

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ
BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ
ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

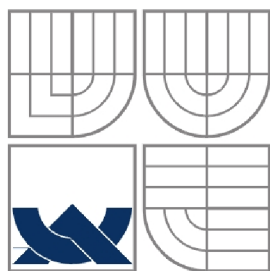
NEUROINFORMATIKA: METODY KALIBRACE V MULTICENTRICKÉ
MR STUDII

DIPLOMOVÁ PRÁCE
MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE
AUTHOR

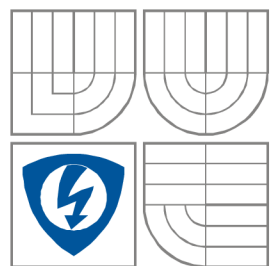
Bc. TOMÁŠ KOVALČÍK

BRNO 2010



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A
KOMUNIKAČNÍCH
TECHNOLOGIÍ
ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND
COMMUNICATION

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

NEUROINFORMATIKA: METODY KALIBRACE V MULTICENTRICKÉ MR STUDII

NEUROINFORMATICS: CALIBRATION METHODS IN MULTICENTRIC MR STUDIES

DIPLOMOVÁ PRÁCE
MASTER'S THESIS

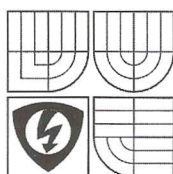
AUTOR PRÁCE
AUTHOR

Bc. TOMÁŠ KOVALČÍK

VEDOUCÍ PRÁCE
SUPERVISOR

prof. Ing. IVO PROVAZNÍK, Ph.D.

BRNO, 2010



VYSOKÉ UČENÍ
TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky
a komunikačních technologií

Ústav biomedicínského inženýrství

Diplomová práce

magisterský navazující studijní obor
Biomedicínské a ekologické inženýrství

Student: Kovalčík Tomáš, Bc.

Ročník: 2

ID: 78630

Akademický rok: 2009/10

NÁZEV TÉMATU:

Neuroinformatika: metody kalibrace v multicentrické MR studii

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

Cílem práce je seznámit se s problematikou multicentrických MR studií, včetně vlivu rozdílných hodnot parametrů MR tomografií a navrhnout technické řešení kalibrační studie s využitím fantomů i reálných dat. Konkrétně je nutno se zaměřit na způsob vyhodnocení kalibrační studie.

Jedním z výstupů práce je návrh algoritmů pro zjišťování míry nelinearity v přenosu pozičních souřadnic jednotlivých MR přístrojů v jazyce MATLAB nebo C/C++.

Práce musí obsahovat:

1. algoritmy pro zjišťování míry nelinearity ,
2. výsledky testů na dostupné knihovně dat.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

- [1] THOMAZ, C. E. et al.: Multivariate Statistical Differences of MRI Samples of the Human Brain. Journal of Mathematical Imaging and Vision 29: 95-106, 2007
- [2] KAWASAKI, Y. et al.: Multivariate voxel-based morphometry successfully differentiates schizophrenia patients from healthy controls. NeuroImage 34:235-242, 2007.
- [3] ASHBURNER, J. A Fast Diffeomorphic Image Registration Algorithm. NeuroImage, 38(1):95-113, 2007.

Termín zadání: 12.10.2009

Termín odevzdání: 21.5.2010

Vedoucí práce: prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.

Konzultanti diplomové práce:

prof. Ing. Jiří Jan, CSc.

předseda oborové rady

UPOZORNĚNÍ:

Autor diplomové práce nesmí při vytváření diplomové práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení § 152 trestního zákona č. 140/1961 Sb.

LICENČNÍ SMLOUVA POSKYTOVANÁ K VÝKONU PRÁVA UŽÍT ŠKOLNÍ DÍLO

uzavřená mezi smluvními stranami:

1. Pan/paní

Jméno a příjmení: Tomáš Kovalčík
Bytem: Tajovského 2609/21 Poprad, Slovensko
Narozen/a (datum a místo): 26. srpna 1985 v Poprade

(dále jen „autor“)

a

2. Vysoké učení technické v Brně

Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií
se sídlem Údolní 53, Brno, 602 00
jejímž jménem jedná na základě písemného pověření děkanem fakulty:
prof. Ing. Jiří Jan, CSc, předseda rady oboru Biomedicínské a ekologické inženýrství

(dále jen „nabyvatel“) **Čl. 1**

Specifikace školního díla

1. Předmětem této smlouvy je vysokoškolská kvalifikační práce (VŠKP):

- disertační práce
 - diplomová práce
 - bakalářská práce
 - jiná práce, jejíž druh je specifikován jako
- (dále jen VŠKP nebo dílo)

Název VŠKP: Neuroinformatika: metody kalibrace v multicentrické MR studii

Vedoucí/ školitel VŠKP: prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.

Ústav: Ústav biomedicínského inženýrství

Datum obhajoby VŠKP: _____

VŠKP odevzdal autor nabyvateli*:

- v tištěné formě – počet exemplářů: 2
- v elektronické formě – počet exemplářů: 2

2. Autor prohlašuje, že vytvořil samostatnou vlastní tvůrčí činnost dílo shora popsané a specifikované. Autor dále prohlašuje, že při zpracovávání díla se sám nedostal do rozporu s autorským zákonem a předpisy souvisejícími a že je dílo dílem původním.
3. Dílo je chráněno jako dílo dle autorského zákona v platném znění.
4. Autor potvrzuje, že listinná a elektronická verze díla je identická.

* hodící se zaškrtněte

Článek 2

Udělení licenčního oprávnění

1. Autor touto smlouvou poskytuje nabyvateli oprávnění (licenci) k výkonu práva uvedené dílo nevýdělečně užít, archivovat a zpřístupnit ke studijním, výukovým a výzkumným účelům včetně pořizování výpisů, opisů a rozmnoženin.
2. Licence je poskytována celosvětově, pro celou dobu trvání autorských a majetkových práv k dílu.
3. Autor souhlasí se zveřejněním díla v databázi přístupné v mezinárodní síti
 - ihned po uzavření této smlouvy
 - 1 rok po uzavření této smlouvy
 - 3 roky po uzavření této smlouvy
 - 5 let po uzavření této smlouvy
 - 10let po uzavření této smlouvy(z důvodu utajení v něm obsažených informací)
4. Nevýdělečné zveřejňování díla nabyvatelem v souladu s ustanovením § 47b zákona č. 111/ 1998 Sb., v platném znění, nevyžaduje licenci a nabyvatel je k němu povinen a oprávněn ze zákona.

Článek 3

Závěrečná ustanovení

1. Smlouva je sepsána ve třech vyhotoveních s platností originálu, přičemž po jednom vyhotovení obdrží autor a nabyvatel, další vyhotovení je vloženo do VŠKP.
2. Vztahy mezi smluvními stranami vzniklé a neupravené touto smlouvou se řídí autorským zákonem, občanským zákoníkem, vysokoškolským zákonem, zákonem o archivnictví, v platném znění a popř. dalšími právními předpisy.
3. Licenční smlouva byla uzavřena na základě svobodné a pravé vůle smluvních stran, s plným porozuměním jejímu textu i důsledkům, nikoliv v tísní a za nápadně nevýhodných podmínek.
4. Licenční smlouva nabývá platnosti a účinnosti dnem jejího podpisu oběma smluvními stranami.

V Brně dne: 20. května 2010

.....
Nabyvatel

.....
Autor

Abstrakt

Práce se zabývá metodami kalibrace multicentrických studií magnetické rezonance. Magnetická rezonance je jev, kdy se látce v magnetickém poli o indukci B_0 dodá energie v podobě RF impulzu s Larmorovou frekvencí a tím se částice vybudí do vyšších energetických hladin.

Kalibraci je možné provádět pomocí rozlišovacích a radiofrekvenčních homogenních fantomů. Dále můžeme kalibraci provádět pomocí registrace obrazů. Pro kalibraci pomocí registrace obrazů jsou v práci popsány klasické metody lineární(afinní) a nelineární. Dále jsou uvedeny simulátory, které jsou užitečné mimo jiné pro modelování různých artefaktů.

Klíčová slova: Multicentrické studie; Magnetická rezonance; Registrace obrazů; INU artefakt; Geometrické zkreslení.

Abstract

Work deals with methods of calibration of multi-center study of magnetic resonance imaging. Magnetic resonance is the phenomenon of the substance in a magnetic field of induction B_0 delivers energy in the form of RF pulse with the Larmor frequency and thus to excite particles to higher energy levels.

Calibration can be performed using the distinctive and homogeneous RF phantoms. Furthermore, we can perform calibration using image registration. To calibrate the images by registering the work described in the classical linear (affine) and nonlinear. Listed below are the simulators, which are also useful for modeling various artifacts.

Keywords: Multicentre study, MRI, Image registration; INU artifact, Geometric distortion.

Bibliografická citace

KOVALČÍK, T. *Neuroinformatika: metody kalibrace v multicentrické MR studii*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2010. 66 s. Vedoucí diplomové práce prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.

Prohlášení

Prohlašuji, že svou diplomovou práci na téma Neuroinformatika: metody kalibrace v multicentrické MR studii jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího diplomové práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené diplomové práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této diplomové práce jsem neporušil autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení § 152 trestního zákona č. 140/1961 Sb.

V Brně dne

.....
podpis autora

Poděkování

Rád bych poděkoval všem, kteří mě podporovali během magisterského studia a umožnili mi tak napsat tuto práci. Děkuji svému vedoucímu diplomové práce prof. Ing. Ivu Provazníkovi, Ph.D. a konzultantovi Ing. Danielu Schwarzovi, Ph.D. jejichž vedení, podnětné návrhy a přízeň velkou mírou přispěly k dokončení této práce. Mé díky patří také Bc. Jakobovi Královi za podnětné diskuze a spolupráci při výzkumu.

Svůj vděk bych zde rád vyjádřil i svým rodičům za jejich podporu a pochopení během celého mého studia.

Zvláštní poděkování patří mé partnerce Daniele za její nekonečnou lásku, trpělivost, porozumění a podporu.

Obsah

Seznam obrázků a tabulek.....	3 -
Přehled použitých symbolů a zkratk.....	5 -
1 Úvod.....	7 -
2 Zobrazování pomocí MR.....	8 -
2.1 Základní pulsní sekvence.....	8 -
2.1.1 IR metoda buzení (Inversion Recovery pulse sequence).....	8 -
2.1.2 SR / STE metoda buzení (Saturation Recovery pulse sequence).....	10 -
2.1.3 SE metoda buzení (Spin Echo pulse sequence).....	10 -
2.1.4 Gradientní metoda buzení – GE (Gradient Echo pulse sequence).....	12 -
3 Zobrazovací metody v psychiatrické praxi.....	13 -
4 Zobrazovací metody u schizofrenie.....	15 -
5 Medicínské obrazy.....	17 -
6 Multicentrické MR studie.....	19 -
6.1 Fantomy používané v MRI.....	19 -
6.1.1 Rozlišovací fantom.....	20 -
6.1.2 RF homogenní fantom.....	21 -
7 Artefakty v MR.....	22 -
7.1 Chemický posun.....	22 -
7.2 Aliasing.....	23 -
7.3 Susceptibilní artefakt.....	23 -
7.4 Black Boundary artefakt.....	24 -
7.5 Phase-encoded pohybový artefakt.....	25 -
7.6 Gibbs artefakt.....	25 -
7.7 Zipper (zipový) artefakt.....	26 -
8 Registrace obrazů.....	27 -
8.1 Formální zápis.....	27 -
8.2 Metody registrace.....	27 -
8.2.1 Interaktivní metody.....	28 -
8.2.2 Registrace pomocí korespondencí značek.....	28 -
8.2.3 Korespondence hranic oblastí.....	28 -
8.2.4 Maximalizace globální podobnosti.....	28 -
8.2.5 Registrace využívající integrální transformace.....	28 -
9 Afinity registrace.....	30 -
9.1 Podobnostní míry.....	31 -
9.1.1 Kritérium stochastické změny znaménka (SSC).....	31 -
9.1.2 Kritérium součtu absolutních hodnot rozdílů (SAVD).....	31 -
9.1.3 Kritérium součtu čtverců rozdílů (SSD).....	32 -
9.1.4 Vzájemná informace (MI).....	32 -
9.2 Optimalizační metody.....	32 -
9.2.1 Úplné vyhledávání.....	32 -
9.2.2 Genetický algoritmus (GA).....	33 -
9.3 Stupeň interpolace.....	33 -
9.3.1 Interpolace typu nejbližší sused.....	34 -
9.3.2 Interpolace inverzní vážené vzdálenosti.....	34 -
10 Nelineární registrace.....	36 -
10.1 Parametrická nelineární registrace.....	36 -
10.1.1 Radiální bázová funkce.....	36 -
10.1.2 Thin plate splines (TPS).....	37 -
10.1.3 B-spline křivky.....	38 -

10.2	Neparametrické nelineární registrace.....	- 38 -
11	Artefakt způsobený intenzitní neuniformitou	- 39 -
11.1	INU artefakt způsobený lokální cívkou	- 39 -
11.2	INU artefakty způsobené polohou nebo nesprávným nastavením	- 41 -
11.3	INU artefakty v závislosti na poruše lokální cívky a chybné funkci systému	- 42 -
11.4	Simulace INU artefaktu.....	- 44 -
12	Geometrické zkreslení obrazu	- 46 -
12.1	Geometrické zkreslení způsobené hardwarem	- 46 -
12.2	Charakteristika geometrického zkreslení MR	- 48 -
12.3	Simulace geometrického zkreslení obrazu	- 49 -
13	Praktická ukázka registrace obrazů	- 53 -
13.1	Registrace pomocí algoritmu Lucas-Kanade	- 53 -
13.2	Registrace obrazu pomocí jejich vzájemné informace.....	- 54 -
14	Závěr.....	- 56 -
	Seznam použité literatury	- 57 -

Seznam obrázků a tabulek

Obr. 2.1 Koronární řezy různě váhovaných MR obrazů ze Simulated Brain Database [9]: a) T1-váhovaný obraz, b) T2-váhovaný obraz, c) PD-váhovaný obraz.	8 -
Obr. 2.2 IR metoda buzení a) chování jader v magnetickém poli po aplikaci pulsů, b) průběh pulsní sekvence c) výslední průběh IR metody po aplikaci několik měření s dobou T_1 mezi 180° a 90° pulsem [3].	9 -
Obr. 2.3 SR sekvence a) chování jader v magnetickém poli po aplikaci pulsů, b) pulsní sekvence, kde n je počet opakování pulsů pro zrušení transverzální složky magnetizace[3].	10 -
Obr. 2.4 SE metoda buzení a) chování jader v magnetickém poli po aplikaci pulsů, b) průběh pulsní sekvence, c) výslední průběh SE metody po aplikaci několik měření s dobou τ_i mezi 90° a 180° pulsem [3].	11 -
Obr. 2.5 GE metoda buzení [3].	12 -
Obr. 6.1 Rozlišovací fantom [36].	20 -
Obr. 6.2 Řez fantomem a ilustrace změny T_{HK} na výsledný obraz [36].	21 -
Obr. 6.3 Homogenní fantom o průměru 27 cm [36].	21 -
Obr. 6.4 Pole homogenních fantomů [36].	21 -
Obr. 7.1 Chemical shift artefakt. Přední okraj páteřní kanálu má vyšší intenzitu než zadní okraj [20].	22 -
Obr. 7.2 Aliasing. Na obrázku jde vidět artefakt v podobě bílého pruhu uprostřed obrazu, kdy occipitální oblast hlavy vytváří artefakt uprostřed MR obrazu při vyšetření mozku [21]. ...	23 -
Obr. 7.3 Susceptibilný artefakt se na MR obraze zobrazí jako distorze obrazu v místě artefaktu [26].	24 -
Obr. 7.4 Black Boundary artefakt. Na rozhraní orgánů je vidět arteficiální černý lem [22]. -	24 -
Obr. 7.5 Phase-encoded pohybový artefakt. Postkontrastní T_1 vážený MR obraz mozku, kde lze vidět v zadní jámě artefakty způsobené pulsováním cév [24].	25 -
Obr. 7.6 Gibbs (trunkačný) artefakt. Na obraze vidět jemné vlnovkovité pruhy podél os parietale [27].	26 -
Obr. 7.7 Zipper (zipový) artefakt. Na obraze se zobrazují podél celého MR obrazu rovnoběžné přerušované linie [21].	26 -
Obr. 11.1 Intenzitní gradient klece s kvadraturní objemovou cívkou. a) Axiální MR obraz fantomu, b) odpovídající axiální T2-vážený MR obraz mozku [33].	40 -
Obr. 11.2 Místní intenzitní artefakt posunu. Axiální PD-vážený MR obraz mozku ukazuje místní posunový artefakt s charakteristickým diagonálním vzorem [33].	40 -
Obr. 11.3 Místní intenzitní artefakt posunutí u dítěte s difúzní dysmyelinogenickou leukodystrofií. Axiální MR obrazy ukazují místní intenzitní posun s asymetrickým vzhledem. Diagonální intenzitní změna je opačná než na obrázku 11.2 v důsledku opačné polarity konstantní magnetické indukce [34].	41 -
Obr. 11.4 Těžký INU artefakt způsobený nevhodným umístěním cívky. Axiální MR obrazy ukazují závažné INU artefakty [33].	41 -
Obr. 11.5 Jemné INU artefakty způsobené nevhodným umístěním kvadraturní povrchové cívky. a) MR angiogram z aortálního oblouku a karotid ukazuje jemné artefakty způsobené orientací vinutí 180° proti B_0 (horní a dolní konec se vyměnil). b) Odpovídající MR angiogram získaný s cívkou správně umístěnou [33].	42 -
Obr. 11.6 Potlačení pozadí [33].	42 -
Obr. 11.7 INU artefakt kvůli oddělení obvodů v rameni cívky. MR obraz fantomu ukazuje artefakt v rovině superior [34].	43 -

Obr. 11.8 Degradace obrazu v důsledku oddělení částí obvodu v povrchové kvadraturní páteřní cívce [34].....	- 43 -
Obr. 11.9 INU artefakt způsobený uvolněným šroubkem v plastovém pouzdře na cívce. Sagitální T1-vážený MR obraz mozku ukazuje jemné stínování v rovině posterior i inferior [33].	- 43 -
Obr. 11.10 Axiální T1-vážený MR obraz předešlého obrazu. Ukázka stínování v rovině posterior [33].	- 44 -
Obr. 11.11 INU artefakt způsobený selháním systému. Sagitální T1-vážený obraz mozku [33].	- 44 -
Obr. 11.12. Simulace INU artefaktu.....	- 45 -
Obr. 11.13 Bez INU artefaktu. Obr. 11.14 S 20% INU artefaktem. Obr. 11.15 S 40% INU artefaktem.	- 45 -
Obr. 12.1 Originální 2D mřížka a geometricky zkreslená mřížka [36].....	- 47 -
Obr. 12.2 Originální 3D mřížka a geometricky zkreslená mřížka [36].....	- 48 -
Obr. 12.3 Původní obrázek a zkreslený obrázek.	- 49 -
Obr. 12.4a-d Reální obrazy. a) Originální nezkreslený obraz, b) zkreslený obraz bez interpolace, c) zkreslený obraz s interpolací typu nejbližší soused, d) zkreslený obraz s interpolací inverzní vážené vzdálenosti.	- 50 -
Obr. 12.5 Vektorové pole a jeho výřez.	- 50 -
Obr. 12.6 a,b Mapa zkreslení pro a) x-ovou souřadnici b)y-novou souřadnici.	- 51 -
Obr. 12.7 Přepočtem vektorového pole na pole determinantů Jakobiánů, získáme skalární pole ukazující lokální zvětšení a lokální zmenšení obrazu způsobené nelineární transformací. .-	- 51 -
Obr. 12.8a-d Reální obrazy. a) Originální nezkreslený obraz, b) zkreslený obraz bez interpolace, c) zkreslený obraz s interpolací typu nejbližší soused, d) zkreslený obraz s interpolací inverzní vážené vzdálenosti.	- 52 -
Obr. 13.1 Vektorová mapa posunutí bodů při použití algoritmu Lucas-Kanade.	- 53 -
Obr. 13.2. Deformovaný obraz a jeho zaregistrovaná varianta.	- 54 -
Obr. 13.3 a-d Ukázka registrace obrazu. Obrázek a) představuje deformovaný obraz, který jsme získali pomocí námi simulované deformace. Na obrázku b) vidíme deformovaný obraz po registraci. Obrazy c) a d) představují vizuální kontrolu získanou pomocí metody „šachista“. Obrázek c) vznikl z původního neregistrovaného obrazu a) a obrázek d) je výsledek po registraci. Obrazy jsou zaregistrované na EPI šablonu.....	- 55 -

Seznam tabulek

Tab.1 Hodnoty T_1 a T_2 vodných roztoků různých druhů paramagnetický roztoků při použití magnetické indukci 1,5 T.	19
Tab.2 Porovnání různých podobnostních metrik pro nezaregistrovaný a registrovaný obraz.....	56

Přehled použitých symbolů a zkratek

(x,y)	transverzální rovina
2D	two-dimensional
3D	three-dimensional
B_0	statické magnetické pole
CNS	centrální nervová soustava
CT	počítačová tomografie
dCT	dynamická počítačová tomografie
EEG	elektroencefalografie
FID	signál volné precese
fMRI	funkční magnetická rezonance
FOV	field of View
GA	genetický algoritmus
GE	metoda Gradient Echo
IDW	inverse distance weighted
INU	intensity non-uniformity
IR	metoda Inversion Recovery
M_0	makroskopická magnetizace, magnetizace všech protonů
M_I	vzájemná informace
MR	magnetická rezonance
MRS	magnetická rezonanční spektroskopie
M_z	magnetizace v směru osy z
NAA	N-acetylaspartát
PD	hustotou protonových jader
PDE	fosfodiesterů
PEG	pneumoencefalografii
PET	pozitronová emisní tomografie
PME	fosfomonoesterů

RBF	radiální bázové funkce
SAVD	kritérium součtu absolutních hodnot rozdílů
SE	metoda Spin Echo
SPECT	jednofotonová emisní výpočetní tomografie
SR	metoda Saturation Recovery
SSC	kritérium stochastické změny znaménka
SSD	kritérium součtu čtverců rozdílů
T1	spin – mřížková relaxace
T2	spin – spinová relaxace
TE	čas mezi excitačním pulsem a detekcí rezonančního signálu
TE	doba spinového echa
Thk	tenká vrstva
TI	inverzní doba
TPS	thin plate place
TR	čas, který udává dobu po níž opakovaně aplikujeme jednotlivé excitační pulsy

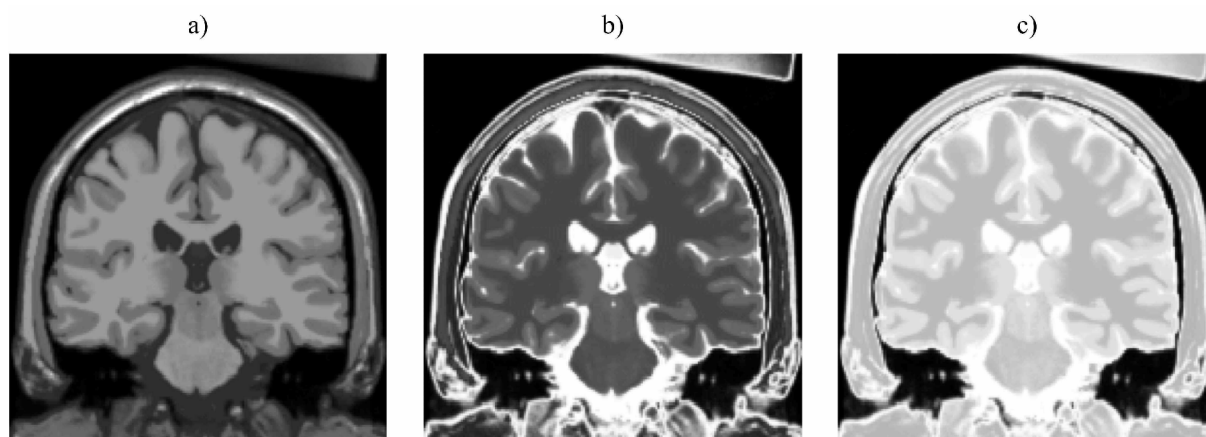
1 Úvod

Zavedení zobrazovacích technik do klinické praxe v 70. letech znamenalo revoluci v diagnostice. Metody zobrazující mozek nám relativně neinvazivní cestou podávají vizuální informace o vlastnostech mozkové tkáně živého subjektu. Podle charakteru získaných informací můžeme rozdělit zobrazovací metody do 3 skupin. 1) Počítačová tomografie (CT) a nukleární magnetická resonance (MR) nás informují o morfologii a struktuře mozkové hmoty. 2) Pozitronová emisní tomografie (PET), jednofotonová emisní výpočetní tomografie (SPECT) a magnetická rezonanční spektroskopie (MRS) nám objasňují biochemické vlastnosti mozkových buněk a procesy spojené s neurotransmisí. 3) Fyziologické děje, které nás informují o krevním průtoku, mozkovém využití kyslíku a glukózy, nám umožňují sledovat funkční magnetická resonance (fMRI), pozitronová emisní tomografie (PET), jednofotonová emisní výpočetní tomografie (SPECT) a dynamická počítačová tomografie (dCT). Jednotlivé metody se mezi sebou liší zdrojem informací, časoprostorovým rozlišením, finanční nákladností a dostupností v ČR. V této práci se budeme zabývat magnetickou rezonancí (MR) a její kalibrací pro využití při multicentrických studiích.

Multicentrické studie, při kterých dochází ke sběru obrazových dat na různých pracovištích, a tak i na různých MR tomografech, se jeví jako vhodný způsob pro získání velkých souborů obrazových dat, které pak budou podkladem pro následné analýzy s využitím mnohorozměrných statistických metod nebo i strojového učení. Tyto moderní metody hodnocení obrazů se v poslední době velmi prosazují v moderní psychiatrii a slouží např. pro výzkum morfologické podstaty vážných neuropsychiatrických poruch jako je schizofrenie. Úkolem v této práci bude najít vhodné metody předzpracování nasbíraných obrazů v multicentrické studii ve smyslu jejich shodné orientace v prostoru a potlačení hrubé interindividuální variability tak, aby bylo možné data dál analyzovat pomocí statistických komparačních metod voxel-po-voxelu a pomocí metod strojového učení. Budoucím cílem postaveným na multicentrické databázi obrazových dat by bylo využití technik pro klasifikaci rozdělení měřené populace do tří kategorií: chronické schizofreniky, pacienti s 1. epizodou schizofrenie a zdravé dobrovolníky. Právě při těchto analýzách dat bude potřeba brát do úvahy také tu část variability souboru způsobenou multicentrickou organizací celé studie, tj. zejména různá zkreslení MR tomografů ze zapojených pracovišť.

2 Zobrazování pomocí MR

Při pořizování obrazu pomocí MR dochází k modulaci (váhování) obrazu následujícími parametry: hustotou protonových jader (vzniká tzv. PD-weighted image), relaxační dobou T1, dávající vznik T1-váhovanému obrazu (T1-weighted image), relaxační dobou T2, jež vede k vytvoření T2-váhovaného obrazu (T2-weighted image), a průtokem protonů [3]. Ukázka různě váhovaných obrazů je na obr. 2.1.



Obr. 2.1 Koronární řezy různě váhovaných MR obrazů ze Simulated Brain Database [9]:
a) T1-váhovaný obraz, b) T2-váhovaný obraz, c) PD-váhovaný obraz.

Kontrasty snímků vycházející z variability relaxačních časů různých tkání se realizují změnou způsobu, jak excitujeme spiny a následně pozorujeme jejich signál, tedy změnou parametrů pulsní sekvence.

Ke změně kontrastu vedou tři hlavní parametry pulsní sekvence.

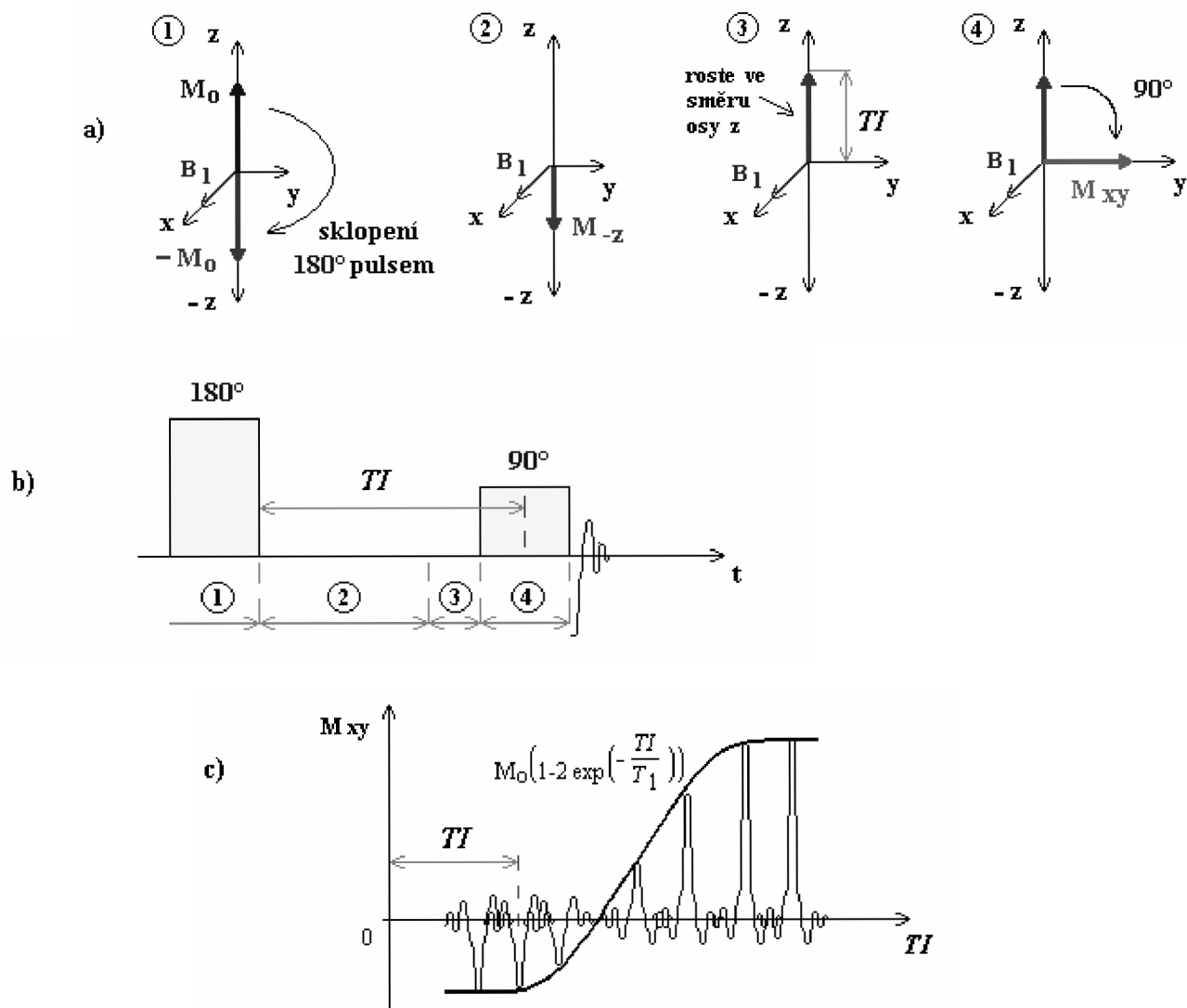
- Energie použitá na radiofrekvenční excitační puls, která se vyjadřuje jako sklápěcí úhel (vyjadřuje sklopení vektoru tkáňové magnetizace). Čím více energie vyzáříme do vzorku tkáně, tím více času je třeba pro plnou relaxaci.
- Čas TR, který udává dobu po níž opakovaně aplikujeme jednotlivé excitační pulsy. S kratším časem TR je i méně času k T1 relaxaci.
- Čas mezi excitačním pulsem a detekcí rezonančního signálu, který označujeme jako TE. Při delším času TE budou jádra s kratším časem T2 přispívat k měřenému signálu méně.

2.1 Základní pulsní sekvence

2.1.1 IR metoda buzení (*Inversion Recovery pulse sequence*)

IR metoda spočívá v aplikaci RF pulsů tvořených kombinací ($180^\circ + 90^\circ$). 180° RF impulsem je provedena inverze vektoru magnetizace do opačného směru osy z ($M_z = -M_0$). V důsledku relaxace T_1 dochází k postupnému návratu jader do rovnovážného stavu. Ve

vhodně zvoleném okamžiku (inverzní doba TI) je aplikován 90° RF „čtecí“ impuls, který překlopí vektor magnetizace M_z do roviny (x,y) , kde je jeho velikost změřena přijímací cívkou.



Obr. 2.2 IR metoda buzení a) chování jader v magnetickém poli po aplikaci pulsů, b) průběh pulsní sekvence c) výslední průběh IR metody po aplikaci několik měření s dobou T_1 mezi 180° a 90° pulsem [3].

V pulsní sekvenci IR metody (viz. obr.2.2 b)) je pod čísly 1, 2, 3 a 4 znázorněno chování jader (viz. obr.2.2 a)) v průběhu doby měření TI .

Celková relaxace je tvořena dvěma složkami:

$$M_z = M_0 \cdot \left(1 - 2 \exp\left(-\frac{TI}{T_1}\right) \right) \quad M_z = M_0 \cdot \left(1 - \exp\left(-\frac{TR}{T_1}\right) \right) \quad (1)$$

Výslednou velikost signálu vypočteme:

$$S \propto M_0 \cdot \left(1 - 2 \exp\left(-\frac{TI}{T_1}\right) + \exp\left(-\frac{TR}{T_1}\right) \right) \quad (2)$$

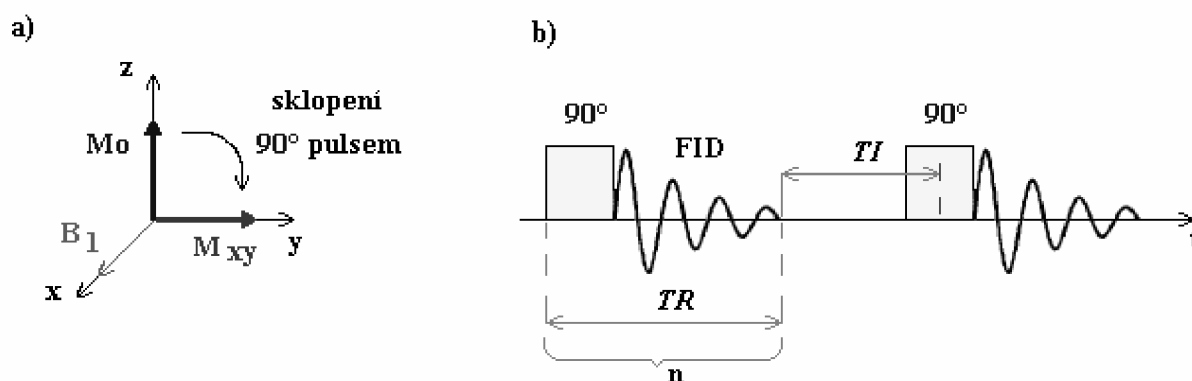
2.1.2 SR / STE metoda buzení (Saturation Recovery pulse sequence)

SR/STE metoda je vhodná pro měření relaxací T_1 . Principem metody je rozfázování vektorů magnetizace sérií opakujících se 90° RF impulsů, následná relaxace po dobu TI a otočení složky M_z 90° RF pulsem do transverzální roviny a snímání signálu FID. V ustáleném stavu je v B_0 vektor magnetizace \mathbf{M} ve směru osy $z \Rightarrow M_z$. Jeho velikost M_0 je určena počtem rezonujících jader v měřeném objemu. Hned po ukončení série 90° RF budících impulsů lze snímat FID signál.

Při proměnném čase TI se bude amplituda signálu FID zvyšovat podle funkce:

$$M_z(TI) = M_0 \left(1 - \exp\left(-\frac{TI}{T_1}\right) \right) \quad (3)$$

Aproximací amplitud signálů FID podle tohoto vztahu je možné stanovit relaxační čas T_1 .



Obr. 2.3 SR sekvence a) chování jader v magnetickém poli po aplikaci pulsů, b) pulsní sekvence, kde n je počet opakování pulsů pro zrušení transverzální složky magnetizace[3].

Amplituda signálu FID po sérii excitačních pulsů závisí současně na relaxačním čase T_2^* podle vztahu:

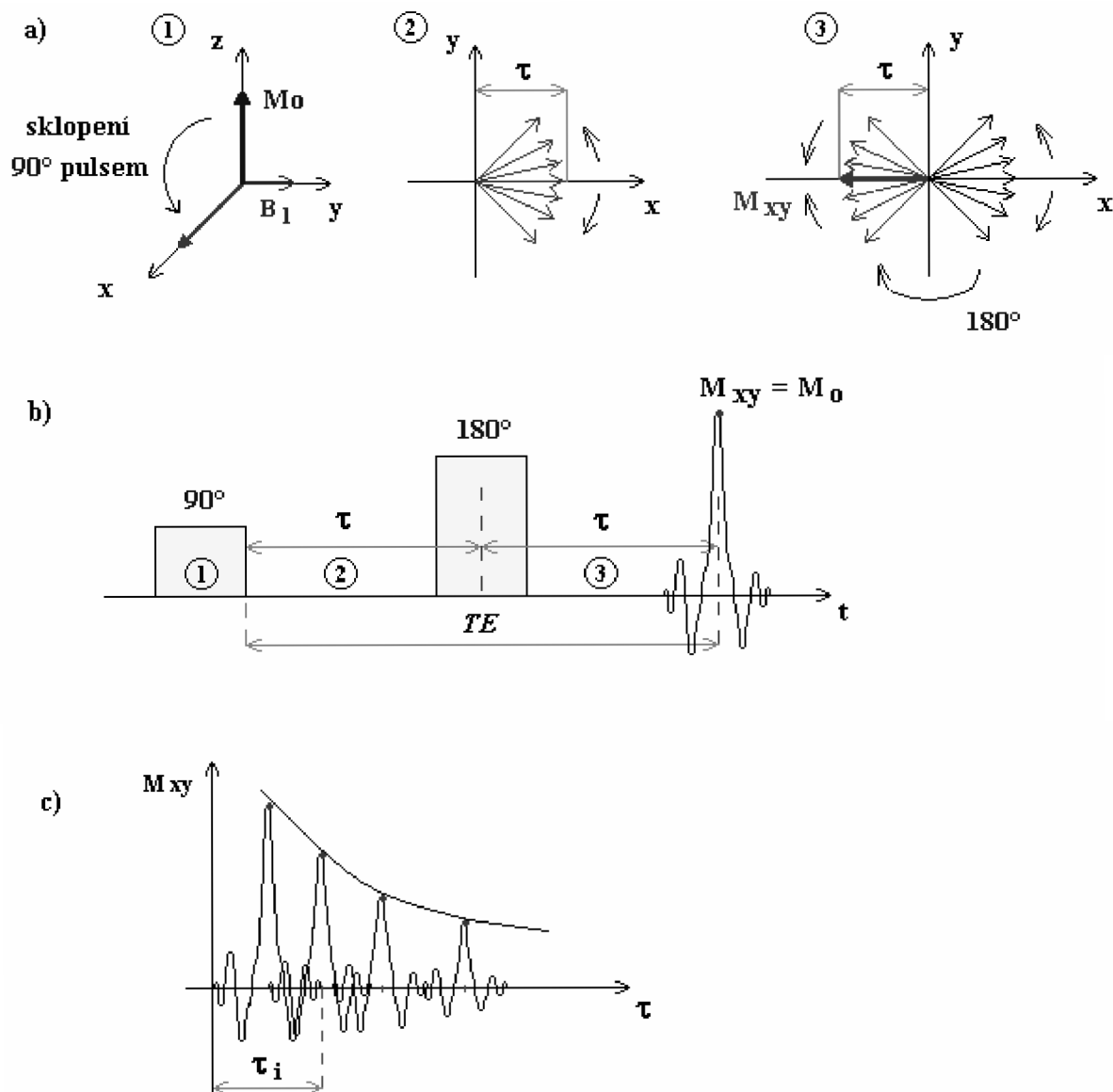
$$S \propto M_0 \cdot \exp\left(1 - \frac{TI}{T_1}\right) \cdot \exp\left(-\frac{TR}{T_2^*}\right) \quad (4)$$

Pro přesné měření je nutné, aby transverzální magnetizace klesla na nulu. Musí platit podmínka $T_2^* \ll T_1$.

2.1.3 SE metoda buzení (Spin Echo pulse sequence)

Metoda SE buzení využívá sledu dvou RF pulzů tvořených impulzy ($90^\circ + 180^\circ$). Po ukončení 90° RF impulzu je podélná magnetizace překlomena do transverzální roviny (x, y) a generuje FID signál. Vlivem T_2^* relaxace se postupně narušuje fázová koherence elementárních dipólů v důsledku nehomogenit magnetického pole B_0 , případně přídavného gradientního pole u zobrazovacích metod (příčná relaxace). Po aplikaci 180° RF pulsu (refokusační impulz) dojde k otočení elementárních dipólů v čase $t = TE/2$ o 180° kolem osy x , a v čase TE dochází k jejich opětovnému zřícení.

Proces je kompletní v čase $TE = 2\tau$, kdy dojde k opačnému zřívání jader a vzniku spinového echa. V přijímací cílce se indikuje signál označován jako **spin echo** – SE. Časový interval mezi středem spinového echa a budícím 90° RF impulzem označujeme **TE-doba spinového echa**



Obr. 2.4 SE metoda buzení a) chování jader v magnetickém poli po aplikaci pulsů, b) průběh pulsní sekvence, c) výsledný průběh SE metody po aplikaci několik měření s dobou τ_i mezi 90° a 180° pulsem [3].

Velikost signálu S je dána vztahem:

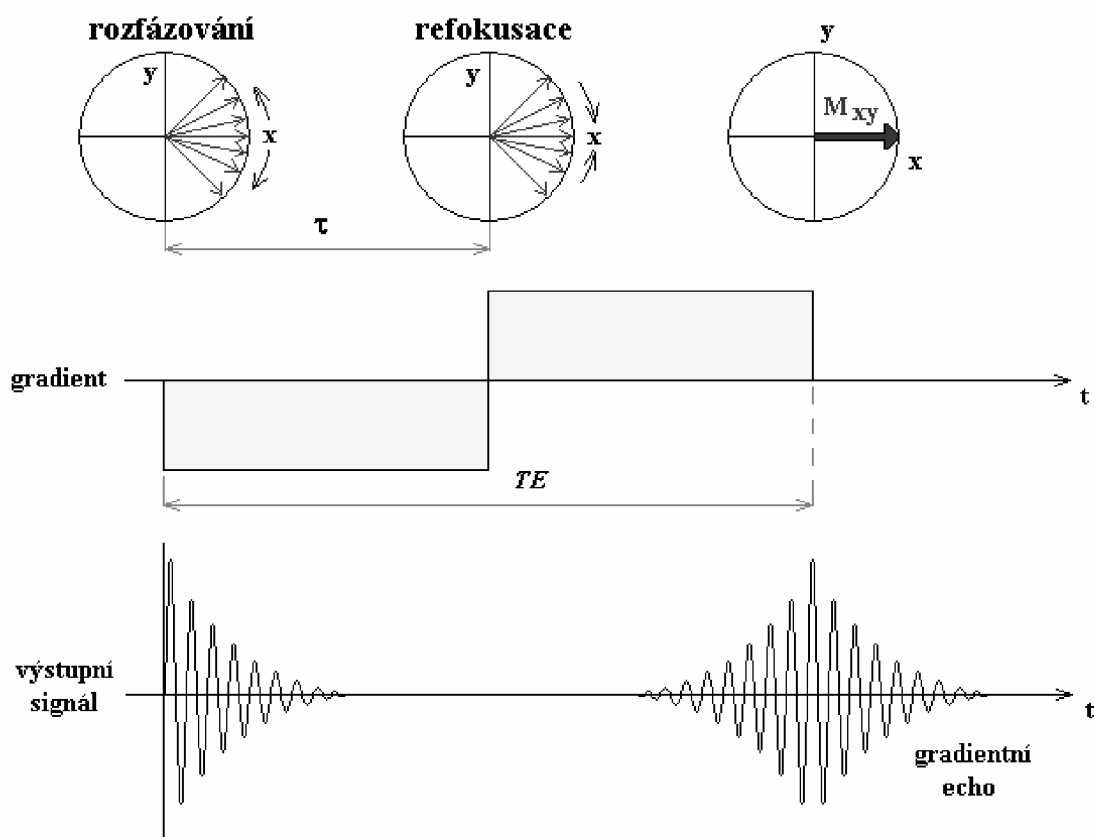
$$S \propto M_0 \cdot \left(1 - \exp\left(-\frac{TR}{T_1}\right)\right) \cdot \exp\left(-\frac{TE}{T_2}\right) \quad (5)$$

Pro měření relaxačního času T_2 je nutné omezit vliv relaxačního času T_1 . Z toho důvodu je nutné dodržet podmínku $T_2 \ll T_1$.

2.1.4 Gradientní metoda buzení – GE (Gradient Echo pulse sequence)

V GE metodě měření se využívá ke tvorbě echo signálu místo refokusačního 180° RF impulsu gradientní magnetické pole, které je superponováno na lokální magnetické pole. Tato změna vede k odpovídajícímu zvýšení nebo snížení Larmorovy frekvence ve směru působení gradientu. Ve FID signálu se tato skutečnost projeví rychlým rozfázováním transverzální magnetizace. Jestliže je následně v předem definovaném čase aplikována stejná velikost gradientu, ale v opačné polaritě, dochází k opětovnému zřazování elementárních magnetických dipólů a generaci **gradientního echa**. Maximální velikost gradientního echa nastane v okamžiku, kdy integrál inverzního gradientu je identický s integrálem prvního gradientu.

Základní výhoda GE techniky spočívá ve významné redukci skenovací doby. K zvýraznění této pozitivní vlastnosti se většinou používá buzení RF impulzem s menším sklápěcím úhlem ϕ , které dovoluje práci s velmi krátkými hodnotami TR .



Obr. 2.5 GE metoda buzení [3].

Velikost signálu S je dána vztahem:

$$S \propto M_0 \cdot \exp\left(-\frac{TE}{T_2^*}\right) \cdot \left(1 - \exp\left(-\frac{TR}{T_1}\right)\right) \cdot \left[\frac{\sin \phi}{1 - \cos \phi \exp\left(-\frac{TR}{T_1}\right)}\right] \quad (6)$$

3 Zobrazovací metody v psychiatrické praxi

Zavedení výpočetní tomografie do klinické praxe v 70. letech znamenalo revoluci v diagnostice nemocí. První neinvazivní vizualizace mozku in vivo vzbudila i v psychiatrii velká očekávání. Přes ohromné množství nových informací o duševních poruchách, které strukturální a později i funkční zobrazovací metody přinesly, zůstává jejich přínos pro rutinní psychiatrickou diagnostiku limitovaný [19]. Současně neexistují jasná doporučení pro indikace zobrazovacích metod v psychiatrické praxi, snad s výjimkou diagnostiky demence a akutních stavů spojených s poruchami vědomí či jinou neurologickou symptomatikou. Se stoupající místní, časovou i cenovou dostupností se zobrazovací metody mozku stávají běžnou součástí psychiatrické praxe. Přes řadu zásadních nálezů, které přispívají k prohlubujícím se znalostem o etiopatogenezi a léčbě duševních poruch, však i v současnosti zůstávají pouze metodami pomocnými. Duševní poruchy jsou stále stanovovány na základě klinického vyšetření stávajícího stavu a anamnézy. Hlavní význam zobrazovacích metod tak spočívá v diferenciální diagnostice nepsychiatrických poruch projevujících se poruchou prožívání či chování. Strukturální zobrazovací metody mozku umožňují vizualizaci intrakraniálních [20] anatomických poměrů a patologických změn. Řadí se sem výpočetní tomografie (CT) a magnetická rezonance (MRI). Funkční zobrazovací metody mozku nabízejí možnost hodnocení aktivity populace neuronů po stránce elektrofyziologické (EEG), neurochemické (magnetická rezonanční spektroskopie – MRS) či metabolické a perfuzní (jednofotonová emisní tomografie – SPECT, pozitronová emisní tomografie – PET nebo funkční magnetická rezonance – fMRI). Relevantní metody pro psychiatrickou praxi jsou CT a MRI ze strukturálních metod a EEG, SPECT a v omezeném rozsahu i PET z metod funkčních.

Indikace CT vyšetření při náhle změně psychického stavu (trauma hlavy, podezření na krvácivou příhodu) a MRI v případě diagnózy demence jsou obecně uznávaná. V psychiatrické praxi se však k vyšetření přistupuje častěji kvůli tzv. „vyloučení organicity“. Organicita je v psychiatrii tradovaný termín, který není jasně vymezen. Obecně je jím míněno primární postižení mozku (tumor, trauma, cévní příhoda, neuroinfekce apod.) nebo jeho sekundární poškození v rámci systémového onemocnění, které má známou etiologii [19]. Psychiatrické příznaky jsou pak jen doprovodným příznakem a psychiatrická intervence představuje doplňkovou, symptomatickou léčbu k léčbě základní, v ideálním případě kauzální [20]. Podezření na organickou etiologii je obvykle spojováno s atypickým začátkem a průběhem duševního onemocnění, s výskytem atypických příznaků, špatnou odpovědí na standardní léčbu, s přítomností současného tělesného, nejčastěji neurologického onemocnění (nebo neurologických příznaků) nebo s jinak nevysvětlitelným úbytkem kognitivních funkcí, který však nedosahuje hloubky demence [19]. Přínos CT a MRI v této indikaci není jasný. Málo je také známo o výtěžnosti vyšetření, jinak řečeno, jaká část psychiatrických pacientů s

podezřením na organické postižení bude mít nález vedoucí ke změně diagnózy a zda se tato změna diagnózy odrazí ve změně léčebné taktiky. Abnormální nálezy CT a MRI mozku u psychiatrických pacientů jsou ve studiích (obvykle retrospektivních [19]) nalezené v širokém rozmezí 1–78 %, které je nejčastěji způsobeno diagnosticky heterogenními vzorky pacientů, jinou indikací k vyšetření (skrínink nebo cílena indikace) a rozdílnými měřítky pro definici patologie. Změna diagnózy na základě vyšetření je v těchto studiích uváděna v 0–6,5 % [21]. Ve většině studií se také autoři pokoušeli identifikovat příznaky či nálezy, které byly spojeny s patologickým nálezem při vyšetření. Nejrozsáhlejší retrospektivní studie hodnotila 6200 vyšetření MRI mozku pacientů přijatých k psychiatrické hospitalizaci v průběhu 5 let (40 % všech přijetí) a konstatuje neočekávaný patologický nález s potenciálním vlivem na další léčbu a prognózu pacienta pouze u 99 osob (1,6 %) [21]. Nejblíže stávající klinické praxi je uspořádání nedávné studie, která retrospektivně hodnotila výsledky MRI u nedementních pacientů, kteří byli k vyšetření indikováni pro podezření na organický původ duševní poruchy [21]. Šlo tedy o jasně cílené vyšetření. Nálezy byly pozitivní u 38 (15 %) pacientů z 253. U 32 pacientů byl nicméně nález hodnocen jako nespecifický, s omezeným dopadem na léčbu a prognózu. Významný nález vedoucí ke změně léčby byl učiněn u šesti pacientů s psychiatrickou poruchou spojenou s neurologickým nálezem, s atypickým začátkem duševní poruchy a náhlou změnou osobnosti [20]. Jiná nedávná studie sledovala výskyt patologických nálezů na CT a MRI u 435 psychiatrických pacientů napříč diagnostickým spektrem. Při skríninkovém vyšetření byl nález pozitivní jen ve 3 % případů. Pokud bylo vyšetření indikováno pro podezření na organicitu, byl nespecifický nález učiněn u 16 % vyšetřených a abnormální u 14 % [18]. Na základě těchto nálezů nelze, ve shodě s většinou autorů, považovat strukturální zobrazovací vyšetření mozku za rutinní vyšetření bez jasné klinické indikace [21]. Mimo situace, kde je nutné akutní vyšetření, by měla být pro účely diferenciální diagnostiky upřednostňována MRI.

4 Zobrazovací metody u schizofrenie

V oblasti morfologického výzkumu mozku u schizofrenie in vivo patřilo prvních 6 desetiletí 20. století invazivní rentgenologické metodě - pneumoencefalografii (PEG). Nejčastějším nálezem bylo u nemocných se schizofrenií rozšíření mozkových komor [6]. Kritici však pokládali tyto nálezy za málo průkazné a argumentovali obtížemi při odlišení iatrogenní dilatace komorového systému [6]. Vzhledem k invazivnosti metody nebylo rovněž možno vyšetřovat obsáhlejší soubory nemocných.

Koncem 70. let 20. století ovlivnil klinický výzkum v psychiatrii rozvoj nových zobrazovacích metod. Již první práce autorů z londýnského Nortwich Park Hospital potvrdila metodou počítačové tomografie (CT) platnost výsledků PEG studií [6]. Následně byly nálezy jak komorové, tak korové atrofie u schizofrenie potvrzeny celou řadou studií. Dilatace mozkových komor patří mezi nepřesvědčivěji dokumentované morfologické nálezy u schizofrenie. V roce 1983 byla publikována první česká klinická studie vyšetření mozku schizofrenních nemocných počítačovým tomografem [7]. Výsledkem vyšetření 76 nemocných byl nález komorové atrofie u 30 % nemocných. U 26 % nemocných byl nalezen výrazný kognitivní deficit. Studie, podobně jako jiné práce z počátku 80. let, upozornila na obtížnost interpretace některých nálezů v klinické praxi [6]. Ne vždy je mozková atrofie doprovázena kognitivním deficitem a naopak kognitivní dysfunkce nemusí znamenat mozkovou atrofii [5]. Při vyšetření 30 hospitalizovaných schizofrenních nemocných popsali vztah frontální a temporookcipitální atrofie mozku k efektu farmakologické léčby [10].

Pro výzkum kognitivních funkcí však byly největším pokrokem funkční zobrazovací metody (funkční nukleární magnetická rezonance - fMRI, jednofotonová emisní počítačová tomografie - SPECT, pozitronová emisní tomografie - PET a magnetická spektroskopie - MRS).

Strukturální magnetická rezonance navazuje svou vyšší rozlišovací schopností na morfologické nálezy rozšířených komor u schizofrenních pacientů, které byly potvrzeny s využitím CT na konci 80. let. Je k dispozici více než 200 MR studií [5] sledujících změny mozku u schizofrenních jedinců. Z toho 77% studií potvrdilo rozšíření postranních komor a 67% rozšíření 3. komory [5]. Regionálně se nejvíce strukturálních abnormalit koncentruje do oblasti temporálního laloku. Redukci objemu temporálního laloku nachází 62% ze 37 studií. Většina ze studií, které byly zaměřeny na temporální kůru, nachází redukci objemu gyrus temporalis superior, hipokampu, amygdaly a gyrus parahippocampalis [6]. Poněkud méně konzistentní jsou nálezy z frontálního laloku - redukci nachází 55% zaměřených studií. Přibližně 2/3 studií zaměřených na subkortikální struktury nalézají odchylky v oblasti talamu, corpus callosum a bazálních ganglií. MRI studie prokázaly, že častou změnou v mozku schizofrenních nemocných je úbytek šedé hmoty [7]. Úbytek je větší v temporální a prefrontální kůře. Pomocí MRI se podařilo také ukázat, že ačkoliv je rozšíření mozkových

komor a úbytek šedé hmoty přítomen i u nemocných v dětském věku a je většinou statický, u některých pacientů může přesto dojít k progresi atrofických změn [7].

Atrofické změny nejsou doprovázeny gliózou (zbytněním podpůrných buněk v mozku, které zhoršují činnosti mozku a tím i kognitivní funkce), jak by se dalo předpokládat při degenerativních změnách. Nepřítomnost gliové reakce je tak jeden z nepřímých důkazů teorie časného vzniku patomorfologických změn CNS u schizofrenie [9].

Zajímavé výsledky přinesla u schizofrenie MRS, která umožňuje měřit koncentraci fosfolipidových metabolitů. Ty se účastní mimo jiné tvorby a odbourávání fosfolipidových membrán, růstu dendritických trnů a synoptického prořezávání, tedy klíčových procesů v maturaci mozku. In vivo MRS studie nalézají nižší koncentrace fosfomonoesterů (PME) ve frontálních lalocích. V časných fázích onemocnění bylo kromě snížené koncentrace stavebních kamenů PME pozorováno zároveň zvýšení koncentrace fosfodiesterů (PDE), tedy produktů katabolismu [9]. Zdá se, že v časném stadiu schizofrenního onemocnění zachycuje MRS poruchu metabolismu membránových fosfolipidů v aktivní fázi, zatímco později tento proces patrně vyhasíná. Takové nálezy by mohly být vysvětleny odchýlnou maturací CNS schizofrenních jedinců v důsledku nadměrné synoptické eliminace v dané oblasti. Nejčastěji replikovaným nálezem protonové spektroskopie u schizofrenie je snížení NAA (N-acetylaspartát) v temporálních lalocích, zejména v hipokampu, nejčastěji oboustranně. Snížení signálu NAA bylo popsáno i ve frontálních lalocích [5]. Celkově jsou tyto nálezy nejčastěji interpretovány jako důsledek neuronální dysgeneze či degenerace. NAA v dorzolaterální prefrontální kůře koreluje s nižší klidovou dopaminergní aktivitou ve striatu zjištěnou pomocí SPECT [5]. Ukazuje se rovněž korelace mezi redukcí NAA v prefrontální oblasti s tíží negativní symptomatologie u schizofrenních jedinců [19].

5 Medicínské obrazy

Medicínské obrazy se používají ve většině medicínských oborů. Snímky z jednotlivých oborů se výrazně liší nejen obsahem informací, ale i způsobem pořizování a vlastnostmi obsahu. Na základě těchto odlišností je potom můžeme dělit do skupin. Podle oboru se spolu s obsahem obrazu mění i vlastnost, kterou v něm hodnotíme, nebo objekt, který v něm hledáme.

Můžeme provést dělení do následujících skupin.

- podle způsobu snímání
- obrazy skutečných scén
- obrazy vyjadřující zrakem nepozorovatelné vlastnosti
- podle barevnosti
- šedotónové
- pseudobarevné
- šedotónové s vloženou barvou
- barevné

Obrazy mohou vznikat snímáním *skutečné scény* nebo zobrazením prostorové nebo plošné *vlastnosti* části těla, která není opticky pozorovatelná. Toto zobrazení většinou vyjadřuje množství, popřípadě jiné vlastnosti, vlnění nebo záření, které je propouštěno, odráženo nebo vyzařováno částí těla.

Šedotónové obrazy dostáváme při rentgenovém vyšetření, vyšetření ultrazvukem (jak pulsní, kde je druhým rozměrem čas, tak kontinuální doppler), magnetické rezonance, radionukleovém vyšetření. U těchto snímků vyjadřuje stupeň šedi jak velké záření prostupuje tkání, kolik se ho od tkáně odráží nebo kolik ho ve tkáni vzniká. To znamená, že snímek dostaneme převodem neviditelného záření do oblasti viditelného světla a to většinou převedením jeho energie do stupnice šedi.

Některé metody jsou však natolik přesné, že dostáváme obrazy s větším počtem odstínů šedi než jsme schopni okem rozeznat. Protože lidské oko je v barevné oblasti mnohem citlivější než v oblasti odstínů šedi, převádí se tyto obrazy na takzvané *pseudobarevné*, ve kterých jsou barvy použity jen pro lepší odlišení jasu.

Další skupinou jsou *šedotónové obrazy s vloženou barvou*, která nese další doplňující informace. Příkladem těchto obrazů jsou snímky při vyšetření ultrazvukem tzv. barevným dopplerem, kde barva vyjadřuje rychlost i směr proudění krve.

Poslední velkou skupinou jsou barevné snímky se *skutečnými barvami*, které však mohou být zkesleny různými optickými jevy. Mezi tyto obrazy patří například endoskopické

snímky, snímky zubů, řezy tkáněmi. Zvláštní podskupinou jsou snímky vzorků barvených barviv, která reagují jen s určitou látkou. Tím dostáváme snímky s omezeným spektrem. Barvení většinou používáme ke zvýraznění vnitřní struktury tkáně.

6 Multicentrické MR studie

Data získané z multicentrických studií bývají zpravidla zasaženy mnohem složitějšími deformacemi na rozdíl od monocentrických, kde obrazy vykazují ve většině případů mezi sebou pouze rigidní prostorové transformace. Tyto transformace jsou způsobené pohybem pacienta a dají se odstranit poměrně lehce nalezením optimálního posunutí a rotace celého obrazu. Tento fakt platí v případě studií na jediném pacientovi, kdy se ještě nepracuje interindividuální anatomickou variabilitou. Multicentrické studie vnášejí do dalšího zpracování vedle obvyklých rigidních transformací a interindividuální variability dále i deformace způsobené variabilitou měřících přístrojů. Jednou z metod, která odstraňuje tyto odchylky, je zvolení jednoho referenčního subjektu, který absolvuje měření na všech přístrojích. Tenhle způsob je nevhodný nejen z ekonomických, ale i praktických důvodů. Výhodnější je použití tzv. fantomů, které nám simulují pacienta. V takovýchto případech je nutné zvolit přístroj, který se v rámci studie bere jako referenční. Daný fantom se pak měří i na dalších přístrojích a porovnáním s referenčním obrazem získáme vektorové pole vychýlení, které bude charakteristické pro každý přístroj. Toto vektorové pole se použije na reálný snímek z daného přístroje, a tak odstraníme deformace, které do měření daný přístroj vnesl.

6.1 Fantomy používané v MRI

MRI fantomy jsou antropogenní objekty, kterými lze testovat systémy magnetické rezonance. Fantomy jsou složeny z materiálů, které mají dobrý signál magnetické rezonance. Některé z nich jsou vodné roztoky s paramagnetickými vlastnostmi; speciální gely ze želatiny, agaru, polyvinylalkoholu, silikonu, polyacrylamidu; organické obohacené gely nebo žele obohacené o paramagnetické látky.

Obvykle je nutné upravit T_1 a T_2 relaxace vodných roztoků tak, aby obrazy mohli být získány v přiměřených rezonančních časech (tj. krátké TR). Paramagnetické kovové ionty se obvykle používají ke zmírnění přídavných relaxačních časů hydrogénu z vody.

Tab.1 Hodnoty T_1 a T_2 vodných roztoků různých druhů paramagnetických roztoků při použití magnetické indukce 1,5 T.

<i>Vodní roztok niklu</i>
$T_1(s) = 1/(632 [\text{Ni (mol/l)}] + 0.337)$
$T_2(s) = 1/(691 [\text{Ni (mol/l)}] + 1.133)$
<i>Nikl v 10 % želatiny</i>
$T_1(s) = 1/(732 [\text{Ni (mol/l)}] + 0.817)$
$T_2(s) = 1/(892 [\text{Ni (mole/L)}] + 4.635)$
<i>Vodní roztok manganu</i>

$$T_1(s) = 1/(5722 [\text{Mn (mol/L)}] + 0.0846)$$

$$T_2(s) = 1/(60386 [\text{Mn (mole/L)}] + 3.644)$$

Vodní roztok mědi

$$T_1(s) = 1/(606 [\text{Cu (mol/l)}] + 0.349)$$

$$T_2(s) = 1/(850 [\text{Cu (mol/l)}] + 0.0357)$$

Existují dva základní typy MRI fantomů: rozlišovací a RF homogenní.

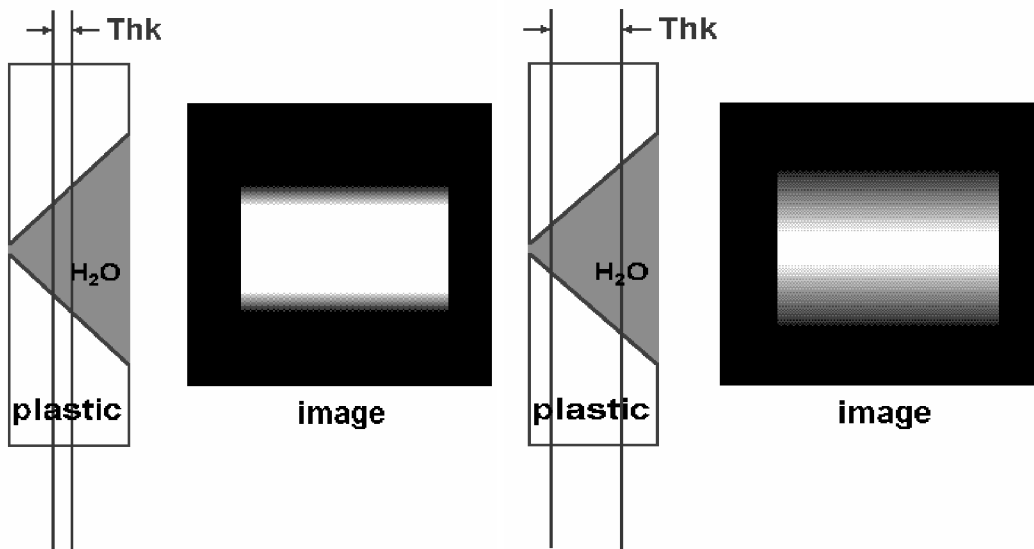
6.1.1 Rozlišovací fantom

Rozlišovací fantom lze použít pro testování několika prostorových vlastností zobrazovacího systému. Mezi prostorové vlastnosti patří rovinné rozlišení, linearita a poměr signálu k šumu v závislosti na poloze. Rozlišovací fantomy jsou zpravidla vyrobeny z plastu. Části z vnitřní strany fantomu jsou odstraněny, aby se vytvořil zkušební obrazec po naplnění vodným roztokem.



Obr. 6.1 Rozlišovací fantom [36].

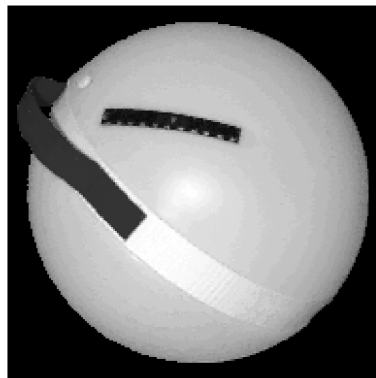
Série identické velikosti čtverců se používají pro testování linearity. Tři signálové standarty obsahují kapalinu se známou T_1 , T_2 , a ρ hodnotou. Tenká vrstva (Thk) je klínově řezaná v plastu. Šířka obrazu tohoto klínu se zvyšuje, jak se zvětšuje tloušťka vrstvy.



Obr. 6.2 Řez fantomem a ilustrace změny Thk na výsledný obraz [36].

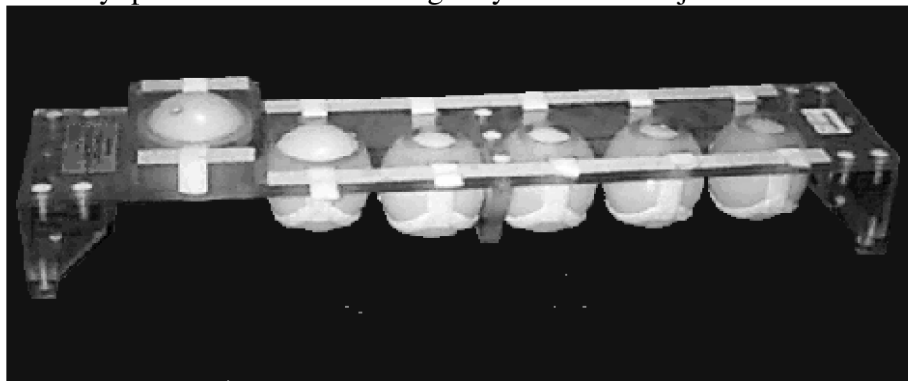
6.1.2 RF homogenní fantom

Homogenní fantomy jsou používány k testování prostorových rovnoměrností vysílání a příjmu RF pulsů z magnetických polí. Ideální situace pro většinu vysílacích / přijímacích cívek je prostorově jednotné B_{1T}, které zajistí jednotné střídání refokuzacních pulsů, a prostorově jednotné B_{1R}, které zajistí jednotné citlivosti celého zobrazovaného objektu.



Obr. 6.3 Homogenní fantom o průměru 27 cm [36].

Řada koulí může být použita k měření homogenity ve větším objemu.



Obr. 6.4 Pole homogenních fantomů [36].

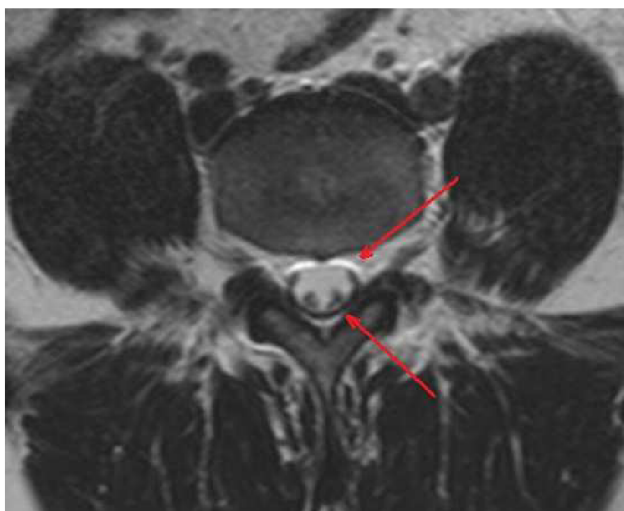
Zde je pole homogenních fantomů, které lze použít pro měření homogenity B_{1R} oblasti z povrchu cívky použité pro snímkování páteře.

7 Artefakty v MR

Artefakt je zobrazení nacházející se ve výsledném MR obraze, které neodpovídá reálnému rozmístění tkání. Jde o signálové intenzity zhoršující výsledný obraz, které vznikají z různých příčin. Nejčastější příčinou jsou fyzikální vlastnosti, ať už magnetického pole, nebo tkání lidského organismu. Vznik některých artefaktů lze potlačit, respektive je možné částečně nebo úplně zabránit jejich vzniku. Na základě tohoto faktu je možné rozdělit artefakty do dvou skupin. Do první skupiny patří artefakty, proti kterým je možné "bojovat" (např. aliasing), do druhé skupiny patří artefakty, které prakticky nelze nijak ovlivnit a bývají součástí výsledných MR obrazů (např. chemical shift, phase-encoded pohybový artefakt, susceptibilní artefakt).

7.1 Chemický posun

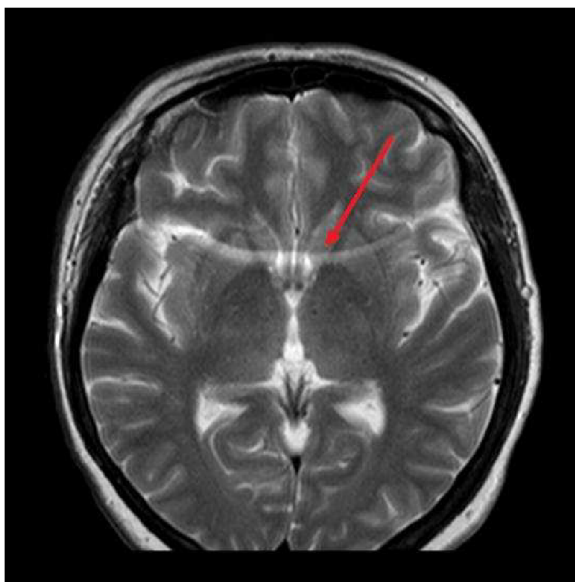
Chemický posun (angl. Chemical shift) se nejčastěji objevuje při MR vyšetření páteře v obraze těl obratlů a na okrajích meziobratlových plotének, při vyšetření orgánů dutiny břišní a při vyšetření orbit. Ve směru frekvenčního kódování MR systém využívá informaci o frekvenci k získání prostorové orientace ve tkáni. Protože voda ve tkáních a svalech má rozdílnou rezonanční frekvenci jako tuk, dochází k vzájemnému posunutí mezi vodním a tukovým obrazem právě ve směru frekvenčního kódování. Tato rozdílná frekvence způsobí chybu v prostorové informaci při rekonstrukci obrazu MR systémem a vytvoří chemical shift artefakt na rozhraní dvou struktur s rozdílnými rezonančními vlastnostmi [21]. V konečném důsledku dochází buď k absenci signálu na rozhraní voda-tuk a zobrazí se pouze signál vody a signál tuku je přiřazen navazujícímu pixelu s nižší frekvencí, nebo dojde ke zvýšení signálu, což způsobuje superpozice signálu posunutého tuku a vody. Při vyšetření orgánů dutiny břišní, páteře a při vyšetření orbit, kde se artefakt objevuje nejčastěji, se vytvoří černý okraj na jedné straně rozhraní mezi tukem a vodou a světlý okraj na opačné straně. Jednou z možností jak potlačit vznik chemical shift artefaktu je použití technik s potlačením tuku [21].



Obr. 7.1 Chemical shift artefakt. Přední okraj páteřní kanálu má vyšší intenzitu než zadní okraj [20].

7.2 Aliasing

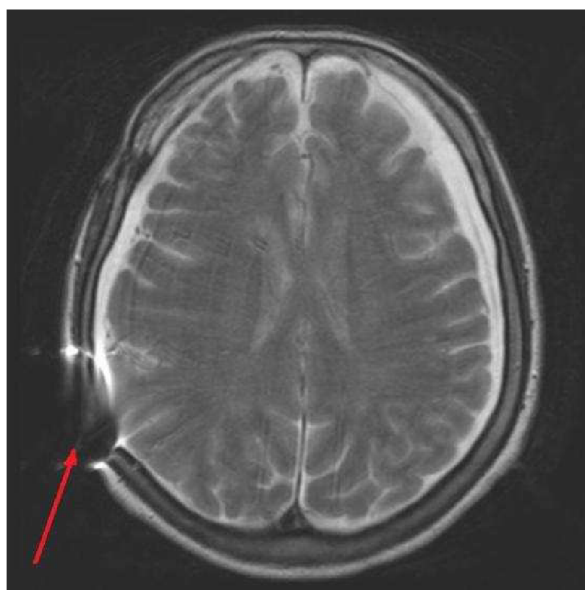
Aliasing, nebo wrap-around artefakt vzniká v případě, že je rozměr FOV (field of View) menší než šetřená oblast těla. Část těla, která leží za okrajem FOV se na výsledném obraze překlopí, respektive zobrazí na opačné straně MR obrazu. Je třeba poznamenat, že obraz se překlopí ve směru kódování. Jednou z možností jak předcházet vzniku tohoto artefaktu je nastavit FOV mimo snímání objem ve směru kódování [21]. Druhým řešením, jak předejít vzniku tohoto artefaktu je tzv. převzorkování (angl. oversampling). Ve směru frekvenčního kódování oversampling nezpůsobí zvýšení akvizičních časů, protože v tomto směru dokáže systém odebírat vzorky dvakrát rychleji. K zvýšení doby akvizice může dojít při oversampling ve směru fázového kódování z důvodu zvýšení počtu kroků ve směru fázového kódování. Z tohoto důvodu se oversampling používá právě ve směru frekvenčního kódování, kdy nedochází ke zvýšení doby akvizice. Při 3D sekvencích se může aliasing artefakt vytvořit ve všech třech směrech [25].



Obr. 7.2 Aliasing. Na obrázku jde vidět artefakt v podobě bílého pruhu uprostřed obrazu, kdy occipitální oblast hlavy vytváří artefakt uprostřed MR obrazu při vyšetření mozku [21].

7.3 Susceptibilní artefakt

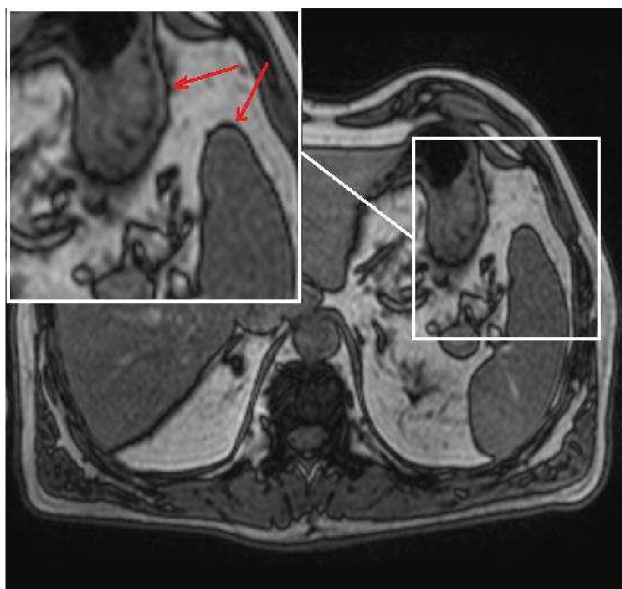
Susceptibilní artefakt vzniká výsledkem mikroskopických zvýšení a výkyvů v intenzitě magnetického pole, což způsobují blízké rozhraní látek (tkání) s rozdílnou magnetickou susceptibilitou (citlivost) [22]. Velký susceptibilní artefakt vzniká v okolí feromagnetických látek umístěných do diamagnetického prostředí, kterým je samozřejmě lidské tělo. Tyto výkyvy způsobí defazaci spin a tranzverzální magnetizaci okolních tkání. Výsledkem jsou světlá a tmavá místa s prostorovou distorzi okolních tkání. Tento artefakt je nejhorší při dlouhých echo časech a při gradient-echo sekvencích, kdy dochází k rychlému poklesu signálu defazací tranzverzální magnetizace. V přítomnosti nežádoucích látek v těle pacienta, které způsobují vznik susceptibilního artefaktu se používá spin-echo nebo fast spin-echo sekvence. Vyšší bandwidth a kratší echo čas vedou k potlačení artefaktu [26].



Obr. 7.3 Susceptibilní artefakt se na MR obraze zobrazí jako distorze obrazu v místě artefaktu [26].

7.4 Black Boundary artefakt

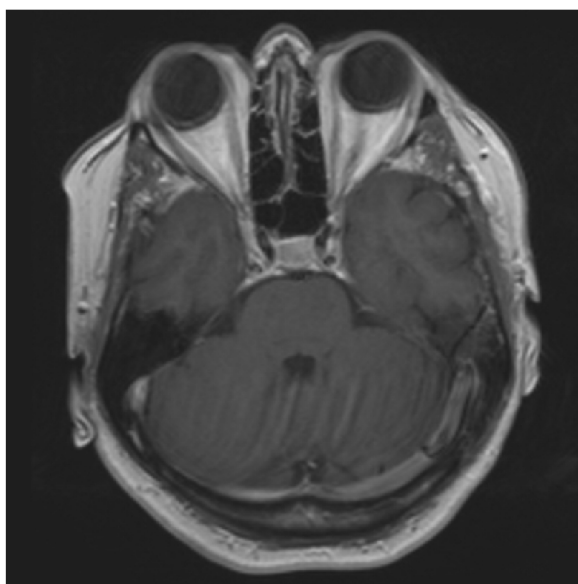
Black boundary (černý lem) artefakt je uměle vytvořený černý okrajový lem na rozhraní voda-tuk (např. rozhraní svaly-tuk). Artefakt je způsoben tím, že voxel na tomto rozhraní obsahuje částice tuku i vody a při rekonstrukci MR obrazu je výsledkem ostrého zobrazení přechodu mezi svalovou (voda) tkání a tukovou tkání. Často vypadá působivě, avšak nejde o reálnou anatomickou strukturu [25]. Artefakt vzniká nejčastěji na okrajích orgánů kolmo na směr frekvenčního kódování v sekvencích gradient-echo s out-phase echo časem.



Obr. 7.4 Black Boundary artefakt. Na rozhraní orgánů je vidět arteficiální černý lem [22].

7.5 Phase-encoded pohybový artefakt

Phase-encoded pohybový artefakt se zobrazí jako světlý šum, nebo střídání denzel orientovaných ve směru fázového kódování. Jde o pohybový artefakt, který vzniká pohybem během akvizice dat. Tento artefakt vzniká z různých příčin: pulsováním artérií (pulzativní artefakt), při polykání, dýchání, peristaltikou a pohybem pacienta. Pohyblivé objekty získají chybné pozice ve směru fázového kódování, které neodpovídá postoji nehybné tkáně ve stejné lokalizaci. Artefakt se liší od Gibbsova artefaktu [24], protože je roztažen téměř přes celou snímanou oblast, kdežto Gibbsův artefakt se zkracuje a ztrácí intenzitu postupně od rozhraní, které způsobilo vznik artefaktu. Phase-encoded pohybový artefakt lze redukovat několika způsoby v závislosti na příčině vzniku a lokalizaci. Artefakt z pulsní artérie lze potlačit prostorovým presaturačním motorem. Nasycením je stejně možné potlačit artefakty z polykání a dýchání. Pohybové artefakty lze dále potlačit použitím "triggeringových" technik, ať už při dýchání (respiratory triggering), nebo při srdeční činnosti (cardiac triggering).

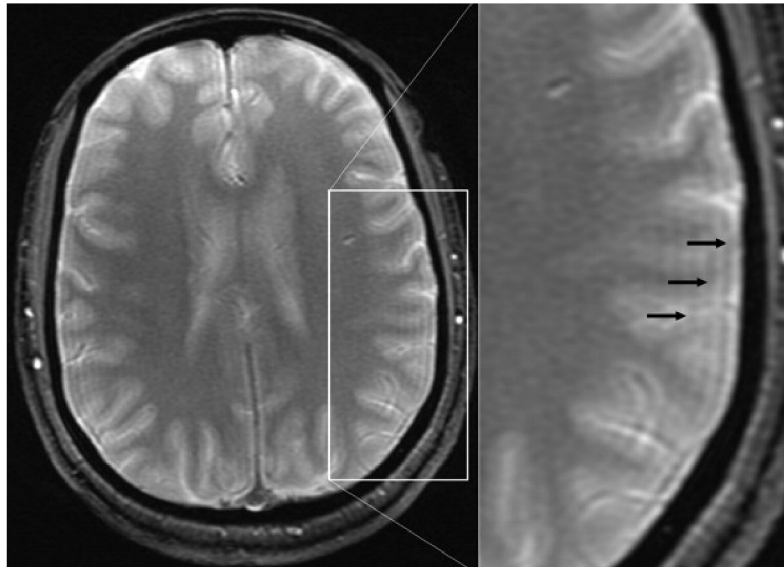


Obr. 7.5 Phase-encoded pohybový artefakt. Postkontrastní T₁ vážený MR obraz mozku, kde lze vidět v zadní jámě artefakty způsobené pulsováním cév [24].

7.6 Gibbs artefakt

Gibbs artefakt se zobrazí jako světlé nebo tmavé linie paralelně, těsně sousedící k oblasti s prudkou změnou intenzity (např. světlý mozkovo-míšňový mok k tmavé míše na T₂ váženém obraze). Artefakt může být viditelný i v jiných lokalizacích než při rozhraní mozku a lebky při MR vyšetření mozku. Tento artefakt je úzce spjat s konečným počtem prostorových kmitočtů při Fourierovy transformaci MR obrazu. Artefakt je způsoben tzv. Gibbsovým jevem, kde dochází k překmitu Fourierovy řady, což způsobí diskontinuitu [26]. Konečně, Gibbs artefakt vzniká podvzorkováním vysokých prostorových frekvencí, respektive nekompletní digitalizací echa. Z toho logicky vyplývá, že větší počet kroků kódování sníží

intenzitu a zúží linii artefaktu. Artefakt lze potlačit tzv. "vyhlazovací" filtrací (název závisí od výrobce MR systému), nebo zvětšením matice, případně zmenšením FOV.



Obr. 7.6 Gibbs (trunkačný) artefakt. Na obraze vidět jemné vlnkovité pruhy podél os parietale [27].

7.7 Zipper (zipový) artefakt

Artefakt s názvem zipper (zipový) artefakt vzniká opět z různých příčin. Na obraze se artefakt zobrazí jako přerušované linie orientované kolmo k ose frekvence. Nejčastější příčinou jsou hardwarové a softwarové chyby, hlavně robustnost magnetického pole způsobená rušivou radiofrekvencí vznikající nejčastěji z důvodu neúplného stínění (shielding) MR systému [23]. Ve většině případů se na obraze zobrazí větší množství rovnoběžných linií artefaktu.



Obr. 7.7 Zipper (zipový) artefakt. Na obraze se zobrazují podél celého MR obrazu rovnoběžné přerušované linie [21].

Podrobný seznam artefaktů MR zobrazení je uveden v [4].

8 Registrace obrazů

Registrace (lícování) obrazů je definována jako hledání geometrické transformace, která slícuje body a objekty jednoho obrazu s odpovídajícími body a objekty druhého obrazu. Oba obrazy přitom typicky představují pohled na stejný objekt, který ale mohl být pořízený různými pořizovacími metodami nebo v různých časech. Jindy je cílem registrovat obrazy pořízené od dvou či více různých subjektů, případně i registrace subjektu na atlas. Registrace obrazů je nejvíce využívána pro následující účely:

- Multimodální zobrazování a fúze obrazů v medicíně — registrace dat pořízených kombinací několika zobrazovacích modalit, například morfologických dat pořízených počítačovou tomografií (CT), magnetickou rezonancí (MR) a funkčních dat pořízených jednofotonovou emisní tomografií (SPECT) či pozitronovou emisní tomografií (PET). Registrace obrazových dat z několika modalit je podmínkou jejich důkladnějšího vizuálního zkoumání i případných počítačových analýz multimodálních dat. Analýza multimodálních dat se orientuje nejčastěji na:

- Hledání změn, komparace — porovnávání snímků pořízených v různých časech od stejného pacienta .

- Segmentace, rozpoznávání a klasifikace objektů — např. klasifikace tkání v multispektrálních obrazech, segmentace anatomických struktur v multispektrálních obrazech nebo klasifikace obrazů do jednotlivých tříd (zdraví, nemocní) jako podpora diagnostiky.

8.1 Formální zápis

Mějme dány dva obrazové soubory I a J a funkci S oceňující registraci obrazů, které jsou jí předány jako parametry. Předpokládejme dále, že optimální registrace je dosažena v minimu této funkce. Proces registrace poté můžeme definovat vztahem [2]:

$$T_{opt} = \arg \min_{T \in T} S(I, T(J)) \quad (7)$$

kde T vyjadřuje geometrickou transformaci, T je množina všech uvažovaných transformací (která je před výpočtem také určitým způsobem specifikována) a T_{cypT} je transformací v níž je dosaženo optimální registrace. Analogicky lze registraci definovat i pro funkce dosahující optimální registrace v maximu [2].

8.2 Metody registrace

Podle způsobu jakým postupujeme, můžeme vyčlenit pět nejvýznamnějších metod registrace[8]:

- Interaktivní metody

- Registrace pomocí korespondencí značek
- Korespondence hranic oblastí
- Maximalizace globální podobnosti
- Registrace využívající integrální transformace

8.2.1 Interaktivní metody

Interaktivní metody představují lícování obrazů pod vizuální kontrolou operátora. Uplatňují se především v případech, kdy by bylo obtížné použití ostatních metod. Tedy především při silné deformaci zobrazených objektů, malé velikosti překrývající se oblastí, nízkém kontrastu apod. Operátor zpravidla vyznačuje v obrazech korespondující si body a na základě jejich polohy je pomocí systému lineárních rovnic vypočtena výsledná transformace.

8.2.2 Registrace pomocí korespondencí značek

Tento typ registrací se v anglické literatuře označuje jako label-based registrace. V duchu klasického členění registrací (např. devíti-dimenzionální schéma pro klasifikaci registrací v medicínském prostředí dle Maintze a Viergevera [18]) se typicky jedná o vnější registrace, kdy jsou do registrovaných dat zavedeny dodatečné informace, například ve formě značek (např. stereotaktický rám při neurochirurgických výkonech), které nám usnadní nalezení optimální transformace.

8.2.3 Korespondence hranic oblastí

Při těchto metodách je základním předpokladem segmentace objektů v obrazech a stanovení jejich hranic. Následně dochází k aplikaci algoritmů umožňujících, na základě nalezených hranic, určení hledané registrační transformace. Typickými představiteli těchto algoritmů je například Houghova transformace či metoda „klobouk a hlava“.

8.2.4 Maximalizace globální podobnosti

Tyto metody se v anglické literatuře označují jako voxel-based registrace. Registrace dat v tomto případě závisí na zvolení vhodné podobnostní míry a její globální optimalizaci (hledání globálního maxima nebo minima) na prostoru uvažovaných transformací. Vyhodnocování algoritmů tak probíhá pouze na základě intenzit voxelů či pixelů obsažených v obrazech, přičemž se využívá informace z celého datového souboru. Výhodou těchto metod je, že není vyžadována segmentace a většinou ani výrazné předzpracování obrazů. Tento typ registrace je nejčastěji používanou metodou v neurozobrazování. Vzájemná informace bývá používána jako globální podobnostní míra.

8.2.5 Registrace využívající integrální transformace

I tyto metody lze zahrnout pod pojem voxel-based registrace. Využívají skutečnosti, že integrální transformace (například Fourierova) mají v případě translace, rotace a změny

měřítka své transformanty ve frekvenční oblasti. Tedy na základě výpočtu transformace obrazů je možné efektivně určit optimální registraci.

9 Afinní registrace

Afinní transformace je jednou z nejpopulárnějších transformací používaných při registraci obrazů.

Začíná stanovením optimálních devíti nebo dvanácti parametrů afinní transformace, pomocí kterých jsou pak obrazy slícovány. Tento krok se obvykle provádí automaticky minimalizací (nebo maximalizací) určitých vzájemných funkcí obrazů, jako jsou podobnostní míry vycházející z korelace nebo informační entropie.

Afinní transformace

Afinní transformace jsou vyjádřeny vztahem $P' = PA$, kde P je bodem, který transformujeme maticí A . Platí $P' = [x' \ y' \ w'] = PA = [x \ y \ w]A$. Matice A reprezentuje jednotlivé transformace, které mohou být i skládány.

Afinní transformace souřadnic nám umožňují bod P posunout, otočit, změnit jeho měřítko a v případě použití dvanácti parametrové transformaci i skosení.

Posunutí

Transformace posunutí nebo také translace bodu $P[X, Y]$ je určena vektorem posunutí

$$p = (X_T, Y_T) = (X' - X, Y' - Y) \quad (8)$$

Aplikací této transformace na bod P získáme bod P' o souřadnicích

$$X' = X + X_T \quad (9)$$

$$Y' = Y + Y_T \quad (10)$$

Maticové vyjádření transformace posunutí má pro homogenní souřadnice tvar

$$A_T = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ X_T & Y_T & 1 \end{bmatrix} \quad (11)$$

Otáčení

Otáčením (*rotation*) bodu P kolem počátku soustavy souřadnic $O=[0,0]$ o orientovaný úhel α získáme bod P' o souřadnicích

$$X' = X \cos \alpha - Y \sin \alpha \quad (12)$$

$$Y' = X \sin \alpha + Y \cos \alpha \quad (13)$$

Maticové vyjádření transformace otáčení má pro homogenní souřadnice tvar

$$A_R = \begin{bmatrix} \cos \alpha & \sin \alpha & 0 \\ -\sin \alpha & \cos \alpha & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (14)$$

Změna měřítka

Změna měřítka (*scale, zoom*) je změnou velikosti objektu ve směru souřadnicových os. Pokud je absolutní hodnota koeficientu měřítkování v intervalu (0, 1), dochází ke zmenšení transformovaného objektu. Je-li absolutní hodnota koeficientu větší než jedna, dojde k prodloužení, je-li znaménko záporné, dochází k prodloužení či zmenšení v opačném směru.

Rovnice pro změnu měřítka bodu P mají tvar

$$X' = S_x X \quad (15)$$

$$Y' = S_y Y \quad (16)$$

kde S_x je koeficient změny měřítka ve směru souřadnicové osy x a S_y je koeficient změny měřítka ve směru souřadnicové osy y .

Odpovídající transformační matice má pro homogenní souřadnice tvar

$$A_S = \begin{bmatrix} S_x & 0 & 0 \\ 0 & S_y & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (17)$$

9.1 Podobnostní míry

Podobnostní míry (nebo též funkce) tvoří základ *voxel-based* registrací. Jedná se o funkce, které pro dané dva obrazy vrací míru jejich podobnosti. Optimální registrace je vždy dosaženo buď v globálním maximu funkce nebo v jejím minimu.

9.1.1 Kritérium stochastické změny znaménka (SSC)

Podstatou tohoto kritéria [37] je sčítání počtu průchodů nulou při výpočtu rozdílů intenzit (hodnot jasů) korespondujících obrazových bodů. Kritérium je odvozeno z neparametrické statistické teorie a obrazy jsou registrované v případě maximálního počtu průchodů nulou. Metoda předpokládá, že slícované obrazy jsou identické až na nekorelovaný šum s nulovou střední hodnotou, který má symetrické rozložení hustoty pravděpodobnosti. Tedy tato metoda uvažuje přítomnost šumu v obrazech.

9.1.2 Kritérium součtu absolutních hodnot rozdílů (SAVD)

Toto kritérium [38] je definováno vztahem:

$$SAVD(I, J, T) = \frac{1}{N} \sum_i |I(i) - T(J)(i)| \quad (18)$$

kde I a J jsou registrované obrazy, T je zkoumaná transformace, $I(i)$ představuje prvek na pozici i v obraze I (i může být i vektor několika souřadnic pro vícedimenzionální obrazy) a $T(J)(i)$ představuje prvek na pozici i v obraze, který vznikne aplikací transformace T na obraz J . N je celkový počet obrazových elementů v průniku obrazů.

Funkce *SAVD* je relativně výpočetně nenáročná. Uvažujeme-li i normalizační faktor $1/N$ je obor funkčních hodnot nezávislý na velikosti registrovaných dat. Obrázky jsou registrovány pro minimum funkce.

9.1.3 Kritérium součtu čtverců rozdílů (*SSD*)

Kritérium vychází z kritéria *SAVD* a je definováno vztahem:

$$SSD(I, J, T) = \sum_i (I(i) - T(J)(i))^2 \quad (19)$$

Předpokladem je, že k optimální registraci dochází, jestliže obrazy jsou identické. Pro tyto obrazy dostáváme hodnotu *SSD* rovnou nule. Pokud obrazy nejsou slícovány, vychází hodnota $SSD > 0$, tedy optima je dosaženo pro minimum funkce. Kritérium je vhodné jen pro monomodální obrazová data.

9.1.4 Vzájemná informace (*MI*)

Vzájemná informace (Mutual information) [39] je netradičním způsobem měření podobnosti dat. Odhaduje obecnou závislost dvou souborů dat. Registrace pomocí vzájemné informace je tedy robustnější a je vhodná i pro registraci dat získaných z různých zobrazovacích modalit. Algoritmy pro její výpočet jsou velmi obecné a jsou použitelné pro široké spektrum dat. Více o vzájemné informaci a jejím použití bude popsáno v kap. 13.2.

9.2 Optimalizační metody

Optimalizace lze definovat například jako obor zabývající se určením nejlepšího řešení jistého matematicky definovaného problému. Je zřejmé, že pro rozsáhlý prostor transformací se jedná o velmi netriviální úlohu. Existuje celá řada optimalizačních metod, z nichž se v této práci zaměříme na úplné vyhledávání a genetické algoritmy. Tato práce se optimalizací nezaobírá a dané metody jsou zde uveřejněné jako ukázka možností pro optimalizaci.

9.2.1 Úplné vyhledávání

Nejjednodušším možným postupem je úplné prohledávání prostoru transformací. Výhodou tohoto postupu je to, že nám zaručuje nalezení globálního maxima podobnostní funkce. Tuto výhodu ovšem převažuje několik zásadních nedostatků:

- Výpočetní náročnost — jak již bylo zmíněno, prostor transformací může mít, a také většinou má, mnoho dimenzí (registrace v této práci pracují s prostorem transformací až do dimenze 9, což odpovídá devíti parametrům afinní transformace). Už malý rozsah parametrů v jednotlivých dimenzích nám způsobí, že nebudeme schopni použít tento postup v rozumném čase. Jako příklad může uvažovat 3D obraz o rozměrech 200 x 200 x 40 voxelů a požadavek registrovat posuny v intervalu (—50; 50) voxelů ve směru všech os. Jednoduchým výpočtem dostáváme, že podobnostní funkci bude třeba vyhodnotit 1 000 000 x pokaždé pro obraz obsahující 1 600 000 voxelů. Už takové, na první pohled jednoduché zadání povede na

současném běžně používaném hardwaru k výpočtům trvajícím několik desítek minut, spíše však hodin, což je neakceptovatelné.

- Spojité parametry — z podstaty definice úplného vyhledávání je problémem registrace spojitých parametrů. Typickým příkladem je změna měřítka, protože ta představuje nekonečně mnoho testovatelných transformací. Pro takovéto parametry je třeba zavést předem definovanou velikost kroku, po které bude algoritmus postupovat. Tento „trik“ nám pomůže i v případě, kdy potřebujeme touto metodou registrovat například posuny se sub-voxelovou přesností.

9.2.2 Genetický algoritmus (GA)

Genetické algoritmy jsou inspirovány evoluční biologii. Evoluce je ve své podstatě metodou, která hledá optimální řešení nad množinou velkého množství možností. Genetické algoritmy se snaží simulovat evoluční procesy ve snaze dosáhnout optima řešeného problému.

Vlastní algoritmus má dvě fáze. V první fázi je náhodně vygenerován předem stanovený počet jedinců (prvků prostoru možných řešení), označovaný jako populace nebo též první generace. V dalších fázích se poté neustále opakuje proces tvorby další generace z generace předchozí, přičemž je snahou nalézt lepší řešení než v generaci předchozí. Celý proces končí po dosažení předem daného počtu generací nebo nalezení dostatečně dobrého řešení.

Tvorba další generace sestává z několika opakujících se kroků. Nejprve jsou jedinci seřazeni podle hodnoty jejich vyhodnocovací funkce (v terminologii GA označována jako fitness funkce, v našem případě se jedná o míru podobnosti). Následně jsou vybráni 2 jedinci (čím větší fitness, tím větší pravděpodobnost výběru), ti jsou s určitou pravděpodobností (obvykle více než 50%) zkříženi a s menší pravděpodobností (obvykle do 5%) je u nich provedena mutace. Výslední jedinci přechází do nové generace. Je také možné do nové generace přímo přenést jedince s velmi dobrou hodnotou fitness a zachovat je tak pro další evoluci (tzv. elitismus). Tyto kroky jsou opakovány tak dlouho dokud není v nové populaci dostatečný počet jedinců.

Jednotlivé prvky prostoru řešení (v našem případě prostoru transformací) jsou obvykle zakódovány do bitových řetězců, což nám usnadňuje proces křížení a mutace. Při křížení jsou bitové řetězce jedinců rozděleny v určitém místě a jejich části vyměněny. Při mutaci dochází k jednobitové změně na náhodném místě v bitovém řetězci.

9.3 Stupeň interpolace

Dalším faktorem ovlivňujícím výsledek je stupeň interpolace používaný při převzorkování transformovaných obrazů. Interpolace stupně 0 se také označuje termínem interpolace typu nejbližší soused. Dalším stupněm je interpolace lineární, kdy se pro určení hodnoty voxelu používá interpolace mezi čtyřmi sousedními pixely v případě 2D obrazů a mezi osmi voxely v případě 3D obrazů. Interpolace vyšších řádů, jako je kvadratická, nebo

kubická nebo splajnová interpolace se používají méně často pro svou vyšší výpočetní náročnost.

9.3.1 Interpolace typu nejbližší soused

Interpolace typu nejbližší soused (Nearest - neighbor interpolation) je nejjednodušší metoda interpolace, která pro obrazový bod mimo rovnoměrnou obrazovou mřížku prostě zopakuje hodnotu jasu z nejbližšího obrazového bodu na rovnoměrné obrazové mřížce. Tedy pro účely převzorkování při transformaci se skutečná obrazová funkce aproximuje funkcí po částech konstantní.

9.3.2 Interpolace inverzní vážené vzdálenosti

Často používanou metodou v případech interpolace nerovnoměrně vzorkovaných dat je interpolace pomocí inverzní vážené vzdálenosti (inverse distance weighted - IDW). IDW metody jsou založené na předpokladu, že interpolační plochy by měly být ovlivněny nejvíce v blízkých bodech a méně ve vzdálenějších bodech. Interpolační plocha je vážený průměr rozptylu bodů. Váhy přidělené jednotlivým bodům se snižují. Tyto typy metod se používají zejména u nelineárních registrací, kde vlivem vychýlení obrazových bodů z původní, rovnoměrné obrazové mřížky, dostáváme výsledný obraz ve formě nerovnoměrně rozložených obrazových bodů.

9.3.2.1 Shepardova metoda

Nejjednodušší forma IDW interpolace je někdy nazývaná jako Shepardova metoda [29]. Popisuje ji rovnice

$$F(x, y) = \sum_{i=1}^n w_i f_i \quad (20)$$

kde n je počet bodů, f_i je hodnota v daném bodě a w_i je váha pro každý bod obrazu. Klasický předpis váhové funkce

$$w_i = \frac{h_i^{-p}}{\sum_{j=1}^n h_j^{-p}} \quad (21)$$

kde p je libovolné kladné číslo, nazývané *power parametr* (typická hodnota $p = 2$) a h_j je vzdálenost bodů

$$h_i = \sqrt{(x - x_i)^2 + (y - y_i)^2} \quad (22)$$

kde (x, y) jsou souřadnice známého bodu a (x_i, y_i) jsou souřadnice počítaného bodu. Váhová funkce se liší a nabírá hodnoty od jedné v počítaném bodě k hodnotě blížící se nule. Inverzní váhová vzdálenost se počítá z následujícího vztahu

$$w_i = \frac{\left[\frac{R - h_i}{Rh_i} \right]^2}{\sum_{j=1}^n \left[\frac{R - h_j}{Rh_j} \right]^2} \quad (23)$$

kde h_i je vzdálenost od interpolovaného bodu, R je vzdálenost od bodu interpolace k nejvzdálenějšímu rozptýlenému bodu a n je celkový počet bodů. Touto rovnicí bylo dokázáno, že dává lepší výsledky než klasická rovnice uvedená výše [30].

Váhovací funkce je funkce Euklidovské vzdálenosti a je radiálně symetrická. Shepardova metoda je používána s oblibou díky své jednoduchosti.

10 Nelineární registrace

V mnoha aplikacích, které zpracovávají medicínské obrazy nejsou lineární registrace dostatečně účinné, proto jsou používány nelineární metody. Někdy se tyto metody označují i jako pružné, elastické nebo deformační registrace (deformable registration). Na rozdíl od globálních lineárních mapovacích funkcí popsaných výše, nelineární transformace jsou prostorově závislé. To znamená, že jsme s nimi schopní mj. potlačit lépe individuální anatomickou variabilitu a potlačit geometrické zkreslení. Hlavní myšlenka spočívá v nalezení lokálních sil, které deformují obraz. V konečném důsledku získáme deformační vektorové pole, které nám reprezentuje vychýlení jednotlivých pixelů/voxelů.

Existují dvě základní skupiny nelineárních registrací používané v medicínských aplikacích: parametrické a neparimetrické.

10.1 Parametrická nelineární registrace

Parametrické registrace se omezují na stanovení parametrů potřebných k registraci. Výsledné nelineární transformace jsou vlastně kombinacemi bazových funkcí, přičemž parametry této kombinace je potřeba vypočítat, a to sestavením a vyřešením soustavy lineárních rovnic. Kombinace bazových funkcí bývá označována jako interpolant, viz např (31). Jako bazové funkce se pro prostorové transformace nejčastěji v literatuře vyskytují Jako interpolace se používají radiální bazové funkce (RBF) nebo B-spline křivky.

10.1.1 Radiální bazová funkce

Metody registrace, založené na odpovídajících si kontrolních bodech mezi deformovaným a nedeformovaným obrazem, jsou jedním z nejčastěji řešených úkolů registrace obrazů. Pozice těchto bodů můžeme nalézt manuálně, poloautomaticky nebo automaticky. Při takhle zadaném problému registrace intenzita obrazu nezasahuje do výpočtu.

Interpolační transformační funkce nebo pole posunutí (displacement field) $\vec{u}(x_i)$ musí splňovat

$$\vec{u}(\vec{p}_i) = \vec{q}_i \quad (24)$$

kde \vec{p}_i tvoří daný vektor bodů v referenčním obraze a \vec{q}_i jsou odpovídající body v deformovaném obraze. Pole posunutí je obecně dáno

$$\vec{u}(x) = \sum_{i=1}^N c_i U(r) + A \vec{x} + \vec{b} \quad (25)$$

kde $\vec{A}\vec{x} + \vec{b}$ je afinní transformace, N je počet odpovídajících si bodů a $U(r)$ je radiální bázová funkce závisající na Euklidovské vzdálenosti. Kombinace výše uvedené rovnice vede na soustavu lineárních rovnic, které je možné řešit jak analyticky tak numericky.

Jedno z několika bázových funkcí je i funkce, která je založená na modelování fyzikálních vlastností „tenkého plechu“ (thin plate spline - TPS).

10.1.2 Thin plate splines (TPS)

Autorem této bázové funkce je Fred Bookstein z Univerzity Michigan, který ji zveřejnil roku 1989 v [2].

Tato funkce je založená na modelu deformace nekonečného a nekonečně tenkého kovového plechu. Sít souřadnic (imaginární kovový plech) se umístí na referenční objekt a následně se tvaruje tak, aby se dosáhla shoda. Rozdíly mezi objekty vystihuje deformace původní sítě.

Změna polohy odpovídajících si bodů na ploše definované osami x a y oproti referenčnímu objektu se zobrazí buď nakloněním, otočením nebo přehnutím tohoto imaginárního plechu.

Míra prohnutí vyjadřuje množství energie potřebné k ohybu plechu (deformační energie v zahraniční literatuře se označuje jako „bending energy“). Čím je deformace plechu lokálnější, tím je potřeba vyšší deformační energie.

Výhodou této metody je možnost rozlišení lineární deformace od nelineární. Deformační energie pro afinní složku změn je nulová, protože nedochází k ohnutí imaginárního kovového plechu. Nelineární složka působí na každý bod jiným způsobem.

Interpolační funkce $f(x,y)$ má tvar

$$f(x, y) = a_1 + a_x x + a_y y + \sum_{i=1}^p w_i U(\|(x_i, y_i) - (x, y)\|) \quad (26)$$

kde $U(r_{ij})$

$$U(r_{ij}) = r_{ij}^2 \log r_{ij} \quad (27)$$

r_{ij}^2 je druhá mocnina vzdálenosti mezi body i a j . Na začátku analýzy metodou TPS zvolíme referenční objekt. Z referenčního objektu vypočteme matici deformační energie L_p^{-1} , kde p je počet odpovídajících si bodů.

Pro matici L platí, že

$$L = \begin{bmatrix} P & Q \\ Q^T & O \end{bmatrix} \quad (28)$$

kde O je matice nul 3×3 . Dále

$$P = \begin{bmatrix} 0 & U(r_{12}) & U(r_{13}) & \dots & U(r_{1p}) \\ U(r_{21}) & 0 & U(r_{23}) & \dots & U(r_{2p}) \\ U(r_{31}) & U(r_{32}) & 0 & \dots & U(r_{3p}) \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ U(r_{p1}) & U(r_{p2}) & U(r_{p3}) & \dots & 0 \end{bmatrix} \quad (29)$$

Pro matici Q platí

$$Q = \begin{bmatrix} 1 & x_1 & y_1 \\ 1 & x_2 & y_2 \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ 1 & x_p & y_p \end{bmatrix} \quad (30)$$

kde x, y jsou souřadnice odpovídajících si bodů referenčního obrazu. Vlastní vektory matice deformační energie jsou závislé pouze na konfiguraci referenčního obrazu. Hodnoty odpovídajících vlastních čísel jsou závislé na míře lokalizace příslušné transformace. Afinním změnám tvaru odpovídají první tři nulová vlastní čísla.

10.1.3 B-spline křivky

B-spline křivky jsou polynomické flexibilní křivky. Pro 3D deformační pole můžeme psát:

$$\vec{u}(x, y, z) = \sum_{l=0}^3 \sum_{m=0}^3 \sum_{n=0}^3 B_l(u) B_m(v) B_n(w) \phi_{i+l, j+m, k+n} \quad (31)$$

kde B_l reprezentuje l -tou B-spline křivku a $\phi_{i+l, j+m, k+n}$ je kontrolní bod mřížky $n_x \times n_y \times n_z$. B-spline křivky se často používají v registraci s využitím vzájemné informace jako podobnostní míry.

10.2 Neparаметrické nelineární registrace

Neparаметrické registrace se opírají o fyzikální zákony např. mechaniku těles. Řešení transformace může být méně účinné, ale nabízí zvýšení flexibility registračního procesu. Můžeme zde řadit např. lineární elastické registrace anebo viskoelastické registrace. V téhle diplomové práci se těmito registracemi nezabýváme.

11 Artefakt způsobený intenzitní neuniformitou

Intenzitní artefakty způsobené nelinearitou v přenosu obrazové informace (Intensity Non-uniformity - INU) jsou častým jevem při zobrazování pomocí magnetické rezonance. Občas jsou tyto artefakty natolik závažné, že dochází k degradaci kvality obrazu, a mohou tak zasahovat do hodnocení obrazu např. pomocí klasifikačních algoritmů apod. INU artefakty jsou spojené s umístěním cívky. Lze je minimalizovat, nikoli však zcela vyloučit, optimálním dizajnem cívky a jejím následním laděním. Nesprávné cívky nebo poloha pacienta mohou produkovat jemné nebo v některých případech závažné artefakty. K INU artefaktu a degradaci obrazu může dojít také v dokonale fungující cívce, pokud není optimalizována. INU artefakt může také vzniknout z provádění ultrarychlého zobrazování s cívkami, které nebyly určeny pro tento typ zobrazování. Znalost různých příčin artefaktů nám umožňuje optimalizovat obraz pomocí speciálního softwaru [33].

Lokální cívky jsou všeobecně uznávány jako prospěšné v klinických studiích, protože často poskytují výrazné zlepšení poměru signálu k šumu v porovnání s tělovými cívkami. Nicméně, toto zlepšení je typicky realizováno na úkor degradace pole homogenity výsledného obrazu. Tato nehomogenita může vést k INU artefaktem, které jsou obvykle na první pohled jen málo patrné a můžeme je ignorovat, avšak občas může vést i k degradaci obrazu.

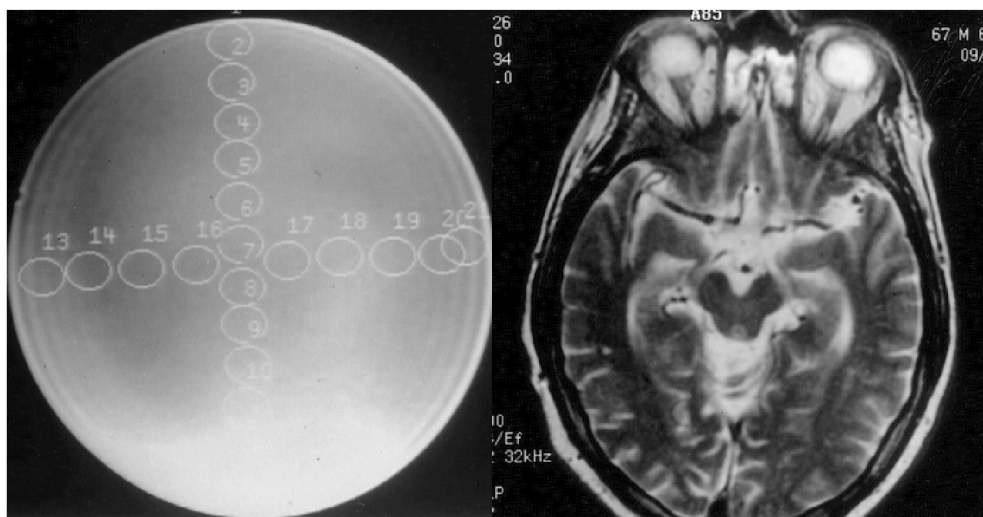
INU artefakty mohou být rozděleny:

- na artefakty způsobené lokálními cívkami,
- z důvodu umístění nebo nesprávným nastavením, nebo
- v závislosti na poruše lokální cívky a chybné funkci systému.

11.1 INU artefakt způsobený lokální cívkou

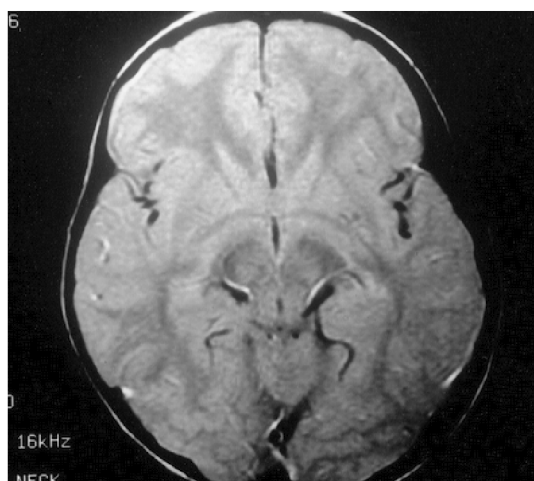
Rezonanční antény lokálních cívek se skládají z prvků, které jsou naladěny na Larmorovou frekvenci. Tyto antény jsou obvykle navrženy tak, aby pomáhali vyhodnotit konkrétní anatomické oblasti. Citlivost antény klesá se zvyšující se vzdáleností. V důsledku toho je citlivost lokální cívky reprezentována v obraze jako gradient intenzity [33].

Lokální cívky jsou často klasifikovány na základě geometrického uspořádání jako povrchové cívky a objemové cívky. Povrchové cívky jsou obecně rovinné nebo křivočaré, s citlivostním profilem nebo intenzitním sklonem překrývající se podél osy kolmé k rovině cívky. Objemové cívky obklopují vyšetřovanou část pacienta s anténními vodiči, z nichž každý přispívá k celkové citlivosti profilu tak, že citlivostní gradient se projevuje radiálně dovnitř z relativního obvodu objemu antény. Proto je tato míra gradientu mnohem výraznější s cívkou s kvadrátovým povrchem, než objemová kvadrátová klec.



Obr. 11.1 Intenzitní gradient klece s kvadraturní objemovou cívkou. a) Axiální MR obraz fantomu, b) odpovídající axiální T2-vážený MR obraz mozku [33].

Další INU artefakt je známý jako místní artefakt intenzitního posunu [33]. Tento artefakt je výsledkem posunu různých pozic obrazových voxelů ve vztahu k přijímací anténě a projevuje se jako diagonální vzor asymetrického intenzitního signálu v axiální rovině. Zvýšení intenzity signálu s frekvencí je způsobeno v důsledku indukovaných vířivých proudů uvnitř vzorku. Tyto vířivé proudy v kruhovém uspořádání ve vzorku vytvoří magnetické dipóly. Mohou mít buď aditivní nebo subtraktivní účinek [34]. Tento artefakt je pozorován pouze v axiální rovině, protože tam není žádný signál. V systému MR je vidět aditivní efekt v pravém horním kvadrantu a vektorové odčítání od magnetických momentů je vidět v levém dolním kvadrantu obrázku (obr.11.2).

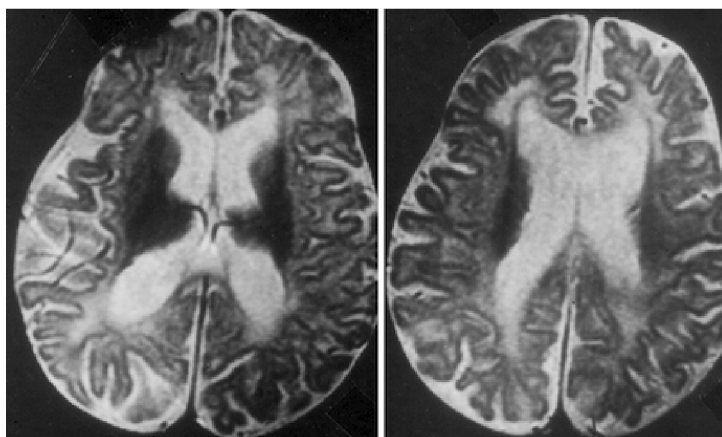


Obr. 11.2 Místní intenzitní artefakt posunu. Axiální PD-vážený MR obraz mozku ukazuje místní posunový artefakt s charakteristickým diagonálním vzorem [33].

Místní intenzitní artefakt posunu je výraznější s povrchovými cívkami, než s objemovými cívkami. Tento artefakt je možné minimalizovat, ale ne eliminovat, optimálním dizajnem cívkou a laděním. Rozdíly v intenzitě jsou zhoršeny při nerovnoměrném zatížení cívkou, špatné fázi ladění v kleci, nebo špatném umístění cívkou vzhledem k anatomické oblasti zájmu.

Nerovnoměrné zatížení cívký dále zhoršuje kvalitu obrazu a má vliv na výstupní impedance cívký, čímž se sníží maximální dosažitelný poměr signálu k šumu.

S artefakty spojenými s intenzitou signálu se často lékaři setkávají při rutinním klinickém vyšetření a jsou nejednou ignorovány. U pacientů s onemocněním bíle hmoty (např., dysmyelinogenická leukodystrofie obr.11.3) INU artefakty mohou bránit správnému určení rozsahu nemoci, protože intenzita signálu a symetrie je nesmírně důležitá v diagnostice tohoto onemocnění.

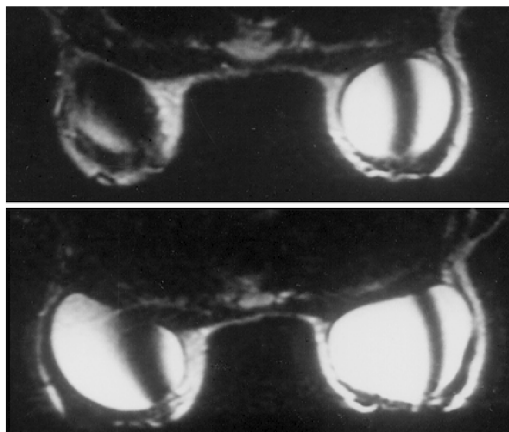


Obr. 11.3 Místní intenzitní artefakt posunutí u dítěte s difúzní dysmyelinogenickou leukodystrofií. Axiální MR obrazy ukazují místní intenzitní posun s asymetrickým vzhledem. Diagonální intenzitní změna je opačná než na obrázku 11.2 v důsledku opačné polaroty konstantní magnetické indukce [34].

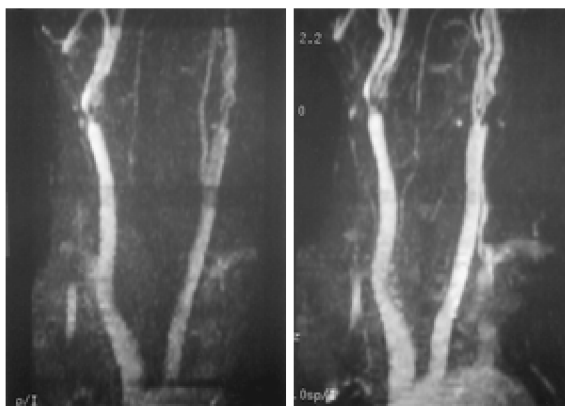
11.2 INU artefakty způsobené polohou nebo nesprávným nastavením

Polohovací chyby

INU artefakty mohou být také důsledkem nesprávné polohy cívký nebo pacienta. Nesprávné umístění kvadrátúrní cívký může vést k těžkým (obr.11.4), nebo jemným (obr. 11.5) INU artefaktem. Kvadrátúrní cívký, které je obrácená oproti B_0 bude mít za následek rušení signálu v oblastech, kde je signál nejvíce očekáván za normálních podmínek. To je způsobeno tím, že fáze jedné kvadrátúrní cívký je inverzní ve srovnání s ostatními na vstupu kvadraturního slučovače [33].



Obr. 11.4 Těžký INU artefakt způsobený nevhodným umístěním cívký. Axiální MR obrazy ukazují závažné INU artefakty [33].

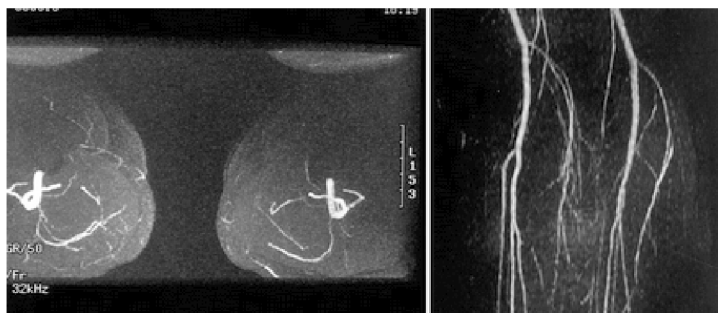


Obr. 11.5 Jemné INU artefakty způsobené nevhodným umístěním kvadráturní povrchové cívky. a) MR angiogram z aortálního oblouku a karotid ukazuje jemné artefakty způsobené orientací vinutí 180° proti B_0 (horní a dolní konec se vyměnil). b) Odpovídající MR angiogram získaný s cívkou správně umístěnou [33].

Nesprávné nastavení

INU artefakty a degradace obrazu se může objevit i v dokonale fungujících cívkách pokud nejsou optimalizovány. Například kvalita angiografie MR je mimořádně závislá na dosažitelných poměrech kontrastu k šumu, což představuje poměr krve a pozadí tkáně.

Přijímaný signál je úměrný velikosti voxelů a je relativně konstantní v podobných typech tkání v celé sekci. Stacionární signál je potlačen vysílacím impulsem, jehož amplituda závisí na průměrné hodnotě signálu přijímaného od daného bodu. Potlačení amplitudy impulsu je pak nastavená hodnota dostatečně velká, což vede k téměř úplnému potlačení signálu v daných voxelích. Signál se objeví jasnější na povrchové cívce, která je umístěná v dané oblasti a vytváří nehomogenní intenzitní profil přes relativně homogenní media (obr. 11.6).

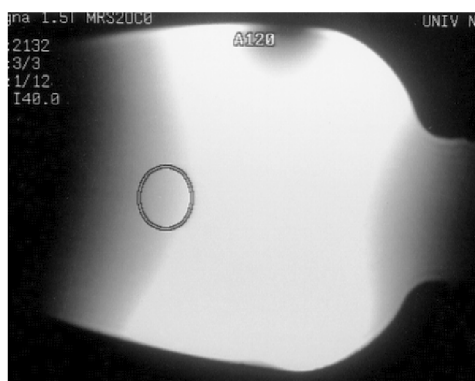


Obr. 11.6 Potlačení pozadí [33].

11.3 INU artefakty v závislosti na poruše lokální cívky a chybné funkci systému

Porucha mechanického oddělení kontaktu je jedním z nejčastějších nedostatků lokální cívky. Oddělené okruhy v cívce jsou aktivovány diodami, aby se zabránilo proudům během přenosu z těla cívky, což by mělo za následek lokální narušení pole a kolísání intenzity signálu v obraze. Mechanické uvolnění může být buď úplné nebo částečné a může způsobit vnitřní i povrchový ohřev pacienta. Závažné zobrazovací artefakty z důvodu úplného selhání rozpojení obvodů se jeví jako střídání světlých a tmavých pásem v blízkosti cívky (obr.11.7).

Tenhle typ artefaktu může být obtížné určit. Obrázek 11.8 ukazuje degradaci poměru signálu k šumu.

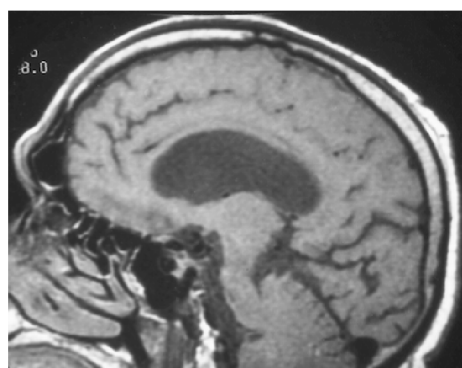


Obr. 11.7 INU artefakt kvůli oddělení obvodů v rameni cívkou. MR obraz fantomu ukazuje artefakt v rovině superior [34].

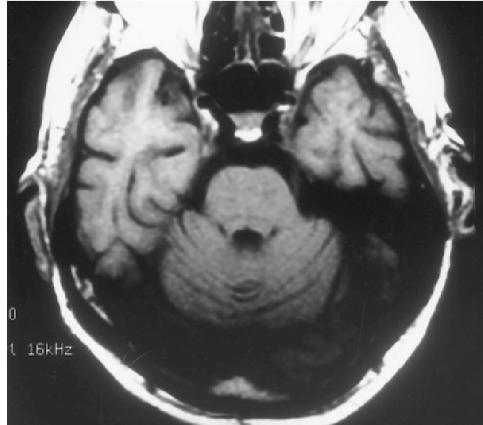


Obr. 11.8 Degradace obrazu v důsledku oddělení částí obvodu v povrchové kvadrurní pátevní cívce [34].

Kvadrurní cívkou vyžadují přesné nastavení fáze jednotlivých prvků, z nichž každá přispívá signálem pro vytvoření obrazu. Na rozdíl od místních INU artefaktů, artefakty indukované cívkou jsou vidět ve všech rovinách (obr. 11.9, 11.10).



Obr. 11.9 INU artefakt způsobený uvolněným šroubkem v plastovém pouzdře na cívce. Sagitální T1-vážený MR obraz mozku ukazuje jemné stínování v rovině posterior i inferior [33].



Obr. 11.10 Axiální T1-vážený MR obraz předešlého obrazu. Ukázka stínování v rovině posterior [33].

INU artefakty občas vyplývají z problémů se systémem MR, které nejsou přizpůsobené daným cívkám (obr. 11.11). Tyto artefakty budou přítomné na obrazech získaných s libovolným počtem různých cívek.



Obr. 11.11 INU artefakt způsobený selháním systému. Sagitální T1-vážený obraz mozku [33].

11.4 Simulace INU artefaktu

Simulace INU artefaktu je důležitý doplněk pro vytváření algoritmů, kterými tenhle artefakt potlačujeme. Simulace je přirozeně vhodná i pro získání teoretických znalostí o artefaktech. Simulace INU artefaktu umožňuje vyšetřování příčin vzniku a jejich důsledky na reálné obrazy. Táto práce se mimo jiné zabývá také simulací INU artefaktu.

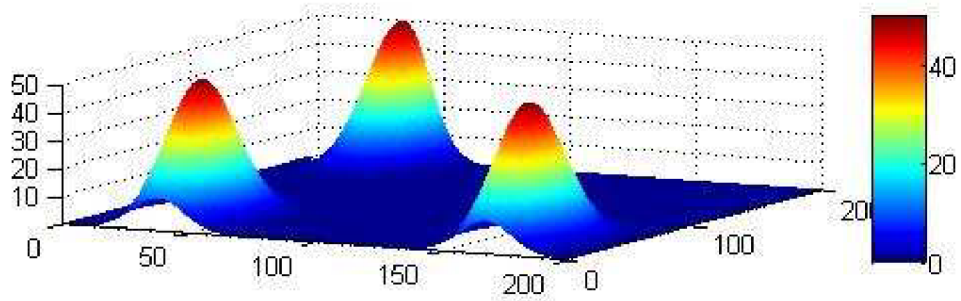
Pro simulaci jsme zvolili pomalu se měnící Gaussovo pole. Pro 2D pole můžeme obecně psát:

$$f(x, y) = Ae^{-(a(x-x_0)^2 + 2b(x-x_0)(y-y_0) + c(y-y_0)^2)} \quad (31)$$

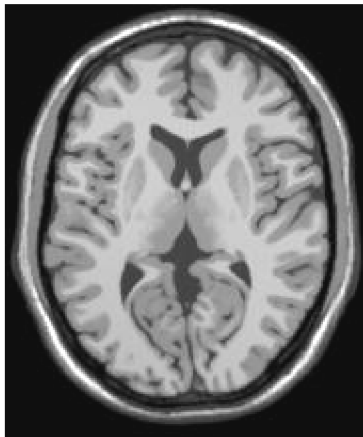
kde A je amplituda, x a y je šíře „zvonu“ a x_0 a y_0 je střed „zvonu“. Koeficienty a,b,c, jsou vyjádřené:

$$\begin{aligned}
 a &= \frac{\cos^2 \phi}{2\sigma_x^2} + \frac{\sin^2 \phi}{2\sigma_y^2} \\
 b &= -\frac{\sin 2\phi}{4\sigma_x^2} + \frac{\sin 2\phi}{4\sigma_y^2} \\
 c &= \frac{\sin^2 \phi}{2\sigma_x^2} + \frac{\cos^2 \phi}{2\sigma_y^2}
 \end{aligned}
 \tag{32}$$

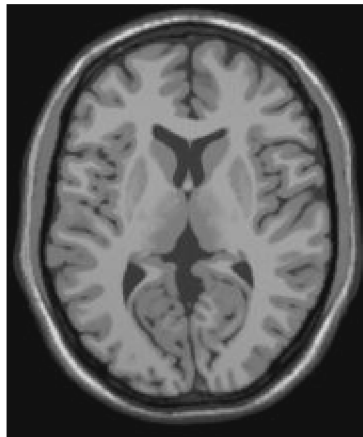
Obdobně to platí i pro 3D.



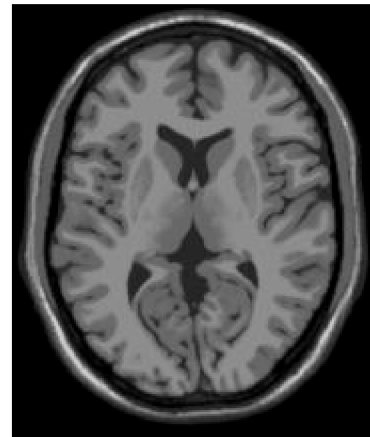
Obr. 11.12. Simulace INU artefaktu



Obr. 11.13 Bez INU artefaktu.



Obr. 11.14 S 20% INU artefaktem.



Obr. 11.15 S 40% INU artefaktem.

12 Geometrické zkreslení obrazu

Geometrické zkreslení je nežádoucí obrazový artefakt. I když mírné zkreslení MR obrazů často nemá žádný dopad na dosažení klinických závěrů, geometrické zkreslení může mít významnou roli v některých MR aplikacích, jako je například stereotaktická lokalizace v radiochirurgii, biopsie řízená pomocí MR a dále v multicentrických studiích, které vyžadují prostorovou normalizaci všech analyzovaných obrazů.

Geometrické zkreslení v MR je složitý problém. Za prvé, MR je skutečně 3 dimenzionální (3D) objemová zobrazovací technika, tedy geometrické zkreslení v MR je třeba chápat v 3 rozměrech. Za druhé, geometrické zkreslení MRI může vzniknout z různých zdrojů. Obecně řečeno, tyto zdroje mohou být klasifikovány jako hardwarové a tkáňové. Hlavními zdroji přispívajícími ke geometrickému zkreslení z hardware MR jsou nehomogenity v hlavním magnetu, nelinearita v gradientním poli a vířivé proudy. Tkáňové zdroje zahrnují především chemický posun. Zatímco hardwarové zdroje zkreslení mohou být měřené a charakteristické pro jednotlivé systémy, tkáňové zkreslení je charakteristické jen pro daný subjekt a obvykle si vyžaduje speciální modelování. Za třetí, jedním z unikátních rysů MR je rozmanitost. V důsledku toho se může geometrické zkreslení projevovat zcela odlišně v různých sekvencích [3].

Geometrické zkreslení je jedním z intenzivně zkoumaných témat v MR v průběhu posledních dvou desetiletí. V současné době existuje mnoho prací, kde lze nalézt různé aspekty geometrických zkreslení. Geometrické zkreslení v strukturální MR je důležitou otázkou zejména v neurozobrazování. Strukturální MR má široké využití ve studiu onemocnění mozku. Nálezy z různých studií souhlasí, ale existují i rozdíly a nesrovnalosti. Některé z těchto nesrovnalostí mohou být způsobené heterogenitou onemocnění nebo chybou (jak subjektivní tak objektivní povahy). Nicméně, potenciální zdroj chyby může být i geometrické zkreslení. Důvodem je pravděpodobně nedostatek efektivní techniky, která může poskytnout pohodlné a přesné měření geometrických zkreslení v MR. Geometrické zkreslení v systémech MR může být signifikantně větší v oblastech dále od isocentra.

12.1 Geometrické zkreslení způsobené hardwarem

Základním požadavkem při MR zobrazování je použití prostorově proměnných lineárních gradientů, které se používají pro kódování prostorových informací. Případné odchylky od lineárního chování v gradientním systému (často označované jako nelinearita gradientního pole) bývá příčinou geometrického zkreslení výsledného MR obrazu. Jakákoliv nehomogenita v hlavním magnetu je příčinou geometrického zkreslení v přítomnosti gradientního pole. Nehomogenita ve statickém poli se obvykle měří podle maximální odchylky od určené hodnoty intenzity pole v rámci stanoveného objemu. Nehomogenity se obvykle měří v jednotkách ppm pro kulatý objem. Pro supravodivé magnety

vybavené moderními technologiemi lze snadno dosáhnout 1 ppm. Prostorové vlastnosti gradientního pole generovaného MR mohou být popsány takzvaným gradient tenzorem, $L(r)$ [35]. Tento tenzor je definován jako:

$$\begin{pmatrix} G_x^{act}(r) \\ G_y^{act}(r) \\ G_z^{act}(r) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} L_{xx}(r) & L_{xy}(r) & L_{zx}(r) \\ L_{yx}(r) & L_{yy}(r) & L_{yx}(r) \\ L_{zx}(r) & L_{zy}(r) & L_{zz}(r) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} G_x \\ G_y \\ G_z \end{pmatrix} \quad (33)$$

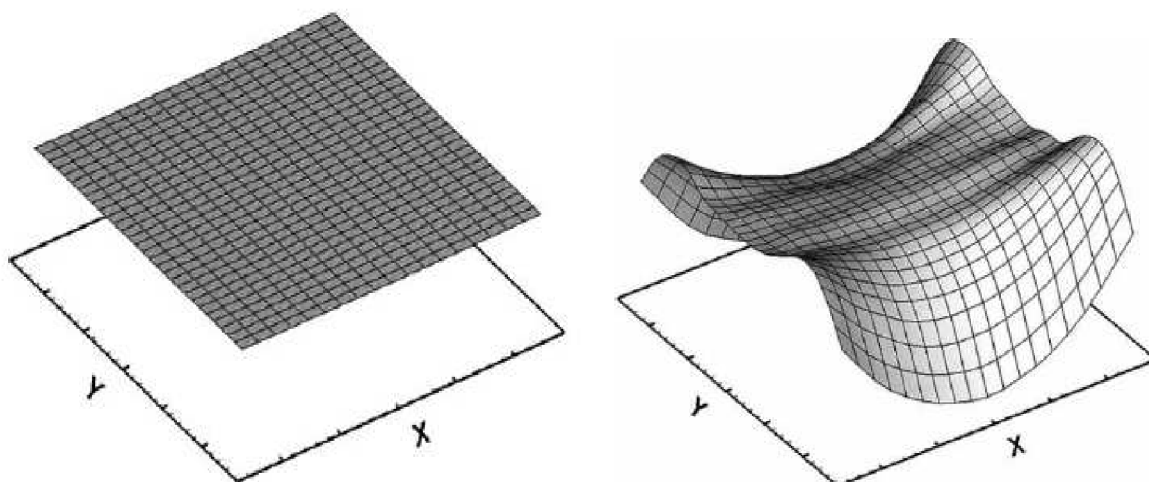
kde G_i^{act} ($i = x, y$ a z) je složka aktuálního gradientu vytvořeného cívkou (X, Y a Z) a G_x , G_y a G_z jsou gradientní síly. Tenzor gradientní cívkou $L(r)$, může být rozložen na lineární část I a nelineární část označované $\tilde{L}(r)$ jako:

$$L(r) = I + \tilde{L}(r), \text{ kde} \quad (34)$$

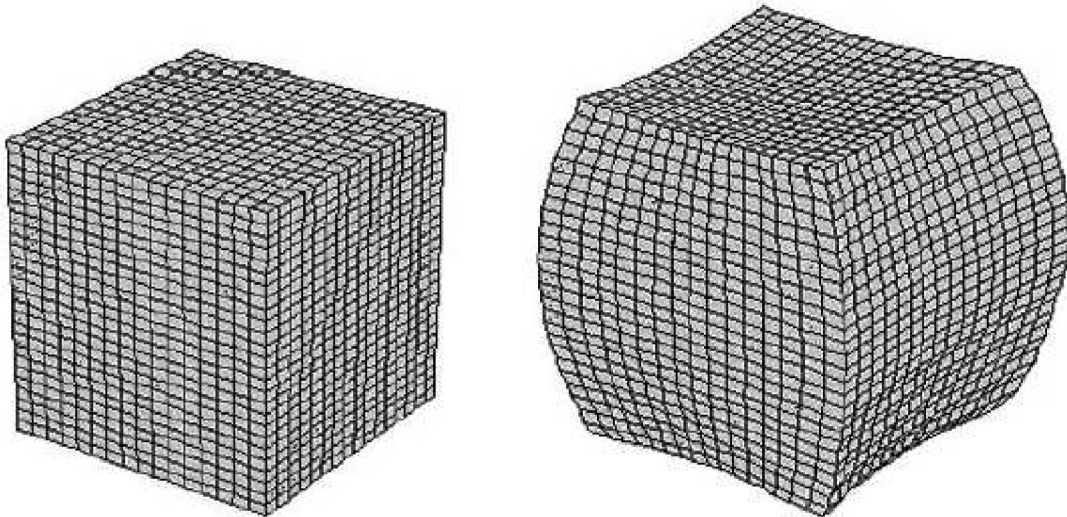
$$I = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, \text{ a} \quad (35)$$

$$\tilde{L}(r) = \begin{pmatrix} L_{xx}(r) - 1 & L_{xy}(r) & L_{xz}(r) \\ L_{yx}(r) & L_{yy}(r) - 1 & L_{yz}(r) \\ L_{zx}(r) & L_{zy}(r) & L_{zz}(r) - 1 \end{pmatrix} \quad (36)$$

$\tilde{L}(r)$ poskytuje úplný popis nelinearity gradientu. Je to nelineární část, která může způsobit řadu nežádoucích účinků, včetně geometrického zkreslení MR obrazu[35].



Obr. 12.1 Originální 2D mřížka a geometricky zkreslená mřížka [36].



Obr. 12.2 Originální 3D mřížka a geometricky zkreslená mřížka [36].

12.2 Charakteristika geometrického zkreslení MR

Neexistuje žádný standardní postup, který by byl vyvinut pro charakterizaci geometrického zkreslení v MRI. Běžně používané metody jsou založeny na změření vzdálenosti mezi páry kontrolních bodů ve vybraných zobrazovacích rovinách a vypočtení odchylky od známé vzdálenosti. Tato metoda je jednoduchá, ale má své omezení pro použití při 2D obrazech [35].

Geometrické zkreslení v rámci efektivního objemového fantomu pro 3D je popsáno podle polohy a odchylky ve třech kolmých osách

$$dx(r) = x'(r) - x \quad (37)$$

$$dy(r) = y'(r) - y \quad (38)$$

$$dz(r) = z'(r) - z \quad (39)$$

nebo

$$dr(r) = r'(r) - r \quad (40)$$

Tyto polohové odchylky je možné získat například pomocí interpolace metodou z naměřených pozičních odchylek na kontrolních bodech

$$dx_{i,j,k} = x_{i,j,k} - x_{i,j,k} \quad (41)$$

$$dy_{i,j,k} = y_{i,j,k} - y_{i,j,k} \quad (42)$$

$$dz_{i,j,k} = z_{i,j,k} - z_{i,j,k} \quad (43)$$

nebo

$$dr_{i,j,k} = r_{i,j,k} - r_{i,j,k} \quad (44)$$

Použití pozičních odchylek povoluje unikátní definice zkreslení srovnáním původních neposunutých bodů a zkresleného obrazu.

12.3 Simulace geometrického zkreslení obrazu

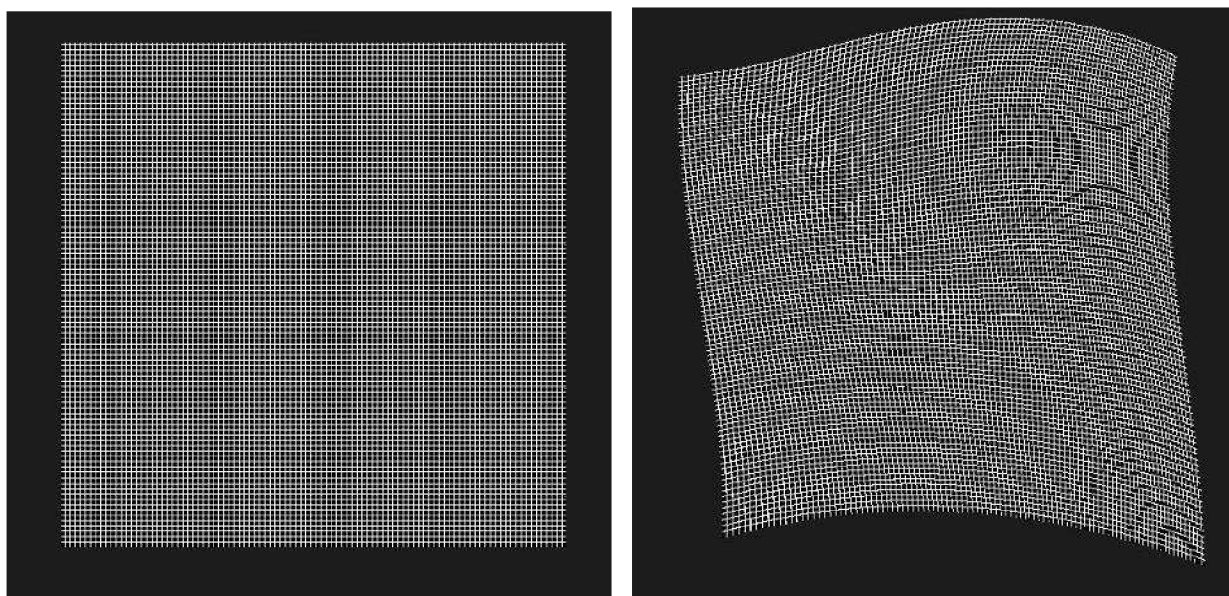
Jak již bylo řečeno v kapitole, která se zabývá simulací INU artefaktu, je simulování jednou se základních technik při vytváření algoritmů pro odstranění daných artefaktů. V práci se mimo jiné také zabýváme simulací geometrického zkreslení obrazu.

Pro simulaci jsme zvolili dvě metody:

- použití standardně dostupných příkazů v programovacím prostředí Matlab
- vytvoření vlastní aplikace pomocí principu TPS (popsané v kap.10.1.2)

Simulace pomocí dostupných příkazu v Matlabe

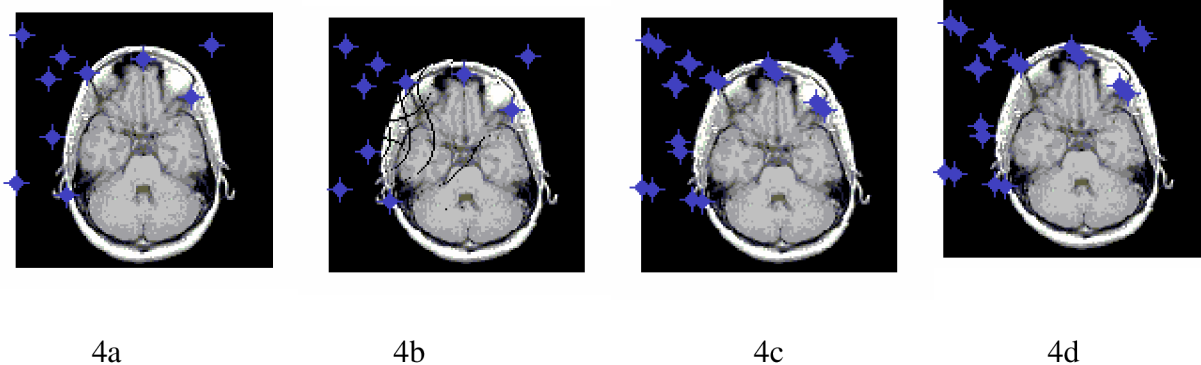
V prostředí Matlab jsme vytvořili aplikaci pro simulaci zkreslení obrazu. Odpovídající body jsou zvoleny náhodně. Pomocí příkazu „*griddata*“ a „*meshgrid*“ jsme vypočetli zkreslení a interpolovali pomocí kubického splajnu. Jako testovací obrázek jsme použili mřížku. Výsledek je zobrazen na obrázku 12.3.



Obr. 12.3 Původní obrázek a zkreslený obrázek.

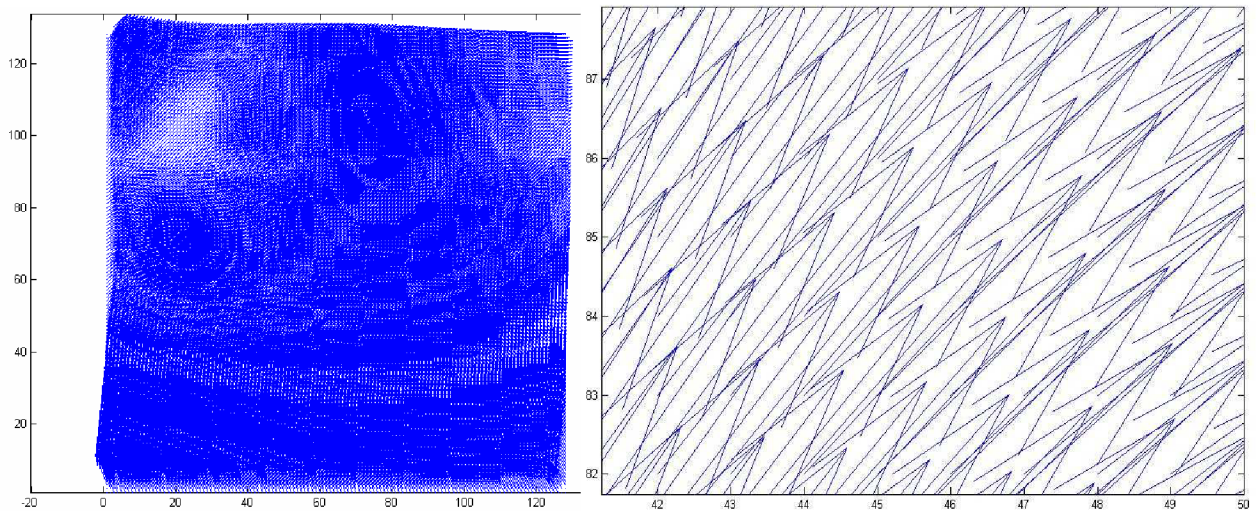
Simulace pomocí principu TPS

I druhou aplikaci jsem naprogramoval v prostředí Matlab s využitím TPS. Odpovídající body jsou stejně jako v předešlém případě voleny náhodně. Pomocí funkce TPS jsme je poskládali a následně jsme interpolovali dvěma interpolačními funkcemi, a to interpolací typu nejbližší soused (popsáno v kap.9.3.1) a interpolací inverzní vážené vzdálenosti (popsáno v kap.9.3.2). Po otestování na testovací mřížce jsme simulátor vyzkoušeli i na reálných datech. Jelikož jsou MR obrazy 3D, daný simulátor jsme rozšířili z 2D na 3D.

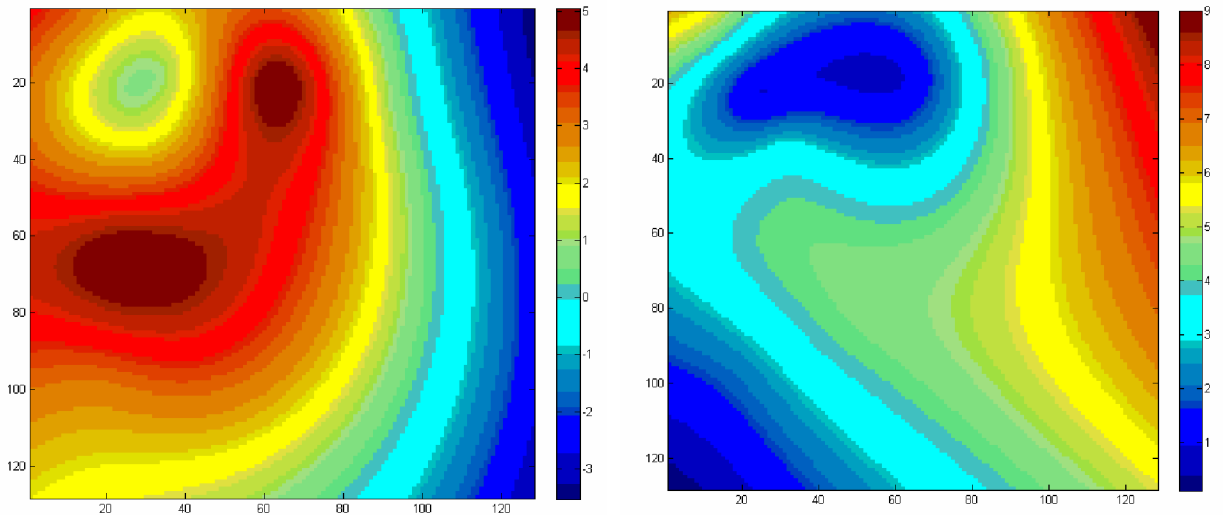


Obr. 12.4a-d Reální obrazy. a) Originální nezkreslený obraz, b) zkreslený obraz bez interpolace, c) zkreslený obraz s interpolací typu nejbližší soused, d) zkreslený obraz s interpolací inverzní vážené vzdálenosti.

Následně po zkreslení obrazů jsme vytvořili vektorové pole posunutí každého bodu obr.12.5. a mapu zkreslení pro jednotlivé osy obr.12.6.



Obr. 12.5 Vektorové pole a jeho výřez.

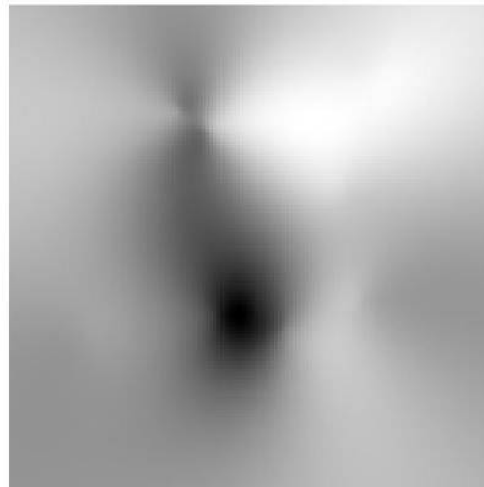


6a

6b

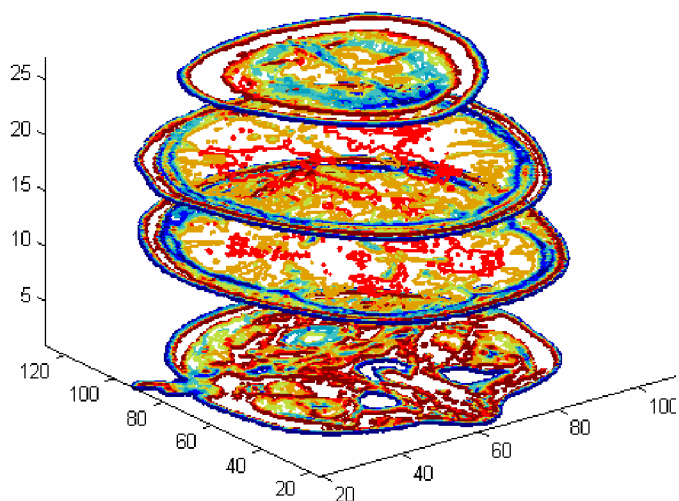
Obr. 12.6 a,b Mapa zkreslení pro a) x-ovou souřadnici b)y-novou souřadnici.

Z vektorového pole jsme dále vypočetli matici Jakobiánů obr.12.7, která nám představuje míru jak moc se obrázek zvětšil nebo zmenšil. Determinant Jakobiánu v tomhle případě je různý od nuly a kladný, což je důležitá podmínka pro zachování topologie obrazu. Na intervalu nula a jedna se obraz lokálně zmenšuje a od jedné a více se zvětšuje.

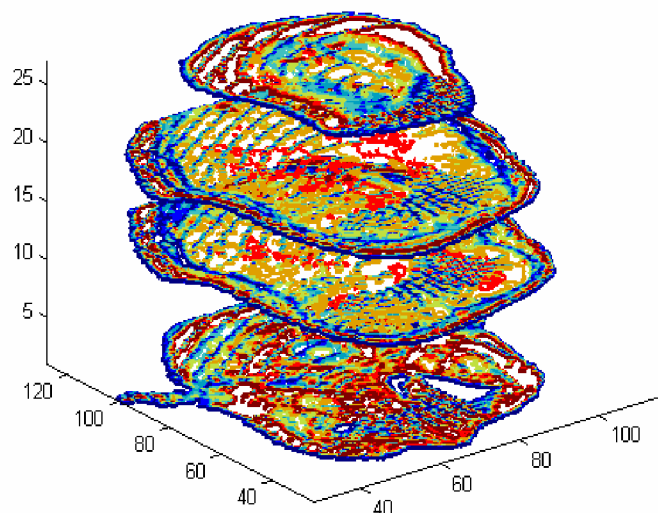


Obr. 12.7 Přepočtem vektorového pole na pole determinantů Jakobiánů, získáme skalární pole ukazující lokální zvětšení a lokální zmenšení obrazu způsobené nelineární transformací.

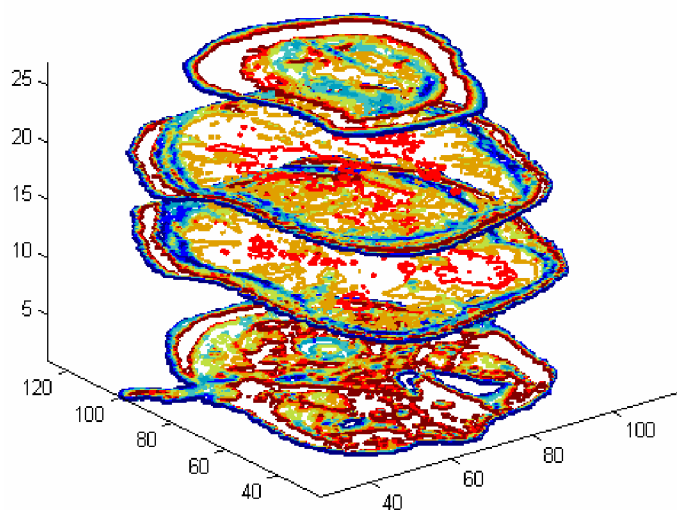
Pro 3D reálná data získáváme následující obrázky obr.12.8.



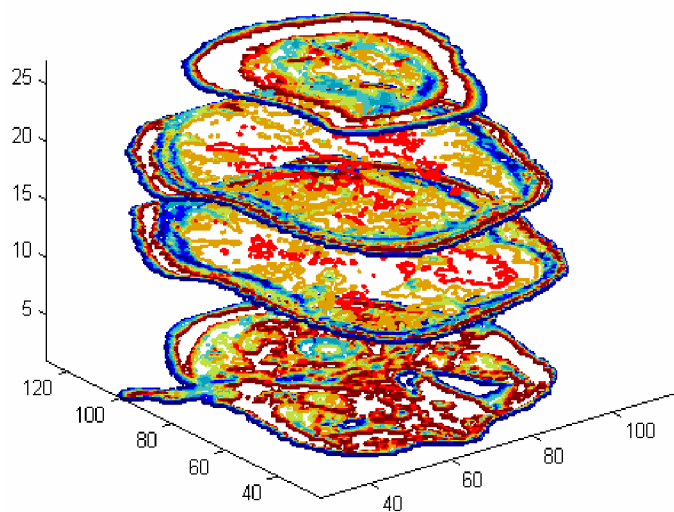
8a



8b



8c



8d

Obr. 12.8a-d Reální obrazy. a) Originální nezkreslený obraz, b) zkreslený obraz bez interpolace, c) zkreslený obraz s interpolací typu nejbližší soused, d) zkreslený obraz s interpolací inverzní vážené vzdálenosti.

Obrazy jsou zobrazeny se zdůrazněnými konturami a pseudovybarvené, aby geometrické zkreslení a následné interpolace byly lépe viditelné.

13 Praktická ukázka registrace obrazů

Tato sekce obsahuje výsledky registrace obrazů pro dvě různé metody. Vstupem pro obě metody byl deformovaný obrázek, který byl získán ze simulátoru. Jedním z registračních algoritmů byl Lucas-Kanade, který se běžně pro registraci nepoužívá. Jako druhou metodu jsme zvolili registraci obrazů pomocí jejich vzájemné informace.

13.1 Registrace pomocí algoritmu Lucas-Kanade

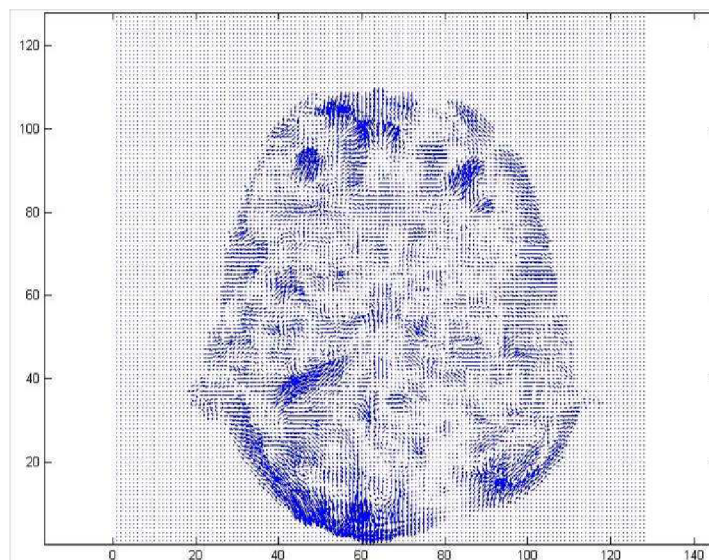
Metoda Lucas-Kanade je dvou obrazová metoda pro vyšetření optického toku v obraze. Jako první tuhle metodu popsali Bruce D. Lucas a Takeo Kanade[15]. Tenhle algoritmus je možné využívat jen pro registraci monomodálních obrazů. Dalším omezením je použití jen při málorozměrných deformacích.

$$\begin{bmatrix} V_x \\ V_y \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sum I_{xi}^2 & \sum I_{xi} I_{yi} \\ \sum I_{xi} I_{yi} & \sum I_{yi}^2 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} -\sum I_{xi} I_{ti} \\ -\sum I_{yi} I_{ti} \end{bmatrix} \quad (45)$$

$i=1..N$

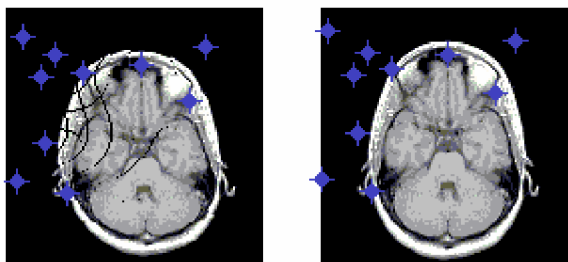
Optický tok lze nalézt vypočtením derivace obrazu podle všech dimenzí. Je zřejmé, že dostáváme víc rovnic než skutečně potřebujeme pro odhad, a proto je možné použít tuto metodu i v kombinaci se statickými metodami s cílem zlepšit kýžený výsledek.

Při aplikaci na obraz s velkou deformací je možné tenhle algoritmus provádět iteračně od hrubých odhadů k postupně jemnějším.



Obr. 13.1 Vektorová mapa posunutí bodů při použití algoritmu Lucas-Kanade.

Po aplikaci inverzní vektorové mapy dostáváme registrovaný obraz obr. 13.2b.



Obr. 13.2. Deformovaný obraz a jeho zaregistrovaná varianta.

13.2 Registrace obrazu pomocí jejich vzájemné informace

V této části práce jsme se soustředili na registraci multimodálních obrazů. Registrace je založená na maximalizaci vzájemné informace, což je bezesporu nejpoužívanější postup pro registraci multimodálních dat. Tenhle typ registrace patří k tzv. voxel-based metodám, které nepotřebují k nalezení transformace žádnou externí informaci. Jedná se tedy o poloautomatickou až téměř automatickou metodu. Vzájemná informace je metrika umožňující registrovat obrazy pořízené multimodálně a můžeme je definovat i pomocí entropie [16]:

$$I(A, B) = H(A) + H(B) - H(A, B) \quad (46)$$

kde $I(A, B)$ je vzájemná informace náhodných veličin A , B , $H(A)$ a $H(B)$ jsou entropie náhodných veličin A, B a $H(A, B)$ je sdružená entropie. Pokud je A a B na sobě nezávislé můžeme psát:

$$H(A, B) = H(A) + H(B), \quad (47)$$

v opačném případě platí

$$H(A, B) < H(A) + H(B). \quad (48)$$

Z daných rovnic je zřejmé, že vzájemná informace $I(A, B)$ udává míru závislosti jednotlivých veličin A a B . Jelikož můžeme jednotlivé úrovně šedi v obrazech považovat za náhodné veličiny, nalezením transformace mezi dvěma obrazy dochází k maximalizaci jejich vzájemné informace. Pro hledání tohoto maxima jsme použili Powellovou metodu hledání extrému vícerozměrných funkcí [17], jejíž hlavní výhodou je, že nevyžaduje výpočet gradientu dané funkce. Vyhledáváme teda extrémy v určitém směru, přičemž se aktualizují směry, ve kterých se vyhledávání provádí.

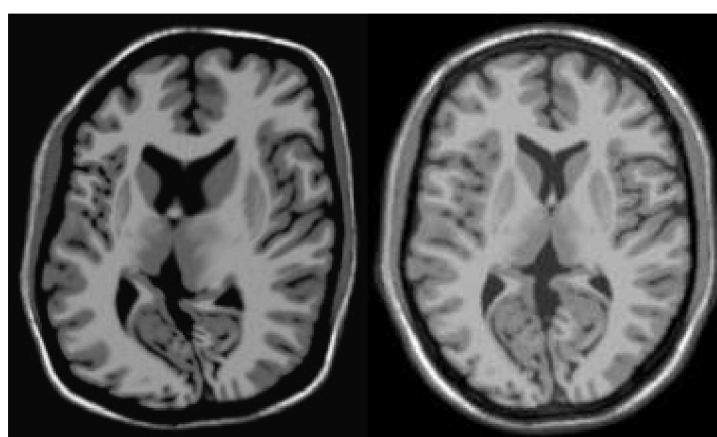
Pro diskrétní náhodné proměnné M a N můžeme vzájemnou informaci vyjádřit [18]:

$$I_{M, N} = \sum_{(m, n)} p_{MN}(m, n) \log_2 \left(\frac{p_{MN}(m, n)}{p_M(m) p_N(n)} \right), \quad (49)$$

kde p_M a p_N je rozložení M, N a $p_{M, N}$ je vzájemné rozložení M, N . Vzájemná informace je získaná za předpokladu, že hodnoty jasu jsou hodnoty náhodné a jejichž rozložení je získané pomocí histogramu těchto obrazů.

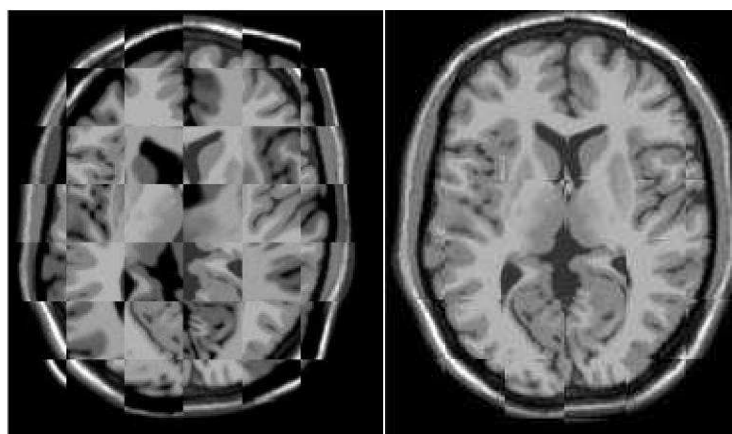
Tab.2 Porovnání různých podobnostních metrik pro nezaregistrovaný a registrovaný obraz

	MI(Vzájemná informace, kap.:9.1.4 a 13.2)	SSD (Kritérium součtu čtverců rozdílů kap.: 9.1.3)	SSC (Kritérium stochastické změny znaménka kap.: 9.1.1)	SAVD (Kritérium součtu absolutních hodnot rozdílů 9.1.2)
Nezaregistrovaný	1.0714	0.584164	5496	6633.48
Registrovaný	2.0225	0.915799	10461	2453.64



a

b



c

d

Obr. 13.3 a-d Ukázka registrace obrazu. Obrázek a) představuje deformovaný obraz, který jsme získali pomocí naší simulované deformace. Na obrázku b) vidíme deformovaný obraz po registraci. Obrazy c) a d) představují vizuální kontrolu získanou pomocí metody „šachista“. Obrázek c) vznikl z původního neregistrovaného obrazu a) a obrázek d) je výsledek po registraci. Obrazy jsou zaregistrované na EPI šablonu.

14 Závěr

Diplomová práce se zabývá návrhem kalibrace multicentrické studie MR. Registrace obrazů je nezbytnou součástí analýz výpočetní neuroanatomie, která nalézá uplatnění v medicínském i biologickém výzkumu či klinické praxi. Metody výpočetní neuroanatomie se využívají k vytváření detailních anatomických atlasů a šablon pro plánování chirurgických zákroků, při studiu strukturně-funkčních vztahů v mozku či sledování změn v anatomii mozku v souvislosti s Alzheimerovou chorobou, sémantickou demencí, Pickovou chorobou, schizofrenií nebo s růstem nádorů.

V posledních třiceti letech zaznamenaly oblasti aplikace výpočetní neuroanatomie značný rozvoj, což s sebou nese velký nárůst množství dat, zejména obrazových, které je nutné co nejefektivněji zpracovat. Z toho důvodu se přechází od manuálních metod registrace pomocí značek k poloautomatickým či plně automatickým metodám.

V prvních kapitolách se diplomové práce zabývá magnetickou rezonancí a různými metodami měření relaxačních časů. Následující část je věnovaná zobrazovacím metodám v psychiatrii, zvláště při výzkumu dopadu schizofrenie na obrazy získané z MRI. Dále je rozebíraná problematika artefaktů v obrazech a možnosti kalibrace pomocí fantomů. Práce se taky zabývá registrací obrazů, afinní transformací a nelineární registrací. V další části se věnujeme návrhu simulátoru pro INU artefakt a geometrického zkreslení obrazů reálních dat. V poslední části se práce zabývá samotnou registrací.

Tahle diplomová práce navazuje na dosavadní mezioborové práce [12],[13] a vytváří nástroje využitelné při organizaci multicentrické studie zaměřené na detekci anatomických abnormalit u pacientů léčících se na psychiatrické klinice. Jde o nástroje nejen pro organizaci studie, ale i pro následnou analýzu reálních obrazových dat.

Seznam použité literatury

- [1] Ashburner, J. 2000, *Computational Neuroanatomy*, Ph.D. diss., University College London, London.
- [2] Bookstein F. L. 1997 *Landmark methods for forms without landmarks: Morphometrics of group differences in outline shape*. Medical Image Analysis, 225.
- [3] Davatzikos C. 1996 *Spatial normalization of 3D images using deformable models*. Journal of Computer Assisted Tomography.
- [4] Drastich, A. (ed.) 2004, *Tomografické zobrazovací systémy*, Vysoké učení technické v Brně, Brno.
- [5] Češková E, Drybčák P, Hrobař P, Lorenc M, Sedláková H, Špaček J. Význam biologických markerů v diagnostice a predikci výsledků akutní léčby. Čes Slov Psychiatrie 1998;94:245–251.
- [6] Jakobi, W. 2000 *Chronish schizofrenen*, Arch psychiatr Nerverkn, 270-279.
- [7] Kašpárek, T., Příkryl, R., Kučerová, H., Schwarz, D. & Češková, E. 2006, 'Hodnocení velikosti hippocampu u schizofrenie – zkušenosti z brněnské kliniky', Česká a slovenská psychiatrie, vol. 102, no. 2, pp. 73-79.
- [8] KAWASAKI, Y. et al.: Multivariate voxel-based morphometry successfully differentiates schizophrenia patients from healthy controls. NeuroImage 34:235-242, 2007.
- [9] Kwan, R. K. S., Evans, A. C. & Pike, G. B. 1999, 'MRI simulation-based evaluation of image-processing and classification methods', IEEE Transactions on Medical Imaging, vol.18, no. 11, pp. 1085–1097.
- [10] Koukolík F. Strukturální změny mozku při schizofrenii a afektivních psychózách. Čes Psychiatrie 1992;88:307–315.
- [11] Maintz, J. B. A, Viergever, M. A. 1998: *A Survey of Medical Image Registration*. Medical Image Analysis, Vol. 2, No. 1.
- [12] Schwarz, D. 2005, *Automated Morphometry of MRI Brain Images with the Use of Deformable Registration*, Ph.D. diss., Vysoké učení technické v Brně, Brno.
- [13] Schwarz, D. & Kašpárek, T. 2007, 'Brain tissue classification with automated generation of training data improved by deformable registration', Computer Science, vol. 4673, pp. 301-308.
- [14] Woods R. P.(ed) 1998. *Automated image registration: I. General methods and intrasubject, intramodality validation*. Journal of Computer Assisted Tomography, 139-152.
- [15] Lucas B. D., Kanade T. 1981, *Generalized Image Matching by the Method of Differences, doctoral dissertation*

- [16] Maes, F.1998: *Segmentation and Registration of Multimodal Medical Images: from Theory, Implementation and Validation to a Useful Tool in Clinical Practice*. Ph.D. Thesis, Catholic University of Leuven.
- [17] PRESS W. H., TEUKOLSKY S. A., VETTERLING S. T., FLANNERY B. P.1992: *Numerical Recipes in C*, Cambridge University Press.
- [18] MAINTZ J. B. A., MEIJERING E. H. W., VIERGEVER M. A.: General Multimodal Elastic Registration Based on Mutual Information, *Medical Imaging 1998 – Image Processing*, vol. 3338, pp. 144-154, 1998.
- [19] Kopeček M. Funkční zobrazovací metody v neuropsychiatrii: Metody, možnosti, omezení. *Psychiatrie* 2001; (5) 2: 94–100.
- [20] Sakurai Y, Momose T, Iwata M, Sudo Y, Ohtomo K, Kanazawa I. Cortical activity associated with vocalization and reading proper. *Cogn Brain Res* 2001;12:161–165.
- [21] McNeilage PF, Davis BL. Motor mechanisms in speech ontogeny: phylogenetic, neurobiological and linguistic implications. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11:697–700.
- [22]. Dronkers NF. A new brain region for coordinating speech articulation. *Nature* 1996;384:159–161.
- [23] Wise RJ, Greene J, Buchel C, Scott SK. Brain regions involved in articulation. *Lancet* 1999;353:1057–1061.
- [24] Pinto S, Ozsancak C, Tripoliti E, Thobois S, Limousin-Dowsey P, Auzou P. Treatments for dysarthria in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004;3:547–556.
- [25] Jimenez-Jimenez FJ, Gamboa J, Nieto A, et al. Acoustic voice analysis in untreated patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 1997;3:111–116.
- [26] Pinto S, Gentil M, Fraix V, Benabid AL, Pollak P. Bilateral subthalamic stimulation effects on oral force control in Parkinson's disease. *J Neurol* 2003;250:179–187.
- [27]Gentil M, Chauvin P, Pinto S, Pollak P, Benabid AL. Effect of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus on parkinsonian voice. *Brain Lang* 2001;78:233–240.
- [28] Wolfe VI, Garvin JS, Bacon M, Waldrop W. Speech changes in Parkinson's disease during treatment with L-dopa. *J Commun Disord* 1975;8:271–279.
- [29] Shepard, D., 1968: A two dimensional interpolation function for regularly spaced data. *Proc. 23d National Conf. of the Association for Computing Machinery*, Princeton, NJ, ACM, 517–524.
- [30] R. Franke and G. Nielson, 1980 *Smooth interpolation of large sets of scattered data*, *Internat. J. Numer. Methods Engr.* 1691-1704.

- [31] Bares M, Brunovsky M, Kopecek M, Stopkova P, Novak T, Kozeny J, Hoschl, C. Changes in QEEG prefrontal cordance as a predictor of response to antidepressants in patients with treatment resistant depressive disorder: a pilot study. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 319–325.
- [32] Dougherty DD, Rauch SL, Rosenbaum JF. *Essentials of Neuroimaging for Clinical Practice*. Washington DC: American Psychiatric Publishing 2004, 176 pp.
- [33] Hyde JS, Jesmanowicz A, Grist TM, Francis W, Kneeland JB. *Quadrature detection surface coil*. *Magn Reson Med* 1987; 4:179-184.
- [34] Jones R, Boskamp E. *Minimization of noise contributions in multiple coils: an overview of theories with recommended improvements (abstr)*. *Book of abstracts: Society of Magnetic Resonance in Medicine 1992* Berkeley, Calif: Society of Magnetic Resonance in Medicine, 1992; 369.
- [35] Jezzard P, Balaban RS. 1995. Correction for geometric distortion in echo planar images from B0 field variations. *Magn Reson Med* 34:65–73.
- [36] Meyer CH, Macovski A. 1987. Square spiral fast imaging: interleaving and off-resonance effects. *Proc 6th Soc Magn Reson Med* 1:230.
- [37] Venot, A., Lebruchec, J., Golmard, J, Roucavrol, J.: *An automated method for the normalization of scintigraphic images*. *Journal of Nuclear Medicine*, 24, 1983
- [38] Wagner, R., Galiana, H. L.: *Evaluation of Three Template Matching Algorithms for Registering Images of the Eye*. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, Vol. 39, No. 12, December 1992
- [39] Maes, F., Collignon, A., Vandermeulen, D., Marchal, G., Suetens, P.: *Multimodality Image Registration by Maximization of Mutual Information*. *IEEE Trans. Med. Imag.* Vol. 16, No. 1, 1996