

УДК 004.932:616-073.756.8

[https://doi.org/10.52058/2786-6025-2023-1\(15\)-279-291](https://doi.org/10.52058/2786-6025-2023-1(15)-279-291)

Сазонова Катерина Максимівна студентка бго курсу кафедри біомедичної кібернетики, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського», пр. Перемоги, 37, м. Київ, 03056, <https://orcid.org/0000-0001-8986-2878>

Алхімова Світлана Миколаївна кандидат технічних наук, доцент кафедри біомедичної кібернетики, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського», пр. Перемоги, 37, м. Київ, 03056, <https://orcid.org/0000-0002-9749-7388>

АВТОМАТИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ФУНКЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОГО ПРИТОКУ ЗА ДАНИМИ ПЕРФУЗІЙНОЇ МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНОЇ ТОМОГРАФІЇ

Анотація. Вірне визначення функції артеріального притоку є вирішальним кроком при обчисленні гемодинамічних параметрів перфузії за даними динамічно-сприятливої контрастної перфузійної магнітно-резонансної томографії. Хибне визначення функції артеріального притоку призводить до неточного кількісного оцінювання перфузійних параметрів під час використання методу деконволюції, що є наразі найуживанішим для визначення даних кровотоку, об'єму крові та середнього часу проходження. Дане дослідження спрямоване на розробку повністю автоматичного методу визначення місця для розрахунку функції артеріального притоку шляхом максимізації функції якості, яка розраховується за зведеними перфузійними параметрами. Для побудови функції якості у даному дослідженні використовуються такі зведені перфузійних характеристик, як максимальне підсилення, площа під кривою, час до моменту максимального підсилення та повна ширини на рівні половинної амплітуди. Запропонований метод характеризується повною відтворюваністю результатів пошуку кандидатів у функцію артеріального притоку та підходить для обробки T2*-зважених перфузійних зображень магнітно-резонансної томографії із патологічною анатомією мозку людини. Для аналізу запропонованого методу у цьому дослідженні використовуються зображення від 32 різних пацієнтів із колекції TCGA мультиформної гліобластоми відкритої бази даних. Експертна оцінка дозволяє говорити про отримання у 84 % проаналізованих випадків більш кращих результатів у порівнянні з існуючим аналогом щодо розташування знайдених кандидатів у функцію артеріального притоку, форм розрахованих

за знайденими кандидатами функцій артеріального притоку, а також перфузійних карт, розрахованих методом деконволюції з використанням знайдених кандидатів для визначення функції артеріального притоку.

Ключові слова: функція артеріального притоку, перфузійні параметри, кількісна перфузія, динамічно-сприйнятлива контрастна перфузія, магнітно-резонансна томографія.

Sazonova Kateryna Maksymivna Student of the 6th course at the Department of Biomedical Cybernetics, National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Peremohy Ave., 37, Kyiv, 03056, <https://orcid.org/0000-0001-8986-2878>

Alkhimova Svitlana Mykolaivna PhD, associate professor at the Department of Biomedical Cybernetics, National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Peremohy Ave., 37, Kyiv, 03056, <https://orcid.org/0000-0002-9749-7388>

AUTOMATIC DETECTION OF ARTERIAL INPUT FUNCTION USING DATA OF PERFUSION MAGNETIC RESONANCE IMAGING

Abstract. Accurate detection of arterial input function is a crucial step in the calculation of hemodynamic parameters of perfusion using dynamic susceptibility contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Incorrect detection of the arterial input function leads to inaccurate quantification of perfusion parameters when using the deconvolution method, which is currently the most widely used method for determining blood flow, blood volume, and mean transit time. This study is aimed at developing a fully automatic method for arterial input function detection by maximizing the quality function, which is calculated from summary perfusion parameters. To construct the quality function, such summary perfusion parameters as peak enhancement, area under the curve, time to peak are used in this study, and full width at half maximum. The proposed method is fully reproducible to detect candidates for the arterial input function. It is applicable to process T2*-weighted perfusion magnetic resonance images with pathological anatomy of the human brain. To analyze the proposed method, images from 32 different patients from the TCGA glioblastoma multiforme open database collection are used in this study. The expert assessment of the proposed method shows better results in 84% of the analyzed cases compared to the existing analog. The provided analysis targets the location of found candidates for the arterial input function, the shapes of the detected arterial input functions, as well as perfusion maps calculated by the deconvolution method and usage of the found candidates of arterial input function.

Keywords: arterial input function, perfusion parameters, quantitative perfusion, dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion, magnetic resonance imaging.

Постановка проблеми. Динамічно-сприйнятлива контрастна (ДСК) перфузійна магнітно-резонансна томографія (МРТ) є одним із найбільш часто використовуваних методів дослідження перфузії. Цей метод ґрунтується на втраті сигналу в часі під час отримання надшвидких T2- або T2*-зважених послідовностей зображень [1], що є результатом проходження болюса контрастної речовини через капілярне русло досліджуваних тканин. ДСК перфузійна МРТ широко використовується для обстеження пацієнтів з онкологічними захворюваннями [2, 3] та для оцінки ішемічного інсульту [4].

Кількісні фізіологічні параметри гемодинаміки в переважній більшості випадків розраховують, використовуючи метод деконволюції [5-7]. У цьому методі час-концентрація криві розглядають як результат згортки функції-відповіді з функцією артеріального притоку (ФАП). Отже, визначення ФАП є важливим кроком для отримання коректних значень фізіологічних параметрів гемодинаміки [8].

Традиційним підходом є визначення глобальної ФАП, тобто функції, яка описує зміну в часі концентрації контрастної речовини всередині артерії, що живить досліджувані тканини. Це може бути місце розташування середньої мозкової артерії або внутрішньої сонної артерії. Однак у випадку визначення глобальної ФАП можуть виникнути неточності подальших розрахунків, спричинені ефектом затримки досягнення контрастної речовини до різних тканин. Тому останнім часом кількісну оцінку параметрів гемодинаміки здійснюють із локальним визначенням регіонів розташування артерій [9].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Визначення місця для розрахунку ФАП може бути проведене мануально, у напівавтоматичному чи повністю автоматичному режимах.

Оператор, який виконує пошук мануально, зазвичай керується знаннями анатомії та вимогами, що висуваються до кандидатів у ФАП. До таких вимог відносять те, що час-концентрація криві мають мати велику амплітуду, малу ширину та ранній час надходження контрастної речовини [9]. Мануальне визначення ФАП вважається еталонним, однак займає багато часу та сильно залежить від досвіду та суб'єктивних суджень оператора. Також мануальна процедура визначення ФАП призводить до неможливості відтворення пошуку, а отже, до поганого узгодження отримуваних значень параметрів гемодинаміки між різними операторами.

Слід також зазначити, що розрахунок ФАП від одного пікселя зображення вважається недостатньо надійним, щоб бути використаним у

подальшому перфузійному аналізі методом деконволюції. Це обумовлене тим, що метод деконволюції має високу чутливість до шуму. Отже, більш доцільним є пошук ділянки чи об'єму, за якими буде виконане усереднення сигналу з метою подальшого розрахунку ФАП [10].

Напівавтоматичний режим визначення місця для розрахунку ФАП спрощує процедуру пошуку для оператора та сприяє знаходженню найбільш репрезентативних пікселів [9]. Найпоширенішим прикладом такого пошуку є комбінація автоматичної ідентифікації ділянок із кандидатами у ФАП з подальшим вибором найбільш відповідного кандидата, що виконується оператором мануально. Також до напівавтоматичного пошуку відноситься підхід, який дозволяє оператору звузити область пошуку до певної ділянки зображення, після чого визначення місця для розрахунку ФАП виконується автоматично лише серед пікселів зазначеної ділянки.

Основною перевагою повністю автоматичної процедури визначення ФАП є зменшення часу, що необхідний для обробки перфузійних зображень [9, 10].

З метою автоматичного пошуку місця для визначення ФАП багато методів використовують кластерний аналіз [11-13]. Серед недоліків цих методів можна зазначити погану відтворюваність, визначення кандидатів у ФАП із ділянок з патологічною анатомією мозку, необхідність проведення мануальної корекції результатів, які отримують на певному кроці процедури пошуку [14].

Метод багатоетапного пошуку [15, 16] вирішує зазначені проблеми методів із використанням кластерного аналізу, однак цей метод має проблеми щодо обробки серій зображень із низькою часовою роздільною здатністю [17].

Для автоматизації пошуку місця для визначення ФАП також були запропоновані методи із використанням нейронних мереж [18, 19]. Попри зазначену під час тестів ефективність і надійність пошуку місця для визначення ФАП, ефективність пошуку вищезгаданих методів може бути низькою через те, що тестова вибірка була обмежена або здоровими людьми, або пацієнтами із певною патологією. Також слід зазначити, що процес навчання моделей нейронної мережі потребує достатньо великого набору даних, для якого заздалегідь має бути проведене або мануальне визначення місця для розрахунку ФАП, або підтверджена оператором коректність визначення місця для розрахунку ФАП автоматичним підходом. Процес створення в такий чин зазначеного великого набору даних з анотованими місцями для розрахунку ФАП не може гарантувати вибір місця з оптимальними характеристиками.

Мета статті. Метою даного дослідження є розробка повністю автоматичного методу, що дозволить визначати місця для розрахунку ФАП шляхом максимізації функції якості, яка розраховується за зведеними

перфузійними параметрами. Метод має бути придатним для обробки T2*-зважених перфузійних МРТ зображень із патологічною анатомією мозку людини.

Виклад основного матеріалу. Ідея використання функції якості для пошуку ФАП була запропонована у дослідженні [20] і ґрунтувалася на використанні фізіологічних параметрів гемодинаміки в якості дескрипторів. Однак, оскільки розрахунок фізіологічних параметрів геодинаміки виконується за інтерпольованими гамма-функцією час-концентрація кривими, цей підхід є дуже чутливим до шуму та потребує багато часу на розрахунки [21]. Тому у даному дослідженні було запропоновано проводити автоматичне визначення місця для розрахунку ФАП шляхом максимізації функції якості, яка розраховується за зведеними перфузійними параметрами.

Розрахунки зведених параметрів перфузії виконувалися за дискретно представленими час-концентрація кривими. Для цього дані зміни інтенсивності сигналу в часі були переведені у значення зміни концентрації контрастної речовини за наступною формулою:

$$C(t) = -\frac{1}{TE} \cdot \ln\left(\frac{S(t)}{S_0}\right)$$

де $C(t)$ – значення концентрації контрастної речовини у певний момент часу, $S(t)$ – значення інтенсивності сигналу у певний момент часу, S_0 – початковий рівень інтенсивності сигналу, TE – значення величини часу відлуння під час проведення сканування.

Визначення початкового рівня інтенсивності сигналу S_0 відбувалося шляхом усереднення значень сигналу на проміжку від закінчення фази насиченості до моменту часу надходження контрастної речовини (момент часу надходження контрастної речовини був визначений інтерполяцією значення часу, коли падіння величини сигналу досягло 15 % від розмаху сигналу). Усі розрахунки були виконані без урахування перших трьох зображень часової послідовності (закінчення фази насиченості), оскільки на них сигнал ще не досяг свого стійкого стану. З метою усунення у подальших розрахунках хибної оцінки перфузійних характеристик у даному дослідженні до час-концентрація кривих була застосована корекція витоків методом віднімання базової лінії [22].

У даному дослідженні розраховувались значення таких зведених параметрів перфузії як максимальне підсилення, площа під кривою, час до моменту максимального підсилення, повна ширина на рівні половинної амплітуди.

Максимальне підсилення було визначене, як максимальне значення час-концентрація кривої.

Площа під кривою була визначена методом трапецій, як площа під час-концентрація кривою на проміжку від моменту часу надходження контрасту до моменту часу початку рециркуляції контрастної речовини.

Час до моменту максимального підсилення був визначений, як час, який минув від закінчення фази насиченості до часу набуття максимального значення концентрації контрастної речовини на час-концентрація кривій.

Повна ширина на рівні половинної амплітуди була визначена, як проміжок часу, для якого значення час-концентрація кривої були більше за половину максимального значення концентрації контрастної речовини на час-концентрація кривій.

Під час розрахунків зазначених зведених параметрів перфузії момент часу надходження контрастної речовини був визначений інтерполяцією значення часу, коли збільшення концентрації контрастної речовини досягло 15 % від максимального значення на час-концентрація кривій, а момент часу початку рециркуляції – коли від моменту максимального значення зменшення концентрації контрастної речовини досягло 30 % від максимального значення на час-концентрація кривій [23].

З метою зменшення для аналізу загальної кількості кандидатів у ФАП був проведений попередній відбір найбільш характерних ділянок зображення (рис. 1). Для цього були побудовані два проміжні зображення: базове і зображення максимальної концентрації. Значення пікселів базового зображення були розраховані як середнє значення концентрації в часі від моменту закінчення фази насиченості до моменту часу надходження контрастної речовини. Момент часу надходження контрастної речовини був визначений інтерполяцією значення часу, коли збільшення концентрації контрастної речовини досягло 15 % від максимального значення на графіку глобального проходу болюса. Оскільки максимальне підсилення контрасту в окремих пікселях може з'явитися трохи раніше або трохи пізніше ніж на графіку глобального проходу болюса, значення пікселів зображення максимальної концентрації були розраховані шляхом усереднення п'яти значень: у момент часу максимальної концентрації на графіку глобального проходу болюса, а також у два попередніх та два наступних до цього моменти. Надалі було виконане попіксельне віднімання значень базового зображення від значень зображення максимальної концентрації, а до зображення отриманої різниці була застосована бінаризація шляхом порогової фільтрації значень методом Оцу [24].

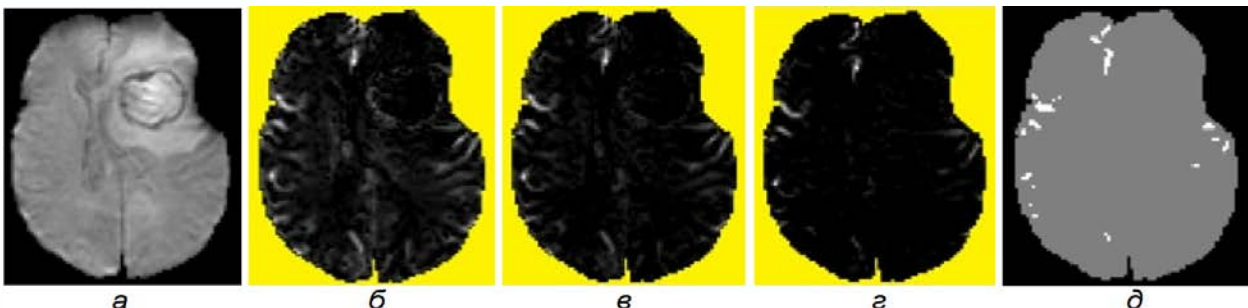


Рис. 1. Попередній відбір найбільш характерних ділянок із кандидатами у ФАП: а – оригінальне зображення; б – базове зображення; в – зображення максимальної концентрації; г – різниця базового зображення і зображення максимальної концентрації; д – бінаризація г методом Оцу (білі пікселі – кандидати у ФАП).

Для того, щоб кандидат був відібраний для розрахунку ФАП, форма час-концентрація кривої такого кандидата має відповідати основним фізіологічним вимогам, а саме мати близьку до імпульсної форму з відносно високим максимальним значенням, зберігаючи при цьому малу ширину проміжку зміни концентрації. З огляду на такі вимоги зведені параметри перфузії, розраховані за час-концентрація кривою кандидата, мають мати великі у порівнянні до інших значення параметрів максимального підсилення та площі під кривою і малі значення параметрів часу до моменту максимального підсилення та повної ширини на рівні половинної амплітуди. Таким чином, функція якості для пошуку ФАП, яку необхідно максимізувати, має наступний вигляд:

$$Q_{AIF} = \frac{PE + AUC + (1 - TTP) + (1 - FWHM)}{4}$$

де PE – максимальне підсилення, AUC – площа під кривою, TTP – час до моменту максимального підсилення, $FWHM$ – повна ширина на рівні половинної амплітуди.

У ході дослідження було розроблено програмний застосунок, результатом роботи якого є вивід п'яти найкращих кандидатів у ФАП. Кандидати були відібрані шляхом максимізації функції якості, запропонованої у даному дослідженні. Програмна реалізація була здійснена мовою програмування Python 3.10 у середовище розробки PyCharm Community Edition 2021.3.2. Для роботи із масивами була використана бібліотека numpy 1.22.2, для роботи із файлами медичних зображень у форматі DICOM – бібліотека pydicom 2.2.2, для побудови графіків – бібліотека matplotlib 3.5.3, для візуалізації – бібліотека PyOpenGL 3.1.5.

Перед розрахунком зведених параметрів перфузії у застосунку була виконана реалізація попередньої обробки оригінальних ДСК перфузійних МРТ зображень. Вона включала корекцію рухів часових послідовностей зображень та сегментацію ділянки мозку. Корекція рухів виконувалася методом субпіксельної реєстрації зображення шляхом перехресної кореляції [25]. Сегментація ділянки мозку в дослідженні була виконана мануально у розробленому застосунку досвідченим рентгенологом та підтверджена іншим рентгенологом.

Наведені у цьому дослідженні результати повністю базуються на зображеннях відкритої бази даних <http://cancergenome.nih.gov/>, а саме T2*-зважених зображеннях ДСК перфузійної МРТ колекції TCGA мультиформної гліобластоми. Використаний набір зображень був сформований шляхом відбору одного просторового зрізу із тривимірного об'єму від 32 різних пацієнтів, на якому була наявна візуалізація патологічного ураження мозку.

Порівняння результатів виконувалося шляхом візуальної експертної оцінки місць розташування п'яти найкращих кандидатів у ФАП, форм

розрахованої ФАП для п'яти найкращих кандидатів, а також перфузійних карт, розрахованих методом деконволюції з використанням найкращого кандидата у ФАП.

У 84 % випадків експертом були відмічені кращі результати знаходження місць розташування кандидатів у ФАП, так само як і форми розрахованих ФАП для знайдених запропонованим методом кандидатів.

Показовий приклад знайдених місць розташування п'яти найкращих кандидатів у ФАП наведений на рис. 2., форми розрахованих ФАП для п'яти найкращих кандидатів цього прикладу наведені на рис. 3.

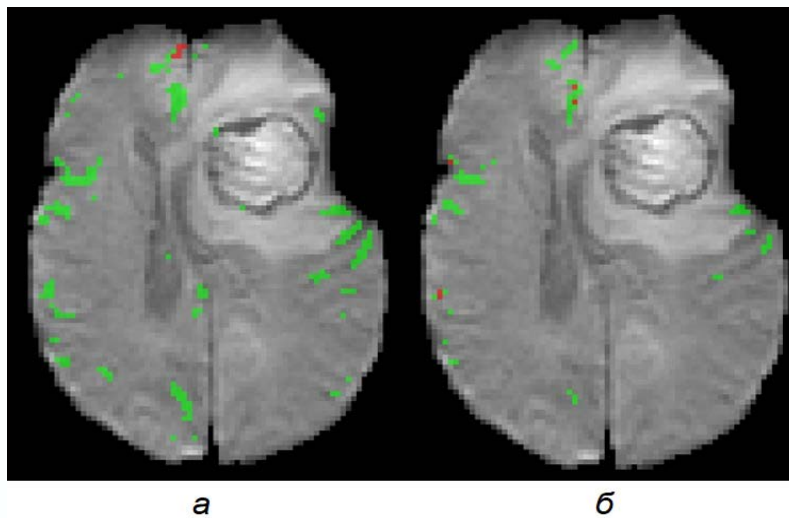


Рис. 2. Місця розташування кандидатів у ФАП (зелені пікселі – результат бінаризації різниці базового зображення і зображення максимальної концентрації; червоні пікселі – п'ять найкращих кандидатів, знайдених шляхом максимізації функції якості): а – метод дослідження [20]; б – запропонований метод.

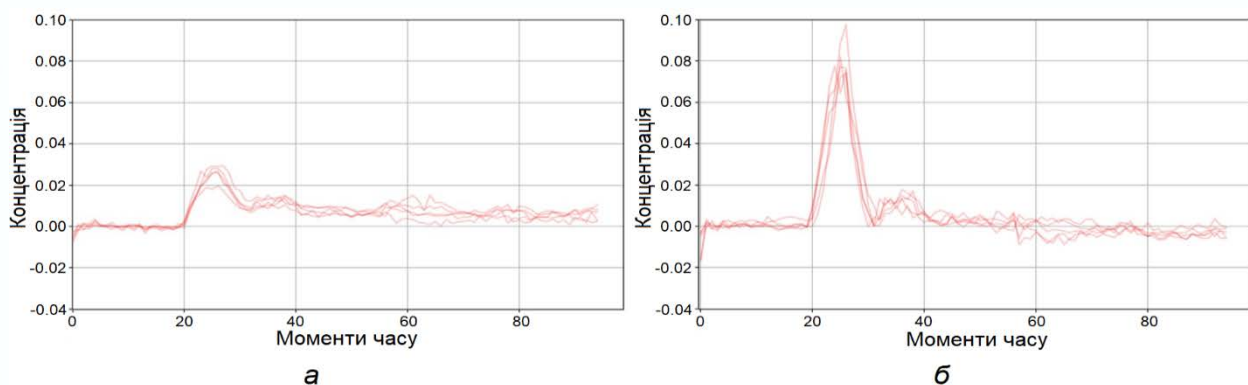


Рис. 3. ФАП для п'яти найкращих кандидатів: а – метод дослідження [20]; б – запропонований метод. Для коректності порівняння на обох зображеннях наведені оригінальні дані час-концентрація кривих, а не інтерполяція гамма-функцією, що використовується у методі дослідження [20].

За формою розрахованих ФАП для найкращих кандидатів експертом було відмічено, що запропонованим методом знаходяться кандидати у ФАП, які мають більше значення параметра максимального підсилення. Це свідчить про те, що знайдені кандидати мають більш характерну ФАП форму і відповідність основним фізіологічним вимогам.

Основні перфузійні карти, отримані методом деконволюції з використанням найкращого кандидата у ФАП, що був знайдений методом дослідження [20] і запропонованим методом для раніше зазначеного показового прикладу, наведені на рис. 4. і рис. 5. відповідно.

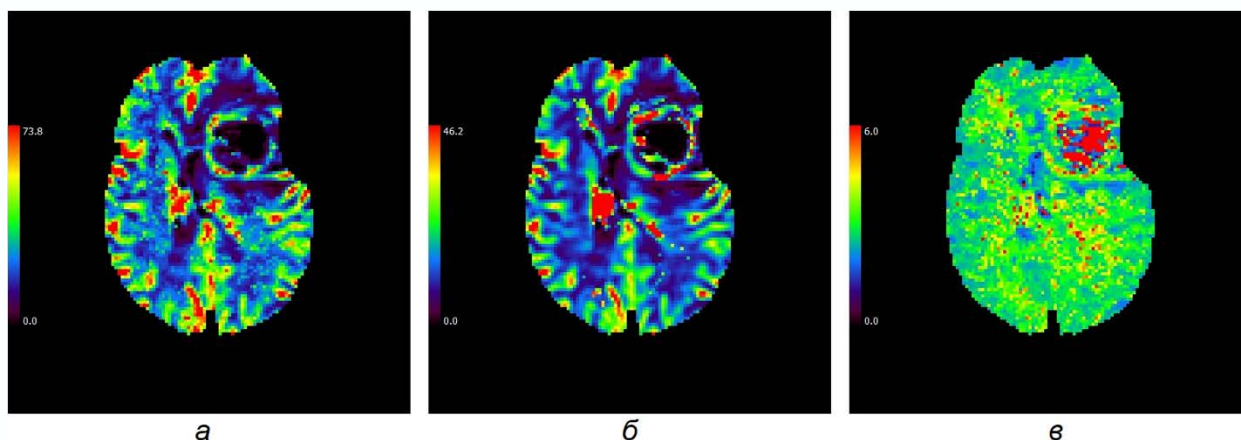


Рис. 4. Перфузійні карти, отримані методом деконволюції з використанням найкращого кандидата у ФАП, що був знайдений методом дослідження [20]: а – кровотік; б – об'єм крові; в – середній час проходження.

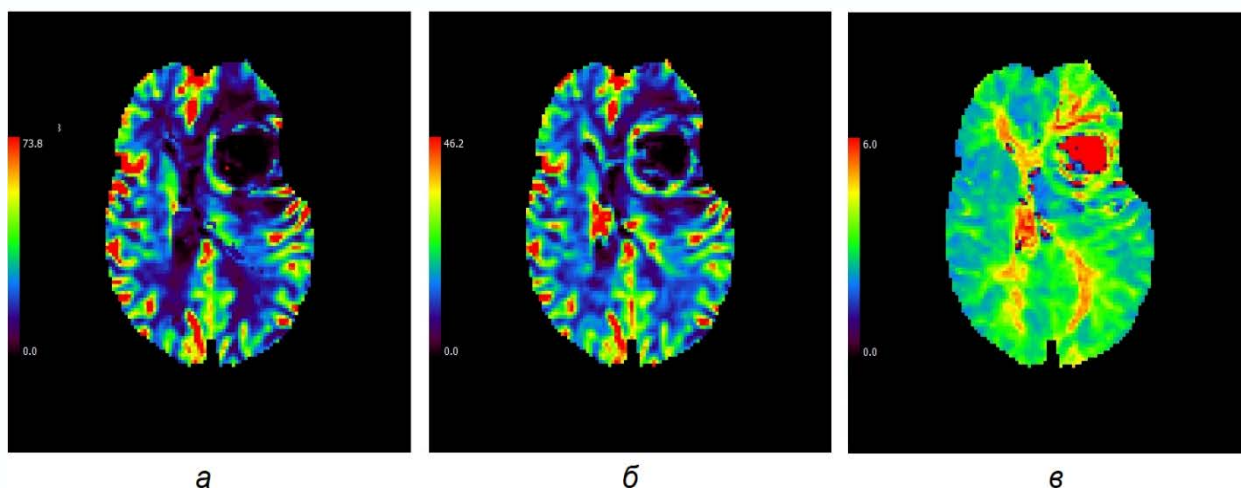


Рис. 5. Перфузійні карти, отримані методом деконволюції з використанням найкращого кандидата у ФАП, що був знайдений запропонованим методом: а – кровотік; б – об'єм крові; в – середній час проходження.

13. Rahimzadeh, H., Kazerooni, A. F., Deevband, M. R., & Rad, H. S. (2019). An efficient framework for accurate arterial input selection in DSC-MRI of glioma brain tumors. *Journal of Biomedical Physics & Engineering*, 9(1), 69.

14. Alkhimova, S., & Sazonova, K. (2022). Detection of the arterial input function using DSC-MRI data. In *V International Scientific and Practical Conference "Modern and global methods of the development of scientific thought"*, Florence, Italy, 541-547.

15. Tabbara, R., Connelly, A., & Calamante, F. (2018). Automatic selection of local arterial input functions in perfusion MRI using cluster analysis and priority-flooding. In *Proc Intl Soc Magn Reson Med* (Vol. 26, p. 2179).

16. Tabbara, R., Connelly, A., & Calamante, F. (2020). Multi-stage automated local arterial input function selection in perfusion MRI. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 33(3), 357-365.

17. King, A. (2021). *Quantitative Perfusion Measurements in a Novel Large Animal Stroke Model* (Doctoral dissertation, Open Access Te Herenga Waka-Victoria University of Wellington).

18. Fan, S., Bian, Y., Wang, E., Kang, Y., Wang, D. J., Yang, Q., & Ji, X. (2019). An automatic estimation of arterial input function based on multi-stream 3D CNN. *Frontiers in neuroinformatics*, 13, 49.

19. Winder, A., d'Este, C. D., Menon, B. K., Fiehler, J., & Forkert, N. D. (2020). Automatic arterial input function selection in CT and MR perfusion datasets using deep convolutional neural networks. *Medical Physics*, 47(9), 4199-4211.

20. Lipiński, S., & Kalicka, R. (2018). Automatic selection of arterial input function in DSC-MRI measurements for calculation of brain perfusion parameters using parametric modelling. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 13(6), 58.

21. Alkhimova, S. M. (2015). Calculation accuracy evaluation of quantitative parameters of overall perfusion assessment. *Eastern-European Journal of Enterprise Technologies*, 6 (9 (78)), 4-9. doi: 10.15587/1729-4061.2015.55908

22. Paulson, E. S., & Schmainda, K. M. (2008). Comparison of dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR methods: recommendations for measuring relative cerebral blood volume in brain tumors. *Radiology*, 249(2), 601.

23. . . . (2015).

. *Modern directions of theoretical and applied researches '2015*, 1(5), 4-7 [in Ukrainian].

24. Otsu, N. (1979). A threshold selection method from gray-level histograms. *IEEE transactions on systems, man, and cybernetics*, 9(1), 62-66.

25. Guizar-Sicairos, M., Thurman, S. T., & Fienup, J. R. (2008). Efficient subpixel image registration algorithms. *Optics letters*, 33(2), 156-158.