

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи



Помозова Ксения Александровна

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

1.5.1. – Радиобиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Москва – 2023

Диссертация подготовлена на кафедре физики ускорителей и радиационной медицины физического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, практическая ее часть – в отделении радиотерапии ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Научный руководитель: **Черняев Александр Петрович** –
доктор физико-математических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Ильясов Камиль Ахатович** –
доктор физико-математических наук, доцент,
ФГАОУ ВО "Казанский (Приволжский)
федеральный университет", профессор кафедры
медицинской физики

Лебеденко Ирина Матвеевна –
доктор биологических наук, доцент, ФГБУ «НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
старший научный сотрудник отделения
радиотерапии

Ублинский Максим Вадимович –
кандидат биологических наук, НИИ неотложной
детской хирургии и травматологии, старший
научный сотрудник отделения лучевых методов
диагностики

Защита диссертации состоится «25» мая 2023 г. в 14 часов 00 минут на заседании диссертационного совета МГУ.014.6 Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, ГСП-1, ул. Ленинские горы, д. 1 стр. 10, ауд. 308.

E-mail: severin@radio.chem.msu.ru (А.В. Северин, учёный секретарь диссертационного совета МГУ.02.11); urazovaKA93@gmail.com (К.А. Помозова, соискатель).

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на портале: <https://dissovet.msu.ru/dissertation/014.6/2478>.

Автореферат разослан «___» апреля 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук

А.В. Северин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 T_1VI^1 , T_2VI^2 , T_1VI с контрастным усилением, а также FLAIR³. Однако в ряде случаев они обладают

¹ T_1VI (T_1 взвешенные изображения) получают за счёт использования короткого времени повторения TR ($TR = 0 - 600$ мс), чтобы максимизировать разницу в продольной релаксации T_1 во время возвращения к равновесию, и короткого времени эхо TE ($TE = 10 - 15$ мс), чтобы минимизировать вклад параметра T_2 во время получения сигнала. На T_1VI ткани с коротким T_1 выглядят яркими.

² T_2VI (T_2 взвешенные изображения) получают за счёт использования длинного TR ($TR = 2000 - 6000$ мс), чтобы максимизировать разницу в поперечной релаксации T_2 во время возвращения к равновесию, и длинного TE ($TE = 100 - 150$ мс), чтобы минимизировать вклад параметра T_2 во время получения сигнала. На T_2VI ткани с длинным T_2 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, 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), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), КТ/МР-перфузионные исследования и МР-спектроскопия, 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 [4, 5] (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. 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 [4, 5].

На основе обработки ДВИ и анализа их параметров⁵ совместно с другими модальностями МРТ, доступными для конкретного пациента, представляется возможным неинвазивно определять степень злокачественности образования [6] (в соответствии с классификацией ВОЗ), реконструировать изображения проводящих путей белого вещества головного мозга (трактография) [5, 7], а также дифференцировать образования или процессы [6]. В качестве визуализирующих биомаркеров последнее особенно актуально для характеристики

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).

⁵ Параметры диффузии молекул воды: измеряемый коэффициент диффузии (ИКД), фракционная анизотропия (ФА), средний коэффициент диффузии, осевая и продольная диффузии и другие.

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 [8]: необходимость дополнительной обработки, в рамках которой описание диффузии молекул воды в воксельном представлении является нетривиальной задачей; разнородность подходов к анализу данных; отсутствие функционала по работе с ДВИ в системах дозиметрического планирования; технические сложности, в частности, низкое соотношение сигнал-шум, а также ввиду получения методом эхо-планарной (ЭП) визуализации чувствительность методики к набору факторов⁶, приводящих к разного рода искажениям изображений, 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 [9].

Таким образом, целью настоящей работы являлась разработка физико-математических методик применения и адаптации диффузионно-взвешенных изображений магнитно-

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

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 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 T₁ВИ, T₁ВИ с контрастным усилением, T₂ВИ, 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 **Во** 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 изменения объема 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, используемые для обработки ДВИ в данной работе, могут применяться в других областях нейроонкологии, в частности, при планировании нейрохирургических вмешательств, например, для топографического определения 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 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); XIX, XX, XXII Межвузовская научная школа молодых специалистов «Концентрированные потоки энергии в

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

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.

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».

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** излагаются актуальность исследования, его цель и задачи, обосновываются научная новизна, практическая значимость и достоверность результатов работы, описывается личный вклад автора, приводится список публикаций и докладов на конференциях.

В **первой главе** приведён **обзор литературы** по тематике работы. В п.1.1. обсуждаются принципы радиотерапии и радиохирургии ОГМ, вводятся основные понятия как лучевой терапии, так и цифровых медицинских изображений, а также приводятся технические аспекты планирования и проведения радиотерапии ОГМ. В п.1.2. описаны особенности радиотерапии ОГМ, определяющие их специфичность в радиационной онкологии и радиобиологии. В п.1.3. анализируются основные преимущества применения ДВИ в клинических задачах радиотерапии опухолевой и неопухолевой природы мишеней. В п.1.4. детально описаны теоретические физико-математические основы диффузионных процессов, которые происходят в биологических тканях. П.1.5. посвящён методикам получения ДВИ МРТ, подробно описаны физические процессы сбора данных. В п.1.6. отдельно рассмотрены текущие проблемы импульсных последовательностей,

использующихся для получения ДВИ и аспектам возникновения их искажений, на текущем этапе затрудняющих применение данного типа изображений в клинической практике. Приводятся анализ методик коррекции искажений и существующих программных пакетов для работы с ДВИ, а также ограничивающих факторов их имплементации в процесс планирования лучевого лечения. В конце обзора литературы приводятся основные заключения, обуславливающие актуальность диссертационной работы.

Вторая глава посвящена математическим методикам коррекции искажений, вызванных физико-техническими особенностями получения диффузионно-взвешенных изображений МРТ. 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 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 (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 использовался томограф GE Signa HDxt 3,0 Тл. 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 вокселя, мм² – 24/0,9375×0,9375. Описание программной реализации инструментов пакета «MRDiffusionImaging» для обработки, анализа и визуализации ДВИ, приведённое во 2 главе, распространяется также на главы 3 и 4.

В п.2.1. метод анизотропной фильтрации адаптируется для подавления шума на ДВИ. Пусть $V(x, y, z, T)$ – однопараметрическое семейство изображений (T – степень размытия исходного изображения), $V_0(x, y, z)$ – исходное изображение, а $c(x, y, z, T)$ – коэффициент диффузии. Тогда восстановленное изображение является некоторым членом семейства изображений, полученных решением данной системы уравнений математической физики:

$$\begin{cases} \frac{\partial V(x, y, z, T)}{\partial T} = \text{div} (c(x, y, z, T) \nabla V(x, y, z, T)), \\ V(x, y, z, 0) = V_0(x, y, z) - \text{начальное условие} \end{cases} \quad (1)$$

Исходя из уравнения (1), для сохранения исходного изображения в каждой точке необходимо, чтобы величина размытия на любой итерации была константой, что эквивалентно $\frac{\partial V(x, y, z, T)}{\partial T} = 0$.

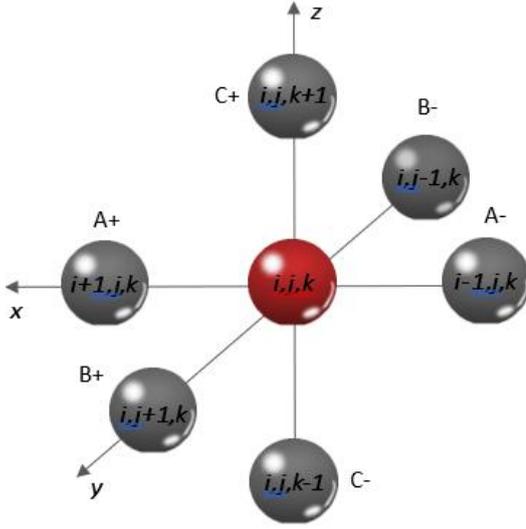


Рисунок 1 – Иллюстрация расчётной схемы. Для упрощения восприятия воксели изображены шарами и разнесены в пространстве

Таким образом, $c(x, y, z, T) = 0$ – на границах, $c(x, y, z, T) = 1$ – внутри области интереса. Поэтому $c(x, y, z, T) = g(\|\nabla V(x, y, z, T)\|)$, где функция g – монотонно убывающая с областью определения на отрезке $[0; 1]$.

Чем выше $\|\nabla V(x, y, z, T)\|$, тем более чёткой становится граница. С учётом того, что i – номер строки изображения, j – номер столбца изображения и k – номер среза в объёме (рисунок 1), окончательно расчётная формула представляется в виде:

$$V_{i,j,k}^{T+1} - V_{i,j,k}^T = \Delta T [g(|A-|) \cdot (A-) + g(|A+|) \cdot (A+) + g(|B-|) \cdot (B-) + g(|B+|) \cdot (B+) + g(|C-|) \cdot (C-) + g(|C+|) \cdot (C+)], \quad (2)$$

где

$$(A-) = \nabla_{A-} V_{i,j,k}^T, (A+) = \nabla_{A+} V_{i,j,k}^T, (B-) = \nabla_{B-} V_{i,j,k}^T, (B+) = \nabla_{B+} V_{i,j,k}^T, (C-) = \nabla_{C-} V_{i,j,k}^T, (C+) = \nabla_{C+} V_{i,j,k}^T, \quad (3)$$

$$\nabla_{A-} V_{i,j,k}^T = V_{i-1,j,k}^T - V_{i,j,k}^T, \nabla_{A+} V_{i,j,k}^T = V_{i+1,j,k}^T - V_{i,j,k}^T, \nabla_{B-} V_{i,j,k}^T = V_{i,j-1,k}^T - V_{i,j,k}^T, \nabla_{B+} V_{i,j,k}^T = V_{i,j+1,k}^T - V_{i,j,k}^T, \nabla_{C-} V_{i,j,k}^T = V_{i,j,k-1}^T - V_{i,j,k}^T, \nabla_{C+} V_{i,j,k}^T = V_{i,j,k+1}^T - V_{i,j,k}^T. \quad (4)$$

На рисунке 2 представлены результаты подавления шума для пространственного распределения измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) с $b = 1000$ с/мм². Использование зашумлённых изображений подобного качества (а и в) в количественной оценке физических параметров диффузии или морфометрии головного мозга может привести к некорректному результату. На распределении ИКД после применения алгоритма анизотропной фильтрации (б и г) отмечается снижение уровня шума как внутри изображения головного мозга, так и на его краях при сохранении высокочастотной составляющей.

Для измерения качества между исходным и скорректированным на шум изображениями (рисунок 2) 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:

$$\text{ПОСШ} = 10 \log_{10} \frac{Z_{\max}^2}{\sigma}, \sigma = \frac{1}{IJK} \sum_{i=0}^{I-1} \sum_{j=0}^{J-1} \sum_{k=0}^{K-1} (V(i, j, k) - V_0(i, j, k))^2, \quad (5)$$

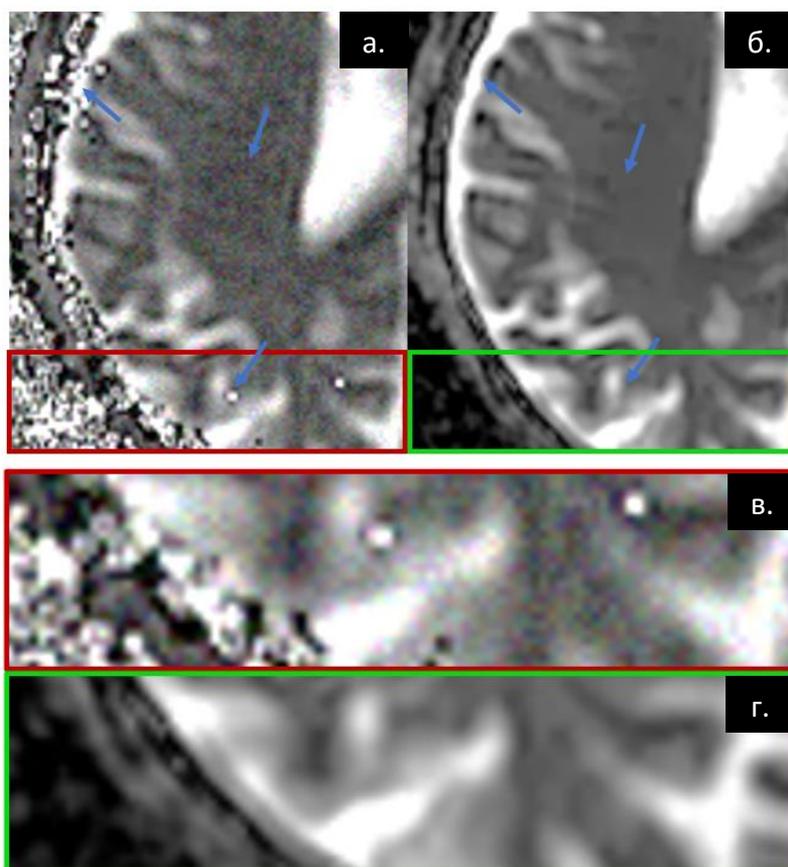


Рисунок 2 – Результат работы алгоритма шумоподавления анизотропной фильтрации на примере пространственного распределения измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) с $b = 1000 \text{ с/мм}^2$

Примечание. а, в – до применения алгоритма шумоподавления, б, г – после, в, г – увеличенные фрагменты изображений а и б соответственно.

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.

Таблица 1 – ПОСШ для алгоритма шумоподавления, Ме (Q1 – Q3)

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

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

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, $i = [0, \dots, I-1]$, $j = [0, \dots, J-1]$, $k = [0, \dots, K-1]$, $M = I \times J \times K - 1$ – общее количество вокселей, Z_{max} – максимальное значение интенсивности изображения.

Согласно литературным данным [10], значение ПОСШ для корректно восстановленных изображений должно превышать 30 дБ. Результаты оценки качества работы реализуемого алгоритма (таблица 1) демонстрируют приемлемый уровень

В п.2.2. приводится описание разработанного алгоритма коррекции пространственных искажений ДВИ, вызванных неоднородностью постоянного магнитного поля вследствие наличия резкой разницы магнитной восприимчивости между мозговым веществом и соседними тканями, с целью восстановления геометрии облучения посредством деформируемой регистрации ДВИ с морфологическими МР-изображениями (T_1 ВИ, T_2 ВИ). Алгоритм включает в себя следующие компоненты: модель деформации (определяет, как деформируемое/искажённое изображение ДВИ $V_2(\mathbf{q}')$ ($(x', y', z') = \mathbf{q}'$) преобразуется в фиксированное морфологическое $V_1(\mathbf{q})$ ($(x, y, z) = \mathbf{q}$), $\mathbf{q} = J \times K \times i + K \times j + k$ – индекс вокселя МР-изображения, $\mathbf{q} \in Q = \{1, \dots, M\}$ – это массив из m индексов) – модель B -сплайнов; целевая функция (определяет сходство между двумя изображениями) – функция на основе сравнения дескрипторов $CF(V_1, V_2, \mathbf{x}, \mathbf{r})$; метод оптимизации (подбирает значения параметров преобразования, максимизирующих целевую функцию) – метод Гаусса-Ньютона.

При наличии неоднородности поля \mathbf{B}_0 наблюдаемый сигнал описывается следующим выражением (упрощённая модель, не учитывающая, в частности, эффекты РЧ-поля \mathbf{B}_1 , характеристики градиентных импульсов и релаксации):

$$S(t) \propto \iint V_2(x', y') e^{-i\gamma m \Delta t G_{x'} (x' + \frac{\Delta B_0(x', y')}{G_{x'}})} e^{-i\gamma n \tau G_{y'} (y' + \frac{\Delta B_0(x', y') T_e}{G_{y'}})} dx' dy', \quad (6)$$

где T_e – время между получением последовательных строк k -пространства, а τ – длительность фазо-кодирующего градиентного импульса $G_{y'}$.

Цель деформируемой регистрации изображений – 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 восстановленное изображение даётся выражением:

$$V_2^*(\mathbf{q}^*) = V_2(\Phi_{\Delta B_0}(\mathbf{q}')) \frac{\partial y'}{\partial y^*}. \quad (7)$$

Суть модели деформации B -сплайнов состоит в пространственном изменении рассматриваемого объекта посредством деформации пространства, в котором он находится. Обозначим Ψ сетку $n_x \times n_y \times n_z$ контрольных точек $\psi_{i,j,k}$ с шагами δx , δy и δz , обозначающими расстояния между контрольными точками в терминах вокселей в направлениях x , y и z соответственно. Тогда преобразование в вокселе деформируемого изображения может быть выражено как

$$\Phi_{\Delta B_0}(\mathbf{q}^*) = \sum_{l=0}^3 \sum_{m=0}^3 \sum_{n=0}^3 B_l(u) B_m(v) B_n(w) \psi(i+l, j+m, k+n), \quad (8)$$

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, B_l – l -ая базисная функция, которая определяется следующим образом. Рассматриваемый объём разбивается сеткой контрольных точек B -сплайна на множество кубов

размерами $\delta x \times \delta y \times \delta z$. При этом трехмерные индексы i, j и k кубов, в которые попадает воксель в точке (x, y, z) , определяются как $i = \lfloor \frac{x}{\delta x} \rfloor - 1, j = \lfloor \frac{y}{\delta y} \rfloor - 1, k = \lfloor \frac{z}{\delta z} \rfloor - 1$, а координаты вектора деформации $\mathbf{u}(q') = (u, v, w)$ как $u = \frac{x}{\delta x} - \lfloor \frac{x}{\delta x} \rfloor, v = \frac{y}{\delta y} - \lfloor \frac{y}{\delta y} \rfloor, w = \frac{z}{\delta z} - \lfloor \frac{z}{\delta z} \rfloor$. Таким образом, базисная функция B -сплайна, например, B_i может быть выражена как $B_0(u) = \frac{(1-u)^3}{6}, B_1(u) = \frac{3u^3 - 6u^2 + 4}{6}, B_2(u) = \frac{-3u^3 + 3u^2 + 3u + 1}{6}$ и $B_3(u) = \frac{u^3}{6}$.

В качестве целевой функции была выбрана функция, основанная на сравнении, так называемых, дескрипторов изображения:

$$CF(V_1, V_2, \mathbf{q}, \mathbf{q}', \mathbf{r}) = \frac{1}{|R|} \sum_{\mathbf{r} \in R} |MIND(V_1, \mathbf{q}, \mathbf{r}) - MIND(V_2, \mathbf{q}', \mathbf{r})|, \quad (9)$$

где $MIND(V, \mathbf{q}, \mathbf{r})$ – это функция, идентифицирующая отличительные структуры изображения в некоторой локальной окрестности:

$$MIND(V, \mathbf{q}', \mathbf{r}) = \frac{1}{n} \exp \left(\frac{-D_P(V, \mathbf{q}', \mathbf{q}' + \mathbf{r})}{\frac{1}{\delta_{q'}} \sum_{\mathbf{n} \in \delta_{q'}} D_P(V, \mathbf{q}', \mathbf{q}' + \mathbf{n})} \right), \quad (10)$$

где \mathbf{r} – смещение в окрестности R размером $R \times R \times R$ вокруг позиции \mathbf{q}' , n – константа нормализации (выбранная таким образом, чтобы максимальное значение $MIND$ в позиции \mathbf{q}' было равно 1), \mathbf{n} – вектор, задающий положение соседнего вокселя, $\delta_{q'}$ – небольшая область вокруг \mathbf{q}' . При этом сумма квадратов разностей между двумя фрагментами размера P на изображении V может быть представлена как: $D_P(V, \mathbf{q}'_1, \mathbf{q}'_2) = \sum_{\mathbf{p} \in P} (V(\mathbf{q}'_1 + \mathbf{p}) - V(\mathbf{q}'_2 + \mathbf{p}))^2 = \sum_{\mathbf{p} \in P} V^2(\mathbf{q}'_1 + \mathbf{p}) - 2 \sum_{\mathbf{p} \in P} V(\mathbf{q}'_1 + \mathbf{p})V(\mathbf{q}'_2 + \mathbf{p}) + \sum_{\mathbf{p} \in P} V^2(\mathbf{q}'_2 + \mathbf{p})$.

Функция оптимизации преобразования состоит из члена схожести данных (первая часть уравнения (11)) и члена регуляризации (вторая часть уравнения (11)):

$$\Phi_{\Delta B_0}^*(\mathbf{q}^*) = \operatorname{argmin} \left(\sum_{\mathbf{q}} \left(\frac{1}{|R|} \sum_{\mathbf{r} \in R} |CF(V_1, \mathbf{q}, \mathbf{r}) - CF(V_2, \mathbf{q}' + \mathbf{u}(\mathbf{q}'), \mathbf{r})| \right)^2 + \eta \|\nabla \Phi_{\Delta B_0}(\mathbf{q}^*)\|^2 \right), \quad (11)$$

где $\Phi_{\Delta B_0}(\mathbf{q}^*)$ – поле деформации для каждого вокселя движущегося изображения, а $\Phi_{\Delta B_0}^*(\mathbf{q}^*)$ обозначает оптимальное преобразование, η – параметр регуляризации (обычно $\eta = 0,1$). Далее целевая функция оптимизируется с помощью метода Гаусса-Ньютона, использующего аппроксимацию матрицы Гессе через матрицу Якоби.

На рисунках 3 и 4 продемонстрированы результаты работы алгоритма коррекции пространственных искажений ИКД, где 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. На рисунке 3 голубым цветом выделен контур головного мозга, выполненный по

морфологической серии T₂ВИ. На левом изображении рисунка 3 (до обработки) отмечается, что область мозгового вещества не согласуется с обозначенным контуром на границе сред (кость, воздух, мозговое вещество). При этом область опухоли (обозначена зелёным пунктиром) простирается шире, чем она визуализируется на других режимах МРТ (среднее изображение на рисунке 3, рисунок 4а), а её объём, визуализируемый по ДВИ (ИКД), составляет $V(GTV)_{двн} = 67,8 \text{ см}^3$, что значительно превышает объём $V(GTV)_{морф} = 49,2 \text{ см}^3$, определяемый по морфологическим сериям. Согласно мультимодальному подходу, только одна серия (рисунок 4а) выбивается из общей картины, что подтверждает явную некорректность отображения распределения ИКД. После применения алгоритма наблюдается восстановление геометрии структур (правое изображение рисунка 3, рисунок 4б), в частности, область опухоли на ИКД достаточно точно согласуется с данными других исследований (T₁ВИ + С, T₂ВИ и FLAIR, а также и с T₁ВИ, которой не было представлено на рисунке 4).

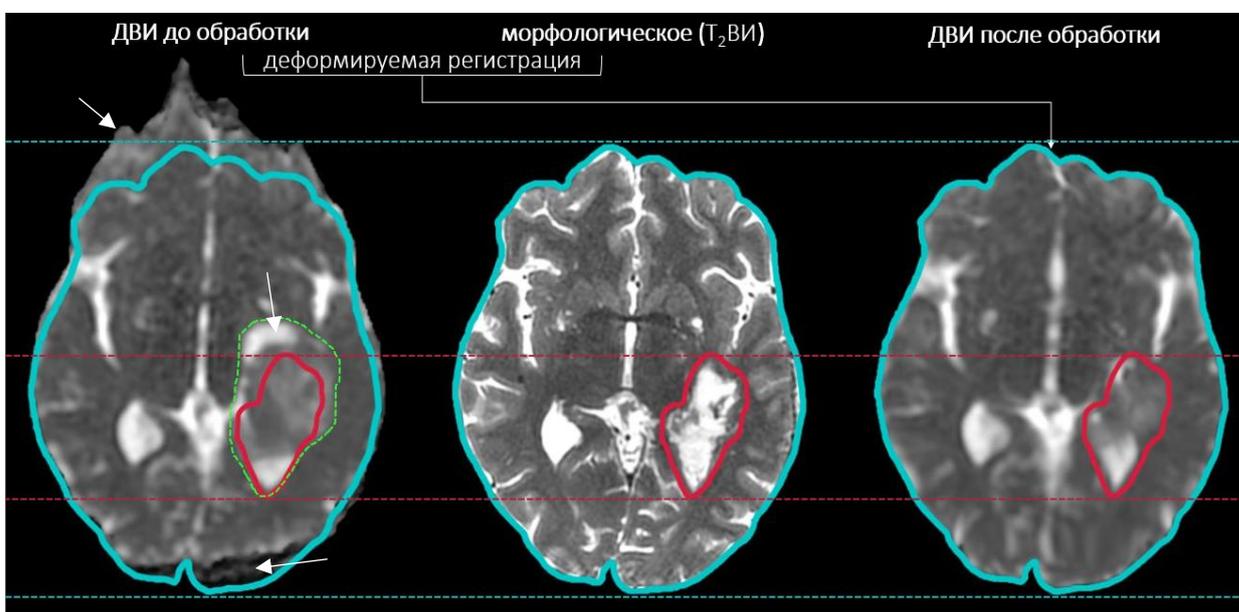


Рисунок 3 – Пример восстановления геометрии ДВИ (ИКД) в случае лучевой терапии пациента с глиобластомой

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

Согласно протоколу Американской ассоциации медицинских физиков (AAPM) Task Group (TG) 132 [11], методики регистрации медицинских изображений должны проходить не только качественную верификацию (для проверки корректности деформации с точки зрения анатомии), но и количественную валидацию на основе ряда выбираемых параметров. Для количественной валидации результата регистрации ДВИ с морфологическими сериями МРТ были выбраны: 1) Якобиан и 2) ошибка регистрации TRE. Якобиан J идентифицирует локальное изменение объёма вокселя в результате регистрации: $J > 1$ указывает на расширение объёма вокселя, $J \in [0; 1)$ – на уменьшение объёма, $J = 1$ – отсутствие изменений, $J < 0$ указывает на

нефизичную деформацию. При валидации разработанного алгоритма отрицательных значений J не было зафиксировано (пример на рисунке 4д).

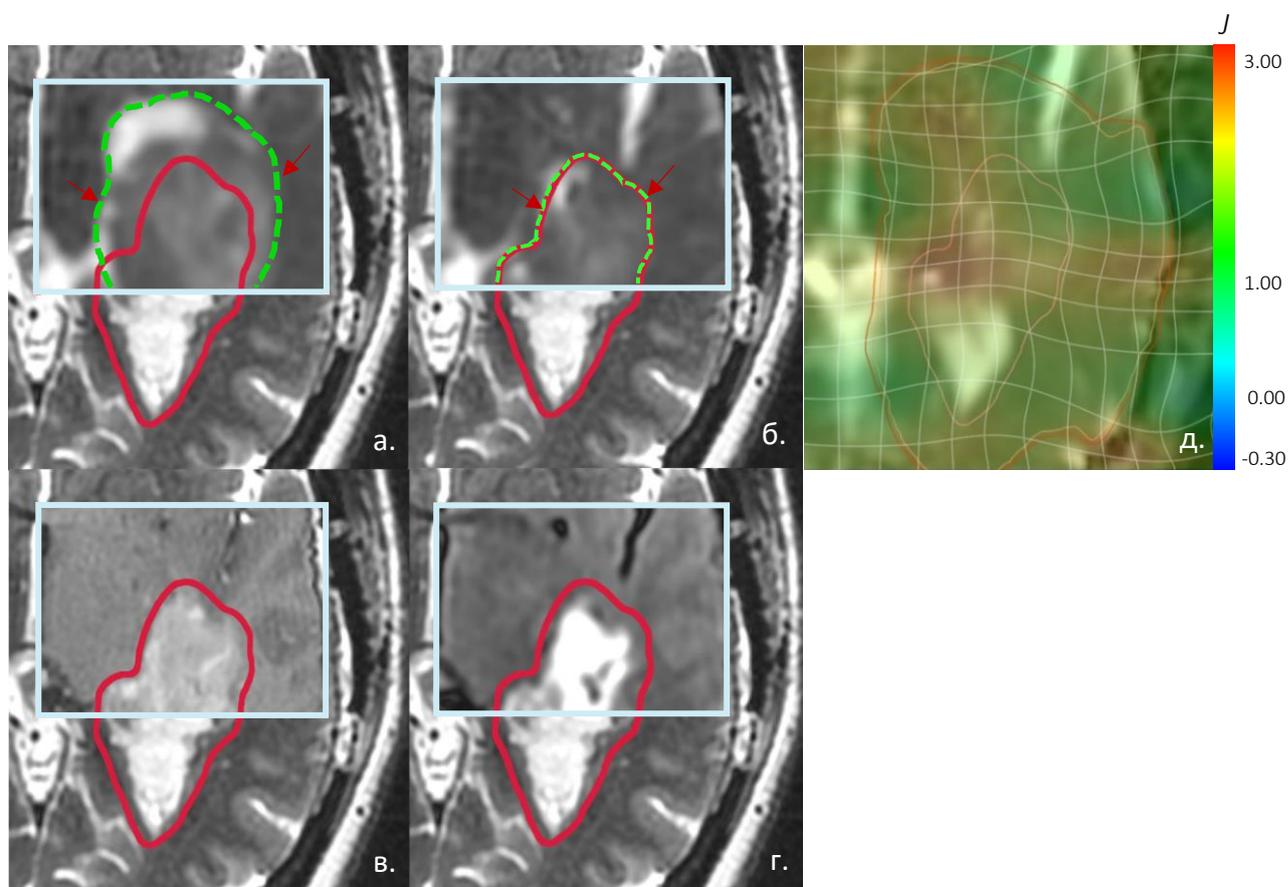


Рисунок 4 – Пример работы алгоритма коррекции пространственных искажений ДВИ (ИКД) в случае пациента с глиобластомой (изображения наложены на T_2 ВИ) и иллюстрация распределения Якобиана для описания воксельных изменений в ходе деформации (д)

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).

Ошибка регистрации (target registration error, TRE) (таблица 2) демонстрирует смещение выбираемых анатомических меток между деформируемым и фиксированным 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) [11] и вычисляется по следующей формуле:

$$TRE = \sqrt{(x + u(q) - x')^2 + (y + v(q) - y')^2 + (z + w(q) - z')^2}. \quad (12)$$

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 2 – 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.

В п.2.3. описывается реализация предлагаемого гибридного алгоритма OMI (Otsu – Markov Random Filed – Iterated Conditional Modes) коррекции искажений интенсивности изображений, вызванных неоднородностью радиочастотного поля, на основе байесовского подхода, где в качестве априорного распределения используется Марковское случайное поле (МСП), а также алгоритма Оцу для задания первичной сегментации изображения головного мозга. Алгоритм OMI позволяет одновременно восстанавливать интенсивность изображения и сегментировать объём головного мозга на типы тканей. Реализуемая методика включает в себя: 1) вычисление порога первичной сегментации алгоритмом Оцу; 2) непараметрическое распределение интенсивностей тканей, описываемое статистикой окна Парзена; 3) пространственные корреляции соседних тканей, учитываемые МСП; 4) моделирование неоднородности сигнала с помощью МСП; 5) 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.

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 $S = \{БВ, СВ, СЖ\}$, 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 берётся экспонента), поэтому вводится $z_{\mathbf{q}} = \ln z_{\mathbf{q}}$. 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 - $p(z_{\mathbf{q}}|\chi_{\mathbf{q}}, \rho_{\mathbf{q}})$, а апостериорная вероятность сегментации χ и неоднородности ρ - $p(\chi, \rho | z)$.

Алгоритм Оцу позволяет вычислить порог Γ , который максимизирует межклассовую и минимизирует внутриклассовую дисперсии, что даёт возможность разделить элементы изображения на классы. Так, в случае двух классов C_0 и C_1 , класс S_0 содержит воксели с интенсивностями из множества $\{0, 1, \dots, \Gamma\}$, а класс S_1 – воксели с интенсивностями из множества $\{\Gamma + 1, \dots, Z - 1\}$, $z = 0, 1, \dots, Z - 1$. Вероятности наблюдения для каждого из этих классов, а также средние значения интенсивности описываются следующими выражениями:

$$P_0 = \sum_{z=0}^{\Gamma} p_z = P_{\Gamma}, \quad P_1 = \sum_{z=\Gamma+1}^{Z-1} p_z = 1 - P_{\Gamma}, \quad (13)$$

$$\mu_0 = \sum_{z=0}^{\Gamma} \frac{zp_z}{P_0} = \frac{\mu_{\Gamma}}{P_{\Gamma}}, \quad \mu_1 = \sum_{z=\Gamma+1}^{Z-1} \frac{zp_z}{P_1} = \frac{\mu_{\Gamma^*} - \mu_{\Gamma}}{1 - P_{\Gamma}}, \quad \mu_{\Gamma^*} = \sum_{z=0}^{Z-1} zp_z. \quad (14)$$

Таким образом, межклассовая дисперсия:

$$\sigma_B^2 = P_0(\mu_0 - \mu_{\Gamma^*})^2 + P_1(\mu_1 - \mu_{\Gamma^*})^2. \quad (15)$$

Исходя из этого, наиболее оптимальный порог Γ^* можно вычисляется как:

$$\Gamma^* = \arg \left(\max_{0 < z < Z-1} \sigma_B^2(\Gamma) \right). \quad (16)$$

В основном теле алгоритма (рисунок 5) для каждого вокселя q наиболее вероятная дискретная сегментация χ_q при фиксированной неоднородности ρ_q и сегментации соседей χ_n (n – обозначение соседнего с q вокселя, так что $n \in \partial_q$, где ∂_q обозначает окрестность шести соседей вокселя q) называется оценкой апостериорного максимума (англ. maximum a posteriori (MAP)) и выражается как:

$$\chi_q^{MAP} = \max_{\chi_n} \{p(\chi, \rho | z)\} = \max_{\chi_n} \left\{ p(z_q | \chi_q, \rho_q) \exp \left(- \sum_{n \in \partial_q} e_{\chi_q \chi_n} \right) \right\}. \quad (17)$$

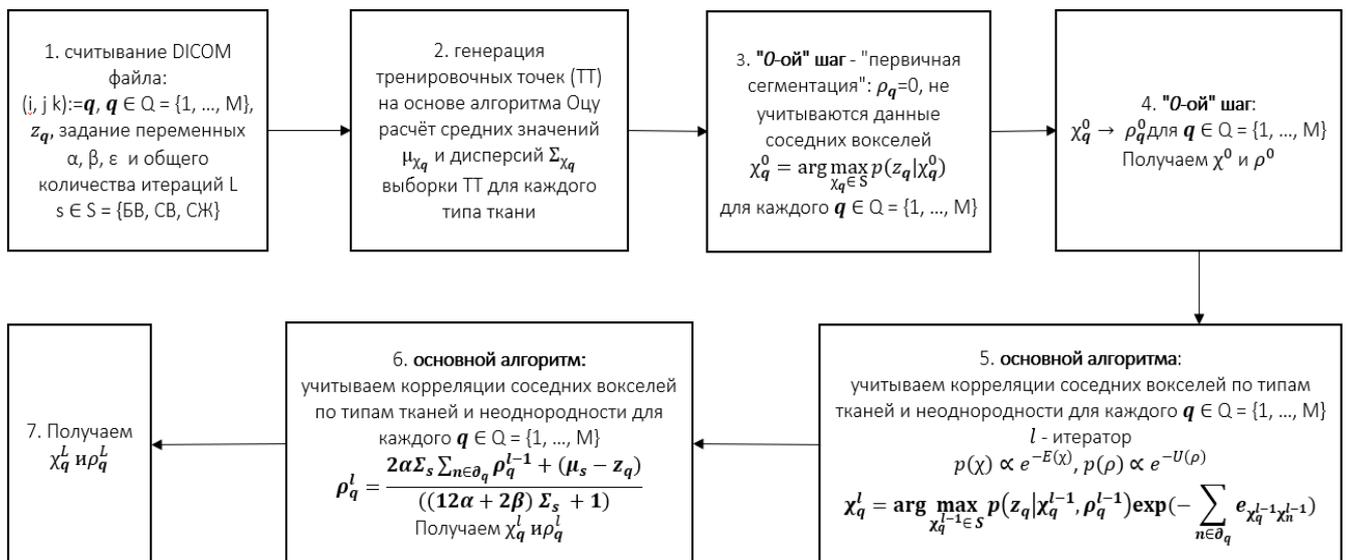


Рисунок 5 – Схема алгоритма ОМІ

Далее непрерывная неоднородность ρ_q (рисунок 6) максимизируется для каждого вокселя q при фиксированном χ и неоднородности соседних вокселей ρ_n :

$$\rho_q = ((12\alpha + 2\beta) + 1)^{-1} \left\{ 2\alpha \sum_{n \in \partial_q} \rho_n + (\mu_{\chi_q} - z_q) \right\}. \quad (18)$$

На рисунке 6 приведён пример работы алгоритма коррекции искажений интенсивности. Отмечается, что в правой части рисунка 6 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.

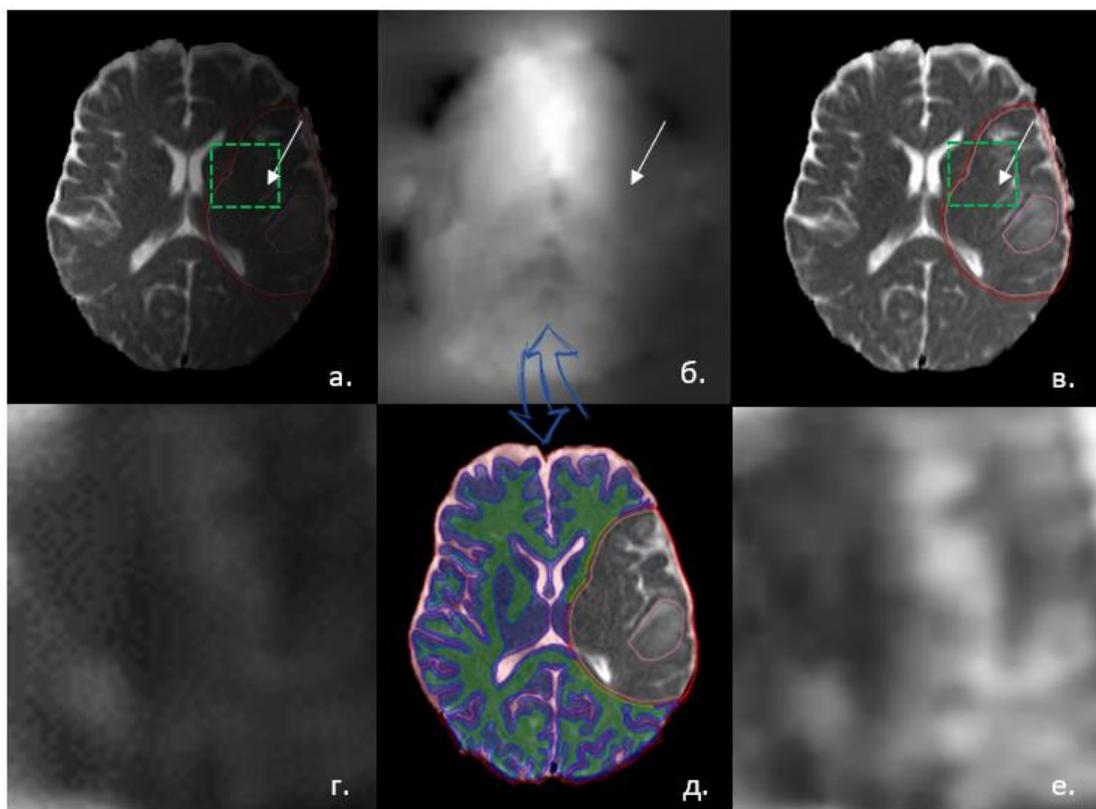


Рисунок 6 – Результат работы алгоритма коррекции искажений интенсивности и сегментации изображения головного мозга на три типа ткани $S = \{БВ, СВ, СЖ\}$

Примечание. Верхний ряд: a – ДВИ до коррекции, b – карта неоднородности сигнала, c – ДВИ после коррекции. Нижний ряд: g , e – увеличенные фрагменты a и c соответственно, d – сегментация изображения головного мозга, которой соответствует карта неоднородности b . БВ – зеленый контур, СВ – синий контур, СЖ – красный контур.

В третьей главе приводится физическая интерпретация и математическая обработка ДВИ МРТ для индивидуализации лечения пациентов с точки зрения количественного анализа. К настоящему времени было разработано большое количество моделей (модель диффузионных данных с высоким угловым разрешением HARDI, модель куртозиса, модель Q-ball и другие), описывающих диффузию молекул воды в воксельном представлении цифровых медицинских

изображений. Однако в виду ресурсоёмкости их использование в клиническом потоке практически невозможно, вследствие чего в данной работе в качестве описания диффузии в вокселе была выбрана модель тензора [12]. Для демонстрации результатов работы были проанализированы материалы пациентов, описанные во второй главе работы. Дополнительно были получены диффузионно-тензорные изображения (ДТИ) с использованием импульсной последовательности SE EPI со следующими параметрами: время повторения (TR)/время эхо (TE), мс – 15350,0/90,0; $b = 0, 1000 \text{ с/мм}^2$; толщина среза, мм – 3,0; поле обзора, см/размер вокселя, мм² – 25/0,9375 × 0,9375; количество направлений диффузионного градиента – 33.

Известно, что в случае тензорной модели тензор как математический объект $D = D(\mathbf{r}, \tau)$ является ковариационной матрицей, которая характеризует поступательное смещение молекулы воды, и данный тензор диффузии может быть геометрически интерпретирован эллипсоидом [12], который является изоповерхностью плотности вероятности её диффузии.

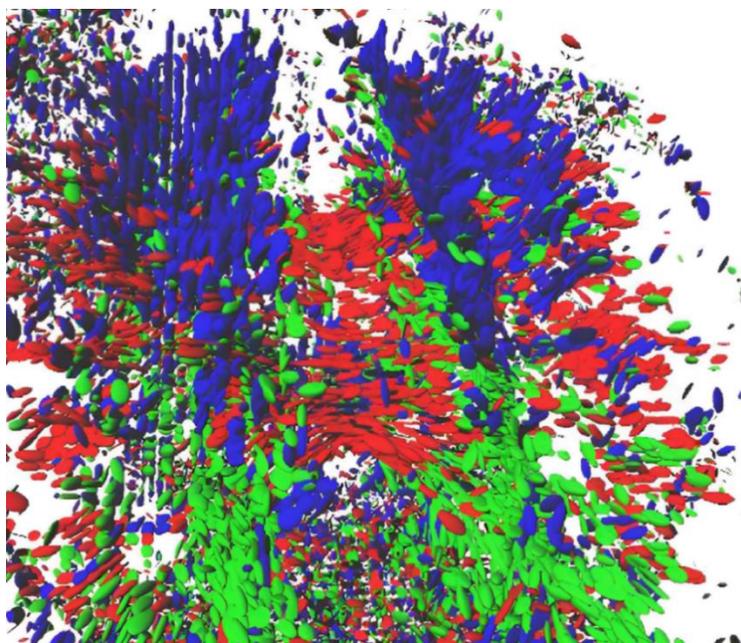


Рисунок 7 – Визуализация геометрической интерпретации тензора диффузии молекул воды

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

тело (красные эллипсоиды в центре всех изображений), представляющее собой плотный пучок волокон, соединяющий полушария головного мозга, и кортикоспинальный тракт (преимущественно синие эллипсоиды во всех изображениях), состоящий из нисходящих трактов к конечностям.

Четвёртая глава посвящена визуализации и количественному анализу диффузионно-взвешенных изображений МРТ в контексте радиотерапии. В программном пакете «MRDiffusionImaging» реализован инструмент для расчёта и визуализации различных

На рисунке 7 реконструирован объём мозга, каждый воксель которого представлен в виде эллипсоида. Для ориентации в пространстве анатомии пациента было введено кодирование цветом в системе RGB, а именно: синий цвет: структуры, в которых главное направление диффузии находится в направлении superior-inferior; зеленый – anterior-posterior; красный – слева направо. Важным является то, что эллипсоиды чётко повторяют такие основные структуры как мозолистое

физических параметров диффузии (фракционная анизотропия (ФА), коэффициент средней диффузии, измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) и другие) по ДВИ и ДТИ. Пользователь имеет возможность просматривать значение параметров в вокселе, а также в задаваемой им области.

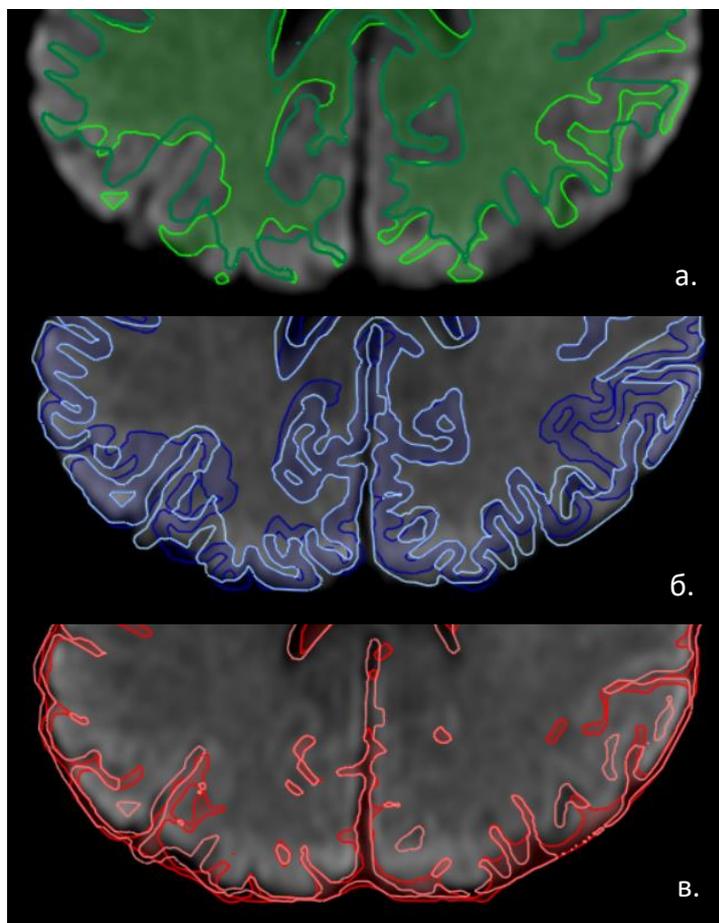


Рисунок 8 – Сравнение результата истинной сегментации и автоматической с использованием алгоритма ОМІ

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.

с заданным числом классов сегментации, равным 3, и с разным числом уровней итерации алгоритма. Далее проводилось сравнение контуров, соответствующих истинной и автоматической сегментациям (рисунок 8).

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:

В п.4.2. приведены результаты второй части работы алгоритма ОМІ, предназначенного для одновременной реализации коррекции искажений интенсивности ДВИ и сегментации головного мозга на типы тканей (белое вещество, серое вещество и спинномозговая жидкость).

Поскольку общедоступной базы данных сегментированных по ДВИ изображений головного мозга человека на данный момент не существует, то в качестве истинной сегментации была принята сегментация, выполненная вручную рентгенологом-экспертом (рисунок 8). На следующем этапе проводилось деформируемая регистрация ДВИ с Т₁ВИ для обеспечения согласованности данных. Затем полученные ДВИ подавались на вход алгоритма ОМІ

$$DSC = \frac{2 \sum_{s \in S} TP_s}{\sum_{s \in S} (2TP_s + FN_s + FP_s)}, \quad (19)$$

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 .

Необходимо было выяснить, какое количество итераций работы алгоритма приводит к наиболее корректному результату с точки зрения анатомии (рисунок 9). Всего было проведено 10 идентичных экспериментов с данными каждого пациента из выборки. Анализ полученных результатов проводили на основе общепринятых статистических методов в программном пакете OriginPro. Согласно критерию Колмогорова-Смирнова все выборки оказались распределёнными ненормально ($p < 0,05$). Для проведения первичной оценки статистической значимости различий DSC на разных уровнях итерации между зависимыми выборками с ненормальным распределением использовался дисперсионный анализ на основе критерия Фридмана ($p < 0,05$), а в качестве более детальной оценки статистической значимости – непараметрический критерий Вилкоксона. 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 $l = 33$ ($DSC = 0,83$ ($0,81 - 0,85$)) является наименьшим уровнем итераций алгоритма, позволяющим получить наиболее корректную автоматическую сегментации.

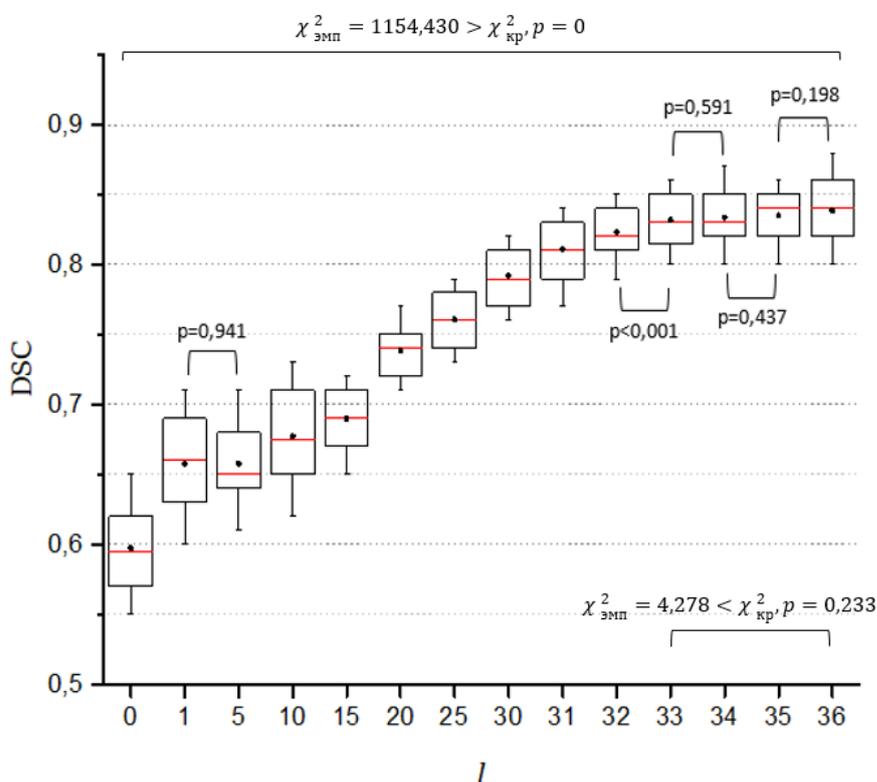


Рисунок 9 – Коэффициент DSC для разных уровней итерации l алгоритма сегментации
Примечание. Точкой обозначено среднее значение DSC, красной линией – медиана DSC.
 Для упрощения на рисунке скобкой с уровнем статистической значимости p отмечены только

схожие выборки, а также продемонстрировано различие между 32 и 33 уровнями итерации. Для всех остальных выборок $p < 0,001$.

В п.4.3. описана реализация инструмента оценки динамических изменений измеряемого коэффициента диффузии, коррелирующего с плотноклеточностью в опухоли [6]. В ходе работы было выявлено, что реализация подобного инструмента на данном этапе 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, возникает 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. 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. Несмотря на необходимость такого функционала, он не был полноценно ранее реализован ни в одном DICOM-viewer(e).

П. 4.4. посвящён анализу изменения характеристики областей белого вещества головного мозга при воздействии ионизирующего излучения. 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 некопланарными 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.

Таким образом, для исследования было отобрано 10 пациентов. В рамках стандартного протокола лучевого лечения данной группе пациентов были выполнены топометрические 1,5 Тл МРТ (T_1 ВИ с контрастным усилением, T_1 ВИ, T_2 ВИ и FLAIR), ДВИ (ИКД рассчитывалось) и КТ. 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, номинальное значение b -фактора и другие. Для этого рассматривалось процентное изменение Δ ИКД в вокселе относительно уровня ИКД до начала лучевого лечения.

В работе также исследовалось 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. Для каждого ДВИ со значением $b = 1000 \text{ с/мм}^2$ были сгенерированы изображения с $b = 500 \text{ с/мм}^2$ и $b = 3000 \text{ с/мм}^2$.

Все изображения ДВИ и ИКД были предварительно обработаны с целью коррекции искажений и шумоподавления с использованием разработанных алгоритмов, описанных во 2 главе. Исследуемая область включала все белое вещество за вычетом планируемого объёма опухоли (PTV). Каждому вокселю из области белого вещества головного мозга было поставлено в соответствие два параметра: 1) значение ДИКД, %; 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 (рисунок 10). Согласно критерию Колмогорова-Смирнова, все 54 выборки для 6 интервалов доз были распределены нормально. Также был проведён статистический анализ различий между изменениями ДИКД между временными интервалами. Проверка гипотезы о равенстве средних выборочных величин была проведена с использованием t -критерия Стьюдента для зависимых выборок. Результаты исследования представлены на рисунке 11.

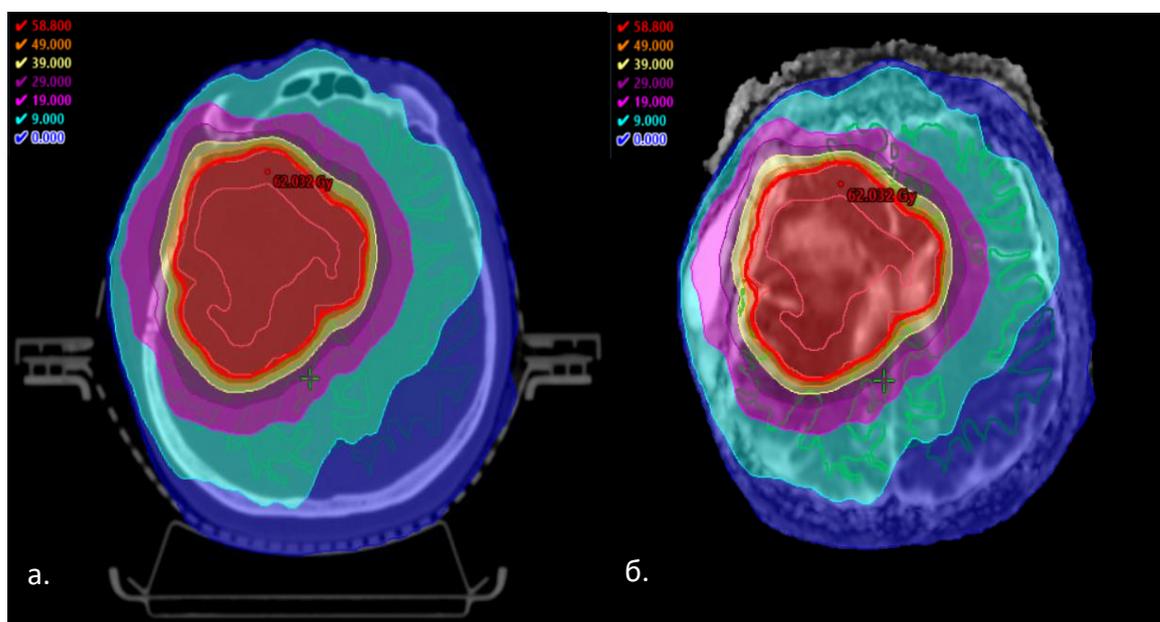


Рисунок 10 – Иллюстрация расчётной схемы: дозовое распределение на срезе компьютерной томографии (а) и пространственном распределении измеряемого коэффициента диффузии (б) с контуром белого вещества (тёмно-зелёный контур) для пациента с глиобластомой
Примечание. В левом верхнем углу изображений а и б представлено цветовое обозначение уровней дозы распределения согласно указанным интервалам.

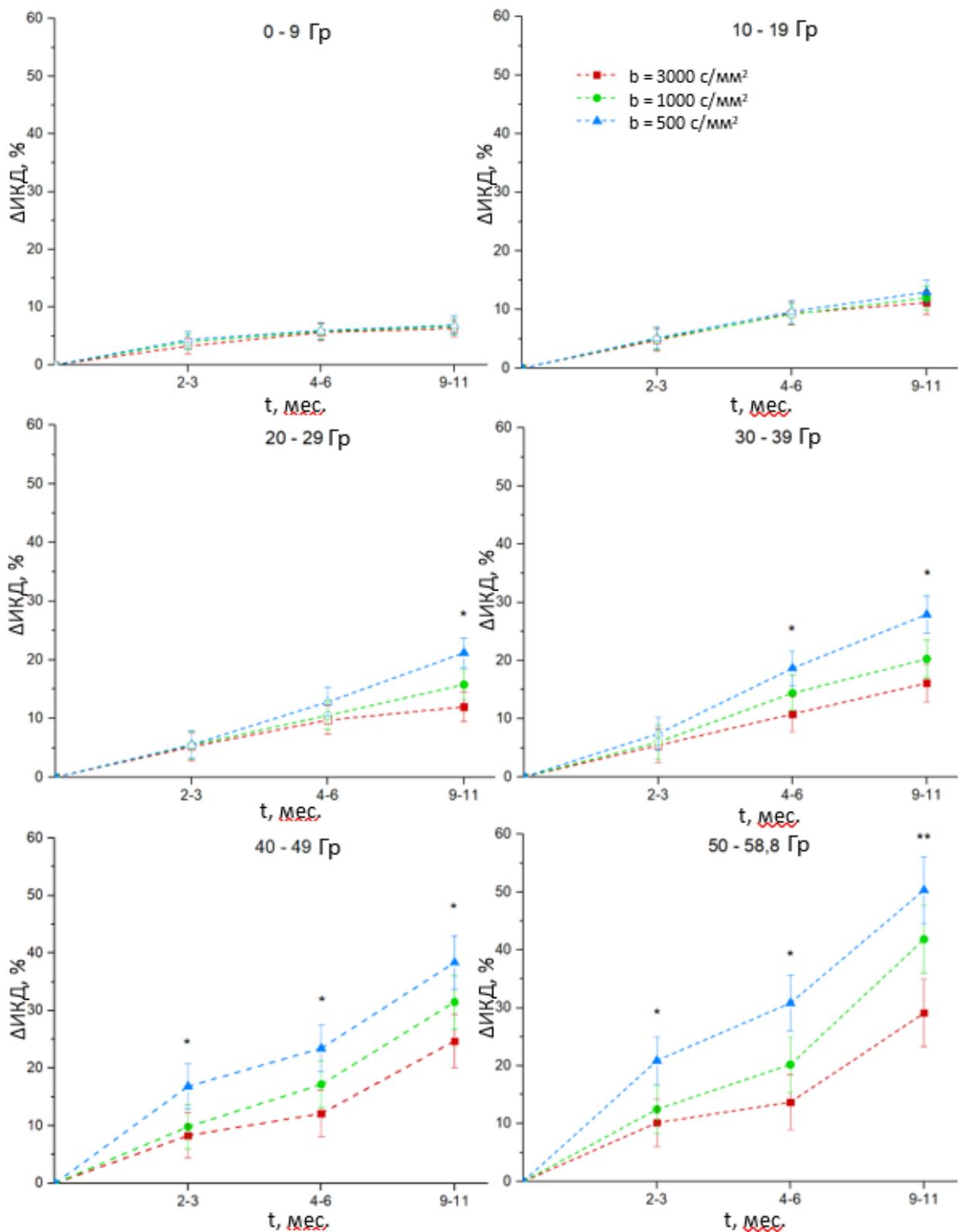


Рисунок 11 – Процентное изменение измеряемого коэффициента диффузии по сравнению с уровнем до лучевого лечения для разных интервалов доз и значений b -фактора. На графике приведены средние значения и стандартная ошибка среднего ($\bar{X} \pm m$)

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 – ** – $p < 0,01$, * – $p < 0,05$.

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. Для вокселей, получивших более 30 Гр, реакция прослеживалась в период от 4 до 6 месяцев. Эти данные потенциально могут быть связаны с тем, что спустя именно 6 месяцев после фракционированной радиотерапии у 50 – 90 % нейроонкологических пациентов отмечаются когнитивные нарушения. В позднем же периоде (9 – 11 месяцев) реакция белого вещества 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, при которой описываются изменения в белом веществе головного мозга [2]. Необходимо отметить, что доза в 10 Гр (16,7 % – изо дозовая 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 для обеспечения снижения нагрузок на функционально значимые зоны с потенциалом уменьшения нейрокогнитивных последствий.

В целях первичной оценки значимости различий Δ ИКД для разных значений b -фактора использовался дисперсионный анализ (метод ANOVA, Analysis of Variation). Для выборок 20 – 29 Гр (9 – 11 месяцев), 30 – 39 Гр (4 – 6, 9 – 11 месяцев), 40 – 49 Гр и 50 – 58,8 Гр (все временные периоды) было показано, что 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. 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 3. Для выборок, помеченных * и ** на рисунке 11, ИКД с низким значением b -фактора демонстрировали более высокие значения изменений Δ ИКД, 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. К ограничениям данного анализа 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, что будет учтено в будущих исследованиях.

Таблица 3 – 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.

В заключительной части диссертации изложены основные результаты и **выводы** о проделанной работе:

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 ААРМ 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/мм^2), стандартным (1000 с/мм^2) и низким (500 с/мм^2) значениями *b*-фактора достигла 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.

Приложение к диссертации содержит программные коды некоторых элементов описываемых алгоритмов, а также акт внедрения результатов работы.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

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**; 0,1 п.л. / 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**; 0,2 п.л. / 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**; 1,4 п.л. / 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**; 1,4 п.л. / 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; 0,2 п.л. / 50 %).

5. Antipina, N.A. Evaluation and comparison of dosimetric parameters for CyberKnife and Novalis stereotactic radiotherapy of brain tumours / N.A. Antipina, **К.А. Уразова**, A.S. Kuznetsova, A.V. Golanov // Journal of radiosurgery and SBRT. — 2017. — Vol.5, №1.—P. 119–119 (Scopus, SJR = 0,280, Q3; 0,2 п.л. / 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; 0,2 п.л. / 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; 1,2 п.л. / 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; 1,8 п.л. / 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; 0,2 п.л. / 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; 1,0 п.л. / 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; 1,1 п.л. / 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 (0,1 п.л. / 80 %).

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 (0,2 п.л. / 90 %).

14. **Pomozova, K.A.** Diffusion data of magnetic resonance tomography for diagnostics and stereotactic radiotherapy of intracranial pathology / **К.А. Pomozova**, G.E. Goralachev, 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 (0,1 п.л. / 90 %).

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 (0,3 п.л. / 80 %).

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 (0,3 п.л. / 80 %).

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 (0,3 п.л. / 80 %).

18. **Уразова, К.А.** Использование диффузионных данных магнитно-резонансной томографии в задачах радиотерапии / **К.А. Уразова**, Г.Е. Горлачев, 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 (0,4 п.л. / 80 %).

Список цитируемой 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/anticancer.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. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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.