

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА
ФИЗИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи



Помозова Ксения Александровна

**Диффузионно-взвешенные изображения магнитно-резонансной томографии в
радиотерапии опухолей головного мозга**

1.5.1. – Радиобиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:
д.ф.-м.н., профессор Черняев Александр Петрович

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Основные термины и принципы радиотерапии и радиохирургии	13
1.2. Радиобиологические особенности облучения опухолей головного мозга	20
1.3. Актуальность и преимущества мультимодального подхода с использованием диффузионно-взвешенных изображений МРТ в радиотерапии.....	29
1.4. Физико-математические основы диффузионных процессов в биологических тканях.....	33
1.5. Развитие методик получения диффузионно-взвешенных изображений МРТ	42
1.6. Существующие ограничения применения диффузионно-взвешенных изображений МРТ в клинической практике. Методики коррекции искажений изображений	47
ГЛАВА 2. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ИСКАЖЕНИЙ ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ МРТ	64
2.1. Подавление шума на диффузионно-взвешенных изображениях МРТ.....	66
2.2. Коррекция пространственных искажений посредством деформируемой регистрации с морфологическими изображениями МРТ	74
2.3. Коррекция искажений интенсивности изображений, вызванных неоднородностью радиочастотного поля	99
ГЛАВА 3. ФИЗИЧЕСКАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ И МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ МРТ	114
3.1. Моделирование диффузии молекул воды в воксельном представлении.....	115
3.2. Интерпретация тензора диффузии молекул воды в вокселе изображения МРТ.....	120
3.3. Расчёт физических параметров диффузии молекул воды	123
ГЛАВА 4. ВИЗУАЛИЗАЦИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ МРТ В КОНТЕКСТЕ РАДИОТЕРАПИИ	128
4.1. Пространственные распределения физических параметров диффузии молекул воды	128
4.2. Результаты сегментации изображений головного мозга.....	130
4.3. Оценка динамических изменений плотноклеточности опухоли в результате проведённого лучевого лечения.....	137
4.4. Анализ изменения характеристики областей белого вещества головного мозга при воздействии ионизирующего излучения.....	141
ВЫВОДЫ	151
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	152
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	155
ПРИЛОЖЕНИЕ	155

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Последние десятилетия отмечены интенсивным развитием методов ядерной физики и радиационно-физических технологий в области медицины и, в частности, в радиационной онкологии. На сегодняшний день радиотерапия является стандартом лечения опухолей головного мозга (ОГМ) как важная часть комбинированного лечения, а при отсутствии возможности или повышенных рисках хирургического вмешательства как его альтернатива. Этому способствовали создание и развитие радиотерапевтических аппаратов и технологий [1]: средств формирования и подведения пучков ионизирующего излучения, систем дозиметрического планирования с возможностью решения обратной задачи и многопараметрической оптимизацией, автоматизированных систем верификации планов облучения, дозиметрии ионизирующего излучения, навигации и методов нейровизуализации.

Несмотря на стабильность положения ОГМ по отношению к костям черепа, они всегда находятся в непосредственной близости к радиочувствительным структурам и функционально значимым зонам. Их повреждение может привести к возникновению серьезных неврологических симптомов и необратимых реакций [2]. В отличие от ранних лучевых повреждений, поздние являются необратимыми и прогрессируют во времени, что составляет одну из основных проблем клинической радиотерапии. Кроме того, на сегодняшний день практически невозможно предсказать индивидуальную чувствительность пациента к воздействию ионизирующего излучения, которая может варьироваться от высокого уровня чувствительности до радиорезистентности. В соответствии с этим недостижимой становится коррекция дозы или режима облучения. Данный факт делает конформное и селективное воздействие ионизирующего излучения с высокой точностью абсолютно необходимым, а его реализацию невозможной без корректной визуализации структур.

С этой целью в планировании радиотерапии ОГМ и оценке её результатов, как правило, используется базовый набор интроскопических исследований: компьютерная томография (КТ) и морфологические серии магнитно-резонансной томографии (МРТ) [3] такие, как T₁ВИ¹, T₂ВИ², T₁ВИ с контрастным усилением, а также FLAIR³. Однако в ряде случаев они обладают

¹ T₁ВИ (T₁ взвешенные изображения) получают за счёт использования короткого времени повторения TR (TR = 0 – 600 мс), чтобы максимизировать разницу в продольной релаксации T₁ во время возвращения к равновесию, и короткого времени эхо TE (TE = 10 – 15 мс), чтобы минимизировать вклад параметра T₂ во время получения сигнала. На T₁ВИ ткани с коротким T₁ выглядят яркими.

² T₂ВИ (T₂ взвешенные изображения) получают за счёт использования длинного TR (TR = 2000 – 6000 мс), чтобы максимизировать разницу в поперечной релаксации T₂ во время возвращения к равновесию, и длинного TE (TE = 100 – 150 мс), чтобы минимизировать вклад параметра T₂ во время получения сигнала. На T₂ВИ ткани с длинным T₂ выглядят яркими.

³ FLAIR (fluid attenuation inversion recovery) – импульсная последовательность «инверсия-восстановление», применяемая для подавления сигналов от спинномозговой жидкости и жировой ткани.

ограниченными возможностями для чёткой визуализации границ диффузно-растущих опухолей (например, таких как глиобластома), а в контексте лучевых повреждений ограничены в дифференциации продолженного роста опухоли от эффектов, вызванных лучевым лечением, и не дают возможности количественно определить и оценить реакцию областей белого вещества на воздействие ионизирующего излучения. Дополнительно могут быть использованы позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) [4], однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) [5], КТ/МР-перфузионные исследования [6] и МР-спектроскопия [6], которые позволяют описывать особенности кровотока и метаболизма в рассматриваемой области, а также её химического состава. Однако несмотря на такие возможности, эти методики имеют ряд недостатков в приложении к радиотерапии: не могут быть визуализированы в планирующих системах (кроме ПЭТ); подразумевают либо использование контрастных веществ, либо радиофармпрепаратов (РФП), создающих дополнительную дозовую нагрузку на пациента; ограниченная доступность.

Диффузионно-взвешенные изображения [7-9] (ДВИ, англ. Diffusion-Weighted Imaging (DWI)), будучи модальностью МРТ, основанной на информации о трёхмерной анизотропии диффузии молекул воды в биологических тканях, широко используются⁴ в количественной и качественной методиках исследования *in vivo* структуры и функций компонент центральной нервной системы (ЦНС). Чувствительным к происходящей в теле человека диффузии молекул воды изображение МРТ делают специальные градиентные импульсы, симметрично расположенные относительно рефокусирующего 180° радиочастотного (РЧ) импульса [10-12]. Параметры прилагаемых градиентных импульсов (амплитуда g , длительность δ и интервал Δ между парными импульсами) определяют степень взвешивания МР-изображения по диффузии молекул воды и кодируются значением b -фактора. Анизотропия диффузии указывает на присутствие внутри ткани ориентированных в пространстве микроструктур (волокон белого вещества головного мозга, опухолей, мембран клеток и других), ограничивающих движение молекул и, таким образом, задающих направление диффузии [7, 9].

На основе обработки ДВИ и анализа их параметров⁵ совместно с другими модальностями МРТ, доступными для конкретного пациента, представляется возможным неинвазивно определять степень злокачественности образования [13, 14] (в соответствии с классификацией ВОЗ), реконструировать изображения проводящих путей белого вещества головного мозга (трактография) [16–19], а также дифференцировать образования или процессы [20-24]. В

⁴ ДВИ на сегодняшний день включены в стандартный протокол диагностики ОГМ большинства клиничко-диагностических центров, не требуют использования дополнительных агентов и характеризуются быстротой получения данных (среднее время измерения составляет порядка 1 минуты) [15].

⁵ Параметры диффузии: измеряемый коэффициент диффузии (ИКД), средний коэффициент диффузии, фракционная анизотропия (ФА), осевая и продольная диффузии и другие (описаны в разделе 3.3).

качестве визуализирующих биомаркеров [25] последнее особенно актуально для характеристики радиационного ответа ОГМ и реакции нормальных тканей. Таким образом, использование данных ДВИ является важным шагом как в индивидуализации лучевого лечения нейроонкологических пациентов, так и в разработке более совершенных методик для определения радиационно-индуцированного повреждения головного мозга и обеспечения снижения дозовой нагрузки на критические структуры с потенциалом уменьшения нейрокогнитивных последствий.

Несмотря на большие возможности ДВИ, с момента создания их влияние на общую радиологическую практику было достаточно ограниченным ввиду следующих основных причин: необходимость дополнительной обработки, в рамках которой описание диффузии молекул воды в воксельном представлении является нетривиальной задачей [26]; разнородность подходов к анализу данных [26]; отсутствие функционала по работе с ДВИ в системах дозиметрического планирования; технические сложности, в частности, низкое соотношение сигнал-шум [27], а также ввиду получения методом эхо-планарной (ЭП) визуализации чувствительность методики к набору факторов⁶ [28], приводящих к разного рода искажениям изображений [29-33], в частности пространственным, приводящим к нарушению геометрии облучения, и искажениям интенсивности, отрицательно влияющим на количественный анализ. Таким образом, сами ДВИ и селективные количественные распределения диффузии, в ряде случаев, не могут быть достоверно интерпретированы с точностью, необходимой и достаточной для проведения лучевого лечения. Учитывая описываемую проблему и тот факт, что, как правило, обследование пациента осуществляется в сторонней организации (когда повлиять на технические аспекты сбора данных МРТ не представляется возможным), востребованной является задача разработки физико-математической коррекции искажений ДВИ.

Можно заключить, что актуальным является создание адаптированных физико-математических алгоритмов, позволяющих эффективно проводить коррекцию искажений без использования дополнительных измерений, быстро обрабатывать и достоверно визуализировать ДВИ, а также проводить их анализ с точки зрения различных задач радиотерапии ОГМ, в частности, с позиции количественной оценки реакции нормальных тканей при воздействии ионизирующего излучения. На данный момент в радиотерапии описываемый функционал не доступен в рамках специализированных систем дозиметрического планирования, а существующие программные пакеты для работы с ДВИ не могут быть использованы с позиции задач лучевого лечения [34].

⁶ К таким факторам относятся неоднородность основного магнитного поля, вихревые токи, неоднородность РЧ поля, движение объекта исследования и другие.

Таким образом, **целью** настоящей работы являлась разработка физико-математических методик применения и адаптации диффузионно-взвешенных изображений магнитно-резонансной томографии в планировании радиотерапии опухолей головного мозга для повышения качества лечения нейроонкологических пациентов.

Для достижения поставленной цели были определены следующие **задачи**:

1. Адаптировать алгоритм шумоподавления на основе анизотропной фильтрации для ДВИ.
2. Разработать алгоритм коррекции пространственных искажений ДВИ, вызванных неоднородностью постоянного магнитного поля.
3. Разработать метод коррекции искажений интенсивности ДВИ, вызванных неоднородностью радиочастотного поля, и проведения автоматической сегментации изображений головного мозга на типы тканей.
4. Провести анализ возможности применения технологии ДВИ для количественной оценки реакции белого вещества головного мозга у пациентов с глиобластомой, прошедших стандартный курс лучевого лечения.

Методология исследования. Полученные результаты основаны на использовании физико-математической теории диффузии молекул воды в биологических тканях, теории ядерного магнитного резонанса, теории вероятности и математической статистики, методов линейной алгебры, а также математического и системного анализов. Разработка алгоритмов проводилась с использованием следующих программных пакетов: непосредственное написание кода - Visual Studio; создание пользовательского интерфейса – платформа Windows Presentation Foundation (WPF); рендеринг трёхмерной графики - DirectX.

Объектами исследования стали T_1 ВИ, T_1 ВИ с контрастным усилением, T_2 ВИ, ДВИ и диффузионно-тензорные изображения (ДТИ), полученные в рамках магнитно-резонансной томографии головного мозга пациентов с глиальными опухолями до и после лучевой терапии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Разработанные алгоритмы обработки диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) магнитно-резонансной томографии (МРТ) и их анализа на базе физико-математической интерпретации позволяют повысить эффективность и безопасность применения радиотерапии у пациентов с опухолями головного мозга.
2. Алгоритм шумоподавления на диффузионно-взвешенных изображениях с использованием анизотропной фильтрации обеспечивает оптимальное с точки зрения задач радиотерапии значение пикового отношения сигнал/шум (ДВИ $b = 1000$ с/мм² – 31,69 (30,76 – 31,99) дБ, ДВИ $b = 2000$ с/мм² – 30,32 (29,30 – 31,13) дБ, пространственное распределение измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) $b = 1000$ с/мм² – 30,74 (30,46 – 31,03) дБ).

3. Алгоритм коррекции пространственных искажений на базе деформируемой регистрации с морфологическими изображениями МРТ позволяет получить анатомически верное ДВИ с погрешностью, не превышающей $2,04 \pm 0,03$ мм.

4. Гибридный алгоритм коррекции искажений интенсивности ДВИ, вызванных неоднородностью радиочастотного поля, обеспечивает автоматическую сегментацию изображения головного мозга с коэффициентом Дайса-Соренсена (DSC) 0,83 (0,81 – 0,85).

5. Статистически значимые изменения измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) белого вещества головного мозга, получившего более 40 Гр, регистрируются при низком значении b -фактора (500 с/мм^2), начиная с 2 – 3 месяцев после окончания стандартного курса лучевого лечения. Определяемая таким образом разница в чувствительности ИКД с разными значениями b -фактора (500 с/мм^2 , 1000 с/мм^2 , 3000 с/мм^2) к реакции белого вещества на воздействие ионизирующего излучения достигается в дозах свыше 20 Гр.

Научная новизна работы заключается в том, что впервые:

1. Предложен подход к коррекции вызванных неоднородностью постоянного магнитного поля B_0 пространственных искажений диффузионно-взвешенных изображений с использованием деформируемой регистрации (базирующейся на модели деформации B -сплайнов, целевой функции на основе сравнения дескрипторов изображений и методе Гаусса-Ньютона для оптимизации параметров) изображений с морфологическими сериями МРТ;

2. Создан гибридный алгоритм, включающий использование порогового алгоритма Оцу и моделирование Марковского случайного поля, для математической коррекции искажений интенсивности ДВИ вследствие неоднородности радиочастотного поля;

3. Реализован инструмент визуализации динамики опухоли на изображениях МРТ во времени для оценки реакции на проведённое лучевое лечение;

4. Проанализирована перспектива использования пространственного распределения ИКД в количественной оценке радиационно-индуцированной реакции областей белого вещества головного мозга при облучении пациентов с глиобластомой;

5. На базе физико-математических подходов создан программный продукт, позволяющий проводить предобработку, обработку, визуализацию и анализ диффузионно-взвешенных изображений с возможностью вендорнезависимой имплементации данных в систему дозиметрического планирования.

Практическая и теоретическая значимость работы

– Результаты работы внедрены в клиническую практику отделения радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России с декабря 2021 г. для решения следующих задач: коррекция искажений ДВИ для проведения корректного анализа на их основе, комплексного анализа побочных количественных пространственных распределений физических

параметров диффузии с целью уточнения границ мишени облучения, тактики лечения, клинического ответа опухоли и реакции нормальных тканей.

– Применение пространственных распределений различных физических параметров диффузии молекул воды позволяет повысить качество радиотерапии опухолей головного мозга, поскольку потенциально имеет возможность дифференцировать различные морфологические опухолевые и неопухолевые структуры и происходящие в тканях процессы, определять границы мишени облучения (особенно актуально для диффузно-растущих опухолей, границы которых не визуализируются чётко на морфологических сериях МРТ) и радиочувствительных структур, а также расширить представление о течение заболеваний и постлучевых реакциях, что практически недостижимо при качественной оценке.

– Полученные новые данные количественного описания постлучевых изменений белого вещества головного мозга на основе измеряемого коэффициента диффузии являются базой для дальнейшего развития возможностей метода.

– Алгоритмы и методы, использующиеся для обработки ДВИ в данной работе, могут применяться в других областях нейроонкологии, в частности, при планировании нейрохирургических вмешательств, например, для топографического определении проводящих путей, степени их вовлечения в опухоль и контроле в послеоперационном периоде.

– В связи с отсутствием в настоящее время программного обеспечения для работы с ДВИ, адаптированного для радиотерапии, реализуемые алгоритмы могут использоваться для дальнейшего создания других, специфических для данной области инструментов, исходя из локальных клинических задач.

Степень достоверности научных результатов обеспечивается применением теоретических методов и программного обеспечения, неоднократно проверенного при решении широкого круга задач в предметной области, а также обеспечивается успешным тестированием моделей и физико-математических методик.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в постановке задач исследования, разработке применяемых расчетных методов, реализации некоторых частей кода программного пакета «MRDiffusionImaging» и их апробации, анализе литературных источников по теме диссертации; участии в подготовке и представлении устных и стендовых докладов на научных конференциях, написании публикаций для российских и международных рецензируемых научных журналов.

Апробация результатов. Основные результаты и положения диссертации докладывались и обсуждались на следующих всероссийских и международных конференциях и конгрессах: 13th International Stereotactic Radiosurgery Society Congress (Швейцария, Монтрё, 2017; стендовый

доклад); XIX, XX, XXII Межвузовская научная школа молодых специалистов «Концентрированные потоки энергии в космической технике, электронике, экологии и медицине» (РФ, Москва, 2018, 2019, 2022; устные доклады); II, III, IV, VI Всероссийский научно-образовательный Конгресс с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия», (РФ, Москва, 2019, 2020, 2021, 2023; устные доклады); Научная конференция «Ломоносовские чтения – 2020. Секция Физики», (РФ, Москва, 2020; устный доклад); Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносовские чтения – 2021. Секция Физики», (РФ, Москва, 2021; устный доклад); 15th International Stereotactic Radiosurgery Society Congress (Италия, Милан, 2022; стендовый доклад); LXXII international conference "Nucleus-2022: Fundamental problems and applications" (РФ, Москва, 2022; устный доклад).

Исследования поддержаны Российским фондом фундаментальных исследований («Разработка методологии и инструментов использования диффузионных данных магнитно-резонансной томографии в планировании лучевой терапии» № 19-32-90198).

Публикации. Основные результаты диссертации отражены в 18 публикациях, в том числе 5 публикациях в рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных Web of Science, Scopus, RSC, 6 публикациях в журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, и 7 тезисах докладов на российских и международных научных конференциях.

Научные статьи, опубликованные в рецензируемых журналах, индексируемых в базах данных Scopus, Web of Science, RSCI:

1. **Pomozova, K.A.** Diffusion MRI: modeling and processing of images for planning of intracranial pathology radiotherapy / **K.A. Pomozova**, G.E. Gorlachev, A.P. Chernyaev, A.V. Golanov // Radiotherapy and Oncology. — 2023. — Vol.181. — P. S40–S40 (WoS Core Collection, Scopus, SJR=1,946, **Q1**; 90 %).

2. **Urazova, K.A.** Development of methodology and instruments of using diffusion data of magnetic resonance imaging in diagnostics and stereotactic radiotherapy of intracranial pathology / **K.A. Urazova**, G.E. Gorlachev, A.P. Chernyaev, A.V. Golanov // Journal of radiosurgery and SBRT. — 2022. — Vol.8, №1. — P. 177–178 (Scopus, SJR = 0,280, **Q3**; 80 %).

3. **Уразова, К.А.** Диффузионные данные магнитно-резонансной томографии: разработка методологии и инструментов использования в диагностике и лечении заболеваний головного мозга / **К.А. Уразова**, Г.Е. Горлачев, А.П. Черняев, А.В. Голанов // Бюллетень сибирской медицины. — 2021. — Т. 20, № 2. — С. 191–201 (WoS Core Collection, RSCI, SJR = 0,120, **Q3**; 70 %).

(**Urazova, K.A.** Diffusion magnetic resonance imaging data: development of methods and tools for diagnosis and treatment of brain diseases / **K.A. Urazova**, G.E. Gorlachev, A.P. Chernyaev, A.V. Golanov // Bulletin of Siberian medicine. — 2021. — Vol. 20, №. 2. — P. 191–201 (WoS Core Collection, RSCI, SJR = 0,120, **Q3**; 70 %).)

4. Antipina, N.A. Dosimetric characteristics of radiosurgical treatment of multiple brain metastases on CyberKnife and GammaKnife / N.A. Antipina, **K.A. Urazova**, A.V. Golanov, M.V. Yakhina // Journal of radiosurgery and SBRT. — 2017. — Vol.5, №1. — P. 161–161 (Scopus, SJR = 0,280, **Q3**; 50 %).

5. Antipina, N.A. Evaluation and comparison of dosimetric parameters for CyberKnife and Novalis stereotactic radiotherapy of brain tumours / N.A. Antipina, **K.A. Urazova**, A.S. Kuznetsova, A.V. Golanov // Journal of radiosurgery and SBRT. — 2017. — Vol.5, №1.—P. 119–119 (Scopus, SJR = 0,280, **Q3**; 50 %).

Научные статьи в журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

6. **Уразова, К.А.** Математические методы коррекции артефактов диффузионной магнитно-резонансной томографии / **К.А. Уразова**, Г.Е. Горлачев, А.В. Голанов, А.П. Черняев // Медицинская физика. — 2021. — Т. 89, №. 1. — С. 55–56 (RSCI WoS, список ВАК, импакт-фактор = 0,230; 70 %).

7. **Уразова, К.А.** Перспективы использования диффузионных данных магнитно-резонансной томографии в планировании лучевой терапии / **К.А. Уразова**, Г.Е. Горлачев, А.П. Черняев, А.В. Голанов // Учен. зап. физ. фак-та Моск. ун-та. — 2019. — № 2. — С. 1920304–1–1920304–8. (RSCI, список ВАК, импакт-фактор = 0,069; 70 %).

8. **Уразова, К.А.** Трактография головного мозга на основе диффузионных данных магнитно-резонансной томографии / **К.А. Уразова**, Г.Е. Горлачев, А.П. Черняев // Медицинская физика. — 2019. — № 3. — С. 114–129. (RSCI WoS, список ВАК, импакт-фактор = 0,230; 70 %).

9. **Уразова, К.А.** Перспективы использования диффузионных данных магнитно-резонансной томографии в планировании лучевой терапии / **К.А. Уразова**, Г.Е. Горлачев, А.П. Черняев // Медицинская физика. — 2019. — № 1. — С. 64–66. (RSCI WoS, список ВАК, импакт-фактор = 0,230; 80 %).

10. Антипина, Н.А. Дозиметрические характеристики планов радиохирургического лечения множественных метастазов в головной мозг на аппаратах КиберНож и ГаммаНож / Н.А. Антипина, **К.А. Уразова**, М.В. Яхина, Е.Р. Ветлова // Медицинская физика. — 2016. — Т. 71, № 3. — С. 8–18. (RSCI WoS, список ВАК, импакт-фактор = 0,230; 50 %).

11. Антипина, Н.А. Оценка и сравнение дозиметрических параметров планов стереотаксического облучения новообразований головного мозга на установках Кибернож и Новалис / Н.А. Антипина, **К.А. Уразова**, А.С. Кузнецова, А.В. Голанов // Медицинская физика. — 2016. — Т. 70, № 2. — С. 58–68. (RSCI WoS, список ВАК, импакт-фактор = 0,230; 50 %).

Иные научные труды:

12. **Помозова, К.А.** Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография как метод оптимизации дозиметрического планирования облучения патологии головного мозга / **К.А. Помозова**, Г.Е. Горлачев, А.В. Голанов, А.П. Черняев // VI Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия – СБОРНИК ТЕЗИСОВ Online. — 2023. — С. 62–63.

13. **Помозова, К.А.** Диффузионно-взвешенные изображения: моделирование и обработка для диагностики и радиотерапии внутричерепных мишеней / **К.А. Помозова**, А.П. Черняев, Г.Е. Горлачев, А.В. Голанов // Сборник тезисов докладов XXIII межвузовской молодежной научной школы-конференции имени Б. С. Ишханова Концентрированные потоки энергии в космической технике электронике, экологии и медицине 23-24 ноября 2022 г. — Т. 78. — 2023. — С. 82–83.

14. **Pomozova, K.A.** Diffusion data of magnetic resonance tomography for diagnostics and stereotactic radiotherapy of intracranial pathology / **K.A. Pomozova.**, G.E. Gorlachev, A.P. Chernyaev, A.V. Golanov // LXXII International conference “NUCLEUS-2022: Fundamental problems and applications” (Moscow, July 11–16, 2022): Book of abstracts, Amirit. — 2022. — P. 374–374.

15. **Уразова, К.А.** Постобработка искажений диффузионно-взвешенных изображений магнитно-резонансной томографии / **К.А. Уразова**, А.П. Черняев, Г.Е. Горлачев, А.В. Голанов // Сборник тезисов докладов научной конференции Ломоносовские чтения. Секция физики, Апрель. — 2021. — С. 121–124.

16. **Уразова, К.А.** Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в планировании стереотаксического облучения / **К.А. Уразова**, А.П. Черняев, Г.Е. Горлачев // Сборник тезисов докладов секции физики конференции Ломоносовские чтения 2020. — 2020. — С. 56–59.

17. **Уразова, К.А.** Проект расширения функциональности систем планирования лучевой терапии на использование данных МРТ диффузионных исследований / **К.А. Уразова**, Г.Е. Горлачев, А.П. Черняев, А.В. Голанов // Труды XX Межвузовской научной школы молодых специалистов «Концентрированные потоки энергии в космической технике, электронике, экологии и медицине». — 2019. — С. 134–135.

18. **Уразова, К.А.** Использование диффузионных данных магнитно-резонансной томографии в задачах радиотерапии / **К.А. Уразова**, Г.Е. Горлачёв, А.П. Черняев, А.В. Голанов // Труды XIX Межвузовской научной школы молодых специалистов «Концентрированные потоки энергии в космической технике, электронике, экологии и медицине». — 2018. — Т.78. — С. 132–136.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 184 страницах печатного текста и включает 60 рисунков, 179 формул и 12 таблиц. Работа состоит из введения, обзора литературы, 3 глав, посвящённых собственным исследованиям, выводов, списка сокращений, списка литературы, включающего 236 наименований, и приложения, содержащего некоторые части кода программного пакета «MRDiffusionImaging».

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Основные термины и принципы радиотерапии и радиохирургии

Международная группа радиационной терапии в онкологии (англ. The Radiation Therapy Oncology Group, RTOG) формулирует определение *радиохирургии* [35] в качестве метода дистанционной лучевой терапии, который базируется на следующих основных постулатах:

- генерация ионизирующего излучения происходит вне тела пациента;
- объём облучаемой мишени определяется с использованием изображений высокого разрешения;
- обычно выполняется в один этап с использованием жёстко закреплённой стереотаксической рамы или термопластической маски в комплексе со средствами рентгеновских или оптических видов навигации;
- для повышения точности некоторые установки могут использовать робототехнику и получение изображений в реальном времени.

В большинстве случаев под термином «радиохирургия» предполагается однократное облучение, однако иногда имеет место расширение данного понятия и включение в него облучения мишени/мишеней с разовой дозой, превышающей 4 Гр, и общей продолжительностью до 5 фракций.

Биологическая эффективность радиохирургии обусловливается значительным воздействием на радиорезистентные клетки опухоли. Однако необходимо учитывать, что радиохирургия не использует биологические механизмы восстановления радиационных повреждений. Это означает, что при увеличении облучаемого объёма в соответствии с физическим аспектом формирования распределения дозы, будет увеличиваться также объём здоровых тканей, получающих высокую дозу, что в свою очередь, приводит к росту риска постлучевых осложнений, в частности, радионекрозу. Данный факт приводит к двум выводам: 1. применение радиохирургического лечения не показано в случае объёма мишени, превышающего 14 см³ (или максимальным диаметром более 3 см); 2. снижение объёма облучения нормальных тканей возможно при увеличении степени конформности и градиента дозового распределения.

Конформность дозового распределения – степень совпадения объёма тканей, получающего дозу не ниже предписанной, с объёмом патологического очага.

Градиент дозы определяется как расстояние, на котором наблюдается снижение от уровня предписываемой дозы до значения, при котором наступление негативных эффектов для здоровья человека не ожидается (как правило, выбирается половина от предписанной дозы).

Высокие показатели описываемых характеристик дозового распределения достигаются за счёт использования большого количества некомпланарных направлений облучения и различных

средств (конические коллиматоры апертурой от 4 до 60 мм, многолепестковые коллиматоры с шириной лепестка 2,5 – 5 мм и другие) формирования профиля пучка.

Помимо объёма облучаемой мишени ограничивающим фактором применения режима радиохирургии является её расположение в непосредственной близости к функционально значимым структурам и обуславливает выбор в пользу фракционированного лечения.

Под *радиотерапией* принято понимать облучение, при котором терапевтическая доза подводится к мишени за несколько фракций (10 – 35), при этом разовая доза варьируется от 1,8 до 4 Гр. Для радиотерапии эффективность и безопасность облучения достигаются благодаря различию в скорости восстановления сублетальных радиационных повреждений в клетках патологических и нормальных тканей, попадающих в поле облучения.

В последние десятилетия на стыке нейрохирургии и радиационной онкологии активно развивается отдельное направление – стереотаксическая радиотерапия.

Стереотаксическая радиотерапия (СРТ) — вид дистанционной лучевой терапии с использованием методик стереотаксической навигации и специализированных радиотерапевтических аппаратов (GammaKnife (Elekta), CyberKnife (Accuray), Novalis (BrainLab), TrueBeam (Varian) и другие), обеспечивающих прецизионную доставку максимально возможной терапевтической дозы ионизирующего излучения к четко оконтуренной мишени за минимально возможное число фракций. Реализация СРТ возможна либо в режиме радиохирургии, либо в режиме гипофракционирования (от 2 до 7 сеансов), область применения которого располагается в промежутке между радиохирургией и радиотерапией в режиме стандартного фракционирования. Проведение облучения в режиме гипофракционирования целесообразно для патологии, обладающей низкой чувствительностью к облучению, или в случае, если опухоль исходя из её радиобиологических свойств не требует фракционированной радиотерапии, а радиохирургическое лечение не показано вследствие большого объёма мишени или близости к радиочувствительным структурам головного мозга.

Технические особенности проведения радиотерапии опухолей головного мозга

В лучевой терапии опухолей головного мозга снижение дозы на нормальные ткани и, в частности, на критические структуры осуществляется за счёт прецизионности и конформности облучения мишени, которые не могут достигнуты без следующих составляющих:

- Иммобилизация пациента с использованием стереотаксической рамы или термопластической маски.
- Использование набора трёхмерных медицинских изображений различных модальностей (рисунок 1) высокого пространственного разрешения (менее 1 мм).

Пространственное разрешение МР-изображения определяется толщиной среза (обычно 0,8 – 1,5 мм) и величиной пикселя (обычно менее $1 \times 1 \text{ мм}^2$), равной отношению размера поля обзора (FOV, field of view) к размеру матрицы. Например, при $\text{FOV} = 24 \times 24 \text{ см}^2$ и матрице 256×256 размер пикселя составляет $0,9375 \times 0,9375 \text{ мм}^2$. Величина вокселя определяется умножением размера пикселя на толщину среза.

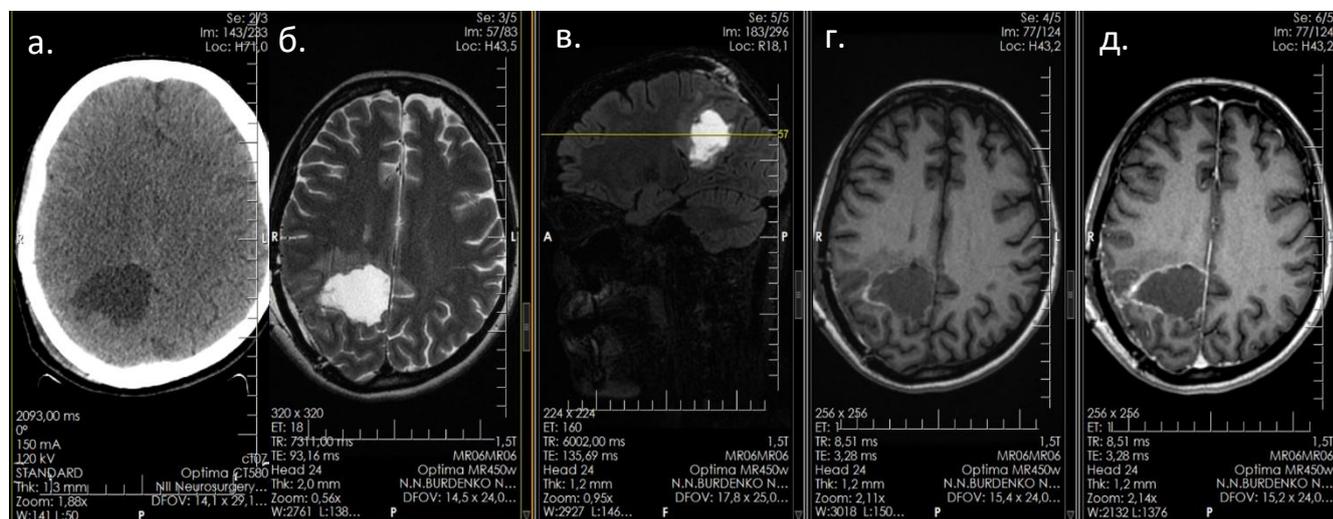


Рисунок 1 – Пример исследований, выполненных в рамках предлучевой подготовки пациента с глиобластомой

Примечание. а – КТ, далее МР-серии: б – T₂ВИ, в – FLAIR, г – T₁ВИ, д – T₁ВИ с контрастным усилением (С).

Первично в систему дозиметрического планирования передается набор медицинских изображений, выбор которых может несколько варьироваться в зависимости от конкретной мишени облучения. Для лечения нейропатологии считается обязательным наличие компьютерной томографии (КТ) (с контрастным усилением в случае необходимости) и МР-исследований с тонкими срезами в следующих режимах: T₁ВИ с контрастным усилением и без, T₂ВИ, FLAIR (англ. fluid attenuated inversion recovery), реже STIR (англ. short time inversion recovery, последовательность инверсия-восстановление спинового эха). В частных случаях дополнительными исследованиями могут быть позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и ангиография.

В отношении ДВИ стоит отметить применение другой количественной методики, позволяющей *in vivo* анализировать химический состав тканей исследуемого объекта в рамках диагностики опухолевых и неопухолевых поражений головного мозга – протонной магнитно-резонансной спектроскопии (1H-MPC). Она основана на явлении "химического сдвига" резонансных частот ядер водорода, которые являются составляющими элементами различных химических соединений. Эффективность методики была продемонстрирована в следующих работах [36-40], посвящённых глиальным опухолям головного мозга, метастатическим

поражениям и лимфомам. В частности, в публикации [37] было показано, что отношение $\text{Max}(\text{Chol}/\text{Cr})/\text{Min}(\text{NAA}/\text{Cr})$ с длинным TE является наиболее надежным из всех изученных параметров МР-спектроскопии, в то время как ДВИ не показывали превосходства в классификации глиальных опухолей в данном исследовании. Также отмечается, что биомаркеры на основе 1H-MPC могут быть более чувствительными, чем современные когнитивные тесты, особенно в прогнозировании постлучевых когнитивных нарушений [36]. Однако в контексте радиотерапии, а именно работы в системах планирования, в настоящее время применение 1H-MPC фактически ограничено, поскольку также требует дополнительного программного обеспечения, как для просмотра, так и для её анализа. Другим фактором, затрудняющим применение данной методики в ежедневной практике отделения радиотерапии, является то, что ЯМР-спектроскопия не является стандартным исследованием в рамках наблюдения за пациентами в постлучевом периоде (однако может быть рекомендована в отдельных случаях).

➤ Точная регистрация (в зарубежной литературе употребляется как *image registration*) всех серий изображений для обеспечения согласованности их вокселей (подробнее обсуждается в разделе 2.3).

Современные системы планирования оснащены специализированными математическими алгоритмами, как правило, жёсткой [41] регистрации (рисунок 2), решающими данную задачу и обеспечивающими требуемую точность согласованности. Однако в случае изображений, подверженных искажениям и имеющих значительно отличающиеся углы плоскостей исследований, регистрация не может быть проведена корректно.

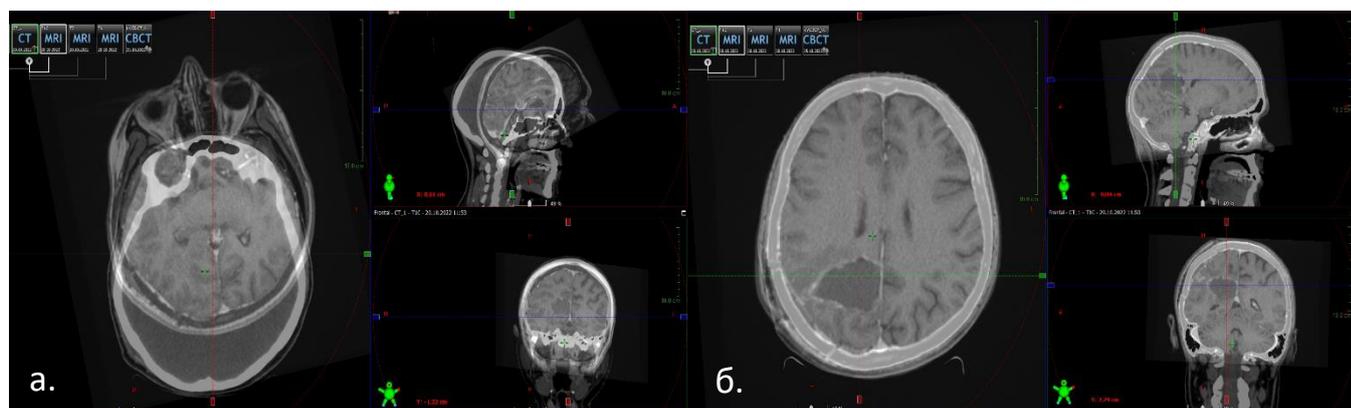


Рисунок 2 – Попарная регистрация изображений в системе дозиметрического планирования Eclipse

Примечание. а – отсутствие согласованности между КТ и серией T₁ВИ с контрастным усилением, б – согласованность между КТ и серией T₁ВИ с контрастным усилением.

➤ Корректное определение границ мишени/мишеней и критических структур (рисунок 3).

Для определения объёма облучения мишени используется «мультимодальный подход», при котором происходит сравнение рентгенологических характеристик от одних и тех же

структур на разных модальностях изображений. В зависимости от характера образования, методики и режима радиотерапии для одной мишени могут использоваться несколько объёмов – GTV (gross tumor volume – видимый (основной) объём опухоли), CTV (clinical target volume – клинический объём мишени, включающий предполагаемое субклиническое распространение клеток опухоли) и PTV (planning target volume – планируемый объём мишени, учитывающий неопределённости укладки пациента, подвижность самой мишени, погрешности расчёта дозы и прочее) (рисунок 4).

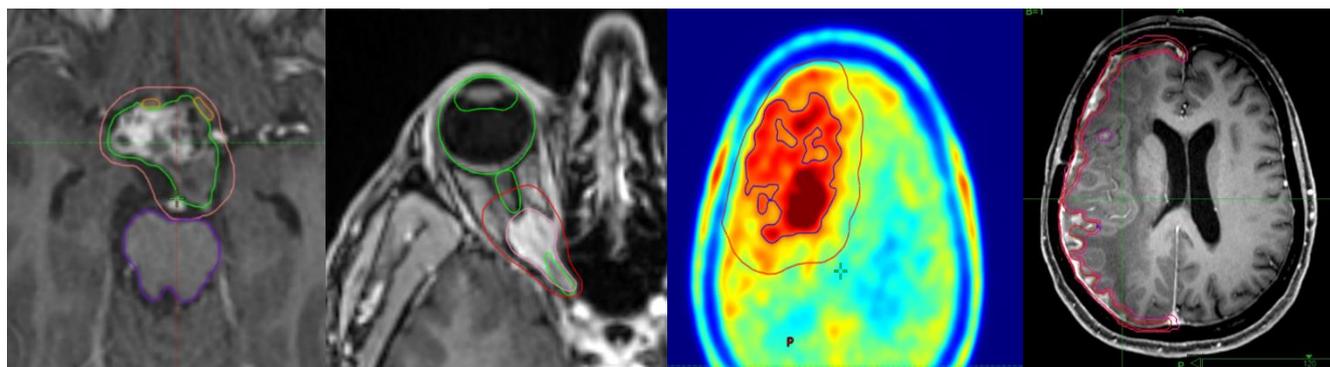


Рисунок 3 – Примеры оконтуривания различных опухолей головного мозга

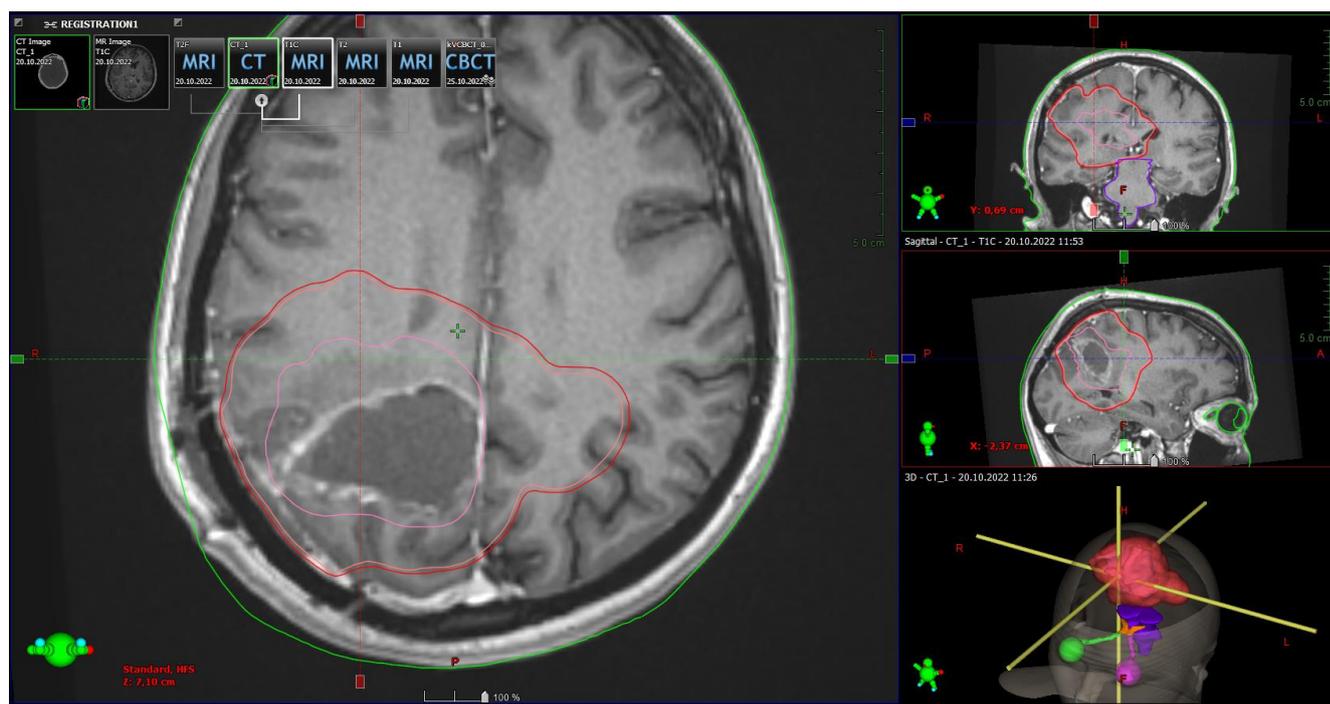


Рисунок 4 – Пример оконтуривания GTV, CTV, PTV и критических структур в случае облучения глиобластомы

Примечание. Красный контур – PTV (CTV + 1 мм), оранжевый – CTV, розовый – GTV.

Под критическими структурами (англ. Organ at risk, OAR) понимают наиболее чувствительные к радиационному воздействию анатомические структуры белого вещества, органы и области (ствол головного мозга, зрительные нервы, хиазма, сетчатка глаза, зрачки, головной мозг и другие).

Однако для того, что эффективно снижать дозу на критические структуры, в первую очередь, они должны хорошо визуализироваться, что не всегда возможно по причине роста опухоли непосредственно из органа риска (например, вестибулярная шваннома, растущая из слухового нерва) или схожей гиперинтенсивности сигнала на различных изображениях.

- Оптимальный режим облучения, учитывающий характеристики мишени (гистология, объём, форма и локализация) и общее состояние пациента.
- Оптимизация дозового распределения (рисунок 5).

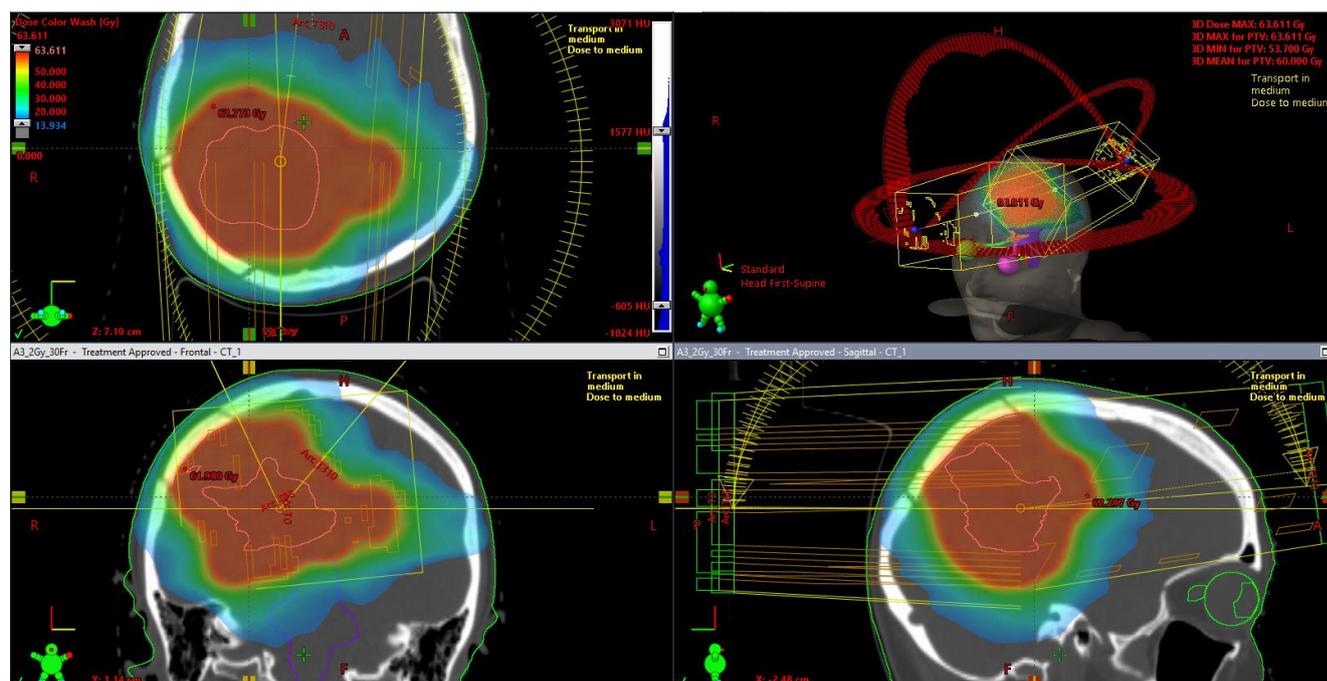


Рисунок 5 – План облучения пациента с глиобластомой в режиме 30 фракций по 2 Гр с использованием технологии VMAT (три некопланарные арки)

Создание дозового распределения при облучении нейропатологии, как правило, базируется на решении обратной задачи оптимизации интенсивности пучков ионизирующего излучения для задаваемого физиком набора направлений облучения при определённом перечне входных параметров: толерантные уровни облучения радиочувствительных структур, степень гомогенности облучения мишени, весовые коэффициенты дозовых ограничений, параметры и возможности радиотерапевтической установки, апертура конического коллиматора при его использовании и другие параметры в зависимости от системы планирования и радиотерапевтического аппарата. Техника облучения выбирается, исходя из геометрических особенностей мишени и её взаимного расположения относительно органов риска и количества мишеней: • выпуклая форма, близко, одиночная – многопольное облучение статическими пучками; • нерегулярная форма с вогнутыми поверхностями, органы риска вблизи или внутри мишени, одиночная – лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT, Intensity Modulated Radiation Therapy); • нерегулярная форма, большой размер, одиночная мишень или

множественные – лучевая терапия (ротационная), модулированная по объёму (VMAT, Volumetric Modulated Arc Therapy) (рисунок 5); • нерегулярная форма, малый объём мишени, близко, множественные очаги – многопольное неизоцентрическое облучение.

➤ Субмиллиметровая механическая точность всех компонент радиотерапевтической установки (позиционирование гантри, коллимационной системы, изоцентричность), а также корректные настройки терапевтического пучка (симметрия и флатность профиля, распределение дозы по глубине, радиационный выход и другие).

Терминология цифровых медицинских изображений

Введём следующие обозначения: i – номер строки изображения, j – номер столбца изображения и k – номер среза в объёме (рисунок 6). В 2D пространстве наименьший структурный элемент изображения (i, j) называется пикселем (от слов picture element – pixel) и может иметь форму многоугольника (4 или 8 сторон) или круга, однако в классическом варианте представляется квадратом. Для описания трёхмерных объектов используется структурный элемент (i, j, k), называемый вокселем (от слов volume element – voxel) и в общем случае может быть кубическим или представлять собой параллелепипед.

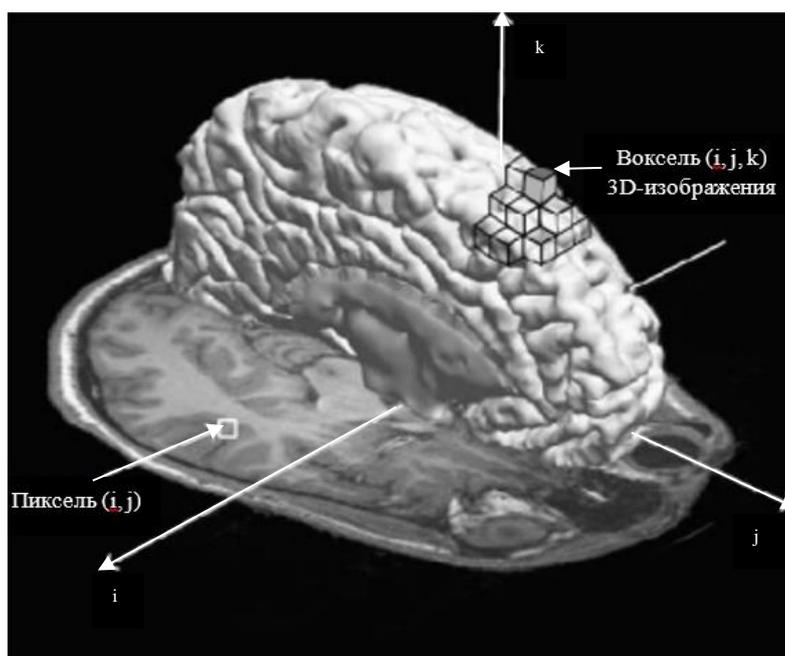


Рисунок 6 – Иллюстрация элементарных структурных единиц МР-изображения в двумерном и трёхмерном виде

Любое МР-изображение может быть описано функциями пространственных координат $V(i, j)$ и $V(i, j, k)$, где $i = 0, \dots, I - 1$, $j = 0, \dots, J - 1$ и $k = 0, \dots, K - 1$, в 2D и 3D пространствах соответственно. Амплитуда указанных функций представляет собой интенсивность сигнала в пикселе или вокселе.

Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) – стандарт передачи, создания, хранения и визуализации медицинских изображений, содержащий множество атрибутов: фамилия имя отчество (ФИО) пациента, возраст, дата исследования, параметры сканирования и другие. Атрибуты в данном стандарте принято называть тэгами (tags). DICOM имеет следующую структуру (например, тэг (0018; 0050) обозначающий толщину срезов): четыре первые числа (0018) тэга обозначают номер группы элементов, а четыре последние (0050) – элемент в группе. Для определенности содержимое каждого тэга было стандартизовано. Схемы получаются из комбинаций двух параметров – представления данных VR (Value Representation) и кодировка множественности значений VM (Value Multiplicity).

Сегментация медицинского изображения – это процесс разделения изображения на области с одинаковыми характеристиками (органы, ткани, структуры головного мозга и другие). С точки зрения математики сегментация изображения I определяется как разложение множества его вокселей V_I на n подмножеств x_s , каждому из которых ставится в соответствие определенный анатомический структурный элемент: $\bigcup_{s=1}^n x_s = V_I, x_s \cap x_h = \emptyset, s \neq h$.

Совмещение медицинских изображений (англ. image fusion) – это метод, с помощью которого можно получить максимум информации в одном изображении путем объединения двух.

Регистрация медицинских изображений (англ. image registration) — это процесс преобразования двух или нескольких изображений в одну систему координат. Иными словами, это однозначное отображение $T: V_1(i, j, k) \rightarrow V_2(i', j', k')$ вокселя анатомической структуры одного изображения $V_1(i, j, k)$ в воксель той же структуры другого $V_2(i', j', k')$.

Понятия совмещения и регистрации изображений близки друг другу и часто употребляются в качестве синонимов. В рамках данной диссертации для описания процесса сопоставления двух изображений и исключения двусмысленности терминов будет выбрано более понятие регистрации.

1.2. Радиобиологические особенности облучения опухолей головного мозга

В. Larsson начал радиобиологические исследования по изучению воздействия высоких доз ионизирующего излучения на центральную нервную систему [42] в 50-х годах XX века, определив специфичность облучения новообразований головного мозга в области радиационной онкологии и радиобиологии. Помимо это, в их отношении невозможно применение классификации TNM (Т – tumor / размер первичной опухоли, N – nodes / вовлеченность регионарных лимфатических узлов, M – metastasis / наличие отдаленных метастазов) [43], что не позволяет использовать подходы общей онкологии. Однако в литературе описываются редкие случаи метастазирования первичных злокачественных опухолей головного мозга [44].

Разработанные высокоточные методы лучевой терапии, такие как IMRT, VMAT и радиотерапия под управлением изображений (англ. Image Guided Radiotherapy, IGRT), в настоящее время неуклонно укрепляют свою роль в терапии опухолей головного мозга. И несмотря на очевидные преимущества данных методик облучения с физической точки зрения, нерешенными остаются некоторые радиобиологические аспекты оценки доз облучения [45], используемых в режимах радиохирургии и гипофракционирования. Их обсуждение невозможно без приведения теоретических основ.

В рамках концепции линейно-квадратичной модели (LQ-модели) предполагается, что радиационно-индуцированная гибель клеток связана с двунитевым повреждением ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота): нерепарируемые двойные разрывы одной частицей излучения и неправильная репарация двух независимо образовавшихся сублетальных однонитевых разрывов комплементарных спиралей. Данные эффекты как функция мощности дозы и времени могут быть описаны системой дифференциальных уравнений, моделирующих индукцию и репарацию летальных и сублетальных повреждений. Этот подход, первоначально разработанный Lea D.E. и его коллегами [46, 47], привел к разработке нескольких классических моделей [48-51], которые позднее были рассмотрены и проверены Vodgi L. [52] и Sontag W. [53].

Согласно данной модели, доля выживших клеток (SF) после облучения ее дозой D рассчитывается из следующего выражения:

$$SF = e^{-E} = e^{-\alpha D + \beta D^2}, \quad (1)$$

где E – биологически эффективный выход летальных повреждений на клетку; α – коэффициент, связанный с одноударным (однотрековым) воздействием излучения, β – коэффициент, связанный с многоударным (двухтрековым) воздействием излучения. Отношение α/β демонстрирует чувствительность ткани (или культуры клеток) к облучению.

В случае фракционирования дозы за n сеансов уравнение (1) преобразуется следующим образом:

$$SF = e^{-(\alpha d + \beta d^2)n}, \quad (2)$$

где d – разовая доза, n – число сеансов облучения. Тогда $D = nd$ – суммарная доза. Приведенные выше формулы оценки доли выживших клеток справедливы в том случае, если пролиферативной активностью клеток между сеансами облучения можно пренебречь.

Радиобиологический эффект радиотерапии направлен на обеспечение высокой степени контроля пролиферации клеток в злокачественных и доброкачественных опухолях при низкой частоте связанных с лечением неблагоприятных эффектов в окружающих нормальных тканях.

Взаимосвязь между временем облучения, дозой и количеством фракций для оказания радиобиологического эффекта на данную ткань базируется на четырех основных принципах радиобиологии, определяемых в литературе как «5R» [54]:

1. *Radiosensitivity* (радиочувствительность): при определённом режиме фракционирования некоторые структуры и опухоли головного мозга показывают более сильную ответную реакцию, чем другие.
2. *Repair* (репарация): процесс восстановления клеток после сублетального радиационного повреждения.
3. *Repopulation* (репопуляция): репопуляция выживших опухолевых стволовых клеток при фракционированной лучевой терапии.
4. *Redistribution/reassortment* (перераспределение/пересортировка): перераспределение клеток между фазами клеточного цикла после лучевого поражения в равномерно распределённых радиационно-чувствительных и резистентных субпопуляциях. После первой фракции облучаемой дозы выживают те клетки, которые, в основном, находились в радиорезистентной фазе (S – период репликации ДНК) клеточного цикла. Спустя несколько часов они же могут перейти в более радиочувствительную (G2 и митоз (период клеточного деления)) фазу цикла.
5. *Reoxygenation* (реоксигенация): реоксигенация гипоксических опухолевых клеток после многократного лучевого воздействия. Применение фракции дозы вызывает гибель насыщенных кислородом опухолевых клеток с последующей оксигенацией гипоксических клеток, что делает их более радиочувствительными к последующим фракциям дозы.

Вероятность контроля над опухолью (англ. tumor control probability, TCP) является функцией вероятности инактивации всех клоногенных клеток данной опухоли и описывается в соответствии со статистикой Пуассона:

$$TCP = e^{-SF \cdot N_0}, \quad (3)$$

где N_0 – количество клеток до лечения.

Нормальными тканями, представляющими особый интерес для лечения доброкачественных опухолей головного мозга, являются зрительный аппарат и другие черепно-мозговые нервы, спинной мозг и ствол головного мозга, паренхима головного мозга и другие (таблица 1). Помимо этого, интерес представляет также и воздействие на сосудистую сеть в нормальных и опухолевых тканях.

Вероятность осложнений в нормальных тканях (англ. normal tissue complication probability, NTCP) после облучения, как и TCP, зависит от суммарной дозы и дозы на фракцию,

радиочувствительности ткани и облучаемого объема. Было показано, что NTCP хорошо описывается моделью

$$NTCP = 1 - e^R, \quad (4)$$

где R – переменная, связанная с дозой и объемом:

$$R = - \left(\frac{d}{d_0} \right)^k, \quad (5)$$

где d представляет собой дозу, d_0 определяет наклон кривой зависимости NTCP от дозы, а k – константа, учитывающая эффекты объема [55].

Таблица 1 – Значения α/β и дозовые ограничения при классическом фракционировании для некоторых органов и структур

Орган	α/β , Гр	Дозовые ограничения
Головной мозг	2 – 3	$V_{60 \text{ Гр}} \leq 3 \text{ см}^3$
Ствол мозга	2,1–2,2	$D_{0,03 \text{ см}^3} \leq 60 \text{ Гр}$
Зрительные нервы и хиазма	2 – 3	$D_{0,03 \text{ см}^3} \leq 55 \text{ Гр}$
Улитка	3	$D_{\text{средняя}} \leq 60 \text{ Гр}$
Хрусталик глаза	1	$D_{\text{макс}} \leq 10 \text{ Гр}$
Сетчатка глаза	3	$D_{0,03 \text{ см}^3} \leq 45 \text{ Гр}$
Гиппокамп	2	$D_{40\%} \leq 7,3 \text{ Гр}$
Спинальный мозг	2 – 3,3	$D_{\text{макс}} \leq 45 \text{ Гр}$

Данная модель описывает сигмоидальную форму кривой на рисунке 7. В клинической лучевой терапии относительное положение кривых TCP и NTCP определяют как терапевтический интервал (терапевтическое окно). Идеальный терапевтический интервал описывается кривыми, которые допускают 100 % излечение опухоли без заметных осложнений со стороны нормальных тканей. Несмотря на то, что в целом выгода от фракционирования при доброкачественных опухолях меньше, чем при злокачественных с более высоким соотношением α/β , в различных случаях, например, при поражении зрительного нерва, классическое фракционирование может позволить реализовать более сохранное лечение.

Несмотря на многолетнее использование LQ-модели в клинической фракционированной лучевой терапии, растущее число материалов, анализирующих лабораторные и клинические исследования, показывают, что в настоящее время надёжность применения формализма к гипофракционированию и радиохирургии образований головного мозга всё ещё является предметом споров.

«Идеальная» биологическая модель должна точно описывать данные выживаемости клеток во всем интересующем диапазоне доз и иметь небольшое количество регулируемых биологических параметров. Хорошо известно, что LQ-модель является лишь аппроксимацией более сложных кинетических моделей [51], которые только при точном соответствии данным при низких дозах могут обеспечить более корректное предсказание данных о клоногенной

выживаемости *in vitro* при больших дозах. Прогнозы LQ-модели начинают отклоняться, в частности, от прогнозов моделей Repair-misrepair (RMR) и Lethalpotentially lethal (LPL) выше 5 Гр для высоких мощностей дозы [57]. Однако также существуют работы, показывающие, что LQ-модель хорошо соответствует экспериментальным данным о выживаемости при дозе за фракцию менее 10 Гр [57] и может даже подходить для доз от 15 до 20 Гр [58].

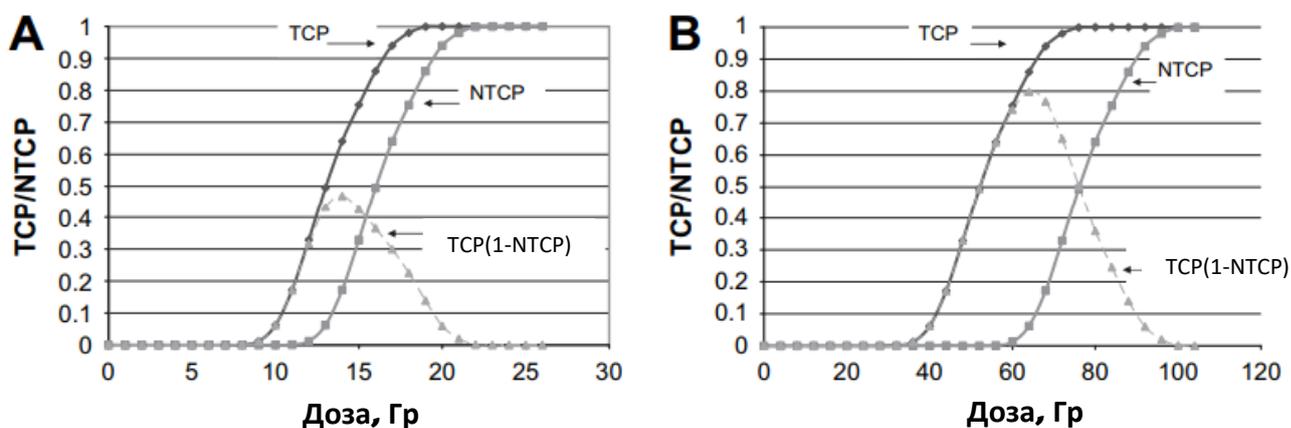


Рисунок 7 – Кривые доза-эффект для TCP и NTCP для разных режимов фракционирования. Оптимальная терапевтическая доза определяется максимумом колоколообразной кривой TCP(1-NTCP) (адаптировано из [56])

Примечание. А. Радиохирurgia доброкачественной опухоли с прилегающей критической структурой. Узкий терапевтический интервал (расстояние между кривыми TCP и NTCP). В. Фракционированная радиотерапия злокачественной опухоли. Уширение терапевтического окна позволяет повысить вероятность контроля над опухолью без значительного риска осложнений в нормальных тканях.

К обоснованию неприменимости LQ-модели при дозах, превышающих 6 – 8 Гр, можно отнести то, что она:

- не отражает механизмы, участвующие в гибели опухолевых клеток, при высоких дозах [151];

LQ-модель основана на гибели опухолевых клеток в виду повреждающего действия излучения на специфические мишени – нити ДНК. Однако в работе [60] было показано, что биологический эффект однофракционного высокодозного лечения отличен от эффекта традиционной фракционированной лучевой терапии. При облучении высокими дозами, помимо радиационного повреждения ДНК, гибель клеток опухолей головного мозга происходит в виду повреждения эндотелиальных клеток [61] и апоптоза через сфингомиелиновый путь [62], вызывающие последующую дисфункцию микрососудов [60].

При воздействии высоких доз ионизирующего излучения эндотелиальные клетки в сосудистой сети опухоли подвергаются апоптозу, который прекращается через 15 – 20 часов

после облучения, после чего эти клетки замещаются фибробластами. Апоптоз в эндотелиальных клетках опосредован продуктами сфингомиелинового цикла. При воздействии высоких доз ионизирующего излучения кислая сфингомиелиназа (ASMase) перемещается в плазматическую мембрану эндотелиальных клеток, где она играет роль в образовании церамида из сфингомиелина [63]. Высвобождение церамида приводит к активации протоапоптотического белка *BAX* [64], являющегося частью семейства белков *Bcl-2* и важным проапоптотическим регулятором. Активация *BAX* приводит к высвобождению митохондриального цитохрома *C*, что предполагает внутренний путь апоптоза клетки [65]. Эндотелиальный апоптоз достигает пика в течение 6 часов после облучения и вызывает микрососудистую дисфункцию и, следовательно, резко нарушает перфузию опухоли [66] (рисунок 8).

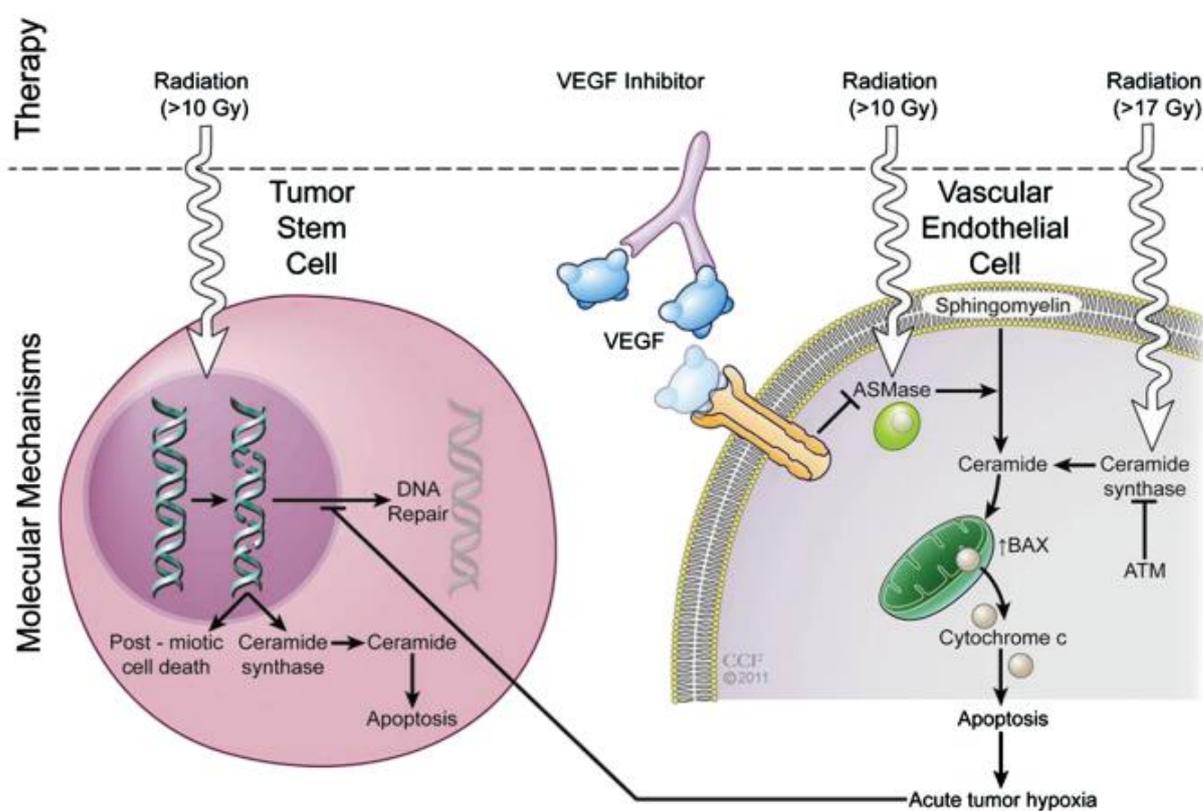


Рисунок 8 – Диаграмма современного понимания молекулярного ответа клеток при радиохирургии [68]

Примечание. VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; ASMase – кислая сфингомиелиназа; ATM – серин/треониновой протеинкиназа.

Важно отметить, что описанные выше молекулярные реакции не происходят до тех пор, пока доза облучения не превысит порог в 10 Гр [66]. Данный факт согласуется с работой [67], в рамках которой было обнаружено, что в ответ на высокие или низкие дозы излучения активируются разные сигнальные пути. При дозах < 17 Гр церамид образуется описанным выше путем, опосредованным ASMase. Однако при дозах ≥ 17 Гр церамид также продуцируется

церамидсинтазой, и этот путь модулируется серин/треониновой протеинкиназой АТМ (Ataxia Telangiectasia Mutated). В нормальных условиях киназа АТМ репрессирует церамидсинтазу. Н.-J. Chang с соавторами. показали, что у мышей с инактивацией АТМ радиочувствительность стволовых клеток увеличилась в 3,7 раза без повышения чувствительности микрососудистого ответа [63].

Апоптоз эндотелиальных клеток, опосредованный сфингомиелиновым путем, действует синхронно с повреждением ДНК в опухолевых стволовых клетках, что приводит к их гибели. Рисунок 8 детализирует это взаимодействие. Интересно, что при облучении мышей с инактивацией ASMAse остаточное повреждение ДНК намного меньше, чем при облучении мышей ASMAse дикого типа. Это свидетельствует о том, что при микрососудистой дисфункции и реперфузионном повреждении механизмы репарации выходят из строя и опухолевые клетки становятся более радиочувствительными.

- построена на описании гибели клеток *in vitro* [79]

Многие авторы оспаривали применение LQ-модели при радиохирургии и гипофракционировании из-за того, что модель построена не на клинических наблюдениях, а описывает процессы гибели клеток *in vitro* и не учитывает возможной гибели радиорезистентных стволовых клеток при облучении высокими разовыми дозами [79].

На сегодняшний день было разработано большое число подходов к моделированию кривой выживаемости и расчету эквивалентных режимов облучения при воздействии высокими разовыми дозами. Краткое описание наиболее известных моделей представлено в таблице 2, в которой приведены источники литературы для более подробного рассмотрения.

Таблица 2 – Обзор наиболее распространенных математических моделей, предлагаемых для описания кривой выживаемости клеток опухоли

Модель	Параметры	Уравнение	Начальный наклон, Γr^{-1}	Конечный наклон, Γr^{-1}
LQ	α, β	$\ln(SF) = -\alpha D - \beta D^2$	$-\alpha$	$-2\beta D$
USC	$\alpha, \beta, D_o, D_q, D_T$	$\ln(SF) = -\alpha D - \beta D^2, D \leq D_T$ $\ln(SF) = -\frac{D}{D_o} + \frac{D_q}{D_o}, D \geq D_T$ $D_T = \frac{2D_q}{1 - \alpha D_o}$	$-\alpha$	$-\frac{1}{D_o}$
KN	K_o, K_{OG}	$\ln(SF) = -K_o D (1 - \exp(-K_{OG} D))$	0	$-K_o$

MA	α, β, γ	$\ln(SF) = -\alpha D - \frac{\beta D^2}{1 + \beta D/\gamma}$	$-\alpha$	$-\alpha - \gamma$
RCR	a, b, c	$SF = \exp(-aD) + bD \exp(-cD)$	$-(a - b)$	$-c$
2C	α_1, α_n, n	$SF = \exp(-\alpha_1 D)(1 - (1 - \exp(-\alpha_n D))^n)$	$-\alpha_1$	$-\alpha_1 - \alpha_n$
LQL	$\alpha, \alpha/\beta,$ D_T	$\ln(SF) = -\alpha D - \beta D^2, D \leq D_T$ $\ln(SF) = -(\alpha D_T - \beta D_T^2 + \gamma(D - D_T)),$ $D \geq D_T$	$-\alpha$	$-\gamma$
HK	k_1, k_2, k_3	$\ln(SF) = -k_1 D + k_2(1 - \exp(-k_3 D))$	$-k_1 + k_2 k_3$	$-k_1$
PLQ	α, β, γ	$\ln(SF) = (-\alpha D - \beta D^2)/(1 + \gamma D)$	$-\alpha$	$-\beta/\gamma$

Примечание. LQ – Linear Quadratic [47, 69, 70], USC – Universal Survival Curve [71], KN – Kavanagh-Newman [73], MA – McKenna и Ahmad [74], RCR – Repairable Conditionally Repairable [75], 2C – Two Components [72], LQL – Linear Quadratic Linear [76], HK – Hug and Kellerer [77], PLQ – Padé Linear Quadratic [78].

Радиочувствительность белого вещества головного мозга

В настоящее время известно, что нервная ткань организма взрослого человека неспособна к обновлению клеток, а *in vivo* методики стимуляции её пролиферации остаются малоизученными. Таким образом, это приводит к формированию угрозы лучевых реакций в виду схожести радиочувствительности подавляющего большинства опухолей головного мозга и его облучаемой здоровой ткани (имеет низкое соотношение $\alpha/\beta = 2 - 3$ и с точки зрения радиобиологии относится к тканям, поздно реагирующим на воздействие ионизирующего излучения). Однако ткани головного мозга чувствительны к высоким разовым очаговым дозам (РОД). Известно, что при РОД, превышающей 2 Гр, возрастает вероятность риска поздних повреждений. Необходимо отметить, что не существует пороговой величины дозы или объёма облучаемых тканей, ниже которых лучевые поражения головного мозга не развиваются совсем [80]. В литературе обозначена минимальная суммарная очаговая доза (СОД), при которой описано развитие осложнений, и она составляет 20 Гр [81, 82] (при РОД 2 Гр).

Под лучевыми повреждениями подразумевают необратимые постлучевые тканевые изменения такие, как фиброзы и некрозы, язвы кожи и слизистых и другие. Они развиваются в тканях, для которых характерна медленная смена популяции клеток, и, как правило, проявляются

не ранее окончания стандартного курса радиотерапии. Наиболее распространенной в отечественной литературе является классификация лучевых повреждений и реакций по Переслегину И.А. [83], в рамках которой повреждения делятся на: 1) ранние/острые – развиваются в процессе курса радиотерапии и на протяжении последующих 3 месяцев после его окончания); подострые – возникают в период от 3 до 6 месяцев после завершения курса); поздние – развиваются по прошествии 6 месяцев после лучевого лечения. В зарубежной литературе распространена классификация повреждений на острые (возникают во время курса лучевого лечения), ранние отсроченные (развиваются в течение первых 3 месяцев) и поздние отсроченные (возникают спустя 3 месяца) [84]. Однако имеет место также рассмотрение большего периода наблюдения и выделение 4 периодов по J. Helbach [85]: острый (до 6 месяцев), подострый (от 6 до 12 месяцев), хронический (от 12 месяцев до 5 лет) и поздний (после 5 лет).

Лучевые повреждения ткани головного мозга возникают, в большинстве случаев, в белом веществе, состоящем из аксональных волокон и их миелиновых оболочек. При этом существует корреляция между степенью выраженности морфологических изменений и величиной подведенной дозы ионизирующего излучения. При стандартном курсе радиотерапии острые лучевые реакции головного мозга характеризуются нарушением целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и отеком ткани. В основе подострых реакций лежит сочетание отека ткани и глубоких структурных изменений, а именно демиелинизации. Поздние повреждения носят необратимый характер и демонстрируют признаки дистрофии, разрушения структуры белого вещества, могут наблюдаться реактивные и репаративные процессы.

Понимание того, что именно вызывает позднее отсроченное снижение когнитивных функций, все еще является ограниченным. Классические теории считают, что радиационно-индуцированная энцефалопатия является исключительно результатом повреждения олигодендроцитов или эндотелия сосудов. Однако современные исследования показывают, что такая избирательность маловероятна, и что астроциты, микроглия, нейроны и нейрональные стволовые клетки также вовлечены в долгосрочный, многофакторный и динамический процесс. При этом наиболее вероятную роль в причинах поздней нейрокогнитивной дисфункции, скорее всего, играет повреждение белого вещества, проявляющееся демиелинизацией и деградацией аксонов. В 2001 г. Акиyата и соавторы описали демиелинизацию на модели радиационно-индуцированного позднего отсроченного снижения нейрокогнитивных функций у крыс [86]. Во многочисленных перекрестных исследованиях взрослых людей, перенесших лучевую терапию по поводу различных раков в детском возрасте, деградация белого вещества также коррелирует со снижением когнитивных функций.

На данный момент для классического фракционирования лучевой терапии образований

головного мозга не представлено четких ограничений по дозе для подкоркового белого вещества. Существующие толерантные дозовые нагрузки для паренхимы головного мозга [87] (объем 3 см³ мозга не должен получать более 60 Гр в течении 30 фракций) не уточняют различия между корой, белым веществом и серым веществом.

1.3. Актуальность и преимущества мультимодального подхода с использованием диффузионно-взвешенных изображений МРТ в радиотерапии

При опухолевых процессах. Каждый вид визуализации (КТ с контрастным усилением и без, различные модальности МРТ с контрастным усилением и без, ПЭТ и другие) несёт уникальную диагностическую информацию, характерным способом отражая свойства и признаки той или иной ткани, структуры, органа и т.д. При этом наиболее эффективным подходом к диагностике является именно их совместный, так называемый мультимодальный, анализ, позволяющий дополнять данные или исключать некоторую патологию. В качестве примера в контексте диффузии можно рассмотреть ДВИ и распределение измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) для анализа эффективности лучевого лечения. При эффективном лечении в результате действия ионизирующего излучения в опухоли уменьшается количество клеток, а значит, расширяются межклеточные пространства, что приводит к изотропной диффузии. Именно этому факту будет соответствовать одновременное снижение интенсивности сигнала в опухоли на ДВИ и повышение сигнала на ИКД.

При совместном использовании разного рода исследований (КТ, различных режимов МРТ, ПЭТ и других) и пространственных распределений физических параметров диффузии молекул воды представляется возможным неинвазивно:

1. *Дифференцировать новообразования головного мозга или процессы, происходящие в тканях [20-24, 93, 94].*

В сравнении со схожей по сигналу на морфологических МРТ патологией, такой как, например, глиальные опухоли, инфекционные поражения и метастазы, лимфома ЦНС, как правило, имеет более низкий ИКД [20-23]. Аналогичным образом, исходя из существенно различающихся диффузионных свойств, могут быть дифференцированы наиболее распространенные опухоли головного мозга у пациентов детского возраста. Так, например, медуллобластома в сравнении с пилоидной астроцитомой или эпендимомой, как правило, имеет значительно более низкий ИКД [23]. В контексте процессов, по сигналу часто имитирующих друг друга на морфологических изображениях, ДВИ, в большинстве случаев, позволяет отличить некроз тканей от абсцесса на основании того, что гнойный экссудат имеет обычно более низкий ИКД [93, 94].

2. *Диагностировать степень злокачественности опухоли.*

По данным исследования, опубликованного в работе [95], было доказано существование статистически значимой связи между плотноклеточностью опухоли и значением ИКД. При этом подобная связь не была обнаружена, в частности, по отношению к Т₂ВИ изображениям. Авторами отмечается, что для глиальных опухолей высокой степени злокачественности значения ИКД ($(0,82 - 2,46) \cdot 10^{-3}$ мм²/с, среднее значение ИКД = $(1,26 \pm 0,40) \cdot 10^{-3}$ мм²/с)) существенно меньше значений для низкой степени злокачественности ($(1,94 - 3,31) \cdot 10^{-3}$ мм²/с, среднее значение ИКД = $(2,7 \pm 0,7) \cdot 10^{-3}$ мм²/с).

3. *Оценивать течение патологического процесса и клинический ответ опухолей на радиотерапию.*

Исходя из того, что в работе [95] была показана чувствительность ИКД в плотноклеточности опухоли, в ряде публикаций (например, [96]) продемонстрированы исследования, в которых данные ИКД используются в качестве терапевтического биомаркера лечения. Это особенно актуально в контексте разнородности реакции опухолей головного мозга на определенный одинаковый терапевтический режим, что позволит своевременно идентифицировать неблагоприятный исход, скорректировать лечение и как можно быстрее реализовывать альтернативные схемы.

4. *Определять границы патологических образований и окружающих их структур белого вещества [97]*

Учет функциональных структур и волокон белого вещества головного мозга на основании 1 пункта, а именно на основании уникальных для каждого процесса параметров диффузии, при планировании лечения может клинически снизить дозовую нагрузку на эти критические структуры, сохраняя тем самым уникальные функции головного мозга.

Одним из важнейших этапов планирования радиотерапии является определение объёма облучения. В общем виде этот процесс включает в себя выделение объёмов: GTV, CTV и «планируемого объёма облучения PTV, учитывающего эффект всех возможных неопределённостей (регистрация изображений, оконтуривание структур, укладка пациента, отпуск дозы и другое). При этом определение перечисленных объёмов является крайне спорным и зависит от онкологических центров и непосредственно от исследовательских и клинических групп. Создание алгоритма автоматического оконтуривания является одним из возможных способов нивелирования субъективности интерпретируемой визуальной информации.

За последние несколько десятилетий объёмы облучения глиальных опухолей сократились от объёма всего мозга с помощью 2D-планирования до 3D конформной лучевой терапии мозга

зачастую с применением технологии VMAT. При этом также было установлено, что большая часть рецидивов происходит в пределах объема облучения высокой дозой.

Авторы работы [97] обнаружили, что при использовании параметров ДВИ предоставляется возможным математически разграничить области GTV (характеризуется анизотропным компонентом) и инфильтрации опухоли (характеризуется изотропным компонентом). Важно отметить, что эти зоны простираются за пределы аномальных областей на T_1 ВИ и T_2 ВИ МРТ.

Методы для определения объемов лучевой терапии, основанные на диффузионных данных, вряд ли улучшат местный контроль, но, вероятно, уменьшат воздействие высоких доз радиации на здоровый мозг. Так в работе [98] было продемонстрировано, что использование диффузионных данных МРТ позволило индивидуализировать СTV для каждого пациента, что впоследствии в среднем снизило объём облучения группы на 30 – 40 %.

5. Проводить трёхмерную реконструкцию волокон белого вещества головного мозга (рисунок 9) (трактографию [9, 18, 88–92, 94, 99-119]) для определения расположения и границ критических структур с последующей оптимизацией получаемой ими дозы при проведении лучевой терапии [17, 116].

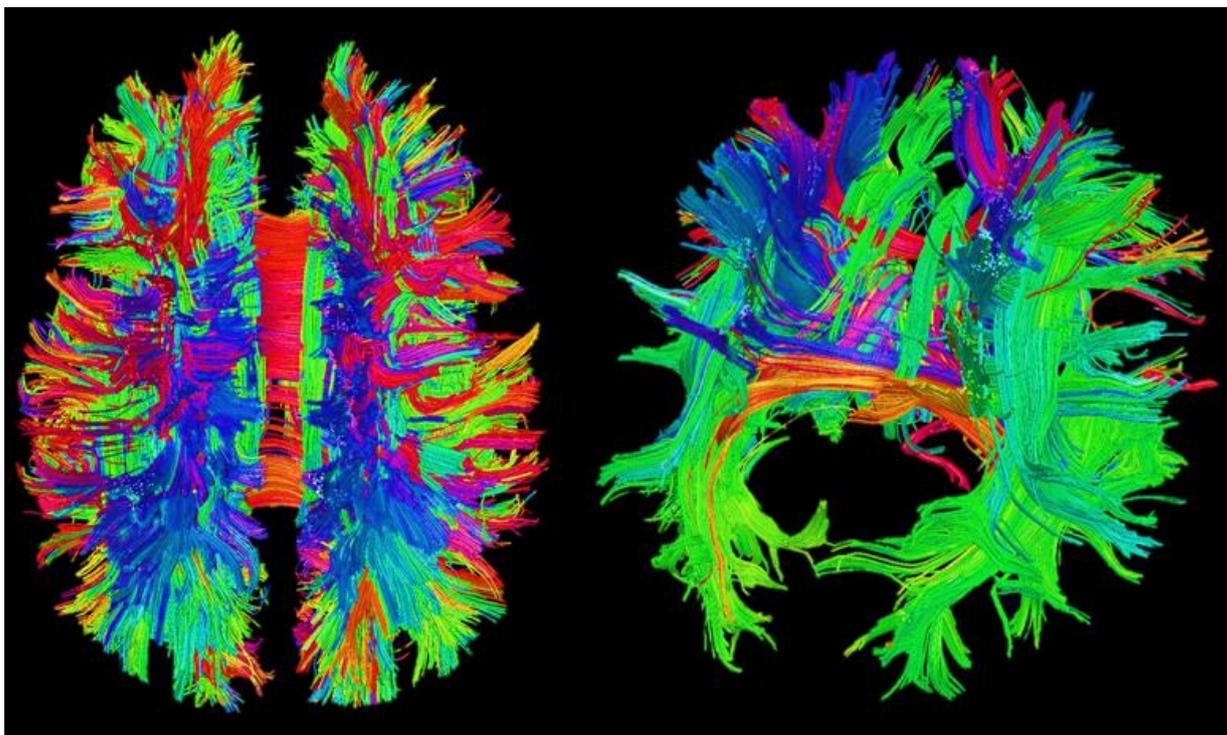


Рисунок 9 – Пример трактографии головного мозга

Примечание. Цвет волокон соответствует главному направлению диффузии в вокселе (будет более подробно рассмотрено в разделе 3.1.) и кодируется согласно введенным в анатомии направлениям: – синий цвет: структуры, в которых главное направление диффузии находится в направлении *superior-inferior*; – зеленый цвет: структуры, в которых главное направление

диффузии расположено в направлении *anterior-posterior*; – красный: структуры, в которых главное направление диффузии расположено слева направо.

В трактографии полагается, что любой воксель МР-изображения представляется возможным охарактеризовать одной преобладающей локальной ориентацией волокна. Набор таких локальных ориентаций в последующем может быть объединён в глобальные траектории и математически определён как трехмерное векторное поле \mathbf{v} , линии тока которого являются глобальными траекториями [99]. Линия тока определяется как кривая, касающаяся векторного поля вдоль траектории, параметризуется длиной дуги s и представляется как трёхмерная пространственная кривая $\mathbf{r}(s)$. Если $\mathbf{r}(s)$ обозначить положение вдоль линии тока, то для её выравнивания с векторным полем имеет место следующее соотношение: $\frac{d\mathbf{r}(s)}{ds} = \mathbf{v}[\mathbf{r}(s)]$. Данное дифференциальное уравнение может быть решено следующим образом: $\mathbf{r}(s) = \int_{s_0} \mathbf{v}[\mathbf{r}(s)] ds$, где $\mathbf{r}(s_0) = \mathbf{r}_0$ – это начальная точка. Процесс ориентации линий тока обычно называется реконструкцией трактов (волокон) или трактографией, а получаемые траектории – трактами или проводящими путями.

При неопухолевых процессах. Физические параметры диффузии молекул воды в биологических тканях могут быть рассмотрены как предикторы различной патологии, иными словами, демонстрировать изменения задолго до того, как патология проявится морфологически. В частности, диффузионно-тензорная томография (ДТТ, англ. Diffusion Tensor Imaging (DTI), чаще используется термин диффузионно-тензорные изображения (ДТИ, англ. DTI, Diffusion Tensor Imaging)) обеспечивает выявление специфических изменений в количественных значениях коэффициентов диффузии у пациентов при таких функциональных изменениях, как рассеянный склероз (РС), эпилепсия, обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), болезнь Паркинсона [120, 121] и другие.

На основании патологоанатомических исследований было выявлено широкое вовлечение серого вещества в процесс демиелинизации при РС. Однако некоторые очаги (как правило, кортикальные) остаются невидимыми на морфологических режимах МРТ (даже при сверхвысокопольной МРТ [122]). В публикации [123], отражающей исследование возможностей ДТИ, было показано, что значения фракционной анизотропии (ФА) для внутрикортикальных очагов РС являются более высокими по сравнению с ФА очагов в сером веществе. Данное относительно «парадоксальное» открытие фактически отражает потерю дендритов внутри очага поражения и активацию микроглиальных клеток. В другой работе [124] была исследована корреляция между временем T_2 -релаксации и количественными данными ДТИ: очаги РС, которые характеризовались более длинными временами релаксации, демонстрировали наиболее выраженные аномальные диффузионные процессы, сильно коррелировавшие с пониженным

содержанием миелиновой воды. При совместном рассмотрении эти результаты подтверждают то, что ДТИ способна выявлять функционально значимые повреждения ткани при РС на ранних стадиях, а также оценивать их тяжесть.

Для эпилептогенных областей [125] было показано уменьшение ФА и одновременное увеличение среднего коэффициента диффузии. А по данным трактографии выявлялись изменения в нервных волокнах головного мозга, которые ответственны за память и речь у пациентов с данной патологией.

Доказано, что цингулярный пучок (ЦП) волокон участвует в патогенезе ОКР, однако результаты их исследования неоднозначны. При изучении левого ЦП обнаружены как более высокие [126], так и более низкие значения фракционной анизотропии (ФА) по сравнению с контролем [127]. Другая работа [128] продемонстрировала более низкие величины ФА в правой части ЦП у пациентов с ОКР. В дополнение к данным по ЦП, отмечается высокий уровень ФА во внутренней капсуле, мозолистом теле и полуовальном центре, а также низкий уровень ФА в теменной доле, надкраевой извилине и левой язычной извилине в затылочной доле [126].

1.4. Физико-математические основы диффузионных процессов в биологических тканях

Диффузию молекул воды (частиц – протонов) можно определить как явление, которое проявляет себя на макроскопическом уровне вследствие микроскопического броуновского движения. Впервые такое движение было описано Robert Brown в 1826 году, который наблюдал хаотичное движение пыльцевых зерен в жидкости через микроскоп [129]. Первоначально R. Brown попытался объяснить данный процесс неким биологическим феноменом пыльцы, однако после наблюдения аналогичного поведения неорганических веществ, отвергнул эту гипотезу. Позднее выяснилось, что наблюдаемое движение, было вызвано ударами пыльцевых зерен окружающими их молекулами воды. Это привело к открытию того, что атомы и молекулы, составляющие жидкости и газов, находятся в непрерывном движении, подвергаясь постоянным столкновениям и обмену энергией с другими молекулами и атомами. Физико-математическая теория диффузии разрабатывалась и совершенствовалась в течение следующих двух столетий выдающимися учеными, включая Thomas Graham, Adolf Eugen Fick [130, 131] и Albert Einstein [132, 133], которые и создали современную строгую математическую основу.

Понятие потока частиц, генерируемого градиентом концентрации, является центральным для понимания диффузионных процессов (рисунок 10). Учитывая локальную концентрацию частиц $n(\mathbf{r}, t)$, A. Fick предположил, что поток частиц можно записать в виде:

$$\mathbf{J} = -D\nabla n(\mathbf{r}, t). \quad (6)$$

Сохранение общего числа частиц требует, чтобы скорость изменения концентрации частиц $n(\mathbf{r}, t)$ во времени была простым способом связана с локальной дивергенцией потока, $-\nabla \cdot \mathbf{J} = \frac{\partial n}{\partial t}$, что приводит к уравнению диффузии:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D \nabla^2 n . \quad (7)$$

Уравнения (6) и (7) известны как первый и второй законы Фика соответственно.

Стоит обратить внимание на то, что законы Фика были разработаны для описания поведения молекул растворенных веществ как следствие неоднородной концентрации, смещающейся от более высокой к более низкой для выравнивания градиента. Этот процесс, также известный как «взаимная диффузия», требует противотока растворенных веществ и частиц растворителя для сохранения общей массовой плотности. А. Einstein показал, что если $n(\mathbf{r}, t)$ принять за локальную вероятность обнаружения молекулы, то законы Фика применимы для случая «самодиффузии», когда не существует макроскопического градиента.

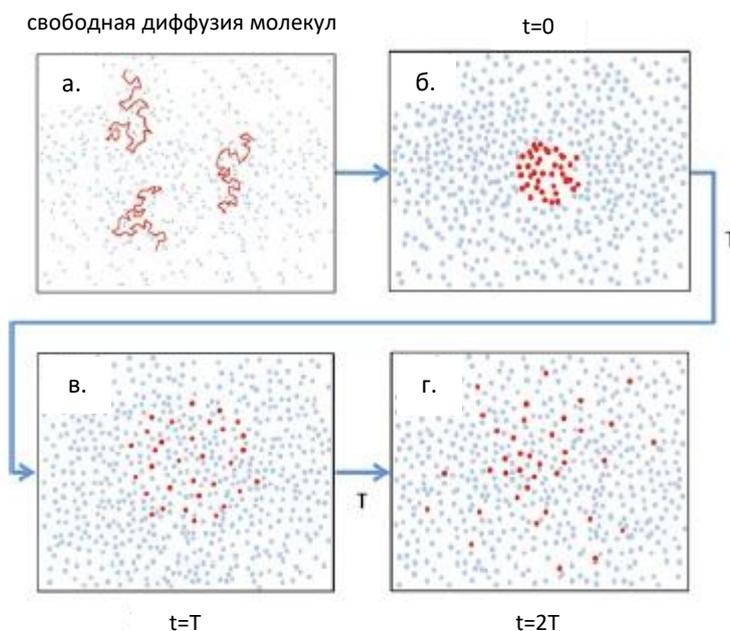


Рисунок 10 – Иллюстрация свободной диффузии молекул воды в течение интервала времени $2T$ [134]

Примечание. Красными линиями показано «случайное блуждание» помеченных молекул воды. На рисунках (б–г) красным цветом выделен прогресс небольшой группы молекул [134].

Объяснение броуновского движения А. Einstein было основано на том, что на частицы воздействует суммарная сила K , возникающая в результате дисбаланса внешних столкновений окружающих молекул воды [132]. Он использовал идею о том, что сами частицы ведут себя как молекулы в идеальном газе с давлением $p = k_B T \frac{N}{V}$, где $\frac{N}{V} = n$ – количество броуновских частиц в единице объема. Ключевым шагом А. Einstein было рассмотрение небольшого смещения δx

частицы под действием результирующей силы, при условии, что свободная энергия минимизирована для конечного объема частиц. А. Einstein выразил изменение энергии как общую работу, совершаемую частицами, содержащимися в объеме, а изменение энтропии δS , приходящейся на одну частицу, как $\delta S = k_B \frac{\delta V}{V}$, где k_B – постоянная Больцмана, T – абсолютная температура, V – объем. Минимизация свободной энергии дает $Kn = k_B T \frac{\partial n}{\partial x}$, показывая, что градиент осмотического давления, $k_B T n$, обеспечивает баланс силы K . А. Einstein предположил, что дрейф частиц под действием K необходимо уравновесить диффузионным током в противоположном направлении. Зная, что сила K приводит к единственной скорости частицы K/ζ , (где ζ – коэффициент трения), а также то, что ток частицы, пересекающий единицу площади в единицу времени, равен Kn/ζ , и что этому будет противодействовать само-диффузный поток $-D \frac{\delta n}{\delta x}$, А. Einstein представил выражение:

$$\frac{Kn}{\zeta} - D \frac{\delta n}{\delta x} = 0. \quad (8)$$

Используя соотношение $Kn = k_B T \frac{\partial n}{\partial x}$, он вывел знаменитое уравнение:

$$D = \frac{k_B T}{\zeta}. \quad (9)$$

Для описания трения в формуле (4) А. Einstein выбрал закон Стокса для сферической частицы радиуса R в среде с вязкостью η , то есть $\zeta = 6\pi\eta R$.

Следовательно,

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta R}. \quad (10)$$

А. Einstein не только вывел выражение для коэффициента само-диффузии на основе работы R. Brown, но и переписал законы Фика для диффузии молекул в градиенте концентрации в терминах диффузии в градиентах вероятности. Этот шаг позволил описать броуновское движение не только как случайный процесс, но и как тот, в котором плотности вероятности подчиняются дифференциальным уравнениям. Ключевым инструментом в этом описании является условная вероятность $p(\mathbf{r}_0|\mathbf{r}, t)$ того, что частица (или молекула) из начального положения, характеризуемого вектором \mathbf{r}_0 , в нулевой момент времени, переместится в \mathbf{r} через время t . В сочетании с локальной концентрацией частиц $n(\mathbf{r}_0, t)$ можно записать:

$$n(\mathbf{r}, t) = \int n(\mathbf{r}_0, 0) p(\mathbf{r}_0|\mathbf{r}, t) d\mathbf{r}_0 \quad (11)$$

Поскольку $n(\mathbf{r}, t)$ подчиняется уравнению диффузии (7) для произвольного начального условия $n(\mathbf{r}_0, 0)$, условная вероятность также подчиняется уравнению (7) в частных производных:

$$\frac{\partial}{\partial t} p(\mathbf{r}_0|\mathbf{r}, t) = D \nabla^2 p(\mathbf{r}_0|\mathbf{r}, t), \quad (12)$$

где ∇ берется для работы с пространственными координатами положения частиц (молекул) в момент времени t .

Учитывая начальное условие, что движение частиц (молекул) начинается из \mathbf{r}_0 , $p(\mathbf{r}_0|\mathbf{r}, 0) = \delta(\mathbf{r}-\mathbf{r}_0)$, то есть дельта-функции Дирака, то решение уравнения (12) – это распределение Гаусса:

$$p(\mathbf{r}_0|\mathbf{r}', t) = (4\pi Dt)^{-\frac{3}{2}} \exp\left(-\frac{(\mathbf{r}-\mathbf{r}_0)^2}{4Dt}\right). \quad (13)$$

На данном этапе целесообразно ввести понятие ансамбля, то есть некоторого набора всех копий системы (например, рассматриваемой молекулы), представляющих каждое из доступных состояний. Следовательно, мы можем определить среднее по ансамблю $\langle A \rangle$ некоторого свойства A :

$$\langle A \rangle = \sum_s p(s)A(s), \quad (14)$$

где s представляет возможное состояние системы, а $p(s)$ – вероятность этого состояния. Гауссовский характер условной вероятности само-диффузии, представленной уравнением (13), приводит к двум важным результатам:

$$\langle (\mathbf{r} - \mathbf{r}_0)^2 \rangle = 6Dt \quad (15)$$

или для одномерного случая:

$$\langle (\mathbf{x} - \mathbf{x}_0)^2 \rangle = 2Dt, \quad (16)$$

называемое уравнением диффузии А. Эйнштейна.

Базовая концепция диффузии молекул воды

Принципы диффузии и её значение для биологических тканей можно концептуализировать без необходимости рассматривать математические основы теории. Молекулы воды при комнатной температуре или при температуре тела находятся в постоянном движении вследствие тепловой энергии. В соответствии с первым законом Ньютона при отсутствии каких-либо препятствий молекула воды продолжала бы вечно двигаться в одном и том же направлении. Однако в присутствии множества других молекул за короткий промежуток времени она подвергается большому числу столкновений, меняющих направление её движения. Динамика такого процесса довольно сложна, чтобы ее предсказать точно, поэтому с практической точки зрения предполагают, что направление каждой молекулы меняется случайно. Этот процесс трансляции и изменения направления движения часто называют «случайным блужданием».

На диаграммах рисунка 10 представлены молекулы в стакане воды, которые находятся в движении и сталкиваются друг с другом, совершая «случайное блуждание». Пути, которые проходят три выбранные молекулы, обведены красными линиями на рисунке 10а. Если бы было бы возможным пометить цветом небольшой кластер молекул, таких как те, что выделены

красным на рисунке 10б, и наблюдать за их развитием в течение короткого времени, то можно было бы увидеть, что меченые молекулы распределены равномерно в каждом направлении, как это показано на рисунках 10в и 10г спустя T и $2T$ соответственно. Этот вид диффузии обычно называют «свободной диффузией», поскольку молекулы воды могут свободно перемещаться в любом направлении. Свободная диффузия приводит к Гауссовскому распределению смещений частиц с математическим ожиданием равным нулю. Это означает, что молекула с большей вероятностью пройдет меньшее расстояние, чем большее, и что, на самом деле, наиболее вероятное перемещение будет равно нулю. Важно отметить, что нулевое перемещение не означает, что молекула не двигалась в течение определенного периода времени, а в ходе «случайного блуждания» она просто вернулась в начальное положение. Если рассмотреть этот процесс в трех измерениях, то можно заметить, что меченый кластер молекул воды распространился бы примерно по сферическому профилю. При свободной диффузии движению молекул ничего не препятствуют (только сами молекулы), и поэтому она не зависит от направления. У диффузии, не зависящей от направления, также есть специальный термин – «изотропная диффузия».

В рамках рассмотрения случая изотропной среды введём следующие обозначения: начальное положение молекулы в момент времени $t = 0$ – \mathbf{r}_0 , а положение в момент времени $t = \tau$ – \mathbf{r} . Тогда коэффициент диффузии может быть получен из уравнения Эйнштейна [9]:

$$D = \frac{1}{6\tau} \langle \mathbf{R}^T \cdot \mathbf{R} \rangle, \quad (17)$$

где вектор $\mathbf{R} = \mathbf{r} - \mathbf{r}_0$ показывает перемещение частицы, знак T означает транспонирование, а скобки $\langle \rangle$ – усреднение по ансамблю частиц. Из уравнения (17) видно, что в случае изотропной среды D является скалярной величиной, и, соответственно, не зависит от направления.

Для справки измеряемый коэффициент диффузии для воды при температуре $37,0$ °C равен приблизительно $3,0 \cdot 10^{-3}$ мм²/с [135, 136]. Важно отметить, что коэффициент D чувствителен к изменениям температуры, но в незначительной степени: в среднем коэффициент D изменяется на 2,4 % при изменении температуры на 1 °C. При изучении диффузии в отдельном органе флуктуации температуры, как правило, существенно не влияют на результат.

В рамках концепции модели «свободной диффузии» диффузия молекул воды происходит без каких-либо препятствий, однако при наличии границ свойства воды становятся другими. Глобально существует два типа диффузии, которые обычно происходят в биологической ткани: ограниченная и затрудненная.

Ограниченная диффузия (рисунок 11) возникает, когда молекулы воды ограничены непроницаемыми границами, что препятствует продвижению молекул воды за пределы

определенного максимального смещения в конкретном направлении. В контексте биологической ткани такой вид диффузии характерен для молекул воды, содержащихся во «внутриклеточном» пространстве. Поскольку движение молекул воды в этой области ограничено определенным диапазоном (так как размер таких молекул не позволяет ей проникнуть через клеточную мембрану), то свойства воды в значительной степени определяются геометрическими свойствами ограничивающей мембраны.

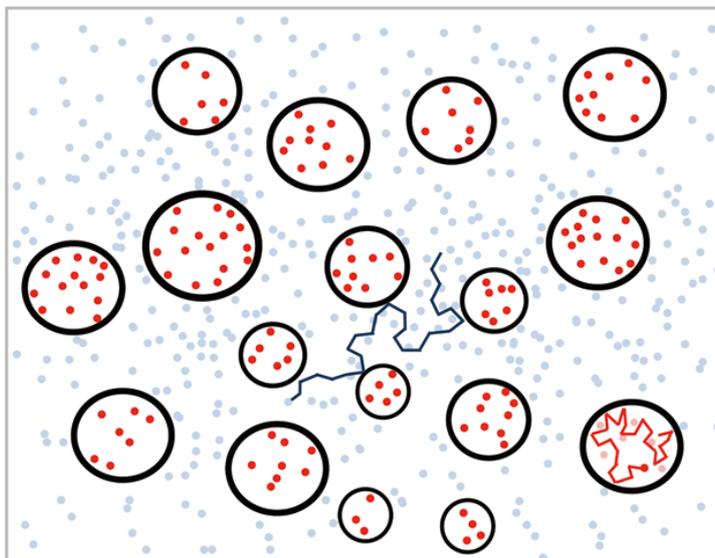


Рисунок 11 – Демонстрация разницы между ограниченной и затрудненной диффузией [134]

Примечание. Красными точками обозначены молекулы, которые ограничены мембранами, в то время как наличие границ лишь препятствует движению синих точек, но не ограничивает их [134].

Затрудненная диффузия (рисунок 11) возникает, когда движение молекул воды в ходе диффузии затруднено некоторыми препятствиями, но не полностью ограничено сплошной границей, как в случае ограниченной диффузии. В таком случае, среднее смещение некоторого набора молекул воды уменьшается в любом направлении, в котором встречаются границы. В биологической ткани этот тип диффузии характерен для молекул, присутствующих в «межклеточном» пространстве. На рисунке 10 можно видеть разницу между молекулами с ограниченной диффузией и молекулами с затрудненной диффузией.

Приведенные ранее примеры показывают, как молекулы воды ведут себя внутри и вокруг сферической границы, но более интересно рассмотреть, как диффундирующая молекула воды будет вести себя внутри цилиндрической структуры (рисунок 12). Диффузионные свойства воды внутри и вокруг подобных границ сильно зависят от их ориентации, так как цилиндрическая граница представляет собой препятствие для диффузии только в направлении, перпендикулярном ее оси. В такой ситуации частицы с большей вероятностью могут быть

найжены в параллельном, нежели перпендикулярном направлении этих микроструктур. Для случая анизотропной среды уравнение Эйнштейна (12) обобщается как:

$$\mathbf{D} = \frac{1}{6\tau} \langle \mathbf{R}^T \cdot \mathbf{R} \rangle = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix}, \quad (18)$$

где \mathbf{D} – тензор диффузии. Исходя из теории линейной алгебры и статистической физики можно показать [137], что тензор (18), будучи тензором второго ранга, является положительно определенным и симметричным, а его собственные значения вещественные.

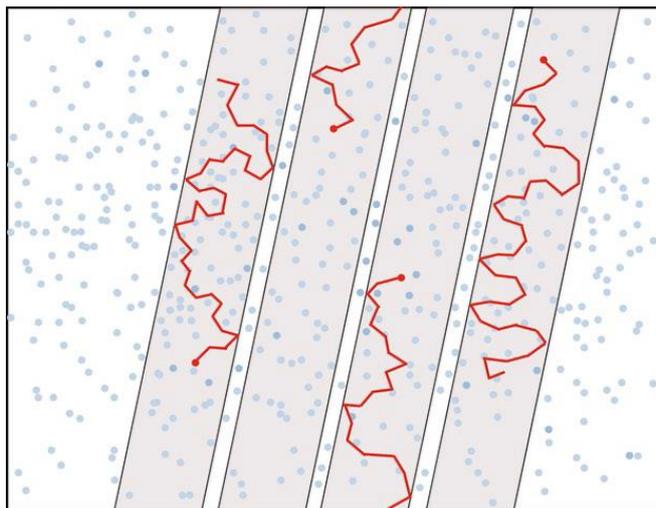


Рисунок 12 – Диффузия, ограниченная цилиндрической структурой [134]

Таким образом, в рамках данного случая диффузия анизотропная, то есть зависит от направления. Именно такой тип диффузии становится наиболее важным при изучении нервной ткани.

Объектом исследования, обладающим вышеупомянутой внутренней микроструктурой, является ЦНС. Различные свойства клеточных структур, такой как клеточная мембрана (например, вязкость внутри клетки), и субклеточных, таких как митохондрии, ядра и микрофибриллы, влияют на диффузионные свойства воды внутри и вокруг клетки. Безусловно, ЦНС обладает нетривиальной структурой, однако для понимания процессов диффузии молекул воды в ней необходимо сосредоточиться на её элементах.

Основными структурными и одновременно функциональными элементарными единицами ЦНС являются нейроны (их количество в организме человека составляет более 10^{10}). К их основным функциям относятся приём извне, обработка, хранение, передача информации и её вывод вовне с помощью электрических и химических сигналов. Нейроны представляют собой электрически возбудимые клетки и состоят обычно из тела нейрона (сомы) и отростков: один длинный (имеет место также название осевоцилиндрический) – аксон, а также короткие ветвящиеся – дендриты [138]. Тело нейрона может различаться по форме и размеру (варьируется от 5 до 100 мкм). Будучи клеткой тело нейрона содержит ядро и клеточные структуры. На

рисунке 13 приведена типичная структура нейрона. Направление передачи нервного возбуждения внутри нейрона идет от дендритов к телу клетки, а далее от него к аксону. Построенные особым образом концевые аппараты, называемые синапсами, осуществляют передачу нервного импульса с одного нейрона на другой.

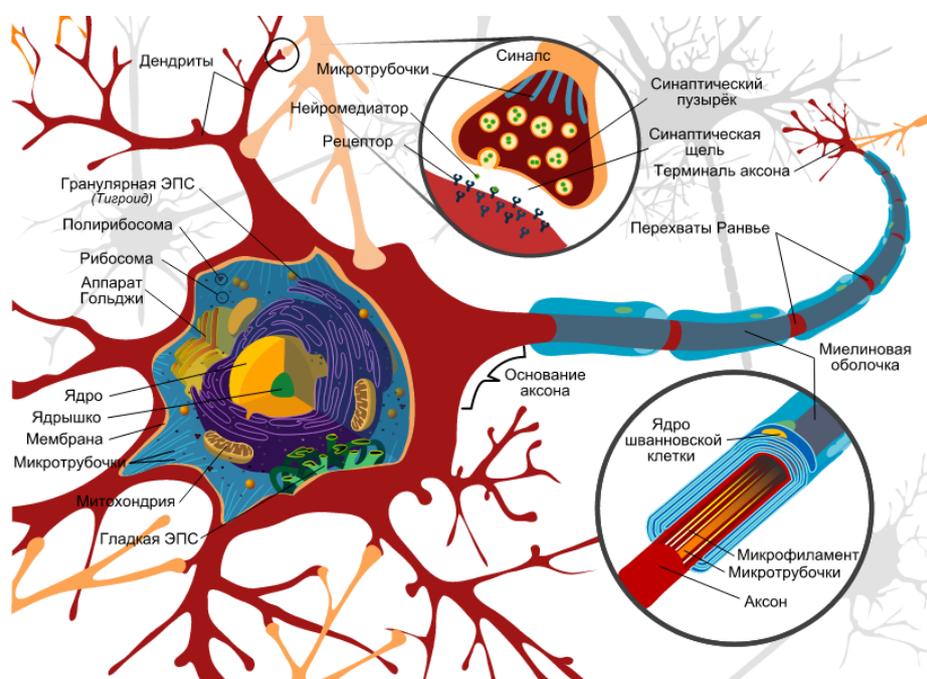


Рисунок 13 – Схема строения нейрона

Дендриты представляют собой короткие разветвленные и сужающиеся к концу выступы, способствующие обмену электрическими и химическими сигналами между соседними нейронами и аксонами на коротких расстояниях. Большинство нейронов обычно также имеют единственный аксон, представляющий собой удлиненный выступ ядра, который обеспечивает связь с другими нейронами на большие расстояния. В головном мозге человека аксоны в среднем имеют диаметр от 0,2 до 20,0 мкм [139].

Большинство аксонов центральной нервной системы покрыты слоем, состоящим из клеток Шванна, и называемым миелиновой оболочкой. Области между шванновскими клетками не имеют миелиновой оболочки и называются перехватами Ранвье. Они чрезвычайно важны для передачи электрического возбуждения по аксону. Электрический заряд накапливается в каждом перехвате и переходит к следующему, обеспечивая быструю и эффективную передачу электрического возбуждения или «потенциалов действия» по аксону. Скачок потенциала инициируется, когда в перехвате открываются каналы, через которые вновь устремляются ионы Na. Затем поблизости открываются K-каналы, и импульс перемещается по аксону к следующему перехвату. Миелиновая оболочка служит как для облегчения распространения потенциалов действия, так и для изоляции каждого аксона от интерференции со сторонними сигналами,

перемещающимися по другим аксонам, и от электрически заряженных ионов в окружающей среде. Миелиновая оболочка состоит из нескольких слоев, которые образуются путем накручивания олигодендрокита вокруг аксона. Каждый олигодендрокит может обслуживать множество аксонов.

Помимо вышеупомянутых клеток-олигодендрокитов, служащих для обеспечения изоляции аксонов, существуют также и другие типы клеток. Микроглиальные клетки выполняют функцию иммунной защиты в головном мозге. Именно благодаря существованию гематоэнцефалического, ликвороэнцефалического и гематоликворного барьеров головной мозг изолирован в значительной степени от циркулирующих в крови клеток иммунной системы. Таким образом, микроглия является основным регуляторным компонентом барьерной системы головного мозга. Астроциты – тип нейроглиальной клетки звездчатой формы с многочисленными отростками, выполняющие опорную, разграничительную (транспортную и барьерную), метаболическую (регуляторную) и защитную функции. Совокупность астроцитов называется астроглией.

Таким образом, это подводит нас к важному различию между двумя основными типами тканей мозга: серым и белым веществами, упрощенно проиллюстрированными на рисунке 14.

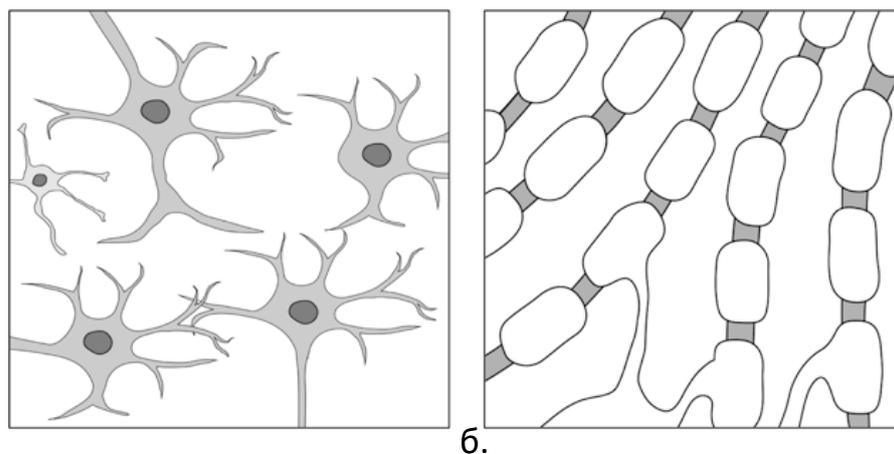


Рисунок 14 – Упрощенная схема строения серого вещества (а) и белого вещества (б) [134]

Серое вещество – компонент ЦНС, включающий клеточные тела нейронов, безмиелиновые отростки и глиальные клетки (олигодендрокиты и астроциты). Оно сосредоточено в основном в мозжечке, коре больших полушарий, а также в таких глубинных структурах головного мозга, как таламус, гипоталамус, субталамус, базальные ганглии, ядра мозжечка, ствол мозга, контролирующих сердечную и дыхательную деятельности, мышечную активность, память, сенсорное восприятие, речь, эмоции и многое другое.

Белое вещество является компонентом ЦНС, состоящий главным образом из пучков аксонов, покрытых миелином, то есть белыми клетками Шванна. Белое вещество состоит из

проводящих путей, соединяющих различные области серого вещества (места расположения тел нервных клеток) мозга друг с другом и переносят нервные импульсы между нейронами.

В белом веществе сотни или даже миллионы аксонов могут быть упакованы в плотный пучок нервных волокон. Таким образом, мы имеем те самые микроstructures, который ограничивают движение молекул воды в пространстве. Как упоминалось выше, для находящейся внутри пучка волокон (микроstructure) молекулы воды более вероятным будет перемещение в направлении параллельном данной микроstructure, нежели чем в перпендикулярном (рисунок 15). Таким образом, имеет место направленная диффузия. В разделе 3.2. будет объяснен смысл выделяемого эллипсоида, и показано, что он представляет собой изоповерхность плотности вероятности диффузии молекулы воды.

Существует множество других структур и веществ, которые влияют на диффузию воды внутри и вокруг клеток ЦНС, таких как цитоплазма, нейрофиламенты, митохондрии, внеклеточный матрикс и другие. Однако эффекты от этих биологических элементов на ДВИ часто незначительно или слишком сложны для эффективного моделирования и, следовательно, выходит за рамки данной работы.

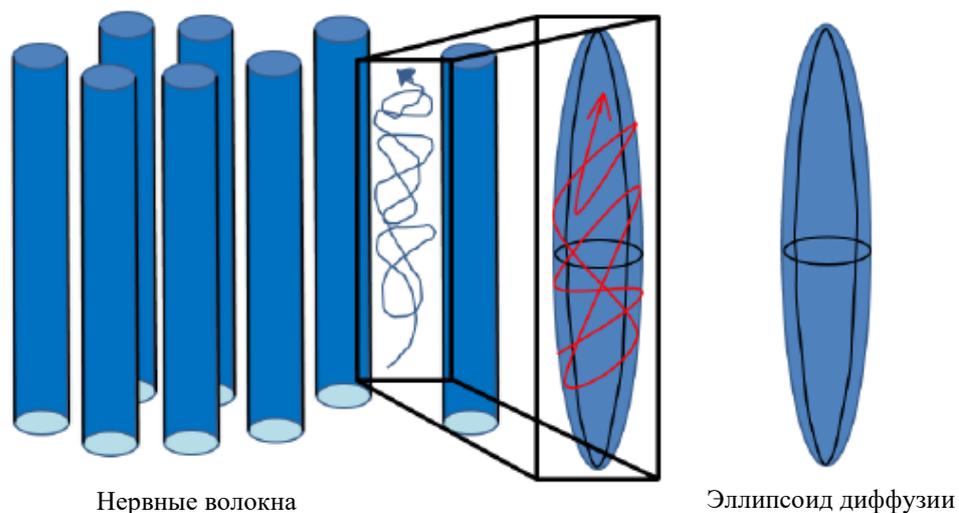


Рисунок 15 – Движение молекул воды в пучке нервных волокон

Примечание. Синие трубочки представляют собой нервные волокна, движение молекул помечено серым и красным маркером. Также справа изображен эллипсоид диффузии, являющийся геометрической интерпретацией тензора диффузии.

1.5. Развитие методик получения диффузионно-взвешенных изображений МРТ

В первоначальном эксперименте Erwin Louis Hahn с двумя РЧ импульсами [140] формирование эхо-сигнала происходило за счёт того, что спины ядер находились в

неоднородном поле. Результирующее распределение ларморовских частот вызывало дефазирование, которое приводило к затуханию начального сигнала, однако при отображении спинов вторым РЧ-импульсом последующий эффект неоднородного поля вызывал восстановление фаз, что порождало эхо. E.L. Hahn понял, что формирование эхо-сигнала зависит от молекул, остающихся в одном и том же локальном поле в течение всего процесса, при этом их поступательное движение нарушает дефазирование и, следовательно, приводит к ослаблению амплитуды спинового эха. Именно это заключение привело к изменению первоначального эксперимента с использованием двух 90° РЧ-импульсов на более совершенное формирование эхо-сигнала при использовании последовательности 90° и 180° РЧ-импульсов. В более позднем эксперименте [141] было показано, что эхо-сигналы могут последовательно повторяться в серии, состоящей из сменяющих друг друга 90° и 180° РЧ-импульсов. Однако из-за несовершенства магнитного поля не все спины испытывают «идеальный» 180° РЧ-импульс, поэтому рефазирование ухудшается, а эхо-сигналы исчезают. Идея рефазирования на протяжении всей последовательности эхо-сигналов, предложенная S. Meiboom и M. Gill (1958 г.), заключалась в применении 180° импульсов со сдвигом фаз в 90° относительно начального 90° импульса. Данная последовательность получила название последовательности импульсов Карра-Перселла-Мейбума-Гилла (англ. Carr-Purcell-Meiboom-Gill, CPMG).

В 1963 году D.W. McCall, D.C. Douglass и E.W. Anderson предположили, что градиент может быть наиболее эффективно применен в форме прямоугольных импульсов, вставленных соответственно в дефазирующую и рефазирующую части последовательности, но ограниченных временем передачи РЧ-импульса [142]. Эта последовательность импульсов градиентного спинового эхо (англ. Pulsed Gradient Spin Echo, PGSE) (рисунок 17) была впервые продемонстрирована J. E. Tanner и E.O Stejskal [10].

Таким образом, диффузионно-взвешенные изображения могут быть получены при помощи использования импульсных последовательностей (ИП⁷), в которых диффузионно-кодирующие градиентные импульсы расположены симметрично относительно рефокусирующего 180° РЧ-импульса (рисунок 17) [10].

Рассмотрим два прямоугольных импульса $g(t)$, направленных по оси z ($\|g(t)\| = g_z(t) = g_z$) с длительностью δ и временем Δ между приложением этих импульсов. Первый градиентный импульс создает фазовый сдвиг $\varphi_1 = \varphi_1(z)$ поперечной намагниченности спина:

⁷ Импульсная последовательность (ИП) МРТ – это последовательность, как правило, повторяющихся во времени радиочастотных импульсов, которые направлены на возбуждение системы спинов, и градиентных импульсов, реализующих кодирование пространственной локализации спинов. Временной интервал между импульсами, их амплитуда и форма управляют сигналом ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и, таким образом, влияют на свойства МР-изображений.

$$\varphi_1 = \gamma \int_0^{\delta} g_z(t)z(t)dt = \gamma g_z \delta z_1, \quad (19)$$

где γ – гиромагнитное отношение протона ядра водорода (42,58 МГц/Тл), $z(t) = 1$ положение спина, которое полагается постоянным во время действия короткого импульса длительностью δ [143]. Первый импульс является дефазурующим. Аналогично второй импульс создает фазовый сдвиг $\varphi_2 = \varphi_2(z)$:

$$\varphi_2 = -\gamma \int_0^{\delta+\Delta} g_z(t)z(t)dt = -\gamma g_z \delta z_2. \quad (20)$$

Отрицательный знак в уравнении (20) означает применение 180° импульса, инвертирующего вектор намагниченности. Поскольку второй импульс той же длительности и амплитуды, что и первый, он инвертирует фазовый сдвиг, созданный первым импульсом, потому можно сказать, что это рефокусирующий импульс. Для спинов не подверженных диффузии ($z_1 = z_2$) результирующий фазовый сдвиг будет полностью рефокусирован:

$$\varphi = \varphi_1 + \varphi_2 = \gamma g_z \delta (z_1 - z_2) = 0. \quad (21)$$

С другой стороны, спины, которые из-за Броуновского движения за время между импульсами Δ успели изменить z -координату, будут испытывать ненулевой фазовый сдвиг:

$$\varphi = \gamma g_z \delta (z_1 - z_2) \neq 0. \quad (22)$$

Поскольку эти спины не полностью рефокусированы, это приводит к потере сигнала [144-146, 7]. Таким образом, амплитуда $S(\mathbf{r})$, описывающая потерю сигнала в точке \mathbf{r} вследствие воздействия диффузионно-кодирующих градиентных импульсов, выражается как:

$$S(\mathbf{r}) = S_0(\mathbf{r}) \langle e^{-i\varphi} \rangle \leq S_0(\mathbf{r}), \quad (23)$$

где $S_0(\mathbf{r})$ – сигнал в отсутствии диффузионно-кодирующих градиентных импульсов (т.е. $|\mathbf{g}| = 0$), а $\langle \rangle$ представляет собой среднее значение по ансамблю спинов, подвергающихся диффузии, что приводит к вышеупомянутому уменьшению сигнала. В частности, если $p(\mathbf{r}|\mathbf{r}_0, \tau)$ является условной плотностью вероятности нахождения спина в точке в момент времени τ и в момент времени $t = 0$ частица находилась в точке \mathbf{r}_0 , то выражение (23) можно переписать в виде:

$$S(\mathbf{r}) = S_0(\mathbf{r}) \int p(\mathbf{r}|\mathbf{r}_0, \tau) e^{-i\varphi(\mathbf{r}_0-\mathbf{r})} d\mathbf{r}. \quad (24)$$

В случае изотропной среды функция плотности вероятности $p(\mathbf{r}|\mathbf{r}_0, \tau)$ может быть определена как:

$$p(\mathbf{r}|\mathbf{r}_0, \tau) = \frac{1}{\sqrt{[4\pi\tau D(\mathbf{r})]^3}} e^{-\frac{\|\mathbf{r}-\mathbf{r}_0\|}{4\tau D(\mathbf{r})}}, \quad (25)$$

где $D(\mathbf{r})$ – коэффициент диффузии. Путём комбинирования формул (24) и (25), можно получить известное соотношение, которое впервые описали Е.О Stejskal и Е. Tanner [10]. Оно устанавливает взаимосвязь между потерей фазовой когерентности под воздействием градиентного импульса и измеряемым сигналом $S(\mathbf{r})$ (рисунок 16):

$$S(\mathbf{r}) = S_0(\mathbf{r}) e^{-bD(\mathbf{r})}, \quad (26)$$

где коэффициент b – это, так называемый, b -фактор или степень взвешивания МР-изображения по диффузии. Был введён D. Le Bihan [146, 147] и определяется как:

$$b = \gamma^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \|g\|^2. \quad (27)$$

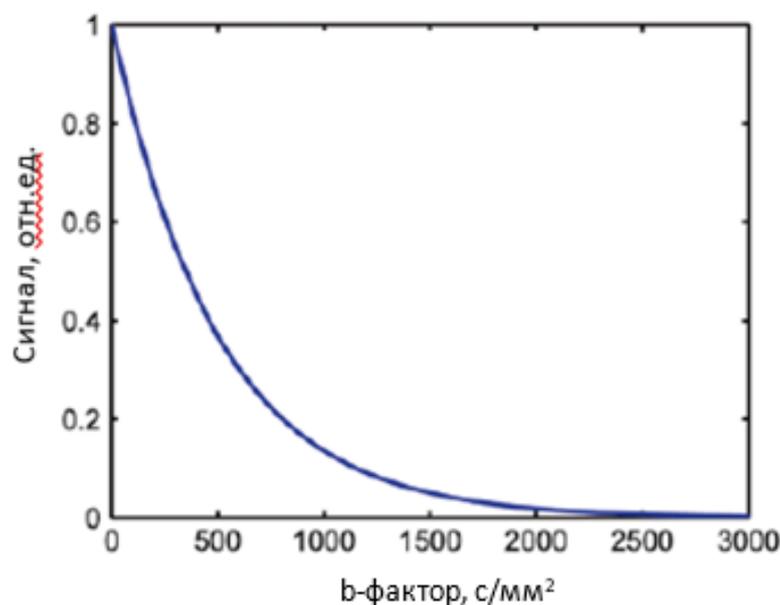


Рисунок 16 – Зависимость сигнала МРТ, взвешенного по диффузии, от величины b -фактора

Как отмечалось во введении и, согласно уравнению (27), b -фактор – это коэффициент, который полностью определяется параметрами δ , Δ и g диффузионного градиентного импульса (рисунок 17).

Под ядерным магнитным резонансом (ЯМР) понимается резонансное поглощение или излучение электромагнитной (ЭМ) энергии веществом, содержащим ядра с ненулевым спином во внешнем магнитном поле, на частоте ν , обусловленное переориентацией магнитных моментов ядер.

При отсутствии диффузии динамика продольной и поперечной компоненты намагниченности определяется классическими уравнениями Ф. Блоха, представляющими собой уравнения прецессии для макроскопической намагниченности \mathbf{M} , находящейся в магнитном поле \mathbf{B} , состоящем из постоянного поля \mathbf{B}_0 и радиочастотного поля \mathbf{B}_1 :

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma[\mathbf{M} \times \mathbf{B}] - \frac{M_x i + M_y j}{T_2} - \frac{(M_z - M_0) \mathbf{k}}{T_1}, \quad (28)$$

где γ – гиромагнитное отношение, T_1 – время спин-решётчатой релаксации, T_2 – время спин-спиновой релаксации, \mathbf{B} – индукция магнитного поля, вектор-столбец с элементами (B_x, B_y, B_z) , \mathbf{M} – намагниченность, вектор-столбец с элементами (M_x, M_y, M_z) , M_0 – равновесная намагниченность.

В 1956 году Н.С. Тоггеу математически показал, как изменятся уравнения Блоха для намагниченности при добавлении диффузии [12] (всего 3 уравнения для каждой компоненты намагниченности):

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma[\mathbf{M} \times \mathbf{B}] - \frac{M_x i + M_y j}{T_2} - \frac{(M_z - M_0)k}{T_1} + \nabla \cdot \mathbf{D} \nabla \mathbf{M}, \quad (29)$$

где \mathbf{D} – тензор диффузии согласно уравнению (18).

На рисунке 17 проиллюстрирована импульсная последовательность PGSE, обсуждаемая выше. После первого применения градиентного импульса после 90° РЧ-импульса сигналы теряют свою однородную фазу (этот процесс называют «расфазировкой», в рамках нее происходит уменьшение векторной суммы магнитных спиновых моментов \mathbf{M}), поскольку в зависимости от своего положения в пространстве каждый протон начинает прецессировать с разной скоростью ω (цветовая кодировка представляет величину этой скорости) во время приложения \mathbf{g} градиентов. Следовательно, к моменту окончания действия градиента они будут иметь различную фазу, определенную длительностью δ и амплитудой импульса \mathbf{g} . Важно понимать, что прилагаемый градиентный импульс сообщает дополнительную фазу только тем протонам, которые движутся в направлении этого градиента, в результате чего результирующий вектор намагниченности \mathbf{M} уменьшается.

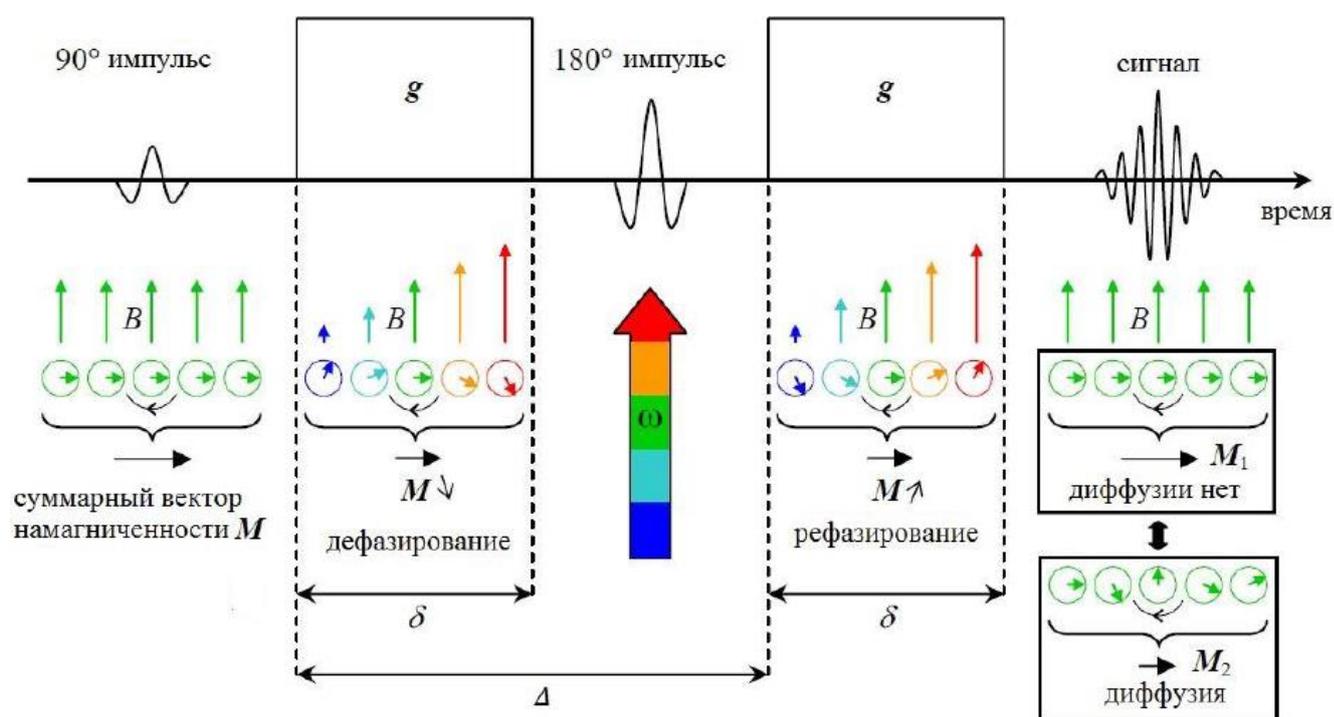


Рисунок 17 – Схема импульсной последовательности градиентного спинового эхо для измерения ДВИ (адаптировано из [148])

Возбуждающий 90° импульс поворачивает вектор намагниченности \mathbf{M} в поперечную плоскость, после чего первый градиентный импульс дефазировывает спины ввиду вариации их частоты прецессии. Следующий далее рефокусирующий 180° импульс инвертирует

приложенную во время первого импульса фазу относительно оси ординат, что приводит к возрастанию суммарного вектора \mathbf{M} . В случае, если через время Δ диффузии не произошло, протоны будут полностью рефазированы, и сигнал станет максимальным. В случае, если они подверглись диффузии, то: (1) молекулы изменили своё положение между приложением первого и второго градиентных импульсов; (2) поле, действующее на них, изменилось; (3) частота прецессии изменилась; (4) фаза намагниченности после второго градиентного импульса будет отлична от той, которая была до первого; (5) в случае свободной диффузии движение молекул является некогерентным, и намагниченность будет иметь распределение фазы; (6) суммарная намагниченность ослабляется. Таким образом, там, где происходит диффузия, сигнал снижается.

Важно рассмотреть уравнение (25) в контексте диффузионной магнитно-резонансной томографии. Исходя из того, что оно представляет собой распределение Гаусса, можно выразить среднеквадратичное отклонение $\sigma = \sqrt{2D\tau}$. Если взять за время действия импульсов $\tau \cong 100 \text{ мс} = 0,1 \text{ с}$, то расстояние, которое пройдет большая часть молекул составит примерно 25 мкм, что сопоставимо с размерами клеток ($\cong (1 - 10) \text{ мкм}$). Для ДВИ характерно пространственное разрешение порядка нескольких миллиметров, что на порядок больше диаметра нервных волокон. Но стоит отметить, что получаемый сигнал принимается не от отдельного аксона, а от целого пучка, и диффузия вследствие наличия гетерогенных микроструктурных сред вносит вклад в средний сигнал в каждом вокселе изображения.

1.6. Существующие ограничения применения диффузионно-взвешенных изображений МРТ в клинической практике. Методики коррекции искажений изображений

Поскольку в клинической практике первостепенное значение имеет возможность получения надежной информации в кратчайшие сроки, то можно выделить следующие возможные причины затруднения внедрения ДВИ: относительно долгое время, необходимое для сбора и обработки данных по сравнению с обычными клиническими методами МРТ; большое количество различных подходов к сбору и анализу данных; технические проблемы, такие как ложная потеря сигнала, вызванная макроскопическим движением во время диффузионного кодирования, чувствительность методики к ряду факторов, приводящих к искажениям изображений (рисунок 18), что означает, что количественные распределения не могут быть использованы, например, для мультимодального анализа, так как не могут быть корректно совмещены с другими изображениями и проанализированы.

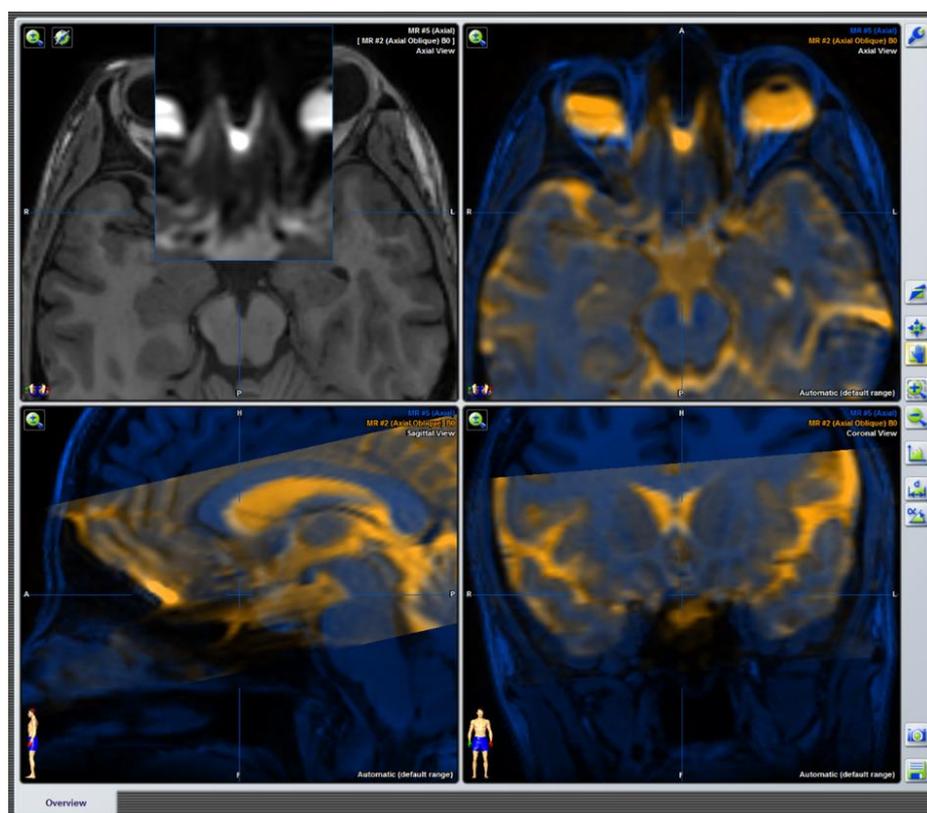


Рисунок 18 – Пример искажений на диффузионно-взвешенном изображении МРТ, наложенном на T_1 ВИ

Основное преимущество ЭП визуализации состоит в том, что она даёт возможность получения полного набора двумерных данных в декартовом k -пространстве⁸ после единичного возбуждения системы. В других типах импульсных последовательностях для каждого шага фазового кодирования (ФК⁹) регистрируется одна линия k -пространства. Если исходить из того, что один шаг ФК занимает время повторения (TR), то необходимое для построения полного изображения общее время определяется произведением TR и числа шагов кодирования. В рамках ЭП визуализации за один TR период можно получить все линии k -пространства. Так как время измерения ограничено временем релаксации, то для более быстрого сбора данных о сигнале эхо используется узкая полоса пропускания, что, в свою очередь, может привести к пространственному искажению изображений вдоль направления ФК. Разница в магнитном поле, испытываемом двумя соседними (в направлении ФК) вокселями, сопоставима с «ошибками»

⁸ k -пространство — это совокупность (матрица) первичных МР-данных, позволяющая в дальнейшем реконструировать изображение. Оно формируется таким образом, что низкочастотные сигналы (информация о контрастности) заносятся в центр, а вокруг него располагаются высокочастотные (резкость изображения, его пространственное разрешение).

⁹ Направление фазового кодирования (ФК) – кодирование сигнала в направлении anterior-posterior (спереди-назад) (вдоль оси y). Кодирование обеспечивается включением градиента, создающим дополнительное магнитное поле в направлении Oy .

поля, вызванными различиями в магнитной восприимчивости внутри головы человека. Следовательно, эти различия могут привести к смещению интенсивности нескольких вокселей в результирующих изображениях. Эти искажения являются общими для последовательностей градиентного эхо и спинового эхо.

Причины искажений диффузионно-взвешенных изображений МРТ. Пространственное кодирование МР-изображений достигается использованием градиентных полей, которые вызывают излучение сигналов разных частот от разных локализаций. Обычно (и это верно для ЭП визуализации) кодирование выполняется таким образом, чтобы сигнал от объекта представлял собой преобразование Фурье, а изображения восстанавливались путем применения обратного преобразования Фурье к излучаемому сигналу. В основе этой практики лежит предположение, что существует линейная зависимость между локализацией и частотой, достигаемая применением линейных градиентов. Однако, как будет описано позже, существуют дополнительные поля, которые складываются с линейными. Некоторые из этих полей (например, внерезонансные поля, вызванные магнитной восприимчивостью) являются нелинейными и, таким образом, добавляют нелинейную составляющую. Другие являются линейными (например, поля, индуцированные вихревыми токами) и способствуют искажению наклона или направления градиента. На рисунке 19 продемонстрирована дополнительная нелинейная компонента поля и её влияние на результирующее изображение при реконструкции.

Известно, что искажения на ЭП изображении возникают в основном в направлении ФК [149]. Для разъяснения данного факта, проанализируем «сплошную» ЭП последовательность, то есть такую, в которой ФК градиент постоянной амплитуды присутствует на протяжении всего времени сбора данных цепочки эхо-сигналов. Этот тип последовательности приводит к зигзагообразной выборке k -пространства, а не к трапецевидной, достигаемой с помощью использования фазо-кодирующих градиентов в виде коротких импульсов (blips). Поскольку ФК градиент присутствует на протяжении всего сбора данных (на современном сканере ~ 60 мс), его сила должна быть такой, чтобы за это время фаза в рамках вокселя сдвигалась не более, чем на один оборот относительно фазы соседнего. Это означает, что разница в частоте между соседними вокселями, а значит и «ширина полосы пропускания», не может быть больше ~ 17 Гц. В противном случае, локализация сигнала больше не может однозначно соответствовать вокселю. В направлении частотного кодирования (ЧК¹⁰), напротив, кодирование реализуется один раз на один «лепесток» (положительный или отрицательный) биполярного градиента (под «лепестком»

¹⁰ Направление частотного кодирования (ЧК) – кодирование сигнала в направлении слева направо (вдоль оси x). Кодирование обеспечивается включением градиента, создающим дополнительное магнитное поле в направлении Ox .

подразумевается одна из частей симметричного относительно оси импульса) частотного кодирования и, следовательно, выполняется за время, которое в N_y раз (где N_y – количество пикселей в направлении ФК) меньше, чем всё время сбора данных. Соответственно, полоса пропускания на пиксель становится в N_y раз больше, или ~ 1600 Гц, если за число пикселей принять 96, а за общее время сбора данных 60 мс. Это объясняет, почему градиент должен быть намного слабее в направлении фазового кодирования, чем в направлении частотного.

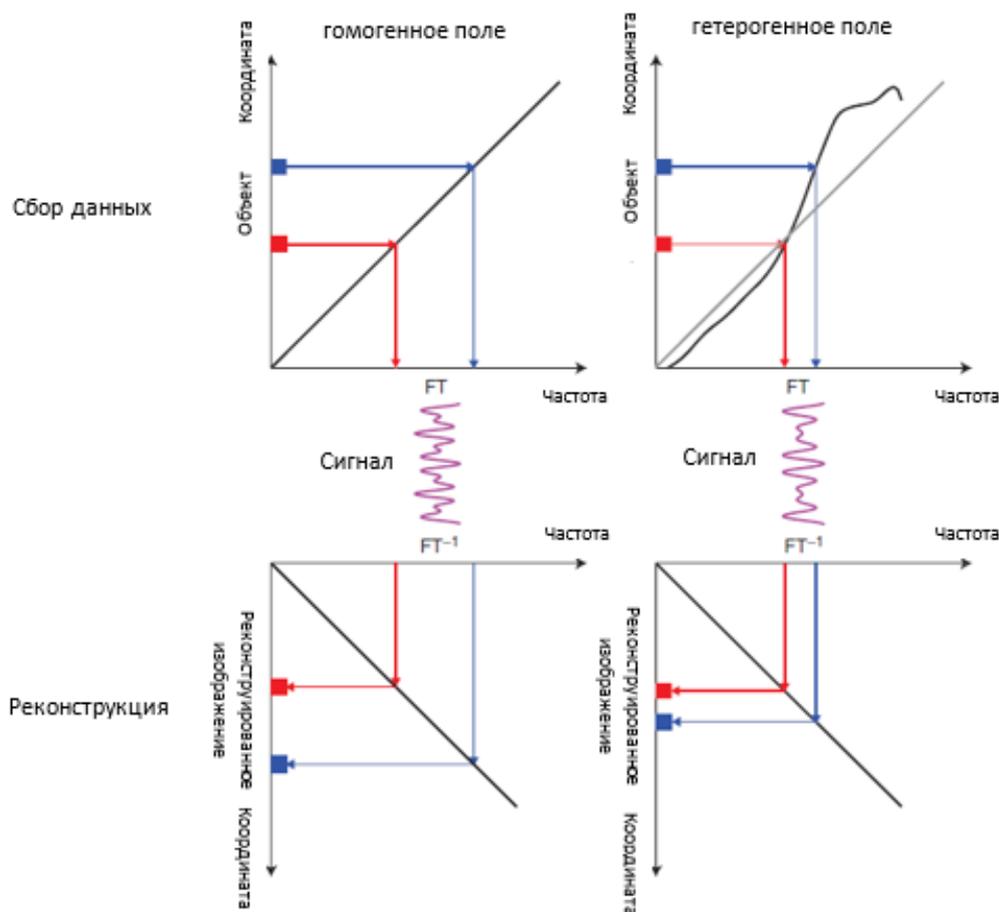


Рисунок 19 – Влияние нелинейной компоненты поля на результирующее изображение (адаптировано из [149])

Примечание. Левая часть рисунка демонстрирует процессы в отсутствие внерезонансного поля: линейный градиент вызывает линейную зависимость между локализацией (координатой) и частотой излучаемого сигнала, изображение восстанавливается по сигналу с помощью обратного преобразования Фурье (FT^{-1}). В правой части рисунка к линейному градиенту добавляется нелинейное внерезонансное поле. При восстановлении изображения по полученному сигналу положение объектов будет неправильным, то есть изображение будет искажено.

При размере пикселя в 2 мм амплитуда градиента составляет примерно 8300 Гц/м и 800 Гц/м в направлениях ЧК и ФК соответственно. Теперь нужно связать эти числа с силами типичных градиентов и смещений, вызванных внерезонансными полями. Поскольку градиент ЧК

на несколько порядков сильнее эффектов вне резонанса, результат после их наложения будет неотличим от исходного градиента. Для градиента ФК, напротив, результирующий градиент больше не является линейным, даже при визуальной оценке, и в результирующем изображении будут очевидные искажения (рисунок 19а).

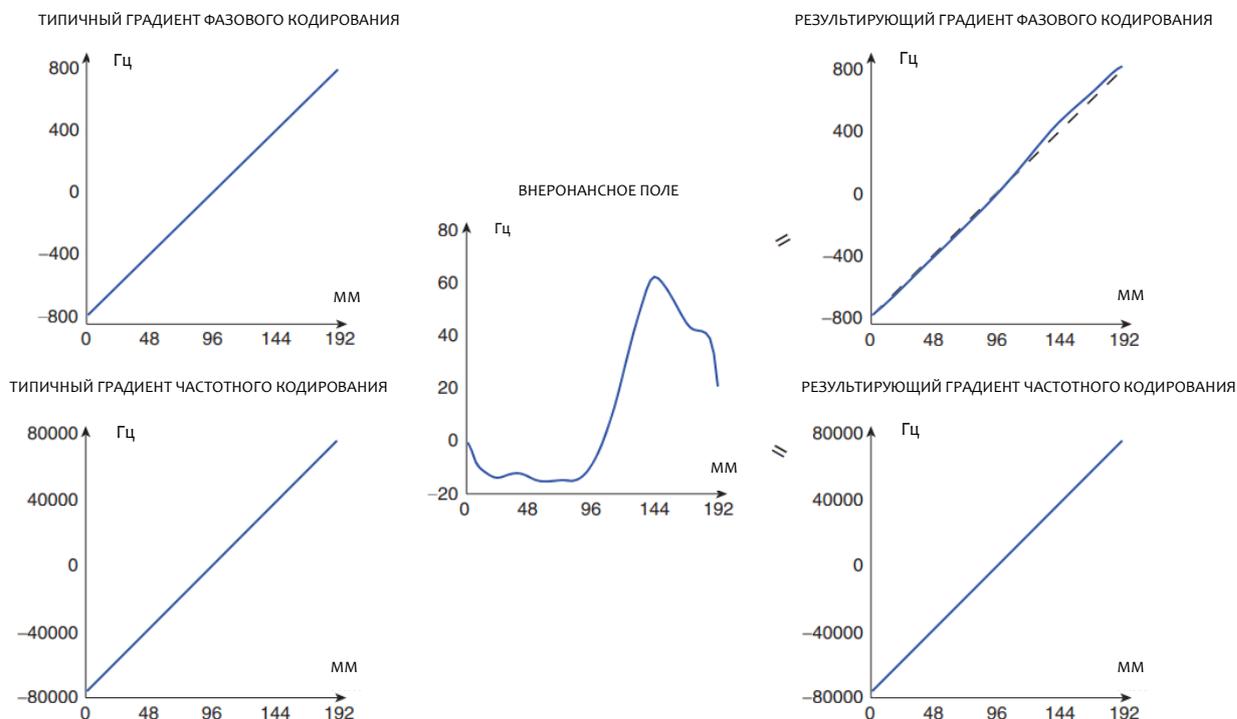


Рисунок 19а – Влияние внерезонансного поля на градиенты фазового и частотного кодирования (адаптировано из [149])

Также следует понимать, что даже если бы соотношение между градиентом ЧК и любым внерезонансным полем было бы меньшим, чем оно есть на самом деле, оно все равно не привело бы к геометрическим искажениям в этом направлении, потому что (как правило) данные собираются, как для отрицательного, так и для положительного «лепестков» градиента. Следовательно, каждый второй эхо-сигнал регистрируется слева направо, а между ними – справа налево. И затем перед реконструкцией отображаются чётные эхо-сигналы слева направо. Однако внерезонансное поле остается неизменным и, таким образом, будет иметь противоположный эффект в чётных эхо-сигналах по сравнению с нечетными. Это приведет к появлению ореолов (в направлении ФК) в тех областях, где есть сильное внерезонансное поле.

Далее кратко рассмотрим факторы, влияющие на искажения ДВИ.

Для ЭП визуализации характерны следующие основные искажения: 1) химического сдвига; 2) $N/2$ эффекта; 3) эффекта T_2^* «размытия»; 4) вызванные неоднородностью радиочастотного поля; 4) пространственные (обобщающее название).

Искажения *химического сдвига* возникают на границе раздела жир/вода в направлениях ФК или кодирования среза из-за разницы в резонансе протонов в результате их микромагнитного

окружения. Протоны жира резонируют с немного меньшей частотой, чем протоны воды. Для устранения данного искажения необходимо сочетание максимально широкой полосы пропускания, высокого значения отношения сигнал/шум и минимального поля обзора (FOV).

N/2 эффект. В неидеальных ситуациях, например, при наличии вихревых токов или неоднородного поля, полученные линии k-пространства могут немного смещаться от их предполагаемого истинного местоположения. Такое смещение в строках k-пространства приводит к фазовым несоответствиям в полученных данных, и когда искаженные данные восстанавливаются с помощью преобразования Фурье, в области изображения появляется «фантомный» сигнал, который смещается на половину изображения. Эти «фантомные/призрачные» изображения часто называют «призраком Найквиста» или «призраком N/2». Присутствие ореола N/2 может сильно ввести в заблуждение при интерпретации изображений. К возможным способам решения можно отнести: увеличение FOV, уменьшение пространственного разрешения, использование параллельных изображений, методики калибровки фазы и другие [150, 151].

Эффект T_2^ .* Как уже отмечалось ранее, в рамках ЭП визуализации возможно получение всех строк k-пространства за единичное возбуждение, что приводит к существенно большему времени считывания после каждого РЧ возбуждения по сравнению с классическим сбором данных. Это, в свою очередь, вызывает значительное затухание сигнала выборок k-пространства из-за эффекта T_2^* «размытия» [151]. Данный эффект вызывает экспоненциальное затухание интенсивности сигнала во времени и приводит к демодуляции сигнала, зависящей от положения в k-пространстве. Такая демодуляция данных k-пространства приводит к размытию реконструированного изображения EPI. Ослабление сигнала обычно наблюдается на границах между различными типами тканей, и его можно частично решить с помощью более тонких срезов [151].

Искажения, вызванные неоднородностью радиочастотного поля B_1 . Термин "электромагнитное поле B_1 " часто используется для обозначения РЧ полей в МР-визуализации и, в частности, для полей РЧ-импульсов возбуждения. Пространственная неоднородность поля B_1 приводит к отклонениям величины угла поворота¹¹ вектора намагниченности в зависимости от пространственного положения. Например, вместо номинального 90° РЧ-импульса возбуждения в последовательности спинового эхо или 10° угла поворота в последовательности градиентного эхо фактический угол может быть существенно меньше в определенных областях исследуемого объема. Это часто приводит к уменьшению интенсивности сигнала или изменению

¹¹ Угол поворота α – это понятие, используемое для описания РЧ импульсов с точки зрения воздействия на вектор суммарной намагниченности системы.

контраста в этих областях. Дополнительным эффектом неоднородности РЧ-поля \mathbf{B}_1 является локальное частичное воздействие на вектор намагниченности импульсами инверсии и насыщения, в случае если углы поворота отклоняются от 180° и 90° соответственно [130].

Однородность поля \mathbf{B}_1 зависит от конструкции передающих катушек, а также от соотношения размеров исследуемого объекта и длины волны РЧ-сигнала. Исследования в области радиотехники показывают, что при постоянном магнитном поле с индукцией 3 Тл и выше влияние длины волны становится существенным, и имеет место усиление пространственной неоднородности РЧ магнитного поля [152]. Длина волны РЧ-сигнала в воздухе составляет около 468 и 234 см при 1,5 и 3 Тл соответственно [152].

Однако в биологической ткани длина волны существенно уменьшается из-за более высокой диэлектрической проницаемости¹² среды по сравнению с воздухом. Если длина волны РЧ-сигнала того же порядка, что и геометрические размеры объекта, то могут наблюдаться конструктивная или деструктивная интерференции. Таким образом, внутри тела могут формироваться стоячие волны за счёт эффектов интерференции волн при отражении от границ исследуемого объекта. В стоячей волне ЭМ поле значительно неоднородно в связи с появлением локализованных узлов и пучностей. Если масштаб этих неоднородностей РЧ поля будет сравним с геометрическим размером визуализируемых структур в исследуемом объекте, то МР-изображения этих структур будут искажены. Таким образом, неоднородность РЧ поля, возникающая как следствие интерференции ЭМ излучения внутри объекта исследования, является основной физической проблемой сверхвысокопольной МРТ. В зарубежной литературе данное искажение часто употребляется как «bias field». При отсутствии русскоязычного аналога в данной работе будет употребляться термин «поле смещения интенсивности».

Искажения, вызванные неоднородностью постоянного магнитного поля \mathbf{B}_0 . Когда присутствует линейный градиент (например, в y – направлении), мы ожидаем, что поле будет описываться как $\mathbf{B} = \mathbf{B}_0 + G_y y$. Однако это поле не удовлетворяет уравнениям Максвелла и поэтому физически невозможно [153]. Вместо этого поле будет описываться выражением $\mathbf{B} = \mathbf{B}_0 + G_y y + \frac{1}{2B_0} G_y^2 y^2 + \dots$, где «...» обозначают члены более высокого порядка (по сравнению с другими членами пренебрежимо малы). Отсюда видно, что в дополнение к предполагаемому линейному градиенту будет дополнительный квадратичный «градиент» в y – направлении. С точки зрения данной плоскости, это будет выглядеть как постоянное смещение поля и вызовет сдвиг в направлении ФК. В данной плоскости смещение будет пропорционально полю и, таким

¹² Диэлектрическая проницаемость биологических тканей находится в диапазоне от 10 до 100, в результате чего длина волн уменьшается на коэффициент, вычисляемый как величина, обратная диэлектрической проницаемости, то есть на 0,1–0,01.

образом, будет иметь квадратичную зависимость от расстояния от изоцентра в направлении u . Если не исправить это, то, например, цилиндр с осью вдоль оси u будет иметь форму банана.

Материалы, которые обычно исследуются в МР-томографе (например, мягкие ткани и кости), являются диамагнетиками, то есть веществами, которые намагничиваются против внешнего магнитного поля. Следовательно, поле внутри диамагнитного объекта будет немного меньше внешнего. Например, поле внутри водного фантома (или головного мозга) в сканере с индукцией магнитного поля 1.5 Тл будет примерно 1.49999 Тл. Когда присутствуют два материала (что наблюдается всегда, так как присутствует воздух) с разной восприимчивостью, поле будет иметь неоднородное распределение. Точное распределение задается системой дифференциальных уравнений в частных производных, известных как уравнения Максвелла. Внутри однородного объекта поле будет однородным, а вне объекта – неоднородным, как это показано на примере водного фантома на рисунке 20.

Голова человека неоднородна, в частности, слуховые проходы и пазухи представляют собой заполненные воздухом полости, которые искажают поле. Внутри полостей поле будет близко к своему экспериментальному значению (1,5 Тл); внутри ткани на некотором расстоянии от полостей – 1,49999 Тл; вблизи полостей оно будет иметь распределение, как видно на правом нижнем изображении рисунка 20.

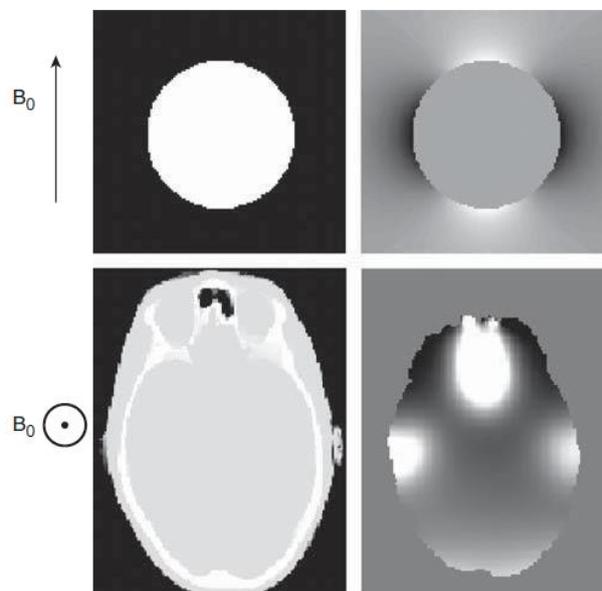


Рисунок 20 – Исследуемые объекты и результирующее магнитное поле (правые изображения) (адаптировано из [149])

Примечание. Верхний ряд: слева – заполненный водой сферический фантом, справа – результирующее поле (белый цвет соответствует высокому значению поля, черный – низкому). Нижний ряд: слева – компьютерная томография головы человека (черный цвет соответствует воздуху, серый – воде, белый – кости) на левой панели, справа – результирующее магнитное поле.

Если в качестве примера отсканировать голову человека (рисунок 20), используя ЭП визуализацию с положительными импульсами ФК градиента, то «яркие» области (слуховые проходы и носовая полость) будут иметь более высокие значения интенсивности, чем ожидалось. Таким образом, их фаза со временем будет развиваться быстрее, и при реконструкции интенсивность в этих областях будет смещена вперед. Если мы просканируем один и тот же объект с отрицательными импульсами, те же самые области будут смещены кзади.

Одно из свойств искажений, вызванных неоднородностью постоянного магнитного поля, заключается в том, что, поскольку они обусловлены свойствами исследуемого объекта, то они приблизительно постоянны на протяжении всего эксперимента. Это важное свойство, которое отличает этот тип искажения от описанного ниже.

Искажения, вызванные вихревыми токами. Термин «вихревой ток» относится к току, индуцированному в проводнике, подвергающемуся воздействию изменяющегося магнитного поля. Рассмотрим последовательность Stejskal-Tanner [10], которая представляет собой два идентичных диффузионно-кодирующих градиента с рефокусирующим 180° радиочастотным импульсом между ними (рисунок 17). Для того, чтобы достичь высокого взвешивания по диффузии при минимально возможном времени эхо-сигнала, эти градиенты должны быть как можно более сильными и переключаться как можно быстрее. При выключении конечного градиента возникает «изменяющееся магнитное поле», которое вызывает вихревые токи в любых проводниках. Хотя не совсем ясно, какие проводники вносят наибольший вклад в наблюдаемые эффекты, существует предположение, что это градиентные катушки.

Градиент, индуцированный вихревыми токами, будет объединяться с градиентами пространственного кодирования и, таким образом, модифицировать заполнение k -пространства. Например, градиент вихревого тока в направлении x (с положительной полярностью) увеличит положительные части градиента считывания и снизит величину отрицательных. Это означает, что для каждого заполнения слева направо выборка будет расширяться немного дальше вправо, чем предполагалось, и, аналогично, каждый обход справа налево будет останавливаться раньше. Данный паттерн будет накапливаться для каждого заполнения, в результате чего получается срезанная выборка k -пространства, что, в свою очередь, приводит к xu – сдвигу в реконструированном изображении (рисунок 21). Если индуцированный градиент имеет ту же (/обратную) полярность, что и импульсы ФК градиента, это приведет к уменьшению (/увеличению) масштаба.

Градиент, индуцированный вихревым током в z – направлении (направление кодирования среза), приведет к постоянному смещению поля в любой плоскости, перпендикулярной оси z . Величина смещения будет линейно зависеть от расстояния между рассматриваемой плоскостью

и изоцентром сканера, но с точки зрения плоскости она будет постоянной. Следовательно, это приведет к тому, что резонансная частота будет немного отличаться от предполагаемой. Это приведет к накоплению фазы по мере прохождения k -пространства в направлении ФК и дальнейшему преобразованию реконструированных изображений в направлении ФК. Несмотря на то, что z – градиент порождает постоянное в данной плоскости добавление составляющей к полю, оно будет отличаться для каждой плоскости. Если предположить, что z – градиент подразумевает более сильное поле в краниальном направлении, и что используются положительные «лепестки» ФК градиента, то верхние срезы будут перенесены вперед, срез, проходящий через изоцентр сканера, не будет переноситься совсем, а нижние срезы будут перенесены назад. Эффект будет напоминать толкание колоды карт: каждая карта смещена вперед относительно карты под ней.

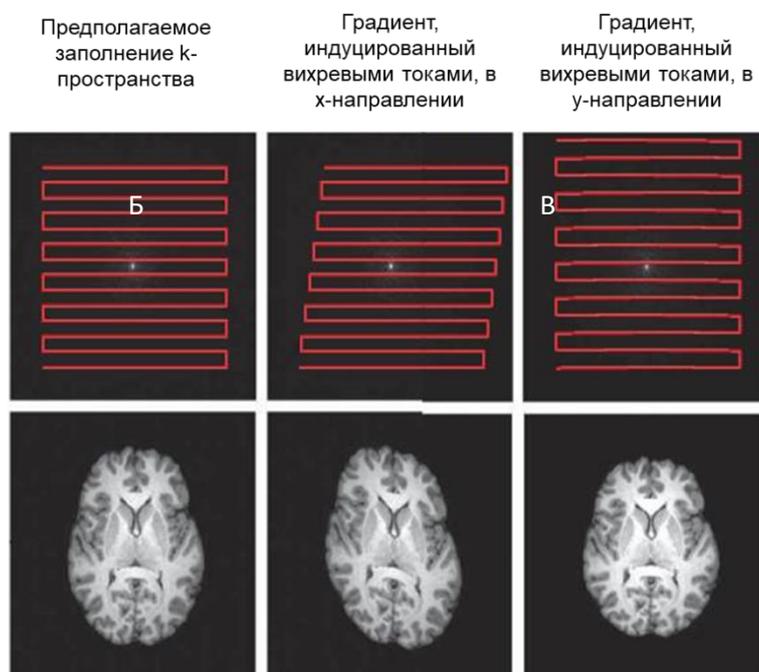


Рисунок 21 – Заполнение k -пространства и результирующие изображения для градиентов, индуцированных вихревыми токами в x – и y – направлениях (адаптировано из [149])

Примечание. На левых панелях показан предполагаемый путь заполнения k -пространства и изображение без искажений. Средняя панель демонстрирует эффект индуцированного вихревыми токами градиента в x – направлении с более сильным полем справа. Каждый обход слева направо немного длиннее, а каждый обход справа налево короче. Этот эффект накапливается на этапах ФК, что приводит к смещению обхода k -пространства и смещению восстановленного изображения. На правой панели показан эффект индуцированного вихревыми токами градиента в y – направлении. Результирующее изображение будет увеличено по оси y . При более внимательном рассмотрении можно также увидеть, что интенсивность на правом

изображении выше, чем на двух других изображениях вследствие того, что сигнал был сжат в меньшую область.

Подобно искажениям, вызванным восприимчивостью, соотношение между градиентами, вызванными вихревыми токами, и искажениями от них зависит от полярности «лепестков» ФК импульса. Например, если существует индуцированный вихревыми токами градиент в z – направлении, который приводит к положительной добавке к полю в плоскости, которую мы сканируем, это приведет к смещению вперед в последовательности с положительными «лепестками» и назад в последовательности с отрицательными.

Предположим, что: – вихревые токи генерируются, в основном, в градиентных катушках; – они постоянны в течение более длительного периода времени, чем период считывания; – они складываются без взаимодействий. Отсюда следует, что ожидаемые искажения и преобразования для данного ДВИ состоят из: 1) ограничения изображения в x у – направлении; 2) увеличения в y – направлении (искажения 1) и 2) должны быть постоянными по объему) и 3) смещения, которое изменяется линейно в зависимости от положения среза (т.е. z у – сдвиг). Таким образом, искажения, вызываемые вихревыми токами, можно кратко описать всего тремя параметрами. Этот факт позволяет легче осуществить подходы по их коррекции, основанные на обработке изображений, по сравнению с коррекцией искажений восприимчивости, когда для описания результирующего поля потребуется большое количество параметров.

Методики коррекции искажений

Неоспоримое преимущество *аппаратных* методик коррекции искажений (частично описанных выше) заключается в том, что они позволяют получать изображения практически без искажений напрямую со сканера без необходимости постобработки. В качестве примера аппаратной методики коррекции пространственных искажений можно привести методики модификации профилей градиентных полей путем добавления дополнительной полярности [154] или дополнительного рефокусирующего РЧ-импульса [155] с целью разделения импульсов на более короткие, шиммирование и модификация параметров импульсной последовательности. К возможным путям решения подавления искажений интенсивности относится проверка дефектов клетки Фарадея и исключение помех электронного оборудования внутри помещения с МР-томографом.

В работе [156] описывается методика «смещения пикселей» (англ. pixel-shift) для коррекции пространственных искажений, вызванных неоднородностью постоянного магнитного поля B_0 . Для описания взаимосвязи искаженных изображений ЭП визуализации и искомым

(восстановленным) изображением верно следующее уравнение (более подробно будет объяснено в разделе 2.3):

$$y^* = y' + \frac{\Delta B_0(x', y') T_e}{G_{y'}} \tau, \quad V_2^*(x^*, y^*) = V_2(\Phi(x^*, y^*)) \frac{\partial y'}{\partial y^*}. \quad (30)$$

где y^* – координаты восстановленного изображения в направлении ФК, y' – координаты искажённого изображения в направлении ФК, $\Delta B_0(x', y')$ – величина неоднородности постоянного магнитного поля, $G_{y'}$ – величина градиента, T_e – интервал эхо, время между получением последовательных строк в k -пространстве, а τ – длительность ФК градиента $G_{y'}$, $V_2(x', y')$ – наблюдаемое изображение, $V_2^*(x^*, y^*)$ – искажённое изображение, $(x', y') = \Phi(x^*, y^*)$, где Φ – преобразование координат.

Тем не менее уравнение (30) не всегда может быть использовано в некоторых клинических приложениях, поскольку информация о точных значениях $G_{y'}$ и τ редко доступна с консоли МР-томографа. При этом можно выразить их с помощью более часто используемых параметров, таких как размер пикселя и размер матрицы, выполнив некоторые простые математические манипуляции с использованием уравнения реконструкции Фурье и теорему Найквиста о дискретизации:

$$\frac{y^*}{\Delta y'} = \frac{y'}{\Delta y'} + \frac{\gamma}{2\pi} \Delta B_0(x', y') T_e N_{y'} \quad \text{или} \quad \tilde{y}^* = \tilde{y}' + \frac{\gamma}{2\pi} \Delta B_0(\tilde{x}', \tilde{y}') T_e N_{\tilde{y}'}, \quad (31)$$

где $N_{y'}$ – число пикселей в направлении y' , γ – гиромагнитное отношение протона ядра водорода, \tilde{y}^* и \tilde{y}' – координаты y^* и y' восстановленного и исходного изображения в терминах пикселей.

Согласно уравнению (31), пиксель (\tilde{x}', \tilde{y}') в исходном изображении сдвинут на $\frac{\gamma}{2\pi} \Delta B_0(\tilde{x}', \tilde{y}') T_e N_{\tilde{y}'}$ пикселей вдоль направления ФК из-за пространственных искажений.

Однако уравнения (30) и (31) можно использовать для оценки восстановленного изображения, когда известны все параметры (γ , ΔB_0 , T_e , $N_{y'}$, $\Delta y'$), а преобразование Φ обратимо. В зависимости от ситуации некоторые из этих условий могут не выполняться. В частности, γ является константой для протона, а T_e , $N_{y'}$, $\Delta y'$ могут быть найдены из DICOM ДВИ, а ΔB_0 является картой неоднородности поля, которую нельзя получить из одного произвольного изображения ДВИ и обычно требует получение дополнительных [41] измерений, что относит данный метод к *сочетанным*.

Задача математической коррекции искажений на ДВИ, как правило, нетривиальна и осложняется тем, что эталонное изображение обычно имеет контраст, существенно отличающийся от контраста искаженного изображения, с которым оно регистрируется. Поэтому отдельно от программных пакетов в литературе встречаются методики [157], призванные обойти

данную проблему посредством использования только самих ДВИ, однако полученных с помощью градиентов противоположной полярности (что относится к *сочетанным* методикам). Авторами утверждается, что воксельные сдвиги, возникающие из-за вихревых токов, индуцированных градиентами противоположной полярности, имеют одинаковую величину, но противоположное направление. Суть предлагаемого метода заключается в следующем: проводится максимизация взаимной корреляции изображений, затем (на основе приближения линейного искажения) усредняются коэффициенты масштабирования, а смещения разделяются на сдвиг и перенос изображения (с помощью линейной регрессии). Чтобы получить параметры для коррекции противоположных градиентных изображений, значения относительного переноса и сдвига делятся пополам, и значения коэффициентов масштабирования вычисляются как $1 + (s - 1)/(s + 1)$ и $1 - (s - 1)/(s + 1)$, где s – относительный коэффициент масштабирования, делающий наиболее схожими два типа изображений. Далее оба набора изображений объединяются с помощью повоксельного вычисления среднего геометрического. Само утверждение, что противоположные градиенты диффузии будут давать точно противоположные вихревые токи, не всегда верно. Однако основным ограничением такого рода методик с точки зрения радиотерапии является то, что в их основе лежит использование пар ДВИ, полученных с помощью градиентов противоположной полярности. Такой сбор данных не проводится в рамках стандартных протоколов сканирования.

Однако в случае дозиметрического планирования радиотерапии ОГМ, в рамках которого специалисты достаточно часто работают со «сторонними» данными МРТ пациентов, такой тип методик уже не может быть применён для изображений неудовлетворительного качества. *Программные (математические)* методики позволяют обрабатывать изображение в любой момент времени и гибко подстраиваются под необходимые клинические задачи. В литературе [158-160] представлены алгоритмы коррекции искажений, вызванных вихревыми токами и движением головы пациента на основе моделирования (прогнозировании) данных. В работе [158] моделирование данных происходит посредством выбора ковариационной функции. Авторы исходили из предположения, что сигнал ДВИ распределён по сфере, а значит, для его обработки могут быть использованы применяемые в геостатистике методики, где в качестве наблюдаемого на сфере Гауссовского процесса, является, так называемый «кригинг» [159]. В рамках таких методик ковариация может быть определена в качестве функции, зависящей от угла θ между двумя векторами, соединяющими центр сферы и точки x (наблюдаемая) и x' (прогнозируемая). Двумя популярными ковариационными функциями в геостатистике являются – экспоненциальная и сферическая. В других работах [160] предлагается алгоритм из двух блоков: прогнозирование (с использованием гауссовского процесса) того, как «должен выглядеть»

каждый объем, взвешенный по диффузии, и последующее сравнение этого прогноза с наблюдаемыми данными. Результирующий «сигнал ошибки» используется для обновления оценки поля, индуцированного описанными выше факторами.

Другой класс методик коррекции использует регистрацию искажённых ДВИ с неискаженными морфологическими изображениями (T_1 ВИ, T_2 ВИ, реже T_1 ВИ с контрастным усилением), то есть приведение системы координат искажённого изображения в систему координат неискажённого. Однако в литературе [161, 162] в основном представлены работы, описывающие методики жёсткой и аффинной регистрации, которые работают только для искажений низкой степени. Ввиду этого, использование деформируемой регистрации [149, 163, 164] является более перспективным, так как позволяет добиться высокого процента схожести изображений, однако требующее нетривиального формализма для описания модели деформации и оптимизации.

Программные пакеты

К настоящему моменту было разработано большое число разнообразных программных пакетов для работы с медицинскими изображениями и, в частности, с ДВИ [34]. Часть из них зарождалась в качестве научных проектов, в последствии выросших до коммерческих. Несмотря на продвинутое технологии, реализуемые в этих пакетах, фактически ни один из них не нашёл полноценного применения в клинической практике отделений радиотерапии, вероятно из-за преобладающей их научной направленности, что и обусловило следующие характеристики:

- не адаптированы под область радиотерапии, где важными являются возможность наложения одних изображений на другие, сопоставления их с возможностью синхронизированного просмотра, выделения трёхмерного объёма структур контурами, коррекции искажений для обеспечения максимально достижимой точности геометрии облучения [24];

- не позволяют интегрироваться в системы планирования лучевого лечения, поскольку не дают возможность экспортировать результаты в DICOM формате;

- требуют написания и/или понимания скриптов (кодов), что предусматривает значительный объём ручной работы, являющейся малопрозрачной для специалистов, не разбирающихся в программировании;

- поддерживают только конкретные типы данных и алгоритмы их обработки, что, несмотря на открытые коды, делает невозможным дополнение их собственными алгоритмами и новыми типами изображений для не авторов проектов;

- обладают длительным временем расчёта (от 1 – 2 часов до 2 дней) [34];

– не имеют инструментов сохранения промежуточных результатов.

Процесс работы с ДВИ можно разделить на следующие этапы: пре-процессинг или предварительная обработка, которая включает коррекцию искажений изображений и выделение маски головного мозга для исключения тканей, не относящихся к объекту исследования; непосредственные манипуляции с изображением и визуализация, то есть вычисление тензоров диффузии (или использование более совершенных моделей (описаны в разделе 2.2.)), построение пространственных распределений параметров диффузии молекул воды и трактов белого вещества головного мозга, кластеризация объёма исследования; количественный анализ с позиции разных задач. Исходя из этапов вышеописанной процедуры, из множества программного обеспечения (ПО), работающего с ДВИ, можно выделить следующие программные пакеты – AFNI (NIMH, США), FSL (FMRIB, Англия), MRTrix (коллаборация большого числа институтов из разных стран мира), 3D Slicer (NIH, США), Camino (University College London, Англия), TrackVis (MGH GCRC и NIMH, США), BrainSuite (University of California, University of Southern California, США) и другие. Более подробно рассмотрим наиболее примечательные.

FMRIB's Diffusion Toolbox (FDT) (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/>) – это часть библиотеки программного обеспечения FMRIB (FSL), предназначенная для работы с ДВИ. Программный пакет предполагает использование на операционных системах Windows и Mac. FDT предоставляет инструменты для обработки данных, локального моделирования диффузии и трактографии, работающих независимо друг от друга в отдельных разделах приложения. Также ПО включает в себя инструмент коррекции искажений, вызванных движением объекта исследования, и искажений, вызванных действием вихревых токов, которые предлагается корректировать методом аффинной регистрации с эталонном объёмом на основе взаимной информации (будет подробно описано в разделе 2.2), а также на основе прогнозирования данных.

AFNI (<https://afni.nimh.nih.gov/>) – это программный пакет, позволяющий визуализировать данные МРТ и проводить статистический анализ множества наборов функциональных данных. AFNI характеризуется малыми затратами памяти систем и дискового пространства, что позволяет использовать его на относительно недорогих рабочих станциях Unix. Для коррекции искажений предлагается использование жёсткой регистрации. Подробности компонентов метода регистрации авторами проекта не раскрываются.

3D Slicer (<https://www.slicer.org/>) – это платформа для работы с медицинскими изображениями, поддерживающая их мультимодальность, включая МРТ, КТ, диагностические исследования ядерной медицины и микроскопию. Коррекция искажений не представлена.

BrainSuite (<https://brainsuite.org/>) – это набор программных инструментов с открытым исходным кодом, которые позволяют в значительной степени автоматизировать обработку МРТ головного мозга. Основная функциональность этих инструментов заключается в извлечении и параметризации внутренней и внешней поверхностей коры головного мозга, сегментации и маркировке структур серого и белого вещества, анализе данных ДВИ и обработке функциональной МРТ. Для коррекции искажений предлагается алгоритм, аналогичный представленному в программном пакете FSL.

Отдельно стоит отметить, что на данный момент в лучевой терапии функционал по просмотру, обработке и анализу ДВИ не доступен в рамках систем дозиметрического планирования, которые являются основным инструментом в разработке плана лучевого лечения. Единственным исключением являются системы iPlan и Elements компании BrainLab, однако они позволяют только визуализировать (без возможности анализа) пространственные распределения параметров диффузии молекул воды и реализовать трактографию детерминированным алгоритмом выделения трактов непрерывным отслеживанием (англ. fiber assignment by continuous tracking, FACT).

Выводы в первой главе:

1. В планировании радиотерапии опухолей головного мозга довольно часто встречаются ситуации, когда стандартного набора медицинских цифровых изображений может быть недостаточно для дифференциации различных морфологических структур или в принципе для их визуализации. Данный факт не позволяет эффективно оптимизировать дозовое распределение с позиции радиобиологических принципов лучевой терапии.

2. Современной тенденцией диагностики радиационно-индуцированного повреждения белого вещества головного мозга является использование магнитно-резонансной томографии. Однако традиционные морфологические МР-изображения не могут объективно показать эффект раннего повреждения после подведения терапевтической дозы ионизирующего излучения.

3. К причинам затруднения внедрения ДВИ в радиотерапию опухолей головного мозга можно отнести: отсутствие методологии сбора данных и анализа ДВИ в радиотерапевтических целях; технические проблемы, в частности, чувствительность методики к ряду факторов, приводящих к искажениям изображений. Последнее означает, что ДВИ не могут быть достоверно интерпретированы с точностью, необходимой и достаточной для проведения качественной радиотерапии. Математические методы коррекции искажений являются наиболее перспективными для задач радиотерапии, однако представленные в литературе подходы не удовлетворяют их требованиям.

4. Как следствие настоящего обзора актуальной является задача разработки математических алгоритмов, способствующих применению и адаптации ДВИ в радиотерапии и радиохирургии опухолей головного мозга: коррекция искажений, обработка, анализ и визуализация для использования как в планировании, так и в оценке клинического ответа образований и реакции нормальных тканей.

ГЛАВА 2. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ИСКАЖЕНИЙ ДИФФУЗИОННО-ВЗВЕШЕННЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ МРТ

В ряде случаев МР-данные могут быть повреждены разного рода искажениями (описаны в разделе 1.6), что непосредственно отрицательно влияет на результаты количественного анализа. Часть искажений может быть связана с техникой сбора МР-данных, некоторые с физико-техническими неточностями систем томографов, другие будут вызываться характерными особенностями исследуемого объекта. Поврежденные наборы данных, в ряде случаев, потенциально могут привести к ложноположительным результатам и последующей неправильной оценке, что требует восстановления изображений.

Материалы и методы

Требования, предъявляемые к данным и измерительной установке

Под измерительной установкой в данной работе подразумевается магнитно-резонансный томограф, требования к которому формулируются в зависимости от предполагаемых исследований, в данном случае, получения ДВИ МРТ. К общим требованиям можно отнести возможность томографа использовать последовательность импульсного градиентного спинowego эха (PGSE) и наличие высокой индукции магнитного поля (1,5 или 3,0 Тл). Для дальнейшей реализации алгоритмов ДВИ должны быть получены с матрицей не хуже, чем 128×128 , а размеры вокселя желательно не больше, чем $3 \times 3 \times 3$ мм³.

Материал исследования

В работе проанализированы материалы 10 пациентов, прошедших курс лучевого лечения в отделении радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России по поводу глиобластомы (WHO grade IV) в режиме 30 фракций по 2 Гр, подводившихся с использованием трёх некопланарных арок технологией VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) на аппарате Varian TrueBeam. В рамках стандартного протокола лучевого лечения данной группе пациентов были выполнены топометрические МРТ (морфологические T₁ВИ с контрастным усилением, T₁ВИ, T₂ВИ и FLAIR), ДВИ и компьютерная томография (КТ) для разработки плана лучевого лечения в системе дозиметрического планирования Eclipse.

В качестве измерительной установки в данной работе используется томограф GE Signa HDxt 3,0 Тл, установленный в отделении рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Параметры всех изображений представлены в таблице 3. ДВИ были получены с использованием импульсной последовательности SE EPI (spin-echo echo planar imaging) со следующими параметрами: время

повторения (TR)/время эхо (TE), мс – 8000,0/72,3; $b = 0, 1000$ с/мм²; матрица – 256×256; толщина среза, мм – 5,0; поле обзора, см/размер пикселя, мм² – 24/0,9375×0,9375.

Таблица 3 – Параметры получения данных МРТ

Модальность Параметр	T ₁ ВИ	T ₁ ВИ + С	T ₂ ВИ	FLAIR	ДВИ
TR, мс	8,88	8,88	2500,0	6400	8000,0
TE, мс	3,50	3,50	82,47	151,85	72,30
TI, мс	450	450	-	1896	-
ET	1	1	100	140	1
ИП	GR	GR	SE	SE/IR	EP/SE
Толщина среза, мм	1,000	1,000	1,600	1,400	5
FOV, мм ²	25,0×25,0	25,0×25,0	24,0×24,0	24,0×24,0	24,0×24,0
Размер пикселя, мм ²	0,9766×0,9766	0,9766×0,9766	0,4688×0,4688	0,4688×0,4688	0,9375×0,9375
b , с/мм ²	-	-	0	-	0, 1000

Примечание. TR – время повторения, TE – время эхо, TI – время инверсии, ET – длина пула эхо-сигналов, ИП – импульсная последовательность, FOV – поле обзора, b – степень диффузионного взвешивания, С – обозначение использования контрастных веществ, GR – последовательность градиентного эхо, SE – спиновое эхо, IR – последовательность инверсия-восстановление, EP/SE – эхопланарная последовательность импульсов спиновое эхо.

Программная реализация обработки данных

Помимо непосредственной разработки алгоритмов обработки ДВИ, одной из важных частей работы являлась их программная реализация. Наиболее жестким требованием к языку программирования является его высокая производительность. Исходя из этого, для разработки приложения «MRDiffusionImaging» был выбран стандартный язык C++, удовлетворяющий современным стандартам и позволяющий использовать ресурсы вычислительных машин максимально.

Для того, чтобы избежать затруднений при написании достаточно большого по объёму кода и не потерять его управление, в данном проекте была широко использована объектно-ориентированная парадигма программирования. Помимо этого, были применены такие паттерны, как повсеместное внедрение математических библиотек шаблонов с открытыми кодами для ряда вычислительных задач, параллельное программирование, архитектурный шаблон MVVM (Model-View-ViewModel), позволяющий отделить основную логику приложения от визуальной части.

Непосредственное написание кода происходило при помощи Visual Studio 2022. Поскольку предметная часть проекта вынесена в отдельные библиотеки классов, приложение может быть использовано на различных платформах. В качестве пользовательского интерфейса выбрана платформа Windows WPF (Windows Presentation Foundation), представляющая собой технологию для управляемых приложений Windows с доступом ко всем компонентам экосистемы платформ .NET 5 или .NET Framework. Одной из важных особенностей является использование декларативного языка разметки XAML (eXtensible Application Markup Language), с помощью которого можно удобно создавать, инициализировать и устанавливать свойства объектов с иерархическими отношениями. Платформа WPF создана для приложений, которым требуется расширенный пользовательский интерфейс, элементы управления, привязка данных, настройка стилей и сценарии с большим объемом двухмерной и трёхмерной графики. Графической технологией, которая лежит в основе WPF, является DirectX (в отличие от Windows Forms, где используется GDI (Graphics Device Interface)/GDI+), что позволяет увеличить производительность WPF за счёт использования аппаратного ускорения графики через DirectX.

Данное описание распространяется также на Главы 3 и 4.

2.1. Подавление шума на диффузионно-взвешенных изображениях МРТ

Постановка задачи

Неудовлетворительное качество изображения препятствует корректному извлечению, анализу, распознаванию и количественной оценке параметров. Медицинские изображения часто осложнены шумами разной природы в виду ряда неидеальных характеристик процесса получения МР-изображений. Одним из основных источников шума на изображении, в частности на ДВИ (рисунок 22), являются случайные флуктуации сигналов (например, тепловые флуктуации в приемниках) в оборудовании формирования изображения и в исследуемом объекте. Ввиду способа получения МР-изображений происходит усреднение большого числа флуктуаций, в результате чего, шум, обнаруживаемый в данном вокселе, является некоторым средним значением. Вследствие этого такие отклонения сигнала от «идеального» будут иметь тенденцию к нормальному распределению.

Реализуемый алгоритм шумоподавления на основе анизотропной фильтрации

Исходя из теории, любое изображение можно описать некоторой непрерывной функцией, а матрицу его вокселей как дискретизацию этой функции. При этом 0^{10} будет соответствовать нулевой интенсивности изображения.

Введём термин масштабного пространства. Для любого непрерывно дифференцируемого и интегрируемого $f(x, y, z): \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}$ его линейное (гауссово) представление масштабного

пространства представляет собой множество производных сигналов $L(x, y, z; T): \mathbb{R}^3 \times \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}$, определяемых сверткой $f(x, y, z)$ («;» в аргументе L подчёркивает тот факт, что свёртка выполняется только над переменными x, y, z) с двумерным гауссовым ядром:

$$g(x, y, z; T) = \frac{1}{2\pi T} e^{-\frac{x^2+y^2+z^2}{2T}}, \quad g: \mathbb{R}^3 \times \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R} \quad (32)$$

таким, что

$$L(x, y, z; T) = (g(x, y, z; T) \otimes f(x, y, z; T)), \quad (33)$$

где T – параметр масштаба.

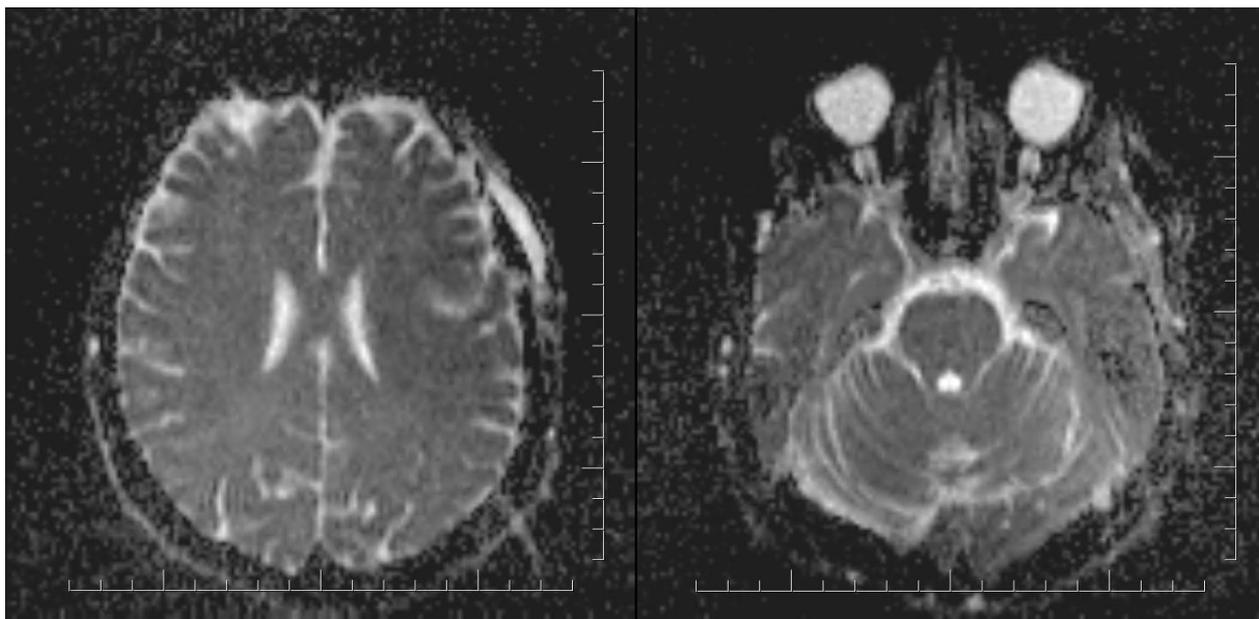


Рисунок 22 – Пример зашумлённых диффузионно-взвешенных изображений (пространственное распределение измеряемого коэффициента диффузии)

Алгоритм анизотропной фильтрации имеет аналогию с процессом, создающим масштабное пространство, в рамках которого генерируется параметризованное семейство все более и более размытых изображений на основе диффузионного процесса (непрерывный марковский процесс¹³), являющимся решением стохастического дифференциального уравнения. Каждое из полученных в результате этого изображений может быть задано как свертка между исходным изображением и изотропным гауссовым фильтром. Этот диффузионный процесс обладает свойством линейности и может быть отнесён к пространственно-инвариантным преобразованиям исходного изображения.

Таким образом, алгоритм анизотропной фильтрации также использует элементы диффузионного процесса: он позволяет получить семейство параметризованных изображений, где каждое последующее изображение является комбинацией между исходным изображением и

¹³ Стохастический процесс обладает марковским свойством, если условное распределение вероятностей будущих состояний процесса зависит только от нынешнего состояния, а не от последовательности событий.

фильтром, зависящим от содержания исходного изображения. При этом алгоритм анизотропной фильтрации является итеративным процессом, продолжающимся до получения необходимой и достаточной степени сглаживания.

Далее формализуем алгоритм. Пусть $V(x, y, z, T)$ – однопараметрическое семейство изображений (чем больше параметр T , тем выше степень размытия исходного изображения), а $V_0(x, y, z)$ – исходное изображение. Тогда в алгоритме анизотропной фильтрации восстановленное изображение является некоторым членом семейства изображений, полученных решением данной системы уравнений математической физики:

$$\begin{cases} \frac{\partial V(x, y, z, T)}{\partial T} = \operatorname{div} (c(x, y, z, T) \nabla V(x, y, z, T)), \\ V(x, y, z, 0) = V_0(x, y, z) - \text{начальное условие} \end{cases} . \quad (34)$$

В качестве достаточно точной аппроксимации границ областей структур приводится градиент функции изображения $\nabla V(x, y, z, T)$.

Если вместо коэффициента диффузии $c(x, y, z, T)$ (будет рассмотрен далее) в первое уравнении системы (34) поставить $c(x, y, z, T) \equiv 1$, то фильтр анизотропной диффузии, по сути, становится модификацией фильтра Гаусса:

$$\frac{\partial V(x, y, z, T)}{\partial T} = \operatorname{div} (\nabla V(x, y, z, T)), \quad (35)$$

$$\frac{\partial V(x, y, z, T)}{\partial T} = \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 V}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 V}{\partial z^2}, \quad (36)$$

уравнение (36) преобразуется в уравнение изотропной диффузии.

Исходя из уравнения (36), для сохранения исходного изображения в каждой точке необходимо, чтобы величина размытия на любой итерации была константой, что эквивалентно $\frac{\partial V(x, y, z, T)}{\partial T} = 0$. Таким образом, $c(x, y, z, T) = 0$ – на границах, $c(x, y, z, T) = 1$ – внутри области интереса. Поэтому

$$c(x, y, z, T) = g(\|\nabla V(x, y, z, T)\|), \quad (37)$$

где функция g – монотонно убывающая (из нечёткого определения границ изображения) с областью определения на отрезке $[0; 1]$. Чем выше $\|\nabla V(x, y, z, T)\|$, тем более чёткой становится граница.

В работе было [165] предложено два варианта функции ($g\|\nabla V\|$):

$$g(\|\nabla V\|) = e^{-\left(\frac{\|\nabla V\|}{h}\right)^2} \quad (38)$$

$$g(\|\nabla V\|) = \frac{1}{1 + \left(\frac{\|\nabla V\|}{h}\right)^2}, \quad (39)$$

В начале необходимо произвести дискретизацию уравнения из системы (34). Перепишем его по методу конечных разностей как:

$$\begin{aligned} \frac{\partial V(x, y, z, T)}{\partial T} &= \frac{\partial}{\partial x} \left[c(x, y, z, T) \frac{\partial}{\partial x} V(x, y, z, T) \right] + \frac{\partial}{\partial y} \left[c(x, y, T) \frac{\partial}{\partial y} V(x, y, z, T) \right] \\ &+ \frac{\partial}{\partial z} \left[c(x, y, z, T) \frac{\partial}{\partial z} V(x, y, z, T) \right], \end{aligned} \quad (40)$$

$$\begin{aligned} &V(x, y, z, T + \Delta T) - V(x, y, z, T) = \\ &= \frac{\Delta T}{(\Delta x)^2} \left\{ c \left(x + \frac{\Delta x}{2}, y, z, T \right) (V(x + \Delta x, y, z, T) - V(x, y, z, T)) \right. \\ &\quad \left. - c \left(x - \frac{\Delta x}{2}, y, z, T \right) [V(x, y, z, T) - V(x - \Delta x, y, z, T)] \right\} \\ &+ \frac{\Delta T}{(\Delta y)^2} \left\{ c \left(x, y + \frac{\Delta y}{2}, z, T \right) (V(x, y + \Delta y, z, T) - V(x, y, z, T)) \right. \\ &\quad \left. - c \left(x, y - \frac{\Delta y}{2}, z, T \right) [V(x, y, z, T) - V(x, y - \Delta y, z, T)] \right\} \\ &+ \frac{\Delta T}{(\Delta z)^2} \left\{ c \left(x, y, z + \frac{\Delta z}{2}, T \right) (V(x, y, z + \Delta z, T) - V(x, y, z, T)) \right. \\ &\quad \left. - c \left(x, y, z - \frac{\Delta z}{2}, T \right) [V(x, y, z, T) - V(x, y, z - \Delta z, T)] \right\}. \end{aligned} \quad (41)$$

Нетривиальной в виду нелинейности уравнения (41) является запись условия устойчивости. Однако в работе [165] Р. Регона и J. Malík показали, что при $\Delta x = \Delta y = \Delta z = 1$ схема будет обладать свойством устойчивости для всех $0 \leq \Delta T \leq \frac{1}{4}$. Обозначим соседние воксели согласно рисунку 23 и перепишем основную расчетную схему в матричном виде, учитывая условия устойчивости:

$$\begin{aligned} V_{i,j,k}^{T+1} - V_{i,j,k}^T &= \Delta T \left[C_{A-i,j,k}^T \cdot \nabla_{A-} V_{i,j,k}^T + C_{A+i,j,k}^T \cdot \nabla_{A+} V_{i,j,k}^T + C_{B-i,j,k}^T \cdot \nabla_{B-} V_{i,j,k}^T + C_{B+i,j,k}^T \cdot \nabla_{B+} V_{i,j,k}^T \right. \\ &\quad \left. + C_{C-i,j,k}^T \cdot \nabla_{C-} V_{i,j,k}^T + C_{C+i,j,k}^T \cdot \nabla_{C+} V_{i,j,k}^T \right], \end{aligned} \quad (42)$$

где

$$\nabla_{A-} V_{i,j,k}^T = V_{i-1,j,k}^T - V_{i,j,k}^T, \quad (43)$$

$$\nabla_{A+} V_{i,j,k}^T = V_{i+1,j,k}^T - V_{i,j,k}^T, \quad (44)$$

$$\nabla_{B-} V_{i,j,k}^T = V_{i,j-1,k}^T - V_{i,j,k}^T, \quad (45)$$

$$\nabla_{B+} V_{i,j,k}^T = V_{i,j+1,k}^T - V_{i,j,k}^T, \quad (46)$$

$$\nabla_{C-} V_{i,j,k}^T = V_{i,j,k-1}^T - V_{i,j,k}^T, \quad (47)$$

$$\nabla_{C+} V_{i,j,k}^T = V_{i,j,k+1}^T - V_{i,j,k}^T, \quad (48)$$

$$C_{A-i,j,k}^T = g \left(\left\| \nabla_{A-} V_{i-\frac{1}{2},j,k}^T \right\| \right), \quad (49)$$

$$C_{A+i,j,k}^T = g \left(\left\| \nabla_{A+} V_{i+\frac{1}{2},j,k}^T \right\| \right), \quad (50)$$

$$C_{B-i,j,k}^T = g \left(\left\| \nabla_{B-} V_{i,j,j-\frac{1}{2},k}^T \right\| \right). \quad (51)$$

$$C_{B+i,j,k}^T = g \left(\left\| \nabla_{B+} V_{i,j,j+\frac{1}{2},k}^T \right\| \right), \quad (52)$$

$$C_{C-i,j,k}^T = g \left(\left\| \nabla_{C-} V_{i,j,k-\frac{1}{2}}^T \right\| \right), \quad (53)$$

$$C_{C+i,j,k}^T = g \left(\left\| \nabla_{C+} V_{i,j,k+\frac{1}{2}}^T \right\| \right). \quad (54)$$

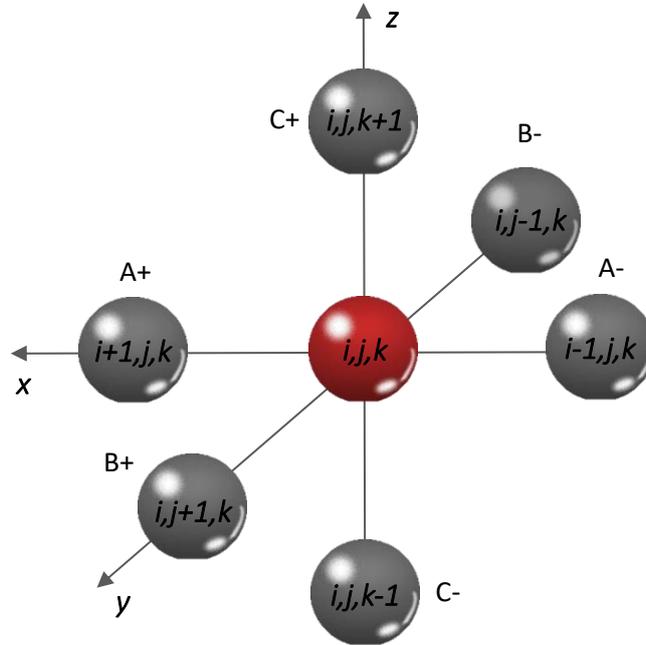


Рисунок 23 – Иллюстрация расчётной схемы. Для упрощения восприятия воксели изображены шарами (вместо кубов) и разнесены в пространстве

Далее для получения всех коэффициентов C необходимо произвести вычисление нормы градиента, например, путём её замены на длину проекции градиента на соответствующую ось. Таким образом, получаем, что

$$V_{i,j,k}^{T+1} - V_{i,j,k}^T = \Delta T [g(|A-|) \cdot (A-) + g(|A+|) \cdot (A+) + g(|B-|) \cdot (B-) + g(|B+|) \cdot (B+) + g(|C-|) \cdot (C-) + g(|C+|) \cdot (C+)], \quad (55)$$

где

$$(A-) = \nabla_{A-} V_{i,j,k}^T, \quad (56)$$

$$(A+) = \nabla_{A+} V_{i,j,k}^T, \quad (57)$$

$$(B-) = \nabla_{B-} V_{i,j,k}^T, \quad (58)$$

$$(B+) = \nabla_{B+} V_{i,j,k}^T, \quad (59)$$

$$(C-) = \nabla_{C-} V_{i,j,k}^T, \quad (60)$$

$$(C+) = \nabla_{C+} V_{i,j,k}^T. \quad (61)$$

Для того, чтобы анизотропный фильтр менял значения интенсивности в вокселях в рамках максимума и минимума для исходного изображения, процесс, описываемый основным уравнением (34), должен быть адиабатическим, что даёт граничное условие Дирихле $V(x, y, z, T)=0$ и, таким образом, границы заполняются нулями.

Результаты

На рисунках 24 и 25 представлены результаты подавления шума для пространственного распределения измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) с $b = 1000$ с/мм², FLAIR и T₂ВИ (что демонстрирует состоятельность алгоритма и для других режимов МРТ). Использование зашумлённых изображений подобного качества, особенно в случае a рисунка 24 и верхнего изображения рисунка 25, в количественной оценке физических параметров диффузии или морфометрии головного мозга [119] может привести к некорректному результату.

На изображениях после применения алгоритма анизотропной фильтрации (v и z на рисунке 24, нижнее изображение рисунка 25) отмечается снижение шума как внутри изображения головного мозга, так и на его краях при сохранении высокочастотной составляющей изображения.

Необходимо отметить, что при использовании алгоритмов шумоподавления могут сглаживаться границы структур внутри изображаемого объекта. В ряде задач данный факт может являться допустимым, однако для задач радиотерапии сохранение изначальных границ является необходимым. Поэтому если подавление шума является необходимым, то чёткость границ должна тщательно контролироваться. Для измерения качества между исходным и скорректированным на шум изображениями (рисунки 24 и 25) для алгоритма шумоподавления анизотропной фильтрации было использовано пиковое отношение сигнал/шум (ПОСШ, англ. Peak Signal-to-Noise Ratio (PSNR)), которое показывает соотношение между максимумом возможного значения сигнала и мощностью шума, его искажающего:

$$\text{ПОСШ} = 10 \log_{10} \frac{Z_{\max}^2}{\sigma}, \quad (62)$$

$$\sigma = \frac{1}{IJK} \sum_{i=0}^{I-1} \sum_{j=0}^{J-1} \sum_{k=0}^{K-1} (V(i, j, k) - V_0(i, j, k))^2, \quad (63)$$

где $V(i, j, k)$ – интенсивность вокселя изображения, оцениваемого с точки зрения качества фильтрации, $V_0(i, j, k)$ – интенсивность вокселя исходного изображения, I, J и K – число строк, столбцов и срезов МР-изображения соответственно, Z_{max} – максимальное значение интенсивности изображения.

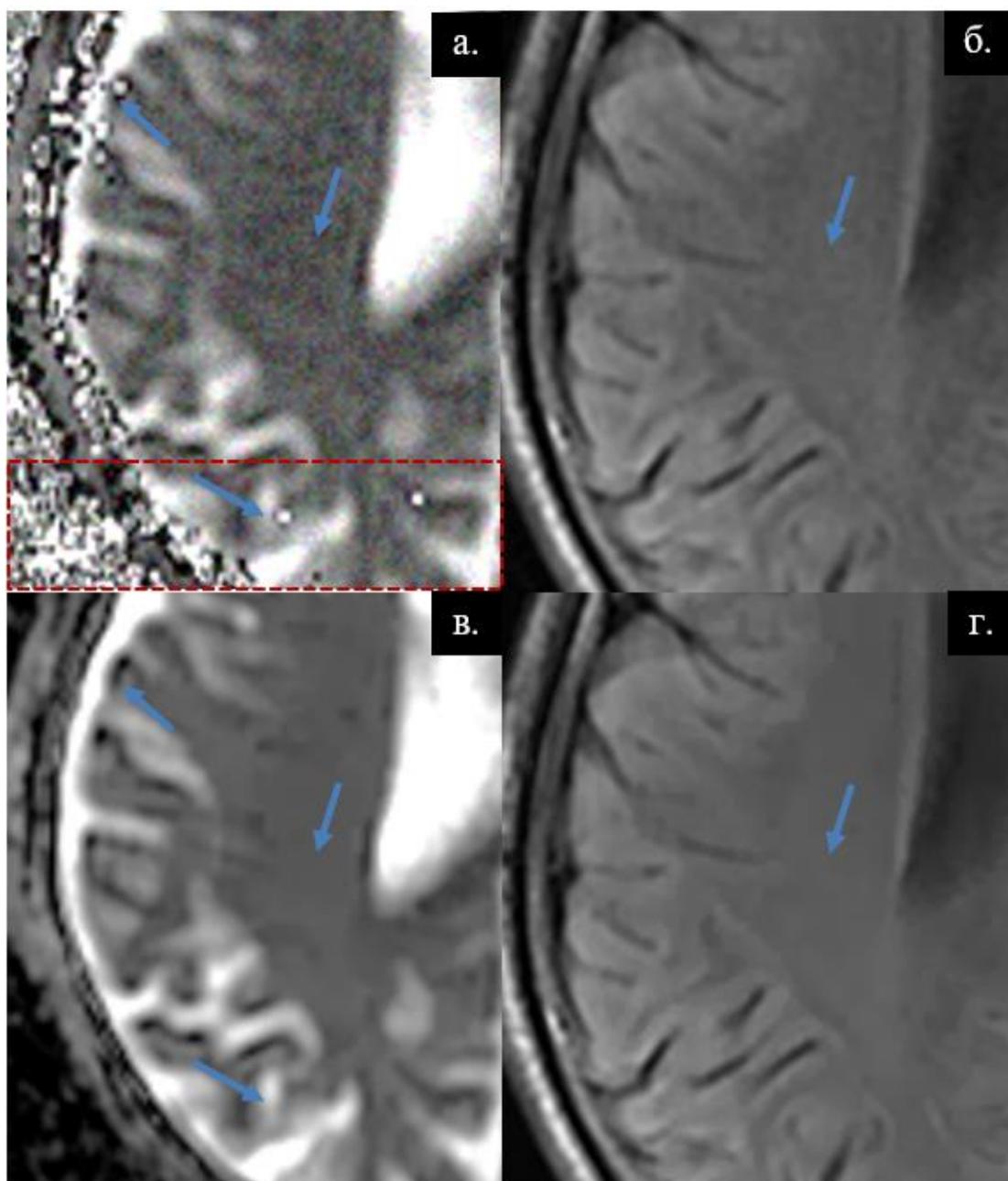


Рисунок 24 – Результат работы алгоритма шумоподавления с использованием анизотропной фильтрации

Примечание. Первая строка (а, б) – исходные изображения, вторая строка (в, г) – после использования алгоритма шумоподавления. а, в – пространственное распределение измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) с $b = 1000$ с/мм², б, г – FLAIR.

Согласно [166] значение ПОСШ для корректно восстановленных изображений должно превышать 30 дБ (более высокие значения не дают принципиального прироста информации). Результаты оценки качества работы реализуемого алгоритма анизотропной фильтрации для трёх различных типов изображений представлены в таблице 4 и демонстрируют приемлемый уровень шумоподавления, позволяющий сохранять значительную часть содержимого изображения, в частности, границы структур (областей белого и серого веществ головного мозга, участки спинномозговой жидкости, критические структуры и другие), которые важны для его интерпретации.

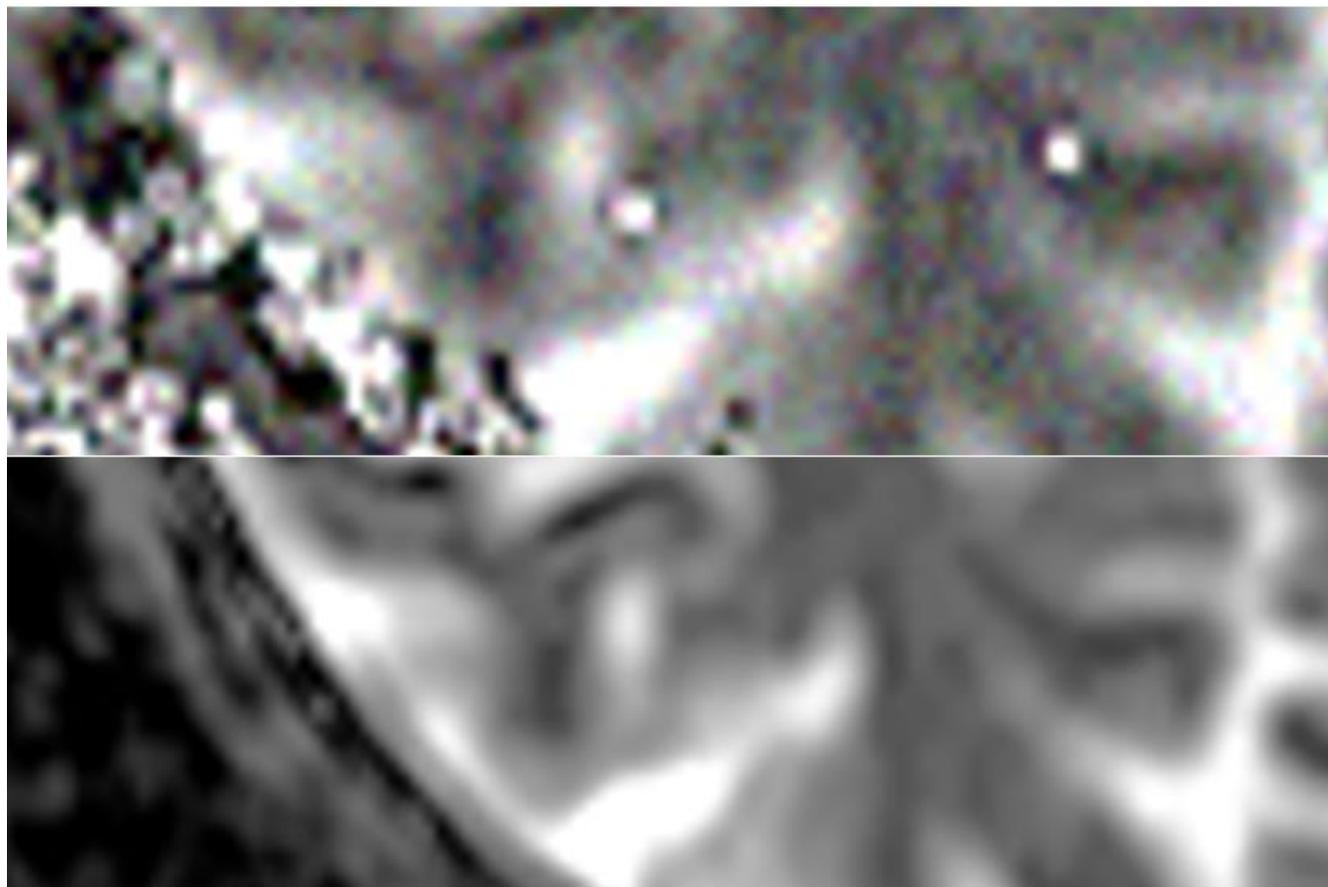


Рисунок 25 – Увеличенные фрагменты изображений *a* (верхнее – до обработки) и *б* (нижнее, после обработки) рисунка 24

Таблица 4 – ПОСШ для алгоритма шумоподавления, Me ($Q1 - Q3$)

Тип изображения	ПОСШ, дБ
ДВИ $b = 1000$ с/мм ²	31,69 (30,76 – 31,99)
ДВИ $b = 2000$ с/мм ²	30,32 (29,30 – 31,13)
Пространственное распределение ИКД $b = 1000$ с/мм ²	30,74 (30,46 – 31,03)

Примечание. ПОСШ – пиковое отношение сигнал-шум, ДВИ – диффузионно-взвешенное изображение, ИКД – измеряемый коэффициент диффузии, Me – медиана выборки, $Q1$, $Q3$ – первый и третий квартили.

2.2. Коррекция пространственных искажений посредством деформируемой регистрации с морфологическими изображениями МРТ

Постановка задачи

На сегодняшний день эхо-планарная (ЭП) визуализация используется для ускорения получения ДВИ. Как отмечалось во введении и разделе 1.6., изображения ЭП визуализации чувствительны к эффектам вне резонанса, которые вызывают пространственные искажения на ДВИ (рисунок 26). Примером могут служить искажения, вызванные неоднородностью постоянного магнитного поля B_0 вследствие наличия резкой разницы магнитной восприимчивости между мозгом и соседними тканями, и искажения, вызванные вихревыми токами, обусловленными остаточным полем диффузионно-кодирующих градиентов. В данной работе рассматривается коррекция искажений, вызванных неоднородностью постоянного магнитного поля B_0 по объёму изображения.

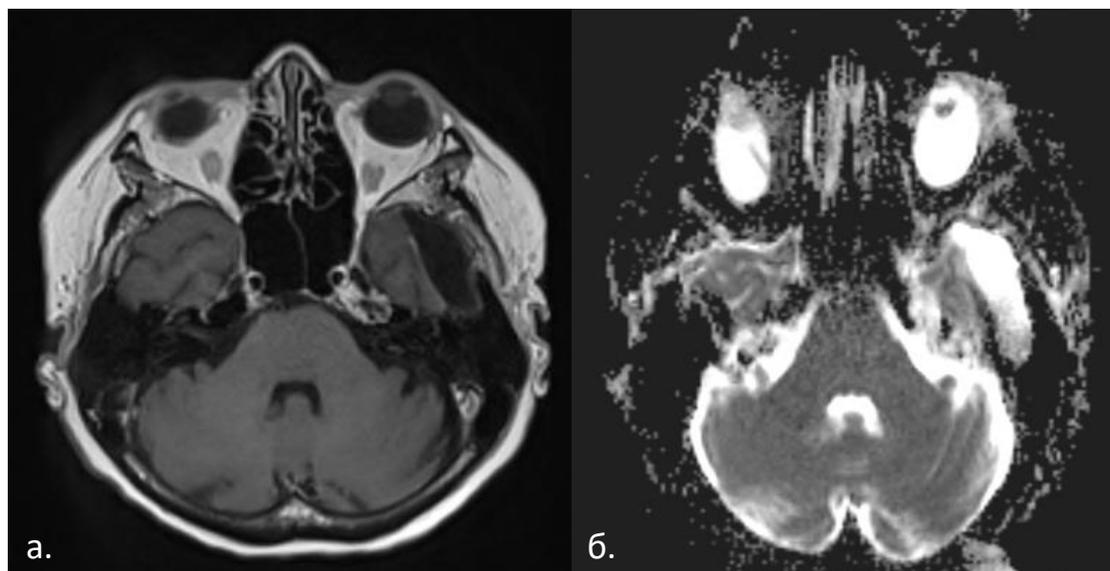


Рисунок 26 – Сравнение T₁ВИ и ДВИ, подверженного пространственным искажениям, выполненные для одного и того же пациента

В большинстве моделей диффузии молекул воды (например, диффузионно-тензорная модель [8], диффузионные данные с высоким угловым разрешением (HARDI) [167, 168] и т.д.) для вычисления значений диффузии используется принцип «воксель за вокселем» на основе набора ДВИ, полученных в различных неколлинеарных направлениях градиента. Исходя из этого, если искажения изначально присутствуют на ДВИ, то они могут распространяться и на рассчитанные на их основе параметры.

Пространственные искажения проявляются в виде нарушения формы контура отдельных структур или объекта в целом. В работе [169] было показано, что в пространстве трёхмерного изображения величина искажений в смысле евклидова расстояния между искаженными и

анатомически верными («реальными») метками составляет в среднем $3,3 \pm 2,1$ мм (максимальное смещение 11,8 мм). В статье [170], посвящённой ДВИ всего тела, приводится величина смещения в 6,0 мм (95 % доверительный интервал (ДИ) 5,0 – 7,2 мм), при этом максимальное смещение составило 17,1 мм. Анализ 814 ДВИ головного мозга, проведённый в работе [171], показывает, что евклидово расстояние колеблется от 0,8 мм до 10,0 мм. При этом областями с наиболее выраженными деформациями были ствол головного мозга (средняя дисторсия 5,43 мм, интервал 2,6 – 9,2 мм), височная (средняя дисторсия 2,61 мм, интервал 0,9 – 8,1 мм), лобная (средняя дисторсия 2,21 мм, интервал 0,9 – 10,0 мм). Это в свою очередь, вызывает ошибки определения значений физических параметров диффузии, приводящие к ложным выводам о типе процессов [172].

Деформируемая регистрация изображений (англ. Deformable Image Registration (DIR)) является одной из самых актуальных тем в современном анализе и обработке медицинских изображений, в частности, в коррекции искажений [161]. Термин «деформируемый» (в отличие от линейной или глобальной регистрации) используется для обозначения того факта, что наблюдаемые сигналы связаны посредством нелинейного преобразования или пространственно изменяющейся модели деформации.

Любой метод регистрации базируется на следующих основных компонентах [164]: 1) модель деформации, которая определяет, как одно изображение преобразуется в другое, 2) целевая функция, которая определяет сходство между двумя изображениями, и 3) метод оптимизации, который подбирает значения параметров преобразования, максимизирующих целевую функцию.

Целевая функция имеет решающее значение для достижения точного соответствия изображений, что особенно актуально для регистрации медицинских изображений. Задача регистрации дополнительно осложняется флуктуациями интенсивности ткани в области рассмотрения (например, из-за различий в усилении контраста и полей смещения МРТ), а также большими различиями между соответствующими структурами на обоих изображениях (например, из-за дыхания и движения). Для достижения приемлемых результатов в регистрации МР-изображений, демонстрирующих большую вариацию сигнала внутри изображения (в частности, ДВИ), необходима целевая функция, которая особенно чувствительна к локальным структурам изображения и позволяет избежать эффекта смещения из-за флуктуации интенсивности сигнала.

Разработка алгоритма

Для математического описания (встроенного в алгоритм деформируемой регистрации) физических процессов влияния неоднородности поля рассмотрим трёхмерное (3D) МР-

изображение. Пусть $V_1(x, y, z)$ – фиксированное (морфологическое) изображение, а $V_2^*(x^*, y^*, z^*)$ и $V_2(x', y', z')$ – восстановленное и искажённое/наблюдаемое (далее будет обозначаться как регистрируемое или деформируемое (движущееся)) изображения.

Известно, что основное уравнение визуализации для двумерной МРТ выражается в виде двумерного преобразования Фурье:

$$S(K_{x'}, K_{y'}) = \iint V_2(x', y') e^{-i2\pi(K_{x'}x' + K_{y'}y')} dx' dy', \quad (64)$$

где $V_2(x', y')$ – 2D изображение изучаемого объекта, $S(K_{x'}, K_{y'})$ – представление k -пространства, $(K_{x'}, K_{y'})$ – точки k -пространства в декартовом пространстве, иными словами, $(K_{x'}, K_{y'}) \in \{\dots, -\Delta K_{x'}, 0, \Delta K_{x'}, 2\Delta K_{x'}, \dots\} \times \{\dots, -\Delta K_{y'}, 0, \Delta K_{y'}, 2\Delta K_{y'}, \dots\}$, где $\Delta K_{x'}, \Delta K_{y'}$ – расстояние между выборками по двум измерениям k -пространства, а \times представляет декартово произведение.

В МРТ процесс получения точек k -пространства достигается за счёт использования пространственно-линейных магнитных градиентных полей $x'G_{x'}(t')$ и $y'G_{y'}(t')$ вдоль двух измерений декартовой сетки. Таким образом, точка в рассматриваемом месте $(K_{x'}, K_{y'})$ в момент времени t может быть представлена как:

$$K_{x'} = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t G_{x'}(t') dt', \quad K_{y'} = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t y'(t') dt'. \quad (65)$$

Тогда запишем уравнение (62) как функцию времени:

$$S(t) \propto \iint V_2(x', y') e^{-i\gamma(x' \int_0^t G_{x'}(t') dt' + y' \int_0^t G_{y'}(t') dt')} dx' dy', \quad (66)$$

Уравнение (66) является упрощённой моделью сбора данных в МРТ, поскольку не учитывает эффекты РЧ-поля \mathbf{B}_1 , характеристики градиентных импульсов, релаксации и много другого, важного для генерации МР-изображений. Однако оно позволяет подчеркнуть особенности ЭП визуализации.

При наличии неоднородности наблюдаемый сигнал согласно [173] описывается следующим выражением:

$$S(t) \propto \iint V_2(x', y') e^{-i\gamma(x' \int_0^t G_{x'}(t') dt' + y' \int_0^t G_{y'}(t') dt' + \int_0^t \Delta B_0(x', y', t') dt')} dx' dy'. \quad (67)$$

Напомним (из раздела 1.6.), что T_e – интервал эхо, время между получением последовательных строк k -пространства (обычно составляет менее 1 мс), а τ – длительность ФК градиентного импульса $G_{y'}$.

Для дальнейшего упрощения выражения предположим равномерную выборку k -пространства, проигнорируем крутизну градиентов (предположим квадратные градиенты), предположим, что неоднородность \mathbf{B}_0 не меняется со временем ($\forall t, \Delta B_0(x', y', t') = \Delta B_0(x', y')$)

и предположим, что $S(t)$ – это наблюдаемый сигнал в точке с дискретными индексами (m, n) в k -пространстве:

$$\int_0^t G_{x'}(t')dt' = m\Delta t G_{x'}, \int_0^t G_{y'}(t')dt' = n\tau G_{y'}, \int_0^t \Delta B_0(x', y', t')dt' = (m\Delta t + nT_e)\Delta B_0(x', y'), \quad (68)$$

где Δt – временной интервал между двумя точками k -пространства вдоль направления ЧК.

$$\begin{aligned} S(t) &\propto \iint V_2(x', y') e^{-i\gamma(x'm\Delta t G_{x'} + y'n\tau G_{y'})} e^{-i\gamma(m\Delta t + nT_e)\Delta B_0(x', y')} dx' dy' \\ &\propto \iint V_2(x', y') e^{-i\gamma m\Delta t G_{x'}(x' + \frac{\Delta B_0(x', y')}{G_{x'}})} e^{-i\gamma n\tau G_{y'}(y' + \frac{\Delta B_0(x', y')T_e}{G_{y'}})} dx' dy' \end{aligned} \quad (69)$$

Далее используем функцию подстановки $(x', y') = \Phi(x^*, y^*)$ для замены переменных интегрирования с предположением об обратимости преобразований, так что обратная функция Φ^{-1} отображает (x', y') в (x^*, y^*) :

$$x^* = x' + \frac{\Delta B_0(x', y')}{G_{x'}}, y^* = y' + \frac{\Delta B_0(x', y')T_e}{G_{y'}}. \quad (70)$$

Тогда уравнение (67) можно представить в виде:

$$\begin{aligned} S(t) &\propto \iint V_2(\Phi(x^*, y^*)) e^{-i\gamma m\Delta t G_{x'} x^*} e^{-i\gamma n\tau G_{y'} y^*} \left| \frac{d\Phi(x^*, y^*)}{d(x^*, y^*)} \right| dx^* dy^* \\ &\propto \iint V_2(\Phi(x^*, y^*)) \left| \frac{d(x', y')}{d(x^*, y^*)} \right| e^{-i\gamma m\Delta t G_{x'} x^*} e^{-i\gamma n\tau G_{y'} y^*} \\ &\propto \iint V_2^*(x^*, y^*) e^{-i\gamma m\Delta t G_{x'} x^*} e^{-i\gamma n\tau G_{y'} y^*} dx^* dy^*, \end{aligned} \quad (71)$$

где $\left| \frac{d(x', y')}{d(x^*, y^*)} \right|$ – это определитель матрицы Якоби преобразования $\Phi(x^*, y^*)$.

Уравнение (71) показывает, что реконструкция на основе преобразования Фурье позволяет получить наблюдаемое (искажённое) изображение $V_2(x', y')$ которое связано с истинным неизвестным изображением $V_2^*(x^*, y^*)$ следующим образом:

$$V_2^*(x^*, y^*) = V_2(\Phi(x^*, y^*)) \left| \frac{d(x', y')}{d(x^*, y^*)} \right|. \quad (72)$$

Поскольку, как было показано, в пункте 1.6. искажения в направлении ЧК значительно менее выражены по сравнению с направлением ФК, то

$$|J(x^*, y^*)| = \left| \frac{d(x', y')}{d(x^*, y^*)} \right| \approx \frac{\partial y'}{\partial y^*}, \quad (73)$$

а значит (72) преобразуется в

$$V_2^*(x^*, y^*) = V_2(\Phi(x^*, y^*)) \frac{\partial y'}{\partial y^*}. \quad (74)$$

Разработка алгоритма деформируемой регистрации ДВИ с морфологическими сериями МРТ подразумевает определение оптимальных компонентов, описываемых выше: 1) модель

деформации; 2) целевая функция; 3) метод оптимизации. Далее они будут рассмотрены более подробно.

Для удобства записи обозначим $(x, y, z) = \mathbf{q}$. Пусть $V_1(\mathbf{q})$ – фиксированное (морфологическое) изображение, а $V_2(\mathbf{q}')$ – искажённое/регистрируемое или деформируемое изображение.

Цель деформируемой регистрации изображений (раздел 1.1) – это поиск наиболее оптимального преобразования (поля деформации) $\Phi_{\Delta B_0}(\mathbf{q}^*)$: $\mathbf{q}' \rightarrow \mathbf{q}$, которое деформирует систему координат наблюдаемого изображения $V_2(\mathbf{q}')$ в систему координат морфологического изображения $V_1(\mathbf{q})$ так, что

$$V_2^*(\mathbf{q}^*) = V_2(\Phi_{\Delta B_0}(\mathbf{q}^*)) \frac{\partial y'}{\partial y^*}. \quad (75)$$

Тогда

$$\mathbf{q}' = \Phi_{\Delta B_0}(x^*, y^*, z^*) = (x^*, y^* + \gamma \Delta B_0(x^*, y^*, z^*) N T_e \lambda_y, z^*), \quad (76)$$

где γ – гиромагнитное отношение протона ядра водорода (42,58 МГц/Тл), N – число шагов ФК в ЭП визуализации и λ_y – пространственное разрешение вокселя в направлении ФК.

Модель деформации. Преобразование $\Phi(\mathbf{q}^*)$ имеет в себе две составляющие – жесткое преобразование $\Phi_{Rig}(\mathbf{q}^*)$ за счет движения или изменения положения головы пациента между двумя изображениями и деформируемое преобразование $\Phi_{\Delta B_0}(\mathbf{q}^*)$ за счет неоднородности основного поля.

В данной работе в качестве модели деформации была использована модель B -сплайнов, которая описывает деформацию изображений как комбинацию базисных сплайнов¹⁴ [163]. Основная идея данной модели состоит в пространственном изменении рассматриваемого объекта посредством деформации пространства, в котором он находится.

Пусть Ψ обозначает сетку $n_x \times n_y \times n_z$ контрольных точек $\psi_{i,j,k}$ с шагом δ .

Преобразование в вокселе движущегося изображения может быть выражено как:

$$\Phi_{\Delta B_0}(\mathbf{q}^*) = \sum_{l=0}^3 \sum_{m=0}^3 \sum_{n=0}^3 B_l(u) B_m(v) B_n(w) \psi(i+l, j+m, k+n), \quad (77)$$

где $\mathbf{u}(\mathbf{q}^*) = (u, v, w)$ – вектор деформации, а u, v и w – расстояния от \mathbf{q} до \mathbf{q}^* по трём направлениям, а B_l – l -ая базисная функция, которая определяется следующим образом.

Пусть $\delta x, \delta y$ и δz обозначают расстояния между контрольными точками в терминах вокселей в направлениях x, y и z соответственно. Таким образом, рассматриваемый объём разбивается сеткой контрольных точек B -сплайна на множество кубов размерами $\delta x \times \delta y \times \delta z$

¹⁴ Сплайн – функция, область определения которой разбита на конечное число отрезков, на каждом из которых она совпадает с некоторым алгебраическим многочленом.

(рисунок 27). При этом трехмерные индексы i, j и k кубов, в которые попадает воксель в точке (x, y, z) , определяются как:

$$i = \left\lfloor \frac{x}{\delta_x} \right\rfloor - 1, j = \left\lfloor \frac{y}{\delta_y} \right\rfloor - 1, k = \left\lfloor \frac{z}{\delta_z} \right\rfloor - 1. \quad (78)^{15}$$

А координаты вектора деформации как:

$$u = \frac{x}{\delta_x} - \left\lfloor \frac{x}{\delta_x} \right\rfloor, v = \frac{y}{\delta_y} - \left\lfloor \frac{y}{\delta_y} \right\rfloor, w = \frac{z}{\delta_z} - \left\lfloor \frac{z}{\delta_z} \right\rfloor. \quad (79)$$

Таким образом, базисная функция B -сплайна B_l может быть выражена как:

$$\begin{cases} B_0(u) = \frac{(1-u)^3}{6} \\ B_1(u) = \frac{3u^3 - 6u^2 + 4}{6} \\ B_2(u) = \frac{-3u^3 + 3u^2 + 3u + 1}{6} \\ B_3(u) = \frac{u^3}{6} \end{cases}, \quad (80)$$

а функции B_m и B_n по аналогии вдоль y и z направлений соответственно.

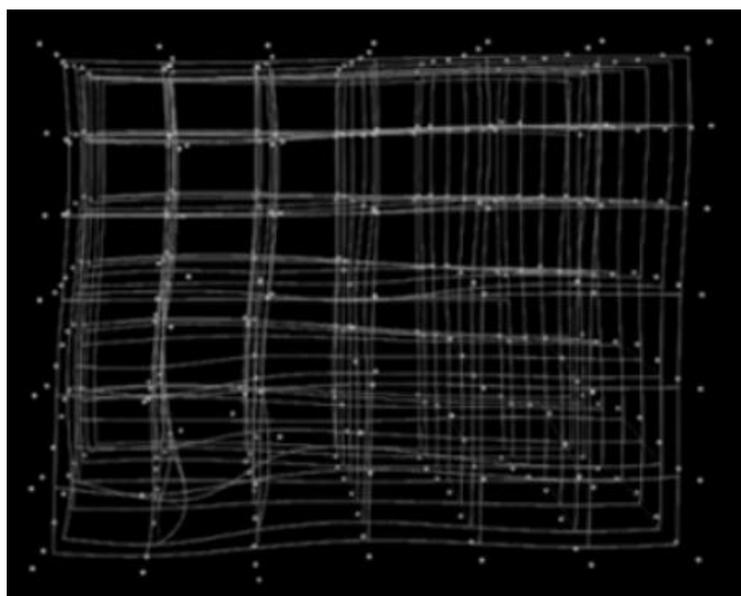


Рисунок 27 – Пример деформация выделенной области (параллелепипед) пространства, моделируемой B -сплайнами

Поиск целевой функции. Существуют две разные точки зрения, касающиеся выбора целевой функции: глобальная и локальная. С глобальной точки зрения целевая функция может быть определена на основе статистической зависимости между интенсивностями изображения. Примером может служить взаимная информация (англ. Mutual Information (MI)) – одна из наиболее изученных метрик регистрации изображений [174, 175], широко используемая как в мономодальных, так и в мультимодальных задачах [176-178].

¹⁵ $\lfloor \cdot \rfloor$ – целая часть числа.

Именно данная функция была использована на первоначальном этапе данной работы. Она определяется как статистическая функция двух случайных величин, описывающая количество информации, содержащееся в одной случайной величине относительно другой, и выражается через информационную энтропию¹⁶ и условную энтропию¹⁷ двух изображений в общем виде:

$$MI(V_1, V_2) = H(V_1) + H(V_2) - H(V_1, V_2), \quad (81)$$

где

$$H(V_1) = -\sum_q P_{V_1}(\mathbf{q}) \log_2 P_{V_1}(\mathbf{q}), \quad (82)$$

$$H(V_2) = -\sum_{q'} P_{V_2}(\mathbf{q}') \log_2 P_{V_2}(\mathbf{q}'), \quad (83)$$

$$H(V_1, V_2) = -\sum_{\mathbf{q}, \mathbf{q}'} P_{V_1, V_2}(\mathbf{q}, \mathbf{q}') \log_2 P_{V_1, V_2}(\mathbf{q}, \mathbf{q}'), \quad (84)$$

где $P_{V_1}(\mathbf{q})$, $P_{V_2}(\mathbf{q}')$ и $P_{V_1, V_2}(\mathbf{q}, \mathbf{q}')$ – частные и совместное распределения вероятности значений интенсивности. Таким образом,

$$MI(V_1, V_2) = \log_2 \left(\frac{P_{V_1, V_2}(\mathbf{q}, \mathbf{q}')}{P_{V_1}(\mathbf{q})P_{V_2}(\mathbf{q}')} \right) \frac{1}{\sum_q P_{V_1}(\mathbf{q}) \log P_{V_1}(\mathbf{q})}. \quad (85)$$

При реализации алгоритма деформируемой регистрации с использованием взаимной информации в качестве целевой функции возникали проблемы уже на самом первом уровне оптимизации даже при условии регуляризации. При дальнейшей оптимизации алгоритм приводил к полностью некорректному результату (рисунок 28). Во многих узлах сетки целевая функция просто не имела экстремумов. При анализе было выяснено, что, будучи изначально глобальной целевой функцией, MI в принципе не справляется с большими вариациями сигнала и контраста, которые присущи ДВИ, поскольку лишена локальной, то есть пространственной, информации о структурах. Таким образом, появилась необходимость в подборе иной целевой функции.

В работе [179] была предложена мера, называемая условной взаимной информацией (англ. Conditional Mutual Information (CMI)), которая расширяет совместную гистограмму интенсивности третьим каналом, содержащим пространственную информацию. Хотя эти методы вводят локальную информацию в глобальную целевую функцию, было замечено [180], что поиск точного соответствия остается трудным, особенно из-за множества локальных оптимумов, которые обычно сопровождают большинство нежестких моделей деформации.

С локальной точки зрения целевая функция обычно определяется на основе суммы соответствий между точками или суммы соответствий между (небольшими) областями

¹⁶ Информационная энтропия – определённая Клодом Шенноном мера неопределённости, в случае дискретных событий равная сумме с противоположным знаком всех частот появления некоторого состояния, умноженная на их же двоичные логарифмы.

¹⁷ Условной энтропией называется энтропия для системы, где известны вероятности появления одной величины совместно с другой.

изображений с помощью методов суммы квадратов разностей (англ. Sum of squared differences (SSD)) и взаимной корреляции (англ. cross correlation (CC)). Однако они надежны только в предположении, что зависимость интенсивности между изображениями является линейной. Для многих задач регистрации, особенно в отношении мультимодальных изображений и мономодальных изображений с пространственно-вариантными искажениями интенсивности, это предположение неверно.

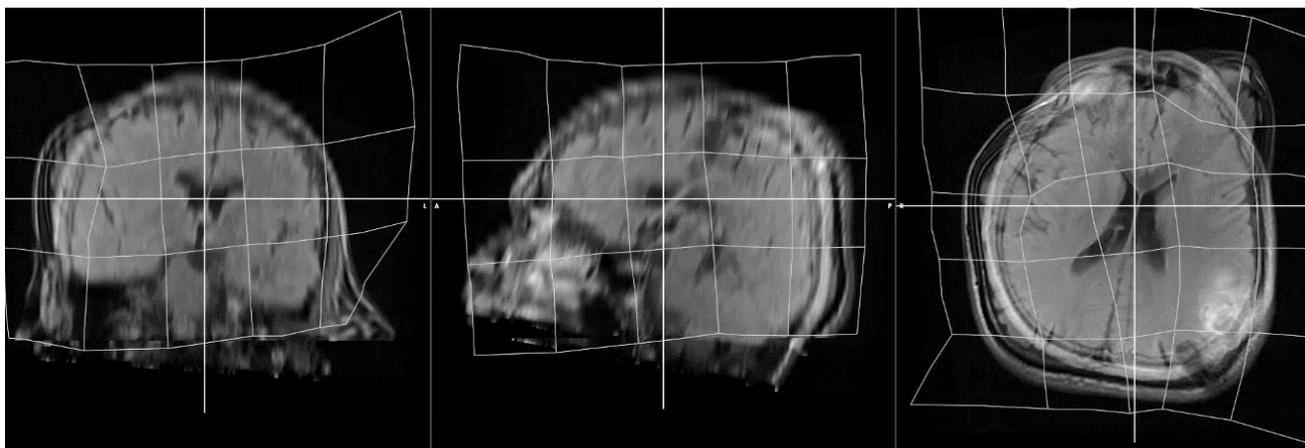


Рисунок 28 – Некорректный результат (несовпадение систем координат регистрируемых изображений) регистрации ДВИ с морфологической серией МРТ при использовании взаимной информации в качестве целевой функции

Было предложено несколько методов [181-185] для решения проблемы нелинейной зависимости интенсивности, основанных на локальной ориентации. Первые два метода [181, 182] используют направление градиента интенсивности в многомерном пространстве, а третий метод [183] использует локальную ориентацию, полученную с помощью тензора «локальной структурной информации» (англ. local structure tensor (LST)) [184, 185]. Собственный вектор, соответствующий наибольшему собственному значению тензора, указывает на доминирующую ориентацию локального сигнала. Было показано, что эта функция обеспечивает более корректную регистрацию мелких элементов изображения (например, тонких линий). Ограничением этих методов является то, что локальная ориентация плохо определяется в областях, где сходятся два или более одномодальных ориентированных паттерна (например, область бифуркации сосудов).

В качестве меры «локальной структурной информации» изображения можно также рассматривать локальную энтропию [186]. Гистограмма интенсивности сначала рассчитывается по небольшому участку с центром в каждом вокселе изображения. Затем энтропия Шеннона для каждого вокселя вычисляется по сглаженным гистограммам, в которых ошибки дискретизации подавляются с помощью ядра Парзена. Предположение, лежащее в основе использования энтропийного изображения, заключается в том, что вариации интенсивности будут происходить

в одних и тех же местах на разных изображениях. Соответственно, в качестве целевой функции использовалась SSD энтропийных изображений. Однако этот метод чувствителен к шуму при расчете гистограммы на небольших участках.

В качестве альтернативы для представления локальной структуры изображения были предложены локальная фаза¹⁸ и локальная амплитуда моногенного сигнала [187, 188]. Локальная амплитуда моногенного сигнала представляет собой локальную энергию сигнала, а локальная фаза является сигнатурой, определяющей баланс между четными и нечетными компонентами локального сигнала. В основе данного типа регистрации изображений лежит управление сходством локальной фазы и локальной амплитуды [189-191]. Однако в этих методах регистрации использовалось воксельное представление структуры без акцента на структурном сходстве в окружающей окрестности. Дополнительным недостатком использования воксельного представления фазы является чувствительность к шуму. В работе [189] упоминалось, что в качестве методики борьбы с шумом может быть использован более тщательный подбор параметров преобразования, но не объяснялось, что под этим подразумевается.

В работе [180] был предложен локальный дескриптор¹⁹, основанный на информации о соседстве, названный модально независимым дескриптором соседства (англ. modality independent neighborhood descriptor (MIND)). Работа данного алгоритма приводит к лучшим результатам регистрации по сравнению с другими современными методиками. Метод основан на концепции самоподобия, впервые предложенной А. Vuades и соавторами [192]. MIND встраивает «локальную структурную информацию» в векторное представление для каждого вокселя. Этот дескриптор, по существу, содержит автокорреляционную функцию²⁰ «локальной структурной информации». Однако можно заметить, что небольшие участки изображения сами по себе не являются хорошим представлением. Такие участки захватывают не только истинную структурную информацию, возникающую из-за различий сигналов между органами, но также и нежелательную. Например, различия в усилении контраста, являющиеся «нехарактерными», MIND подавляет не полностью. В таком случае может быть использован полосовой фильтр для вычисления локальной фазы фрагментов изображения. Информация о фазе, в первую очередь, описывает структуры, связанные с краями изображения, а локальная амплитуда содержит

¹⁸ В задачах анализа и обработки изображений под фазовой информацией понимается либо фаза Фурье-преобразования (глобальная фаза), либо фаза некоторого локального преобразования, например, оконного преобразования Фурье, вейвлет-преобразования (локальная фаза).

¹⁹ Дескриптор – функция, идентифицирующая особую точку v_l (или точечную особенность (в англоязычной литературе употребляется как point feature или key point) изображения, то есть такую, чья окрестность $o(v_l)$ отличается от окрестности всех иных точек изображения.

²⁰ зависимость взаимосвязи между функцией (сигналом) и её сдвинутой во времени копией от величины временного сдвига.

информацию о разнице интенсивности. Если пренебречь информацией о локальной амплитуде, оставшаяся информация (локальная фаза) нечувствительна к различиям в усилении контраста. Кроме того, дескриптор контекста самоподобия (англ. self-similarity context (SCC)) [193] может улучшить подход MIND для конкретных приложений, например, регистрации ультразвуковых изображений (УЗИ) и МРТ. Метод SSC улучшает MIND с точки зрения устойчивости к шуму. Это связано с тем, что SSC вычисляет все попарные самоподобия патчей (небольших участков изображения) в окрестности 6 соседей, а не только самоподобия центральному патчу, как это делает MIND. Необходимо отметить, что MIND и SSC очень похожи и полагаются на одну и ту же меру самоподобия. Таким образом, SSC также неустойчив к контрастным вариациям.

Таким образом, в ходе анализа литературы в рамках регистрации изображений был выбран подход, конструирующий целевую функцию в виде *автокорреляционной функции на основе сравнения дескрипторов изображений*. Данный подход использует понятие моногенного сигнала [187], который вводится для измерения «локальной структурной информации» трехмерных изображений и является расширением аналитического сигнала до более высоких измерений, который рассчитывается с использованием специальных полосовых фильтров. Из моногенного сигнала выводятся два взаимодополняющих признака: локальная фаза и фазовая конгруэнтность (определяется как равноценность качественных состояний явлений или процессов). Далее приведём необходимые теоретические основы.

Аналитическое представление сигнала основано на представлении о том, что отрицательные частотные составляющие вещественного сигнала являются ненужными из-за эрмитовой симметрии его спектра Фурье. В частности, если $f(x)$ – вещественный сигнал, а $F(\omega)$ – его преобразование Фурье, то спектр Фурье:

$$F_A(\omega) = F(\omega)(1 + \operatorname{sgn}(\omega)) \quad (86)$$

содержит только положительные частотные компоненты и обратим в $F(\omega)$. Обратное преобразование Фурье $F_A(\omega)$ называется аналитическим сигналом [184]:

$$f_A(x) = f(x) - if_H(x), \quad (87)$$

где $f_H(x)$ – это преобразование Гильберта $f(x)$:

$$f_H(x) = H(f(y)) = \frac{1}{\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{f(\tau)}{\tau - x} d\tau. \quad (88)$$

Отрицательные частотные компоненты действительного сигнала отбрасываются без потери информации, но вместо этого приходится иметь дело с комплексным сигналом. Стоит отметить, что преобразование аналитического сигнала с комплексным знаком обратно в базовый сигнал с действительным знаком – это вопрос отбрасывания мнимой части из (87). Аналитическое представление сигнала делает некоторые атрибуты сигнала более доступными.

Обычно аналитический сигнал описывается локальной амплитудой $|f_A(x)|$ и локальной фазой $\varphi(x)$, определяемыми как:

$$|f_A(x)| = \sqrt{f^2(x) + f_H^2(x)}, \quad (89)$$

$$\varphi(x) \equiv \operatorname{arctg} \left(\frac{f_H(x)}{f(x)} \right). \quad (90)$$

Как правило, прямое вычисление этих величин невозможно, поскольку преобразование Гильберта требует бесконечного фильтра (уравнение (88)). Однако можно оценить локальную амплитуду и фазу на основе сигнала, отфильтрованного полосовым фильтром.

Пусть $q_e(x)$ представляет собой полосовой фильтр. Тогда аналитический сигнал аппроксимируется следующим образом:

$$\begin{aligned} \widehat{f}_A(x) &= f_A(x) * \pi_e(x) = [f(x) - if_H(x)] * \pi_e(x) = f(x) * \pi_e(x) - iH(f(x) * \pi_e(x)) = \\ &= f_e(x) - if_0(x) = [\pi_e(x) - i\pi_0(x)] * f(x), \end{aligned} \quad (91)$$

где $\pi_0(x)$ – это преобразование Гильберта $\pi_e(x)$, так что эти фильтры образуют квадратурную пару. В частности, $\pi_e(x)$ выбирается как чётный полосовой фильтр с действительным знаком (отсюда и нижний индекс e), чтобы быть инвариантным к произвольно выбранному смещению амплитуды. Кроме того, его вещественность и четная симметрия подразумевают, что информация о фазе не изменится, если $\pi_e(x)$ будет выбран таким образом, что его преобразование Фурье удовлетворяет $P_e(x) > 0$. В свою очередь, $\pi_0(x)$ нечётно. Стоит подчеркнуть, что отклик сигнала на $\pi_e(x)$ дает локальную действительную и четную составляющую аппроксимированного аналитического сигнала, а отклик на $-\pi_0(x)$ дает его локальную мнимую и нечетную составляющую.

Моногенный сигнал [187] расширяет аналитический для одномерных сигналов до произвольных многомерных с помощью преобразования Рисса. Моногенный сигнал основан на вращательно-симметричном полосовом фильтре с действительным значением и нулевым средним, чье преобразование Фурье неотрицательно, чтобы избежать смены фазы на π . Этот фильтр используется для извлечения чётной составляющей сигнала:

$$f_e(x) = f(\mathbf{q}') * \pi_e(\mathbf{q}') \quad (92)$$

где $f(\mathbf{q}')$ – трёхмерное изображение, а $\pi_e(\mathbf{q}')$ – изотропный полосовой фильтр [187]. Выбор полосового фильтра – нетривиальная задача, которая будет обсуждена ниже.

Рассмотрим три фильтра для извлечения из сигнала трех нечетных компонент (то есть по одному на каждое измерение изображения) путем применения трёхмерного преобразования Рисса к изотропному полосовому фильтру. Частотные характеристики фильтров задаются в трехмерной области Фурье следующим образом:

$$\mathbf{\Pi}_R(\mathbf{u}) = \mathbf{\Pi}_0(\mathbf{u}) = \frac{i\mathbf{u}}{|\mathbf{u}|} \Pi_e(\mathbf{u}), \quad (93)$$

в котором $\Pi_e(\mathbf{u})$ представляет преобразование Фурье $\pi_e(\mathbf{q}')$. Стоит обратить внимание, что член $(\mathbf{u}/|\mathbf{u}|)$ дает ту же частотную характеристику вдоль своих основных осей, что и одномерное преобразование Гильберта. Кроме того, хотя \mathbf{u} представляет собой базисный вектор Фурье пространства, для трёхмерного изображения существует три нечетных компоненты. Отклик на (92) дает преобразование Рисса $f(\mathbf{q}')$, определяемое как:

$$f_R(\mathbf{q}') = F^{-1}\{F\{f_e(\mathbf{q}')\}\mathbf{\Pi}_R\}. \quad (94)$$

Таким образом, моногенный сигнал (выраженный в кватернионах²¹):

$$f_M(\mathbf{q}') = f_e(\mathbf{q}') - (i, j, k)f_R(\mathbf{q}'), \quad (95)$$

где i, j, k – это мнимые единицы со следующим свойством: $i^2 = j^2 = k^2 = ijk = -1$.

Локальная амплитуда и фаза моногенного сигнала определяются как:

$$A(\mathbf{q}') = |f_M(\mathbf{q}')| = \sqrt{(f_e(\mathbf{q}'))^2 + |f_R(\mathbf{q}')|^2} \quad (96)$$

и

$$\varphi(\mathbf{q}') \equiv \text{arctg}\left(\frac{|f_R(\mathbf{q}')|}{f_e(\mathbf{q}')}\right). \quad (97)$$

Необходимо отметить, что при таком определении фаза $\varphi(\mathbf{q}')$ находится в диапазоне от $-\pi/2$ до $\pi/2$. Хотя ориентация фазы может быть выражена двумя углами, в предлагаемом методе регистрации они не используются.

Рассмотрим выбор логарифмического фильтра Габора, который по существу представляет собой сдвинутую функцию Гаусса в логарифмическом масштабе в частотной области для трёхмерного пространства (здесь переходим к трёхмерной координате \mathbf{q}'). Такой выбор обуславливается тем, что данный фильтр обладает нулевой постоянной составляющей с настраиваемой полосой пропускания. Кроме того, логарифмические фильтры Габора инвариантны к аддитивной полиномиальной функции порядка $n < \infty$.

Фильтр $q_e(\mathbf{q}')$ определяется в частотной области как:

$$\Pi_e(\omega) = n_c \exp\left(-\frac{\ln^2\left(\frac{\omega}{\omega_0}\right)}{2 \ln^2(k_\beta)}\right), \quad (98)$$

где n_c – постоянная нормировки, ω_0 – центральная частота и k_β ($0 < k_\beta < 1$) – параметр, относящийся к ширине β полосы фильтра:

$$\beta = -\frac{2\sqrt{2}}{\sqrt{\ln 2}} \ln(k_\beta). \quad (99)$$

²¹ система гиперкомплексных чисел, образующая векторное пространство размерностью четыре над полем вещественных чисел.

Использование $k_\beta = 0,47$ дает логарифмический фильтр Габора с полосой пропускания 2,6, что является наименьшей полосой пропускания среди краевых операторов без значительного наложения спектров [194].

В каждом измерении вычисляется локальная амплитуда $A_i(\mathbf{q}')$ и локальная фаза $\varphi_i(\mathbf{q}')$, используя выражения (96) и (97). Локальная энергетическая модель постулирует, что характеристики наилучшим образом воспринимаются в точках изображения, где компоненты Фурье находятся в фазе [195, 196].

Под фазовой конгруэнтностью понимается значимость признака в данной точке.

Первоначально мера фазовой конгруэнтности (англ. phase congruency (PC)) была разработана Morone и Owens [195]:

$$PC_1(\mathbf{q}') = \frac{|E(\mathbf{q}')|}{\sum_{i=1}^n A_i(\mathbf{q}')}, \quad (100)$$

где $E(\mathbf{q}')$ определяется как накопленный моногенный сигнал:

$$E(\mathbf{q}') = \sum_{i=1}^n f_{M,i}(\mathbf{q}') \quad (101)$$

и для 3D-пространства изображений $|E(\mathbf{q}')|$:

$$|E(\mathbf{q}')| = \left[\left(\sum_{i=1}^n f_{e,i}(\mathbf{q}') \right)^2 + \left(\sum_{i=1}^n f_{R1,i}(\mathbf{q}') \right)^2 + \left(\sum_{i=1}^n f_{R2,i}(\mathbf{q}') \right)^2 + \left(\sum_{i=1}^n f_{R3,i}(\mathbf{q}') \right)^2 \right]^{\frac{1}{2}}, \quad (102)$$

$A_i(\mathbf{q}')$ – локальная амплитуда (96), а $f_{R1,i}$, $f_{R2,i}$ и $f_{R3,i}$ – три компоненты преобразования Рисса $f_R(\mathbf{y})$ (96) в измерении i .

$$PC_1(\mathbf{q}') = \frac{\sum_{i=1}^n A_i(\mathbf{q}') \cos(\varphi_i(\mathbf{q}') - \bar{\varphi}(\mathbf{q}'))}{\sum_{i=1}^n A_i(\mathbf{q}')} \quad (103)$$

можно записать как взвешенную сумму косинусов, где $\bar{\varphi}(\mathbf{q}')$ – фаза $E(\mathbf{q}')$, называемая средней фазой:

$$\bar{\varphi}(\mathbf{q}') = \operatorname{arctg} \left(\frac{\sum_{i=1}^n |f_{R1,i}(\mathbf{q}')|}{\sum_{i=1}^n |f_{e,i}(\mathbf{q}')|} \right). \quad (104)$$

Если все компоненты измерений находятся в фазе, комплексные векторы будут выровнены, и фазовая конгруэнтность будет равна 1 (наибольшая значимость). Фазовая конгруэнтность обеспечивает меру, независимую от амплитуды, что делает ее инвариантной к глобальным трендам сигнала и вариациям контраста. Более того, усреднение по разным измерениям уменьшает влияние шума на оцениваемую фазу. Позже Kovessí [197] разработал модифицированную меру фазовой конгруэнтности, которая вычитала синус отклонения фазы для получения более локализованного отклика:

$$PC_2(\mathbf{q}') = \frac{\sum_{i=1}^n W(\mathbf{q}') [A_i(\mathbf{q}') [\cos(\varphi_i(\mathbf{q}') - \bar{\varphi}(\mathbf{q}')) - |\sin(\varphi_i(\mathbf{q}') - \bar{\varphi}(\mathbf{q}'))|] - K}{\sum_{i=1}^n A_i(\mathbf{q}') + \zeta}, \quad (105)$$

где коэффициент $W(\mathbf{q}')$ отражает разброс частот, K – это порог, гарантирующий, что учитываются только значения, превышающие минимальный уровень шума. Поэтому символы $[]$ означают, что заключенная в них величина равна самой себе, когда она больше K , и нулю в противном случае. Наконец, ζ – небольшая положительная константа, позволяющая избежать деления на ноль.

Целевая функция на основе сравнения дескрипторов изображений. Средняя фаза и фазовая конгруэнтности являются воксельными дескрипторами локальной структуры, которые не чувствительны к глобальным трендам. Они также имеют ограниченную чувствительность к шуму. Ни средняя фаза, ни фазовая конгруэнтность сами по себе не отражают согласованности структурной информации в окрестности. Патч-метод [180, 193] решает эту проблему и одновременно еще больше снижает чувствительность к шуму. Один из способов сделать это – использовать локальную автокорреляционную функцию (CF), которая встроена в локальную сумму квадратов разностей (SSD) между двумя фрагментами размера P на изображении V (рисунок 29):

$$\begin{aligned} D_P(V, \mathbf{q}'_1, \mathbf{q}'_2) &= \\ &= \sum_{\mathbf{p} \in P} (V(\mathbf{q}'_1 + \mathbf{p}) - V(\mathbf{q}'_2 + \mathbf{p}))^2 = \\ &= \sum_{\mathbf{p} \in P} V^2(\mathbf{q}'_1 + \mathbf{p}) - 2 \sum_{\mathbf{p} \in P} V(\mathbf{q}'_1 + \mathbf{p})V(\mathbf{q}'_2 + \mathbf{p}) + \sum_{\mathbf{p} \in P} V^2(\mathbf{q}'_2 + \mathbf{p}), \end{aligned} \quad (106)$$

$\sum_{\mathbf{p} \in P} V(\mathbf{q}'_1 + \mathbf{p})V(\mathbf{q}'_2 + \mathbf{p}) = CF_p(V, \mathbf{q}'_1, \mathbf{q}'_2)$, \mathbf{q}'_1 и \mathbf{q}'_2 – центры двух фрагментов изображения P размером $D \times D \times D$ (в трехмерном случае) (рисунок 29). Термин D_P также известен как локальное самоподобие и дает малое значение, когда функция локальной автокорреляции AC_p показывает высокое значение. Таким образом, MIND [180] включает AC_p следующим образом:

$$MIND(V, \mathbf{q}', \mathbf{r}) = \frac{1}{n} \exp\left(\frac{-D_P(V, \mathbf{q}', \mathbf{q}' + \mathbf{r})}{Y(V, \mathbf{q}')}\right). \quad (107)$$

где \mathbf{r} – смещение в окрестности R размером $R \times R \times R$ (рисунок 29) вокруг позиции \mathbf{q}' , n – константа нормализации (выбранная таким образом, чтобы максимальное значение MIND в позиции \mathbf{q}' было равно 1), а $Y(V, \mathbf{q}')$ представляет среднее значение SSD в небольшой области $\delta_{\mathbf{q}'}$ вокруг \mathbf{q}' :

$$Y(V, \mathbf{q}') = \frac{1}{\delta_{\mathbf{q}'}} \sum_{\mathbf{n} \in \delta_{\mathbf{q}'}} D_P(V, \mathbf{q}', \mathbf{q}' + \mathbf{n}). \quad (108)$$

Другими словами, функция MIND возвращает одномерный вектор длины $R^3 - 1$, который представляет все корреляции между окрестностью P с центром в вокселе \mathbf{q}' и окрестностью P с центром в вокселе вокруг $(\mathbf{q}' + \mathbf{r})$. В MIND должны быть определены три параметра: размер патча (участка) D , размер окрестности поиска R и размер окрестности расчета дисперсии $\delta_{\mathbf{q}'}$. Согласно [180] оптимально выбрать $\delta_{\mathbf{q}'} = 6$, что означает шести-связную окрестность и размер участка $D = 3$.

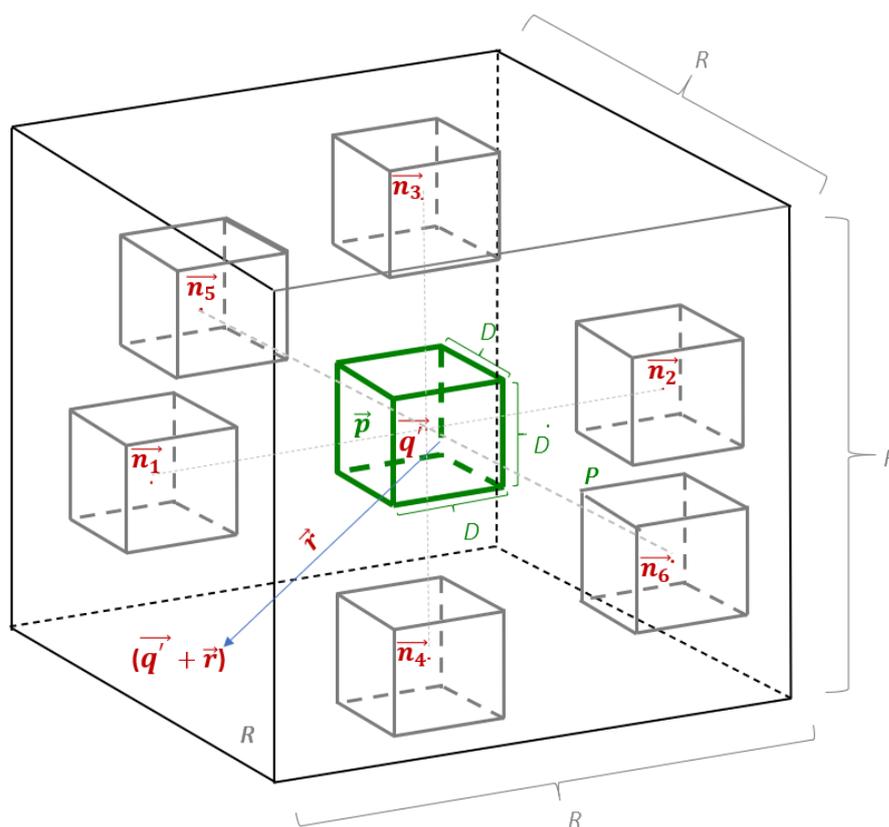


Рисунок 29 – Иллюстрация расчётной схемы вокселей

Примечание. Зеленый куб – рассматриваемый воксель, серые кубы – соседние воксели по отношению к рассматриваемому, черный большой куб – область рассмотрения. \mathbf{q}' – вектор, задающий рассматриваемый воксель изображения V , \mathbf{p} – вектор, задающий точку в области фрагмента P , \mathbf{n} – вектор, задающий положение соседнего вокселя, \mathbf{r} – вектор, задающий точку в области рассмотрения R .

Исходный дескриптор MIND применяется к самой интенсивности изображения, что делает его чувствительным к глобальным тенденциям (например, искажениям интенсивности).

В предлагаемом подходе объединяются преимущества двух методов: (1) структурные меры средней фазы и фазовой конгруэнтности и (2) описание окрестности MIND. Фактическое вычисление MIND (как и новая концепция) выполняется через сумму квадратов разностей. Однако приведенный выше вывод объясняет, что в основе MIND лежит автокорреляция

интенсивности. Целевая функция CF описывает локальную структуру для каждого вокселя изображения как $2(R^3 - 1)$ - мерный вектор:

$$CF(V, \mathbf{q}', \mathbf{r}) = [MIND(\bar{\varphi}(\mathbf{q}'), \mathbf{q}', \mathbf{r}), MIND(PC(\mathbf{q}'), \mathbf{q}', \mathbf{r})], \quad (109)$$

где $\bar{\varphi}(\mathbf{q}')$ и $PC(\mathbf{q}')$ – средняя фаза и фазовая конгруэнтность из уравнений (104) и (103) соответственно. Таким образом, информация о фазе по всем измерениям представлена средним значением, указывающим на тип структуры, и значением, отражающим разброс фаз.

В конечном виде автокорреляционная функция дается следующим выражением:

$$CF(V_1, V_2, \mathbf{q}, \mathbf{q}', \mathbf{r}) = \frac{1}{|R|} \sum_{\mathbf{r} \in R} |MIND(V_1, \mathbf{q}, \mathbf{r}) - MIND(V_2, \mathbf{q}', \mathbf{r})|. \quad (110)$$

Метод оптимизации регистрации изображений. Основной задачей данной части алгоритма является минимизация целевой функции (110) или, иными словами, максимизация схожести двух изображений $V_1(\mathbf{q})$ и $V_2(\mathbf{q}')$. Функция оптимизации преобразования состоит из члена схожести данных (первая часть уравнения (111)) и члена регуляризации (вторая часть уравнения (111)) и представляется следующим образом:

$$\Phi^*(\mathbf{q}^*) = \underset{\mathbf{q}}{\operatorname{argmin}} \left(\sum_{\mathbf{q}} \left(\frac{1}{|R|} \sum_{\mathbf{r} \in R} |CF(V_1, \mathbf{q}, \mathbf{r}) - CF(V_2, \mathbf{q}' + \mathbf{u}(\mathbf{q}'), \mathbf{r})| \right)^2 + \eta \|\nabla \Phi(\mathbf{q}^*)\|^2 \right), \quad (111)$$

где $\Phi(\mathbf{q}^*)$ – поле деформации для каждого вокселя движущегося изображения, а $\Phi^*(\mathbf{q}^*)$ обозначает оптимальное преобразование, η – параметр регуляризации. Член схожести данных целевой функции определяется как сумма абсолютных разниц дескрипторов. Второй член выполняет локальную диффузионную регуляризацию: $\nabla \Phi(\mathbf{q}^*) = \int_{x,y,z} \left[\left(\frac{\partial^2 \Phi}{\partial x^2} \right)^2 + \left(\frac{\partial^2 \Phi}{\partial y^2} \right)^2 + \left(\frac{\partial^2 \Phi}{\partial z^2} \right)^2 + 2 \left(\frac{\partial^2 \Phi}{\partial xy} \right)^2 + 2 \left(\frac{\partial^2 \Phi}{\partial yz} \right)^2 + 2 \left(\frac{\partial^2 \Phi}{\partial xz} \right)^2 \right] dx dy dz$.

Затем целевая функция оптимизируется с помощью метода Гаусса-Ньютона. Параметр η был выбран на основе данных [198] и составил $\eta = 0,1$.

Метод оптимизации Гаусса-Ньютона представляет собой итерационный численный метод нахождения решения задачи наименьших квадратов. Суть метода заключается в том, он использует Якобиан J производных первого порядка некоторой функции F для нахождения вектора значений параметра, который минимизирует остаточные суммы квадратов (сумму отклонений предсказанных значений от наблюдаемых).

Обозначим первый член в формуле (111), который необходимо минимизировать, как:

$$F = \sum_{\mathbf{q}'} \left(\frac{1}{|R|} \sum_{\mathbf{r} \in R} |CF(V_1, \mathbf{q}, \mathbf{r}) - CF(V_2, \mathbf{q}' + \mathbf{u}(\mathbf{q}'), \mathbf{r})| \right)^2 = \frac{1}{2} \sum_{m=1}^M f_m(\mathbf{y})^2 \rightarrow \min \quad (112)$$

Классический метод Ньютона решения задачи (95) на k -ой итерации имеет следующий вид:

$$\nabla \mathbf{y}^{(k)} + H(\mathbf{y}^{(k)})\mathbf{p}^{(k)} = 0, \quad (113)$$

где $\mathbf{p}^{(k)}$ – оценка.

Матрица Якоби системы функции:

$$J(\mathbf{y}) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial y_1}(\mathbf{y}) & \frac{\partial f_1}{\partial y_2}(\mathbf{y}) & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial y_n}(\mathbf{y}) \\ \frac{\partial f_2}{\partial y_1}(\mathbf{y}) & \frac{\partial f_2}{\partial y_2}(\mathbf{y}) & \dots & \frac{\partial f_2}{\partial y_n}(\mathbf{y}) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \frac{\partial f_m}{\partial y_1}(\mathbf{y}) & \frac{\partial f_m}{\partial y_2}(\mathbf{y}) & \dots & \frac{\partial f_m}{\partial y_n}(\mathbf{y}) \end{pmatrix} \quad (114)$$

Матрица Гессе:

$$H(f) = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 f}{\partial y_1^2} & \frac{\partial^2 f}{\partial y_1 \partial y_2} & \dots & \frac{\partial^2 f}{\partial y_1 \partial y_n} \\ \frac{\partial^2 f}{\partial y_2 \partial y_1} & \frac{\partial^2 f}{\partial y_2^2} & \dots & \frac{\partial^2 f}{\partial y_2 \partial y_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial^2 f}{\partial y_n \partial y_1} & \frac{\partial^2 f}{\partial y_n \partial y_2} & \dots & \frac{\partial^2 f}{\partial y_n^2} \end{pmatrix} \quad (115)$$

Для нелинейной задачи градиент даётся следующим выражением:

$$(\nabla F)_n = \frac{\partial F}{\partial y_n} = \frac{\partial}{\partial y_n} \left(\sum_m f_m^2 \right) = 2 \sum_m f_m \frac{\partial f_m}{\partial y_n} = 2J^T f, J_{mn} = \frac{\partial f_m}{\partial y_n} \quad (116)$$

или в общем виде:

$$(\nabla F) = J(\mathbf{y})^T f(\mathbf{y}). \quad (117)$$

А матрица Гессе определяется как:

$$H_{mn} = \frac{\partial F(\mathbf{y})}{\partial y_n \partial y_m} = \frac{\partial}{\partial y_m} \left(2 \sum_m f_m \frac{\partial f_m}{\partial y_n} \right) = 2 \sum_m \left(\frac{\partial f_m}{\partial y_m} \frac{\partial f_m}{\partial y_n} + f_m \frac{\partial^2 f_m}{\partial y_n \partial y_m} \right) \quad (118)$$

или в общем виде:

$$H(\mathbf{y}) = J(\mathbf{y})^T J(\mathbf{y}) + B(\mathbf{y}), \quad B(\mathbf{y}) = \sum_{t=1}^M f_t(\mathbf{y}) H_t(\mathbf{y}). \quad (119)$$

Тогда по методу Гаусса-Ньютона:

$$F(\mathbf{y}^{(k)} + \mathbf{p}) = F_{(k)} + \nabla F_{(k)}^T \mathbf{p} + \frac{1}{2} \mathbf{p}^T H^{(k)} \mathbf{p}, \quad (120)$$

где $\mathbf{y}^{(k)}$ – очередная итерация в решении задачи (112).

С учётом (118) и (119) система (120) принимает вид:

$$(J_{(k)}^T J_{(k)} + B_{(k)}) \mathbf{p}_{(k)} = -J_{(k)}^T f_{(k)} \quad (121)$$

и вблизи экстремума B приближается к нулевой матрице.

Направление ньютоновского поиска аппроксимируется решением системы:

$$J_{(k)}^T J_{(k)} \mathbf{p}_{(k)} = -J_{(k)}^T f_{(k)}, \quad (122)$$

которая разрешима методом наименьших квадратов и содержит только первые производные f . Следовательно,

$$\frac{1}{2} \|J_{(k)} \mathbf{p}_{(k)} + f_{(k)}\|_2^2 \rightarrow \min \quad (123)$$

Таким образом, впервые для ДВИ был разработан следующий алгоритм математической коррекции пространственных искажений посредством деформируемой регистрации, включающий следующие компоненты:

- модель деформации – модель B -сплайнов;
- целевая функция – функция на основе сравнения дескрипторов двух изображений $CF(V_1, V_2, \mathbf{q}, \mathbf{q}', \mathbf{r})$;
- метод оптимизации – метод Гаусса-Ньютона.

Результаты

При радиотерапии глиобластом ДВИ, и, в частности, селективные количественные распределения физических параметров (раздел 3.3.) являются вспомогательными исследованиями в рамках мультимодального подхода к определению контуров мишени облучения, поскольку позволяют как качественно дифференцировать структуры опухолевой и неопухолевой природы по рентгенологическим характеристикам, так и проводить дифференциацию на количественном уровне (раздел 3.3.).

Рассмотрим работу алгоритма на конкретном примере. Пространственное распределение измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) (будет описан в разделе 3.3) головного мозга пациента имеют отклонения в анатомии, что выражается в искривлении геометрии, как в направлении ФК, так и в направлении ЧК (рисунок 30). Очевидно, что интерпретация данных не может быть произведена достоверно, и требуется коррекция.

На рисунках 31, 32, 33 и 35 продемонстрированы результаты работы алгоритма коррекции пространственных искажений ИКД в случае пациента с глиобластомой. В качестве фиксированного изображения $V_1(\mathbf{q})$ была выбрана серия Т₂ВИ, поскольку она является, по сути, ДВИ с фактором взвешивания $b = 0$ с/мм² и, таким образом, наиболее близка по своим характеристикам.

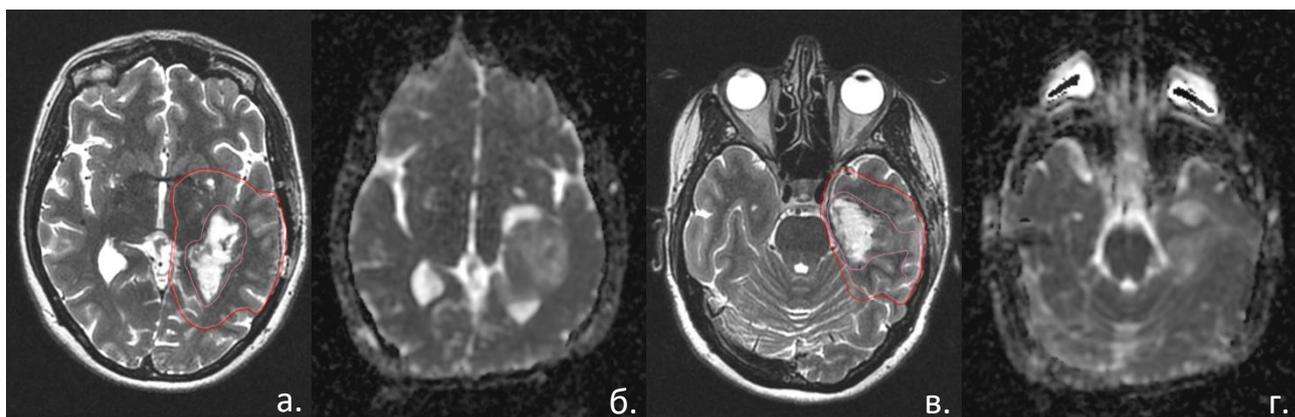


Рисунок 30 – Пространственные искажения ДВИ (б и г) в сравнении с морфологической серией (а и в). Величина дисторсии ДВИ, характеризуемая евклидовым расстоянием в области мишени, составляла порядка 14,2 мм

Отмечается, что до восстановления изображение ИКД выглядит неанатомично в сравнении с морфологическими сериями. Чувствительность ДВИ в виду способа их получения (ЭП визуализация) к неоднородности постоянного магнитного поля на границе сред (кость, воздух, мозговое вещество) приводит к искажению геометрии головного мозга: многие структуры вытянуты или, наоборот, сплюснены (рисунки 31, 32 и 33, в частности, хорошо заметно уменьшение объёма ствола головного мозга), а область опухоли простирается шире по сравнению со всеми другими сериями - $T_1VI + C$, T_1VI , T_2VI и FLAIR (рисунки 32 и 33). На рисунке 31 голубым цветом выделен контур головного мозга, выполненный по морфологической неискажённой серии T_2VI . На левом изображении рисунка 31 область мозгового вещества не согласуется с обозначенным контуром, выходит за его пределы. При этом объём опухоли, визуализируемый по ДВИ (ИКД) и обозначенный зелёным пунктиром, составляет $V(GTV_{ДВИ}) = 67,8 \text{ см}^3$, что значительно превышает объём $V(GTV_{морф}) = 49,2 \text{ см}^3$ на морфологических сериях (рисунки 32 и 33).

Таким образом, согласно мультимодальному подходу на рисунке 32, только одна серия выбивается из общей картины, что подтверждает явную некорректность отображения распределения ИКД ввиду пространственных искажений.

На рисунке 32 розовым контуром отмечена область GTV, выделенная по множеству изображений. После восстановления изображения область опухоли (послеоперационные изменения и остатки диффузной опухоли) на ИКД точно согласуется с данными других исследований - $T_1VI + C$, T_2VI и FLAIR, а так же и с T_1VI , которой не было представлено на рисунке 32. Рисунок 31 также демонстрирует восстановление геометрии, что можно отметить не только по области мишени, но и по критическим структурам, в частности, по изображению

ствола головного мозга, расположенного слева от контура РТВ на изображениях (рисунок 33). До коррекции он растянут вдоль направления ФК.

В 2017 году Американская ассоциация медицинских физиков (AAPM) утвердила документ «Use of image registration and fusion algorithms and techniques in radiotherapy: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 132» [199]. TG 132 регламентирует методы регистрации изображений, их использование, верификацию и валидацию результатов (таблица 5).

Верификацией регистрации называется процесс подтверждения того, что точность регистрации одного изображения с другим приемлема для предполагаемого использования и, как правило, проводится на качественном уровне. Иными словами, верификация – это визуальная проверка того, удовлетворяет ли пользователя результат регистрации изображений. Согласно протоколу TG 132, наиболее правильно проводить верификацию в рамках сравнения результата с другими сериями МРТ для данного пациента в данный момент времени.

Таблица 5 – Количественные метрики оценки качества регистрации изображений (адаптировано из [199])

Метод	Метрика оценки	Допустимое значение
<i>Ошибка регистрации (target registration error, TRE)</i>	Точки имплантированных или естественных ориентиров, визуализированных на паре изображений	Максимальный размер вокселя ($\approx 2 - 3$ мм)
<i>Среднее расстояние согласованности (mean distance to agreement, MDA)</i>	Среднее расстояние между двумя контурами на регистрируемых изображениях	В пределах неопределенности оконтуривания структуры или максимального размера вокселя ($\approx 2 - 3$ мм)
<i>Коэффициент сходства Дайса-Соренсена (DSC)</i>	Объемное перекрытие двух контуров на регистрируемых изображениях	В пределах неопределенности оконтуривания структуры ($\approx 0,80 - 0,90$ °)
<i>Определитель Якоби</i>	Расширение или сжатие объема в результате деформируемой регистрации изображений	Отсутствие отрицательных значений (0 – 1 для структур, которые уменьшаются в объеме, больше 1 для структур, которые увеличиваются в объеме)
<i>Согласованность</i>	Независимость алгоритма от направления регистрации (изображение А к изображению В или изображение В к изображению А)	Максимальное смещение вокселя ($\approx 2 - 3$ мм)

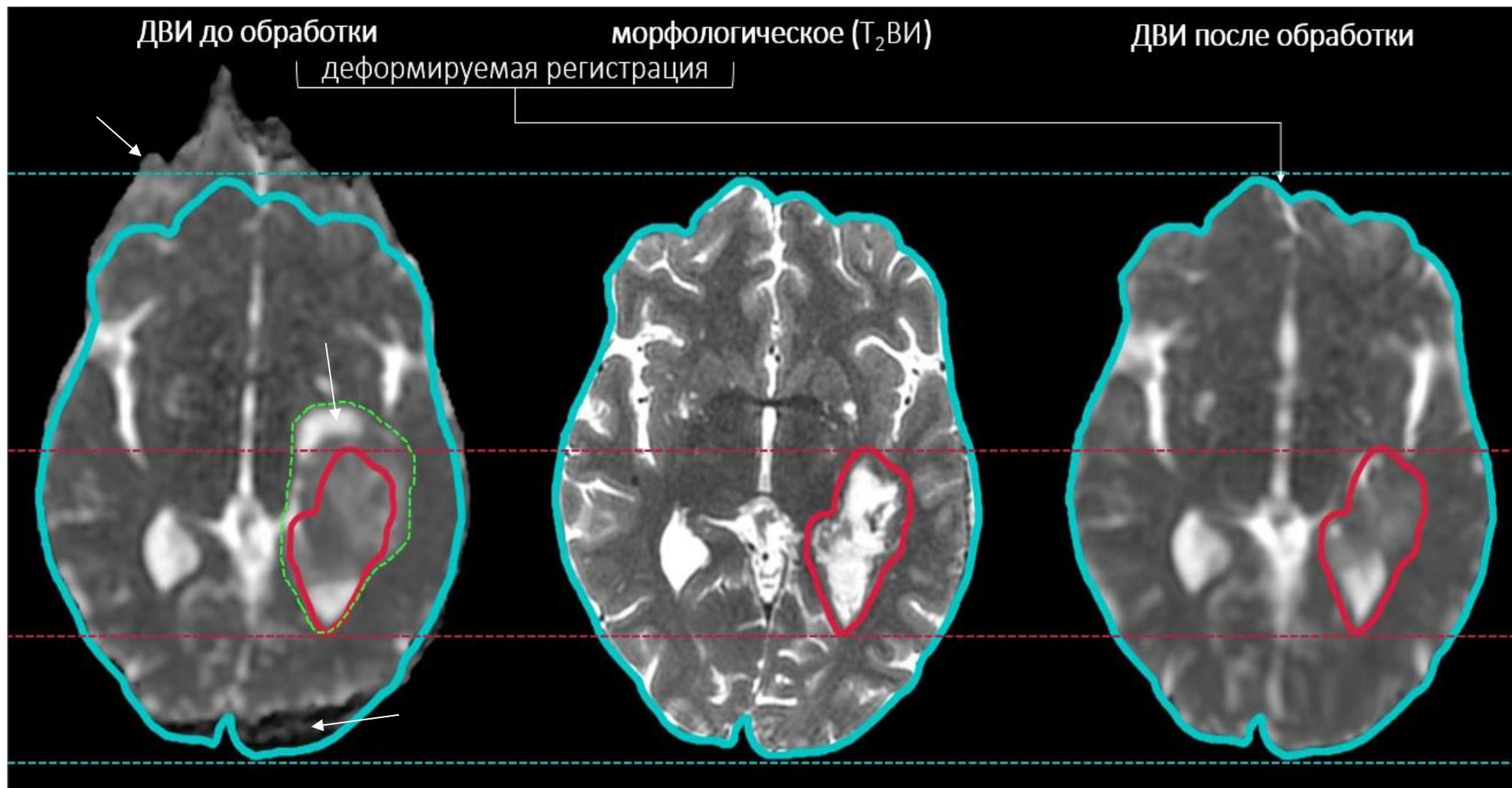


Рисунок 31 – Пример восстановления геометрии ДВИ (ИКД) в случае лучевой терапии пациента с глиобластомой

Примечание. Красный контур – GTV (CTV и PTV отключены для удобства восприятия), голубой контур – головной мозг, зелёный пунктир – область опухоли по ДВИ до восстановления геометрии.

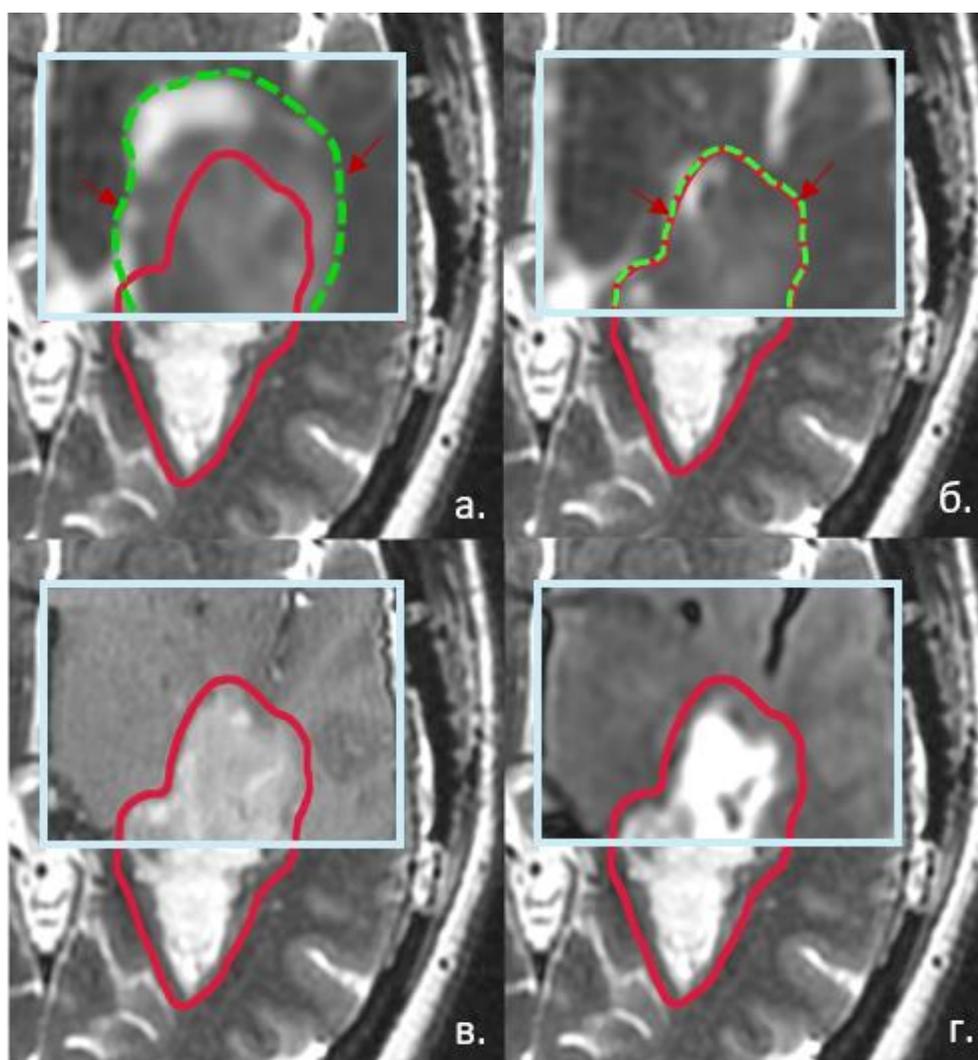


Рисунок 32 – Пример работы алгоритма коррекции пространственных искажений ДВИ (ИКД) в случае пациента с глиобластомой

Примечание. а – ИКД до коррекции, б – ИКД после коррекции, в – наложение T_1 ВИ + С на T_2 ВИ, г – наложение FLAIR на T_2 ВИ, красный контур – GTV, зелёный пунктирный контур – область опухоли до коррекции. На всех изображениях имеет место гиперинтенсивный сигнал, который является послеоперационными изменениями и остатками опухоли (не солидный компонент опухоли).

Однако помимо визуальной верификации в протоколе TG 132 отмечается необходимость также удостовериться, что регистрация не приводит к существенным ошибкам. Валидация относится к оценке всего процесса регистрации изображений и необходима для того, чтобы гарантировать возобновляемую точность регистрации изображений для предполагаемого использования. Неточности регистрации изображений могут быть вызваны множеством факторов, таких как сильные искажения изображения, ограничения алгоритма регистрации, неправильный выбор параметров алгоритма совмещения и другое.

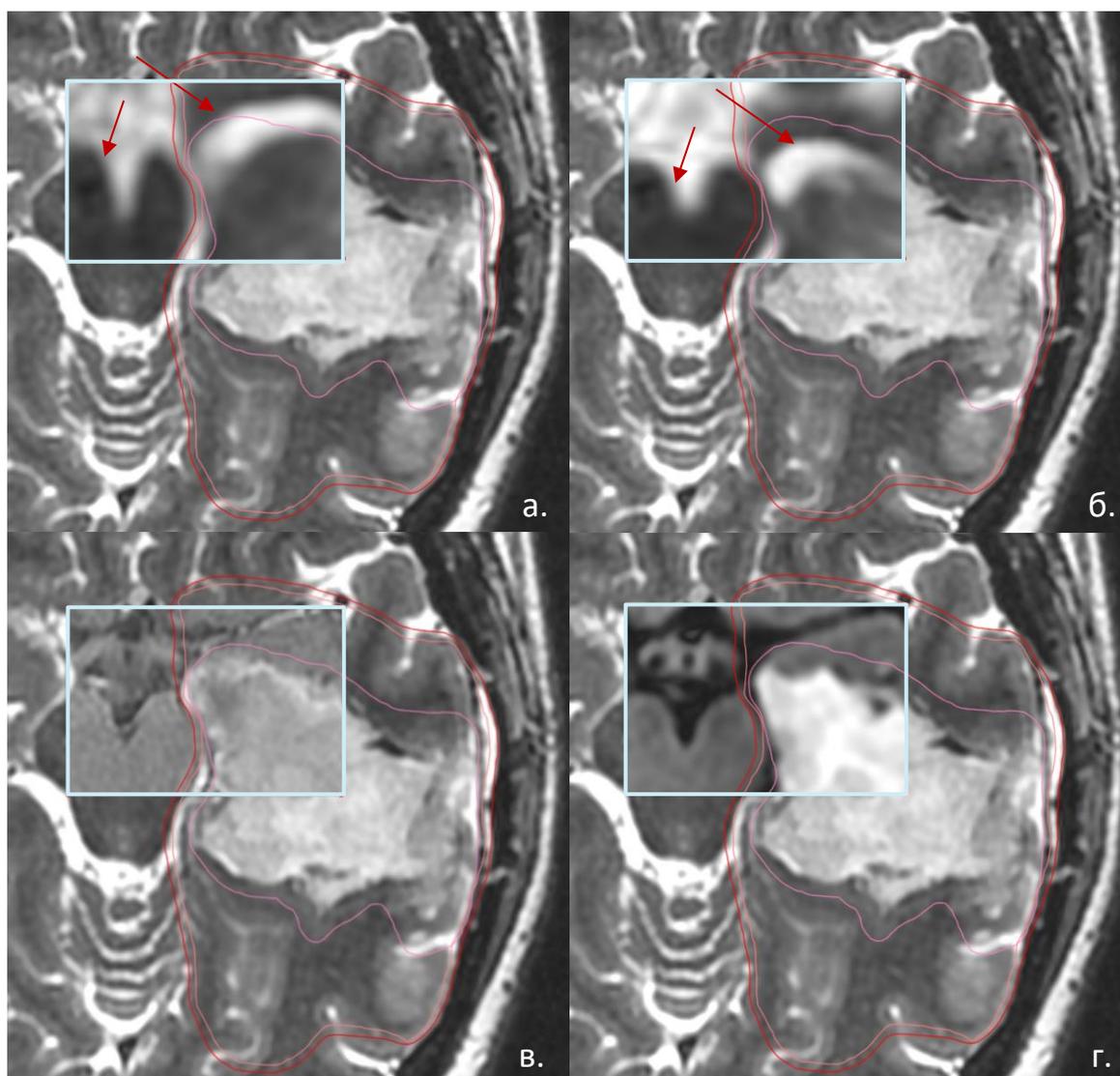


Рисунок 33 – Демонстрация изменений геометрии в ходе деформируемой регистрации ДВИ с T₂ВИ

Примечание. Морфологическое изображение – T₂ВИ (основное изображение на а, б, в и г), деформируемое – ДВИ (внутри окна) а – ДВИ до коррекции, б – ДВИ после коррекции, в – наложение T₁ВИ + С на T₂ВИ, г – наложение FLAIR на T₂ВИ. Розовый контур – GTV, оранжевый – CTV, красный – PTV. На всех изображениях имеет место гиперинтенсивный сигнал, который является послеоперационными изменениями и остатками опухоли (не солидный компонент опухоли).

В данной работе для проверки качества результата регистрации ДВИ с морфологическими сериями МРТ были выбраны: 1) Якобиан и 2) ошибка регистрации TRE.

Как было показано в описании оптимизации регистрации метод Гаусса-Ньютона использует аппроксимацию матрицы Гессе через матрицу Якоби. Известно, что абсолютное значение Якобиана J (рисунок 34) в некоторой точке x равно коэффициенту искажения объёмов бесконечно малой окрестности в этой точке. Геометрический смысл знака якобиана состоит в

том, что в случае положительного якобиана ориентации контуров, ограничивающих области $\Delta\mathbf{q}$ и $\Delta\mathbf{q}'$ при деформации (рисунок 35) совпадают, а при отрицательном — отличаются.

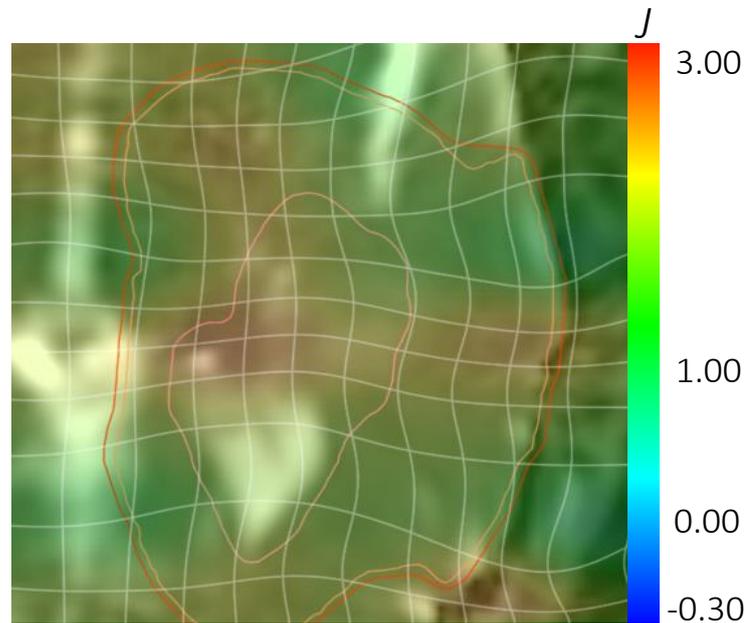


Рисунок 34 – Иллюстрация распределения Якобиана для описания воксельных изменений в ходе деформации

Таким образом, Якобиан J идентифицирует локальное изменение объёма вокселя в результате регистрации: его значение больше 1 указывает на расширение объёма вокселя, от 0 до 1 – на уменьшение объёма, значение 1 – на отсутствие изменений, а значение, меньшее или равное 0 - на нефизическое движение (например, области изображения, свернутые на себя). $J < 0$ может указывать на ошибку в регистрации или ограничение алгоритма деформации. В случае обнаружения $J < 0$ область должна быть тщательно оценена на предмет влияния на конечный результаты.

При валидации разработанного алгоритма отрицательных значений J не было зафиксировано (пример на рисунке 34).

Ошибка регистрации (target registration error, TRE) демонстрирует смещение выбираемых анатомических меток (рисунок 36) между деформируемым и фиксируемым изображениями. Такими метками, как правило, выступают какие-либо характерные или хорошо визуализируемые детали: перегибы костей, расположение извилин головного мозга, скрещивание структур и другие.

Согласно протоколу TG 132, ошибка TRE не должна превышать максимальное измерение вокселя (в случае исследуемых данных – 5 мм) [199] и вычисляется по следующей формуле:

$$TRE = \sqrt{(x + u(q) - x')^2 + (y + v(q) - y')^2 + (z + w(q) - z')^2}. \quad (124)$$

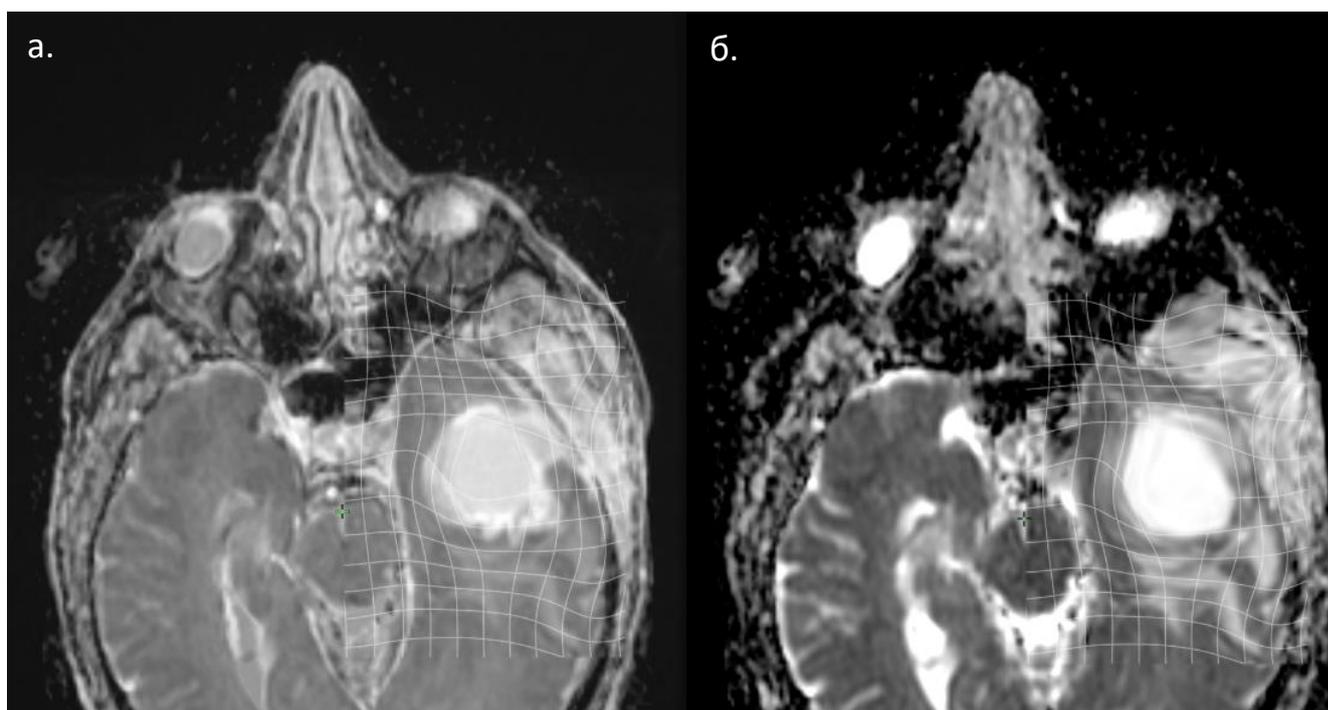


Рисунок 35 – Иллюстрация поля деформации в интересующей области на изображении
Примечание. а – наложение на T₁ВИ+С, б – на ДВИ.

Результаты ошибки TRE в виде описательной статистики для выборки пациентов представлены в таблице 6.

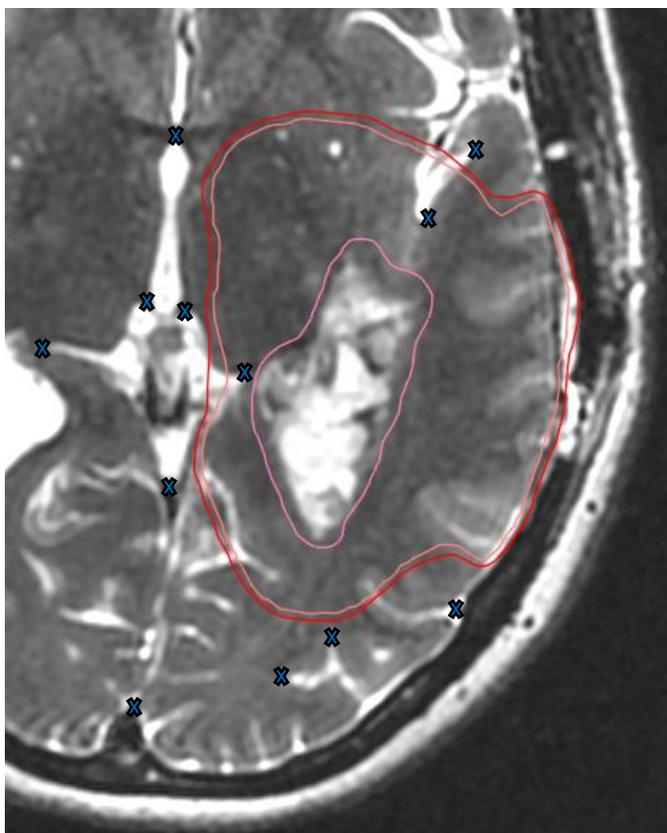


Рисунок 36 – Пример выбора анатомических меток на T₂ВИ

Таким образом, согласно протоколу AAPM TG 132, на основании отсутствия отрицательных значений Якобиана и ошибки регистрации, не превышающей $2,04 \pm 0,03$ мм, можно заключить о правильной работе алгоритма коррекции пространственных искажений ДВИ.

Таблица 6 – Данные по ошибке TRE

Количество пациентов	\bar{X}	SD	SE	Min	Me	Max	P5	P95
10	2,04	1,39	0,03	0,29	1,69	6,30	0,43	5,14

Примечание. \bar{X} – среднее значение, SD – стандартное отклонение, SE (m) – ошибка среднего, Min – минимальное значение TRE, Me – медиана выборки, Max – максимальное значение TRE, P5 – 5 перцентиль, P95 – 95 перцентиль.

2.3. Коррекция искажений интенсивности изображений, вызванных неоднородностью радиочастотного поля

На данном этапе развития компьютерных инструментов обработки и последующего анализа медицинских изображений применение методик машинного обучения (в частности, глубокого обучения на основе свёрточных нейронных сетей [200, 201]) занимает ведущие позиции [200, 202]. Под термином «машинное обучение» понимается класс методик искусственного интеллекта (ИИ), для которых характерно не прямое решение некоторой конкретной задачи, а способность к обучению и совершенствованию по мере накопления опыта по решению множества схожих задач. Однако, не смотря на многообещающие возможности таких подходов, они не лишены недостатков, а именно:

- фактическая зависимость решения от выборки данных, на которых проводилось обучение модели нейронной сети;
- поскольку обучение нейронной сети необходимо проводить только по очень чётко поставленной задаче, то любое незначительное отклонение от обучающего набора данных, приводит к неопределённому или даже непредсказуемому результату;
- низкая информативность результата для клинициста, обусловленная отсутствием обоснования решения с использованием стандартных медицинских критериев;
- невозможность проведения анализа зависимости результатов работы модели от наличия и уровня характерных искажений изображений (таких как шум, размытие, низкая контрастность, и т.д.).

Вследствие этого становится актуальным развитие, так называемых, гибридных методов обработки и анализа медицинских изображений, сочетающих в себе элементы машинного обучения и классические методики математической обработки изображений, и позволяющих существенно помочь в решении вышеуказанных проблем.

Постановка задачи

Поле смещения интенсивности представляет собой низкочастотный плавный нежелательный сигнал, который искажает изображения МРТ из-за неоднородности магнитных полей аппарата МРТ. Поле смещения размывает изображения и, таким образом, уменьшает высокочастотное содержимое изображения, такое как края и контуры, и изменяет значения интенсивности вокселей изображения, так что одна и та же ткань имеет разное распределение уровней интенсивности по изображению. Однако это снижает производительность алгоритмов обработки изображений, таких как сегментация, классификация, кластеризация или любого алгоритма, основанного на предположении о пространственной инвариантности обрабатываемого изображения. Перед их проведением необходим этап предварительной обработки, чтобы скорректировать влияние поля смещения.

Методология алгоритма коррекции искажений интенсивности, реализуемая совместно с сегментацией изображения головного мозга

Для коррекции искажений интенсивности ДВИ, вызванной неоднородностью радиочастотного поля, был предложен гибридный алгоритм ОМІ (Otsu – Markov Random Field – Iterated Conditional Modes) на основе байесовского подхода, где в качестве априорного распределения используется Марковское случайное поле (МСП, англ. Markov Random Field (MRF)), а также алгоритма Оцу для задания первичной сегментации изображения головного мозга. МСП позволяет одновременно моделировать пространственные зависимости соседних вокселей по типам тканей головного мозга и неоднородности сигнала.

Концепция Марковского случайного поля. Изображение МРТ можно представить последовательностью состояний в цепи или в некоторой регулярной сетке (решетке). Каждое из этих состояний может принимать различные значения и с некоторой вероятностью быть подверженным воздействию состояний своих соседей. Такое представление (модель) называется Марковским случайным полем, и его использование в качестве априорных моделей является естественным способом включения пространственных корреляций в процесс сегментации.

МСП – это стохастический процесс, который определяет локальные характеристики изображения и в объединении с заданными данными позволяет восстановить истинное изображение МРТ. МСП априорной контекстной информации является мощным методом моделирования пространственной непрерывности и многих других характеристик. Само МСП представляет собой модель условной вероятности, в которой вероятность вокселя зависит от его соседей.

Введём математическое определение Марковского случайного поля.

Пусть $G = (S, E)$ – это граф, где $S = \{s_1, s_2, \dots, s_N\}$ – это множество вершин, где N обозначает их количество, а E – множество рёбер (рисунок 37).

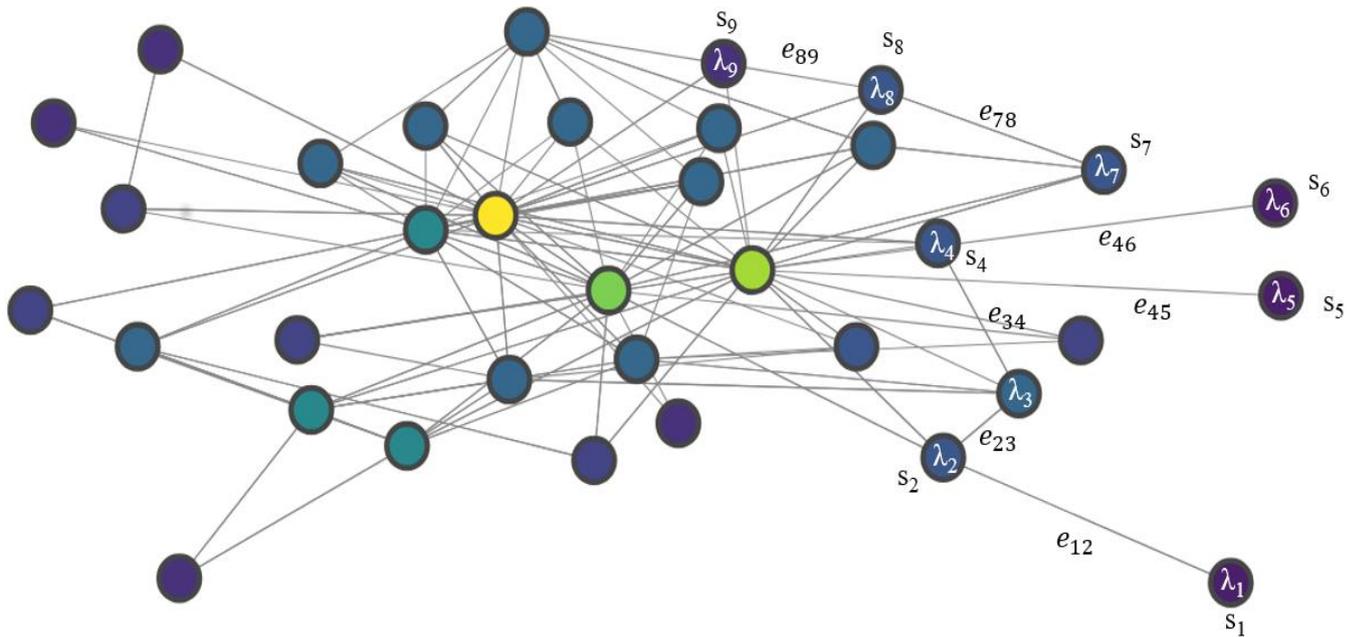


Рисунок 37 – Пример структуры неориентированного графа $G = (S, E)$. Для упрощения восприятия подписано ограниченное количество вершин с метками и рёбер. Цвет вершин выбран произвольно для иллюстрации математической абстракции

Две точки s_i и s_j (i, j – порядковый номер вершины) называются соседями, если их соединяет ребро $e_{ij} \in E$. Множество точек, являющее соседями узла s , обозначается как G_s .

$G = \{G_s | s \in S\}$ называется системой соседей для G , если

- (1) $s \notin G_s$;
- (2) $s \in G_r \Leftrightarrow r \in G_s$.

Для каждого узла существует метка λ из множества меток Λ . Такое присваивание конкретных значений каждой переменной в модели называется конфигурацией марковского случайного поля $\omega \in \Omega$, которая имеет некоторую вероятность $P(\omega)$. $\omega_s \in \Lambda$ называется конфигурацией данного узла s .

Тогда X – это Марковское случайное поле относительно графа G , если

- (1) для $\forall \omega \in \Omega : P(X = \omega) > 0$;
- (2) для $\forall k s \in S$ и $\omega \in \Omega : P(X_s = \omega_s | X_r = \omega_r, r \neq s) = P(X_s = \omega_s | X_r = \omega_r, r \in G_s)$.

Другими словами, Марковское случайное поле, или марковская сеть (англ. Markov network) – это случайное поле, которое обладает свойством локальности: с учетом соседей переменная является независимой от всех других переменных в этом поле. При этом случайное поле (англ. random field) – это совокупность случайных переменных, которые индексированы согласно позициям узлов.

Основной задачей в моделировании МСП является поиск конфигурации, обладающей максимальной вероятностью, которая зависит от некоторой совокупности внешних и внутренних (со стороны соседних узлов) воздействий и внутренних воздействий.

Если воспользоваться физической аналогией, то МСП можно представить в качестве последовательности колец на стержнях (случайных переменных) (рисунок 38). Высота кольца на стержне в данном случае соответствует состоянию переменной. Внутренним воздействием колец является их соединение пружиной со своими соседями, а внешним – соединение пружиной с основанием. При этом соотношение между коэффициентами упругости пружин будет определять относительный весовой коэффициент между внутренними и внешними воздействиями. В свободном состоянии положение колец будет находиться в конфигурации с минимальной энергией. Данное состояние соответствует конфигурации МСП с максимальной вероятностью.

Для дальнейшего описания также потребуется введение термина клики. Кликой $C \subseteq S$ (или полным подграфом) графа G называется такое подмножество его вершин, в котором любые две вершины соединены ребром (рисунок 39). Клика, содержащая n вокселей, называется кликой n -го порядка и обозначается как C_n .

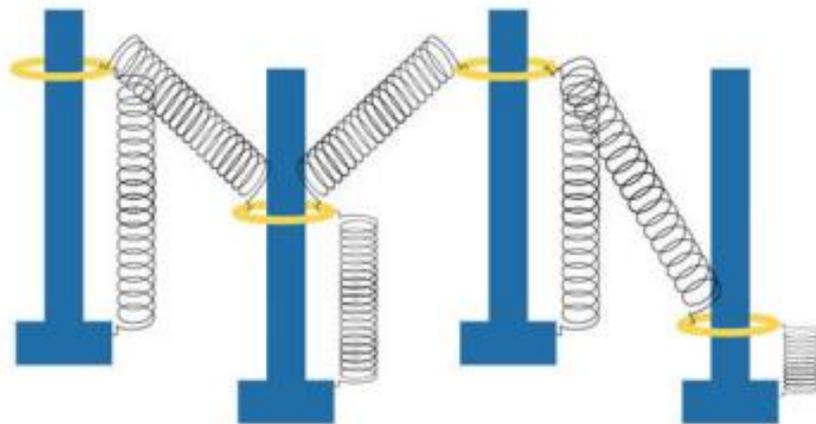


Рисунок 38 – Физическая аналогия МСП. Жёлтые кольца стремятся вернуться в состояние, характеризующее минимальную энергию при воздействии на них пружин, которые соединяют кольца с основаниями стержней и с другими кольцами (заимствовано из [203])

Каждой клике C изображения можно присвоить значение $V_C(\omega)$, называемое потенциалом клики C . Тогда сумма потенциалов всех клик даёт энергию $U(\omega)$ конфигурации ω

$$U(\omega) = \sum_{i \in C} V_C(\omega_i) = \sum_{i \in C_1} V_{C_1}(\omega_i) + \sum_{(i,j) \in C_2} V_{C_2}(\omega_i, \omega_j) + \dots \quad (125)$$

Напомним, что I, J и K – это количество строк, столбцов и срезов МР-изображения, а i, j и k – это индексы элементов строк, столбцов и срезов. Таким образом, каждому вокселю присваиваем координату (i, j, k) , при этом $i = [0, \dots, I-1]$, $j = [0, \dots, J-1]$, $k = [0, \dots, K-1]$. Для

удобства упростим запись индекса вокселя $\mathbf{q} = J \times K \times i + K \times j + k$, так что $M = I \times J \times K - 1$ – последний воксель, а $\mathbf{q} \in Q = \{1, \dots, M\}$ – это массив из m индексов.

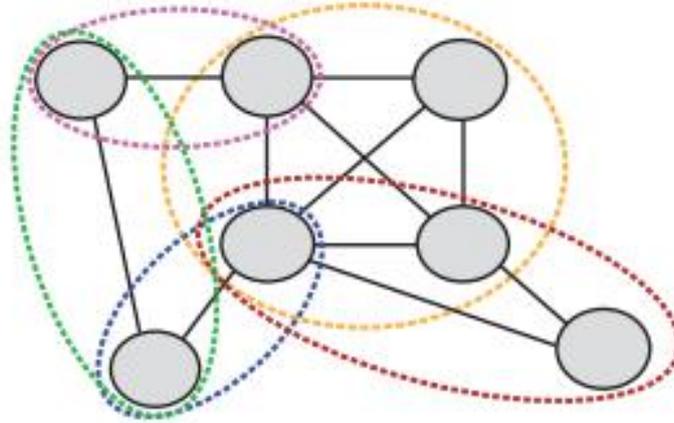


Рисунок 39 – Пример графа, в котором пять клик: 1 – с 4-мя узлами, 1 – с 3-мя узлами и 3 – с 2-мя узлами [203]

Поскольку предпочтительно иметь одинаковый размер шага во всех направлениях в алгоритме, изображения ДВИ и Т₁ВИ были интерполированы до изотропного размера вокселя $0,9375 \times 0,9375 \times 0,9365$ мм³ за счет повышения частоты дискретизации данных.

Сегментация изображения подразумевает классификацию всех вокселей \mathbf{q} по типам тканей, то есть определение дискретных значений массива сегментации χ , где $\chi_{\mathbf{q}} \in S$, где $S = \{\text{БВ}, \text{СВ}, \text{СЖ}\}$, БВ – белое вещество головного мозга, СВ – серое вещество головного мозга, СЖ – спинномозговая жидкость.

Пусть массив $z = \{z_1, z_2, \dots, z_M\}$ – это интенсивность сигнала, $z_{\mathbf{q}}$ – интенсивность в вокселе \mathbf{q} , а $\rho = \{\rho_1, \rho_2, \dots, \rho_M\}$ – вектор, описывающий неоднородность сигнала, $\rho_{\mathbf{q}}$ – неоднородность в вокселе \mathbf{q} . В дальнейшем для упрощения математических операций возникнет необходимость логарифмизации значений интенсивности (для получения конечного результата потом берётся экспонента), поэтому введём $z_{\mathbf{q}} = \ln z_{\mathbf{q}}$.

Введём априорные вероятности $p(\chi)$ для моделирования пространственных связей соседних вокселей внутри изображения и $p(\rho)$ для моделирования неоднородности радиочастотного магнитного поля. Учитывая априорные вероятности для ткани $\chi_{\mathbf{q}}$ и неоднородности $\rho_{\mathbf{q}}$ в вокселе \mathbf{q} , условная вероятность наблюдения интенсивности $z_{\mathbf{q}}$ сигнала – $p(z_{\mathbf{q}} | \chi_{\mathbf{q}}, \rho_{\mathbf{q}})$.

Согласно теореме Байеса, для данной интенсивности z апостериорная вероятность сегментации χ и неоднородности ρ будет даваться следующим выражением:

$$p(\chi, \rho | z) = \frac{p(z | \chi, \rho) p(\chi) p(\rho)}{p(z)}. \quad (126)$$

Поскольку $p(z) = \text{const}$, то выражение (126) можно представить в виде:

$$p(\chi, \rho | z) \propto p(z | \chi, \rho) p(\chi) p(\rho). \quad (127)$$

Таким образом, задача сегментации сводится к определению $p(z | \chi, \rho)$, $p(\chi)$ и $p(\rho)$.

Соответствующая сегментация χ , являющаяся наиболее вероятной конфигурацией, называется оценкой апостериорного максимума (англ. maximum a posteriori (MAP)) истинного изображения:

$$\chi^{MAP} = \arg \max_{\chi \in S} \{p(\chi, \rho | z)\}. \quad (128)$$

Алгоритм Оцу – первичная сегментация. Для начала работы алгоритма сегментации необходимо задание, так называемой, первичной сегментации на основе тренировочных точек. Одной из популярных методик, например, является задание таких точек пользователем [198]. Пользователь «кликом» ставит в соответствие интенсивность выбранного им вокселя изображения тому или иному типу ткани. Таким образом, формируется несколько выборок тренировочных точек по разным типам ткани. Однако такой способ является зависимым от уровня экспертности пользователя, и, соответственно, результат работы алгоритма может варьироваться.

В рамках алгоритма Оцу вычисляется порог Γ , который минимизирует внутриклассовую и максимизирует межклассовую дисперсии. Таким образом, минимизируется ошибка принятия решения о принадлежности вокселей изображения тому или иному сегменту объекта или фону. Значения интенсивности вокселей изображения рассматриваются в качестве случайных величин, а их распределение по числу вокселей – как оценка плотности распределения вероятностей. Если известны распределения вероятностей, то становится возможным определить порог, оптимальный (в смысле дисперсии) для сегментации изображения. Суть алгоритма Оцу заключается в том, чтобы выставить порог между классами таким образом, чтобы каждый из них был как можно более «плотным».

Рассмотрим для простоты изложения случай двух классов S_0 и S_1 .

Пусть Z – общее количество уровней интенсивности в изображении. Если M – общее количество вокселей в данном изображении, то m_z – количество вокселей z -го уровня интенсивности ($z = 0, 1, \dots, Z - 1$). График на рисунке 40 можно нормализовать и далее рассматривать в качестве распределения вероятностей (рисунок 41)

$$p_z = \frac{m_z}{M}, \sum_{z=0}^{Z-1} p_z = 1. \quad (129)$$

С помощью порогового значения Γ можно разделить все элементы изображения на два класса S_0 и S_1 , где класс S_0 содержит воксели с интенсивностями из множества $\{0, 1, \dots, \Gamma\}$, а класс S_1 – воксели с интенсивностями из множества $\{\Gamma + 1, \dots, Z - 1\}$. Вероятности для каждого из двух классов, а также средние значения их интенсивности описываются следующими выражениями:

$$P_0 = \sum_{z=0}^t p_z = P_\Gamma, \quad P_1 = \sum_{z=t+1}^{Z-1} p_z = 1 - P_\Gamma, \quad (130)$$

$$\mu_0 = \sum_{z=0}^{\Gamma} \frac{zp_z}{P_0} = \frac{\mu_\Gamma}{P_\Gamma}, \quad \mu_1 = \sum_{z=\Gamma+1}^{Z-1} \frac{zp_z}{P_1} = \frac{\mu_{\Gamma^*} - \mu_\Gamma}{1 - P_\Gamma}, \quad (131)$$

где μ_Γ – это средняя интенсивность всего изображения, которая может быть представлена как:

$$\mu_{\Gamma^*} = \sum_{z=0}^{Z-1} zp_z. \quad (132)$$

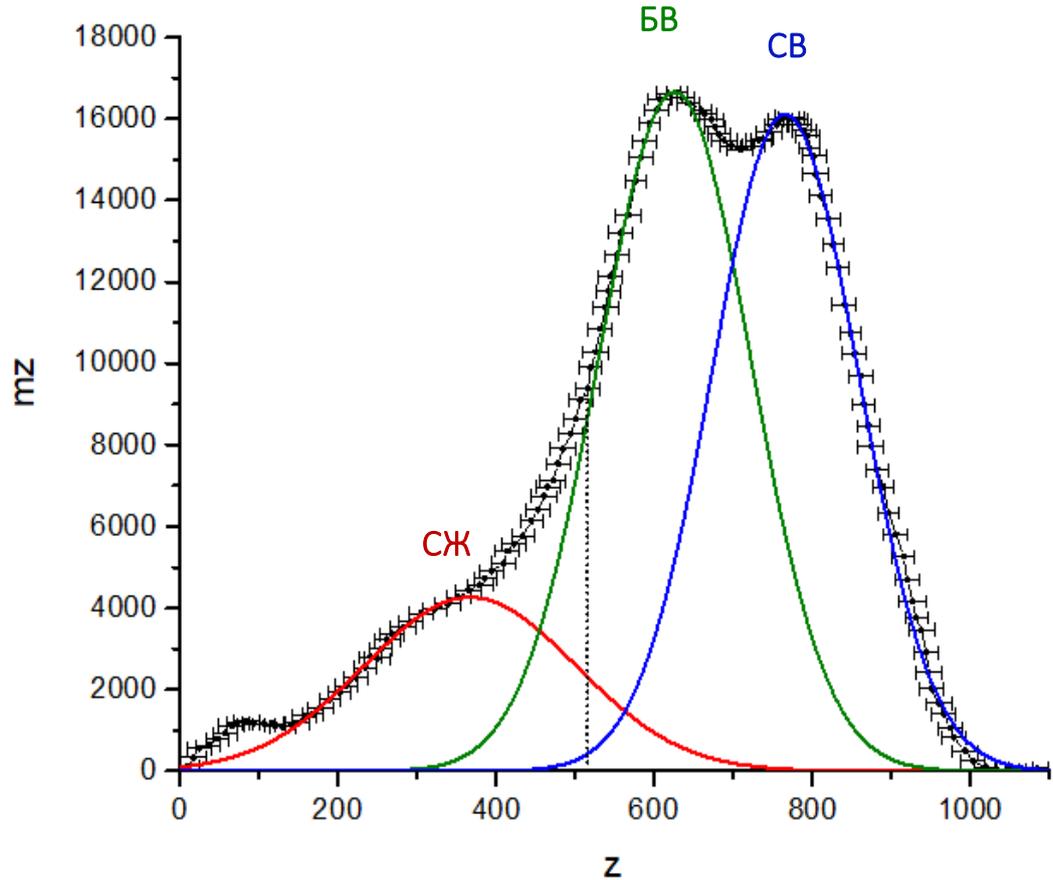


Рисунок 40 – Пример распределения интенсивности z структур головного мозга по числу вокселей m_z . На график нанесены стандартные отклонения интенсивности

Примечание. Один и тот же уровень интенсивности может быть отнесен с определённой вероятностью к разным типам ткани (пунктирная вертикальная линия на графике). БВ – белое вещество, СВ – серое вещество, СЖ – спинномозговая жидкость.

Тогда для любого порога t справедлива следующая формула:

$$P_0\mu_0 + P_1\mu_1 = \mu_{\Gamma^*}. \quad (133)$$

Таким образом, дисперсии каждого из двух классов определяются выражениями:

$$\sigma_0^2 = \sum_{z=0}^{\Gamma} (z - \mu_0)^2 p_z / P_0, \quad \sigma_1^2 = \sum_{z=\Gamma+1}^{Z-1} (z - \mu_1)^2 p_z / P_1. \quad (134)$$

Также введем определения следующих понятий.

Межклассовая дисперсия:

$$\sigma_B^2 = P_0(\mu_0 - \mu_{\Gamma^*})^2 + P_1(\mu_1 - \mu_{\Gamma^*})^2. \quad (135)$$

Внутриклассовая дисперсия:

$$\sigma_W^2 = P_0\sigma_0^2 + P_1\sigma_1^2. \quad (136)$$

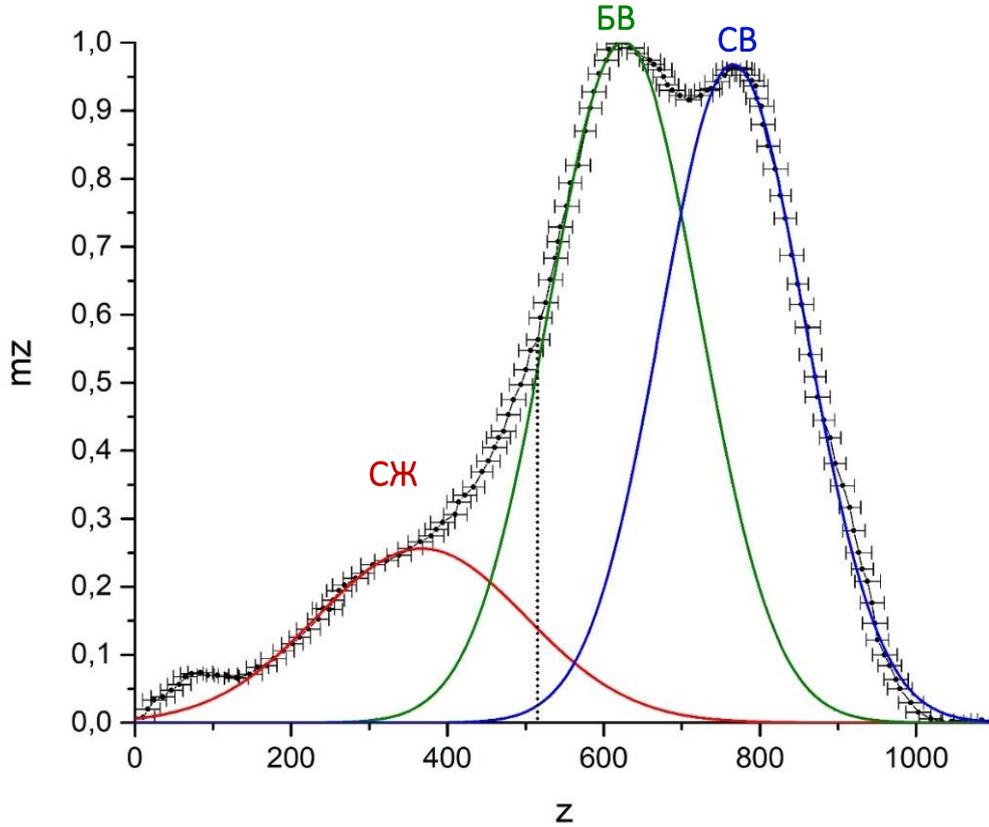


Рисунок 41 – Пример распределения вероятности интенсивности z структур головного мозга. На график нанесены стандартные отклонения интенсивности

Примечание. БВ – белое вещество, СВ – серое вещество, СЖ – спинномозговая жидкость.

Совокупная дисперсия:

$$\sigma_{\Gamma^*}^2 = \frac{\sum_{z=0}^{Z-1} (m_z - \mu_{\Gamma^*})^2 p_z}{P_{\Gamma}}, \quad (137)$$

где $\sigma_{\Gamma^*}^2 = \sigma_B^2 + \sigma_W^2$ – не зависит от величины порога Γ .

Посредством оптимизации одной из следующих, зависящих от порога Γ функций можно определить оптимальный порог:

$$\lambda = \frac{\sigma_B^2}{\sigma_W^2}, \quad (138)$$

$$k = \frac{\sigma_{\Gamma^*}^2}{\sigma_W^2}, \quad (139)$$

$$\eta = \frac{\sigma_B^2}{\sigma_{\Gamma^*}^2}. \quad (140)$$

Следовательно, наиболее оптимальный порог Γ^* можно определить согласно следующему выражению:

$$\Gamma^* = \arg \left(\max_{0 < z < Z-1} \eta(\Gamma) \right) = \arg \left(\max_{0 < z < Z-1} \sigma_B^2(\Gamma) \right). \quad (141)$$

Для того, что расширить Метод Оцу для рассмотрения нескольких сегментов изображения вместо одного порогового значения следует определить $(d - 1)$ порогов, где d – число сегментов.

Учёт данных соседних вокселей. Для реконструкции МР-изображений используется дискретное Фурье-преобразование, которое приводит к тому, что соседние воксели вносят свой вклад в интенсивность сигнала с помощью $\text{sinc}(x)$ функции:

$$\text{Нормированная } \text{sinc}(x) = \begin{cases} \frac{\sin(\pi x)}{\pi x}, & x \neq 0 \\ 1, & x = 0 \end{cases}. \quad (142)$$

Помимо этого, имеет место эффект частичного объёма, который характеризует потери изображений малых структур ткани из-за ограниченного разрешения МР-томографов. Это приводит к неразличимому смещению тканей в одном вокселе.

Все эти эффекты приводит к пространственным корреляциям интенсивности МР-изображения, которые можно использовать для работы с искажёнными данными и, следовательно, для улучшения качества сегментации.

Для методики моделирования МСП была выбрана окрестность из шести ближайших соседей (вокселей) первого порядка. Такой ограниченный выбор связан с тем, что включение зависимостей между большим числом вокселей приводит к довольно низкому приросту информации, поскольку удалённые друг от друга воксели не могут достоверно описывать сложные смешанные границы между разными тканями головного мозга. Помимо этого, было учтено такое свойство реальных (то есть не селективных) изображений, которое, в общем случае, можно обозначить как непрерывность, а именно тот факт, что характеристики соседних вокселей обычно не меняются скачкообразно (в реальных МР-изображениях головного мозга, как правило, воксели располагаются группами по типам тканей). А значит, необходимо наложить некоторое ограничение, которое бы «принуждало» соседние воксели принимать схожие значения, и «штрафовало» бы (наличием более высокого уровня энергии) конфигурации, в которых значения для соседей отличаются.

Для системы из шести ближайших соседей, согласно теореме Хаммерсли-Клиффорда, априорная вероятность для моделирования пространственных связей задаётся следующим выражением:

$$p(\chi) \propto e^{-E(\chi)} \quad (143)$$

с энергией Гиббса:

$$E(\chi) = \sum_{\langle qn \rangle} e_{\chi_q \chi_n}, \quad (144)$$

где $\langle q, n \rangle$ – сумма по всем вокселям q и их шести соседям n первого порядка, $e_{\chi_q \chi_n}$ – общий потенциал между двумя вокселями. Таким образом, $e_{\chi_q \chi_n}$ должен быть минимален в случае принадлежности вокселей к одному типу ткани, то есть, когда $\chi_q = \chi_n$ и максимален, когда $\chi_q \neq \chi_n$.

В качестве методики коррекции искажения в данной работе предлагается адаптировать дополнительное непрерывное поле неоднородности ρ . При этом априорная вероятность $p(\rho)$ должна обеспечивать гладкое поле неоднородности ρ . Поэтому, согласно теореме Хаммерсли-Клиффорда, априорная вероятность для моделирования неоднородности можно выразить как:

$$p(\rho) \propto e^{-U(\rho)}, \quad (145)$$

где энергия Гиббса описывается формулой:

$$U(\rho) = \alpha \sum_{\langle q, n \rangle} (\rho_q - \rho_n)^2 + \beta \sum_q \rho_q^2, \quad (146)$$

где α – коэффициент, учитывающий вес каждого типа связи, β – коэффициент, делающий более вероятным малые поправки на неоднородность, чем большие, n – обозначение соседнего с q вокселя, так что $n \in \partial_q$, где ∂_q обозначает окрестность шести соседей вокселя q .

Функция энергии состоит из двух слагаемых: первое связано с парами соседей, а второе учитывает вклад каждой отдельного вокселя. Это позволяет добиваться компромисса между схожестью с соседями и схожестью с наблюдениями.

Окно Парзена как метод классификации. Физические и химические различия между различными тканями головного мозга приводят к разным временам релаксации T_1 и T_2 . Шум и внутритканевые вариации создают негауссовские T_1 - T_2 коррелированные распределения интенсивностей сигнала.

Непараметрическая статистика используется для максимально точного описания недостаточно разделенных распределений интенсивности тканей. С этой целью условная вероятность наблюдения z_q интенсивности для данной сегментации χ_q и неоднородности ρ_q моделируется методом окна Парзена, который описывает непараметрическое распределение интенсивности сигнала от разных типов тканей, а именно классифицирует их по расстоянию друг от друга с весом, зависящим от этого расстояния.

Для каждого класса ткани рассчитываются среднее значение μ_{χ_q} и дисперсия $\Sigma_{\chi_q} = \sigma^2$ для набора тренировочных точек, выбираемых согласно алгоритму Оцу.

В качестве функции ядра парзеновской оценки было выбрано гауссовское в виду наиболее подходящего для распределения интенсивности тканей. Далее на «0» шаге алгоритма гауссиан шириной $\sqrt{\Sigma}$ был центрирован вокруг каждой тренировочной точки (здесь учтена логарифмизация интенсивности):

$$p(z_q | \chi_q, \rho_q) = \frac{1}{n_{\chi_q}} \sum_{k=1}^{n_{\chi_q}} \frac{1}{(2\pi\Sigma_{\chi_q})^{1/2}} e^{-\frac{(z_q + \rho_q - \mu_{\chi_q})^2}{2\Sigma_{\chi_q}}}, \quad (147)$$

где n_{χ_q} – количество тренировочных точек с сегментацией, как и вокселе q .

Для основного тела алгоритма определение принадлежности вокселя к тому или иному классу по методу окна Парзена осуществлялось по следующей формуле:

$$p(z_q | \chi_q, \rho_q) = \frac{1}{(2\pi \cdot \Sigma_{\chi_q^{(l)}})^{\frac{1}{2}}} e^{-\frac{(z_q + \rho_q^{(l)} - \mu_{\chi_q^{(l)}})^2}{2\Sigma_{\chi_q^{(l)}}}}. \quad (148)$$

Методика максимизации вероятности. Вероятность $p(\chi, \rho | z)$ можно максимизировать с помощью одной из наиболее эффективных методик:

- 1) алгоритм имитации отжига (англ. simulated annealing (SA)): при вероятности $P(T')$ выбирается та конфигурация, которая обладает более высокой энергией, T' – параметр, имеющий аналогию с физическим понятием «температуры». Вероятность конфигурации с наиболее высокой энергией определяется следующим выражением: $P(T') = e^{-\delta U/T'}$, где δU – разность энергий. Работа алгоритма начинается с некоторого значения параметра T' , которое постепенно уменьшается на каждой итерации. При этом вероятность состояний с более высокой энергией изначально велика и постепенно уменьшается, стремясь к нулю.
- 2) expectation-maximization (EM) алгоритм: позволяет находить оценку максимального правдоподобия параметров вероятностных моделей, зависящих от некоторых скрытых переменных. Каждая итерация алгоритма состоит из двух шагов: 1) на E-шаге (expectation) выбираются скрытые параметры, и вычисляется наиболее вероятное значение функции правдоподобия; 2) M-шаг (maximization) в соответствии с полученными на E-шаге значениями вероятностей пересчитывает скрытые переменные. Алгоритм выполняется до сходимости.
- 3) метод итерационных режимов (перевод адаптирован, так как в русскоязычной литературе не имеется аналогов) (англ. iterated conditional modes (ICM)): результат достигается за счет итеративной максимизации вероятности того, что каждая переменная в рассматриваемом вокселе зависит от состояния соседних. Подробно будет описан далее.

В работе [204] было показано, что алгоритм SA ошибочно классифицирует воксели СВ как БВ. При этом он также имеет тенденцию переоценивать неоднородность интенсивности и требует большого количества итераций (порядка 1000) для достижения сходного с другими алгоритмами результата. Также отмечается, что алгоритм ICM более устойчив при работе с сильно зашумленными изображениями по сравнению с алгоритмами SA и EM, что наилучшим образом подходит для целей данной работы. Рассмотрим его более подробно.

Метод итерационных режимов (англ. iterated conditional modes (ICM)). Алгоритм итеративно максимизирует апостериорную вероятность относительно сегментации χ и неоднородности ρ .

На первом этапе для каждого вокселя q наиболее вероятная дискретная сегментация χ_q , максимизирующая уравнение (128) при фиксированной ρ и сегментации соседей χ_n , выбирается как:

$$\chi_q^{MAP} = \max_{\chi_n} \{p(\chi, \rho | z)\} = \max_{\chi_n} \left\{ p(z_q | \chi_q, \rho_q) \exp \left(- \sum_{n \in \partial_q} e_{\chi_q \chi_n} \right) \right\}. \quad (149)$$

На втором этапе непрерывная неоднородность ρ_q максимизируется для каждого вокселя q при фиксированном χ и неоднородности соседних вокселей ρ_n :

$$\frac{\partial}{\partial \rho_q} p(\chi, \rho | z) = 0. \quad (150)$$

Дифференцирование уравнения (150) дает

$$\frac{\partial}{\partial \rho_q} \left\{ \frac{1}{2} (z_q + \rho_q - \mu_{\chi_q})^2 \Sigma_{\chi_q}^{-1} + \alpha \sum_{n \in \partial_q} (\rho_q - \rho_n)^2 + \beta \sum_q \rho_q^2 \right\} = 0. \quad (151)$$

Решение уравнения (151) дает наиболее вероятную неоднородность ρ_q при фиксированной сегментации соседних вокселей:

$$\rho_q = ((12\alpha + 2\beta) + 1)^{-1} \left\{ 2\alpha \Sigma_{\chi_q} \sum_{n \in \partial_q} \rho_n + (\mu_{\chi_q} - z_q) \right\}. \quad (152)$$

На рисунке 42 приведён пример работы алгоритма коррекции искажений интенсивности. Отмечается, что в правой части рисунка 42 изображение головного мозга имеет неоднородную интенсивность: правая часть, в которой располагается опухоль, затемнена, само изображение мутное. Карта неоднородности хорошо демонстрирует разницу в интенсивности между исходным и восстановленным изображением. Её вычитание из исходного изображения позволяет получить равномерную интенсивность.

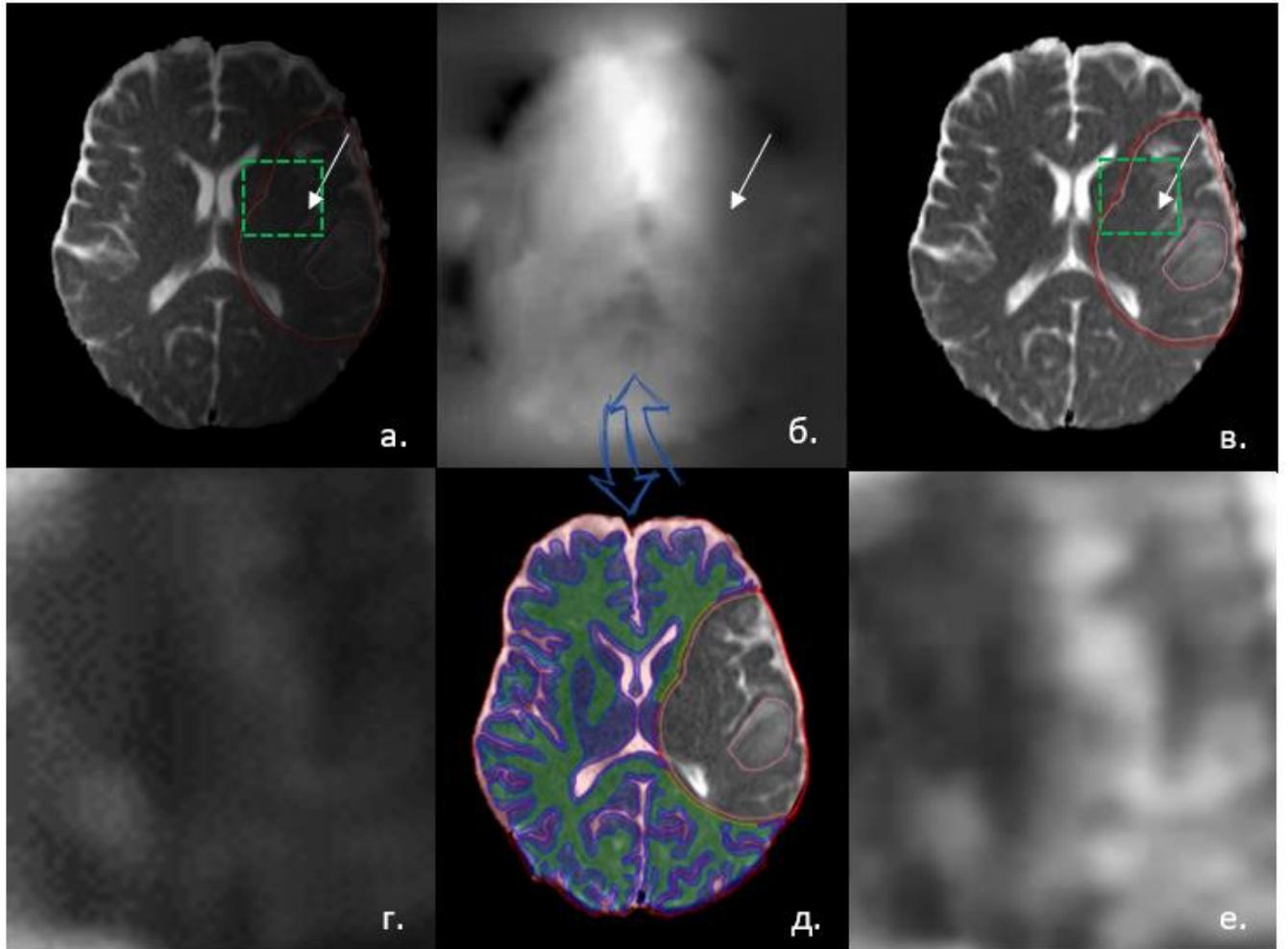


Рисунок 42 – Результат работы алгоритма коррекции искажений интенсивности и сегментации изображения головного мозга на три типа ткани $S = \{БВ, СВ, СЖ\}$

Примечание. Верхний ряд: *а* – ДВИ до коррекции, *б* – карта неоднородности сигнала, *в* – ДВИ после коррекции. Нижний ряд: *г* и *е* – увеличенные фрагменты *а* и *в* соответственно, *д* – сегментация изображения головного мозга, которой соответствует карта неоднородности *б*. БВ – зеленый контур, СВ – синий контур, СЖ – красный контур.

Вся описываемая схема алгоритма представлена на рисунке 43. Следуя уравнениям (149) и (152), реализуется алгоритм повторяющихся условных режимов (ICM). Алгоритм OMI начинается с нулевой неоднородностью $\rho = 0$ и с сегментацией χ , максимизирующей уравнение (149) при $\rho = 0$. Из этой сегментации рассчитывается поле неоднородности согласно уравнению (152). Поле неоднородности, с другой стороны, вместе со старой сегментацией соседей позволяет определить новую сегментацию в соответствии с уравнением (149). Дальнейшая итерация уравнений (149) и (152) будет сходиться к некоторому локальному максимуму апостериорной вероятности.

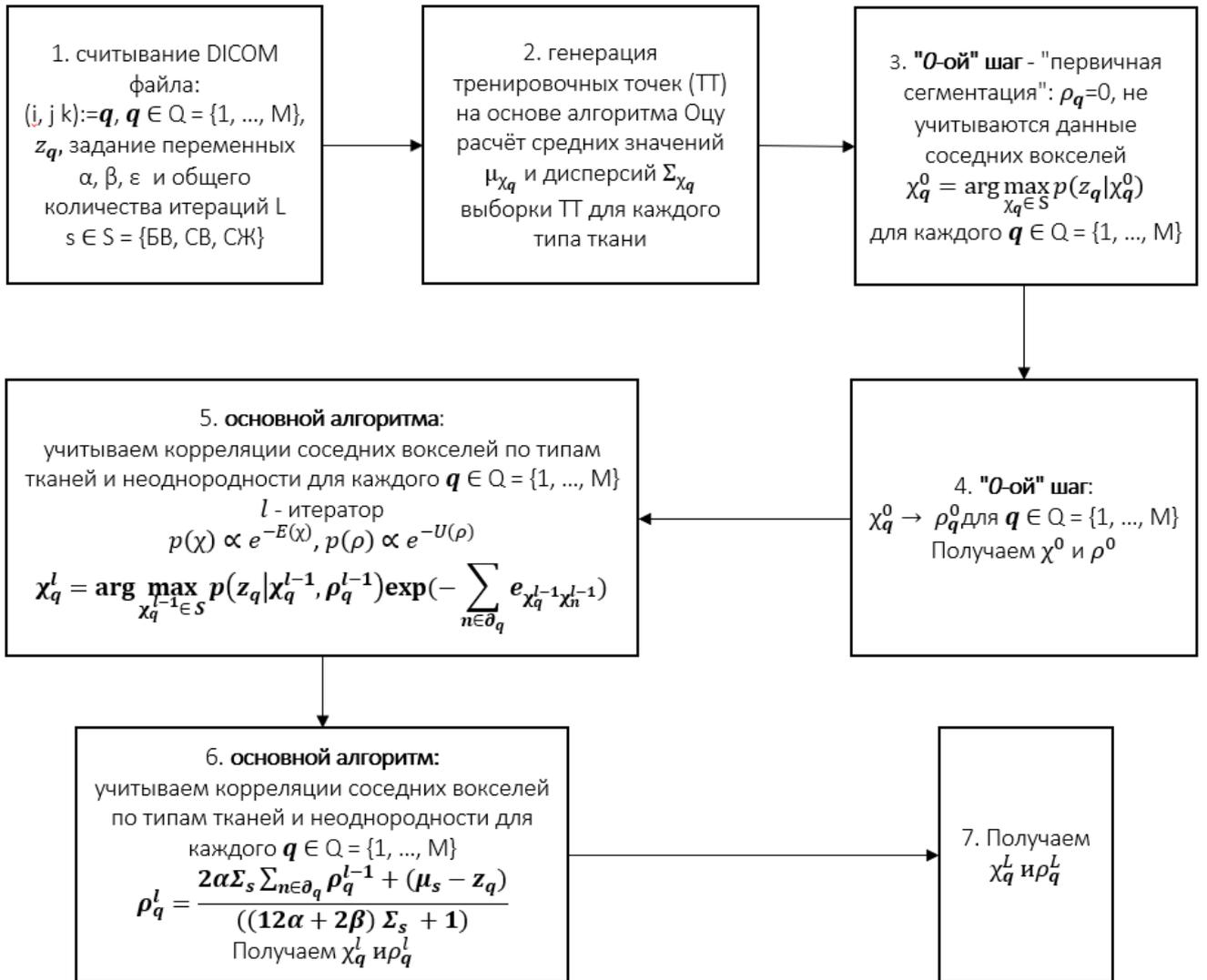


Рисунок 43 – Схема алгоритма ОМІ

Выбор параметров. Чтобы принять во внимание все три особенности (т.е. корреляции соседства, неоднородность сигнала и распределение интенсивности ткани по парзеновскому окну), энергии (144) и (146) должны иметь один и тот же порядок величины. Поскольку интенсивность тканей обычно отличается от их среднего значения на стандартное отклонение, соответствующая энергия составляет $1/2$ для уравнения (144). Вклад соседства (146) должен иметь тот же порядок величины. Используются две разные энергии $e_{\chi_q \chi_n}$ для соседних вокселей одной и той же ткани (0) и разных тканей (ε). С 6 соседями ε должно быть примерно $1/2 \times 1/6$. Поскольку вклад, обусловленный интенсивностью МР, более важен, чем это априорное знание, было выбрано $\varepsilon = 0,05$.

Для проверки качества работы алгоритма математической коррекции искажений интенсивности была выбрана метрика коэффициента схожести Дайса-Соренсена. Подробная информация об этом будет представлена в разделе 4.2., поскольку разработанный алгоритм коррекции неразрывно связан с сегментацией изображения головного мозга на типы тканей.

Априорная информация о неоднородности описывается уравнением (152). Параметр β соответствует ожидаемой обратной дисперсии поля неоднородности, то есть если неоднородности имеют стандартное отклонение $\Delta I = 0,1$, то $\beta = 1/(2\Delta I^2) = 50$. Чтобы допустить более крупные неоднородности и не быть слишком строго ограниченными этой априорной информацией, можно использовать, например, $\beta = 20$. Параметр α также описывает стандартное отклонение градиента неоднородности. Для получения сглаженного поля неоднородности α устанавливается равным 100, что позволяет варьировать неоднородность $I = 0,1$ в пределах примерно 5 вокселей.

Выводы ко второй главе:

1. Высокие значения пикового отношения сигнал/шум для трёх различных типов диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ $b = 1000$ с/мм², ДВИ $b = 2000$ с/мм², пространственное распределение ИКД $b = 1000$ с/мм²) свидетельствует о приемлемом уровне шумоподавления с использованием реализуемого алгоритма анизотропной фильтрации, что позволяет сохранять значительную часть содержимого изображения, важную для его интерпретации.

2. Реализован алгоритм коррекции пространственных искажений ДВИ посредством деформируемой регистрации с морфологическими МР-сериями с использованием функции на основе сравнения дескрипторов изображения. Проведена валидация работы алгоритма согласно протоколу ААРМ TG 132 на основе определителя Якоби и ошибки регистрации TRE. Последний параметр демонстрирует смещение контрольных анатомических точек, происходящее в процессе деформации изображения, и для исследуемых данных МРТ головного мозга составило $2,04 \pm 0,03$ мм.

3. Гибридный алгоритм на основе метода моделирования Марковского случайного поля и алгоритма Оцу позволяет осуществлять математическую коррекцию искажений интенсивности ДВИ ввиду неоднородности радиочастотного поля \mathbf{B}_1 . Оценка качества работы алгоритма приведена в разделе 4.2.

ГЛАВА 3. ФИЗИЧЕСКАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ И МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА ДИФфуЗИОННО-ВЗВЕШЕННЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ МРТ

Медицинские изображения являются мощным инструментом диагностики. При этом математические методы обработки могут предоставить порой гораздо больше информации, чем визуальный анализ, так как на основе большого набора численных параметров они способны объективно дифференцировать воксели (группы вокселей), объединяя их в кластеры по принципу схожести. Это позволяет выделить на изображении зоны, обладающие разными морфологическими, рентгенологическими, физиологическими и другими свойствами.

Материалы исследования

Для демонстрации результатов работы, представленных в главе 3, были проанализированы материалы пациентов, прошедших курс лучевого лечения в отделении радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. В рамках стандартного протокола лучевого лечения данной группе пациентов были выполнены топометрические МРТ (морфологические T₁ВИ с контрастным усилением, T₁ВИ, T₂ВИ и FLAIR), ДВИ и ДТИ (таблица 7), а также компьютерная томография (КТ) для разработки плана лучевого лечения в системе дозиметрического планирования Eclipse.

Таблица 7 – Параметры получения данных МРТ

Модальность Параметр	T ₂ ВИ	ДВИ	ДТИ
TR, мс	2500,0	8000,0	15350,0
TE, мс	82,47	72,30	90,0
ET	100	1	1
ИП	SE	EP/SE	EP/SE
Толщина среза, мм	1,6	5,0	3,0
FOV, мм ²	24,0×24,0	24,0×24,0	25,0×25,0
Размер пикселя, мм ²	0,4688×0,4688	0,9375×0,9375	0,9375×0,9375
N	-	-	33
<i>b</i> , с/мм ²	0	0, 1000	0, 1000

Примечание. TR – время повторения, TE – время эхо, ET – длина пула эхо-сигналов, ИП – импульсная последовательность, FOV – поле обзора, N – количество направлений диффузионного градиента, *b* – степень диффузионного взвешивания, SE – спиновое эхо, EP/SE – эхопланарная последовательность импульсов спиновое эхо.

В качестве измерительной установки используется МР-томограф GE Signa HDxt 3,0 Тл, установленный в отделении рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Параметры всех изображений представлены в таблице 7. ДТИ были получены с использованием импульсной последовательности SE EPI со следующими параметрами: время повторения (TR)/время эхо (TE), мс – 15350,0/90,0, $b = 0$, 1000 с/мм²; толщина среза, мм – 3,0; поле обзора, см/размер пикселя, мм² – 25/0,9375×0,9375; количество направлений диффузионного градиента – 33.

3.1. Моделирование диффузии молекул воды в воксельном представлении

В разделе 1.4. диффузия молекул воды в каждой точке среды определяется при помощи коэффициента диффузии $D(\mathbf{r})$, однако в случае анизотропной среды этого будет недостаточно, поскольку диффузия будет зависеть от направления, а значит, и сам коэффициент диффузии в различных направлениях неодинаков. Коэффициент $D(\mathbf{r})$ может быть обобщен к тензору диффузии $D(\mathbf{r})$ (уравнение (13)), который позволит описывать движение молекулы в различных направлениях. Впервые тензорную модель диффузии ввел Р.Ж. Basser [8], а изображения, получаемые на её основе, получили название диффузионно-тензорных (ДТИ, англ. diffusion tensor imaging (DTI)).

Для того, чтобы вычислить тензор диффузии $D(\mathbf{r})$ необходимо измерить несколько ДВИ, полученных с использованием различных неколлинеарных направлений градиентного импульса g_k ($k = 1, \dots, N$). Поскольку, как было отмечено в разделе 1.4., тензор является симметричным, а значит, он обладает шестью независимыми компонентами (или можно сказать, шестью степенями свободы). Таким образом, для вычисления $D(\mathbf{r})$ необходимо совокупно получить не менее шести ДВИ $S_k(\mathbf{r})$ ($N = 6$) и одно невзвешенное ($b = 0$ с/мм²) изображение $S_0(\mathbf{r})$ (иногда получают несколько невзвешенных изображений, которые в дальнейшем усредняют) (рисунок 44). В общем виде нахождение тензора диффузии можно свести к решению следующей системы уравнений:

$$S_k(\mathbf{r}) = S_0(\mathbf{r})e^{-b\hat{g}_k^T \cdot D(\mathbf{r}) \cdot \hat{g}_k}, \text{ где } \hat{g}_k = \frac{g_k}{\|g_k\|}. \quad (153)$$

Уравнение (153) является обобщенной формой уравнения (24), где плотность распределения $p(\mathbf{r}|\mathbf{r}_0, \tau)$ для изотропной среды обобщена на случай анизотропной:

$$p(\mathbf{r}|\mathbf{r}_0, \tau) = \frac{1}{\sqrt{(4\pi\tau)^3|D|}} e^{-\frac{(\mathbf{r}-\mathbf{r}_0)^T \cdot D^{-1} \cdot (\mathbf{r}-\mathbf{r}_0)}{4\tau}}, \quad (154)$$

где $|\dots|$ означает нахождение определителя. Так как градиентные импульсы $\|g_k\|$ различны, то также стоит обобщить и уравнение (27):

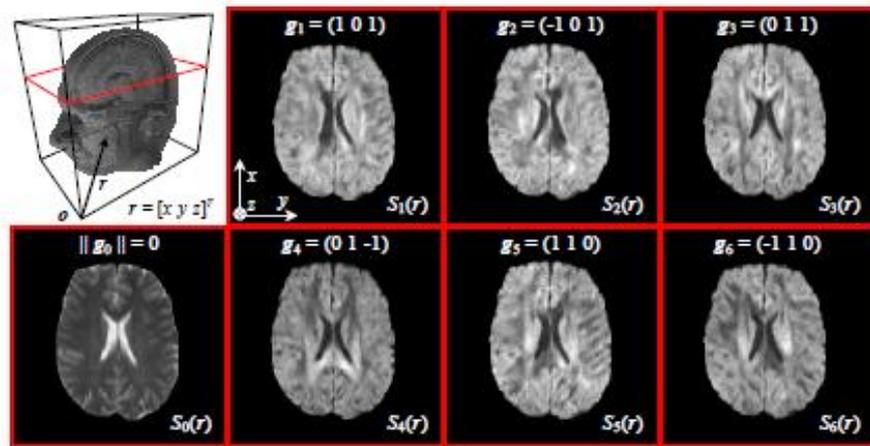
$$b_k = \gamma^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \|g_k\|^2. \quad (155)$$

Систему уравнений (153) удобнее переписать хоть и в громоздком, но в более удобном для понимания в виде:

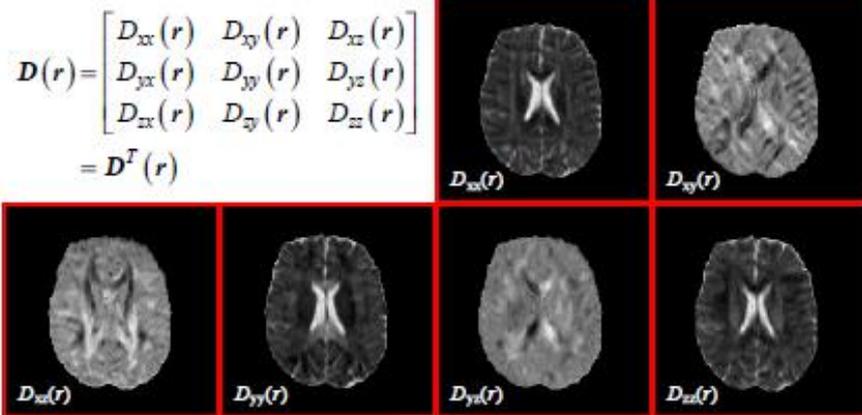
$$\underbrace{\begin{bmatrix} (\hat{g}_{1x})^2 & 2\hat{g}_{1x}\hat{g}_{1y} & 2\hat{g}_{1x}\hat{g}_{1z} & (\hat{g}_{1y})^2 & 2\hat{g}_{1y}\hat{g}_{1z} & (\hat{g}_{1z})^2 \\ (\hat{g}_{2x})^2 & 2\hat{g}_{2x}\hat{g}_{2y} & 2\hat{g}_{2x}\hat{g}_{2z} & (\hat{g}_{2y})^2 & 2\hat{g}_{2y}\hat{g}_{2z} & (\hat{g}_{2z})^2 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ (\hat{g}_{Nx})^2 & 2\hat{g}_{Nx}\hat{g}_{Ny} & 2\hat{g}_{Nx}\hat{g}_{Nz} & (\hat{g}_{Ny})^2 & 2\hat{g}_{Ny}\hat{g}_{Nz} & (\hat{g}_{Nz})^2 \end{bmatrix}}_{\mathbf{G}} \underbrace{\begin{bmatrix} D_{xx}(\mathbf{r}) \\ D_{xy}(\mathbf{r}) \\ D_{xz}(\mathbf{r}) \\ D_{yy}(\mathbf{r}) \\ D_{yz}(\mathbf{r}) \\ D_{zz}(\mathbf{r}) \end{bmatrix}}_{\widetilde{\mathbf{D}}(\mathbf{r})} = \underbrace{\begin{bmatrix} \frac{1}{b} \ln \frac{S_0(\mathbf{r})}{S_1(\mathbf{r})} \\ \frac{1}{b} \ln \frac{S_0(\mathbf{r})}{S_2(\mathbf{r})} \\ \vdots \\ \frac{1}{b} \ln \frac{S_0(\mathbf{r})}{S_N(\mathbf{r})} \end{bmatrix}}_{\mathbf{B}(\mathbf{r})}. \quad (156)$$

В случае измерений ДВИ в шести направлениях градиентного импульса ($N = 6$) $\widetilde{\mathbf{D}}(\mathbf{r})$ может быть получен как:

$$\widetilde{\mathbf{D}}(\mathbf{r}) = \mathbf{G}^{-1} \cdot \mathbf{B}(\mathbf{r}). \quad (157)$$



а.



б.

Рисунок 44 – Аксиальные диффузионно-взвешенные изображения человеческого мозга (а). Соответствующие шесть уникальных компонент тензора диффузии, полученные из уравнения (80) (б) [148]

Примечание. Направление диффузионных градиентов \mathbf{g}_k ($k = 1, \dots, N$) задаётся схемой включения градиентных импульсов в x , y и z направлениях и их амплитудой.

В случае использования числа направлений градиента g_k ($k = 1, \dots, N$) больше шести, систему уравнений (156) можно решить с применением расширения методики наименьших квадратов [205, 30], в частности, невзвешенного метода наименьших квадратов:

$$\overline{\mathbf{D}}(\mathbf{r}) = (\mathbf{G}^T \cdot \mathbf{G})^{-1} \cdot \mathbf{G}^T \cdot \mathbf{B}(\mathbf{r}). \quad (158)$$

На практике может быть исследовано от 6 до 256 направлений, однако с увеличением их количества увеличивается и время измерения. Обычно используется небольшое количество направлений порядка 12, 33 или 60. При этом стоит отметить, что исследования (например, [31]) показывают, для наиболее устойчивого нахождения тензора диффузии необходимо, по крайней мере, 30 направлений. Тем самым, достигается получение не только хороших данных, но и достаточно малое время их измерения.

Выбранное приближение является элементарным способом вычисления тензора диффузии для небольшого количества направлений. Помимо него существуют более сложные методики, такие как взвешенный метод наименьших квадратов или метод максимального правдоподобия [206].

Альтернативные модели

На современном этапе ДТИ является моделью описания диффузии молекул воды в воксельном представлении, получившей наибольшее распространение в медицинской практике с точки зрения описания структурных и функциональных изменений тканей головного мозга. Однако необходимо отметить, что она обладает множеством ограничений, а описание её параметров зачастую нетривиально [26]. Так, в частности, в рамках ДТИ неточной является реконструкция волокон белого вещества в областях головного мозга, характеризующихся низким значением фракционной анизотропией и содержащих многочисленные скрещивания, пересечения, наложения и соприкосновения трактов, что не может быть корректно описано данной моделью, так как порождается несколько выраженных направлений диффузии. Следует подчеркнуть, что в более чем 60 % вокселей МР-изображения головного мозга наблюдаются подобные многочисленные геометрические конфигурации волокон [210]. К настоящему времени было разработано большое количество моделей [207], описывающих диффузию молекул воды в вокселе цифровых медицинских изображений. Однако в виду ресурсоёмкости их использование в клиническом потоке практически невозможно, вследствие чего в данной работе в качестве описания диффузии была выбрана модель тензора.

Далее кратко описываются основные модели, которые на сегодняшний день, как правило, используются в научно-исследовательских целях.

Модель диффузионных данных с высоким угловым разрешением. Диффузионные данные (также употребляется диффузионная визуализация) с высоким угловым разрешением (англ.

HARDI, High Engular Resolution Diffusion Imaging) [167, 168] является более совершенной методикой получения диффузионных данных, которая основана на деконволюции (разложении, обратной свёртке) сигнала по сферическим функциям (англ. CSD, Constrained Spherical Deconvolution). Модель HARDI CSD характеризуется применением значений b -фактора ≥ 2500 с/мм² и числа анизотропно направленных градиентных импульсов ≥ 60 .

При разложении сигнала по сферическим функциям для нахождения главных направлений диффузии молекул воды в каждом вокселе изображения вычисляется функция «распределения ориентации волокон» (ODF, Orientation Distribution Function). Хотя данная модель диффузии не устанавливает ограничения на число трактов в вокселе и в принципе на вероятность их пересечения, в рамках HARDI CSD приняты некоторые допущения: 1) радиус кривизны нервных волокон должен быть ≥ 10 мкм; 2) не учитываются диффузии вне- и внутриаксональной воды между двумя пучками волокон; 3) идентичность диффузионных характеристик всех волокон мозга; 4) аддитивность измеренного диффузионно-взвешенного сигнала: ДВ-сигнал в вокселе аппроксимируется суммой сигналов с разными направлениями диффузии.

Для описания ослабления сигнала $S(\theta, \varphi)$, полученного от одного пучка волокон, в рамках данной модели вводится аксиально симметричная функции отклика $R(\theta)$ (где θ – полярный угол в сферической системе координат). При этом для удобства рассмотрения угловых характеристик, задающих направление диффузии в воксельном представлении, в модели HARDI CSD обычно используется сферическая система координат. Исходя из четвёртого допущения, потеря сигнала $S(\theta, \varphi)$ может быть представлена суммой сигналов от нескольких волокон, обладающих своей фракционной долей f_i :

$$S(\theta, \varphi) = \sum_i f_i \hat{A}_i R(\theta), \quad (159)$$

где \hat{A}_i – это оператор поворота вдоль направления i -го нервного волокна.

Сигнал в воксельном представлении может быть выражен разложением по функциям отклика $R(\theta)$ с использованием функции распределения ориентации волокон ODF - $F(\theta, \varphi)$ вдоль единичной сферы:

$$S(\theta, \varphi) = F(\theta, \varphi) \otimes R(\theta). \quad (160)$$

После этого $F(\theta, \varphi)$ можно разложить по сферическим гармоникам (каждая из которых характеризуется степенью n ($n \geq 0$) и фактором фазы m ($-n \leq m \leq n$); чем выше n , тем лучше угловое разрешение), а функцию отклика $R(\theta)$ можно представить в виде ротационных гармоник (каждая задается степенью гармоник n ($n \geq 0$) и двумя фазовыми факторами m и l ($-n \leq m, l \leq n$)).

Таким образом, задача разложения по сферическим гармоникам может быть сведена к матричному решению системы линейных уравнений, где n -я степень разложения сигнала $S(\theta, \varphi)$ выражается следующим образом:

$$S_n = R^n F^n, \quad (161)$$

где F^n – n -я степень разложения по сферическим гармоникам $F(\theta, \varphi)$, вектор длины $(2n + 1)$, R^n – n -я степень разложения по ротационным гармоникам, матрица размера $(2n + 1)$ на $(2n + 1)$.

К недостаткам методики HARDI CSD можно отнести высокую чувствительность к шуму (низкое отношение сигнал/шум при высоких степенях гармоник) и к неоднородности постоянного магнитного поля.

Модель спектра диффузии. В контексте модели спектра диффузии (получаемые изображения называются ДСИ (англ. DSI, Diffusion Spectrum Imaging)) диффузия описывается функцией плотности вероятности (англ. PDF, probability distribution function), которая определяет для каждого вокселя изображения трехмерное распределение содержащихся в нем микроскопических смещений спинов [208]. Для этого требуется получение выборки декартова q -пространства, в результате чего получается большое количество ДВИ, каждое из которых взвешивается в соответствии с собственным соответствующим « q -вектором». Эти вектора расположены в классической трёхмерной декартовой сетке. ДСИ требует больших амплитуд градиентных импульсов и длительного времени сбора данных, что является препятствием для её рутинного использования.

Модель Q-ball. Модель Q-ball (англ. QBI, Q-Ball Imaging) [209] также позволяет разрешить несколько ориентаций пересекающихся волокон в одном вокселе и не требует каких-либо предположений о диффузионном процессе молекул воды. QBI реконструируется на основе отношения интересующего вектора функции ориентации диффузии (англ. ODF) к ортогональной к нему плоскости, проецируемой на полученные данные q -пространства. ODF непосредственно рассчитывается по ослабленному эхо-сигналу на оболочке в q -пространстве с фиксированным значением b -фактора на основе преобразования Радона:

$$ODF(\mathbf{u}) = \frac{1}{C} \int_{q \perp \mathbf{u}} E(q, \Delta) dq, \quad (162)$$

где \mathbf{u} – единичный вектор для желаемого направления ODF, C – нормировочная константа, E – ослабленный эхо-сигнал [122].

Модель куртозиса. При высоких значениях b -фактора сигнал некорректно описывается гауссовским приближением, и влияние куртозиса на измеренный сигнал становится значительным. В рамках модели куртозиса (получаемые изображения называются ДКИ (англ. DKI, Diffusion Kurtosis Imaging)), аналогично тензору диффузии в ДТИ, для анализа измеряемого

куртозиса вводится тензор куртозиса [211, 234, 235]. Однако он имеет более сложную структуру: обладает 15-ю независимыми элементами и является тензором 4 ранга. Последнее означает, что он должен быть представлен в виде четырехмерного массива, а не двумерного (как это можно сделать для тензора диффузии), а также его геометрическая интерпретация принимает более сложные геометрические формы (рисунок 45) в сравнении с интерпретацией тензора диффузии, которая будет представлена в разделе 3.2..

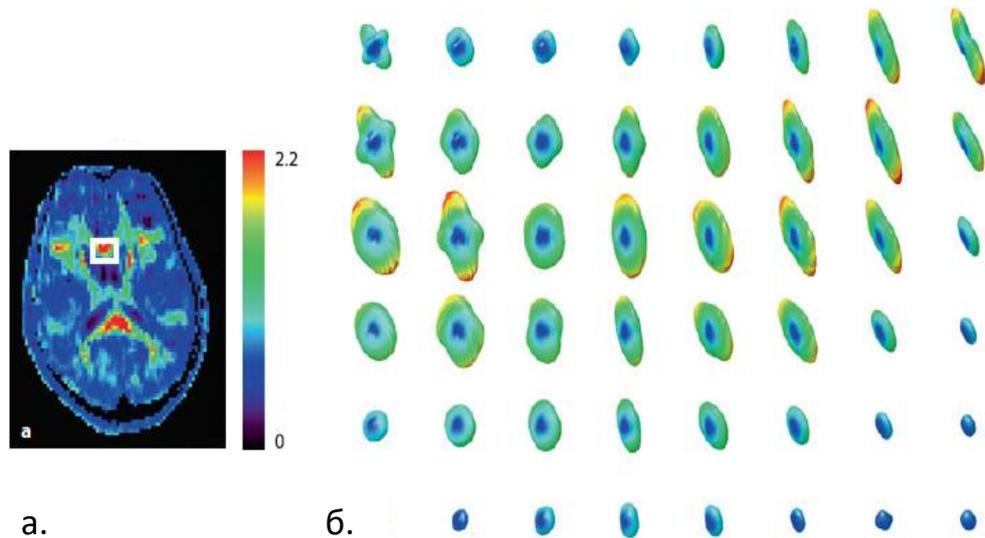


Рисунок 45 – Представление диффузионного тензора в рамках модели куртозиса [206]

Примечание. *а* – аксиальная проекция представления тензора. Куртозис может быть интерпретирован как мера отклонения диффузии от свободной, гауссовой диффузии: самая большая величина куртозиса в мозолистом теле (плотно упакованные нервные волокна), а наименьшая – в желудочках (диффузия достаточно свободная). *б* – геометрическая интерпретация тензоров куртозиса для обозначенного на изображении *а* в области мозолистого тела пространства. Куртозис наиболее значителен в перпендикулярном по отношению к волокнам направлении.

Потеря сигнала при использовании диффузионно-куртозисной модели:

$$S(\mathbf{r}) = S_0(\mathbf{r})e^{-b\mathbf{D}(\mathbf{r})+b^2D^2K/6} . \quad (163)$$

3.2. Интерпретация тензора диффузии молекул воды в вокселе изображения МРТ

В разделах «Обзор литературы» и «Материалы и методы» (пункт 2.3) отмечалось, что диффузионное движение в среде может быть геометрически описано областью (объемом), в рамках которой происходит движение молекул воды.

В виду того, что \mathbf{D} является симметричным, положительно определенным тензором второго ранга, то он может быть разложен на собственные вектора (образующие ортогональный базис) и на вещественные собственные значения:

$$\mathbf{D} = \mathbf{E} \cdot \Lambda \cdot \mathbf{E}^{-1}, \quad (164)$$

$$\mathbf{E} = [\mathbf{e}_1 \ \mathbf{e}_2 \ \mathbf{e}_3] \text{ и } \Lambda = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix}. \quad (165)$$

Обычно собственные значения для удобства расставляют в порядке возрастания $\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$, так, чтобы наибольшее значение являлось первым. Часто собственный вектор, которому соответствует наибольшее собственное значение, называют главным направлением диффузии и полагаются, что он направлен по касательной (или тангенциально) к пучку нервных волокон.

Из теории следует, что в случае тензорной модели тензор как математический объект $\mathbf{D} = \mathbf{D}(\mathbf{r}, \tau)$ представляет собой ковариационную матрицу, которая характеризует поступательное смещение молекулы воды. Помимо этого, геометрически тензор диффузии может быть геометрически интерпретирован эллипсоидом (рисунок 46), являющимся, по сути, изоповерхностью плотности вероятности диффузии молекул воды (154). Следовательно, согласно уравнениям (164), (165) главные оси эллипсоида и соответствующие им коэффициенты диффузии определены собственными векторами \mathbf{e}_i и собственными значениями λ_i ($i = 1, 2, 3$) тензора \mathbf{D} соответственно [212].

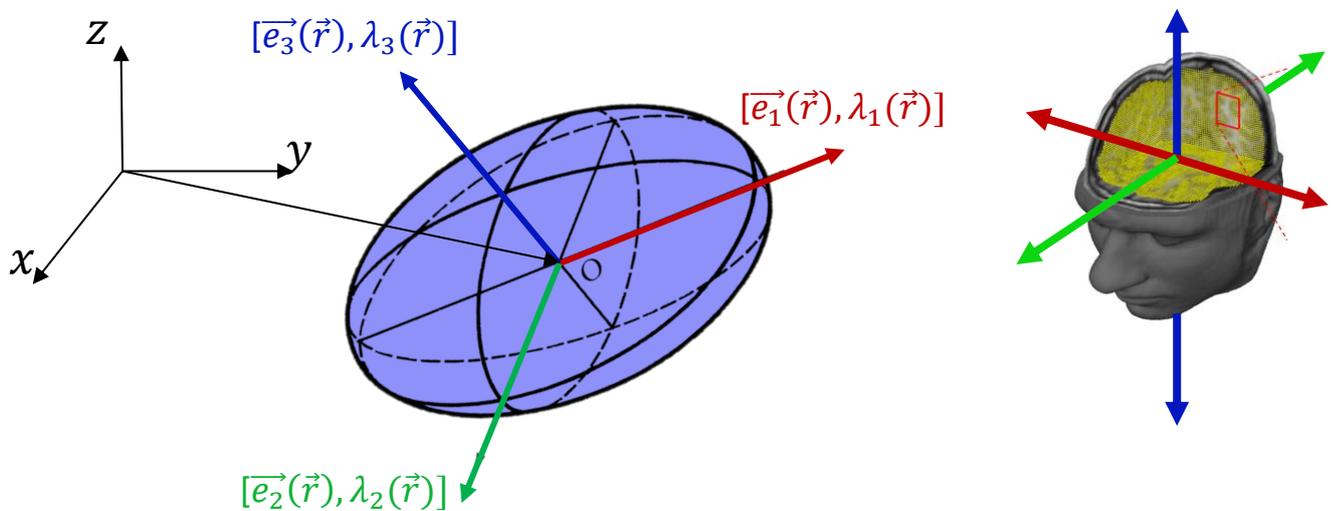


Рисунок 46 – Эллипсоид диффузии молекул воды. Его главные оси определены собственными векторами тензора диффузии

Важно отметить, что под названием эллипсоид диффузии может скрываться любой объем, полученный путем растяжения сферы по трём осям. Это будет зависеть от собственных значений тензора диффузии. Если $\lambda_1 \approx \lambda_2 \approx \lambda_3$, то есть в случае свободного, неограниченного движения молекул, изоповерхность будет представлять собой сферу, которая при наличии структуры, препятствующей движению молекул, будет сжиматься в перпендикулярном этой структуре направлении (например, при $\lambda_1 \approx \lambda_2 \gg \lambda_3$, объём в пространстве будет представлять собой «блин»).

Для расчёта тензора диффузии (18), в общем виде, необходимо получить компоненты тензора диффузии в каждом вокселе на основе интенсивности сигнала с $b = 0$ с/мм² (невзвешенный объём) и интенсивности сигнала при приложенных градиентных импульсах. Система уравнений (138), представленная в разделе 3.1, в данной работе решалась с использованием взвешенного метода наименьших квадратов [213]:

$$\overline{\mathbf{D}}(\mathbf{r}) = (\mathbf{G}^T \cdot \mathbf{W} \cdot \mathbf{G})^{-1} \cdot \mathbf{G}^T \cdot \mathbf{W} \cdot \mathbf{B}(\mathbf{r}), \quad (166)$$

где $\overline{\mathbf{D}}(\mathbf{r})$, $\mathbf{B}(\mathbf{r})$ и \mathbf{G} обозначают те же математические структуры, что и в системе уравнений (151), а \mathbf{W} – диагональная матрица (размером $N \times N$, в которой $W_{NN} = S_N^2$), N – число направлений диффузионно-кодирующего градиента.

На рисунке 47 реконструирован объём головного мозга, каждый воксель которого представлен в виде эллипсоида (рисунок 46). Для того, чтобы изображение было наиболее информативным, при построении был выбран порог фракционной анизотропии (будет описана в разделе 3.3) в вокселе в интервале от 0,35 до 1,00. Важно отметить геометрическое повторение эллипсоидами таких структур головного мозга как мозолистое тело (красные эллипсоиды в центре изображений), являющееся плотным пучком нервных волокон, которые соединяют полушария головного мозга, и кортикоспинальный тракт (хорошо прослеживаются синие эллипсоиды на правом изображении рисунка 47), состоящий из нисходящих к конечностям трактов

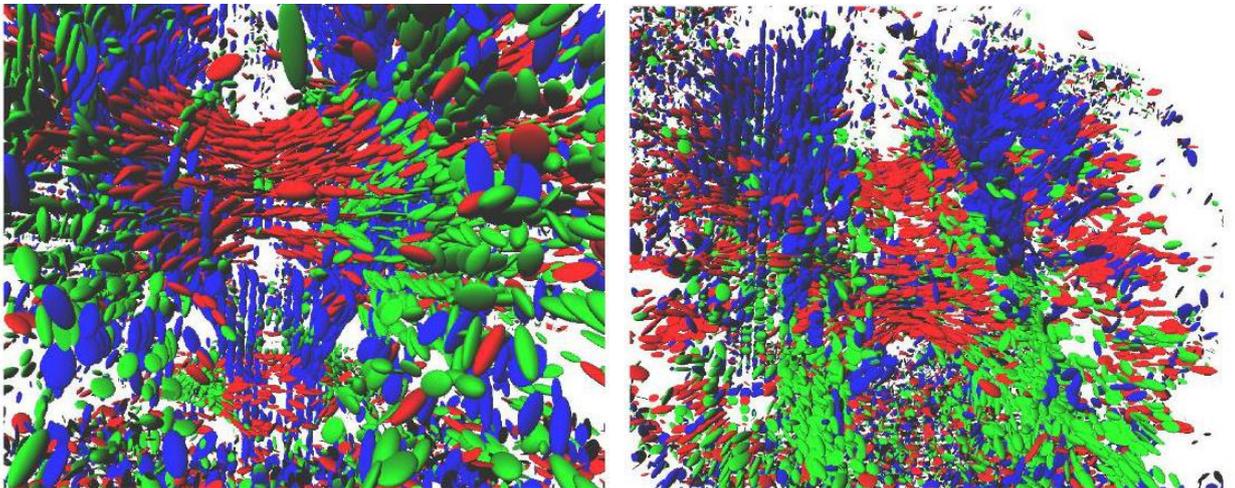


Рисунок 47 – Визуализация геометрической интерпретации тензора диффузии молекул воды

Примечание. Каждый воксель определен эллипсоидом, кодированным цветом согласно главному направлению диффузии.

Для ориентации в пространстве анатомии пациента было введено кодирование цветом в системе RGB, а именно (рисунок 47):

- синий цвет: структуры, в которых главное направление диффузии находится в направлении superior-inferior;
- зеленый цвет: структуры, в которых главное направление диффузии расположено в направлении anterior-posterior;
- красный: структуры, в которых главное направление диффузии расположено слева направо.

3.3. Расчёт физических параметров диффузии молекул воды

Главной особенностью ДВИ по сравнению с морфологическими МРТ является то, что помимо ценной качественной информации диффузионные данные позволяют вычленять количественную информацию, которая открывает перед клиницистом большие перспективы её интерпретации [88-101, 214, 215]. Эта информация может быть извлечена из принципов моделирования диффузии молекул воды в вокселе изображения (раздел 3.1.) и непосредственной интерпретации тензора диффузии (раздел 3.2.), позволяющей получить данные о собственных значениях λ_i ($i = 1,2,3$) тензора \mathbf{D} . Количественная информация представляется в виде общепринятых международным сообществом показателей (для некоторых показателей на данный момент не существует устоявшегося русскоязычного названия, поэтому будут использоваться англоязычные), наиболее часто используемые из которых (часть приведена на рисунке 48):

- 1) Фракционная анизотропия (ФА, англ. FA, Fractional Anisotropy):

Зная собственные значения λ_i и соответствующие им собственные вектора, можно сказать о *направлении с самой большой диффузией*, но не о величине диффузии в целом, поэтому пользуются величинами, которые характеризуют диффузию обобщённо, такими как ФА [216]:

$$FA = \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2}{2(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)}}, \quad (167)$$

где $\bar{\lambda} = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3$. Часто уравнение (167) умножают на $\sqrt{3}$, но удобнее использовать нормированное значение ФА, которое изменяется от 0 до 1. Важно отметить, что эта величина говорит не о том, насколько сильна диффузия в вокселе, а о том, насколько она отличается в разных направлениях. К примеру, если $\lambda_1 \neq 0$, а $\lambda_2 = 0$ и $\lambda_3 = 0$, тогда $FA = 1$, а если $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$, то $FA = 0$. Первому случаю будет соответствовать сильно вытянутый эллипсоид, а второму – сфера.

- 2) Относительная анизотропия (ОА, англ. RA, Relative Anisotropy) [216]:

$$OA = \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}}. \quad (168)$$

- 3) Измеряемый коэффициент диффузии (ИКД, англ. ADC, Apparent Diffusion Coefficient)

По аналогии с T_1 ВИ и T_2 ВИ для того, чтобы ДВИ были полностью взвешены по диффузии, необходимо подобрать параметры ИП для отображения процессов диффузии молекул воды с подавлением других свойств тканей. Поэтому в ИП ДВИ используется длинное TR для уменьшения эффекта T_1 . Время TE поддерживается как можно более коротким, однако введение градиентного импульса диффузии после 180° РЧ-импульса требует его увеличения. В связи с этим ДВИ являются взвешенными также и по T_2 . Для того, чтобы устранить влияние T_2 эффекта и соответственно получить более точное представление об ограничении диффузии в тканях было предложено использование измеряемого коэффициента диффузии.

Оценка ИКД [216] осуществляется путем измерения величины потери сигнала между изображениями, полученными с использованием различных значений b -фактора (различных степеней взвешивания):

$$\text{ИКД} = -\frac{\ln\left(\frac{S}{S_0}\right)}{b}, \quad (169)$$

где S – интенсивность сигнала при $b \neq 0$, и S_0 – интенсивность диффузионно-невзвешенного изображения при $b=0$.

ИКД представляет собой *количественную оценку диффузионной способности* молекулы воды в биологической ткани.

По литературным данным [218-220] значение ИКД для базальных ядер (глубинное серое вещество) варьируется в пределах $(0,7 - 0,85) \cdot 10^{-3}$, мм²/с, для коры головного мозга (кортикальное серое вещество) - $(0,8 - 1,0) \cdot 10^{-3}$, мм²/с, для спинномозговой жидкости - $(3,0 - 3,4) \cdot 10^{-3}$, мм²/с.

ИКД зависит от процессов диффузии в различных структурах, внутриклеточных и межклеточных пространствах. И на данный момент уже есть представление об абсолютных величинах, служащих для уточнения диагноза и тактики лечения (таблица 8).

4) След тензора диффузии $\text{Tr}(D)$ [216]

Данный параметр даёт *представление об общей диффузии* в конкретном вокселе и вычисляется как сумма трех собственных значений $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ вдоль трёх направлений или как сумма диагональных элементов D (D_{xx}, D_{yy}, D_{zz}):

$$\text{Tr}(D) = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 = D_{xx} + D_{yy} + D_{zz}. \quad (170)$$

5) Коэффициент средней диффузии MD (Mean Diffusivity) [216] характеризует *общее среднеквадратичное смещение молекул*:

$$MD = \frac{\text{Tr}(D)}{3} = \frac{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)}{3} = \frac{(D_{xx} + D_{yy} + D_{zz})}{3}. \quad (171)$$

б) Другой способ описания диффузии выражается коэффициентом объёмной доли (англ. VR, Volume Ratio) [216] и может рассматриваться как отношение объема эллипсоида к объему сферы с тем же коэффициентом MD

$$VR = \frac{\lambda_1 \lambda_2 \lambda_3}{\lambda}. \quad (172)$$

Таблица 8 – Данные измеряемого коэффициента диффузии для различных веществ и структур $X \pm m$ по данным [135, 217]

Структура/вещество	ИКД·10 ⁻³ , мм ² /с
Чистая вода	2,6 ± 0,21
Солидная доброкачественная опухоль	>1,5
Белое вещество	0,84 ± 0,11
Мозолистое тело	0,75 ± 0,15
Таламус	0,83 ± 0,14
Паренхима мозжечка	0,83 ± 0,17
<i>Для анапластических астроцитом</i>	
Солидная опухоль, накапливающая контрастное вещество	1,23 ± 0,32
Опухоль, не накапливающая контрастное вещество	1,18 ± 0,25
Киста в опухоли	2,66 ± 0,51
Перитуморальный отёк	1,53 ± 0,18
<i>Для глиобластом</i>	
Солидная опухоль, накапливающая контрастное вещество	1,18 ± 0,29
Опухоль, не накапливающая контрастное вещество	1,21 ± 0,21
Некротический отёк	2,14 ± 0,56
Киста в опухоли	2,68 ± 0,51
Перитуморальный отёк	1,59 ± 0,09
Белое вещество мозга на контрлатеральной стороне	0,82 ± 0,04

7) Осевая (или продольная/параллельная) диффузия [216] представляет собой коэффициент диффузии вдоль главной оси диффузионного эллипсоида и определяется как $\lambda_{\parallel} = \lambda_1$.

8) Для выражения коэффициента диффузии перпендикулярно главному направлению диффузии используется понятие радиальной (или поперечной/перпендикулярной) диффузии [216]:

$$\lambda_{\perp} = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2}. \quad (173)$$

9) Геометрические параметры для количественной *оценки формы эллипсоида* диффузии с точки зрения его линейной (C_l), плоской (C_p) и сферической (C_s) составляющих анизотропии [216]:

$$C_l = \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{\lambda_1}, \quad (174)$$

$$C_p = \frac{\lambda_2 - \lambda_3}{\lambda_1}, \quad (175)$$

$$C_s = \frac{\lambda_3}{\lambda_1}, \quad (176)$$

$$C_l + C_p + C_s = 1. \quad (177)$$

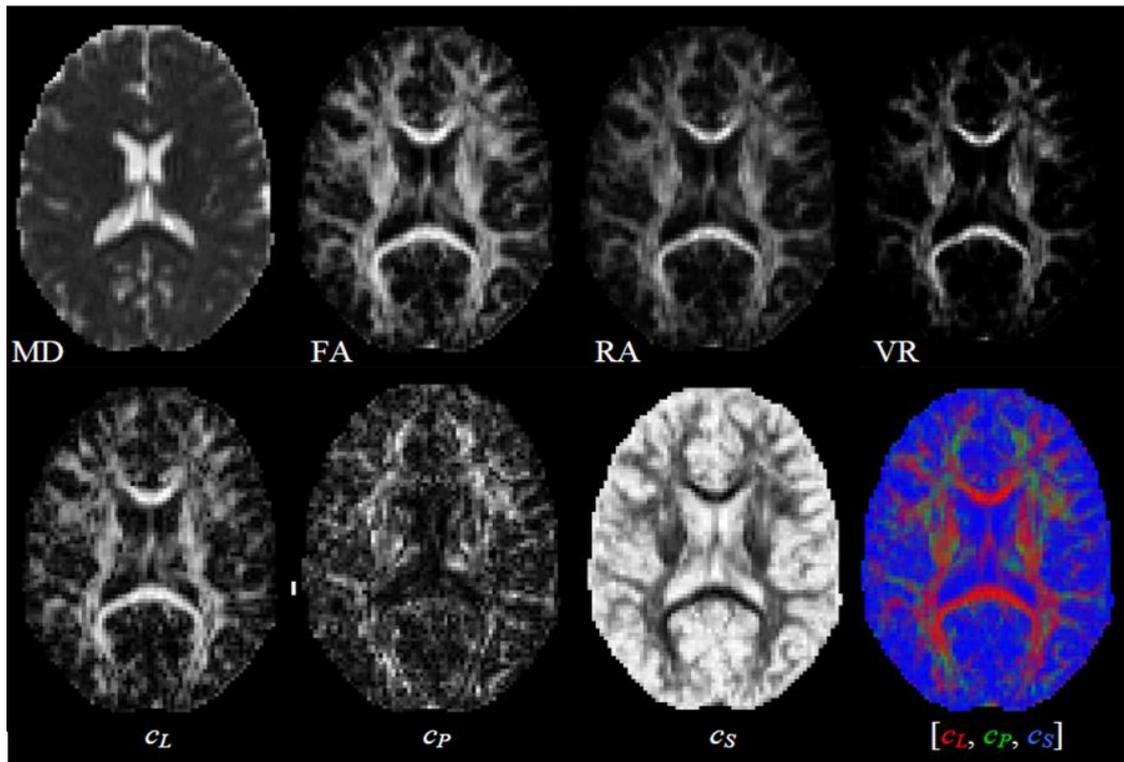


Рисунок 48 – Визуализация распределений различных количественных характеристик диффузии (обозначения параметров приведены на английском языке)

В программном пакете «MRDiffusionImaging» реализован инструмент для расчёта описываемых выше параметров диффузии по ДВИ и ДТИ, а также представлении их в виде пространственного трёхмерного распределения, что будет продемонстрировано в разделе 4.1. следующей главы. Пользователь имеет возможность просматривать значение параметров в вокселе, а также в задаваемой им области.

Выводы к третьей главе

1. В элементарном объёме изображения головного мозга тензор диффузии геометрически интерпретирован с помощью эллипсоида, представляющего собой

изоповерхность плотности вероятности диффузии молекул воды. Эллипсоиды повторяют основные структуры белого вещества головного мозга.

2. Создан инструмент расчёта физических показателей диффузии молекул воды по ДВИ и ДТИ, отражающих морфологические характеристики патологических процессов, а также ориентацию структур в пространстве головного мозга.

ГЛАВА 4. ВИЗУАЛИЗАЦИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ДИФфуЗИОННО-ВЗВЕШЕННЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ МРТ В КОНТЕКСТЕ РАДИОТЕРАПИИ

4.1. Пространственные распределения физических параметров диффузии молекул воды

Для данного раздела материал исследования идентичен главе 3.

На основе полученных данных о собственных значениях тензора диффузии представляется возможным расчёт многих физических параметров. В рамках исследования интерес представляли два показателя: фракционная анизотропия и коэффициент средней диффузии, даваемые выражениями (90) и (94) соответственно. При этом, так как более информативным является представление распределения ФА с кодированием направлений диффузии цветом, то такой вариант визуализации так же возможен в рамках приложения наравне с представлением в градации серого (рисунки 49, 50).

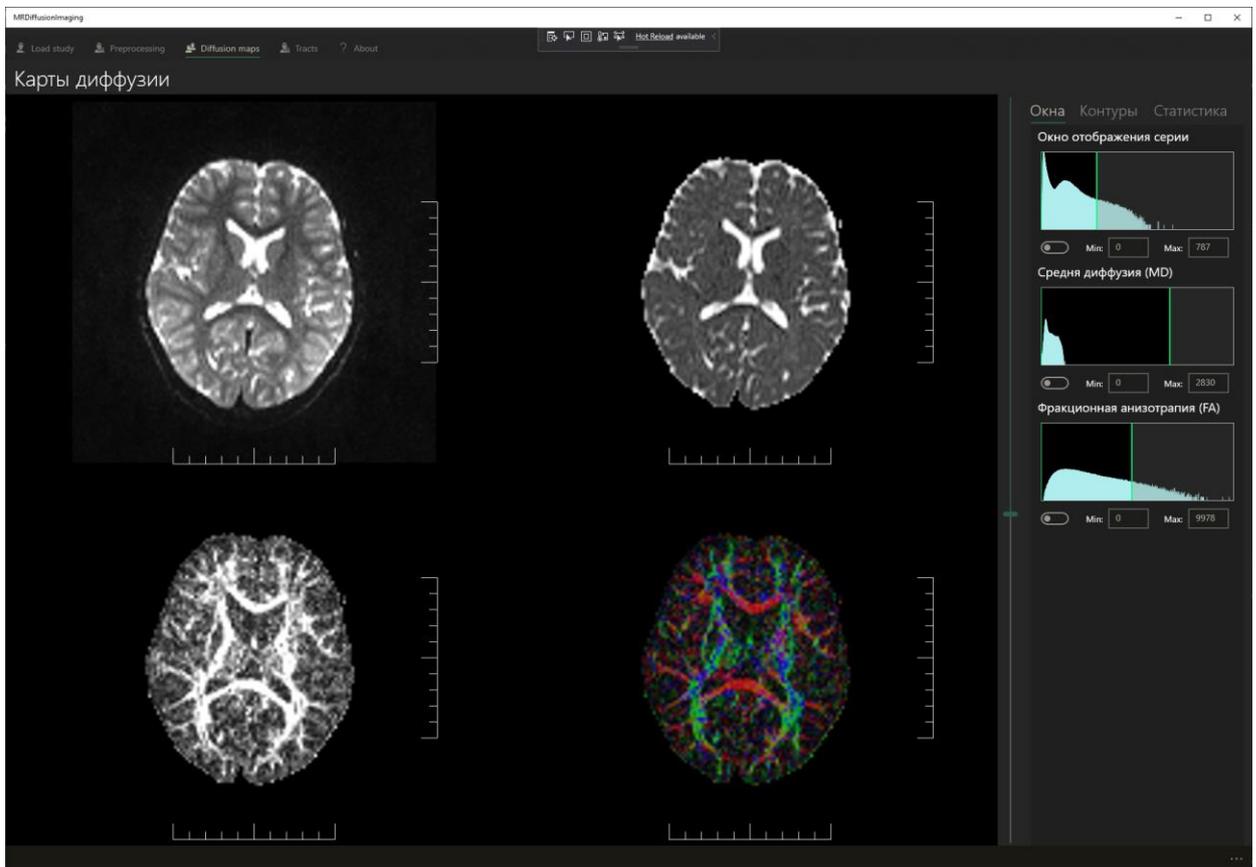


Рисунок 49 – Примеры визуализации количественных распределений диффузии молекул воды в разрабатываемой программной среде

Примечание. Первый ряд: слева – T₂ВИ ($b = 0$ с/мм²), справа – распределение коэффициента средней диффузии. Второй ряд: слева – распределение ФА, справа – распределение ФА, кодированная цветом. Проведено маскирование головного мозга по T₂ВИ.

Необходимо отметить большую разницу в отображении одного и того же среза на распределении разных параметров диффузии. Рассмотрим данный факт на примере пространственных распределений ФА и коэффициента средней диффузии. Так как показатель ФА указывает на степень отклонения диффузии от изотропной, то его более высокие значения в вокселе, выражаемые гиперинтенсивностью сигнала, соответствуют областям с расположенными в них упорядоченными структурами (трактами белого вещества). Таким образом, исходя из того, что ФА выступает в качестве «биомаркера нарушения целостности трактов» [214], низкие значения ФА в опухоли, вероятнее всего, свидетельствуют о практическом отсутствии в ней проводящих путей. Распределение коэффициента средней диффузии устроено несколько иначе: поскольку этот показатель отображает среднеквадратичное смещение молекул воды, диффузия тем выше (среднеквадратичное смещение молекул воды больше), чем более изотропна среда. Отсюда следует, что гипоинтенсивность сигнала отражает большую направленность диффузии в вокселе.

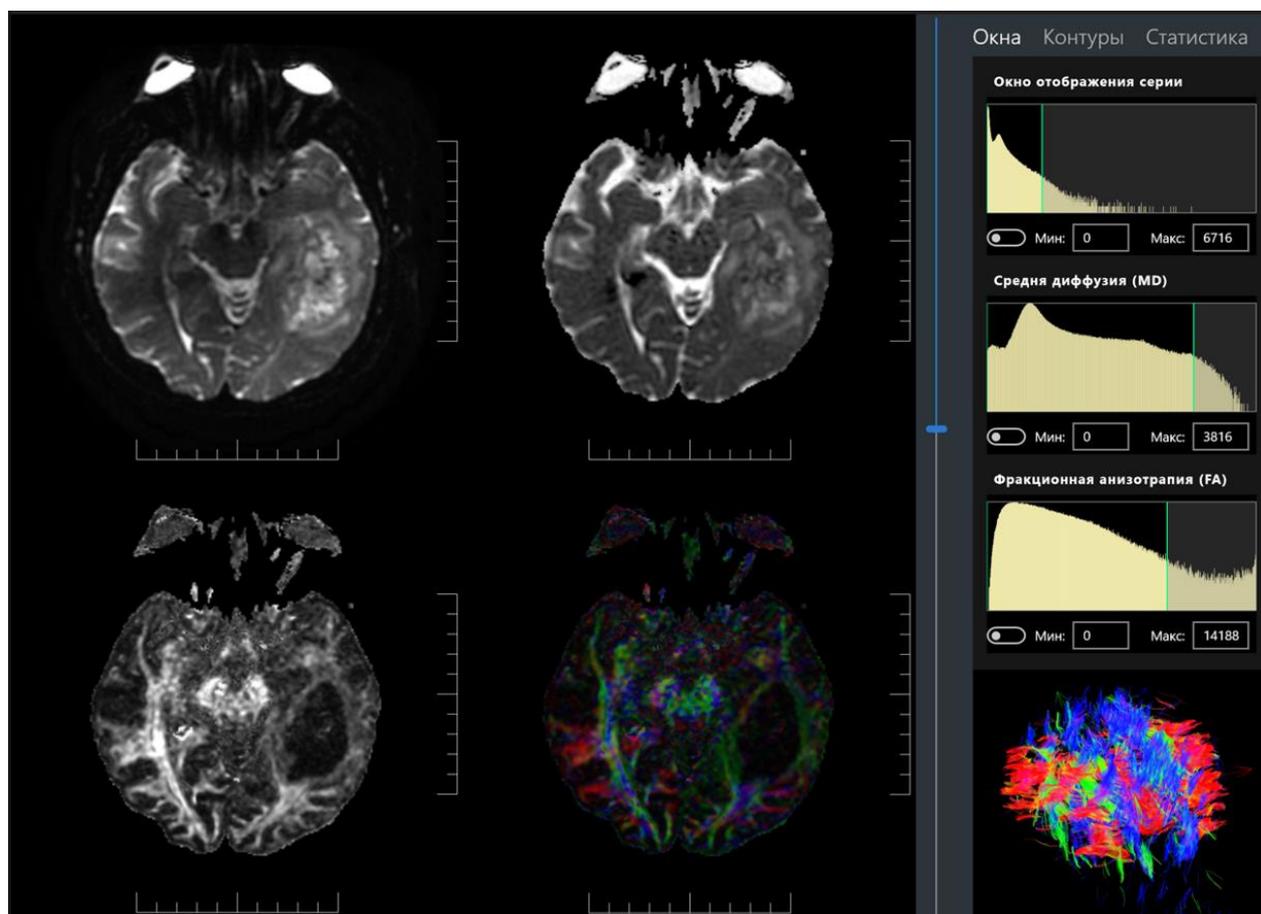


Рисунок 50 – Пространственное распределение параметров для пациента с глиобластомой

Примечание. Первый ряд: слева – T₂ВИ ($b = 0$ с/мм²), справа – распределение коэффициента средней диффузии. Второй ряд: слева – распределение ФА, справа – распределение ФА, кодированная цветом.

4.2. Результаты сегментации изображений головного мозга

Методология проверки результата сегментации изображений головного мозга

В ходе работы были проведены эксперименты по анализу работы алгоритма сегментации ОМІ данных МРТ головного мозга пациентов, материалы которых описаны во второй главе в разделе 2.3. Поскольку общедоступной базы данных сегментированных по ДВИ изображений головного мозга человека на данный момент не существует, то в качестве истинной сегментации (ground truth) была принята сегментация, выполненная вручную рентгенологом-экспертом по T₁ВИ (рисунок 51). Данная модальность МРТ была выбрана в виду наилучшей контрастности по сравнению с другими с точки зрения восприятия человеческим глазом (в отличие от низкоконтрастной ДВИ), что было абсолютно необходимо для получения корректной сегментации. Таким образом, в начале вручную были созданы контуры сегментации изображения головного мозга на 3 типа ткани: 1 – серое вещество, 2 – белое вещество, 3 – спинномозговая жидкость.

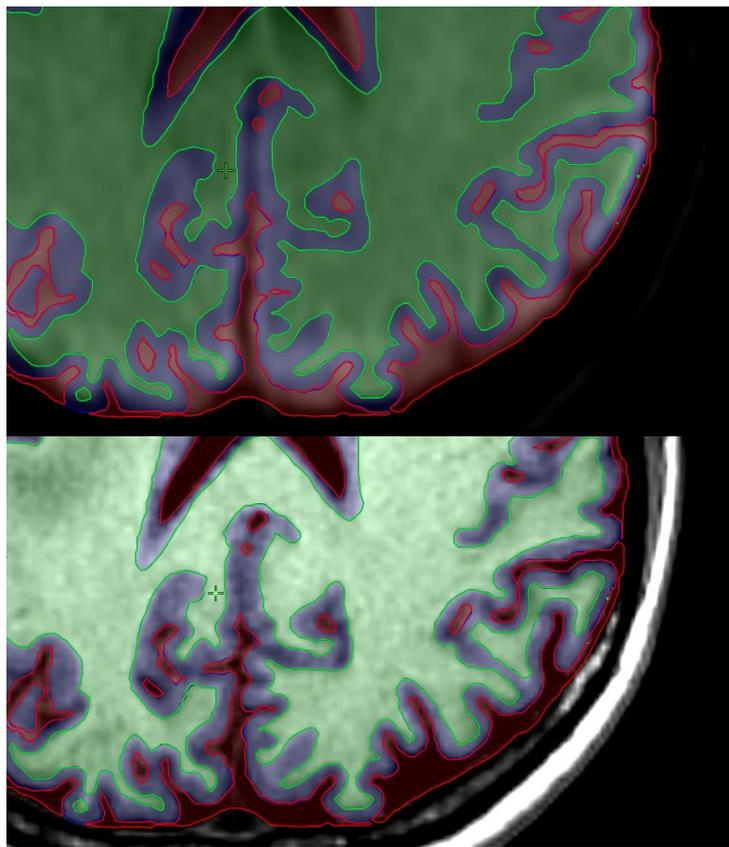


Рисунок 51 – Наложение сегментации изображения головного мозга, выполненной по T₁ВИ (нижнее изображение), на ДВИ (верхнее изображение)

Примечание. Зеленый контур – белое вещество, синий контур – серое вещество, красный контур - спинномозговая жидкость.

На следующем этапе проводилось деформируемая регистрация ДВИ с T₁ВИ для обеспечения согласованности данных. Затем полученные ДВИ подавались на вход алгоритма ОМІ с заданным числом классов сегментации, равным 3, и с разным числом уровней итерации алгоритма. Далее проводилось сравнение контуров, соответствующих истинной и автоматической сегментациям.

На рисунке 51 продемонстрировано наложение истинной сегментации на ДВИ. Разные цвета соответствуют разным классам сегментации: синий – белое вещество, зелёный – серое вещество, красный – спинномозговая жидкость. Для улучшения восприятия анатомии головного мозга заливка контуров была сделана полупрозрачной.

Полученные автоматически сегментированные ДВИ представлены на рисунке 53. Там же организовано сравнение контуров истинной и автоматической сегментаций. Можно отметить, что алгоритм ОМІ визуально хуже работает в областях спинномозговой жидкости, что приводит также к некорректной сегментации других вблизи расположенных тканей (в случае краёв изображения, возможно, связано с вариацией магнитной восприимчивости структур). А также визуально отмечаются ложноположительные результаты в виде точек или небольших областей, например, наличие нескольких вокселей белого вещества внутри желудочков головного мозга.

Валидация работы алгоритма ОМІ автоматической сегментации изображений головного мозга

Для оценки качества работы реализуемого алгоритма коррекции искажений интенсивности и сегментации изображений рассчитывался коэффициент сходства Дайса – Соренсена (англ. Dice-Sorensen coefficient (DSC)), который в общем виде можно представить отношением числа верно сегментированных вокселей и общего числа вокселей:

$$DSC = \frac{2 \cdot (ИС \cap АС)}{ИС + АС}, \quad (178)$$

где ИС – количество вокселей, принадлежащих истинной сегментации, АС – количество вокселей, принадлежащих автоматической сегментации алгоритмом ОМІ, ИС ∩ АС – объём области пересечения истинной и автоматической сегментаций.

В математической форме коэффициент DSC можно представить как:

$$DSC = \frac{2 \sum_{s \in S} TP_s}{\sum_{s \in S} (2TP_s + FN_s + FP_s)}, \quad (179)$$

где TP_s – количество правильно сегментированных вокселей класса s, FN_s – количество вокселей класса s, неверно отнесенных к другому классу, FP_s – количество вокселей, ошибочно отнесенных к классу s (рисунок 52).

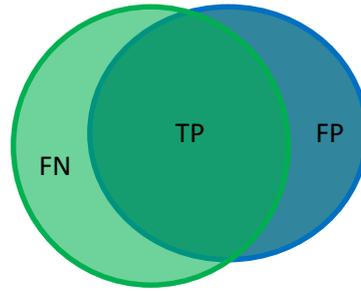


Рисунок 52 – Иллюстрация понятий, использующихся для определения коэффициента DSC

Примечание. Истинная сегментация обозначена зелёным контуром, автоматическая сегментация – синим.

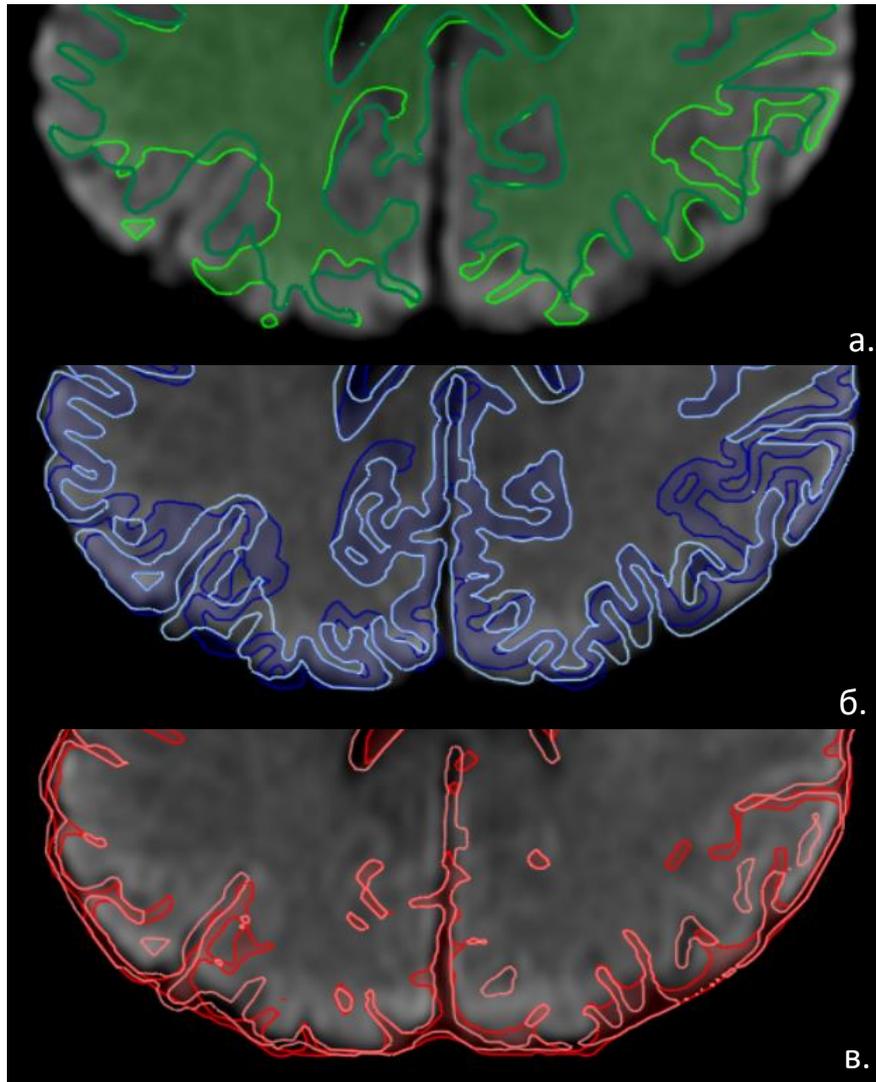


Рисунок 53 – Сравнение результата истинной сегментации и автоматической с использованием алгоритма ОМІ

Примечание. а: сегментация белого вещества: темно-зелёный контур – алгоритм, ярко-зелёный – истинная сегментация; б: голубой контур – алгоритм, синий – истинная сегментация; в: розовый контур – алгоритм; красный – истинная сегментация.

В-первую очередь, необходимо было выяснить, какое количество итераций работы алгоритма приводит к наиболее корректному результату с точки зрения анатомии (таблица 9). Всего было проведено 10 идентичных экспериментов с данными каждого пациента из выборки (рисунок 54).

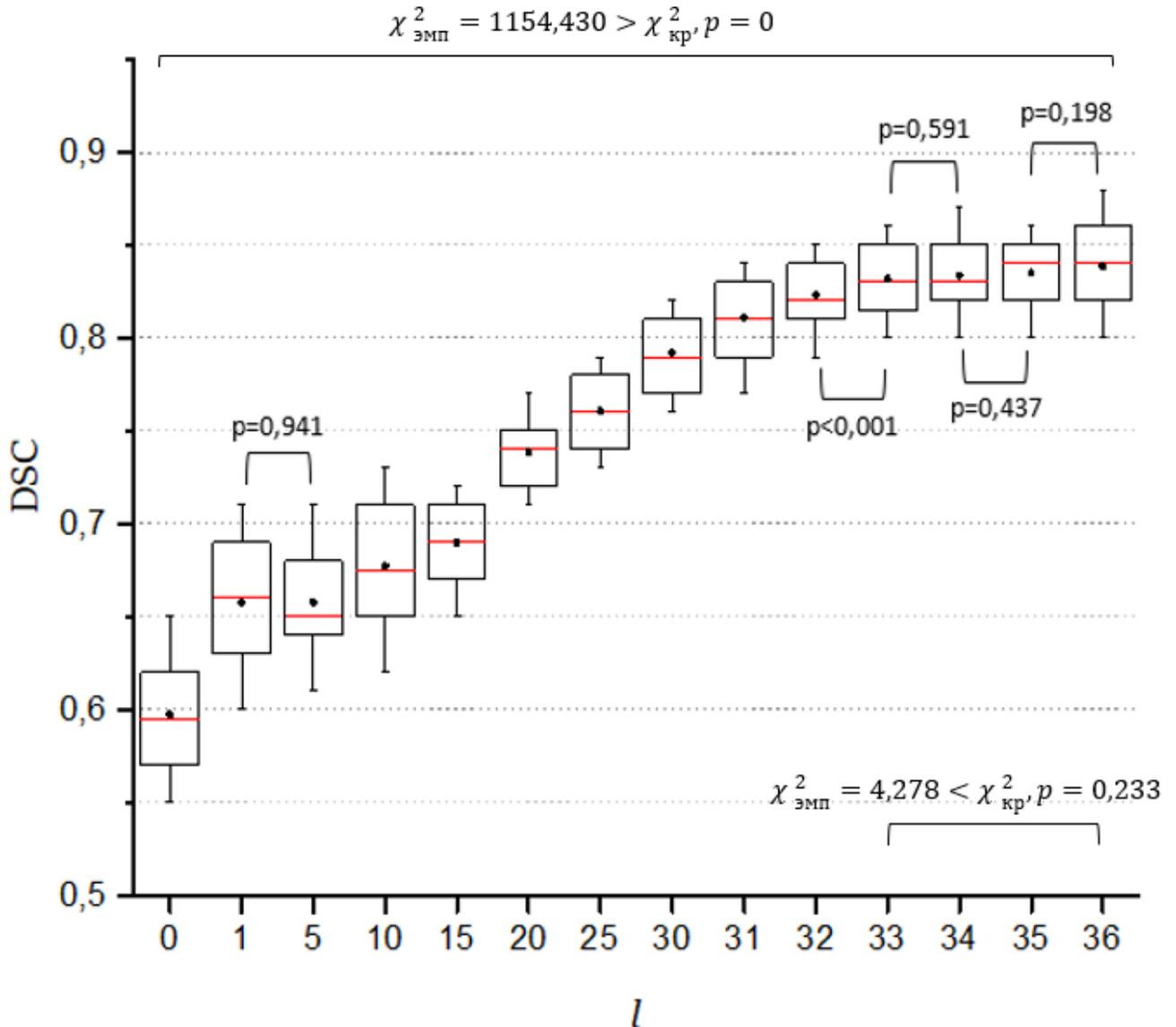


Рисунок 54 – Коэффициент DSC для разных уровней итерации l алгоритма сегментации

Примечание. Точкой обозначено среднее значение DSC, красной линией – медиана DSC.

Для упрощения на рисунке скобкой с уровнем статистической значимости p отмечены только схожие выборки, а также продемонстрировано различие между 32 и 33 уровнями итерации. Для всех остальных выборок $p < 0,001$.

Анализ полученных результатов проводили на основе общепринятых статистических методов в программном пакете OriginPro. Для проверки гипотезы о нормальном законе распределения был использован критерий Колмогорова-Смирнова. При применении данного критерия в качестве нулевой принимается гипотеза H_0 об отсутствии различий между

наблюдаемым распределением и нормальным с такими же параметрами (среднее значение и стандартное отклонение). Таким образом, если достигнутый уровень значимости будет меньше заданного ($p < 0,05$), то нулевая гипотеза отвергается, и распределение может быть отнесено к ненормальному.

Согласно полученным результатам, отражённым на рисунке 54, данные выборки индекса DSC для уровней итерации $l \in \{0, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36\}$ оказались распределёнными ненормально при выбранном уровне статистической значимости, равном 0,05 (рисунок 55).

Для проведения первичной оценки статистической значимости различий DSC на разных уровнях итерации использовался дисперсионный анализ на основе критерия Фридмана ($p < 0,05$). Суть данного критерия заключается не в определении, в каких именно группах наблюдается значимые отличия, а в том, чтобы показать их наличие или отсутствие. При этом в качестве нулевой гипотезы H_0 рассматривается отсутствие отличий между группами. Согласно проведению данного теста для распределения коэффициента DSC по разным уровням итерации гипотеза H_0 была отвернута ($\chi^2_{эмп} = 1154,430 > \chi^2_{кр}, p = 0$), что говорит о статистически значимых различиях между выборками.

Таблица 9 – Оценка коэффициента DSC для алгоритма сегментации OMI на разных уровнях итерации

l	Минимальное значение	Максимальное значение	Me (Q1 – Q3)
0	0,55	0,65	0,60 (0,57 - 0,62)
1	0,60	0,71	0,66 (0,63 - 0,69)
5	0,61	0,71	0,65 (0,64 - 0,68)
10	0,62	0,73	0,68 (0,65 - 0,71)
15	0,65	0,72	0,69 (0,67 - 0,71)
20	0,71	0,77	0,74 (0,72 - 0,75)
25	0,73	0,79	0,76 (0,74 - 0,78)
30	0,76	0,82	0,79 (0,77 - 0,81)
31	0,77	0,84	0,81 (0,79 - 0,83)
32	0,79	0,85	0,82 (0,81 - 0,84)
33	0,80	0,86	0,83 (0,81 - 0,85)
34	0,80	0,87	0,83 (0,82 - 0,85)
35	0,80	0,86	0,84 (0,82 - 0,85)
36	0,80	0,88	0,84 (0,82 - 0,86)

Примечание. Me – медиана выборки, Q1, Q3 – первый и третий квартили.

В качестве более детальной оценки статистической значимости различий между зависимыми выборками с ненормальным распределением использовали непараметрический критерий Вилкоксона. При уровне значимости $p < 0,05$ различие двух сравниваемых величин считали достоверным (рисунок 55).

Для группы $l \in \{33, 34, 35, 36\}$ критерий Фридмана не показал статистически значимых различий ($\chi^2_{\text{эмп}} = 4,278 < \chi^2_{\text{кр}}, p = 0,233$). Отсюда можно сделать заключение, что $l = 33$ является наименьшим уровнем итераций алгоритма, позволяющим получить наиболее корректную автоматическую сегментации. Ему соответствует коэффициент $DSC = 0,83$ (0,81 - 0,85).

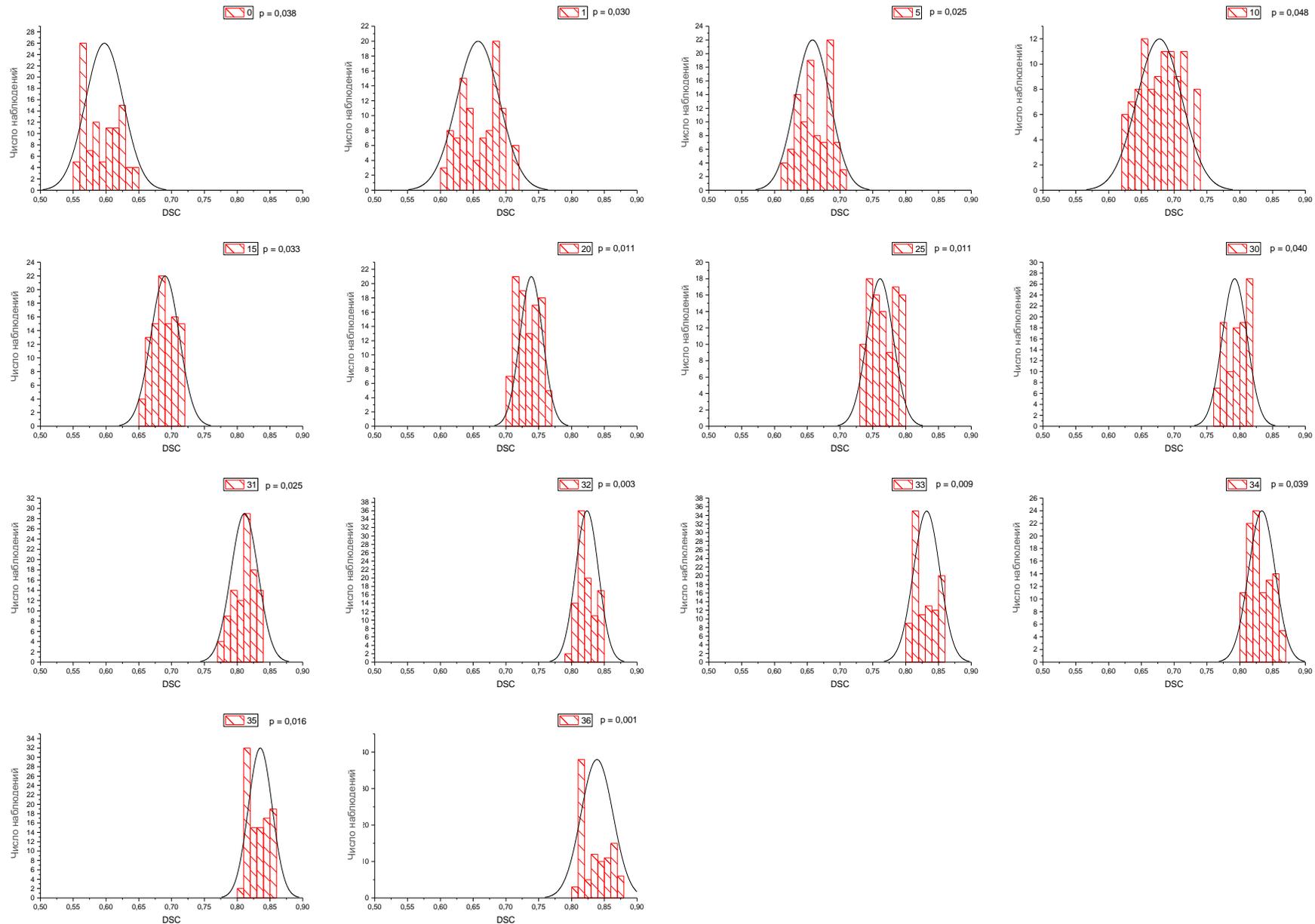


Рисунок 55 – Проверка отличия наблюдаемого распределения индекса DSC от нормального для разных уровней итерации алгоритма сегментации. В правом верхнем углу каждой гистограммы указан уровень значимости p

4.3. Оценка динамических изменений плотноклеточности опухоли в результате проведённого лучевого лечения

Постановка задачи

В простом варианте оценка эффективности лучевой терапии образований головного мозга традиционно проводится путем волнометрии, то есть измерения изменений в их объёме через несколько месяцев после начала терапии. Использование методик визуализации для определения эффективности конкретного лечения потенциально даёт возможность оптимизировать индивидуальное ведение пациента и избежать системной токсичности, затрат и задержек лечения.

В данной работе была проведена попытка реализации инструмента оценки динамических изменений измеряемого коэффициента диффузии, коррелирующего с плотноклеточностью в опухоли [13, 14] (рисунок 56). По данным [11] чувствительность метода составляет $1,01 \times 10^{-7}$ мм²/с. При этом он потенциально даёт возможность предвидеть определённые реакции на количественном уровне и принять соответствующие меры [96, 215, 233].

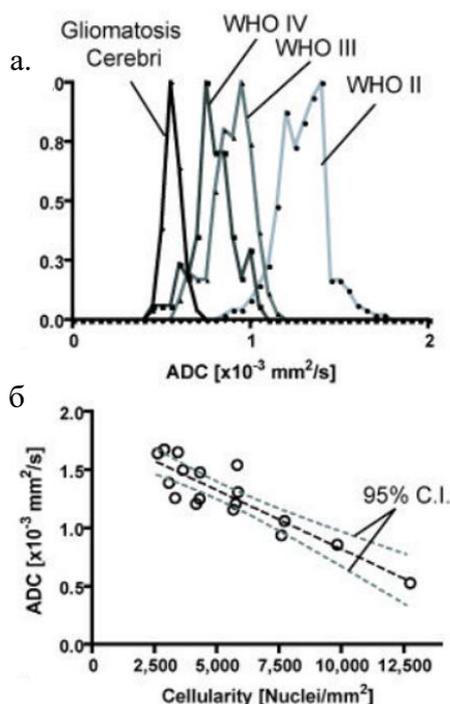


Рисунок 56 – Параметр ИКД для различных степеней злокачественности опухолей (а). Диаграмма рассеяния ИКД (в местах стереотаксической биопсии) и средней плотноклеточности для 17 пациентов (б) [68]

Примечание. а – продемонстрировано снижение ИКД с увеличением степени злокачественности опухоли и плотности её клеток. б – показана статистически значимая корреляция (коэффициент корреляции Пирсона $r^2 = 0,7933$; $p < 0,0001$) ИКД и средней плотноклеточности.

Под плотноклеточностью понимается количество клеток в единице площади питательной среды или в анализируемой пробе.

Материалы и методы

Отбор пациентов и материал исследования

В рамках разработки инструмента и апробации его работы проанализированы данные пациентов, прошедших курс лучевого лечения с января 2018 г. по декабрь 2022 г. в отделении радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России по поводу глиобластомы (WHO grade IV) в режиме 30 фракций по 2 Гр, подводившихся с трёх некомпланарных арок технологией VMAT на аппарате Varian TrueBeam. Необходимым было наличие данных ДВИ и ИКД до и после момента лучевого лечения (обозначим моментом времени t).

В рамках стандартного протокола лучевого лечения данной группе пациентов были выполнены топометрические МРТ (морфологические T₁ВИ с контрастным усилением, T₁ВИ, T₂ВИ и FLAIR), ДВИ, и компьютерная томография (КТ) для расчёта плана лучевого лечения в системе дозиметрического планирования Eclipse.

Методология исследования

Все изображения ДВИ и ИКД были предварительно обработаны с целью коррекции искажений и шумоподавления с использованием разработанных алгоритмов, описанных в главе 2. На первоначальном этапе проводилась и визуально верифицировалась регистрация пространственных распределений ИКД в момент времени t и того, относительно которого производился анализ. Затем рассчитывалось «динамическое распределение ИКД» путём вычитания одного пространственного распределения ИКД, выполненного на момент поступления пациента на лечение (обозначают как базовое) из другого, сделанного в текущий момент времени. При этом каждый воксель полученного изображения кодировался цветом в зависимости от величины изменения ИКД относительно базового уровня: синие воксели – снижение значения ИКД более, чем на $0,4 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, свидетельствующее об увеличении плотности клеток в опухоли (гиперцеллюлярность); красные воксели – увеличение значения ИКД более, чем на $0,4 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, демонстрирующее снижение плотности клеток в опухоли (гипоцеллюлярность); зеленые воксели – отсутствие статистически значимых изменений в значениях ИКД, то есть изменения в пределах $0,4 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$. Таким образом, формируется пространственное распределение Δ ИКД.

Порог для Δ ИКД = $0,4 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ был выбран на основе более ранних публикаций [215] и представляет собой 95 % доверительный интервал для смеси нормальных серого и белого

вещества у 69 пациентов с опухолями различной степени злокачественности и временными интервалами наблюдения от 1 недели до 1 года после начала лучевого лечения.

Результаты

Пример реализации инструмента представлен на рисунке 57. В ходе его апробации в клинике не было замечено проявлений, не отмечающихся на других типах изображений. Вероятно, требуется пересмотр величины порога ДИКД. На рисунке 57 продемонстрированы МРТ в режимах ДИКД, T₁ВИ+С и FLAIR пациента с глиобластомой до и спустя 1 и 3 месяца после прохождения стандартного курса радиотерапии в режиме 30 фракций по 2 Гр. По данным ДИКД через 3 месяца после лучевой терапии отмечается зона гипоцеллюлярности ниже основного очага (красный круг в 3 столбце, а), что может свидетельствовать о возникновении отека опухоли. Эта информация подкрепляется усилением сигнала в рассматриваемой зоне по FLAIR (третий столбец, в). Картина отёка становится ещё более чёткой спустя ещё 2 месяца.

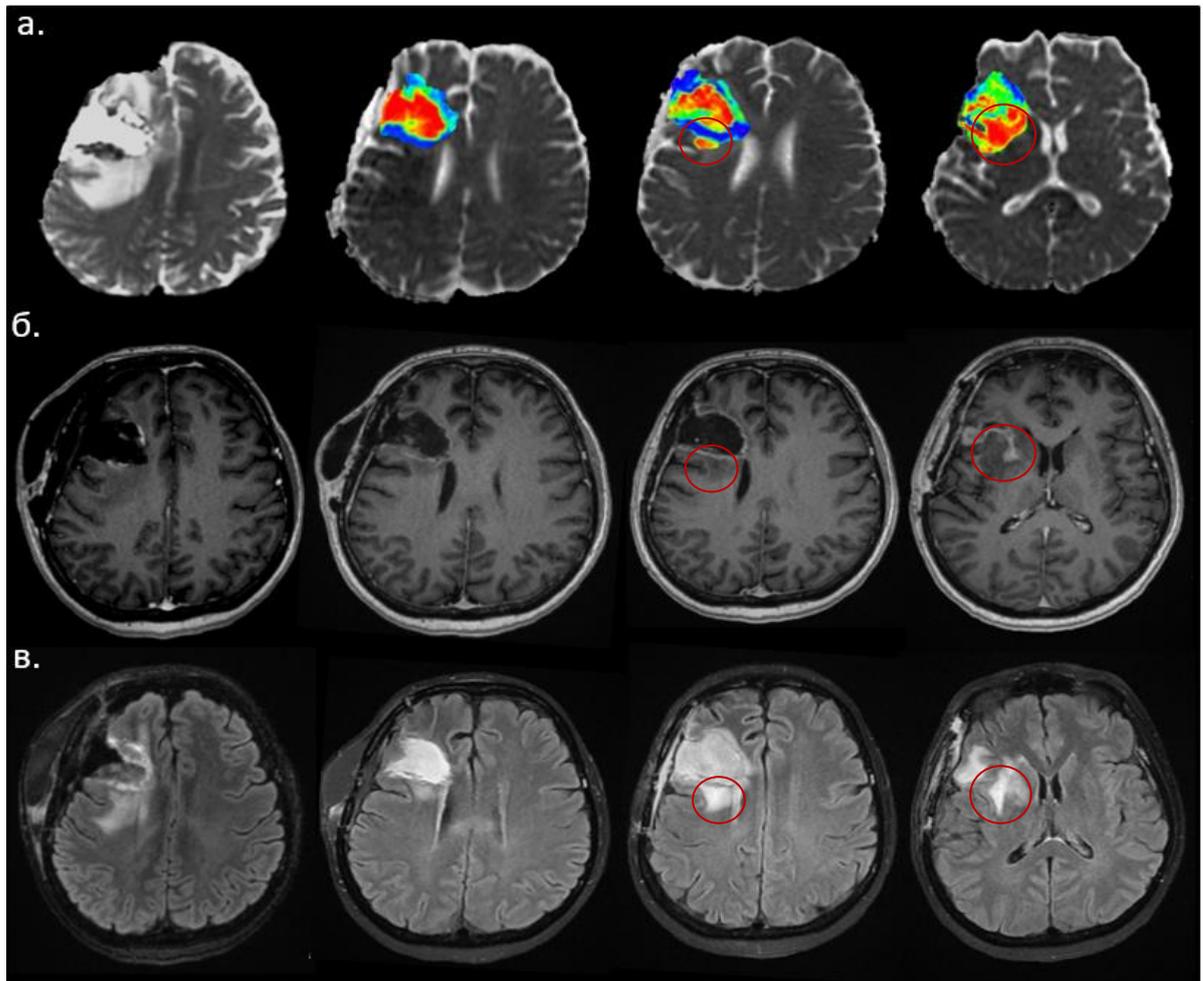


Рисунок 57 – Динамика данных МРТ пациента с глиобластомой на распределении ДИКД (а), T₁ВИ+С (б) и FLAIR (в)

Примечание. Первый столбец соответствует изображениям до начала лучевого лечения, второй – через 1 месяц после радиотерапии, третий и четвёртый (разные срезы одного и того же

исследования) – через 3 месяца после радиотерапии. От столбца к столбцу представлены разные срезы головного мозга, демонстрирующие особенности, присущие данному временному периоду.

Также в ходе работы было выявлено, что реализация подобного инструмента возможна только при использовании исследований, выполненных на одном и том же МР-томографе с использованием одного и того же протокола сканирования (при этом система должна быть откалибрована). В противном случае, появляется необходимость провести перенормировку яркостей с целью максимального исключения различия в абсолютных единицах путем совмещения кумулятивных гистограмм и умножением яркостей на константу для серии. Критерием совмещения может быть совпадение медианных яркостей.

На текущем этапе проекта было принято решение отложить реализацию данной задачи на будущее. Несмотря на отрицательный результат данного раздела, удовлетворительным стало наличие промежуточного в рамках данной задачи инструмента, позволяющего оценивать динамику опухоли на основе согласования и сопоставления большого числа изображения, выполненных для одного пациента в разные моменты времени (рисунок 58). Несмотря на необходимость такого функционала, он не был полноценно ранее реализован ни в одном DICOM –viewer(e).

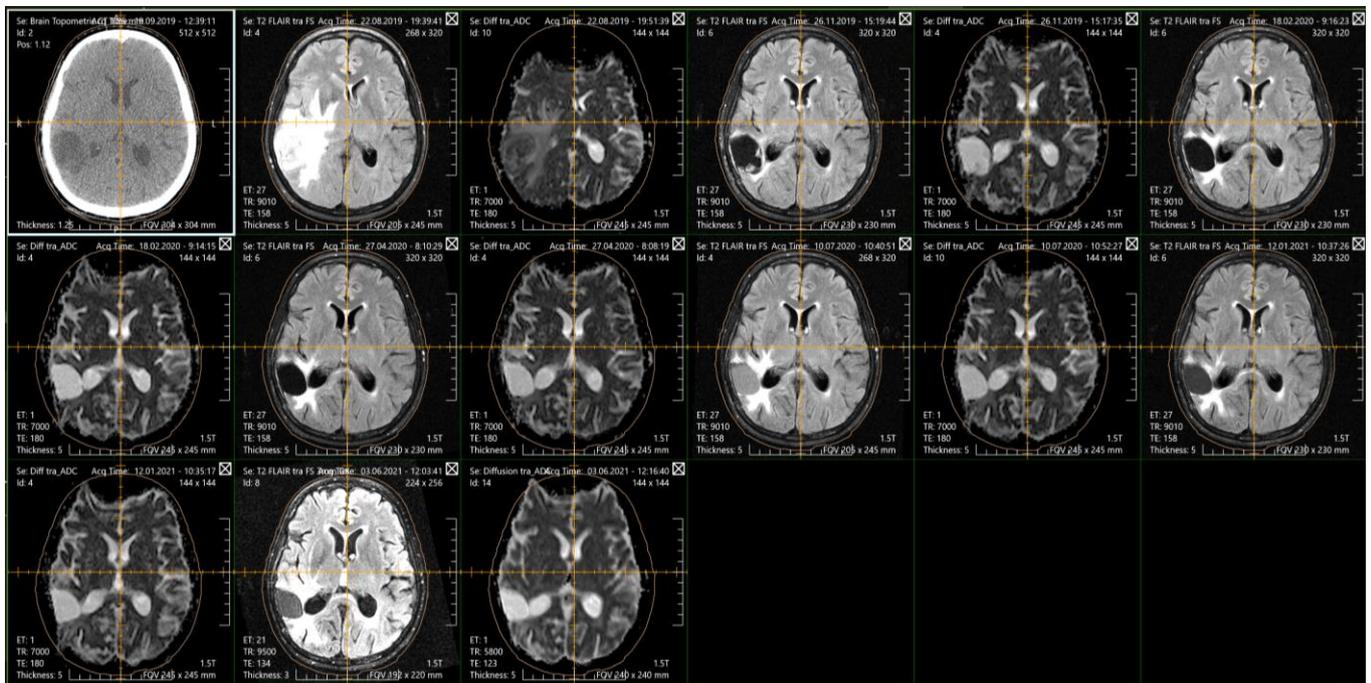


Рисунок 58 – Пример работы инструмента согласования выполненных в разные моменты времени исследований для одного и того же пациента

4.4. Анализ изменения характеристики областей белого вещества головного мозга при воздействии ионизирующего излучения

Постановка задачи

С точки зрения клинических проявлений лучевые реакции в малом объёме головного мозга, в основном, не оказывают большого влияния. Однако их возникновение в функционально значимых зонах может быть фатальным, в частности, может приводить к развитию выраженных нарушений неврологического характера [221]. Острые радиационно-индуцированные реакции (от нескольких дней до нескольких недель), как правило, обладают транзиторностью и поддаются консервативной терапии. Исследованиями последних десятилетий [222-223] было продемонстрировано, что поздние лучевые повреждения головного мозга являются основной причиной развития осложнений радиотерапии, поскольку зачастую носят необратимый характер и склонны к прогрессии во времени.

Работы по морфологическому исследованию материалов пациентов с лучевыми повреждениями головного мозга показали разрушение осевых цилиндров нервных волокон, некроз белого вещества, гипертрофию эндотелия [224], очаги демиелинизации, микрогеморрагии из телеангиэктатически расширенных сосудов [225, 236], умеренную лимфоцитарную и макрофагальную инфильтрацию и реактивный глиоз по периферии [226]. При этом демиелинизация может иметь как очаговый, так и сливной характер. Согласно классификации F. Fazekas [227], существует шесть степеней поражения белого вещества (лейкоэнцефалопатии), начиная от минимальных очагов и заканчивая крупными (зачастую сливными) поражениями и некрозом. Лучевые повреждения часто имитируют продолженный рост опухоли, по причине чего их дифференциальная диагностика представляет сложную проблему.

Анализ радиационно-индуцированной реакции областей белого вещества головного мозга по медицинским изображениям является одним из наиболее востребованных направлений для оценки результатов лучевой терапии, чему способствует постоянное развитие методик радиомикки [25, 228]. Безусловно, метрики, например, ФА, среднего коэффициента диффузии и поперечной диффузии являются более информативными с точки зрения определения направленности диффузии, однако для их расчёта требуется обязательное получение ДВИ во многих неколлинеарных направлениях градиента g_k ($k = 1, \dots, N$) (техника получения ДТИ, HARDI CSD, ДКИ и других). На данный момент такие исследования выполняются, по большей части, в рамках научных проектов или по запросу профильных специалистов. Пространственное распределение ИКД возможно рассчитать, получив всего два ДВИ с разными значениями b -фактора, что выполняется рутинно любым клинико-диагностическим центром.

Согласно литературным данным [135, 217] для нормального белого вещества головного мозга диапазон ИКД составляет $(0,60 - 1,05) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, а среднее значение ИКД = $(0,84 \pm 0,11) \cdot 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$.

Материалы и методы

Отбор пациентов

В работе проанализированы материалы 812 пациентов, прошедших курс лучевого лечения с января 2018 г. по декабрь 2022 г. в отделении радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России по поводу глиобластомы (WHO grade IV).

Критериями включения пациентов в исследование являлись: 1) гистологическая верификация глиобластомы; 2) первичное лучевое лечение; 3) прохождение курса фракционированной радиотерапии в режиме 30 фракций по 2 Гр; 4) облучение тремя некомпланарными арками технологией VMAT на аппарате Varian TrueBeam; 5) наличие данных ДВИ и ИКД, выполненных на одном и том же томографе (с использованием одного и того же протокола сканирования) до момента лучевого лечения и в последующих временных интервалах: через 2 – 3, 4 – 6 и 9 – 11 месяцев после окончания курса радиотерапии. Данные периоды были выбраны по значимости лучевых повреждений.

Критериями исключения служили: 1) низкий функциональный статус (индекс Карновского (KPS) < 60) на момент лучевой терапии, а также наличие сопутствующих соматических заболеваний в стадии декомпенсации; 2) распространенность поражения головного мозга более, чем на три анатомические области, а также поражение ствола головного мозга.

Таким образом, для исследования из 812 пациентов было отобрано 10. Лечебные и демографические характеристики показаны в таблице 10.

Таблица 10 – Характеристики отобранной группы пациентов

Характеристика	Число пациентов (%)
Пол	
<i>Мужской</i>	4 (40)
<i>Женский</i>	6 (60)
Гистология - глиобластома	10 (100)
	Среднее значение (интервал изменения)
Средний возраст, лет	60 (51 – 68)
Средний объём PTV мишени, см ³	234,6 (45,1 – 425,7)
Средний объём CTV мишени, см ³	199,3 (32,2 – 363,2)
Предписанная доза, Гр	60

Примечание. PTV – планируемый объём мишени, CTV – клинический объём мишени.

Материал исследования

В рамках стандартного протокола лучевого лечения данной группе пациентов были выполнены топометрические 1,5 Тл МРТ (морфологические T₁ВИ с контрастным усилением, T₁ВИ, T₂ВИ и FLAIR), ДВИ (ИКД рассчитывалось) и КТ для разработки плана лучевого лечения в системе дозиметрического планирования Eclipse.

В качестве материала исследования рассматривались данные отобранных согласно описанным выше критериям пациентов в каждый из 4 моментов времени t : до начала курса радиотерапии, через 2 – 3, через 4 – 6 и 9 – 11 месяцев после окончания курса радиотерапии. Поскольку данный анализ носил ретроспективный характер, необходимо было исключить влияние разнородности параметров получения данных ДВИ и ИКД: TR, TE, толщина среза изображения, FOV, размер вокселя и другие. Для этого рассматривалось процентное изменение ИКД в вокселе относительно уровня ИКД до начала лучевого лечения. Согласно этому значение $\Delta\text{ИКД} = 0\%$ соответствует базовому уровню диффузии молекул воды в области белого вещества до воздействия ионизирующим излучением.

В работе [198] было показано, что ДВИ с разными значениями b -фактора обладают характерной чувствительностью. А именно, ДВИ с высокими значениями (≥ 3000 с/мм²) b -фактора более чувствительны к диффузии молекул воды во внутриаксональном пространстве, благодаря чему используются для лучшего понимания природы изменений белого вещества при разного рода патологии головного мозга, включая болезнь Альцгеймера, шизофрению, рассеянный склероз, аутизм и инсульт. ДВИ с низким значением b -фактора (< 1000 с/мм²) способны лучше описывать диффузию молекул воды во внеклеточном пространстве, что способствует выявлению биологических процессов, участвующих в развитии белого вещества, а также увеличения внеклеточного объема и нейровоспаления. В связи с этим в данной работе также было исследовано влияние b -фактора, то есть степень взвешенности изображения по диффузии, на оценку реакции областей белого вещества.

Поскольку получение изображений со множеством b -факторов не всегда возможно реализовать в клинике ввиду ограниченности ресурсов, в рамках данного исследования был разработан инструмент расчёта симулированных распределений ИКД на основе теоретических зависимостей, описанных в разделе 1.5 (в частности, формулы 26 и 27). Код представлен в приложении.

Для каждого ДВИ со значением $b = 1000$ с/мм² (также использовалось изображение с $b = 0$ с/мм²) были дополнительно сгенерированы изображения с $b = 500$ с/мм² и $b = 3000$ с/мм². Максимальное значение $b = 3000$ с/мм² было выбрано из соображений того, что при $b \geq 4000$ с/мм² сигнал некорректно описывать моно-экспоненциальной функцией [198].

Методология исследования

Все изображения ДВИ и ИКД были предварительно обработаны с целью коррекции искажений и шумоподавления с использованием разработанных алгоритмов, описанных в главе 2. Сегментация изображений головного мозга по данным ДВИ была реализована согласно методике, описанной и продемонстрированной в разделах 2.3 и 4.2 соответственно. В рамках данного исследования основной интерес представляло выделение области белого вещества. Исследуемая область включала все белое вещество за вычетом планируемого объёма опухоли (PTV) (рисунок 59), ложа опухоли, хирургической полости и хирургических рубцов, которые были подвергнуты цензуре радиотерапевтом-экспертом вручную у каждого пациента. Для избегания эффекта частичного объёма на краях в алгоритме была использована модель 6-ти связанных соседних вокселей, то есть тех соседей, которые были классифицированы как белое вещество на более ранних этапах алгоритма.

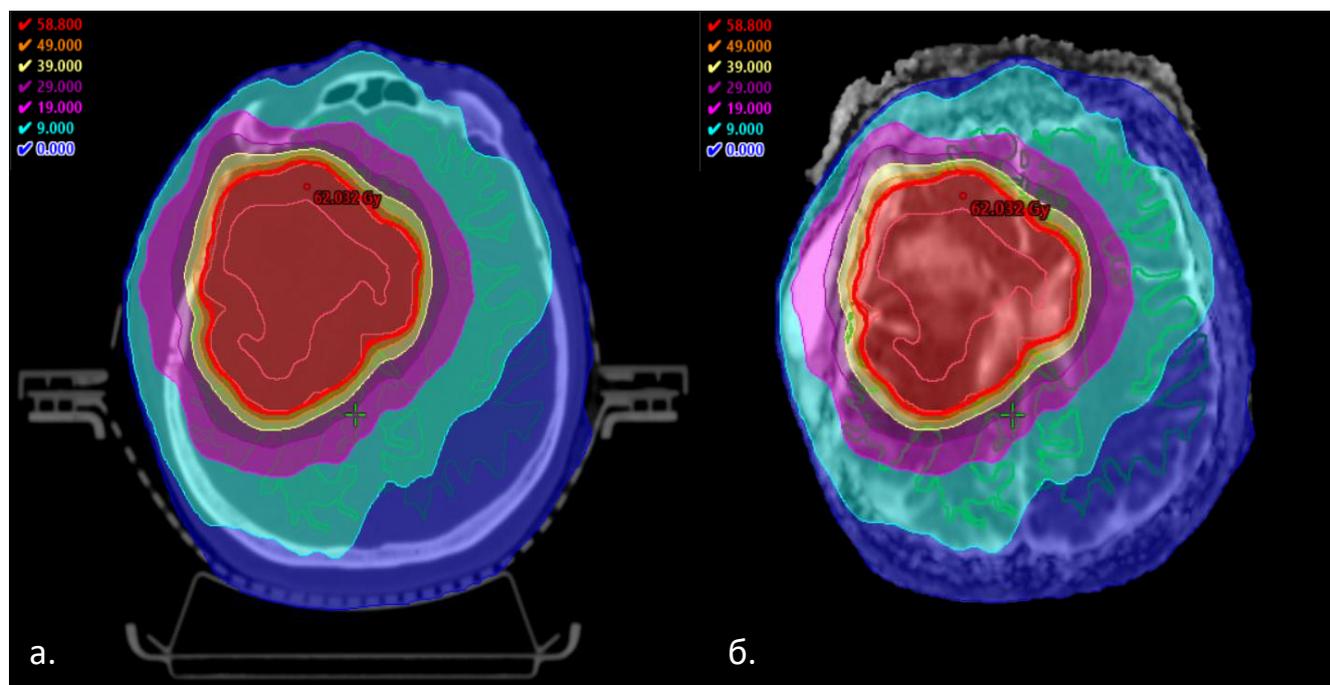


Рисунок 59 – Иллюстрация расчётной схемы: дозовое распределение на срезе компьютерной томографии (а) и пространственном распределении измеряемого коэффициента диффузии (б) с контуром белого вещества (тёмно-зелёный контур) для пациента с глиобластомой

Примечание. В левом верхнем углу изображений а и б представлено цветовое обозначение уровней дозы распределения согласно указанным интервалам.

Дозовые распределения планов облучения были наложены на КТ и выгружены из системы планирования Eclipse. На следующем этапе было проведено совмещение КТ с ИКД, ДВИ с ИКД, а также Т₁ВИ с ИКД для каждого исследования всех временных интервалов. Качество этого совмещения проходило визуальную верификацию послойно. В результате, на пространственное

распределение ИКД в момент времени t было наложено распределение дозы плана облучения, а также контур области белого вещества за исключением контура мишени PTV (в который также включены контуры GTV и CTV). Таким образом, каждому вокселю из области белого вещества головного мозга было поставлено в соответствие два параметра: 1) значение Δ ИКД, %; 2) значение дозы, Гр. Далее все воксели сегментированной области белого вещества были дополнительно разделены на группы согласно следующим дозовым интервалам: 1) 0 – 9 Гр; 2) 10 – 19 Гр; 3) 20 – 29 Гр; 4) 30 – 39 Гр; 5) 40 – 49 Гр и 6) 50 – 58,8 Гр. Верхний порог 5-ой группы вокселей обуславливает исключение из рассмотрения вокселей, получающих превышающую предписанную дозу (98 % от средней дозы в 60 Гр) или равную ей.

Результаты

Анализ полученных результатов проводили на основе общепринятых статистических методов в программном пакете OriginPro. Для проверки гипотезы выборок о нормальном законе распределения был использован критерий Колмогорова-Смирнова. Для большой выборки данный тест является наиболее предпочтительным, поскольку обладает наибольшей мощностью в сравнении с другими критериями (критерий Лиллиефорса, критерий Шапиро-Уилка и другие). В случае если достигнутый уровень значимости был больше заданного ($p > 0,05$), то нулевая гипотеза принималась, и распределение относилось к нормальному. Согласно данному критерию, все 54 выборки для 6 интервалов доз были распределены нормально.

Был проведён статистический анализ изменений величины Δ ИКД в зависимости от временного интервала. Проверка гипотезы о равенстве средних выборочных величин была проведена с использованием t -критерия Стьюдента для зависимых выборок. Результаты отражены на рисунке 60: пустые метки отражают отсутствие статистически значимых отличий между выборками, закрашенные метки – статистически значимые различия ($p < 0,05$). Было показано, что статистически значимые ($p < 0,05$) изменения (по отношению к предыдущему уровню изменения ИКД) в раннем постлучевом периоде (2 – 3 месяца) наблюдаются в области белого вещества, получившей более 40 Гр за 30 фракций. Этому соответствовали следующие процентные изменения Δ ИКД, %: $b = 3000 \text{ с/мм}^2 - 8,31 \pm 3,85$, $b = 1000 \text{ с/мм}^2 - 9,83 \pm 3,95$ и $b = 500 \text{ с/мм}^2 - 16,86 \pm 3,90$.

Для областей белого вещества, получивших более 30 Гр, изменения прослеживались в период от 4 до 6 месяцев (Δ ИКД, %: $b = 3000 \text{ с/мм}^2 - 10,81 \pm 3,00$, $b = 1000 \text{ с/мм}^2 - 14,40 \pm 3,07$ и $b = 500 \text{ с/мм}^2 - 18,67 \pm 2,86$). Эти данные потенциально могут быть связаны с тем, что спустя именно 6 месяцев после фракционированной радиотерапии у 50 – 90 % нейроонкологических пациентов отмечаются когнитивные нарушения [229]. Согласно результатам клинических испытаний [230], когнитивный дефицит является вторым по значимости фактором (после

выживаемости), влияющим на качество жизни пациента после лучевого лечения. При этом необходимо отметить, что при планировании радиотерапии любой нейропатологии создание высокого градиента дозы за пределами мишени является приоритетным. Таким образом, дозы свыше 20 Гр (этому соответствуют изодозовые кривые от 30 % и выше) всегда оптимизируются как с точки зрения скорости спада дозы, так и их пространственного расположения.

В позднем же периоде (9 – 11 месяцев) реакция белого вещества (Δ ИКД, %: $b = 3000 \text{ с/мм}^2 - 11,17 \pm 2,01$, $b = 1000 \text{ с/мм}^2 - 11,98 \pm 1,85$ и $b = 500 \text{ с/мм}^2 - 12,97 \pm 2,13$) отмечается уже при дозах более 10 Гр за 30 фракций. Таким образом, даже низкие дозы нельзя обозначить безопасными с точки зрения микроструктурного повреждения, что расширяет представление о минимальной дозе [209, 256], при которой описываются изменения в белом веществе головного мозга. Необходимо отметить, что доза в 10 Гр (16,7 % – изодозовая кривая), по общепринятым представлениям, в меньшей степени оптимизируется при разработке плана стандартного фракционированного облучения с учётом задаваемого градиента дозы. Это может способствовать развитию новых методов планирования лучевой терапии опухолей головного мозга [231] для обеспечения снижения нагрузок на функционально значимые зоны [232] с потенциалом уменьшения нейрокогнитивных последствий. Снижение общей нагрузки на здоровые ткани головного мозга расширяет возможности проведения повторного лучевого лечения, что нередко необходимо для пациентов с такими злокачественными опухолями, как глиобластома.

В целях первичной оценки значимости различий Δ ИКД для разных значений b -фактора использовался дисперсионный анализ (метод ANOVA, Analysis of Variation). Нулевая гипотеза H_0 данного анализа указывает на отсутствие отличий между группами. В таком случае подразумевается, что все группы относятся к одной генеральной совокупности и соответственно их средние равны друг другу. В свою очередь, альтернативная гипотеза H_1 выдвигает предположение о том, что средние в исследуемых группах не равны.

Результаты дисперсионного анализа ANOVA для ИКД с тремя разными значениями b -фактора отражены в таблице 11. Зелёным цветом отмечены те выборки, для которых значение F больше критического значения $F_{кр}$ для выбранного p . Это означает, что для них можно отвергнуть нулевую гипотезу и констатировать то, что, по крайней мере, одна из трёх выборок имеет существенно различающееся среднее значение, и это различие отмечается через 9 – 11 месяцев после окончания курса радиотерапии для областей белого вещества, получивших более 20 Гр. Также необходимо отметить, что вычисленные значения p меньше уровня статистической значимости, что также подтверждает возможность отклонения нулевой гипотезы.

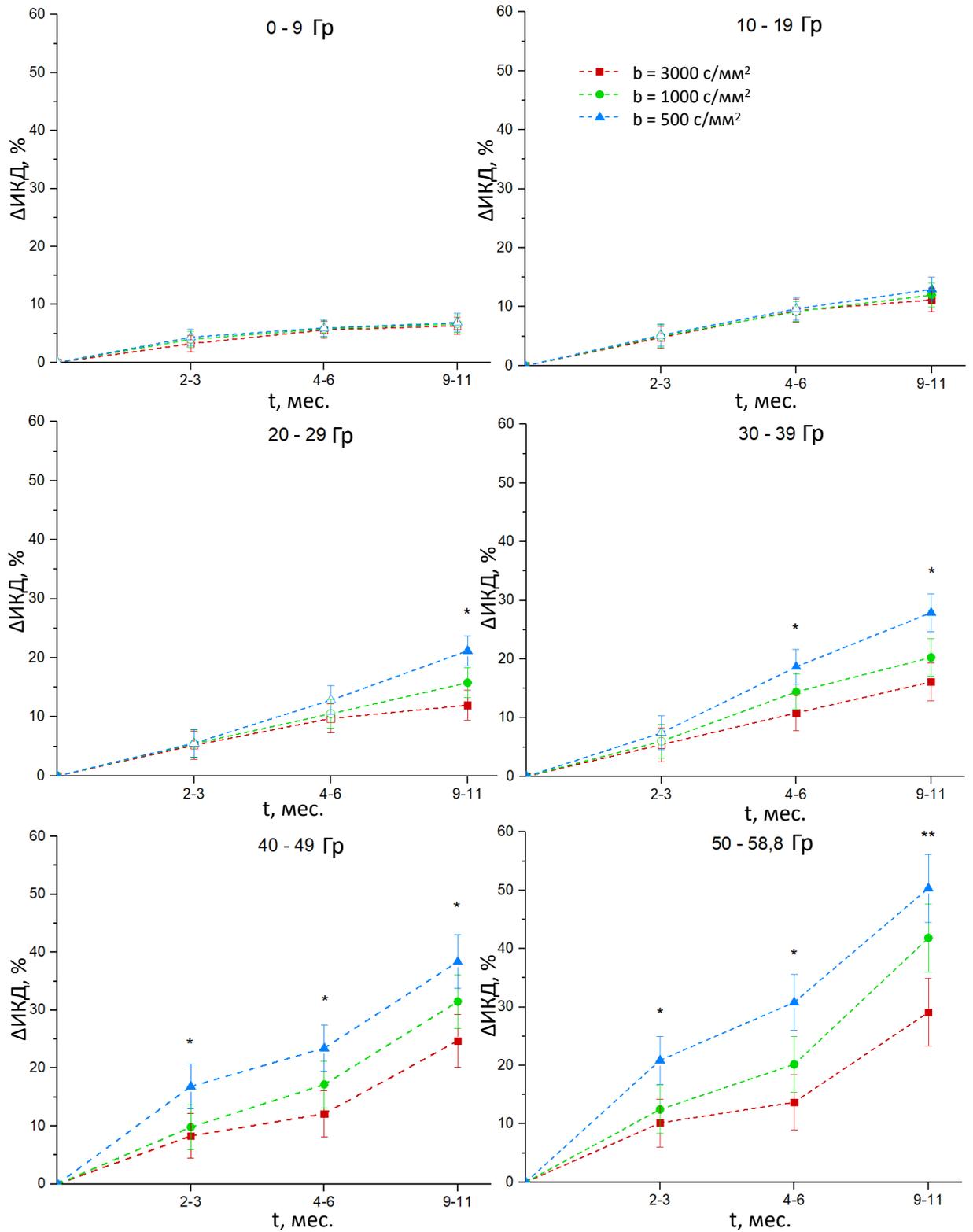


Рисунок 60 – Процентное изменение измеряемого коэффициента диффузии по сравнению с уровнем до лучевого лечения для разных интервалов доз и значений b -фактора. На графике приведены средние значения и стандартная ошибка среднего ($\bar{X} \pm m$)

Примечание. Пустые метки: отсутствие статистически значимых изменений по сравнению с уровнем предыдущего временного интервала ($p > 0,05$). Закрашенные метки: статистически

значимые изменения по сравнению с уровнем предыдущего временного интервала ($p < 0,05$). Значимость для парных t-тестов между изменениями значений b -фактора в каждый момент времени – ** – $p < 0,01$, * – $p < 0,05$.

Таблица 11 – Результаты дисперсионного анализа ANOVA для проверки гипотезы об отсутствии различий между ИКД с разными b -факторами в оценке реакции белого вещества головного мозга

Дозовый интервал, Гр	Временной интервал, месяцы	Параметр		
		F	F _{кр}	p
0 – 9	2 – 3	1,3	3,0	0,35
	4 – 6	1,4	3,0	0,44
	9 – 11	1,5	3,0	0,31
10 – 19	2 – 3	1,3	3,0	0,59
	4 – 6	1,7	3,0	0,76
	9 – 11	1,7	3,0	0,43
20 – 29	2 – 3	1,9	3,0	0,41
	4 – 6	1,7	3,0	0,11
	9 – 11	9,2	3,0	3,3E-6
30 – 39	2 – 3	2,3	3,0	0,08
	4 – 6	16,1	3,0	2,6E-8
	9 – 11	12,5	3,0	5,3E-4
40 – 49	2 – 3	13,2	3,0	3,2E-6
	4 – 6	22,5	3,0	1,9E-11
	9 – 11	31,6	3,0	2,9E-16
50 – 58,8	2 – 3	99,6	3,0	2,5E-18
	4 – 6	110,7	3,0	5,8E-16
	9 – 11	151,2	3,0	1,1E-20

Примечание. p – уровень статистической значимости, F – эмпирическое значение критерия Фишера, F_{кр} – табличное значение критерия Фишера.

В качестве детальной проверки гипотезы о равенстве средних выборочных величин между выборками ИКД (которые показали статистически значимые различия в анализе ANOVA) с разными значениями b -фактора был проведен анализ с использованием t-критерия Стьюдента для зависимых выборок. Результаты приведены в таблице 12. Для всех приведённых выборок (помеченных * и ** на рисунке 60) ИКД с низким значением b -фактора демонстрировали более высокие значения изменений ДИКД, что делает данное взвешивание по диффузии более

чувствительным к реакции областей белого вещества головного мозга. Эти результаты, вероятно, свидетельствуют о том, что при воздействии ионизирующим излучением в вызванное им повреждение вовлечено несколько патологических процессов, включая демиелинизацию, дегенерацию аксонов, а также повышение проницаемости сосудов с более выраженной диффузией во внеклеточном пространстве.

Таблица 12 – Результаты сравнения выборок ИКД с разными значениями b -фактора, $\bar{X} \pm m$

Дозовый интервал, Гр	Временной интервал, месяцы	b -фактор			p_1/p_2
		3000 с/мм ²	1000 с/мм ²	500 с/мм ²	
20 – 29	9 – 11	11,99 ± 2,36	15,78 ± 2,52	21,18 ± 2,47	<0,050/<0,050
30 – 39	4 – 6	10,81 ± 3,00	14,40 ± 3,07	18,67 ± 2,86	<0,050/<0,050
	9 – 11	16,11 ± 3,25	20,27 ± 3,05	27,91 ± 3,45	<0,050/<0,050
40 – 49	2 – 3	8,31 ± 3,85	9,83 ± 3,95	16,86 ± 3,90	<0,050/<0,050
	4 – 6	12,14 ± 4,00	17,18 ± 3,85	23,47 ± 4,13	<0,050/<0,050
	9 – 11	24,73 ± 4,61	31,50 ± 4,34	38,37 ± 4,76	<0,050/<0,050
50 – 58,8	2 – 3	10,15 ± 4,11	12,47 ± 4,32	20,89 ± 4,01	<0,050/<0,050
	4 – 6	13,68 ± 4,65	20,18 ± 4,85	30,81 ± 4,76	<0,050/<0,001
	9 – 11	29,10 ± 5,93	41,84 ± 5,74	50,34 ± 5,81	<0,001/<0,001

Примечание. p_1 – статистически значимая разница между Δ ИКД с $b = 3000$ с/мм² и с $b = 1000$ с/мм², p_2 – статистически значимая разница между Δ ИКД с $b = 1000$ с/мм² и с $b = 500$ с/мм².

К ограничениям данного исследования можно отнести его ретроспективный характер, относительно небольшая выборка пациентов в виду необходимых критериев, влияние потенциально смешанных эффектов химиотерапии и приёма других препаратов пациентами, а так же ограниченный период наблюдения (известно, что радиационные повреждения могут развиваться в течение нескольких лет). Однако на данном этапе стояла задача разработать и апробировать методологию анализа радиационно-индуцированных изменений белого вещества после лучевой терапии по данным ДВИ, а также исследовать перспективность данного неинвазивного метода. В будущих исследованиях, которые уже намечены в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, указанные факторы будут учтены.

Выводы к пятой главе:

1. Продемонстрирована визуализация ДВИ МРТ в виде пространственных распределений физических показателей диффузии молекул воды. С помощью разрабатываемого

программного обеспечения пользователь может рассчитывать различные распределения показателей и визуализировать в наиболее репрезентативной форме.

2. Продемонстрированы результаты работы гибридного алгоритма коррекции искажений интенсивности и сегментации изображений головного мозга на различные типы тканей. Было выявлено, что 33 является наиболее оптимальным числом итераций для обеспечения корректной сегментации.

3. Разработка инструмента динамической оценки плотноклеточности опухоли как интроскопического биомаркера реакции на проводимое лучевое лечение показала, что на данный момент его использование возможно только для исследований ДВИ, выполненных в одних и тех же технических условиях (томограф, импульсная последовательность и её параметры). Алгоритм требует учёта данного факта и последующей доработки с целью исключения его влияния на результат оценки.

4. Исследованы перспективы использования ДВИ и простроенного распределения ИКД для оценки изменений, происходящих в области белого вещества головного мозга в ответ на воздействие ионизирующим излучением в рамках стандартного курса радиотерапии глиобластом. Показано, что низкие значения b -фактора более чувствительны к изменениям измеряемого коэффициента диффузии в областях белого вещества, получивших более 40 Гр, на сроках 2 – 3 месяцев после лучевой терапии. Для областей, получивших более 30 Гр – 4 – 6 месяцев и более 20 Гр – 9 – 11 месяцев после окончания курса лучевой терапии.

ВЫВОДЫ

1. Разработана новая методология использования диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) магнитно-резонансной томографии (МРТ), включающая в себя алгоритмы коррекции искажений, обработки, физической интерпретации, анализа и визуализации данных, которая способствует их применению в клинических задачах радиотерапии опухолей головного мозга. Данная концепция легла в основу программной реализации пакета «MRDiffusionImaging».

2. Создан адаптированный инструмент подавления шума на ДВИ на базе алгоритма анизотропной фильтрации, который обеспечивает приемлемый уровень шумоподавления, позволяющий сохранять значительную часть содержимого изображения (границ, линий или других деталей структур головного мозга), важную для его интерпретации.

3. Разработан алгоритм деформируемой регистрации с морфологическими сериями МРТ на базе модели деформации *B*-сплайнов и целевой функции на основе сравнения дескрипторов изображений, предоставляющий возможность проводить математическую обработку пространственных искажений корректно. В рамках количественной валидации работы алгоритма, согласно протоколу AAPM TG 132, не было обнаружено отрицательных значений Якобиана, а погрешность регистрации не превысила $2,04 \pm 0,03$ мм.

4. Создан гибридный алгоритм на основе метода моделирования Марковского случайного поля и алгоритма Оцу, позволяющий одновременно проводить математическую коррекцию искажений интенсивности изображений и сегментацию МР-объёма головного мозга. Для 10 пациентов с глиобластомой коэффициент DSC сегментации на белое вещество, серое вещество и спинномозговую жидкость составил 0,83 (0,81 – 0,85). На основании дисперсионного анализа по критерию Фридмана и непараметрической статистики наиболее оптимальным наименьшим числом итераций алгоритма является 33.

5. На основе динамического изменения измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) проведён анализ реакции областей белого вещества головного мозга при облучении 10 пациентов с глиобластомой, прошедших стандартных курс радиотерапии (30 фракций по 2 Гр). Статистически значимые изменения (по отношению к предыдущему уровню изменения ИКД) в раннем постлучевом периоде (2 – 3 месяца) наблюдаются в области белого вещества, получившей более 40 Гр. В позднем же периоде (9 – 11 месяцев) реакция отмечается уже при дозах порядка 10 Гр.

6. Разница в ответной реакции на воздействие ионизирующего излучения между изменениями ИКД с высоким (3000 с/мм²), стандартным (1000 с/мм²) и низким (500 с/мм²) значениями *b*-фактора достигает статистической значимости для областей белого вещества головного мозга, получивших более 20 Гр. Диффузия во внеклеточном пространстве более чувствительна к реакции белого вещества при воздействии ионизирующим излучением.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВОЗ	всемирная организация здравоохранения
ГЭБ	гематоэнцефалический барьер
ДВИ	диффузионно-взвешенные изображения
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДТИ	диффузионно-тензорные изображения
ИИ	искусственный интеллект
ИКД	измеряемый коэффициент диффузии
ИП	импульсная последовательность
КТ	компьютерная томография
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОГМ	опухоли головного мозга
ОКР	обсессивно-компульсивное расстройство
ОФЭКТ	однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
РОД	разовая очаговая доза
РС	рассеянный склероз
РФП	радиофармпрепарат
РЧ	радиочастотный
СОД	суммарная очаговая доза
СРТ	стереотаксическая радиотерапия
ФА	фракционная анизотропия
ФК	фазовое кодирование
ЦНС	центральная нервная система
ЧК	частотное кодирование
ЭП (англ. EPI) визуализация	англ. echo planar imaging, эхо-планарная визуализация
ААРМ	англ. The American Association of Physicists in Medicine, Американская ассоциация медицинских физиков
ASMase	англ. acid sphingomyelinases, кислая сфингомиелиназа
АТМ	англ. ataxia telangiectasia mutated, серин/треониновая протеинкиназа
СРМГ	англ. Carr-Purcell-Meiboom-Gill, последовательность импульсов Карра-Перселла-Мейбума-Гилла

CTV	англ. clinical target volume, клинический объём мишени, включающий предполагаемое субклиническое распространение клеток опухоли
DCS	англ. Dice-Sorensen coefficient, коэффициент Соренсена – Дайса
DICOM	англ. digital imaging and communications in medicine, стандарт передачи, создания, хранения и визуализации медицинских изображений
EP/SE	англ. echo planar/ spin-echo, эхопланарная последовательность импульсов спиновое эхо
ET	англ. echo train length, длина пула эхо-сигналов
FLAIR	англ. fluid attenuation inversion recovery, последовательность инверсии-восстановления, которую применяют для подавления сигналов от спинномозговой жидкости ($T_1 \sim 1.8$ с) или жировой ткани ($T_1 \sim 0.1$ с)
FOV	англ. field of view, размер поля обзора
GR	англ. gradient echo, последовательность градиентного эхо
GTV	англ. gross tumor volume, видимый (основной) объём опухоли
IGRT	англ. Image Guided Radiotherapy, радиотерапия под управлением изображений
IMRT	англ. Intensity Modulated Radiation Therapy, лучевая терапия с модуляцией интенсивности
IR	англ. inversion-recovery, последовательность инверсия-восстановление
LQ	англ. Linear-Quadratic, линейно-квадратичная
NEX	англ. number of excitations, число повторений
NTCP	англ. normal tissue complication probability, вероятность осложнений в нормальных тканях
OAR	англ. organ at risk, органы риска (критические структуры)
PC	англ. phase congruency, фазовая конгруэнтность
PGSE	англ. pulsed gradient spin echo, последовательность импульсов градиентного спинового эхо
PTV	англ. planning target volume, планируемый объём мишени, учитывающий неопределённости укладки пациента, подвижность самой мишени, погрешности расчёта дозы и прочее
SE	англ. spin-echo, спиновое эхо
SF	англ. safety fraction, доля выживших клеток

STIR	англ. short T ₁ inversion recovery, последовательность импульсов инверсия-восстановление с коротким T ₁ (метод подавления сигнала от жировой ткани со временем инверсии $TI = T_1 \cdot \ln 2$)
TCP	англ. tumor control probability, вероятность контроля над опухолью
TE	англ. echo time, время эхо – интервал между радиочастотным импульсом и пиком сигнала (эхо), индуцированного в катушке
TI	англ. inversion time, время инверсии – интервал между 180° и 90° импульсами
TNM	классификации образований: T – tumor / размер первичной опухоли, N – nodes / вовлеченность регионарных лимфатических узлов, M – metastasis / наличие отдаленных метастазов
TR	англ. repetition time, время повторения – интервал между двумя радиочастотными импульсами
TRE	англ. target registration error, ошибка регистрации
VM	англ. value multiplicity, кодировка множественности значений
VMAT	англ. Volumetric Modulated Arc Therapy, ротационная лучевая терапия, модулированная по объему
VR	англ. value representation, представления данных

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Scaringi, C. Technical Advances in Radiation Therapy for Brain Tumors / C. Scaringi, L. Agolli, G. Minniti // *Anticancer Res.* — 2018. — Vol. 38. — P. 6041–6045. — DOI: 10.21873/anticancerres.12954.
2. Khasraw, M. Neuro-oncology: Late neurocognitive decline after radiotherapy for low-grade glioma / M. Khasraw, A.B. Lassman // *Nat. Rev. Neurol.* — 2009. — Vol. 5. — P. 646–647. — DOI: 10.1038/nrneurol.2009.194.
3. Анисимов, Н.В. Магнитно-резонансная томография: управление контрастом и междисциплинарные приложения / Н.В. Анисимов, С.С. Батова, Ю.А. Пирогов — Москва: МАКС Пресс, 2013. — 243 с. — ISBN 978-5-317-04542-5.
4. Тюрина, А.Н. Мультивоксельная 3d магнитно-резонансная спектроскопия и позитронно-эмиссионная томография с ¹¹C-метионином в предоперационная диагностике низкокодифференцированных глиом головного мозга (пилотное исследование) / А. Н. Тюрина, Л.М. Фадеева, И.Н. Пронин, А.И. Баталов и др. // *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* — 2020. — Т. 10, № 4. — С. 75–84. — DOI: 10.21569/2222-7415-2020-10-4-75-84.
5. Plotkin, M. ¹²³I-SPECT and ¹H-MR spectroscopy at 3.0 T in the differential diagnosis of recurrent or residual gliomas: comparative study/ M. Plotkin, J. Eisenacher, H. Bruhn [et al.] // *J Neurooncol.* — 2004. — Vol. 70. — P. 49–58. — DOI: 10.1023/b:neon.0000040810.77270.68.
6. Подопригора, А.Е. Протонная магнитнорезонансная спектроскопия в диагностике опухолевых и неопухолевых поражений головного мозга / А.Е Подопригора., И.Н. Пронин, Л.М. Фадеева // *Журнал вопросы нейрохирургии.* — 2000. — Т. 3. — С. 17–20.
7. Bammer, R. Basic principles of diffusion-weighted imaging / R. Bammer // *Radiology and oncology.* — 2003. — Vol. 45, № 3. — P. 169–184. — DOI: 10.1016/s0720-048x(02)00303-0.
8. Basser, P.J. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging / P.J. Basser, J. Mattiello, D. Le Bihan // *Biophys. J.* — 1994. — Vol. 66, № 1. — P. 259–267. — DOI: 10.1016/S0006-3495(94)80775-1.
9. Ильясов, К.А. Магнитно-резонансная томографии по тензору диффузии в исследовании микроструктуры и архитектуры белого вещества головного мозга / К.А. Ильясов, А.В. Аганов, Б.В. Крехер // *Технологии живых систем.* — 2012. — № 6. — С. 3–16.
10. Stejskal, E.O. Spin Diffusion Measurements / E.O. Stejskal, J.E. Tanner // *The Journal of Chemical Physics.* — 1965. — Vol. 42, № 1. — P. 288–292.
11. Tanner, J.E. Restricted Self-Diffusion of Protons in Colloidal Systems by the Pulsed-Gradient, Spin-Echo Method / J.E. Tanner // *The Journal of Chemical Physics.* — 1968. — Vol. 49, № 4. — P. 1768. — DOI: 10.1063/1.1670306.

12. Torrey, H.C. Bloch Equations with Diffusion Terms / H.C. Torrey // *Physical Review*. — 1956. — Vol. 104, № 3. — P. 563–565. — DOI: 10.1103/PhysRev.104.563.
13. Sugahara, T. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas / T. Sugahara, Y. Korogi, M. Kochi [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging*. — 1999. — Vol. 9, № 1. — P. 53–60. — DOI 10.1002/(SICI)1522-2586(199901)9:1<53::AID-JMRI7>3.0.CO;2-2.
14. Chekhonin, I.V. Magnetic resonance relaxometry and diffusion-weighted imaging in glioma grading and idh1 mutational status assessment / I.V. Chekhonin, I.N. Pronin, E.L. Pogosbekyan [et al.] // *RUSSIAN ELECTRONIC JOURNAL OF RADIOLOGY*. — 2022. — Vol. 12, № 1. — P. 21–31. — DOI:10.21569/2222-7415-2022-12-1-21-31.
15. Ryu, K.H. Clinical Experience of 1-Minute Brain MRI Using a Multicontrast EPI Sequence in a Different Scan Environment / K.H. Ryu, H.J. Baek, S. Skare [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol*. — 2020. — Vol. 41, №3. — P. 424–429. — DOI: 10.3174/ajnr.A6427.
16. Jbabdi, S. Tractography: where do we go from here? / S. Jbabdi, H. Johansen-Berg // *Brain Connect*. — 2011. — Vol. 1, № 3. — P. 169–183. — DOI: 10.1089/brain.2011.0033.
17. Gavin, C. Stereotactic diffusion tensor imaging tractography for Gamma Knife radiosurgery / C. Gavin, H. Ian Sabin // *J Neurosurgery*. — 2016. — Vol. 125. — P. 139–146. — DOI: 10.3171/2016.8.GKS161032.
18. Konopleva, L.V. Model-free global tractography / L.V. Konopleva, K.A. Il'yasov, H. Skibbe [et al.] // *NeuroImage*. — 2018. — Vol. 174. — P. 576–586. — DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.03.058.
19. Баев, А.А. Магнитно-резонансная трактография на основе вероятностных алгоритмов разложения по сферическим функциям у пациентов с глиомами зрительных путей / А.А. Баев, Э.Л. Погосбекян, И.Н. Пронин [и др.] // *Альманах клинической медицины*. — 2021. — Т. 49, № 1. — С. 11–20.
20. Kitis, O. Minimum apparent diffusion coefficients in the evaluation of brain tumors / O. Kitis, H. Altay, C. Calli [et al.] // *Eur J Radiol*. — 2005. — Vol. 55, № 3. — P. 393–400. — DOI: 10.1016/j.ejrad.2005.02.004.
21. Yamasaki, F. Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging / F. Yamasaki, K. Kurisu, K. Satoh [et al.] // *Radiology*. — 2005. — Vol. 235, № 3. — P. 985–991. — DOI: 10.1148/RADIOL.2353031338.
22. Al-Okaili, R.N. Intraaxial brain masses: MR imaging-based diagnostic strategy —initial experience / R.N. Al-Okaili, J. Krejza, J.H. Woo [et al.] // *Radiology*. — 2007. — Vol. 243, № 2. — P. 539–550. — DOI: 10.1148/radiol.2432060493.

23. Toh, C. Primary cerebral lymphoma and glioblastoma multiforme: differences in diffusion characteristics evaluated with diffusion tensor imaging / C. Toh, M. Castillo, A. Wong [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol.* — 2008. — Vol. 29, № 3. — P. 471–475. — DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0872>.
24. Wilke, M. MR diffusion imaging and ¹H spectroscopy in a child with medulloblastoma. A case report / M. Wilke, A. Eidenschink, S. Muller-Wehrich [et al.] // *Acta Radiol.* — 2001. — Vol. 42, № 1. — P. 39–42. — DOI: 10.1034/j.1600-0455.2001.042001039.x.
25. Юдина, А.Ю. Магнитно-резонансная томография в изучении ангиогенеза и его молекулярных маркеров / А.Ю. Юдина, А.А. Богданов, Ю.А. Пирогов — Москва: МАКС Пресс, 2008 — 144 с.
26. Jones, D.K. Twenty-five pitfalls in the analysis of diffusion MRI data / D.K. Jones, M. Cercignani // *NMR Biomed.* — 2010. — Vol. 23, № 7. — P. 803–820. — DOI: 10.1002/nbm.1543.
27. Eichner, C. Increased sensitivity and signal-to-noise ratio in diffusion-weighted MRI using multi-echo acquisitions / C. Eichner, M. Paquette, T. Mildner [et al.] // *NeuroImage.* — 2020. — Vol. 221. — P. 1–9. — DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.117172.
28. In, M.H. Highly accelerated PSF-mapping for EPI distortion correction with improved fidelity / M.H. In, O. Speck // *Magn Reson Mater Phys.* — 2012. — Vol. 25, № 3. — P. 183–192. — DOI: 10.1007/s10334-011-0275-6.
29. Zhuang, J. Correction of eddy-current distortions in diffusion tensor images using the known directions and strengths of diffusion gradients / J. Zhuang, J. Hrabe, A. Kangarlu [et al.] // *J Magn Reson Imaging.* — 2006. — Vol. 24, № 5. — P. 1188–1193. — DOI: 10.1002/jmri.20727.
30. Mangin, J.-F. Distortion correction and robust tensor estimation for MR diffusion imaging / J.-F. Mangin, C. Poupon, C. Clark [et al.] // *Medical image analysis.* — 2002. — Vol. 6, № 3. — P. 191–198. — DOI: 10.1016/s1361-8415(02)00079-8.
31. Jones, D.K. The effect of gradient sampling schemes on measures derived from diffusion tensor MRI: a Monte Carlo study / D.K. Jones // *Magnetic resonance in medicine: official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine.* — 2004. — Vol. 51, № 4. — P. 807–815. — DOI: 10.1002/mrm.20033.
32. Berglund, J. Prospective motion correction for diffusion weighted epi of the brain using an optical markerless tracker / J. Berglund, A. van Niekerk, H. Rydén, [et al.] // *Magn Reson Med.* — 2021. — Vol. 85, № 3. — P. 1427–1440. — DOI:10.1002/mrm.28524.
33. Hansen, C.B. Empirical field mapping for gradient nonlinearity correction of multi-site diffusion weighted MRI / C.B. Hansen, B.P. Rogers, K.G. Schilling [et al.] // *Magn Reson Imaging.* — 2021. — Vol. 76. — P. 69–78. — DOI:10.1016/j.mri.2020.11.005.

34. Hasan, K.M. A review of diffusion tensor magnetic resonance imaging computational methods and software tools / K.M. Hasan, I.S. Walimuni, H. Abid // *Comput Biol Med.* — 2011. — Vol. 41, № 12. — P. 1062-1072. — DOI: 10.1016/j.combiomed.2010.10.008.
35. Shaw, E. Radiation therapy oncology group: Radiosurgery quality assurance guidelines / Shaw E., Kline R., Gillin M. // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* — 1993.— Vol.27, № 5. — P. 1231–1239. — DOI: 10.1016/j.combiomed.2010.10.008.
36. Alirezaei, Z Early Detection of Radiation-Induced Injury and Prediction of Cognitive Deficit by MRS Metabolites in Radiotherapy of Low-Grade Glioma / Z. Alirezaei, A. Amouheidari, M. Hassanpour [et al.] // *Biomed Res Int.* — 2021. — Vol. 4. — P. 6616992. — DOI: 10.1155/2021/6616992.
37. Miri, M. Efficacy of 1H-MRSI and DWI for Non-invasive Grading of Brain Gliomas / M. Miri, M. Mohseni, K. Firouznia [et al.] // *Hossein Less Iranian journal of radiology: a quarterly journal published by the Iranian Radiological Society.* — 2016. — P. e17817. — DOI: 10.5812/iranradiol.17817.
38. McCarthy, L. Application of 7T MRS to High-Grade Gliomas / L. McCarthy, G. Verma, G. Hangel [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol.* — 2022. — Vol. 43, № 10. — P. 1378–1395. — DOI: 10.3174/ajnr.A7502.
39. Hu, X. Combined application of MRS and DWI can effectively predict cell proliferation and assess the grade of glioma: A prospective study / X. Hu, M. Xue, S. Sun [et al.] // *J Clin Neurosci.* — 2021. — Vol. 83. — P. 56–63. — DOI: 10.1016/j.jocn.2020.11.030.
40. Anisimov, N.V. Multinuclear MRI and MRS at 0.5 Tesla / N.V. Anisimov, O.S. Pavlova, Yu.A. Pirogov [et al.] // *Appl Magn Reson.* — 2022. — Vol. 53. — P. 1575–1585. — DOI: 10.1007/s00723-022-01489-5.
41. Jezzard, P. Correction of geometric distortion in fMRI data/ P. Jezzard // *NeuroImage.* — 2012. — Vol. 62, № 2. — P. 648–651. — DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.010.
42. Larsson, B. The high-energy proton beam as a neurosurgical tool / B. Larsson, L. Leksell, B. Rexed, [et al.] // *Nature.* — 1958. — Vol. 182, № 4644. — P. 1222–1223. — DOI: 10.1038/1821222a0.
43. Santacroce, A. Radiobiology of radiosurgery for the central nervous system / A. Santacroce, M.A. Kamp, W. Budach [et al.] // *Biomed Res Int.* — 2013. — Vol. 2013. — P. 362761. — DOI: 10.1155/2013/362761.
44. Romero-Rojas, A.E. Glioblastoma metastasis to parotid gland and neck lymph nodes: fine-needle aspiration cytology with histopathologic correlation / A.E. Romero-Rojas, J.A. Diaz-Perez, D. Amaro // *Head Neck Pathol.* — 2013. — Vol. 7, № 4. — P. 409–415. — DOI: 10.1007/s12105-013-0448-x.
45. Shibamoto, Y. Radiobiological evaluation of the radiation dose as used in high-precision radiotherapy: effect of prolonged delivery time and applicability of the linear-quadratic model / Y.

- Shibamoto, S. Otsuka, H. Iwata [et al.] // *Journal of Radiation Research*. — 2012. — Vol. 53, № 1. — P. 1–9. — DOI: 10.1269/jrr.11095.
46. Lea, D.E. *Actions of Radiations on Living Cells* / D.E. Lea // Cambridge: University Press, 1945 — 416 p.
47. Lea, D.E. The mechanism of the induction by radiation of chromosome aberrations in *Tradescantia* / D.E. Lea, D. Catcheside // *J Genetics*. — 1942. — Vol. 44. — P. 216–245.
48. Chadwick, K.H. A molecular theory of cell survival / K.H. Chadwick, H.P. Leenhouts // *Phys Med Biol*. — 1973. — Vol. 18.— P. 78–87. — DOI: 10.1088/0031-9155/18/1/007.
49. Tobias, C.A. The repair-misrepair model in radiobiology: comparison to other models / C.A. Tobias // *Radiat Res Suppl*. —1985. — Vol. 8.— P. S77–S95.
50. Goodhead, D.T. Saturable repair models of radiation action in mammalian cells / D.T. Goodhead // *Radiat Res Suppl*. — 1985. — Vol. 8. — P. S58-S67.
51. Curtis, S.B. Lethal and potentially lethal lesions induced by radiation - a unified repair model / S.B. Curtis // *Radiat Res*.—1986.—Vol. 106, № 2. — P. 252–270.
52. Bodgi, L. Mathematical models of radiation action on living cells: From the target theory to the modern approaches. A historical and critical review / L. Bodgi, A. Canet, L. Pujo-Menjouet // *J Theor Biol*. — 2016. — Vol. 394. — P. 93–101. — DOI: 10.1016/j.jtbi.2016.01.018.
53. Sontag, W. Comparison of six different models describing survival of mammalian cells after irradiation / W. Sontag // *Radiat Environ Biophys*. — 1990. — Vol. 29. — P. 185–201. — DOI: 10.1007/BF01210522.
54. Elkind, M.M. Radiation response of mammalian cells grown in culture. 1. Repair of X-ray damage in surviving Chinese hamster cells / M.M. Elkind, H. Sutton-Gilbert // *Radiation Research*. — 1960. — Vol. 13, № 4. — P. 556–593.
55. Alber, N. A representation of an NTCP function for local complication mechanisms / N. Alber, F. Nusslin // *Phys Med Biol*. — 2001. — Vol. 46. — P. 439–447. — DOI: 10.1088/0031-9155/46/2/311.
56. Anker, C.J. Basic principles of radiobiology applied to radiosurgery and radiotherapy of benign skull base tumors / C.J. Anker, D.C. Shrieve // *Otolaryngol Clin North Am*. — 2009. — Vol. 42, № 4. — P. 601–621. — DOI: 10.1016/j.otc.2009.04.001.
57. Guerrero, M. Extending the linear-quadratic model for large fraction doses pertinent to stereotactic radiotherapy / M. Guerrero, X. Li Allen // *Physics in medicine and biology*. — 2004. — Vol. 49, № 20. — P. 4825–4835. — DOI: 10.1088/0031-9155/49/20/012.
58. Brenner, D.J. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction / D.J. Brenner // *Semin Radiat Oncol*. — 2008. — Vol. 18, № 4. — P. 234–239. — DOI: 10.1016/j.semradonc.2008.04.004.

59. Kondziolka, D. The biology of radiosurgery and its clinical applications for brain tumors / D. Kondziolka, S.M. Shin, A. Brunswick [et al.] // *Neuro-Oncology*. — 2015. — Vol. 17, № 1. — P. 29–44. — DOI: 10.1093/neuonc/nou284.
60. Paris, F. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice / F. Paris, Z. Fuks, A. Kang [et al.] // *Science*. — 2001. — Vol. 293, № 5528. — P. 293–297. — DOI: 10.1126/science.1060191.
61. Sharp, C.D. Gamma knife irradiation increases cerebral endothelial expression of intercellular adhesion molecule 1 and E-selectin / C.D. Sharp, A. Jawahar // *Neurosurgery*. — 2003. — Vol. 53, № 1. — P. 154–161. — DOI: 10.1227/01.neu.0000068840.84484.da.
62. Wood, K. Exposure of brain to high-dose, focused gamma rays irradiation produces increase in leukocytes-adhesion and paving in small intracerebral blood vessels / K. Wood, A. Jawahar, C. Smelley [et al.] // *Neurosurgery*. — 2005. — Vol. 57, № 6. — P. 1282–1288. — DOI: 10.1227/01.neu.0000187318.17832.55.
63. Chang, H.-J. ATM regulates target switching to escalating doses of radiation in the intestines / H.-J. Chang, J.G. Maj, F. Paris [et al.] // *Nat Med*. — 2005. — Vol. 11. — P. 484–490. — DOI: 10.1038/nm1237.
64. Kolesnick, R. Radiation and ceramide-induced apoptosis / R. Kolesnick, Z. Fuks // *Oncogene*. — 2003. — Vol. 22, № 37. — P. 5897–5906. — DOI: 10.1038/sj.onc.1206702.
65. Danial, N. N. Cell death: critical control points / N.N. Danial, S.J. Korsmeyer // *Cell*. — 2004. — Vol. 116, № 2. — P. 205–219. — DOI: 10.1016/s0092-8674(04)00046-7.
66. Garcia-Barros, M. Response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis / M. Garcia-Barros, F. Paris, C. Cordon-Cardo [et al.] // *Science*. — 2003. — Vol. 300, № 5622. — P. 1155–1159. — DOI: 10.1126/science.1082504.
67. Lu, T.-P. Distinct signaling pathways after higher or lower doses of radiation in three closely related human lymphoblast cell lines / T.-P. Lu, L.-C. Lai, B.-I. Lin // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. — 2010. — Vol. 76, № 1. — P. 212–219. — DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.08.015.
68. Balagamwala, E.H. Principles of radiobiology of stereotactic radiosurgery and clinical applications in the central nervous system / E.H. Balagamwala, S.T. Chao, J.H. Suh // *Technol Cancer Res Treat*. — 2012. — Vol. 11, № 1. — P. 3–13. — DOI: 10.7785/tcrt.2012.500229.
69. Sinclair, W.K. The shape of radiation survival curves of mammalian cells cultured in vitro. Biophysical aspects of radiation quality // IAEA, Technical Reports series no. 58. — 1966.
70. Belkic', Dž. High-resolution signal processing in magnetic resonance spectroscopy for early cancer diagnostics / Dž. Belkic', K. Belkic' // *Adv Quantum Chem*. — 2011. — V.62. — P. 243–347. — DOI:10.1016/B978-0-12-386477-2.00006-1.

71. Park, C. Universal survival curve and single fraction equivalent dose: useful tools in understanding potency of ablative radiotherapy / C. Park, L. Papiez, S. Zhang [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* — 2008. — Vol.70, № 3. — P. 847–852. — DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.10.059.
72. Bender, M.A. Persistent chromosome aberrations in irradiated human subjects / M.A. Bender, P.C. Gooch // *Radiation research.* — 1962. — Vol. 16. — P. 44–53. — DOI:10.2307/3571128.
73. Kavanagh, B.D. Toward a universal survival curve / B.D. Kavanagh, D. Newman // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* — 2008. — Vol. 71. — P. 958–959.
74. McKenna, F. Toward a universal survival curve / F. McKenna, S. Ahmad // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* — 2009. — Vol. 73, № 2. — P. 640. — DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.063.
75. Lind, B.K. Repairable-conditionally repairable damage model based on dual poisson processes / B.K. Lind, L.M. Persson, M.R. Edgren [et al.] // *Rad Res.* — 2003. — Vol. 160, № 3. — P. 366–375. — DOI: 10.1667/0033-7587(2003)160[0366:rrdmbo]2.0.co;2.
76. Scholz, M. Calculation of heavy ion inactivation probabilities based on track structure, X-ray sensitivity and target size / M. Scholz, G. Kraft // *Radiat Prot Dosim.* — 1994. — Vol. 52. — P. 29–33. — DOI: 10.1093/OXFORDJOURNALS.RPD.A082156.
77. Ekstrand, K.E. The Hug-Kellerer equation as the universal survival curve / K.E. Ekstrand // *Phys Med Biol.* — 2010. — Vol. 55, № 10. — P. 267–273. — DOI: 10.1088/0031-9155/55/10/N01.
78. Belkic', Dž. Parametric analysis of time signals and spectra from perspectives of quantum physics and chemistry / Dž. Belkic' // *Adv Quantum Chem.* — 2011. — Vol. 61. — P. 145–260. — DOI:10.1016/B978-0-12-386013-2.00004-8.
79. Kirkpatrick, J.P. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery / J.P. Kirkpatrick, J.J. Meyer, B.M. Lawrence // *Seminars in radiation oncology.* — 2008. — Vol.18. № 4. — P. 240–243. — DOI: 10.1016/j.semradonc.2008.04.005.
80. Oh, B. Stereotactic radiosurgery: adjacent tissue injury and response after high-dose single fraction radiation: part I – histology, imaging, and molecular events / B. Oh, P. Pagnini, M. Wang [et al.] // *Neurosurgery.* — 2007. — Vol. 60, № 1. — P. 31–45. — DOI: 10.1227/01.NEU.0000249191.23162.D2.
81. Al-Mefty, O. The long-term side effects of radiation therapy for benign brain tumors in adults / O. Al-Mefty, J. Kersh, A. Routh, [et al.] // *J Neurosurg.* — 1990. — Vol. 73, № 4. — P. 502–512. — DOI: 10.3171/jns.1990.73.4.0502.
82. Narasimhamurthy, R. K. Effects of low dose ionizing radiation on the brain- a functional, cellular, and molecular perspective / R.K. Narasimhamurthy, K.D. Mumbrekar, B.S. Satish Rao // *Toxicology.* — 2022. — Vol. 465. — P. 153030. — DOI: 10.1016/j.tox.2021.153030.

83. Переслегин, И.А. Клиническая радиология. Медицина / И.А Переслегин, Ю.Х. Саркисян — Москва: Медицина, 1973. — 455 с.
84. Greenberg, M. Handbook of neurosurgery. 6th edition — New York: Thieme, 2006. — 1016 p.
85. Helbach, J. Overview of tissue necrosis: delayed radiation treatment damage, 2007. URL: <http://www.radiationnecrosistherapy.com/technical/>.
86. Akiyama, Y. Transplantation of clonal neural precursor cells derived from adult human brain established functional peripheral myelin in the rat spinal cord / Y. Akiyama, O. Honmou, T. Kato // *Exp Neurol.* — 2001. — Vol. 167, № 1. — P. 27–39. — DOI: 10.1006/exnr.2000.7539.
87. Lambrecht, M. Radiation dose constraints for organs at risk in neuro-oncology / M. Lambrecht, D.B.P. Eekers, C. Alapetite [et al.] // *Radiother Oncol.* — 2018. — Vol. 128, № 1. — P. 26–36. — DOI: 10.1016/j.radonc.2018.05.001.
88. Scherrer, B. Super-resolution reconstruction to increase the spatial resolution of diffusion weighted images from orthogonal anisotropic acquisitions / B. Scherrer, A. Gholipour, S.K. Warfield // *Med Image Anal.* — 2012.— Vol. 16. № 7.— P. 1465–1476. — DOI: 10.1016/j.media.2012.05.003.
89. Poot, D.H.J. Super-resolution for multislice diffusion tensor imaging / D.H.J. Poot, B. Jeurissen, Y. Bastiaensen [et al.] // *Magn Reson Med.* — 2013.—V. 69. № 1. — P. 103–113. — DOI: 10.1002/mrm.24233.
90. Fogtmann, M. A unified approach to diffusion direction sensitive slice registration and 3-D DTI reconstruction from moving fetal brain anatomy / M. Fogtmann, S. Seshamani, C. Kroenke [et al.] // *IEEE Trans Med Imaging.* — 2014. — Vol. 33. № 2.— P. 272–289. — DOI: 10.1109/TMI.2013.2284014.
91. Girard, G. AxTract: microstructure-driven tractography based on the ensemble average propagator / G. Girard, R. Fick, M. Descoteaux [et al.] // *Inf Process Med Imaging Proc Conf.* — 2015. — Vol. 24.— P. 675–686. — DOI: 10.1007/978-3-319-19992-4_53.
92. Pierpaoli, C. Water diffusion changes in Wallerian degeneration and their dependence on white matter architecture / C. Pierpaoli, A. Barnett, S. Pajevic [et al.] // *Neuroimage.* — 2001. — Vol. 13. — P. 1174-1185. — DOI: 10.1006/nimg.2001.0765.
93. Guzman, R. Use of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in Diffusion Imaging in Brain Tumors differentiating purulent brain processes from cystic brain tumors / R. Guzman, A. Barth, K. Lovblad [et al.] // *J. Neurosurg.* — 2002. — Vol. 97, № 5. — P. 1101–1107. — DOI: 10.3171/jns.2002.97.5.1101.
94. Reiche, W. Differential diagnosis of intracranial ring enhancing cystic mass lesions—role of diffusion-weighted imaging (DWI) and diffusion-tensor imaging (DTI) / W. Reiche, V. Schuchardt, T.

- Hagen [et al.] // *Clinical neurology and neurosurgery*. — 2010. — Vol. 112, № 3. — P. 218–225. — DOI: 10.1016/j.clineuro.2009.11.016.
95. Moffat, B.A. Functional diffusion map: a noninvasive MRI biomarker for early stratification of clinical brain tumor response / B.A. Moffat, T.L. Chenevert, T.S. Lawrence [et al.] // *Proceedings of the national academy of sciences*. — 2005. — Vol. 102, № 15. — P. 5524–5529. — DOI: 10.1073/pnas.0501532102.
96. Schmainda, K.M. Diffusion-weighted MRI as a biomarker for treatment response in glioma / K.M. Schmainda // *CNS oncology*. — 2012. — Vol. 1, № 2. — P. 169–180. — DOI: 10.2217/cns.12.25.
97. Price, S.J. Improved delineation of glioma margins and regions of infiltration with the use of diffusion tensor imaging: an image-guided biopsy study / S.J. Price, R. Jena, N.G. Burnet [et al.] // *American journal of neuroradiology*. — 2006. — Vol. 27, № 9. — P. 1969–1974. — URL: <https://www.ajnr.org/content/ajnr/27/9/1969.full.pdf>.
98. Jena, R. Diffusion tensor imaging: possible implications for radiotherapy treatment planning of patients with high-grade glioma / R. Jena, S.J. Price, C. Baker [et al.] // *Clinical Oncology*. — 2005. — Vol. 17, № 8. — P. 581–590. — DOI: 10.1016/j.clon.2005.04.012.
99. Basser, P.J. In vivo fiber tractography using DT-MRI data / P.J. Basser, S. Pajevic, C. Pierpaoli [et al.] // *Magnetic resonance in medicine*. — 2000. — Vol. 44, № 4. — P. 625–632. — DOI: 10.1002/1522-2594(200010)44:4<625::AID-MRM17>3.0.CO;2-O.
100. Коноплева, Л.В. Верификация результатов МР-трактографии и обнаружение повреждений аксональных трактов / Л.В. Коноплева, О.В. Недопекин, Д.М. Мардиханова [и др.] // *REJR*. — 2016. — Т. 6, № 2. — С. 6–15.
101. Konopleva, L.V. Verification of Diffusion MRI Fiber Tracking Results In Vivo / L.V. Konopleva, O.V. Nedopekin, K.A. Il'yasov // *Applied Magnetic Resonance*. — 2019. — Vol. 50. — P. 121–136. — DOI: 10.1007/s00723-018-1044-8.
102. Lazar, M. An error analysis of white matter tractography methods: synthetic diffusion tensor field simulations / M. Lazar, A.L. Alexander // *Neuroimage*. — 2003. — Vol. 20, № 2. — P. 1140–1153. — DOI: 10.1016/S1053-8119(03)00277-5.
103. Tournier, J.D. Limitations and requirements of diffusion tensor fiber tracking: an assessment using simulations / J.D. Tournier, F. Calamante, M.D. King [et al.] // *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. — 2002. — Vol. 47, № 4. — P. 701–708. — DOI: 10.1002/mrm.10116.
104. Lori, N.F. Diffusion tensor fiber tracking of human brain connectivity: acquisition methods, reliability analysis and biological results / N.F. Lori, E. Akbudak, J.S. Shimony [et al.] // *NMR in*

Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In Vivo. — 2002. — Vol. 15, № 7–8. — P. 494–515. — DOI: 10.1002/nbm.779.

105. Jones, D.K. Determining and visualizing uncertainty in estimates of fiber orientation from diffusion tensor MRI / D.K. Jones // *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. — 2003. — Vol. 49, № 1. — P. 7–12. — DOI: 10.1002/mrm.10331.

106. Il'yasov, K.A. Validation of MRI-Based Fiber-Tracking Results / K.A. Il'yasov, L.V. Konopleva, O.V. Nedopekin // *Applied Magnetic Resonance*. — 2017. — Vol. 48. — P. 241–254. — DOI: 10.1007/s00723-017-0859-z.

107. Reisert, M. Global fiber reconstruction becomes practical / M. Reisert, I. Mader, C. Anastasopoulos [et al.] // *Neuroimage*. — 2011. — Vol. 54, № 2. — P. 955–962. — DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.016.

108. Mangin, J.F. Toward global tractography / J.F. Mangin, P. Fillard, Y. Cointepas [et al.] // *Neuroimage*. — 2013. — Vol. 80. — P. 290–296. — DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.009.

109. Christiaens, D. Global tractography of multi-shell diffusion-weighted imaging data using a multi-tissue model / D. Christiaens, M. Reisert, T. Dhollander [et al.] // *Neuroimage*. — 2015. — Vol. 123. — P. 89–101. — DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.08.008.

110. Tournier, J.D. MRtrix: diffusion tractography in crossing fiber regions / J.D. Tournier, F. Calamante, A. Connelly // *International journal of imaging systems and technology*. — 2012. — Vol. 22, № 1. — P. 53–66. — DOI: 10.1002/ima.22005.

111. Jeurissen, B. Automated correction of improperly rotated diffusion gradient orientations in diffusion weighted MRI / B. Jeurissen, A. Leemans, J. Sijbers // *Medical image analysis*. — 2014. — Vol. 18, № 7. — P. 953–962. — DOI: 10.1016/j.media.2014.05.012.

112. Tournier, J.D. Diffusion tensor imaging and beyond / J.D. Tournier, S. Mori, A. Leemans // *Magnetic resonance in medicine*. — 2011. — Vol. 65, № 6. — P. 1532. — DOI: 10.1002/mrm.22924

113. Sotiropoulos, S.N. Advances in diffusion MRI acquisition and processing in the Human Connectome Project / S.N. Sotiropoulos, S. Jbabdi, J. Xu [et al.] // *Neuroimage*. — 2013. — Vol. 80. — P. 125–143. — DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.057.

114. Uğurbil, K. Pushing spatial and temporal resolution for functional and diffusion MRI in the Human Connectome Project / K. Uğurbil, J. Xu, E.J. Auerbach [et al.] // *Neuroimage*. — 2013. — Vol. 80. — P. 80–104. — DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.012.

115. Maier-Hein, K.H. Tractography-based connectomes are dominated by false-positive connections / K.H. Maier-Hein, P. Neher, J.C. Houde [et al.] // *BioRxiv*. — 2016. — P. 084137. — DOI: 10.1101/084137.

116. Connor, M. Dose-dependent white matter damage after brain radiotherapy / M. Connor, R. Karunamuni, C. McDonald [et al.] // *Radiotherapy and Oncology*. — 2016. — Vol. 121, № 2. — С. 209–216. — DOI: 10.1016/j.radonc.2016.10.003.
117. Jeurissen, B. Diffusion MRI fiber tractography of the brain / B. Jeurissen, M. Descoteaux, S. Mori [et al.] // *NMR in Biomedicine*. — 2019. — Vol. 32, № 4. — P. e3785. — DOI: 10.1002/nbm.3785.
118. Konopleva, L.V. Verification of magnetic resonance tractography results and detection of damaged axonal paths / L.V. Konopleva, O.V. Nedopekin, D.M. Mardihanova // *Russian Electronic Journal of Radiology*. — 2016. — Vol. 6, № 2. — P. 6–15. — DOI: 10.21569/2222-7415-2016-6-2-6-15.
119. Konopleva, L.V. Assessment of detection accuracy of changes in thickness of human brain cortex according to MRI data / L.V. Konopleva, B.A. Al Ithavi, K. Il'yasov // *REJR*. — 2021. — Vol. 11, № 2. — P. 90–105. — DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-2-90-104.
120. Yoo, S. White matter abnormalities in drug-naive patients with obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor study before and after citalopram treatment / S.Y. Yoo, J.H. Jang, Y.W. Shin [et al.] // *Acta Psychiatr Scand*. — 2007. — Vol. 116. — P. 211–219. — DOI: 10.1111/j.1600-0447.2007.01046.x.
121. Nakamae, T. Alteration of fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient in obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor imaging study / T. Nakamae, J. Narumoto, K. Shibata [et al.] // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. — 2008. — Vol. 32. — P. 1221–1226. — DOI: 10.1016/j.pnpbp.2008.03.010.
122. Poonawalla, A.H. Diffusion-tensor MR imaging of cortical lesions in multiple sclerosis: initial findings / A.H. Poonawalla, K.M. Hasan, R.K. Gupta [et al.] // *Radiology*. — 2008. — Vol. 246, № 3. — P. 880–886. — DOI: 10.1148/radiol.2463070486.
123. Polman, C.H. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria / C.H. Polman, S.C. Reingold, B. Banwell [et al.] // *Annals of neurology*. — 2011. — Vol. 69, № 2. — P. 292–302. — DOI: 10.1002/ana.22366.
124. Kolind, S.H. Complementary information from multi-exponential T2 relaxation and diffusion tensor imaging reveals differences between multiple sclerosis lesions / S.H. Kolind, C. Laule, I.M. Vavasour [et al.] // *Neuroimage*. — 2008. — Vol. 40, № 1. — P. 77–85. — DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.11.033.
125. Hugg, J.W. Diffusion mapping applied to mesial temporal lobe epilepsy: preliminary observations / J.W. Hugg, E.J. Butterworth, R.I. Kuzniecky // *Neurology*. — 1999. — Vol. 53, № 1. — P. 173–173. — DOI: 10.1212/WNL.53.1.173.

126. Szeszko, P.R. White matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor imaging study / P.R. Szeszko, B.A. Ardekani, M. Ashtari [et al.] // *Archives of general psychiatry*. — 2005. — Vol. 62, № 7. — P. 782–790. — DOI: 10.1001/archpsyc.62.7.782.
127. Cannistraro, P.A. A diffusion tensor imaging study of white matter in obsessive-compulsive disorder / P.A. Cannistraro, N. Makris, J.D. Howard [et al.] // *Depression and anxiety*. — 2007. — Vol. 24, № 6. — P. 440–446. — DOI: 10.1002/da.20246.
128. Wedig M., Hodge S., Wilhelm S. et al. A diffusion tensor imaging study of white matter in obsessive-compulsive disorder // *Depress Anxiety*. — 2006. — № 30. — P. 321–330.
129. Brown, R. XXVII. A brief account of microscopical observations made in the months of June, July and August 1827, on the particles contained in the pollen of plants; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies / R. Brown // *The philosophical magazine*. — 1828. — Vol. 4, № 21. — P. 161–173. — DOI: 10.1080/14786442808674769.
130. Fick, A. Concerns diffusion and concentration gradient / A. Fick // *Annalen der Physik*. — 1855. — Vol. 170, № 59. — P. 13.
131. Fick, A. Ueber diffusion / A. Fick // *Annalen der Physik*. — 1855. — Vol. 170, № 1. — P. 59–86. — DOI: 10.1002/andp.18551700105.
132. Einstein, A. Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen / A. Einstein // *Annalen der physik*. — 1905. — Vol. 4 — P. 549–560.
133. Einstein, A. Investigations on the theory of Brownian movement / A. Einstein // New York, NY: Dover Publications. — 1926.
134. Van Hecke, W. Diffusion tensor imaging: a practical handbook / W. Van Hecke, L. Emsell, S. Sunaert // New York: Springer. — 2016. — P. 1–440.
135. Sener, R.N. Diffusion MRI: apparent diffusion coefficient (ADC) values in the normal brain and a classification of brain disorders based on ADC values / R.N. Sener // *Computerized medical imaging and graphics*. — 2001. — Vol. 25, № 4. — P. 299–326. — DOI: 10.1016/S0895-6111(00)00083-5.
136. Onsager, L., Electric Moments of Molecules in Liquids / L. Onsager // *Journal of the American Chemical Society*. — 1936. — Vol. 58, № 8. — P. 1486–1493.
137. Ландау, Л.Д. Статистическая физика / Л.Д. Ландау — Москва: Физматлит, 2001. — Том 5: Теоретическая физика. — ISBN 5-9221-0053-X.
138. Levitan, I.B. The neuron: cell and molecular biology 3rd ed. / I.B. Levitan, L.K. Kaczmarek — New York, NY: Oxford University Press, 2002. — 603 p. — ISBN 0195145224.
139. Waxman, S.G. The axon: structure, function and pathophysiology / S.G. Waxman, J.D. Kocsis, P. K. Stys — New York, NY: Oxford University Press, 1995. — 692 p. — ISBN 0195082931.

140. Hahn, E.L. Spin echoes / E.L. Hahn // *Physical Review*. — 1950. — Vol. 80, № 4. — P. 580–594. — DOI: 10.1103/PhysRev.80.580.
141. Carr, H.Y. Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments / H.Y. Carr, E.M. Purcell // *Physical Review*. — 1954. — Vol. 94. — P. 630–638.
142. Anderson, E.W. Self-diffusion studies by means of nuclear magnetic resonance spin-echo techniques / E.W. Anderson, D.W. McCall, D.C. Douglass // *Ber Bunsenges Physik Chem*. — 1963. — № 67. — P. 336–340. DOI: 10.1002/bbpc.19630670312.
143. Hashemi, R. H. MRI / R.H. Hashemi, W.G. Bradley, C.J. Lisanti — London: Lippincott Williams & Wilkins, 2003. — 385 p. — ISBN 1608311155.
144. Luybaert, R. Diffusion and perfusion MRI / R. Luybaert, S. Boujraf, S. Sourbron [et al.] // *European Journal of Radiology*. — 2001. — Vol. 38, №1. — P. 19–27. — DOI: 10.1016/s0720-048x(01)00286-8.
145. Cercignani, M. The physical basis of diffusion-weighted MRI / M. Cercignani, M.A. Horsfield // *Neuroscience*. — 2001. — Vol. 186. — P. S11–S14. — DOI: 10.1016/s0022-510x(01)00486-5.
146. Le Bihan, D. MR imaging of in-travoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders / D. Le Bihan, E. Breton, D. Lallemand [et al.] // *Radiology*. — 1986. — Vol. 161, № 2. — P. 401–407. — DOI: 10.1148/radiology.161.2.3763909.
147. Vandendries, C. Statistical analysis of multi-b factor diffusion weighted images can help distinguish between vasogenic and tumor-infiltrated edema/ C. Vandendries, D. Ducreux, C Lacroix [et al.] // *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. — 2014. — Vol. 40, № 3. — P. 622–629. — DOI: 10.1002/jmri.24399.
148. Leemans, A. Modeling and Processing of Diffusion Tensor Magnetic Resonance Images for Improved Analysis of Brain Connectivity / Leemans Alexander. PhD thesis. — Antwerpen, 2006. — 178 p.
149. Jones, D.K. Diffusion MRI: Theory, Methods, and Applications / D.K. Jones — OUP USA, 2011. — 624 p. — ISBN 0195369777.
150. Lee, J. Reference-free single-pass EPI Nyquist ghost correction using annihilating filter-based low rank hankel matrix (ALOHA) / J. Lee, K.H. Jin, J.C. Ye. // *Magnetic Resonance in Medicine*. — 2016. — Vol. 76, № 6. — P. 1775–1789. — DOI:10.1002/mrm.26077.
151. Bernstein, M. A. Handbook of MRI Pulse Sequences / M.A. Bernstein, K.F. King, X.J. Zhou — San Diego, CA, Elsevier Academic Press, 2004. — 1040 p. — ISBN 9780120928613.
152. Dietrich, O. Artifacts in 3-T MRI: physical background and reduction strategies. / O. Dietrich, M.F. Reiser, S.O. Schoenberg // *Eur J Radiol*. — 2008.— Vol. 65, № 1. — P. 29–35. — DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.11.005.

153. Zhou, X.J. Concomitant magnetic-field-induced artifacts in axial echo planar imaging / X.J. Zhou, Y.P. Du, M.A. Bernstein [et al.] // *Magn Reson.* — 1998. — Vol. 39, № 4. — P. 596–605. DOI: 10.1002/mrm.1910390413.
154. Alexander, A.L. Elimination of eddy current artifacts in diffusion-weighted echo-planar images: the use of bipolar gradient / A.L. Alexander, J.S. Tsuruda, D.L. Parker // *Magn Reson Med.* — 1997. — Vol. 38, № 6. — P. 1016–1021. — DOI: 10.1002/mrm.1910380623.
155. Finsterbusch, J. Eddy-current compensated diffusion weighting with a single refocusing RF pulse / J. Finsterbusch // *Magn Reson Med.* — 2009. — Vol. 61, № 3. — P. 748–754. — DOI: 10.1002/mrm.21899.
156. Munger, P. An inverse problem approach to the correction of distortion in EPI images / P. Munger, G.R. Crelier, T.M. Peters [et al.] // *IEEE Transactions on Medical Imaging.* — 2000. — Vol. 19, № 7. — P. 681–689. — DOI: 10.1109/42.875186.
157. Bodammer, N. Eddy current correction in diffusion-weighted imaging using pairs of images acquired with opposite diffusion gradient polarity / N. Bodammer, J. Kaufmann, M. Kanowski [et al.] // *Magn. Reson. Med.* — 2004. — V. 51, № 1. — P. 188–193. — DOI: 10.1002/mrm.10690.
158. Jesper Andersson, L.R. Non-parametric representation and prediction of single- and multi-shell diffusion-weighted MRI data using Gaussian processes / L.R. Jesper Andersson, N.S. Stamatios // *Neuroimage.* — 2015. — Vol. 122. — P. 166–176. — DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.07.067.
159. Wackernagel, H. *Multivariate geostatistics: An Introduction with Applications.* / H. Wackernagel — 3rd Edition, Springer, New York, 2003. — 388 p. — ISBN 978-3-540-44142-7.
160. Jesper Andersson, L.R. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging / L.R. Jesper Andersson, N.S. Stamatios // *Neuroimage.* — 2016. — Vol. 125. — P. 1063–1078. — DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.019.
161. Hsu, Y.C. DACO: Distortion/artefact correction for diffusion MRI data / Y.C. Hsu, W.I. Tseng // *Neuroimage.* — 2022. — Vol. 262. — P. 119571. — DOI: 10.1016/j.neuroimage.2022.119571.
162. Cifor, A. Hybrid feature-based diffeomorphic registration for tumor tracking in 2-d liver ultrasound images / A. Cifor, L. Risser, D. Chung [et al.] // *IEEE Trans. Med. Imag.* — 2013. — Vol. 32, № 9. — P. 1647–1656. — DOI: 10.1109/TMI.2013.2262055.
163. Shekhar, R. Automatic segmentation of phase-correlated CT scans through nonrigid image registration using geometrically regularized free-form deformation / R. Shekhar, P. Lei, C.R. Castro-Pareja [et al.] // *Med Phys.* — 2007. — Vol. 34, № 7. — P. 3054–3066. DOI: 10.1118/1.2740467.
164. Sotiras, A. Deformable medical image registration: a survey / A. Sotiras, C. Davatzikos, N. Paragios // *IEEE Trans. Med. Imag.* — 2013. — Vol. 32, № 7. — P. 1153–1190. DOI: 10.1109/TMI.2013.2265603.

165. Perona, P. Scale-space and edge detection using anisotropic diffusion // *Pattern Analysis and Machine Intelligence* / P. Perona, J. Malik // *IEEE Transactions on*. — 1990. — Vol. 12, №.7. — P. 629–639. — DOI:10.1109/34.56205.
166. Faragallah, O.S. A Comprehensive Survey Analysis for Present Solutions of Medical Image Fusion and Future Directions / O.S. Faragallah, H. El-Hoseny, W. El-Shafai [et al.] // *IEEE Access*. — 2021. — Vol. 9. — P. 11358–11371. — DOI:10.1109/ACCESS.2020.3048315.
167. Jeurissen, B. Multi-tissue constrained spherical deconvolution for improved analysis of multi-shell diffusion MRI data / B. Jeurissen, J.D. Tournier, T. Dhollander [et al.] // *Neuroimage*. — 2014. — Vol. 103. — P. 411–426. — DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.07.061.
168. Román, C. Clustering of Whole-Brain White Matter Short Association Bundles Using HARDI Data / C. Román, M. Guevara, R. Valenzuela, [et al.] // *Front Neuroinform*. — 2017. — Vol. 22, № 11. — P. 73. — DOI: 10.3389/fninf.2017.00073.
169. Winter, R.M. Distortion correction of diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the head and neck in radiotherapy position / R.M. Winter, H. Schmidt, S. Leibfarth [et al.] // *Acta Oncol*. — 2017.—Vol. 56, № 11.— P. 1659–1663. DOI: 10.1080/0284186X.2017.1377347.
170. Digma, L.A. Correcting B_0 inhomogeneity-induced distortions in whole-body diffusion MRI of bone / L.A. Digma, C.H. Feng, C.C. Conlin, [et al.] // *Sci Rep*. — 2022. — Vol. 12, № 1. — P. 265. DOI: 10.1038/s41598-021-04467-2.
171. Treiber, J.M. Characterization and Correction of Geometric Distortions in 814 Diffusion Weighted Images / J.M. Treiber, N.S. White, T.C. Steed [et al.] // *PLoS One*. — 2016. — Vol. 11, № 3. — P.e0152472. — DOI: 10.1371/journal.pone.0152472.
172. Baron, C.A. The effect of concomitant gradient fields on diffusion tensor imaging / C.A. Baron, R.M. Lebel, A.H. Wilman [et al.] // *Magn Reson Med*. — 2012. —Vol. 68, № 4. — P. 1190–1201. — DOI: 10.1002/mrm.24120.
173. Brown, R.W. *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design* / R.W. Brown, Y.-C.N. Cheng, E.M. Haacke [et al.] — John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, second edition, 2014 — 978 p. — ISBN 978-0-471-72085-0.
174. Maes, F. Multimodality image registration by maximization of mutual information / F. Maes, A. Collignon, D. Vandermeulen [et al.] // *IEEE Trans. Med. Imag*. — 1997. — Vol. 16, № 2. — P. 187–198. — DOI: 10.1109/42.563664.
175. Viola, P. Alignment by maximization of mutual information / P. Viola, W. Wells // *Int. J. Comput. Vision*. — 1997. — Vol. 24, № 2. — P. 137–154.

176. Rueckert, D. Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images / D. Rueckert, L. Sonoda, C. Hayes [et al.] // *IEEE Trans. Med. Imag.* — 1999. — Vol. 18, № 8. — P. 712–721. DOI: 10.1109/42.796284.
177. Studholme, C. An overlap invariant entropy measure of 3d medical image alignment / C. Studholme, D. Hill, D. Hawkes // *Pattern Recogn.* — 1999. — Vol. 32, № 1. — P. 71–86. — DOI: 10.1016/S0031-3203(98)00091-0.
178. Pluim, J. Mutual-information-based registration of medical images: a survey / J. Pluim, J. Maintz, M. Viergever // *IEEE Trans. Med. Imag.* — 2003. — Vol. 22, № 8. — P. 986–1004. — DOI: 10.1109/TMI.2003.815867.
179. Loeckx, D. Nonrigid image registration using conditional mutual information / D. Loeckx, P. Slagmolen, F. Maes [et al.] // *IEEE Trans. Med. Imag.* — 2010. — Vol. 29, № 1. — P. 19–29. DOI: 10.1109/TMI.2009.2021843.
180. Heinrich, M.P. MIND: modality independent neighbourhood descriptor for multi-modal deformable registration / M.P. Heinrich, M. Jenkinson, M. Bhushan [et al.] // *Med. Image Anal.* — 2012. — Vol. 16, № 7. — P. 1423–1435. — DOI: 10.1016/j.media.2012.05.008.
181. De Nigris, D. Multi-modal image registration based on gradient orientations of minimal uncertainty / D. De Nigris, D.L. Collins, T. Arbel // *IEEE Trans. Med. Imag.* — 2012. — Vol. 31, № 12. — P. 2343–2354. — DOI: 10.1109/TMI.2012.2218116.
182. Haber, E. Intensity gradient based registration and fusion of multi-modal images / E. Haber, J. Modersitzki // *Proc. MICCAI*. — 2006. — P. 726–733. — DOI: 10.1007/11866763_89.
183. Heinrich, M.P. Deformable multimodal registration with gradient orientation based on structure tensors / M.P. Heinrich, M. Jenkinson, F.V. Gleeson [et al.] // *Annals of the BMVA*. — 2011. — Vol. 2011, № 2. — P. 1–11.
184. Granlund, G.H. *Signal processing for computer vision* / G. H. Granlund, H. Knutsson — Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1995. — 437 p. — ISBN 978-0-7923-9530-0.
185. Weickert, J. *Anisotropic diffusion in image processing* / J. Weickert, W. Werdegang, S.W. Zucker — Stuttgart, A. Dobbins: Teubner, 1998. — 184 p. — ISBN 3519026066.
186. Wachinger, C. Entropy and Laplacian images: structural representations for multi-modal registration / C. Wachinger, N. Navab // *Med. Image Anal.* — 2012. — Vol. 16, № 1. — P. 1–17. — DOI: 10.1016/j.media.2011.03.001.
187. Felsberg, M. The monogenic signal / M. Felsberg, G. Sommer // *IEEE Trans. Signal Process.* — 2001. — Vol. 49, № 12. — P. 3136–3144. — DOI: 10.1109/78.969520.

188. Alessandrini, M. Myocardial motion estimation from medical images using the monogenic signal / M. Alessandrini, A. Basarab, H. Liebgott [et al.] // *IEEE Trans. Image Process.* — 2013. — Vol. 22, № 3. — P. 1084–1095. — DOI: 10.1109/TIP.2012.2226903.
189. Mellor, M. Phase mutual information as a similarity measure for registration / M. Mellor, J.M. Brady // *Med. Image Anal.* — 2005. — Vol. 9, № 4. — P. 330–343. — DOI: 10.1016/j.media.2005.01.002.
190. Павельева, Е.А. Обработка и анализ изображений на основе использования информации о фазе / Е.А. Павельева // *Компьютерная оптика.* — 2018. — Т. 42, № 6. — С. 1022–1034. — DOI: 10.18287/2412-6179-2018-42-6-1022-1034.
191. Wong, A. CPOL: complex phase order likelihood as a similarity measure for MR-CT registration / A. Wong, D. Clausi, P. Fieguth // *Med. Image Anal.* — 2010. — Vol. 14, № 1. — P. 50–57. — DOI: 10.1016/j.media.2009.10.002.
192. Buades, A. A non-local algorithm for image denoising / A. Buades, B. Coll, J. Morel // in *Proc.CVPR.* — 2005. — Vol. 2, № 7. — P. 60–65. — DOI: 10.1109/CVPR.2005.38.
193. Heinrich, M.P. Towards Realtime Multimodal Fusion for Image-Guided Interventions Using Self similarities / M.P. Heinrich, M. Jenkinson, B.W. Papiez, [et al.] // *Med Image Comput Comput Assist Interv.* — 2013. — Vol. 16. — P. 187–194. — DOI: 10.1007/978-3-642-40811-3_24.
194. Boukerroui, D On the Choice of BandPass Quadrature Filters / D. Boukerroui, J.A. Noble, J.M. Brady // *J.Math.Imaging Vis.* — 2004. — Vol. 21, № 1–2. — P. 53–80. — DOI:10.1023/B:JMIV.0000026557.50965.09.
195. Morrone, M. Feature detection from local energy / M. Morrone, R. Owens // *Pattern Recogn. Lett.* — 1987. — Vol. 6, № 5. — P. 303–313. — DOI: 10.1016/0167-8655(87)90013-4.
196. Kovese, P. Edges are not just steps / P. Kovese // in *Proc.ACCV.* — 2002. — P. 822–827.
197. Kovese, P. Phase congruency detects corners and edges / P. Kovese // in *Proc. DICTA.* — 2003. — P. 309–318.
198. Kikinis, R. Routine quantitative analysis of brain and cerebrospinal fluid spaces with MR imaging / R. Kikinis, M.E. Shenton, G. Gerig [et al.] // *J Magn Reson Imaging.* — 1992. — Vol. 2, № 6. — P. 619–629. — DOI: 10.1002/jmri.1880020603.
199. Brock, K.K. Use of image registration and fusion algorithms and techniques in radiotherapy: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 132 / K.K. Brock, S. Mutic, T.R. McNutt [et al.] // *Med Phys.* — 2017. — Vol. 44, № 7. — P. e43–e76. — DOI: 10.1002/mp.12256.
200. Miotto, R. Deep learning for healthcare: review, opportunities and challenges / R. Miotto, F. Wang, S. Wang [et al.] // *Briefings in bioinformatics.* — 2017. — Vol. 19, № 6. — P. 1236–1246. — DOI: 10.1093/bib/bbx044.

201. Duffy, B.A. Retrospective motion artifact correction of structural mri images using deep learning improves the quality of cortical surface reconstructions / B.A. Duffy, L. Zhao, F. Seppeband [et al.] // *Neuroimage*. — 2021. — Vol. 230. — P. 117756. — DOI: 10.1016/j.neuroimage.2021.117756.
202. Mihalj, B. Deep learning and medical diagnosis: A review of literature / B. Mihalj, R. Dragica // *Multimodal Technologies and Interaction*. — 2018. — Vol. 2, № 3.— P. 47. — DOI:10.3390/mti2030047.
203. Luis, E.S. Probabilistic Graphical Models: Principles and Applications / E.S. Luis — Springer London, 2021. — 536 p. — ISBN: 978-1-4471-6698-6.
204. Dubes, R.C. MRF Model-Based Algorithms for Image Segmentation / R.C. Dubes, A.K. Jain, S.G. Nadabar [et al.] // *Proceedings IEEE 10th International Conference on Pattern Recognition*. — 1990. — P. 808–814.
205. Chang, L.C. RESTORE: A method for robust estimation of diffusion tensor from low redundancy datasets in the presence of physiological noise artifacts / L.C. Chang, L. Walker, C. Pierpaoli // *Magn Reson Med*. — 2012. — Vol. 68, № 5. — P. 1654–1663. — DOI: 10.1002/mrm.24173.
206. Veraart, J. More accurate estimation of diffusion tensor parameters using diffusion Kurtosis imaging / J. Veraart, H.J. Poot Dirk, W. van Hecke, [et al.] // *Magnetic resonance in medicine*. — 2011. — Vol. 65, № 1. — P. 138–145. — DOI: 10.1002/mrm.22603.
207. Seider, N.A. Accuracy and reliability of diffusion imaging models / N.A. Seider, B. Adeyemo, R. Miller, [et al.] // *NeuroImage*. — 2022. — Vol. 254. — P. 119138. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2022.119138.
208. Wedeen, V.J. Diffusion spectrum magnetic resonance imaging (DSI) tractography of crossing fibers / V.J. Wedeen, R.P. Wang, J.D. Schmahmann [et al.] // *Neuroimage*. — 2008. — Vol. 41, № 4. — P. 1267–1277. — DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.03.036.
209. Tuch, D.S. Q-ball imaging / D.S. Tuch // *Magn Reson Med*. — 2004. — Vol. 52, № 6. — P. 1358–1372. — DOI: 10.1002/mrm.20279.
210. Jeurissen, B. Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging / B. Jeurissen, A. Leemans, J.D. Tournier [et al.] // *Hum Brain Mapp*. — 2013. — Vol. 34, № 11. — P. 2747–2766. — DOI: 10.1002/hbm.22099.
211. Marrale, M. Physics, Techniques and Review of Neuroradiological Applications of Diffusion Kurtosis Imaging (DKI) / M. Marrale, G. Collura, M. Brai [et al.] // *Clin Neuroradiol*. — 2016. — Vol. 26, № 4. — P. 391–403. — DOI: 10.1007/s00062-015-0469-9.
212. Hasan, K. M. Analytical computation of the eigenvalues and eigenvectors in DT-MRI / K.M. Hasan, P.J. Basser, D.L. Parker [et al.] // *Journal of magnetic resonance*. — 2001. — Vol. 152, № 1. — P. 41–47. — DOI: 10.1006/jmre.2001.2400.

213. Chang, L.C. RESTORE: robust estimation of tensors by outlier rejection / L.C. Chang, D.K. Jones, C. Pierpaoli // *Magn Reson Med.* — 2005. — Vol. 53, № 5. — P. 1088–1095. — DOI: 10.1002/mrm.20426.
214. Захарова, Н.Е. Нейровизуализация структурных и гемодинамических нарушений при травме мозга / Н.Е. Захарова, В.Н. Корниенко, Пронин И.Н. [и др.] — М.: Новое время, 2013. — 160 с. — ISBN 978-5-905221-08-8.
215. Ellingson, B. Validation of functional diffusion maps (fDMs) as a biomarker for human glioma cellularity. / B. Ellingson, M. Malkin, S. Rand [et al.] // *J Magn Reson Imaging.* — 2010. — Vol. 31, № 3. — P. 538–548. — DOI: 10.1002/jmri.22068.
216. Basser, P.J. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI / P.J. Basser, C. Pierpaoli // *Journal of magnetic resonance. Series B.* — 1996. — Vol. 111, № 3. — P. 209–219. — DOI: 10.1006/jmrb.1996.0086.
217. Корниенко, В.Н. Диффузионно-взвешенные изображения в диагностике глиом головного мозга / В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин, А.В. Голанов // *Медицинская визуализация.* — 2000. — Т. 1. — С. 18 – 25.
218. Helenius, J. Diffusion-weighted MR imaging in normal human brains in various age groups / J. Helenius, L. Soinnie, J. Perkiö, [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol.* — 2002. — Vol. 23, № 2. — P. 194–199.
219. Annet, L. Apparent diffusion coefficient measurements within intracranial epidermoid cysts in six patients / L. Annet, T. Duprez, C. Grandin [et al.] // *Neuroradiology.* — 2002. — V. 44, № 4. — P. 326–328. — DOI:10.1007/s00234-001-0726-2.
220. Hilario, A. The added value of apparent diffusion coefficient to cerebral blood volume in the preoperative grading of diffuse gliomas / A. Hilario, Ramos, A. Perez-Nuñez, [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol.* — 2012. — Vol. 33, № 4. — P. 701–707. — DOI:10.3174/ajnr.A2846.
221. Sheline, G. Therapeutic irradiation and brain injury / G. Sheline, W. Wara, V. Smith // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* — 1980. — Vol. 6, № 9. — P. 1215–1228. — DOI: 10.1016/0360-3016(80)90175-3.
222. Zhou, H. Fractionated radiation-induced acute encephalopathy in a young rat model: cognitive dysfunction and histologic findings / H. Zhou, Z. Liu, J. Liu [et al.] // *Am J Neuroradiol.* — 2011. — V.32, № 10. — P. 1795–1800. — DOI: 10.3174/ajnr.A2643.
223. Shaw, E.G. The management of radiation-induced brain injury / E.G. Shaw, M.E. Robbins // *Cancer Treat Res.* — 2006. — Vol. 128. — P. 7–22. — DOI: 10.1007/0-387-25354-8_2.
224. Liena, J. Vascular alteration in delayed radiation necrosis of the brain / J. Liena, G. Cespedes, A. Hirano [et al.] // *Arch Pathol Lab Med.* — 1976. — Vol. 100, № 10. — P. 531–534.

225. Werner, M. Intracranial atherosclerosis following radiotherapy / M. Werner, P. Burger, E. Heinz [et al.] // *Neurology*. — 1988. — Vol. 38, № 7. — P. 1158–1160. — DOI: 10.1212/wnl.38.7.1158.
226. Schnek, M. Radiation Necrosis / M. Schnek, A. Janss. — 2006. — URL:<http://emedicine.medscape.com/article/1157533-overview>.
227. Fazekas, F. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging / F. Fazekas, J. Chawluk, A. Alavi [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. — 1987. — Vol. 149. — P. 351–356. — DOI: 10.2214/ajr.149.2.351.
228. Beck, D. White matter microstructure across the adult lifespan: a mixed longitudinal and cross-sectional study using advanced diffusion models and brain-age prediction / D. Beck, A-M.G. de Lange, G. Richard [et al.] // *Neuroimage*. — 2021. — Vol. 224. — P. 117441. — DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.117441.
229. Choucair, A. Development of multiple lesions during radiation therapy and chemotherapy in patients with gliomas / A. Choucair, V. Levin, P. Gutin [et al.] // *J Neurosurg*. — 1986. — Vol. 65, № 5. — P. 654–658. — DOI: 10.3171/jns.1986.65.5.0654.
230. Chen, Y. Adverse event reporting and developments in radiation biology after normal tissue injury: International Atomic Energy Agency consultation / Y. Chen, A. Trotti, C. Coleman [et al.] // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. — 2006. — Vol. 64, №5. — P. 1442–1451. — DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.10.014.
231. Smyth, G. Non-coplanar trajectories to improve organ at risk sparing in volumetric modulated arc therapy for primary brain tumours / G. Smyth, P.M. Evans, J.C. Bamber [et al.] // *Radiother Oncol*. — 2016. — P. 1–8. — DOI: 10.1016/j.radonc.2016.07.014.
232. Karunamuni, R.A. Radiation sparing of cerebral cortex in brain tumor patients using quantitative neuroimaging / R.A. Karunamuni, K.L. Moore, T.M. Seibert [et al.] // *Radiother Oncol*. — 2016. — Vol. 118, № 1. — P. 1–6. — DOI: 10.1016/j.radonc.2016.01.003.
233. Fouke, S.J. The role of imaging in the management of adults with diffuse low grade glioma: A systematic review and evidence-based clinical practice guideline / S.J. Fouke, T. Benzinger, D. Gibson // *J Neurooncol*. — 2015. — Vol. 125, № 3. — P. 1457–479. — DOI: 10.1007/s11060-015-1908-9.
234. Захарова, Н.Е. Изменения параметров диффузионно-куртозисной МРТ у пациентов с диффузным аксональным повреждением / Н.Е. Захарова, А.А. Потапов, И.Н. Пронин [и др.] // *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. — 2019. — Т. 83, № 3. — С. 5–16. — DOI: 10.17116/neiro2019830315.
235. Garanina N.V., Dolgushin M.B., Lapteva M.G., Fadeeva L.M., Sashin D.V. Peculiarities of the Application of Diffusion-Curtosis MRI in the Differential Diagnosis of Glial Brain Tumors and Solitary Metastasis / N.V. Garanina, M.B. Dolgushin, M.G. Lapteva, L.M. Fadeeva [et al.] // *Journal of oncology*:

diagnostic radiology and radiotherapy. — 2023. — Vol. 6, № 1. — P. 26–40. — DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-1-26-40.

236. Park, H.J. Radiation-induced vascular damage in tumors: implications of vascular damage in ablative hypofractionated radiotherapy (SBRT and SRS) / H.J. Park, R.J. Griffin, S. Hui, [et al.] // Radiat Res. — 2012. — Vol. 177, № 3. — P. 311–327. — DOI: 10.1667/rr2773.1.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Код расчёта ДВИ с задаваемым пользователем значением *b*-фактора

```

unsigned short* pout_adc = (unsigned short*)leaf_adc->PixelData->Data;
int npixels = leaf_0->Nx * leaf_0->Ny;
double x0 = bvalues[0], x1 = bvalues[1], x2 = bvalues[bvalues.size() - 2], x3 =
bvalues[bvalues.size() - 1];
double y0 = 0, y1 = 0, y2 = 0, y3 = 0, yd = 0, yp = 0;
unsigned nadc = unsigned(bvalues.size());
for (int ip = 0; ip < npixels; ip++)
{
double f = (ri > 0) ? *(short*)(pixelBuffers[0] + ip) * rs + ri : *(pixelBuffers[0] + ip)
* rs + ri;
if (f < 32)
{
if (doBmax) *(pout_bmax + ip) = 0;
*(pout_adc + ip) = 0;
continue;
}

double a00 = 0, a01 = 0, a11 = 0, v0 = 0, v1 = 0;
for (unsigned idw = 0; idw < nadc; idw++)
{
double xi = bvalues[idw];
double yi = (ri > 0) ? *(short*)(pixelBuffers[idw] + ip) * rs + ri :
*(pixelBuffers[idw] + ip) * rs + ri;
yi = log(1.0 + yi);
a00 += xi * xi;
a01 += xi;
a11 += 1.0;
v0 += xi * yi;
v1 += yi;
}

double D = (a01 * a01 - a11 * a00);
double A = D == 0 ? 0 : (v1 * a01 - v0 * a11) / D;
double B = D == 0 ? 0 : (v0 * a01 - v1 * a00) / D;
*(pout_adc + ip) = (unsigned short)(-A * 1e6);
if(doBmax)
*(pout_bmax + ip) = (unsigned short)(exp(A * bmax + B) * 10);
}

```

Алгоритм вычисления тензора диффузии в вокселе, взвешенным методом наименьших квадратов

```

void findtensor_weight(std::shared_ptr<DTI::dtidataset> dti)
{
    auto data = dti->data_;
    auto mask = dti->mask_;
    auto grad = dti->grad_;
    int nx = dti->nx_;
    int ny = dti->ny_;
    int nslices = dti->nslices_;
    int ndir = dti->ndir_;
    int bval = dti->bval_;
    int total = dti->total_;

    std::vector<float> gradn(3 * ndir, 0.f);
    std::vector<float> G(7 * (ndir + 1), 0.f);
    std::vector<float> Gtr(7 * (ndir + 1), 0.f);
    std::vector<float> norms(ndir, 0.f);
    for (size_t i = 0; i < size_t(ndir); i++)
    {
        norms[i] = (float)sqrt(((grad)[3 * i] * (grad)[3 * i]) + ((grad)[3 * i + 1] * (grad)[3 * i + 1]) + ((grad)[3 * i + 2] * (grad)[3 * i + 2]));
        gradn[3 * i] = (float) ((grad)[3 * i] / norms[i]);
        gradn[3 * i + 1] = (float) (grad)[3 * i + 1] / norms[i];
        gradn[3 * i + 2] = (float) (grad)[3 * i + 2] / norms[i];
        Gtr[ndir + i + 2] = G[7 * i + 8] = -bval*gradn[3 * i] * gradn[3 * i];
        Gtr[2 * (ndir + 1) + i + 1] = G[7 * i + 9] = -bval * 2 * gradn[3 * i] * gradn[3 * i + 1];
        Gtr[3 * (ndir + 1) + i + 1] = G[7 * i + 10] = -bval * 2 * gradn[3 * i] * gradn[3 * i + 2];
        Gtr[4 * (ndir + 1) + i + 1] = G[7 * i + 11] = -bval*gradn[3 * i + 1] * gradn[3 * i + 1];
        Gtr[5 * (ndir + 1) + i + 1] = G[7 * i + 12] = -bval * 2 * gradn[3 * i + 1] * gradn[3 * i + 2];
        Gtr[6 * (ndir + 1) + i + 1] = G[7 * i + 13] = -bval* gradn[3 * i + 2] * gradn[3 * i + 2];
    }
    for (size_t i = 0; i < 7; i++)
    {
        G[i] = 0;
        Gtr[(ndir + 1)*i] = 0;
    }
    for (size_t i = 0; i < size_t(total); i++)
    {
        G[7 * i] = 1;
        Gtr[i] = 1;
    }
    std::cout << std::endl;
    auto tensor = std::make_shared<std::vector<float>>(nx*ny*nslices * 6, 0.f);
    concurrency::parallel_for(0, nslices, [&](int k)
    {
        auto p_slicetensor = &tensor->front() + nx*ny * 6 * k;
        auto p_sliceb0 = &data->front() + nx*ny*k;
        auto p_slicemask = &mask->front() + nx*ny*k;
        for (size_t i = 0; i < size_t(nx); i++)
        {
            auto p_rowtensor = p_slicetensor + ny * 6 * i;
            auto p_rowb0 = p_sliceb0 + ny*i;

```

```

auto p_rowmask = p_slicemask + ny*i;
for (size_t j = 0; j < size_t(ny); j++)
{
    if (p_rowmask[j] == 1)
    {
        auto p_6comp = p_rowtensor + 6 * j;
        auto voxhis = std::make_shared<std::vector<float>>(total, 0.f);
        auto diagonal = std::make_shared<std::vector<float>>(total*total,
0.f);
        float localsum = 0.f;
        for (size_t l = 0; l < size_t(total); l++)
        {
            (*voxhis)[l] = p_rowb0[j + nx*ny*nslices*l];
            (*diagonal)[(total + 1)*l] = ((*voxhis)[l])*((*voxhis)[l]);
            if ((*voxhis)[l] <= 0.f)
            {
                (*voxhis)[l] = 1;
            }
            (*voxhis)[l] = log((*voxhis)[l]);
            localsum += (*voxhis)[l];
        }
        if (localsum == 0.f)
            continue;
        auto Gtr_m_diag = std::make_shared<std::vector<float>>(7 * total,
0.f);
        for (size_t o = 0; o < 7; o++)
        {
            for (size_t p = 0; p < size_t(total); p++)
            {
                for (size_t r = 0; r < size_t(total); r++)
                {
                    (*Gtr_m_diag)[total * o + p] += Gtr[o*total + r] *
                    (*diagonal)[r*total + p];
                }
            }
        }
        auto multi = std::make_shared<std::vector<float>>(49, 0.f);
        for (size_t o = 0; o < 7; o++)
        {
            for (size_t p = 0; p < 7; p++)
            {
                for (size_t r = 0; r < size_t(total); r++)
                    (*multi)[7 * o + p] += (*Gtr_m_diag)[o*total + r] *
                    G[r * 7 + p];
            }
        }
        float temp = 0.f, temp1 = 0.f, temp2 = 0.f;
        auto inv = std::make_shared<std::vector<double>>(49, 0.f);
        for (int ii = 0; ii < 7; ii++)
            (*inv)[8 * ii] = 1.f;
        for (int kk = 0; kk < 7; kk++)
        {
            temp = (*multi)[8 * kk];

```

```

int jmax = kk;
for (int jj = kk; jj < 7; jj++)
{
    if (abs((*multi)[7 * jj + kk]) > temp)
    {
        temp = (*multi)[7 * jj + kk];
        jmax = jj;
    }
}
if (jmax != kk)
{
    for (int ii = 0; ii < 7; ii++)
    {
        temp1 = (*multi)[7 * jmax + ii];
        temp2 = (float)(*inv)[7 * jmax + ii];
        (*multi)[7 * jmax + ii] = (*multi)[7 * kk + ii];
        (*inv)[7 * jmax + ii] = (*inv)[7 * kk + ii];
        (*multi)[7 * kk + ii] = temp1;
        (*inv)[7 * kk + ii] = temp2;
    }
}
for (size_t jj = 0; jj < 7; jj++)
{
    (*multi)[7 * kk + jj] /= temp;
    (*inv)[7 * kk + jj] /= temp;
}
if (temp == 0.f)
    continue;
for (int ii = kk + 1; ii < 7; ii++)
{
    temp = (*multi)[7 * ii + kk];
    for (int jj = 0; jj < 7; jj++)
    {
        (*multi)[7 * ii + jj] -= (*multi)[7 * kk + jj] * temp;
        (*inv)[7 * ii + jj] -= (*inv)[7 * kk + jj] * temp;
    }
}
}
for (int kk = 7 - 1; kk > 0; kk--)
{
    for (int ii = kk - 1; ii >= 0; ii--)
    {
        temp = (*multi)[7 * ii + kk];
        for (int jj = 0; jj < 7; jj++)
        {
            (*multi)[7 * ii + jj] -= (*multi)[7 * kk + jj] * temp;
            (*inv)[7 * ii + jj] -= (*inv)[7 * kk + jj] * temp;
        }
    }
}
}

auto GGG = std::make_shared<std::vector<float>>(7 * total, 0.f);

```

```

        for (int o = 0; o < 7; o++)
        {
            for (int p = 0; p < total; p++)
            {
                for (int r = 0; r < 7; r++)
                {
                    (*GGG)[total * o + p] += (float)(((*inv)[7 * o + r]) *
                    ((*Gtr_m_diag)[r*total + p]));
                }
            }
        }
        for (size_t ii = 1; ii < 7; ii++)
        {
            for (size_t jj = 0; jj < size_t(total); jj++)
            {
                p_6comp[ii - 1] += (float)((*GGG)[ii*total + jj] *
                (*voxhis)[jj]);
            }
            //p_6comp[ii - 1] = abs(p_6comp[ii - 1]);
        }
    }
}
});
dti->tensors_ = tensor;
}

```

```

void findeigval(std::shared_ptr<DTI::dtidataset> dti)
{
    auto tensor = dti->tensors_;
    auto mask = dti->mask_;
    int nx = dti->nx_;
    int ny = dti->ny_;
    int nslices = dti->nslices_;
    auto eigval = std::make_shared<std::vector<float>>(nx*ny*nslices * 3, 0.f);
    concurrency::parallel_for(0, nslices, [&](int k)
    {
        auto p_slicetensor = &tensor->front() + 6 * nx*ny*k;
        auto p_sliceigval = &eigval->front() + 3 * nx*ny*k;
        auto p_slicemask = &mask->front() + nx*ny*k;
        for (size_t i = 0; i < size_t(nx); i++)
        {
            auto p_rowtensor = p_slicetensor + 6 * ny*i;
            auto p_rowigval = p_sliceigval + 3 * ny*i;
            auto p_rowmask = p_slicemask + ny*i;
            for (size_t j = 0; j < size_t(ny); j++)
            {
                if (p_rowmask[j] == 1)
                {
                    float Q = 0.f, phi = 0.f, sqrQ = 0.f, R = 0.f, tempo = 0.f, I1 = 0.f, I2 =
                    0.f, I3 = 0.f;
                    auto p_6comp = p_rowtensor + 6 * j;
                }
            }
        }
    });
}

```

```

auto p_3comp = p_roweigval + 3 * j;
l1 = p_6comp[0] + p_6comp[3] + p_6comp[5];
l2 = p_6comp[0] * p_6comp[3] + p_6comp[0] * p_6comp[5] +
p_6comp[3] * p_6comp[5]
    - p_6comp[1] * p_6comp[1] - p_6comp[2] * p_6comp[2] -
    p_6comp[4] * p_6comp[4];
l3 = p_6comp[0] * p_6comp[3] * p_6comp[5] + 2 * p_6comp[1] *
p_6comp[2] * p_6comp[4]
    - p_6comp[1] * p_6comp[1] * p_6comp[5] - p_6comp[2] *
    p_6comp[2] * p_6comp[3] - p_6comp[0] * p_6comp[4] *
    p_6comp[4];
Q = l1*l1 / 9.f - l2 / 3.f;
R = (float)((-1)*l1*l1*l1 / 27.f + l1*l2 / 6.f - 0.5*l3);
sqrQ = sqrt(Q);
tempo = R / (Q*sqrQ);
if (tempo >= 1)
    tempo = 1.f;
if (tempo <= -1)
    tempo = -1.f;
phi = (float)(acos(tempo) / 3.f);
p_3comp[0] = (float)(-2 * sqrQ*cos(phi) + l1 / 3.f);
p_3comp[1] = (float)(-2 * sqrQ*cos(phi + 2 *
3.14159265358979323846 / 3.f) + l1 / 3.f);
p_3comp[2] = (float)(-2 * sqrQ*cos(phi - 2 *
3.14159265358979323846 / 3.f) + l1 / 3.f);
if (Q <= 0)
{
    p_3comp[0] = p_3comp[1] = p_3comp[2] = 0;
    continue;
}
float aa, bb, cc;
aa = abs(p_3comp[0]);
bb = abs(p_3comp[1]);
cc = abs(p_3comp[2]);
float temp = 0.f;
if ((aa >= bb) & (aa >= cc))
{
    if (bb >= cc)
    {
        temp = p_3comp[1];
        p_3comp[1] = p_3comp[2];
        p_3comp[2] = temp;
    }
}
else if ((bb >= aa) & (bb >= cc))
{
    temp = p_3comp[0];
    p_3comp[0] = p_3comp[1];
    p_3comp[1] = temp;
    if (bb >= cc)
    {
        temp = p_3comp[1];
        p_3comp[1] = p_3comp[2];
    }
}

```

```
        p_3comp[2] = temp;
    }
}
else if ((cc >= aa) & (cc >= bb))
{
    temp = p_3comp[0];
    p_3comp[0] = p_3comp[2];
    p_3comp[2] = temp;
    if (bb >= cc)
    {
        temp = p_3comp[1];
        p_3comp[1] = p_3comp[2];
        p_3comp[2] = temp;
    }
}
}
}
});
dti->eigval_ = eigval;
}
```

Акт внедрения результатов диссертационной работы в клиническую практику



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР НЕЙРОХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России)

ОГРН:1027739375080; ИНН/КПП:7710103758/771001001

№ 427/6-23
На № _____ от _____

"28" февраля 2023 г.

АКТ

внедрения в клиническую практику отделения радиотерапии
ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко Минздрава России
результатов диссертационной работы Помозовой Ксении Александровны на тему
«Диффузионно-взвешенные изображения магнитно-резонансной томографии в радиотерапии
опухолей головного мозга», представленной на соискание учёной степени кандидата физико-
математических наук по специальности 1.5.1. «Радиобиология»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя – кандидата медицинских наук, главного врача А.А. Сычёва и членов – члена корреспондента РАН, профессора, доктора медицинских наук, заведующего отделением радиотерапии и радиохирургии А.В. Голанова и доктора медицинских наук, старшего научного сотрудника Ю.Ю. Трунина удостоверяем, что результаты диссертационной работы Помозовой Ксении Александровны на тему «Диффузионно-взвешенные изображения магнитно-резонансной томографии в радиотерапии опухолей головного мозга» внедрены в клиническую практику отделения радиотерапии и радиохирургии с 2021 г. в виде практического применения диффузионно-взвешенных изображений МРТ в рамках протокола лучевого лечения глиальных опухолей, реализации коррекции искажений МР-изображений для проведения их корректного использования, комплексного анализа побочных количественных карт распределения физических параметров диффузии молекул воды с целью уточнения тактики лечения, клинического ответа опухоли и реакции нормальных тканей, что позволит улучшить эффективность и повысить безопасность применения лучевой терапии у пациентов с глиальными опухолями головного и спинного мозга.

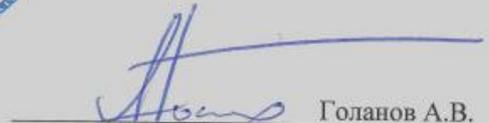
Председатель:
главный врач
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н.
Бурденко» Минздрава России
к.м.н.





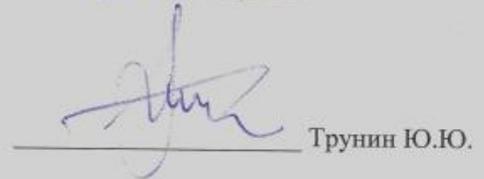
Сычёв А.А.

Члены:
заведующий отделением радиотерапии «ФГАУ
НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко»
Минздрава России
член-корр. РАН, профессор, д.м.н.



Голанов А.В.

старший научный сотрудник отделения
радиотерапии «ФГАУ НМИЦ нейрохирургии
им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
д.м.н.



Трунин Ю.Ю.

125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., д.16
Факс (499) 972-85-01
E-mail: info@nsi.ru
www.nsi.ru

Дирекция (499) 972-8501
Главный врач (499) 251-3555
Стол справок (499) 972-8668
Канцелярия (499) 972-8520

Благодарности

Автор выражает глубокую благодарность и искреннюю признательность:

– научному руководителю д.ф.-м.н., профессору *А.П. Черняеву* и научному консультанту к.ф.-м.н. *Г.Е. Горлачёву* за значимый вклад в проведение исследований, постоянное внимание и помощь на всех этапах выполнения работы;

– д.м.н., профессору, члену-корр. РАН *А.В. Голанову*, *Н.А. Антипиной*, д.м.н., профессору, академику РАН *И.Н. Пронину*, *Л.М. Фадеевой*, *П.В. Родионову* и всем коллективам отделения радиотерапии и отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России за содействие, конструктивные замечания и советы в ходе выполнения исследований и обсуждения результатов;

– всем сотрудникам кафедры физики ускорителей и радиационной медицины физического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова за помощь в научных и организационных вопросах. В особенности хочется выразить глубокую благодарность д.ф.-м.н., профессору *Е.К. Козловой*, д.б.н., доценту *В.В. Розанову*, к.ф.-м.н. *П.Ю. Борщеговской*, к.ф.-м.н. *Е.Н. Лыковой*, к.ф.-м.н. *У.А. Близнюк* и к.т.н. *М.В. Желтоножской* за ценные советы во время подготовки диссертации;

– д.ф.-м.н., профессору *Ю.А. Пирогову* за высококвалифицированные и объективные замечания, которые позволили выявить недостатки работы и подчеркнуть значимость выполненной работы;

– д.м.н., профессору, члену-корр. РАН *О.И. Уразовой* и *А.Р. Помозову* за постоянную поддержку, помощь и терпение на протяжении всех лет подготовки диссертационной работы.

Особую благодарность автор выражает своей семье и друзьям за вдохновение, понимание и всестороннюю поддержку.