11
1.4.2 Последовательность MP-RAGE	12
1.5 ВОКСЕЛЬНАЯ МОРФОМЕТРИЯ	14
1.6 СЕГМЕНТАЦИЯ	16
1.6.1 SPM	18
1.6.2 FSL	19
1.7 ТЕХНИЧЕСКИЕ ОГРАНИЧЕНИЯ И АРТЕФАКТЫ	20
2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	25
2.1.Проверка эффекта шумов на цифровом фантоме	25
2.1.1 Серое вещество	26
2.1.2 Белое вещество	28
2.2. Проверка на добровольцах изменение контраста и позиции	31
2.3. Объемы мозговых структур, снятых на добровольцах	34
3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ	37
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	38
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	40

ВВЕДЕНИЕ

Магнитно-резонансная томография является мощным методом медицинской диагностики благодаря тому, этим безопасным методом извлекается ценная информация о состояниях внутренних органов (тканей) человека. Метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) широко применяется для диагностирования и отслеживания динамики заболеваний мозга, а также для исследования его функционирования. Метод позволяет получать трехмерные изображения высокого качества и разрешения. Разметка изображений МРТ мозга на анатомические структуры является важным шагом для дальнейшего анализа во многих задачах в этой области. Полная разметка трехмерного изображения предполагает разбиение (сегментацию) объема мозга на несколько десятков регионов, соответствующих основным анатомическим структурам. Каждой точке (вокслю) ставится в соответствие метка анатомической структуры. Таким образом, ручная разметка в данном случае становится длительным и трудоемким процессом. Поэтому необходимы алгоритмы, автоматизирующие процесс анатомической разметки.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Физические основы МРТ

Для проведения ЯМР исследования необходимо поместить объект в мощное, статическое и однородное в пространстве (в идеальном случае) магнитное поле.

В ЯМР томографии регистрация сигнала происходит от резонирующих ядер, имеющих магнитный момент. Такими ядрами являются водород ^1H , ^2H , углерод ^{13}C , азот ^{14}N , фтор ^{19}F , натрий ^{23}Na , фосфор ^{31}P . Чаще всего в МРТ используются протоны водорода ^1H по двум причинам: наибольшей интенсивности ЯМР сигнала и их высокому естественному содержанию в биологических тканях.

Ядро водорода имеет электрический заряд и спин. Магнитный момент μ пропорционален квантовому числу I , обычно называемому ядерным спином:

$$\mu = \gamma I \quad (1)$$

Магнитный момент взаимодействует с внешним магнитным полем B_0 . При помещении протона в поле B_0 система может находиться только в двух энергетических состояниях: низкоэнергетическом (магнитный момент направлен параллельно B_0) и высокоэнергетическом (магнитный момент антипараллелен B_0).

Разность энергий ΔE между этими двумя состояниями определяется следующим уравнением:

$$\Delta E = h\omega_0 = \gamma h B_0 \quad (2)$$

где γ - гиromагнитное отношение (зависит от свойств ядра), h - постоянная Планка, ω_0 – частота электромагнитного излучения, необходимая для перехода между двумя состояниями.

Согласно классической картине атомное ядро, считаемое сферическим, вращается вокруг оси и создаёт ядерный или внутренний угловой момент P :

$$P = \hbar I(I+1) \quad (3)$$

где $\hbar = h / 2$.

Спин ядра может иметь значения $I = 0, 1/2, 1, 3/2, 2, \dots$ до 7.

Если ядро с угловым моментом P и магнитным моментом μ помещено в статическое сильное магнитное поле B_0 , ориентация углового момента станет такой, как его составляющая P_z вдоль направления поля:

$$P_z = m_I \hbar \quad (4)$$

где m_I - магнитное квантовое число со значениями $m_I = I, I-1, \dots, -I$. Можно легко вывести, что число возможных ориентаций углового момента и магнитного момента во внешнем магнитном поле B_0 составляет $(2I+1)$. Для ядер $^{1\text{H}}$, имеющих $I = 1/2$, есть два значения m_I ($+1/2$; $-1/2$). Если эти ядра погружены во внешнее магнитное поле, их можно расценить как фактически выстроенные в линию по полю ($m_I = +1/2$), если против поля ($m_I = -1/2$). Как говорилось выше, разность энергий между этими состояниями равна $\Delta E = \gamma \hbar B_0$.

На практике при отсутствии внешнего поля магнитные моменты ядер ориентированы случайным образом (рисунок 1а). При помещении объекта в постоянное магнитное поле ядра, обладающие спинами и магнитными моментами, начинают вести себя как диполи, выстраиваясь параллельно постоянному магнитному полю и формируя суммарный вектор намагниченности M (рисунок 1б).

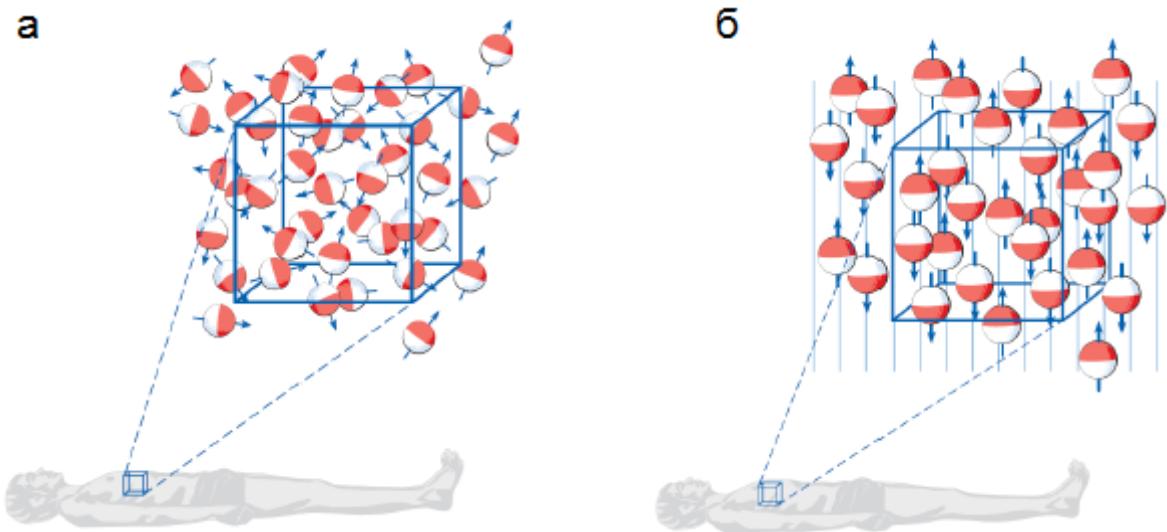


Рисунок 1 – Распределение ядер при отсутствии (а) и наличии внешнего магнитного поля (б)

Суммарный вектор намагниченности есть сумма магнитных моментов атомов:

$$M = \mu_0 + \mu_1 + \mu_2 + \dots = \sum \mu_i \quad (5)$$

В перпендикулярной плоскости намагничивание будет отсутствовать, т.к. поперечные проекции всех моментов хаотично распределены и их суммарный вектор равен нулю.

При этом сами диполи не находятся в статическом положении, а постоянно вращаются (рисунок 2) по конусу вокруг направления поля B_0 с частотой, пропорциональной силе магнитного поля и зависящей от магнитных свойств ядра [1]:

$$\omega_0 = \gamma H_0 \quad (6)$$

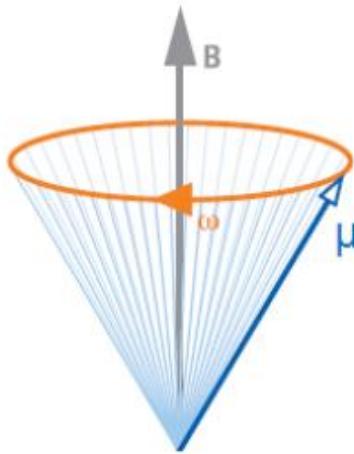


Рисунок 2 – Прецессия магнитного момента

Это вращение диполей называют Ларморовой прецессией. Уравнение (6) называется уравнением Лармора и описывает частоту, на которой ядро поглощает энергию.

1.2 Построение изображения в МРТ

МРТ-изображение – это фактически рассчитанная карта РЧ сигналов, испускаемых телом. Сигнал зависит от компонент намагниченности M_x и M_y и чаще всего регистрируется с помощью двух отдельных каналов квадратурного датчика. Датчики регистрируют информацию о компонентах сигнала – его амплитуду, фазу, частоту. В этом фазочувствительном методе сигнал разделен на 2 компонента: действительный и мнимый. Эволюция во времени сигналов, регистрируемых по обоим каналам, обрабатываются с помощью преобразования Фурье, дающем спектр сигнала в частотной области. Он состоит из действительной и мнимой компонент.

Каждая точка матрицы сырых данных (k -пространство) содержит часть информации об изображении и не соответствует точке матрицы изображения. K -пространство эквивалентно пространству, определенному направлениями кодирования фазы и частоты, каждая линия данных которого

соответствует оцифрованному МР-сигналу. Внешние ряды матрицы сырых данных дают информацию о границах и контурах изображения или отдельных структур, определяют разрешение мелких деталей[2].

Траектория k -пространства - дорожка, прослеживаемая в пространственно временной области при сборе данных, и определяемая приложенными градиентами. Градиенты представляют собой слабые магнитные поля, изменяющиеся в пространстве, периодически накладываемые на основное поле. Они подаются по трем осям пространства. K -пространство может заполняться по строкам или по спирали, в зависимости от прикладываемых градиентов и выбранных алгоритмов сбора данных.

Интенсивность каждого элемента МРТ изображения (пикселя) пропорциональна интенсивности сигнала от соответствующего элемента объема 3D пространства (вокселя) для данной толщины среза. Размер пикселя может быть меньше фактического пространственного разрешения и определяется размером выбранной области пространства и матрицей изображения. Пиксели часто используются для измерения разрешения (или точности) изображений. Пространственное разрешение - мера качества изображения, характеризующая наименьшее расстояние между двумя точками объекта, которые можно отличить как отдельные детали изображения. Разрешение зависит от толщины среза, FOV и числа точек данных. Увеличение матрицы изображения уменьшит размер пикселя, но не всегда улучшит разрешение[2].

Критерий качества любого изображения – это отношение сигнал/шум (SNR) и контраст/ шум (CNR). Они используется для описания вклада в регистрируемый сигнал истинных и случайных сигналов - "шумы фона". Шумом является нежелательный второстепенный сигнал, влияющий на качество изображения.

Для последовательных возбуждений последовательности MP-RAGE, интенсивность сигнала от i -ого считанного импульса определяется (7):

$$\text{SNR} = \frac{S}{\delta N} \quad (7)$$

Отношение контраст/шум (CNR) - отношение разности интенсивностей сигналов между двумя областями. Повышение CNR улучшает восприятие различий между двумя исследуемыми клиническими областями:

$$CNR(A, B) = \frac{SNR(A) - SNR(B)}{\delta N} \quad (8)$$

Низко контрастное разрешение это способность отображать объекты со схожим контрастом объектов. Высоко контрастное разрешение это способность отображать маленькие объекты, имеющие высокую контрастность и пространственное разрешение.

1.3 МРТ изображения с контрастом по времени релаксации T_1 и T_2

Управление контрастом в МРТ необходимо для выявления патологических тканей и нахождения их локализации на фоне нормальных (неизмененных) тканей. Контраст МРТ изображений зависит от времен T_1 и T_2 релаксации. Время релаксации – это время, за которое протоны возвращаются к равновесному состоянию. Оно различно у здоровых и больных тканей.

Контрастность и интенсивность МРТ изображений зависит от таких параметров, как, например, интервал между подаваемыми импульсами (время повторения – TR) и время между подаваемым импульсом и испускаемым сигналом (эхо-задержка – TE).

T_1 – взвешенность зависит от продольной релаксации суммарного вектора намагниченности ткани. Намагниченность, переведенная в плоскость XY 90° РЧ импульсом, стремится к равновесному положению относительно внешнего магнитного поля (B_0). T_1 -взвешенные изображения

получают при использовании короткого времени TE и короткого TR, так как если задать длинное время TR, то к моменту сбора информации все ткани успеют восстановить векторы намагниченности и изображение будет неинформативным. Подбирая время TR можно добиться наилучшей дифференцировки тканей (тканевой контраст) за счет их разной скорости релаксации.

T_2 -взвешенные изображения получаются за счет спин-спиновой релаксации и требуют больших чем при T_1 интервалов TE и TR. После применения РЧ импульса возбуждения, начинается восстановление спинов из плоскости XY перпендикулярной направлению главного магнитного поля (B_0) к оси Z. Этот процесс определяет T_1 -взвешенность. Одновременно, начинается дефазировка спинов в плоскости XZ. Этот процесс перехода от состояния совпадения фаз к отсутствию фазы и называется T_2 -релаксацией и характеризует T_2 -взвешенность. Величина T_2 -релаксации ткани зависит от множества факторов, в том числе таких как неоднородности магнитного поля, что отражается T_2^* распадом. Перефазирующий 180°-импульс в спин-эcho последовательности помогает компенсировать эти внешние воздействия на время релаксации T_2 , сохраняя T_2 -взвешенность изображения вместо T_2^* .

1.4 Основные импульсные последовательности в МРТ для получения T_1 -взвешенных изображений

Для МР-томографии разработаны различные импульсные последовательности, которые, в зависимости от цели исследования, определяют вклад того или иного параметра в интенсивность изображения исследуемых структур для получения оптимального контраста между нормальными и измененными тканями.

Импульсной последовательностью (ИП) называют выбранный набор определенных РЧ и градиентных импульсов, обычно неоднократно повторяемых во время сканирования, интервал между которыми, их

амплитуда и форма определяют характеристики изображений. Импульсные последовательности это компьютерные программы, контролирующие все параметры аппаратуры в процессе измерений, основными параметрами которых являются:

TR – период повторения последовательности;
TE – время появления эхо-сигнала;
TI – время инверсии (интервал между инвертирующим и 90° импульсами), используется для ряда последовательностей.

Все временные интервалы в последовательностях задаются, как правило, в мс [2].

1.4.1 Последовательность градиентного эха

Градиентное эхо (GRE) является альтернативным методом для последовательностей спин-эха, который начинается с применения внешнего поля градиента дефазировки по образцу или ткани. Этот градиент (создаваемый специальными катушками, скрытыми внутри корпуса магнита) вызывает калиброванное изменение локальных магнитных полей и, следовательно, слегка изменяет резонансные частоты поперек образца от $\omega - \Delta\omega$ до $\omega + \Delta\omega$. Это приводит к ускоренной дефазировке и «шумоподавлению».

Угол поворота обычно равен или приближается к 90 градусам для последовательности спинового эха, но обычно изменяется в диапазоне от 10 до 80 градусов с последовательностями GRE. Для базовой последовательности GRE большие углы дают больше веса для T1 изображения, а меньший угол дает больше T2 или фактически T2* - взвешиваемые изображения. Поскольку используются низкие углы поворота, наблюдается некоторое сохранение первоначальной продольной намагниченности в отличие от импульса 90° , используемого в спиновом эхо, что полностью исключает продольную намагниченность. В результате время

нарастания продольной намагниченности значительно уменьшается для последующих импульсов, что позволяет быстрее получать изображения в GE.

Еще одна важная особенность GE заключается в том, что разрушение наблюданной поперечной намагниченности происходит в результате распада $T2^*$, который происходит быстрее, чем процесс распада $T2$, лежащий в основе последовательности спинового эха (приводящий к более коротким TE) и восприимчив к неоднородностям статического поля.

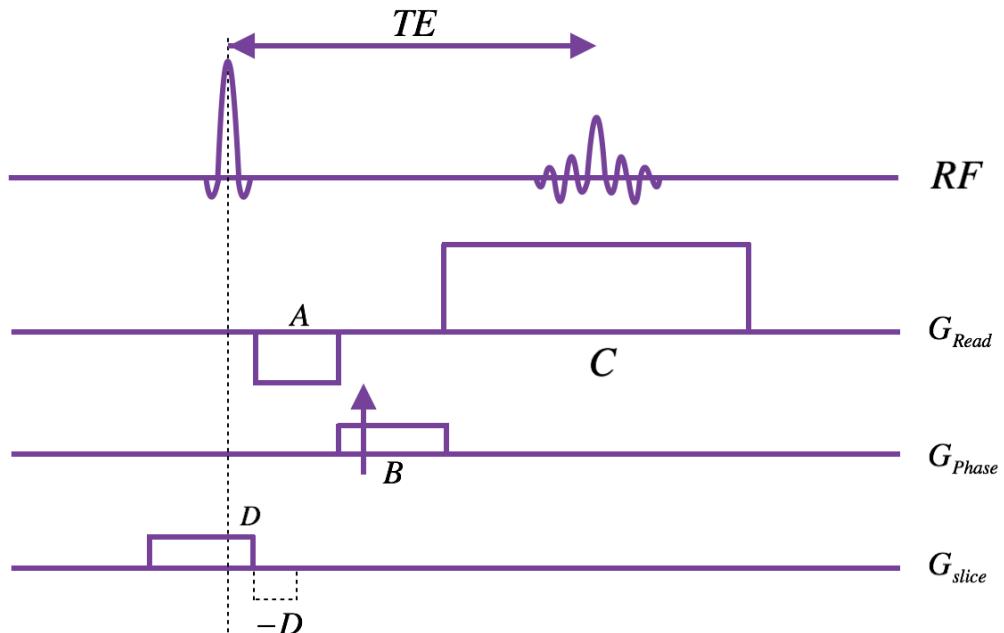


Рисунок 3 –Импульсная последовательность градиентного эхо

Импульсная последовательность градиентного эхо позволяет получать изображения в течение более короткого времени, что является главным преимуществом данной последовательности. Основным недостатком является более высокая чувствительность к неоднородностям магнитного поля, что связано с использованием градиентного префазирующего

импульса, не устраниющего воздействие $T2^*$ -релаксации, поэтому межрезовий интервал должен быть как можно меньше.

1.4.2. Последовательность MP-RAGE.

Трехмерная последовательность быстрого градиентного эха, полученная за счет намагниченности (MP-RAGE) является одной из самых популярных последовательностей для структурной визуализации головного мозга в клинических или исследовательских условиях. Последовательность захватывает высокий контраст ткани и обеспечивает высокое пространственное разрешение с охватом всего мозга за короткое время сканирования. Этот тип последовательности был разработан Moger и Brookeman [3], которые ввели технологию 3D-Turbo FLASH [4], быстрого градиентного эха, полученного за счет малых значений TR и TE.

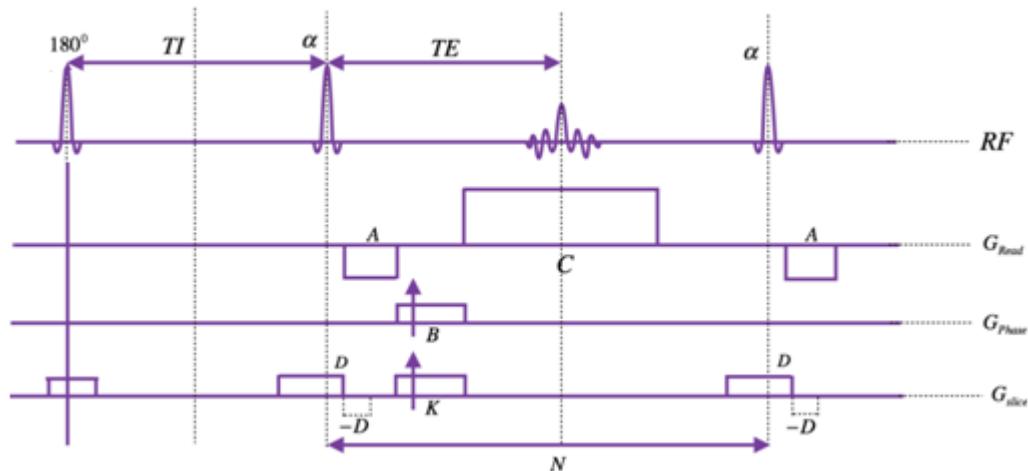


Рисунок 4 – Последовательность MP-RAGE

Для создания T_1 контраста применяется инвертируемый импульс 180° . Спустя время, называемое временем инверсии, TI , сопровождаемый последовательностью FLASH для получения данных изображений. Поскольку необходимый контраст зависит от времени TI , можно задать минимальные параметры TR, TE и угла поворота РЧ-импульса (рисунок 4).

Поскольку T_1 релаксация продолжается во время получения данных в последовательности FLASH каждая линия Фурье имеет несколько иной контраст взвешивания. MP-RAGE включает в себя время после последовательности FLASH, которое используется для восстановления намагниченности, в качестве дополнительного механизма контроля контраста.

В последовательности MP-RAGE эффективное время восстановления инверсии является основным определяющим фактором контрастности изображения. Оно определяется как интервал времени между сигналом восстановления инверсии и РЧ импульсом центра k -пространства. Как правило, считываемый РЧ импульс i_{max} , соответствующий максимальному контрасту изображения, следует использовать для заполнения центра k -пространства[5].

Изображения, полученные при помощи данной последовательности, подходят для классификации тканей мозга в воксель-базированной морфометрии, детектирования патологических изменений мозга, оценивания нарушений участков мозга, связанных с функциями мозга, оценка развития мозга, а также для мониторинга лечения или терапевтического отклика.

Данная последовательность может использоваться в нескольких режимах. В двумерном последовательном режиме за один период TR выполняется один шаг фазового кодирования для одного среза. До перехода к следующему срезу выполняются все шаги фазового кодирования для текущего среза. Быстрый мультипланарный режим позволяет получать данные для нескольких срезов в течение одного периода TR. Трехмерный режим характеризуется увеличением отношения сигнал/шум и возможностью получения смежных срезов без перекрестных помех при сохранении высокой скорости сканирования.

1.5. Воксельная морфометрия

Воксельная морфометрия (voxel – based morphometriy – VBM) – это метод анализа нейровизуализации, который позволяет исследовать фокальные различия в анатомии мозга, используя подход статистического параметрического картирования.

Для обнаружения наличия и степени атрофии мозга воксельная морфометрия проводится с помощью специализированных программных пакетов (SPM, FSL, BrainVisa , FreeSurfer). При проведении воксельной морфометрии используют импульсную последовательность T_1 - взвешенного градиентного эха и последовательность MP-RAGE . Основной особенностью данных последовательностей является высокая разрешающая способность: объем одного voxеля равен $1,0 \text{ mm}^3$, что позволяет выполнить реконструкцию анатомических структур головного мозга в трехмерном режиме.

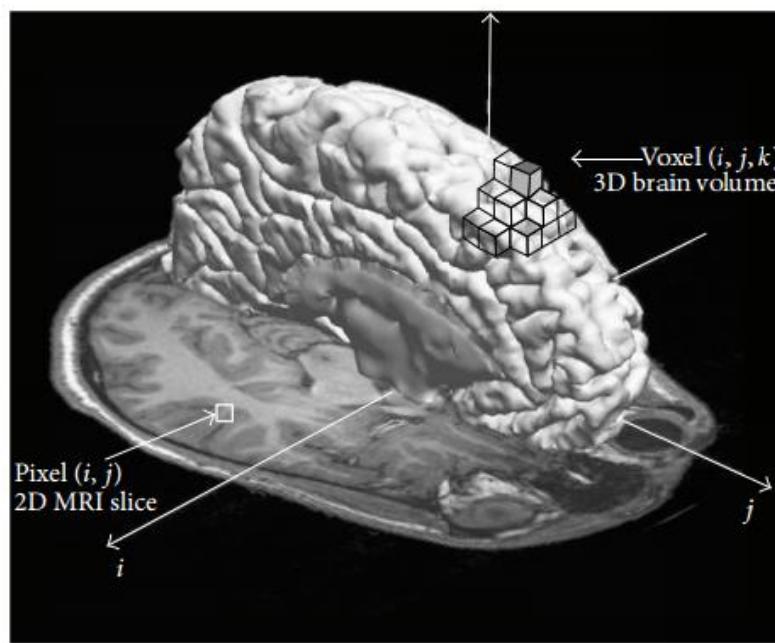


Рисунок 5 – Иллюстрация элементов МРТ- изображения головного мозга. Пиксель изображения (i, j) представлен квадратом в 2D-разрезе и воксель изображения (x, y, z) представляется как куб в 3D-пространстве [6]

На первой стадии обработки результатов полученные T_1 – взвешенные изображения в формате DICOM переводят в формат NIFTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative), а далее выполняют комплексный индивидуальный обсчет данных с получением количественных значений объема мозговых структур. Результаты могут быть представлены в количественном и графическом виде.

Воксельная морфометрия чувствительна к различным артефактам, которые включают смещение структур мозга, неправильную классификацию типов тканей, различия в складках и толщине коры. Все это может исказить статистический анализ и уменьшить чувствительность к истинным объемным эффектам либо увеличить вероятность ложных срабатываний. Одно из первых исследований воксельной морфометрии, которое привлекло внимание в средствах массовой информации, было исследование Eleanor A. Maguire и др. [7] в 2000 годах. Было проведено исследование структуры мозга гиппокампа лондонских водителей такси. Анализ воксельной морфометрии показал, что задняя часть гиппокампа была в среднем больше у водителей такси по сравнению с контрольной группой, тогда как передняя часть гиппокампа была меньше. Водителям нужны хорошие навыки пространственной навигации, и ученые обычно связывают гиппокамп с этим конкретным навыком.

Другой известной работой воксельной морфометрии было исследование Catriona D. Good и др. [8] о влияния возраста на серое и белое вещество и спинномозговую жидкость у нормальных взрослых людей. Анализ показал, что серое вещество линейно уменьшается с возрастом, особенно у мужчин, в то время как белое вещество оставалось постоянным вне зависимости от возраста.

1.6 Сегментация

Сегментация изображения является одной из наиболее важных задач анализа медицинских изображений во многих клинических применениях. В МРТ-анализе мозга сегментация изображения обычно используется для измерения и визуализации анатомической структуры мозга, определения патологических областей, хирургического планирования и вмешательства. В случае МРТ головного мозга элементы изображения обычно классифицируются на три основных типа ткани: белое (WM), серое (GM) вещество и спинномозговая жидкость (CSF).

Сегментация основана на разнице интенсивности МРТ сигналов различных тканей и зависит от параметров МРТ исследования. Автоматизированная сегментация серого и белого вещества и спинномозговой жидкости магнитно-резонансных изображений значимо для морфометрического анализа мозга, в особенности при больших образцах исследований. Автоматизированные алгоритмы сегментации мозга подразделяют структурные изображения магнитно-резонансной томографии на различные классы тканей [9].

Таким образом, крайне важно, чтобы автоматизированные алгоритмы сегментации были способны точно определить количество белого и серого вещества ткани изображений МРТ, а также чтобы результаты, полученные из изображений одного и того же человека были одинаковы. На данный момент немного известно о точности и достоверности существующих автоматизированных алгоритмов сегментации.

Для оценки эффективности применения того или иного алгоритма сегментации используются следующие показатели [10]:

- чувствительность – определяется долей достоверно положительных результатов в классификации ткани (9);

$$\text{Sensitivity} = \frac{\text{TP}}{\text{TP} + \text{FN}} \quad (9)$$

- специфичность – определяется долей достоверно отрицательных результатов в классификации ткани;

$$\text{Specificity} = \frac{\text{TN}}{\text{TN} + \text{FN}} \quad (10)$$

- коэффициент подобия – характеризуется соотношением числа достоверно-положительных и достоверно-отрицательных результатов к общему числу (11);

$$\text{Dice} = \frac{\text{TP} + \text{TN}}{\text{TP} + \text{TN} + \text{FP} + \text{FN}} \quad (11)$$

где ТР – истинно положительная классификация вокселя как ткани; TN – классификация вокселя в качестве фона, когда он на самом деле является фоном; FP – ложноположительная классификация вокселя; FN – классификация вокселя в качестве фона, когда он на самом деле является тканью.

Чувствительность характеризует истинную классификацию. Увеличивая чувствительность, количество пропущенных истинных тканевых вокселей будет уменьшаться. Однако недостатком будет то, что больше вокселов классифицируется как ткань, когда они фактически являются фоном. Высокая чувствительность необходима, когда важно сохранить все пиксели ткани [11].

Специфичность является мерой фоновых вокселей, которые правильно обозначены как фон. Таким образом, увеличивая специфичность, количество ложных положительных (что означает классификацию вокселя как ткани, когда оно является фоном) будет уменьшаться, но недостатком является то, что некоторые воксели ткани ошибочно классифицируются как фон. Однако специфичность важна для сохранения фоновых пикселей.

Коэффициент подобия – пространственный индекс перекрытия и проверка воспроизводимости метрики. Данный коэффициент используется для сравнения сходства между наборами данных (между полученной сегментации и “золотым” стандартом). Величина dice коэффициента равна 1

при полном перекрытии (наложении) либо равна 0 при отсутствии пространственного перекрытия между двумя наборами сегментации [12].

1.6.1 SPM

SPM (Статистическое параметрическое картирование) - представляет собой программный пакет [13], для анализа различных медицинских изображений, позволяющий проводить сегментацию между серым веществом, белым веществом и спинномозговой жидкости человеческого мозга.

Сегментация МТР-изображений в SPM основывается на кластерном анализе, который предполагает, что каждый voxel является одним из целого ряда различных типов тканей (кластеров), каждый из которых имеет нормальное распределение.

На первом этапе вычисляется количество voxелей, принадлежащих к каждому типу ткани:

$$h_k = \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J p_{ijk}, \quad k = 1 \dots K \quad (12)$$

где p_{ijk} – вероятность того, что voxel принадлежит к классу k .

Среднее значение интенсивностей для каждого кластера:

$$v_k = \frac{\sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J p_{ijk} f_{ij} u_{ij}}{h_k}, \quad k = 1 \dots K \quad (13)$$

Дисперсия каждого кластера (вычисляется среднее значение) :

$$c_k = \frac{\sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J p_{ijk} (f_{ij} u_{ij} - v_k)^2}{h_k}, \quad k = 1 \dots K \quad (14)$$

Дальнейший этап это перерасчет вероятностей, с использованием значений параметров полученных ранее вместе с априорной вероятностью.

Правило Байеса используется для нахождения вероятности каждого voxelя, принадлежащих каждому типу ткани.

$$p_{ijk} = \frac{r_{ijk} s_{ijk}}{\sum_{l=1}^K r_{ijl} s_{ijl}}, \quad i = 1 \dots I, \quad j = 1 \dots J, \quad k = 1 \dots K \quad (15)$$

где p_{ijk} - вероятность того, что voxelы J и I принадлежат к кластеру K с его интенсивностью f_{ij} ; r_{ij} - вероятность того, что voxel принадлежит к кластеру k , и имеет интенсивность f_{ij} ; s_{ijk} - априорная вероятность того, что voxelы I и J принадлежат к кластеру k [13].

1.6.2 FSL

FSL представляет собой пакет программного обеспечения, разработанный членами Оксфордского центра функциональной МРТ головного мозга (Oxford University), который состоит из ряда независимых инструментов.

Как в T_1 -взвешенных, так и в T_2 -взвешенных МРТ изображениях можно рассмотреть все структуры и элементы в голове пациента, а не только мозг. Для того чтобы отделить мозг от другой структуры FSL предоставил инструмент для выделения мозга Brain Extraction (BET). Главным преимуществом использования такого инструмента является то, что весь процесс автоматизирован.

В FSL также есть инструмент для автоматической сегментации под названием FMRIB's Automated Segmentation Tool (FAST), оно позволяет выполнять сегментацию ткани мозга. FAST способен выполнять сегментацию базированную на модели интенсивности. Этот инструмент очень устойчив к шумам, так как он использует информацию не только от одного voxelя, чтобы классифицировать его, но и информацию от соседних [14]. Конечная вероятность voxelей принадлежащей определенной ткани может вычислена как:

$$FP = \log p_1 + \beta^* \log p_2 \quad (16)$$

где FP- конечная вероятность, p_1 - интенсивность вокселя, p_2 - интенсивность соседнего вокселя.

1.7 Технические ограничения и артефакты

Задача автоматической сегментации изображений МРТ головного мозга осложняется такими техническими ограничениями как:

- исходные изображения содержат шумы (рисунок 6а), влияющие на интенсивность сигнала отдельных вокселей;
- изображения имеют неоднородную интенсивность (рисунок 6б);
- эффект частичного объема PVE , когда в результате малого пространственного разрешения происходит наложение различных структур внутри одного вокселя (рисунок 6в).

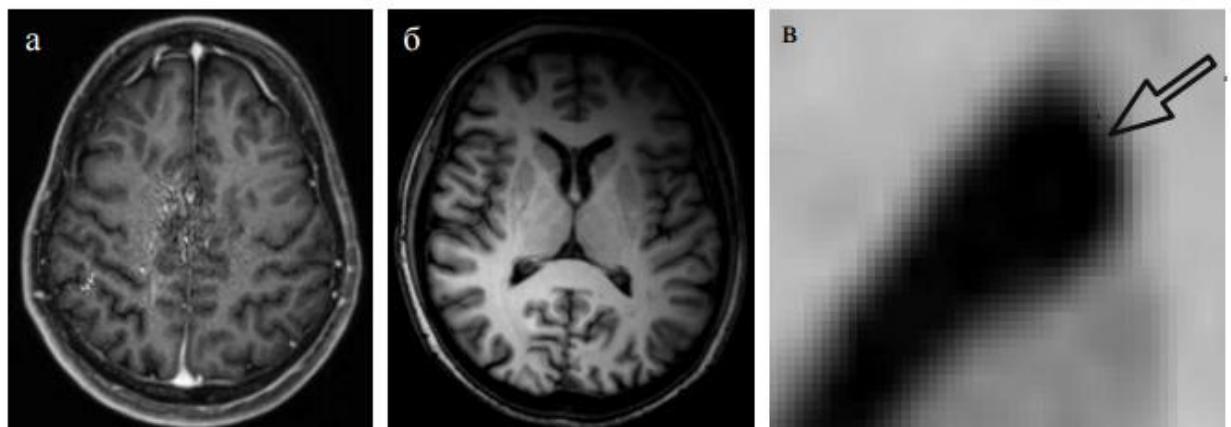


Рисунок 6 – примеры технических ограничений: а - шум на МРТ-изображении; б - неоднородная интенсивность сигнала; в - эффект частичного объема

В случае когда шумы, неоднородная интенсивность и вне мозговые структуры удалены МРТ гистограмма мозга имеет три основных пика, соответствующие трем основным тканевым классам: GM- серое вещество, WM- белое вещество, CSF- спинномозговая жидкость (рисунок 7).

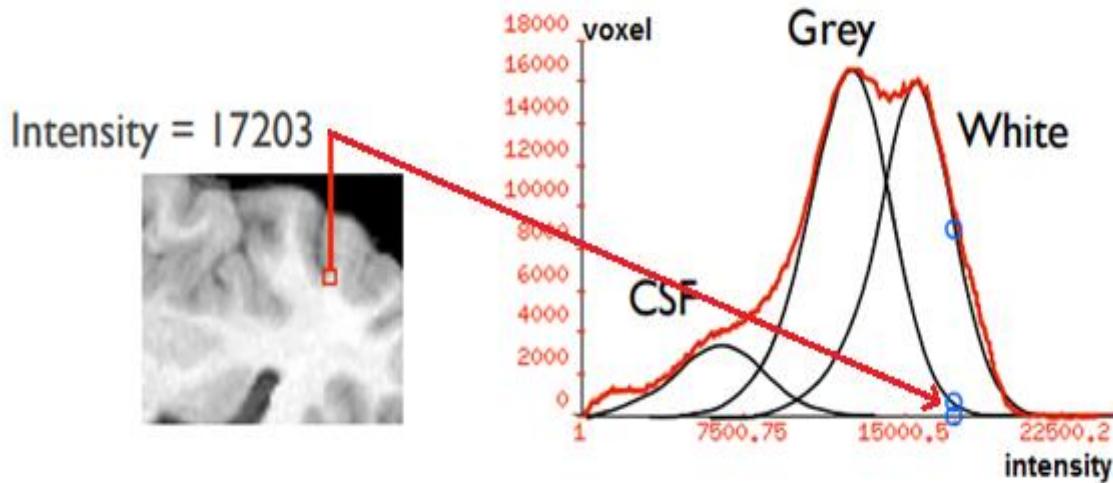


Рисунок 7 – Интенсивность различных структур мозга

В исследовании Ivana Despotović и др. [6] было показано, что шум в изображениях управляет распределением Рича, исходя из предположения, что шум на реальных и мнимых каналах является гауссовским. Функция плотности вероятности распределения Рича определяется как:

$$f_{\text{Rice}}(\chi) = \frac{\chi}{\sigma^2} \exp\left(-\frac{\chi^2 + \nu^2}{2\sigma^2}\right) I_0\left(\frac{\chi \nu}{\sigma^2}\right) \quad (17)$$

где χ - изменение интенсивности вокселя, ν - интенсивность вокселя при отсутствии шума, σ - стандарт отклонения гауссовского шума в реальном и мнимом образце, I_0 – модифицированная функция Бесселя нулевого порядка I рода. Соотношение между сигналом и фоновым шумом SNR является интенсивностью сигнала (signal-to-noise ratio) и имеет вид:

$$\text{SNR} = \frac{\nu}{\sigma}. \quad (18)$$

Особым случаем распределения Рича является изображения в областях, где присутствует только шум и $\text{SNR} = \frac{\nu}{\sigma} = 0$ (например, темный фон на МРТ изображениях, где сигнал ЯМР отсутствует). Это частный случай распределения Рича, где $\nu = 0$, $I_0 = 1$ также известное как распределение Рэлея.

$$f_{\text{Rayleigh}}(\chi) = \frac{\chi}{\sigma^2} \exp\left(-\frac{\chi^2}{2\sigma^2}\right) \quad (19)$$

В областях МРТ-изображения, где присутствует сигнал ЯМР и $\text{SNR} \geq 3$, распределение шума приближается к Гауссовскому распределению (20). Таким образом, проблема шума Рича при МРТ головного мозга упрощается на практике путем применения распределения Гаусса для шума.

$$f_{\text{Gauss}} = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(\chi-\mu)^2}{2\sigma^2}\right) \quad (20)$$

где χ , σ и μ – интенсивность, стандартное отклонение и среднее значение, соответственно.

Эффект частичного объема PVE (partial volume effect) является одной из наиболее распространенных проблем в сегментировании МРТ-изображений мозга. Данный эффект характеризует потери малых областей ткани из-за ограниченного разрешения сканера МРТ. При сканировании это проявляется как “микс” различных тканей в одном voxelе, что может быть причиной ошибочной классификации voxelя, находящегося в переходе между двумя (или более) классами тканей.

Цель данной работы состояла в исследовании пределов точности и достоверности алгоритмов автоматической сегментации структур головного мозга человека, используемых для voxelной морфометрии и клинических исследований дегенеративных процессов головного мозга.

Задача данной работы состояла в оценке влияния эффектов неоднородности сигнала связанных с не идеальностью приемо-передающих радиочастотных катушек, с ограниченным отношением сигнал-шум, эффектами частичного

заполнения и другим факторам на результаты определения объемов структур головного мозга широко используемыми для клинических исследований программами SPM и FSL.

2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для оценки эффективности методов сегментации программных пакетов SPM8 и FSL экспериментальная часть была выполнена на основе имитированных изображений с использованием симулятора Brainweb и реальных МРТ-изображений. Реальные изображения были измерены на здоровых добровольцах в Университетской клинике КПФУ на клиническом МРТ сканере Siemens Symphony с напряжённостью магнитного поля 1.5 и 3 Тесла и максимальной амплитудой градиентов 30 мТ/м.

2.1. Проверка эффекта шумов на цифровом фантоме.

Синтезируемые 3D МРТ изображения ($181 \times 217 \times 181$ вокселей с изотропным разрешением 1 мм^3), которые используются в качестве тестовых данных, предоставляются Мозговой базой данных BrainWeb от Университета Макгилла [15]. Эта база данных обеспечивает реалистичные моделированные МРТ-данные с неоднородным уровнем интенсивности и различным уровнем шума. Данные МР-изображения сгенерированы на основе анатомической модели нормального головного мозга. Симулятор использует моделирование первого принципа, основанное на уравнениях Блоха, для реализации дискретного моделирования событий генерации сигнала ЯМР, реалистичного моделирования шума, эффекта частичного объема. Смоделированные данные хорошо подходят для оценки эффективности различных методов анализа МРТ изображений.

Для экспериментальной части были выбраны наборы данных с различным уровнем шума (n): 0%, 1%, 3%, 5%, 7% и 9% и неоднородной интенсивности (rf): 0%, 20% и 40%. Каждый набор данных был просегментирован в программах SPM8 и FSL. С помощью количественного анализа точности сегментации серого и белого вещества мозга были

построены зависимости коэффициента подобия от изменения сигнал/шума для разных неоднородных интенсивностей.

2.1.1. Серое вещество

Таблица 1 – Коэффициент подобия после сегментации серого вещества

Коэффициент подобия – серое вещество							
SPM8		Сигнал/шум(%)					
		0	1	3	5	7	9
RF	0	0.95	0.95	0.95	0.95	0.94	0.94
	20	0.95	0.95	0.95	0.96	0.95	0.94
	40	0.95	0.95	0.95	0.96	0.95	0.94
FSL		Сигнал/шум(%)					
		0	1	3	5	7	9
RF	0	0.91	0.91	0.90	0.90	0.90	0.89
	20	0.91	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90
	40	0.91	0.90	0.90	0.90	0.90	0.90

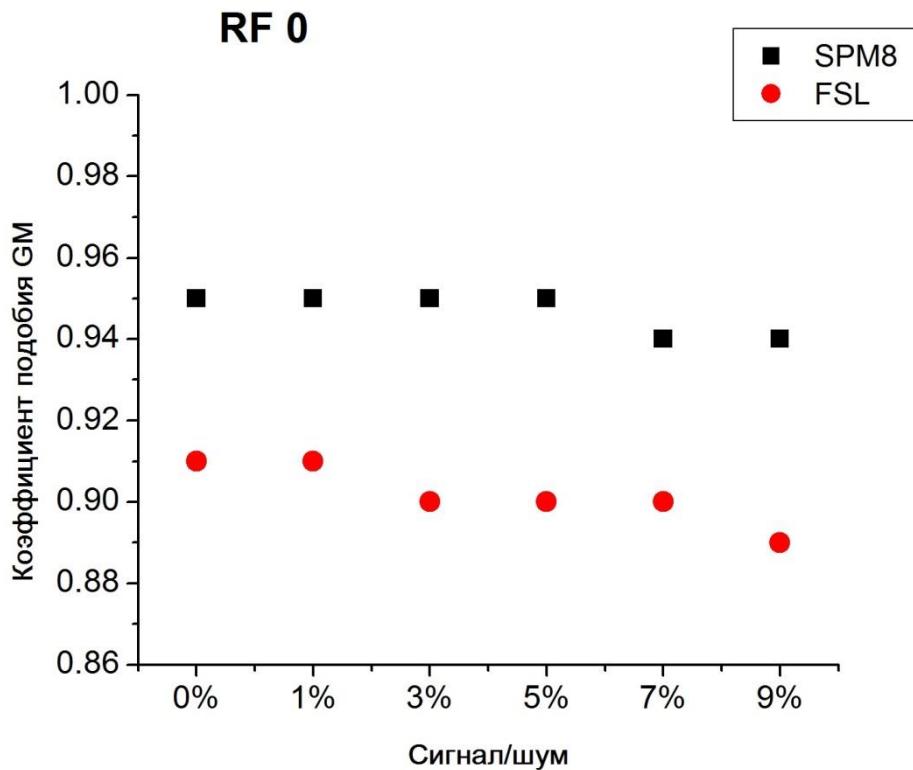


Рисунок 8 – Зависимость коэффициента подобия серого вещества от изменения соотношения сигнал/шум для неоднородной интенсивности 0%

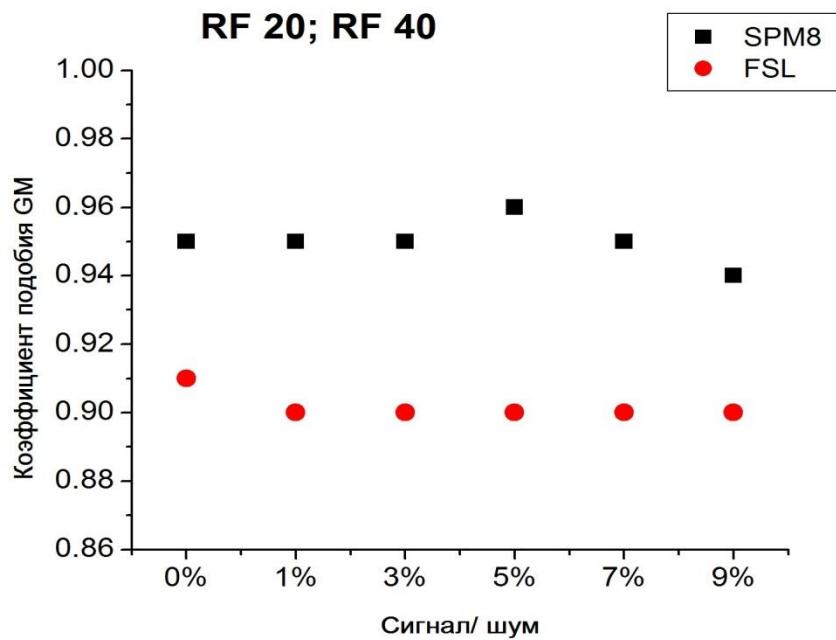


Рисунок 9 – Зависимость коэффициента подобия серого вещества от изменения соотношения сигнал/шум для неоднородной интенсивности 20% и 40%

По полученной зависимости коэффициента подобия серого вещества видно, что программный пакет SPM8 имеет более высокий коэффициент подобия, несмотря на изменения соотношения сигнал/ шум и неоднородной интенсивности. В рамках алгоритма FSL значения коэффициента подобия на 2% отличаются от показателей SPM8. Но можно заметить, что FSL не делал резких скачков при изменениях соотношения сигнал/шум и неоднородной интенсивности.

2.1.2 Белое вещество

Таблица 2 – Коэффициент подобия после сегментации белое вещества

Коэффициент подобия – белое вещество							
SPM8		Сигнал/шум(%)					
		0	1	3	5	7	9
RF	0	0.96	0.98	0.98	0.97	0.94	0.92
	20	0.96	0.98	0.98	0.97	0.94	0.93
	40	0.96	0.98	0.98	0.97	0.95	0.93
FSL		Сигнал/шум(%)					
		0	1	3	5	7	9
RF	0	0.94	0.94	0.95	0.95	0.95	0.95
	20	0.94	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95
	40	0.94	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95

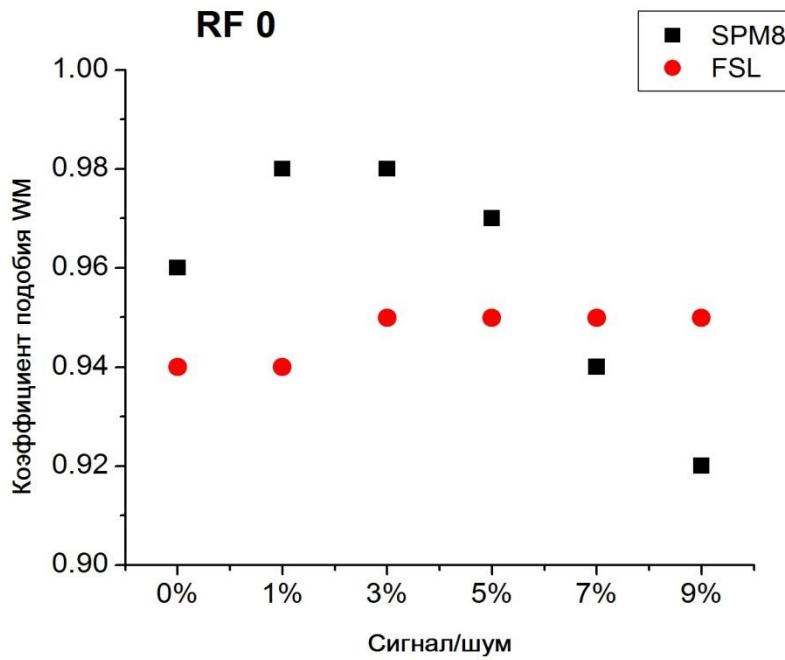


Рисунок 10 – Зависимость коэффициента подобия белого вещества от изменения соотношения сигнал/шума для неоднородной интенсивности 0%

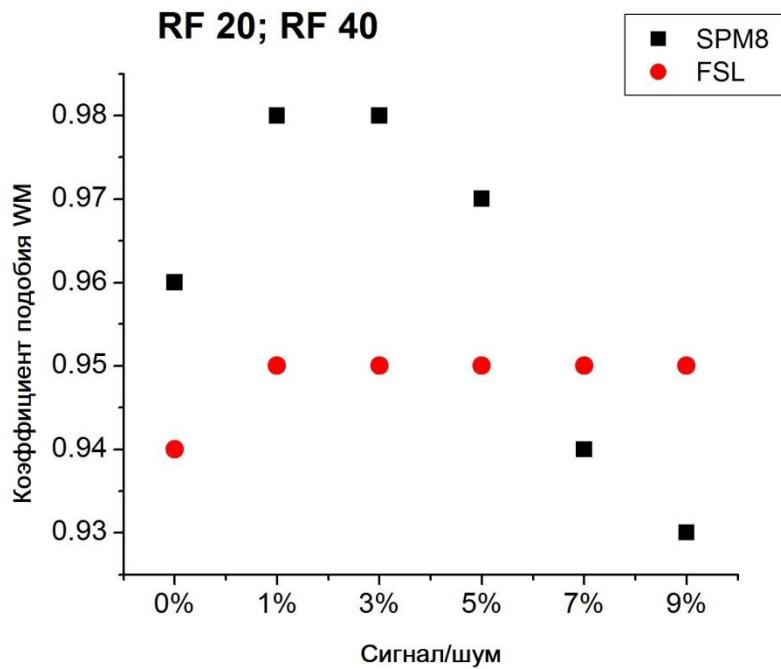


Рисунок 11 – Зависимость коэффициента подобия белого вещества от изменения соотношения сигнал/шума для неоднородной интенсивности 20%

Коэффициент подобия классификации тканей для белого вещества в FSL улучшается (около 95%) за счет увеличения уровня шума. Однако значение неоднородности интенсивности не оказывает существенного влияния на классификацию тканей.

Результаты SPM коэффициента подобия белого вещества показывают высокое значение (близкие к 1) для меньшего уровня шума, и можно наблюдать низкое значение коэффициента подобия для высокого уровня шума. Коэффициент подобия несколько лучше для более низких значений неоднородной интенсивности.

2.2 Проверка на добровольцах изменение контраста и позиции.

Точная сегментация мозговых тканей может отразиться и на её объеме. Изменение объемов мозговых структур может свидетельствовать о скрытой патологии, болезни.

Вторая часть моего исследования состояла из обработки и вычисления объемов мозговых структур реальных трехмерных T_1 -взвешенных МРТ изображений. Первый протокол был взят за стандарт, второй протокол исследования отличался от первого ухудшением соотношения контраст/шум. Третий и четвертый протоколы различались по изменению положения головы во время исследования.

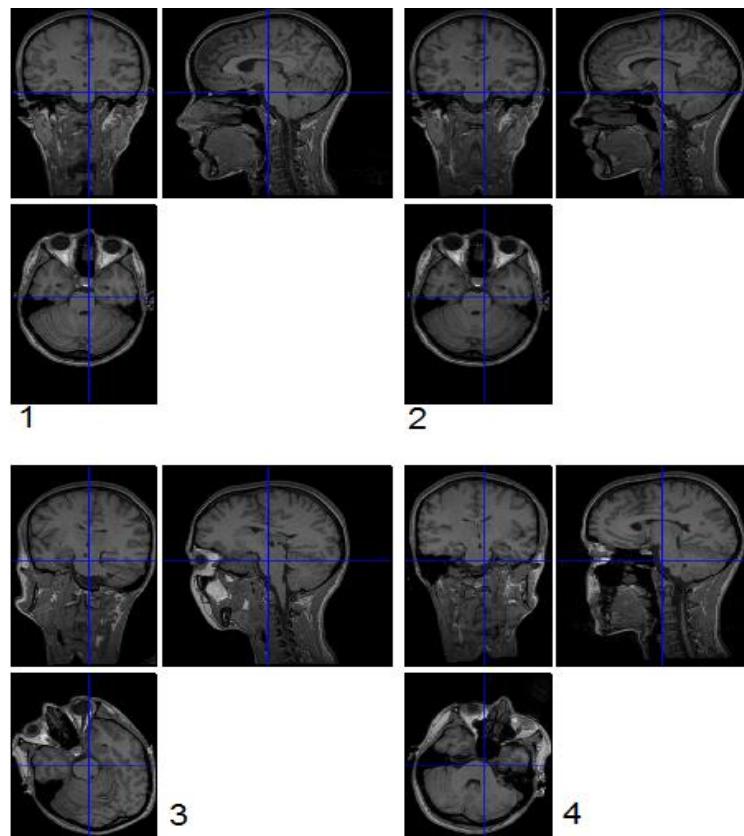


Рисунок 12 – Т1-взвешенные изображения: 1- стандарт, 2- изменение контраста, 3- и 4- изменение положение головы

Из полученных МРТ- данных выделили зоны, соответствующие белому, серому веществу головного мозга и спинномозговой жидкости. Предварительно все данные были переведены в одни системы координат.

Таблица 3 – Объемы мозговых структур

Протокол	Серое вещ-во, см^3	Различие	Белое вещ-во, см^3	Различие	СМЖ, см^3	Различие
SPM8						
1	372	100%	243	100%	167	100%
2	387	104%	238	98%	197	117%

Продолжение таблицы 3

Протокол	Серое вещ-во, см ³	Различие	Белое вещ-во, см ³	Различие	СМЖ, см ³	Различие
3	357	95%	236	97%	162	97%
4	374	101%	243	100%	172	102%
FSL						
1	424	100%	341	100%	165	100%
2	485	114%	361	105%	202	122%
3	429	102%	338	98%	177	106%
4	448	106%	354	103%	189	114%

Первый протокол исследования - T_1 MPRAGE последовательность. По диаграмме можно заметить, что объемы серого и белого вещества после сегментации на SPM8 и FSL сильно отличаются между собой (на 70 см³ серое вещество и на 107 см³ белое вещество). Это связано с тем, что на этапе выделения мозговой структуры FSL мягкие ткани шеи классифицировал как мозговую ткань.

Второй протокол был связан с изменением контраста изображения.

В первом протоколе CNR= 10.1, а во втором CNR= 7.7 . Ухудшение контраста изображения вызвало увеличение в объемах серого вещества в сегментах SPM8 на 4 % и FSL на 15%. Изменение контраста также повлияло и на объемы белого вещества. Это связано с эффектом частичного объема (PVE), который препятствует точности определения ткани из-за непосредственной близости соседнего белого вещества и серого вещества. Программный пакет SPM8 показали стабильные результаты объемов

сегментации белого вещества, не смотря на изменение соотношения контраст/ шум.

Третий и четвертый протокол – изменение положение головы. Сегменты, полученные с помощью SPM8, были идентичны объемам первого протокола. Результаты FSL показали увеличение объема на 4 % по сравнению с первым протоколом.

Объемы сегментации спинномозговой жидкости SPM8 и FSL показали одну и ту же тенденцию: объемы второго протокола были больше на изображениях с меньшим отношением контраст/шум.

2.3 Объемы мозговых структур, снятых на добровольцах.

Так же был проделан статистический анализ объемов белого, серого вещества и спинномозговой жидкости данных, полученных на здоровых добровольцах.

Таблица 4 – Объемы серого (GM), белого вещества (WM) и спинномозговой жидкости (CSF) полученные в результате сегментации 3-мерных данных, полученных на добровольцах

добро- волец	SPM8					
	GM, см ³	WM, см ³	CSF, см ³	Total, см ³	WM/GM	CSF/Total Vol
1	361	277	157	795	0.77	20%
2	338	319	204	861	0.94	24%
3	354	286	221	861	0.81	26%
4	417	304	181	902	0.73	20%
5	344	290	204	838	0.84	24%
6	398	325	196	919	0.82	21%
7	350	310	170	830	0.89	20%
8	362	307	176	845	0.85	21%
9	370	254	175	799	0.69	22%
10	351	342	170	863	0.97	20%
<i>среднее</i>	365	301	185	851	0.83	22%
<i>STD , %</i>	<i>6.8%</i>	<i>8.4%</i>	<i>10.7%</i>	<i>4.6%</i>	<i>10.8%</i>	<i>10%</i>

Продолжение таблицы 4

Добро- волец	FSL						Total volume SPM/FSL
	GM, см ³	WM, см ³	CSF, см ³	Total, см ³	WM/GM	CSF/Total Vol	
1	307	275	213	795	0.90	27%	100.0%
2	329	313	146	788	0.95	19%	109.3%
3	412	370	180	962	0.90	19%	89.5%
4	429	337	209	975	0.79	21%	92.5%
5	343	369	185	897	1.08	21%	93.4%
6	401	365	192	958	0.91	20%	95.9%
7	369	396	194	959	1.07	20%	86.5%
8	407	381	217	1005	0.94	22%	84.1%
9	375	242	159	776	0.65	20%	103.0%
10	407	331	161	899	0.81	18%	96.0%
<i>среднее</i>	378	338	186	901	0.90	21%	94.4%
<i>STD , %</i>	<i>10.7%</i>	<i>14.6%</i>	<i>13.1%</i>	<i>9.5%</i>	<i>14.4%</i>	<i>12%</i>	<i>8.1%</i>

	GM, см ³	WM, см ³	CSF, см ³	Total, см ³
отношение средних объемов SPM/FSL	96.5%	89.2%	99.9%	94.4%

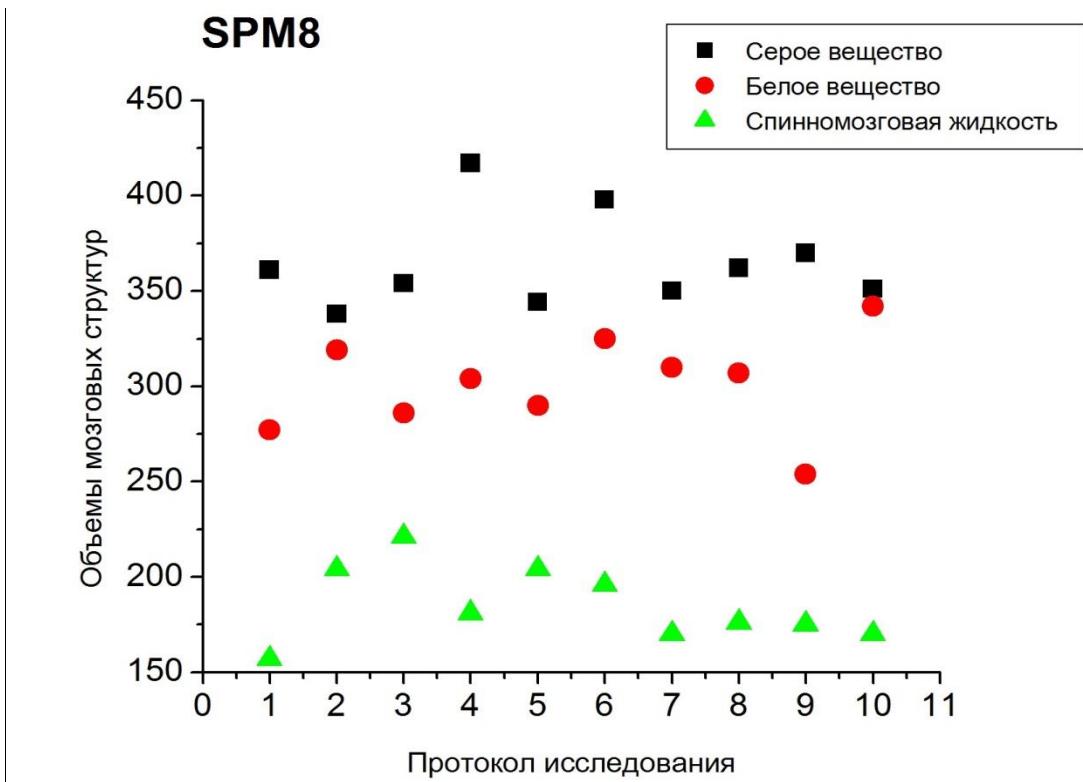


Рисунок 13 – Распределение объемов мозговых структур

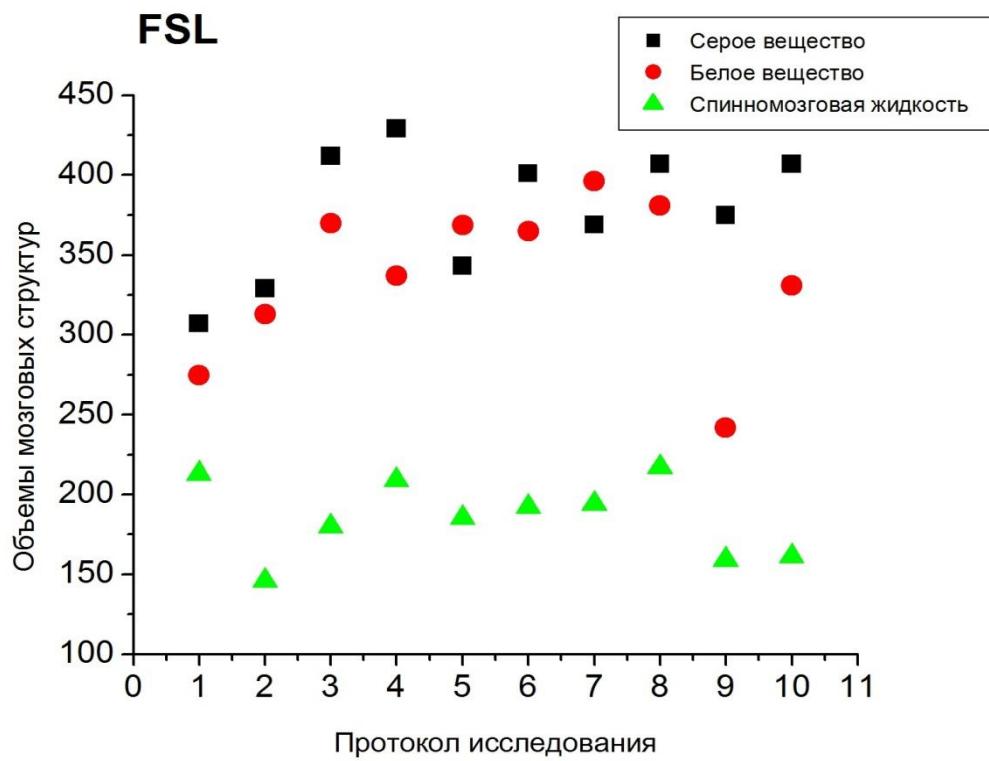


Рисунок 14 – Распределение объемов мозговых структур

Основываясь на полученном распределении объемов серого, белого вещества и спинномозговой жидкости, можно заметить, что программный пакет SPM8, сегментируя вещества головного мозга, определяет ткани верно. Программный пакет FSL при сегментации белого и серого вещества определяет на одинаковых диапазонах объема, что может привести к неверному определению ткани мозга.

Заключение

Основные результаты работы состоят в следующем:

1. Из анализа данных на цифровых фантомах было установлено, что эффекты вариации интенсивности сигнала за счет неоднородности РЧ сигнала в приемно-передающих катушках и шумы могут приводить к ошибкам в определении объемов серого и белого вещества головного мозга до 10%;
2. Вариации контраста при изменении параметра импульсной последовательности и репозиционирование измеряемого добровольца приводят к вариации измеряемых на добровольцах объемов серого и белого вещества до 5% и до 17% в определении объема спинномозговой жидкости;
3. Объемы структур головного мозга здоровых добровольцев, определяемые программой FSL, систематически в среднем на 8.1% больше, чем для программы SPM, кроме того, FSL хуже выделяет в данных МРТ головной мозг и имеет тенденцию к расширению границ головного мозга.

Список использованной литературы

1. Lavrador, R.F.D. Correction of Image Distortions in Magnetic Resonance Imaging / Rui Filipe David Lavrador // Physics Department, Faculty of Sciences and Technology of University of Coimbra. – 2010. – V. 136. – P. 7-69.
2. Марусина М. Я., Казначеева А.О. Современные виды томографии [Текст] / Марусина М. Я., Казначеева А.О. – Учебное пособие. – СПб: СПбГУ ИТМО, 2006. – 56 с.
3. Mugler, J.R. Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging (3D MP-RAGE) [Text] / J.R. Mugler, J.R. Brookeman [et al.] // Magn Reson Med. – 1990. – V. 15. – P.152 –157.
4. Haase, A. Inversion recovery shot FLASH MRImaging [Text] // A. Haase, D. Matthaei, R. Bartkowiak, E. Dtihmke, D. Leibfritz, D Matthaei // Comput. Assist. Tomogr. – 1989. – V. 13. – P. 1036-1040.
5. Ильясов, К.А. Принципы получения изображений в магнитно-резонансной томографии [Текст] / Ильясов К.А.// Казань, Изд.-во КФУ, 2014. – 45 с.
6. Despotovic, I. MRI Segmentation of the Human Brain: Challenges, Methods, and Applications. [Text]/ I. Despotovic [et al.]/. Computational and Mathematical Methods in Medicine- 2015.-V.24.-P.1-24.
7. Eleanor, A. M. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers [Text] / A. M. Eleanor [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences-2000.-V. 97 (8).-P. 4398–4403.
8. Catriona, D. G. A Voxel-Based Morphometric Study of Ageing in 465 Normal Adult Human Brains [Text] / D. G. Catriona [et al.] // NeuroImage- 2001.-V.14 (1).-P. 21–36.
9. Миргазова, А.А. Оптимизация МРТ измерений для сегментации тканей головного мозга и количественного анализа их объёмов [Текст] / А. А. Миргазова, С. Н. Нарзикулов, С. И. Сабирова, К. А. Ильясов //

Международный симпозиум «Магнитный резонанс: от фундаментальных исследований к практическим приложениям». Сборник тезисов, Казань, 21- 23 апреля 2016. - С. 193.

10. Kowkabzaden, K. Evaluations of Tissue Segmentation of brain MR Images. [Text]/ Koushyar Kowkabzaden // Master of Science Thesis in Biomedical Engineering-2010.-V.48.-P.53-54.
11. Kazemi, K. Quantitative Comparison of SPM, FSL, and Brainsuite for Brain MR Image Segmentation. [Text]/ Kazemi K , Noorizadeh N // Journal of Biomedical Physics and Engineering – 2014. – V.14. – P.13-26.
12. Venkateswaran, R. Do Preprocessing Algorithms and Statistical Models Influence Voxel-Based Morphometry (VBM) Results in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients? A Systematic Comparison of Popular VBM.Analytical Methods. [Text]/ R Venkateswaran [et al.] // Journal of magnetic resonance imaging- 2014.-V. 40. –P .662–667
13. SPM8–Statistical Parametric Mapping [Электронный ресурс]: [fil.ion.ucl.ac.uk] / -Режим доступа: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/>, свободный.
14. FSL Course [Электронный ресурс] : [fsl.fmrib.ox.ac.uk]/ - Режим доступа: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fslcourse/>, свободный.
15. BrainWeb: Simulated Brain Database [Электронный ресурс]: [brainweb.bic.mni.mcgill.ca]/ - Режим доступа: <http://brainweb.bic.mni.mcgill.ca/brainweb/>, свободный.

Программа для расчета объема сегментированного изображения, полученного с помощью программы SPM8:

```
WM=spm_vol('filename.nii');
Image_wm=spm_read_vols(WM);
wm_count=0;
for i=1:size(Image_wm,1)
    for j=1:size(Image_wm,2)
        for k=1:size(Image_wm,3)
            if Image_wm(i,j,k)>0.2
                wm_count=wm_count+1;
            end
        end
    end
end
volume1=WM.mat(1,1)*WM.mat(2,2)*WM.mat(3,3)*wm_count;
disp(volume1)
```

Программа для расчета объема сегментированного изображения, полученного с помощью программы FSL:

```
WM=spm_vol('filename.nii');
Image_wm=spm_read_vols(WM);
nii=load_nii('filename.nii');
wm_count=0;
for i=1:size(Image_wm,1)
    for j=1:size(Image_wm,2)
        for k=1:size(Image_wm,3)
            if Image_wm(i,j,k)>0.2
                wm_count=wm_count+1;
            end
        end
    end
end
```

```

    end
end

end

volume1=nii.hdr.dime.pixdim(3)*nii.hdr.dime.pixdim(4)*nii.hdr.dime.pixdim(5)*
wm_count;

disp(volume1)

```

Расчет количества вокселей, принадлежащих к определенному типу ткани:

```

function[tr_pos, f_pos, tr_neg, f_neg]=est_posneg(ref_im,templ_im, prob)
ref=load_untouch_nii(ref_im);
templ=load_untouch_nii(templ_im);
% mask=load_untouch_nii(mask_im);
tr_pos=0;
f_pos=0;
tr_neg=0;
f_neg=0;

for i=1:size(templ.img,1)
    for j=1:size(templ.img,2)
        for k=1:size(templ.img,3)
%           if mask.img(i,j,k)>0
            if templ.img(i,j,k)>=prob
                if ref.img(i,j,k)>=prob
                    tr_pos=tr_pos+1;
                else
                    f_neg=f_neg+1;
                end
            else
                if ref.img(i,j,k)>=prob
                    f_pos=f_pos+1;
                else
                    tr_neg=tr_neg+1;
                end
            end
        end
    end
end

```

```
%           end
           end
           end
end
end
```